

## Keratoplastie Transfixiante : Résultats Anatomiques Et Fonctionnels

Dr Y.Zouhair, Pr. B. Allali, Dr I.Morsli, Dr A. Idrissi, Dr S. Belaaroussi,  
Pr L. El Maaloum, Pr A. El Kettani, Pr K. Zaghloul  
(Service Ophtalmologie pédiatrique, Hôpital 20 Aout 1953 Casablanca)  
Corresponding Author: Dr Y.Zouhair

---

**Résumé :** Introduction : La kératoplastie transfixiante est une intervention qui consiste à remplacer une cornée altérée de pleine épaisseur. Elle permet d'améliorer de manière importante la vision des patients ayant une malvoyance d'origine cornéenne. Elle nécessite un suivi régulier et attentif à long terme. L'Objectif de notre étude est d'évaluer les résultats anatomiques et fonctionnels des patients greffés en fonction de leur pathologie cornéenne initiale.

**Patients et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective qui a porté sur 152 patients ayant bénéficié d'une kératoplastie transfixiante au sein du service d'ophtalmologie pédiatrique de l'hôpital 20aout de Casablanca durant une période de 8 ans allant de janvier 2010 à Décembre 2017. Etude des différentes indications et des résultats anatomiques et fonctionnels.

**Résultats :** L'âge moyen était de 35,66 ans avec une légère prédominance féminine. La principale pathologie cornéenne ayant motivé la réalisation d'une kératoplastie transfixiante était le kératocône stade IV chez 51 yeux (40 %). L'acuité visuelle initiale était inférieure à 1/10 dans la quasi-totalité des cas (92%). Concernant le suivi post opératoire, le recul moyen était de 29 mois avec des extrêmes de 1 mois à 5 ans, le Délai de réépithélialisation de 12 jours en moyenne et un retard de cicatrisation chez 30yeux Les principales complications étaient l'hypertonie oculaire, la néovascularisation et la menace du rejet du greffe. L'acuité visuelle post chirurgie variait de 1/10 a10/10 avec une moyenne de 3-5/10ème et l'astigmatisme post opératoire était de 5 dioptries en moyenne.

**Discussion :** Les principales indications de la kératoplastie transfixiante sont les Kératopathies bulleuses, les Kératocônes, le Rejet de greffe, et les séquelles des pathologies infectieuses. Dans la littérature la plupart des études ont conclu que le rejet du greffe était la complication la plus fréquente. Les meilleurs résultats concernent principalement les greffes opérées sur kératocône. Dans la majorité des études, l'acuité visuelle post opératoire était supérieure à 1/10 ce qui rejoint notre série. L'astigmatisme kératométrique post opératoire est le principal facteur limitant la récupération visuelle, était de 2 à 3 dioptries dans la plupart des études sauf dans la série de LIM ET AL qui était de 5 dioptries ce qui concorde avec notre étude.

**Conclusion :** Les résultats de la kératoplastie transfixiante sont bons à condition de bien évaluer l'indication opératoire, et d'assurer une surveillance post opératoire étroite et régulière, afin d'améliorer le pronostic visuel.

---

Date of Submission: 27-08-2018

Date of acceptance: 09-09-2018

---

### I. Introduction

La kératoplastie transfixiante est l'une des plus fréquentes des greffes de tissu et transplantations d'organes (1). Elle consiste à remplacer un disque cornéen central de pleine épaisseur. La première indication opératoire en est la kératopathie bulleuse de l'aphake et du pseudophake (2, 3, 4). La greffe de cornée est pourtant une intervention relativement simple, peu coûteuse comparée aux transplantations d'organes. Les résultats en termes de survie du greffon sont souvent excellents en parallèle d'un suivi attentif, rapproché et régulier du patient, mais ils varient suivant les indications (1).

Nous rapportons l'expérience du service d'ophtalmologie pédiatrique de Casablanca dans les kératoplasties transfixiantes en insistant sur les différentes indications et les résultats anatomiques et fonctionnels.

#### Patients et méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective de 152 patients ayant bénéficié d'une kératoplastie transfixiante au service d'ophtalmologie pédiatrique de l'hôpital 20 Août 1953 de Casablanca durant une période de 8 ans allant de Janvier 2010 à Décembre 2017. Les patients sélectionnés selon le score de priorité pour greffe de cornée sur une liste déjà établie

A noter que la majorité des patients ont été greffés par des greffons importés des états unis et qui étaient au niveau de la banque d'organes de Marrakech, seulement quelques patients avaient bénéficié d'un greffon de mort encéphalique. Tous nos patients avaient leur consultation pré-anesthésique préalable.

**Technique chirurgicale :**

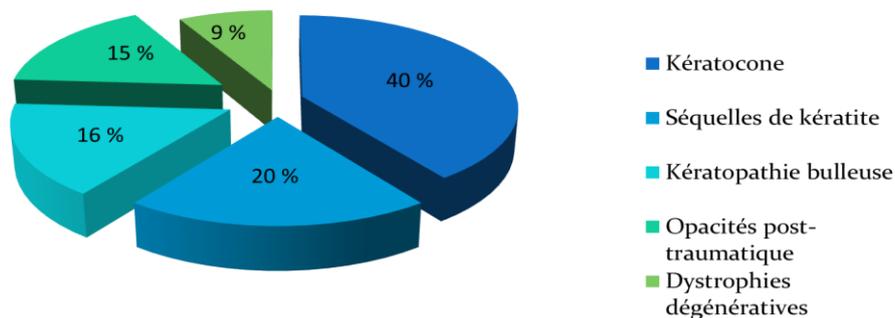
L'intervention était pratiquée sous anesthésie générale chez tous les patients. L'antibioprophylaxie, ainsi que la décontamination de la peau et de la surface oculaire, sont réalisées comme au cours de la chirurgie de la cataracte. Le premier temps de l'intervention est la trépanation du greffon. L'ensemble de l'équipe chirurgicale une technique de greffe identique ou la trépanation du greffon a été réalisé par voie endothéliale. Le greffon était centré sur un bloc de Téflon concave maintenu par un système d'aspiration. Le diamètre du greffon était surdimensionné de 0,25 mm par rapport au diamètre prévu de trépanation du lit receveur. Le centre de la cornée réceptrice était marquée et la trépanation était réalisée au trépan de Hanna, puis complétée aux ciseaux de Katzin. Le greffon était suturé par des points séparés au Monofilament 10/0 après marquage. Toutes les cornées trépanées ont été soumises à un examen anatomopathologique et les liquides de conservation à un examen parasitologique et mycologique ainsi que bactériologique.

Les paramètres étudiés :

Le profil épidémiologique, la nature de l'atteinte initiale, l'acuité visuelle préopératoire, les suites post-opératoires et les résultats anatomiques et fonctionnels en postopératoire.

**Résultats :**

L'âge des patients variait entre 4 et 87 ans, avec une moyenne de 35,66 ans. Le sexe féminin prédominait légèrement avec 52% contre 48 % d'homme, donc le sexe ratio est de 0,95. Les indications de keratoplastie étaient : kératocône stade IV chez 61 yeux (40%), des séquelles de kératites chez 30 yeux (20 %), des kératopathies bulleuses chez 24 yeux (16%), des opacités post-traumatiques chez 23 yeux (15%), et des dystrophies dégénératives chez 14 yeux (9%).

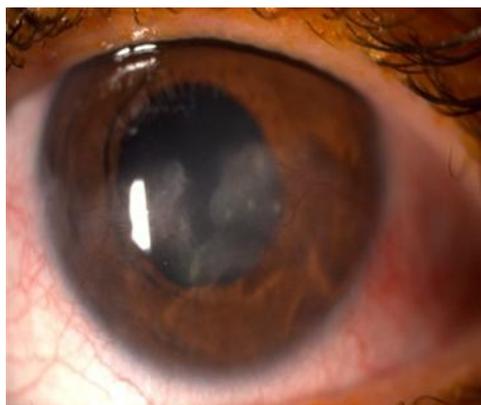


**Graphique 1 :** répartition des différentes indications de greffe de cornée dans notre série.



**Fig. 1 :** Séquelles de kératite

**Fig. 2 :** Kératocône stade IV



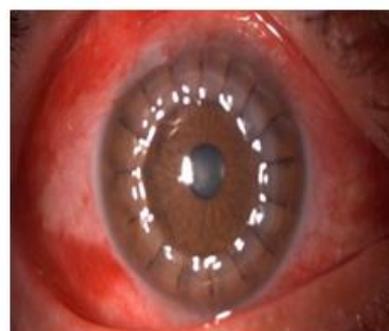
**Fig. 3 :** Opacité post-traumatique

L'acuité visuelle initiale était inférieure à 1/10<sup>ème</sup> dans 139 yeux soit 91,5% des cas, et entre 1 et 3/10<sup>ème</sup> dans 8,5% des cas.

On avait réalisé une kératoplastie seule dans 119 yeux (78,29%), tandis que 33 yeux avaient bénéficié d'une chirurgie combinée (fig. 4) (Greffe de cornée + chirurgie de cataracte avec implantation d'un implant chambre postérieure).



**Fig. 4 :** Kératoplastie avec implant chambre Postérieure.



**Fig. 5 :** Kératoplastie simple

Le suivi postopératoire était régulier et rigoureux avec un recul moyen de 29 mois et des extrêmes entre 1 mois et 60 mois.

La réépithélialisation était acquise entre 2 et 120 jours avec une moyenne de 12 jours, il y avait un retard de cicatrisation dans 34 yeux (22,3%).

Sur le plan évolutif, la survenue d'une néovascularisation sur greffon était en premier chez 21,7% des cas, l'hypertonie oculaire chez 13,81%, le rejet de greffe dans 13,81% des cas et le rejet définitif dans 3,94%, 5,92% des patients avaient présenté un abcès du greffon.

Complications	Nombre d'yeux	Pourcentage
Néovascularisation	33	21,7%
Hypertonie oculaire	21	13,81%
Rejet de greffe	21	13,81%
Rejet de greffe définitif	6	3,94%
Abcès du greffon	9	5,92%
Endophtalmie	3	1,97%

**Traitement des complications :**

- La néovascularisation : on avait procédé à l' injection de 25mg/ml d'anti-VEGF en injection sous-conjonctivale à raison de 0,1ml après une anesthésie topique en regard des néovaisseaux cornéens ; avec contrôle de la régression de ces derniers jugée sur les photographies de LAF.

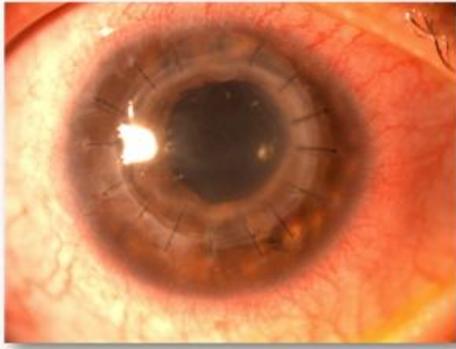


Fig.6 : Nœovaisseaux du greffon sur 4 quadrants

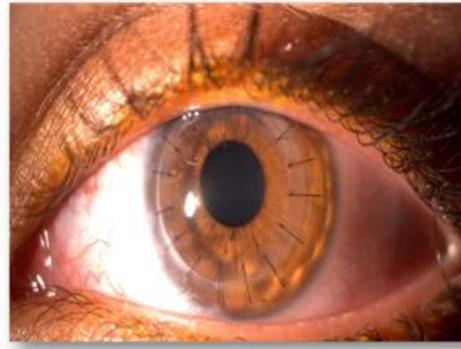


Fig7 : Régression totale des nœovaisseaux 6 semaines après injections sous conjonctivales d'anti-VEGF.

- L'hypertonie oculaire : elle était soit initiale en post-opératoire immédiat traité par inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie générale, et parfois perfusion de Mannitol. Lorsque l'hypertonie persistait, les patients ont été mis sous traitement par voie locale avec une monothérapie ou parfois une bithérapie en cas d'échec thérapeutique. Dans le cas d'hypertonie oculaire persistante, un suivi régulier avec champ visuel et OCT papillaire était assuré par l'équipe responsable de ces patients.
- Rejet de greffe : une prise en charge immédiate avait été entreprise chez ces patients surtout qu'ils étaient à chaque consultation bien orienté sur les signes alarmants suites auxquels ils doivent consulter en urgence ; la plupart d'entre eux ont été hospitalisé avec traitement général par 3 bolus de corticoïdes, corticothérapie par voie locale à raison d'une goutte horaire, ainsi que des injections sous conjonctivales de corticoïdes retard (Célestène\*). La majorité des patients ont bien évolué cliniquement avec une récupération totale ou partielle de leurs acuité visuelle. Seul 6 yeux qui ont évolué vers un rejet définitif.
- Abscess du greffon : après éventuel prélèvement pour étude bactériologique, parasitologique et mycologique ; là aussi un traitement d'attaque avait été mis en place à base d'antibiothérapie systémique et de préparations de collyres fortifiées. L'évolution était variable selon l'agent responsable et la localisation de l'abcès.

#### Acuité visuelle post-greffe :

On avait une acuité visuelle qui variait entre 1/10<sup>ème</sup> et 10/10<sup>ème</sup>, 58% des patients présentaient une acuité visuelle supérieure à 3/10<sup>ème</sup> et le reste avaient une acuité entre 1/10<sup>ème</sup> et 3/10<sup>ème</sup>.

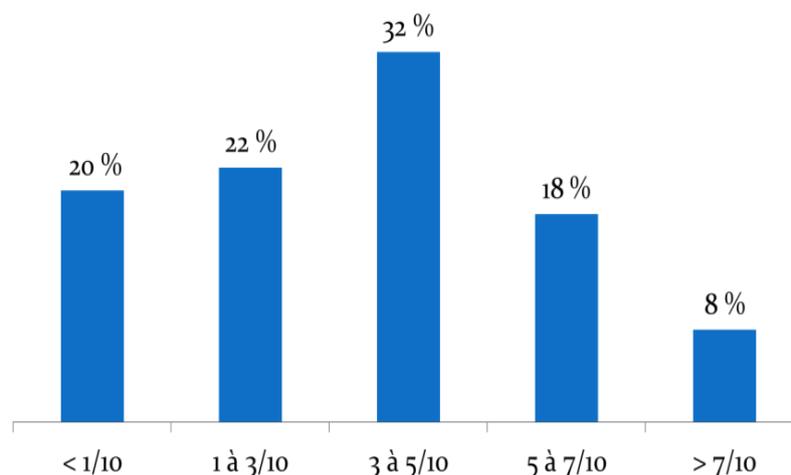
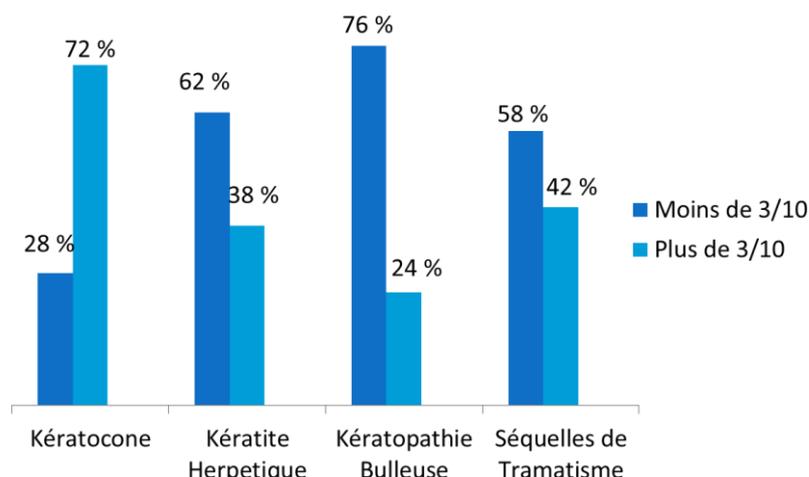


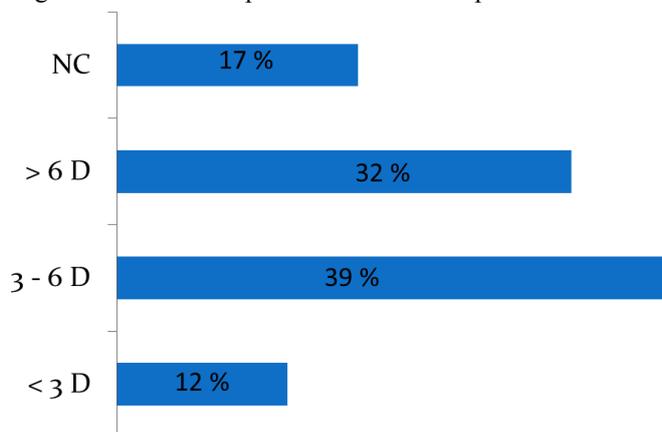
Fig. 8 : acuité visuelle après kératoplastie transfixiante pour les différents patients de l'étude



**Fig. 9 :** Gain visuel en fonction de la pathologie initiale.

**Astigmatisme post-opératoire :**

La moyenne de l'astigmatisme chez nos patients était de 5 dioptries.



**Fig. 10 :** Pourcentage de l'astigmatisme selon les valeurs en dioptries

**II. Discussion**

La kératoplastie transfixiante est l'une des plus réussies des transplantations tissulaires disponibles et couramment utilisés (5). La prévalence de la cécité cornéenne varie d'un pays à l'autre, le résultat de la greffe de cornée varie selon différents spectres de maladies de la cornée dans chaque pays (6,7).

Les kératopathies bulleuses représentent 20 à 50 % des indications opératoires, les kératocônes 10 à 30 %, la pathologie infectieuse (séquelles de kératites interstitielles, kératites bactériennes, virales, fongiques et parasitaires) 10 à 20 %, la dystrophie de Fuchs environ 10 %, les échecs de kératoplastie 5 à 10% (1, 2, 3, 4). Une chirurgie de la cataracte, associée à une kératoplastie, est indiquée à chaque fois qu'une pathologie cornéenne nécessitant une kératoplastie s'accompagne d'une opacification du cristallin, entraînant par elle-même une baisse de la vision. La pathologie cornéenne la plus fréquente dans cette indication est la dystrophie de Fuchs, suivie par les séquelles de kératite interstitielle. La chirurgie de la cataracte peut être réalisée dans le même temps que la kératoplastie (triple procédure), ce qui a l'avantage de ne faire subir au patient qu'une seule intervention (8).

Les indications dans notre série sont proche de celles de la littérature à savoir la kératopathie bulleuse dans 16% contre 10,8% chez Qing Pan (5) et 21% chez Rahman (9), les kératopathies post-traumatiques dans 15% contre 21,2% chez Qing Pan ; le kératocone vient en premier dans notre étude avec 40% des cas contre seulement 24% chez Rahman et 13,8% chez Qing Pan. Les séquelles de kératites virales représentaient 20% dans notre étude et 24,1% chez Qing Pan alors que la petite série de Limaïem avait 31,4% (10).

L'âge moyen de nos patients était plus jeune par rapport aux autres séries avec 35,66 ans versus 46,3 chez Limaïem (10) et 56,7 ans chez Rahman (9).

	R. Limaiem et al (2009)	I Rahman et al (2009)	Qing Pan et al (2012)	Notre série (2017)
<b>Nombre de patients</b>	35	263	203	152
<b>Âge moyen</b>	46.3 ans	56.7 ans	41.5 ± 16.8 ans	35,66 ans
<b>Kératopathie bulleuse</b>	-	21 %	10.8%	16 %
<b>Post traumatique</b>	2,8 %	-	<u>21.2 %</u>	15 %
<b>Kératite virale</b>	<u>31,4 %</u>	4 %	24.1%	20 %
<b>Kératocône</b>	-	<u>24 %</u>	13.8%	<u>40 %</u>

**Fig. 11** : Comparaison des données épidémiologiques et des indications par rapport aux autres auteurs (5,9,10).

Les complications post-greffe ont été décrites dans différentes séries avec des pourcentages proche des nôtres, l'hypertonie oculaire représentait 13,81% et respectivement 17,7% et 18% dans les études de Qing Pan et Rahman (5, 9) ; le rejet de greffe dans 13,81% des cas versus 32,5% et 21% dans les études de Qing Pan et Rahman (5, 9) ; l'infection du greffon dans 5,92% des patients alors qu'elle est de 8% chez Rahman et 14,3% chez Limaiem (10).

	R. Limaiem et al (2009)	I Rahman et al (2009)	Qing Pan et al (2012)	Notre série (2017)
<b>Hypertonie oculaire</b>	11,4 %	18 %	17.7 %	13, 81%
<b>Rejet de greffe</b>	20 %	21 %	32.5 %	13,81 %
<b>Infection du greffon</b>	14.3 %	8 %	-	5,92 %

**Fig. 12** : Comparaison des pourcentages des complications par rapport aux autres études (5, 9, 10)

En effet, il existe deux complications majeurs et redoutables, ce sont le rejet et l'hypertonie oculaire. Leur bonne gestion va permettre d'améliorer le pronostic.

Pour le rejet du greffon, sur 60000 greffes réalisées chaque année au monde (11, 12), 30% des yeux opérés subiront au moins un épisode de rejet, selon Khoudadoust la fréquence du rejet varie en fonction de la vascularisation de la cornée du receveur et elle peut arriver à 65% pour une cornée fortement vascularisée, et d'après Saphiro et al, la fréquence peut atteindre 40% chez les receveurs à haut risque (12, 13). Le traitement repose sur la corticothérapie par voie locale et/ou générale. En cas de rejet, la corticothérapie topique doit être reprise ou intensifiée avec des instillations très fréquentes et peut être complétée par des injections latérobulbaires ou sous-conjonctivales (1). L'adjonction d'une corticothérapie systémique (méthylprednisolone par voie intraveineuse en flashes sur 3 jours, prednisone per os à 1 mg/kg/24 h) est indiquée en cas de signes de gravité : précocité durejet, sévérité de l'inflammation, importance de l'atteinte endothéliale, absence de réponse à la corticothérapie locale et receveur à haut risque de rejet (14). Globalement, le taux d'efficacité du traitement du rejet est supérieur à 50%. Ce protocole thérapeutique a été entrepris chez les patients chez qui on avait diagnostiqué le rejet et on avait une bonne évolution clinique chez la plupart d'entre eux.

L'hypertonie oculaire est la deuxième cause d'échec des kératoplasties transfixiantes. Elle est favorisée par les antécédents d'hypertonie, la présence d'un implant de chambre antérieure ou d'un implant suturé à la sclère, l'aphakie, les goniosynéchies, l'inflammation postopératoire, la corticothérapie. Elle est source de neuropathie optique glaucomateuse et d'une perte cellulaire endothéliale. Il faut noter qu'un greffon anormalement clair et fin le lendemain d'une kératoplastie traduit habituellement une hypertonie (1). La

correction de l'hypertonie fait appel à une diminution des collyres corticoïdes (par exemple remplacement de la dexaméthasone par de la fluorométholone), la prescription de collyres hypotonisants (bêtabloquant, inhibiteur de l'anhydrase carbonique...), la prescription d'acétazolamide per os, voire la chirurgie filtrante (trabéculéctomie avec ou sans antiméiotique, sclérectomie profonde, valve de dérivation de l'humeur aqueuse) ou la cyclodestruction (cyclophotocoagulation au laser YAG-néodymium, cyclocryoapplication) (15).

L'astigmatisme est la principale source de limitation de l'acuité visuelle après kératoplastie transfixiante chez les patients dont le greffon est clair et qui ne présentent pas de pathologie maculaire (1).

En effet, l'importance de l'astigmatisme (valeur du cylindre) et son irrégularité limitent la meilleure acuité visuelle corrigée. L'astigmatisme géant complique environ 10 % des greffes de cornée (16).

Auteur	Année	Astigmatisme postopératoire
<b>Notre série</b>	2017	5 ± 2,01
H. Sagnières et al	2007	3.77 ± 1.77
Javadi et al	2005	3.4 ± 1.8
Szczotka-Flynn et al	2004	3.57 ± 1.8
Lim et al	2004	5.07 ± 2.19
Liu et al	2003	3
Jonas et al	2002	3.86 ± 2.66
Lim et al	2000	4 ± 3
Brierly et al	2000	2.67 ± 2.04
Olson et al	2000	2.76 ± 1.99
Ruhsurm et al	1999	3.57 ± 1.37

**Fig. 14 :** Tableau comparatif des astigmatismes post-greffe de cornée (17,18, 19)

Dans notre étude, l'astigmatisme rejoignait celui obtenu dans la série de Lim et al avec 5 ± 2,01 un peu élevée par rapport aux autres séries qui variait aux alentours de 3 ± 2. (Fig. 14).

La récupération visuelle est souvent difficilement prévisible après kératoplastie (1). Si l'on excepte les patients ayant une pathologie maculaire sévère, l'acuité visuelle postopératoire est influencée par l'acuité visuelle préopératoire du patient, la pathologie initiale et l'état du cristallin, l'existence d'un glaucome, la nécessité d'une vitrectomie peropératoire et l'astigmatisme postopératoire. La récupération visuelle est très progressive et l'acuité visuelle peut s'améliorer au cours des 2 ou 3 premières années suivant l'intervention. Globalement, une bonne acuité visuelle (> 5/10) est obtenue chez 50 à 70 % des patients ayant un greffon clair, alors que 10 à 20 % de ceux-ci ont un résultat décevant (acuité visuelle < 1/10) (2, 20).

L'acuité visuelle post-greffe était inférieure à 1/10ème chez 20% des patients dans notre série versus 30,5% dans la série de Qing Pan, elle était supérieure à 5/10ème dans 26% des cas et 35% chez Qing Pan. (Fig. 13)

	R. Limaiem et al	Qing Pan, et al	Notre série
Année	2009	2012	2017
acuité visuelle Pré-opératoire			
< 1/10	94%	86%	93,70%
acuité visuelle Post-opératoire			
< 1/10	74%	30,50%	20%
≥ 1/10	25,70%	1/10-5/10 : 34,5 % > 5/10 : 35 %	80%

**Fig. 13 :** Tableau de comparaison des résultats fonctionnels entre les différentes études. A noter que les meilleurs résultats concernent principalement les greffes opérés sur kératocone (21).

En conclusion, Les résultats de la kératoplastie transfixiante sont bons à condition de bien évaluer l'indication opératoire, d'assurer une surveillance post opératoire étroite et régulière. Une démarche de qualité dans toutes les étapes est nécessaire pour améliorer le pronostic visuel. Cependant, elle est de plus en plus remplacées par la greffe endothéliale et la greffe lamellaire antérieure profonde.

### Bibliographie

- [1]. V Borderie, L Laroche, B Delbosc, M Montard. Kératoplastie transfixiante ; *ENCYCLOPÉDIE MÉDICO-CHIRURGICALE* 21-206-A-10
- [2]. Borderie VM, Scheer S, Touzeau O, Védie F, Carvajal-Gonzalez S, Laroche L. Donor corneal tissue selection before penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 1998 ; 82 :382-388
- [3]. Leibowitz HM, Moore TE. Keratoplasty. In : *Corneal disorders. Clinical diagnosis and management*. Philadelphia : WBSaunders, 1998 : 842-869
- [4]. Price FW, Whitson WE, Collins KS, Marks RG. Five-year corneal graft survival. A large, single-center patient cohort. *Arch Ophthalmol* 1993 ; 111 : 799-805
- [5]. Qing Pan, Xiuyi Li and Yangshun Gu , Indications and outcomes of penetrating keratoplasty in a tertiary hospital in the developing world, *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2012; 40: 232–238
- [6]. Dandona L, Naduvilath TJ, Janarthanan M, Ragu K, Rao GN. Survival analysis and visual outcome in a large series of corneal transplants in India. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 726–31.
- [7]. Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 214–21.
- [8]. Borderie V, Touzeau O, Laroche L. Intérêt de l'implantation dans le sac capsulaire au cours de l'intervention combinée kératoplastie transfixiante et chirurgie de la cataracte. *J Fr Ophtalmol* 1997 ; 20 : 200-206
- [9]. I Rahman1, F Carley1, C Hillarby2, A Brahma1 and A B Tullo1, Penetrating keratoplasty: indications, outcomes, and complications; *Eye* (2009) 23, 1288–1294
- [10]. R. Limaiem & al, Therapeutic penetrating keratoplasty: indications and results in Tunisia; *JFO* 2009, 32, 551-557
- [11]. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Surv Ophtalmol* 2007; 52: 375-96.
- [12]. E. Guilbert, L. Laroche, V. Borderie. Le rejet de l'allogreffe de cornée; *Journal français d'ophtalmologie* (2011) 34, 331-348
- [13]. Khodadoust AA. The Allograft rejection: the leading cause of late graft failure of clinical corneal grafts. In: Porter R, Knight J, editors. *Corneal Graft Failure*. Amsterdam: Elsevier; 1973. P 151-167.
- [14]. Hill JC. The mechanism and management of corneal graft rejection. Amsterdam : Kluger, 1996
- [15]. Ayyala RS, Pieroth L, Vinals AF, Goldstein MH, Schuman JS, Netland PA et al. Comparison of mitomycin C trabeculectomy, glaucoma drainage device implantation, and laser neodymium: YAG cyclophotocoagulation in the management of intractable glaucoma after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 1550-1556
- [16]. Touzeau O, Borderie V, Carvajal-Gonzalez S, Védie F, Laroche L. Astigmatisme après kératoplastie transfixiante. Analyse vidéo-kératoscopique sur une série de 60 greffes. *J Fr Ophtalmol* 1997 ; 20 : 680-688
- [17]. H. Sagnières & al ; Acuité visuelle un et deux ans après kératoplastie transfixiante; *JFO*, 2007, 30, 5, 465-473
- [18]. Donshik PC, Cavanaugh HD, Boruchoff SA, Dohlman CH. Posterior subcapsular cataracts induced by topical corticosteroids following keratoplasty for keratoconus. *Ann Ophtalmol*, 1981; 13:29-32
- [19]. Lois N, Wong D. Pseudophakic retinal detachment. *Surv Ophtalmol*, 2003; 48: 467-87
- [20]. Lass JH, Musch DC, Gordon JF, Laing RA. The Corneal Preservation Study Group. Epidermal growth factor and insulin in corneal preservation. Results of a multi-center trial. *Ophthalmology* 1994 ; 101 : 352-359
- [21]. N Al-Yousuf, I Mavrikakis, E Mavrikakis, S M Daya- Penetrating keratoplasty: indications over a 10 year period; *Br J Ophthalmol* 2004;88:998–1001

Dr Y.Zouhair <sup>2\*</sup>, Keratoplastie Transfixiante : Résultats Anatomiques Et Fonctionnels. "IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS) 13.5 (2018): 23-30