



**RABM**

*SABC*

# REVUE ALGÉRIENNE DE BIOLOGIE MÉDICALE

ALGERIAN JOURNAL OF MEDICAL BIOLOGY

المجلة الجزائرية للبيولوجيا الطبية

N°1- Octobre 2024

E-ISSN : 2992-2062



- Dysfonction thyroïdienne chez les sujets adultes diabétiques.  
**Pr S. Hatri**
- Place du récepteur soluble de la transferrine dans le diagnostic de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique  
**Pr A. Otmane**
- Profil en auto-anticorps et étude des gènes IRF5, STAT4, PTPN22, CD226 dans la sclérodémie systémique  
**Dr K. Saidani**

Revue scientifique semestrielle publiée par la Société Algérienne de Biologie Clinique



[www.rabm.sabc-dz.org](http://www.rabm.sabc-dz.org)



[rabm@sabc-dz.org](mailto:rabm@sabc-dz.org)



# Revue Algérienne de Biologie Médicale

## Algerian Journal of Medical Biology

### المجلة الجزائرية للبيولوجيا الطبية

#### Comité Editorial

- **Directeur de la publication**
  - Pr IMESSAOUDENE Belaid
- **Rédactrice en Chef**
  - Pr. OTMANE Amel
- **Comité de Rédaction**
  - Pr ZENATI Akila
  - Pr MAKRELOUF Mohamed
  - Dr MEHNI Mohamed El Hadi
  - Pr RAAF Nabil
  - Pr BASSAID Adila
  - Dr SAIDANI Khalissa
  - Dr NECHAR Maya
  - Dr BOUFEDJI Djazia
  - Dr AMMOUR Wissam



#### Comité Scientifique

- Pr ZENATI Akila
- Pr IMESSAOUDENE Belaid
- Pr MAKRELOUF Mohamed
- Pr. OTMANE Amel
- Dr MEHNI Mohamed El Hadi
- Pr RAAF Nabil
- Pr BASSAID Adila
- Dr SAIDANI Khalissa
- Dr NECHAR Maya
- Dr BOUFEDJI Djazia
- Pr DJIDJIK Réda
- Pr OULD BESSI Nadia
- Dr EL MEHDAOUI Meriem
- Pr BENAÏSSA S.
- Pr FRIGAA Isam
- Pr HATRI Sihem
- Dr SAIDANI Khalissa
- Pr MOHAMEDI D.
- Pr METATLA S.
- Dr FIALA S.
- Dr AMMOUR Wissam

#### Bureau exécutif SABC

- **Président** : Pr IMESSAOUDENE Belaid
- **Présidente d'honneur** : Pr ZENATI Akila
- **Secrétaire général** : Pr MAKRELOUF Mohamed
- **Secrétaire général adjoint** : Dr MEHNI Mohamed El Hadi
- **Vice-présidente** : Pr OTMANE Amel
- **Vice-présidente** : Dr AMMOUR Wissam
- **Trésorier** : Pr RAAF Nabil
- **Trésorier adjoint** : Dr KADI Achène
- **Membre** : Dr GHEZAL Houria
- **Membre** : Pr BASSAID Adila
- **Membre** : Dr NECHAR Maya
- **Membre** : Dr SAIDANI Khalissa





## DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

- Pr IMESSAOUDENE Bélaïd

## RÉDACTRICE EN CHEF

- Pr. OTMANE Amel

## COMITÉ DE RÉDACTION

- Pr ZENATI Akila
- Pr MAKRELOUF Mohamed
- Dr MEHNI Mohamed El Hadi
- Pr RAAF Nabil
- Pr BASSAID Adila
- Dr SAIDANI Khalissa
- Dr NECHAR Maya
- Dr BOUFEDJI Djazia
- Dr AMMOUR Wissam

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

- Pr ZENATI Akila
- Pr IMESSAOUDENE Bélaïd
- Pr MAKRELOUF Mohamed
- Pr. OTMANE Amel
- Dr MEHNI Mohamed El Hadi
- Pr RAAF Nabil
- Pr BASSAID Adila
- Dr SAIDANI Khalissa
- Dr NECHAR Maya
- Dr BOUFEDJI Djazia
- Dr AMMOUR Wissam
- Pr DJIDJIK Réda
- Pr OULD BESSI Nadia
- Dr EL MEHDAOUI Meriem
- Pr BENAÏSSA S.
- Pr FRIGAA Isam
- Pr HATRI Sihem
- Dr SAIDANI Khalissa
- Pr MOHAMED D.
- Pr METATLA S.
- Dr FIALA S.

- **Président :** Pr IMESSAOUDENE Belaid
- **Président d'honneur :** Pr ZENATI Akila
- **Vice-président :**
  - Pr OTMANE Amel
  - Dr AMMOUR Wissam
- **Secrétaire général :**
  - Pr MAKRELOUF Mohamed

## TABLE DES MATIÈRES

**P.4** Editorial

Pr Imessaoudene

### Mises au point

**P. 5** Histoire de la biologie en Algérie

Pr A. Zenati

### Articles originaux

**P. 13** Dysfonction thyroïdienne chez les sujets adultes diabétiques

Pr S. Hatri

**P. 21** La toxoplasmose chez la femme enceinte et le nouveau-né, du dépistage au traitement.

Pr S. Benaïssa

**P. 29** La Place du récepteur soluble de la transferrine dans le diagnostic de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique

Pr A. Otmane

**P. 41** Profil en auto-anticorps et étude des gènes IRF5, STAT4, PTPN22, CD226 dans la sclérodémie systémique

Dr K. Saidani

**P. 50** Antibiogramme direct sur flacon d'hémoculture : étude de la concordance avec l'antibiogramme conventionnel et du bénéfice rendu

Pr D. Boufedji

**P. 61** Dépistage des infections fongiques superficielles chez les patients diabétiques suivis au CHU Mustapha

Pr A. Bassaid

### Cas clinique

**P. 73** Transfusion-induced hemoglobinose C in a beta-thalassemic major patient: a case report

Dr M. Nechar

**P. 78** Instructions aux auteurs

**P. 80** Agenda des manifestations liés à La Biologie Médicales

## BUREAU DE LA SABC

- **Secrétaire général adjoint :**
  - Dr MEHNI Mohamed El Hadi
- **Trésorier :** Pr RAAF Nabil
- **Trésorier adjoint :** Dr KADI Achène
- **Asseseurs :**
  - Pr BASSAID Adila
  - Dr GHEZAL Houria
  - Dr NECHAR Maya
  - Dr SAIDANI Khalissa

## Éditorial

Chers membres de la Société Algérienne de Biologie Clinique, chers collègues

C'est avec un immense plaisir et une grande fierté que je vous adresse ces mots, à l'occasion du lancement du premier numéro de notre toute nouvelle revue. En tant que président de la Société Algérienne de Biologie Clinique, je suis honoré de partager ce moment historique avec chacun d'entre vous.

Cette revue éditée par la Société Algérienne de Biologie Clinique (SABC) à Alger, est le fruit de l'engagement et de la passion de notre communauté, reflète notre dévouement commun à l'avancement de la biologie clinique en Algérie. Notre objectif est de créer une plateforme d'échange et de partage du savoir, mettant en lumière les travaux innovants de nos chercheurs et cliniciens, tout en favorisant la collaboration et le développement professionnel.

Le paysage de la biologie clinique évolue rapidement, et nous sommes témoins de progrès extraordinaires dans notre discipline. À travers cette revue, nous visons à promouvoir la recherche de pointe, les meilleures pratiques cliniques et l'éducation continue. Nous espérons également offrir une tribune aux jeunes chercheurs et praticiens, encourageant ainsi l'émergence de nouvelles idées et de nouvelles perspectives.

Les contributions variées présentes dans ce numéro inaugural illustrent la diversité et l'excellence de notre communauté. Des articles de recherche novateurs aux études de cas stimulants, en passant par les revues de la littérature, chaque contribution reflète l'engagement de notre société envers l'excellence scientifique et médicale.

En conclusion, je tiens à exprimer ma gratitude envers tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce projet. Merci à nos auteurs, évaluateurs, éditeurs et membres du comité éditorial pour leur dévouement et leur expertise. Ensemble, nous sommes en train de bâtir quelque chose d'extraordinaire.

Je vous invite à parcourir les pages de ce premier numéro avec enthousiasme et à contribuer activement aux futures éditions de notre revue. C'est ensemble que nous façonnons l'avenir de la biologie clinique en Algérie.

Bien à vous,

Le Président de la Société Algérienne de Biologie Clinique  
Professeur BELAID IMESSAOUDENE

## Mises au point

### Histoire de la Biologie Médicale en Algérie

History of Medical Biology in Algeria

**Akila Zenati**

Professeure Hospitalo-Universitaire de Biologie Clinique.

#### Introduction :

Le Concept Biologie concerne, dans ce contexte, l'exploration des malades. A ce titre, avant son individualisation autant que spécialité, la biologie était exercée par tout médecin qui était « omnisavant et omnipraticien ». De ce fait, l'approche de l'histoire de la biologie ne saurait être autre que celle de la pratique médicale.

La pratique de la Médecine en Algérie, existait depuis longtemps (dès le III<sup>e</sup> siècle avant JC) comme l'attestent nombre d'usages et de documents.

A partir du IV<sup>e</sup> S jusqu'au V<sup>e</sup> S, l'enseignement médical était assuré à Hippone et à Madaure. La formation s'étendait sur 5 ans entre théorie et pratique.

Les malades étaient logés, nourris et soignés gratuitement dans les établissements de santé. Pour les malades ne pouvant se déplacer, les médecins accouraient à leurs chevets. C'était une médecine essentiellement naturaliste. Les médecins en exercice étaient alors en contrepartie exonérés des charges publiques et bénéficiaient du titre d'archiatre (médecin officiel de la famille royale).

#### I- Pratique Médicale avant 1830

##### 1- Les arabes

Au VII<sup>e</sup> S, avec l'avènement de l'Islam en Afrique du Nord, le spiritualisme musulman prit le relais.

Les médecins s'inspirèrent alors du coran et de la sunna pour établir une médecine toujours naturaliste, basée sur l'hygiène de vie individuelle et communautaire et les mesures de prophylaxie.

L'enseignement médical était délivré au sein des médersas, en référence aux œuvres de grands auteurs musulmans tels qu'Ibn Sina, Ed Dimachki, Ibn Rochd et IbnTofail.

Les médersas étaient financées par les habous (waqf). Les soins étaient dispensés dans de nombreux hôpitaux d'envergure avec un personnel qualifié de médecins naturalistes, d'infirmiers et de pharmaciens.

##### 2- Les Ottomans

Après l'arrivée des frères Berbarousse en 1516 et jusqu'en 1830, « 3 types de médecine » ont été exercés en Algérie, selon la population bénéficiaire.

- La médecine populaire destinée à la population indigène était exercée principalement dans les Zaouaias, et sous une tente les jours de marché. La médecine était appelée Hakim. C'est une médecine naturelle avec les plantes médicinales recueillies localement.
- La médecine turque dont bénéficiaient les dignitaires turcs, les janissaires et les navires militaires, était sous la responsabilité du chirurgien chef appelé Bech-Djerrah = amin, les médecins basés au siège du gouverneur, la Djenina, actuel CHU de Bab El Oued (BEO).  
La médecine turque avait à sa disposition une grande pharmacie centrale (médicaments, plantes médicinales et prothèses).
- La médecine dite européenne dispensée aux captifs en grande partie européens, était exercée au niveau des hôpitaux érigés dans les bagnes.

Les équipes soignantes se composaient de prêtres, de médecins, d'infirmiers et de domestiques, dont beaucoup étaient des captifs.

#### II- Pratique Médicale 1830 à 1962

La pratique médicale au début de la colonisation française (130 ans) a débuté par un système hospitalier militaire selon la présence des troupes et/ou des colons.

Les médecins militaires devaient faire face à différentes maladies endémiques puis aux épidémies importées par les vagues de militaires et de colons.

Des hôpitaux militaires étaient ouverts aux fonctionnaires, aux colons et aux autochtones.

Il y en avait 38 en 1845 dont :

- En 1830 : l'hôpital du Dey à Alger actuel CHU BEO. C'est le 1<sup>er</sup> hôpital militaire par réaménagement de la maison de plaisance, appelée Jardin du Dey Hussein Pacha.

Par la suite ont été créés les hôpitaux suivants :

- En 1832 l'hôpital d'Oran.
- En 1835 les hôpitaux de Douéra et Mostaganem
- En 1837 les hôpitaux de Guelma et de Constantine
- En 1843 : 22 hôpitaux dont 15 dans l'Algérois, 05 en Oranie et 01 dans le Constantinois
- En 1854 a eu lieu l'inauguration de l'hôpital Mustapha Pacha 1<sup>er</sup> hôpital civil
- En 1920 ont vu le jour 21 hôpitaux et hospices civils

Ces hôpitaux s'adressaient en quasi-totalité aux européens.

Les populations autochtones étaient soignées par des infirmeries indigènes, et continuaient à faire appel à la médecine populaire traditionnelle.

Du point de vue enseignement, les 1<sup>ers</sup> cours ont été dispensés en 1832 dans la 1<sup>ère</sup> école de médecine militaire sise au pavillon mauresque – Jardin du dey actuels DG et services administratifs du CHU de BEO. Le cours inaugural a été assuré par Dr Stephanopoli, pharmacien major, chargé de l'enseignement de la physiologie le lundi, mercredi et vendredi. Les 1ers cours d'anatomie descriptive étaient assurés par Dr Baudens, chirurgien. Dans cette 1<sup>ère</sup> école de médecine militaire, ont intervenu les pharmaciens et médecins les plus en vue de l'armée tel que Molinard, Guyon, Maillot, Monard, Chevreau, Desbières, Juving...

En même temps ont été créés un important jardin botanique (avec 600 plantes) et une bibliothèque très riche de 800 volumes.

Cette école a été fermée en 1836 par Clauz gouverneur d'Algérie à l'époque.

A cette occasion Dr Baudens a établi un rapport dont suit un extrait :

"L'institution d'une Ecole de Médecine à Alger n'est pas seulement un évènement utile...Abumcassis"

Après l'hôpital du dey, s'est à l'hôpital Mustapha Pacha que les cours seront donnés aux étudiants.

Le 4 Aout 1857, fut créé l'école préparatoire de médecine et de pharmacie, suite à l'insistante demande depuis 1849, de la société de médecine d'Alger et sous l'impulsion en 1854 du Dr Bertrand médecin principal de l'armée, qui en fut le directeur fondateur. Son siège était au 4 rue Caillé, une perpendiculaire à la rue Bab Azzoun.

Cette école préparatoire était "rattachée, quant aux sections d'examen dans la circonscription de la faculté de médecine et de l'école supérieure de pharmacie de Montpellier".

En 1889, un décret fut de cette école préparatoire une école de plein exercice de Médecine et de Pharmacie.

L'école s'illustre par les travaux de Battandier, Cochez, Vincent, Trolard, Trabut, Moreau, Soulié, Cange et autres.

Les professeurs avaient réussi à créer des publications telles que la Gazette Médicale de l'Algérie, Alger Médical, Bulletin Médical de l'Algérie.

A la direction se sont succédés les docteurs Texier (jusqu'en 1895), Bruch (1895-1904) et Joseph Crutillet (jusqu'en 1904). Ce dernier dirigea l'école de 1904 à 1909 et assista à sa promotion en Faculté de Médecine et de Pharmacie d'Alger.

Il en fut le 1<sup>er</sup> doyen de 1910 à 1922.

A ce moment il y'avait 100 étudiants en médecine, 16 en pharmacie et 23 pour études de sages-femmes.

En 1910, la nouvelle faculté disposait de 16 chaires magistrales : Anatomie, Physiologie, Anatomie-Pathologique et Histologie, Chimie Médicale, Hygiène et Médecine Légale, Matière Médicale, Histoire Naturelle Médicale, Pathologie Générale, Microbiologie, et Parasitologie, Clinique Obstétricale, Clinique des Maladies des Enfants, Clinique Ophtalmologique, Clinique des Maladies des Pays Chauds et des Maladies Syphilitiques et Cutanées.

Depuis, de multiples créations, modifications et/ou transformations de chaires ont été faites.

Ainsi, en 1957 cette faculté disposait de 37 chaires.

**01- Chaire d'Anatomie :**

Créée par décret du 4 août 1857, porta le nom de Chaire d'Anatomie et Physiologie puis celui d'Anatomie (décret du 5 juin 1880)

MM. TROLARD - WEBER - LEBLANC - de RIET

**02- Chaire d'Anatomie Médico-Chirurgicale et Technique Chirurgicale :**

Créée en 1957

M. BOURGEON

**03- Chaire d'Anatomie Pathologique et d'Oncologie Humaine et Comparée :**

Le décret du 4 janvier 1910 comptait une chaire d'anatomie pathologique et histologique. Par décret du 19 mars 1913, la chaire est dédoublée en chaire d'Anatomie Pathologique et Chaire d'Histologie. Par décret du 24 juillet 1944 la chaire prend le titre de chaire d'Anatomie Pathologique et d'Oncologie Humaine et Comparée

MM. POUJOL - MONTPELLIER - LAFFARGUE

**04- Chaire de Bactériologie :**

Précédemment cette chaire portait le titre de chaire de Pathologie Générale, Microbiologie et Parasitologie (créée en 1902) puis chaire de Microbiologie et Parasitologie (décret du 17 mai 1928) Microbiologie et Cryptogamie (décret du 25 février 1930). Le décret du 7 juillet 1936 transforme cette chaire en chaire de Bactériologie

MM. SOULIE - PINOY - LAIGRET - FABIANI

**05- Chaire de Botanique :**

Créée en 1946 par dédoublement de la chaire de Botanique et Matière Médicale

MM. TRABUT - ROQUES

**06- Chaire de Chimie Biologique et Médicale :**

D'abord chaire de Chimie et Pharmacie (1<sup>er</sup> août 1859). Une chaire de Chimie Médicale est créée en 1909. L'enseignement de la chimie biologique est dispensé sous forme de cours complémentaires en 1912. Par arrêté du 18 février 1920, la chaire de Chimie Médicale prend le titre de chaire de Chimie Biologique et Toxicologie transformée en chaire actuelle (décret du 12 Juillet 1930)

MM. MALOSSE - SAMBUC - MAILLARD - GIBERTON - GRANGAUD

**07- Chaire de Chimie Générale Pharmaceutique :**

Précédemment chaire de Chimie Minérale et Chimie Organique, transformée en chaire Générale Pharmaceutique et Toxicologie puis en chaire actuelle (décret du 4 mars 1952)

MM. GUILLEMARD - WUNSCHENDORFF - GRANGAUD - COLLET

**08- Chaire d'Histologie et Embryologie :**

Précédemment chaire d'Anatomie pathologique et histologie (1910) puis chaire d'Histologie (A.M. 19 mars 1910) et chaire actuelle (A.M. 25 juin 1924)

MM. BOUIN - ARGAUD - WEBER - COURRIER - BENOIT - KEHL

**09- Chaire d'Hydrologie et Climatologie :**

Créée par décret du 20 décembre 1952. L'enseignement de l'Hydrologie et de la Climatologie faisait partie de la chaire d'Hygiène qui s'appelait chaire d'Hygiène, d'Hydrologie et Climatologie

M. GIBERTON

**10- Chaire d'Hygiène et Clinique des Maladies des Pays Chauds :**

En 1880, cette chaire portait le nom de chaire d'hygiène, et de Médecine Légale. En 1919, la chaire prend le titre de chaire d'Hygiène puis devient chaire d'Hygiène, d'Hydrologie et de Climatologie (décret du 26 mai 1922). Par arrêté ministériel du 27 avril 1954, la chaire d'Hygiène et Climatologie est transformée en chaire actuelle

MM. CHASSEVANT - BENHAMOU - GIBERTON - LACROIX

**11- Chaire de Matière Médicale :**

Cette chaire portait tout d'abord le titre de chaire d'Histoire Naturelle Médicale et Matière Médicale (4 août 1857). En 1880, il y avait une chaire d'Histoire Naturelle est une chaire de Pharmacie et Matière Médicale. Le décret du 4 janvier 1910, comptait une chaire de Matière Médicale puis chaire de Botanique et Matière Médicale (décret du 17 mai 1928 et enfin la chaire actuelle

MM. BATTANDIER - HERAIL - SENEVET - FOURMENT

**12- Chaire de Médecine Légale et Médecine du Travail :**

Le décret du 1er novembre 1919 crée une chaire de Médecine Légale en dédoublement de la chaire d'Hygiène et Médecine Légale. Par arrêté ministériel du 18 juin 1947, la chaire prend le titre actuel.  
MM. GIRAUD - SIMONIN - THIQUET - MICHAUD

**13- Chaire de Parasitologie et Zoologie Médicale :**

Créée par décret du 25 février 1930

MM. PINOY - SENEVET - MANDOUL

**14- Chaire de Pharmacie Chimique et Toxicologique :**

Le décret du 4 août 1857 créait une chaire de Chimie et Pharmacie. Le décret du 5 juin 1880 une chaire de Pharmacie et Matière Médicale, le décret du 4 janvier 1910 une chaire de Pharmacie. Par arrêté ministériel du 4 mars 1952 cette chaire prend le titre actuel

MM. BATTANDIER - MUSSO - MONNET - SABON

**15- Chaire de Pharmacie Galénique :**

créée en 1957

M. STANISLAS

**16- Chaire de Physiologie :**

Créée par décret du 5 juin 1880

MM. REY - TOURNADE - MALMEJAC - CHARDON (professeur à titre personnel)

**17- Chaire de Physique Médicale :**

Créée par décret du 31 juillet 1889

MM. GUILLEMIN - DUFOUR - STROHL - PORTES - CHECHAN

**18- Chaire de Clinique Médicale :**

Instituée par décret du 4 août 1857 sous le titre de Clinique Interne. Elle devient chaire actuelle par décret du 4 janvier 1910

MM. COCHEZ - ARDIN DELTEIL - AUBRY - LEBON

**19- Chaire de Clinique de Thérapeutique Médicale :**

Créée par décret du 13 février 1939 par transformation de la chaire de Thérapeutique  
MM. LEBON - RAYNAUD

**20- Chaire de Clinique Médicale et Hygiène Infantile :**

Le décret du 4 août 1857 crée une chaire d'Accouchements, des Maladies de la Femmes et des Enfants. Le décret du 4 janvier 1910 crée une chaire de Clinique des Maladies des Enfants. Le décret du 31 juillet 1910 supprime cette chaire et crée la chaire de Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie. Le décret du 12 février 1917 crée une chaire de Clinique Médicale Infantile. Par décret du 13 août 1930, cette dernière prend le titre de la chaire actuelle

MM. CURTILLET - CRESPIEN - GILLOT - SARROUY

**21- Chaire de Clinique des Maladies Infectieuses :**

Créée par décret du 4 avril 1942

MM. BENHAMOU - THIODET

**22- Chaire de Clinique Phtisologique :**

Créée par décret du 3 février 1950

M. LEVI-VALENSI

**23- Chaire de Clinique de Dermato-Syphiligraphie :**

Précédemment chaire de Clinique des Maladies des Pays Chauds et des Maladies Syphilitiques et Cutanées (décret du 4 janvier 1910) devient chaire actuelle

MM. GEMY - BRAULT - RAYNAUD MAURICE - HADIDA

**24- Chaire de Clinique de Neuro-Psychiatrie :**

Précédemment chaire de Pathologie Générale et Médicale. Par décret du 9 Janvier 1934 elle prend le titre de chaire de Pathologie Générale et Clinique de Psychiatrie et par décret du 11 janvier 1936 celui de chaire de Clinique Psychiatrique puis devient chaire actuelle (A.M du 30 avril 1948)

MM. POROT - MANCEAUX - SUTTER

**25- Chaire d'Accouchements et Obstétricie Sociale :**

La charge de cours d'enseignement théorique des élèves sages-femmes est transformée en chaire actuelle par décret du 23 octobre 1950

MM. HOUEL - JAHIER

**26- Chaire de Clinique Chirurgicale :**

Le décret du 4 août 1857 a créé une chaire de Clinique Externe. Le décret du 4 janvier 1910 l'a transformée en chaire actuelle

MM. VINCENT - COSTANTINI - DUBOUCHER - VERGOZ

**27- Chaire de Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie :**

Créée par décret du 31 juillet 1910

MM. J. CURTILLET - LOMBARD - E. CURTILLET - LARGOT

**28- Chaire de Clinique Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Expérimentale :**

Précédemment chaire de Thérapeutique Chirurgicale créée par décret du 3 février 1950. Prend le titre actuel par arrêté ministériel du 16 septembre 1953

M. GOINARD

**29- Chaire de Clinique d'Urologie :**

Créée par transformation de la chaire de Clinique de Gynécologie (A.M. du 1er mai 1945)

M. SABADINI

**30- Chaire de Clinique Ophtalmologique et d'Ophtalmologie Intertropicale :**

Le décret du 4 janvier 1910 comportait une chaire de Clinique Ophtalmologique. Par arrêté ministériel du 26 août 1942 la chaire prend le titre actuel

MM. CANGE - TOULANT - LARMANDE

**31- Chaire de Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie :**

Enseignement assuré par une charge de cours clinique annexe puis en 1922 par un cours complémentaire. La chaire est créée par arrêté ministériel du 14 juin 1946

MM. ABOULKER - Y. LEMAITRE - CANUYT - GIRAUD

**32- Chaire de Clinique Obstétricale et Gynécologique :**

Le décret du 4 août 1857 instituait une chaire d'Accouchements de Maladies des Femmes et des Enfants. Par décret du 4 janvier 1910, la chaire devient chaire de Clinique Obstétricale. En 1922, la chaire est transformée en chaire de Clinique Obstétricale et de Puériculture du 1er Age. Enfin en 1945 (A.M. du 1er mai 1945) cette chaire devient la chaire actuelle

MM. TROLLIER - MERZ - GOINARD - ROUVIER - LAFFONT - HOUEL

**33- Chaire de Clinique Stomatologique :**

Créée par décret du 16 juillet 1957

M. PERI

**34- Chaire de Pathologie Générale et Médicale :**

Créée par décret du 28 juin 1948

M. BOULARD

**35- Chaire de Pathologie Générale Chirurgicale :**

Créée par arrêté ministériel du 17 mars 1949

MM. DUBOUCHER - VERGOZ - LIARAS

Ont été rajoutés les aménagements suivants :

- **Electro-Radiologie (1951)**
- **Chirurgie Thoracique (1955)**
- **Pédiatrie et Pneumo-Phtisiologie (1956)**
- **Maladies Nutritionnelles 1956**

**1959** : nombre d'étudiants

. 1150 Médecine

. 325 Pharmacie

. 280 Chirurgie dentaire

NB: 1942 : afflux d'étudiants métropolitains (2<sup>ème</sup> guerre mondiale)



### Université d'Alger

La Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie a bénéficié d'une structure neuve sur le "Canap d'Isly" à proximité des facultés de sciences, de lettre et de droit.

Les 04 facultés ont constitué l'Université d'Alger en 1909.

Pour ce qui est de la Recherche en Sciences Médicales, un laboratoire central d'analyse a été créé en 1852 à l'hôpital du Dey. Ces recherches concernaient l'exploitation des ressources territoriales et le développement des tentatives industrielles.

En Novembre 1880, un élève de Pasteur, Dr Alphonse Laveran découvre l'agent causal du Paludisme et émet une hypothèse sur le cycle de contamination. Cette hypothèse a été confirmée 13 ans plus tard par le médecin britannique Ronald Ross en Inde.

Pour cette découverte tous deux ont reçu en 1907 le prix Nobel de physiologie et médecine.

Le traitement du paludisme a été modifié par le médecin major Alphonse, Clément Maillot par l'utilisation de la quinine extraite de l'écorce de quinquina par les pharmaciens Pelletier et Caventou.

En 1894, à l'initiative du Dr Trolard et Soulié fut créé à l'avenue Pasteur (villa rattachée à l'Université d'Alger) l'Institut Pasteur qui avait pour mission d'assurer le traitement antirabique des personnes mordues.

En 1900, l'Institut Pasteur de Paris détacha à Alger une mission permanente, dirigée par les frères Edmond et Étienne Sergent pour vérifier les hypothèses émises par Dr A. Laveran, sur l'agent du paludisme.

Conformément aux conclusions de la mission fut créé le 31.12.1909 l'Institut Pasteur d'Algérie né de la fusion entre cette mission et l'Institut d'Alger.

Ce contrat a défini l'IPA comme "le Centre de Recherches Scientifiques d'après les méthodes pasteurienne" auquel est confié "l'étude des maladies virulentes de l'homme, des animaux et des plantes intéressant l'Algérie et les pays de l'Afrique du Nord, l'enseignement des méthodes microbiologiques, l'organisation et la direction de tous les travaux, missions et étude scientifiques se rapportant aux recherches microbiologiques ou intéressant la santé publique en Algérie"

Depuis, la direction de l'IPA fut confiée au Dr Albert Calmette de 1910 à 1912, puis au Dr Edmond Sergent de 1912 à 1962.

L'IPA a eu son 1<sup>er</sup> siège de 1894 à 1909 au boulevard "avenue Pasteur-Alger Centre".

Entre temps avec le développement des activités, ce 1<sup>er</sup> siège a été remplacé par une grande structure érigée au ruisseau face au Jardin d'Essai.

Toujours dans le domaine de la recherche, à la Faculté de Médecine d'Alger au Laboratoire de Chimie Biologique et Médicale (actuel laboratoire de biochimie), 2 rue Didouche Mourad, Dr Maillard, en 1903, a marqué son temps par d'importants travaux : plus de 150 communications et 04 ouvrages de référence ; son nom est resté associé à :

- Hémi-indigatine de Maillard
- Les phénomènes de Maillard (indigatine et indirubine)
- Le coefficient de Maillard (indice d'imperfection uréoganique)

Et bien évidemment la réaction de Maillard, "découverte dont on ne saurait trop souligner l'importance" (dixit Maillard lui-même).

La rédaction de Maillard est la principale manifestation des phénomènes de brunissement.

Elle intéresse l'industrie alimentaire et a notamment son impact sur plusieurs processus physiologiques dont le Diabète, la Lèpre, la Maladie d'Alzheimer, le Contrôle du Vieillessement, l'Opacité du Cristallin et autres.

La découverte de l'action des sucres sur les acides aminés, appelée "Réaction de Maillard "(AGE oxydation ; mutation ; vieillissement...) a valu à son auteur un rayonnement posthume universel et toujours d'actualité.

### **III- De 1962 à nos jours**

Avec le départ massif des cadres français en 1962, il n'y avait que quelques rangs magistrats algériens dont 3 biologistes et 342 praticiens entre médecins et pharmaciens.

Les activités scientifiques ont été momentanément arrêtées.

L'intérim de l'IPA a été confié au Dr Beguet jusqu'en 1963, puis la direction a été confiée au Dr R. Neil qui mènera à l'IPA son algérianisation en 1971.

En 1971, l'IPA fut érigé, par ordonnance en "Etablissement d'utilité publique sans but lucratif, doté de la personnalité civile et de l'autonomie financière" (ordonnance n°71-45 du 21 juin 1971).

Le ministre de tutelle confia sa direction au Pr. Mostefa. Benhassine qui le fera de 1971 à 1986.

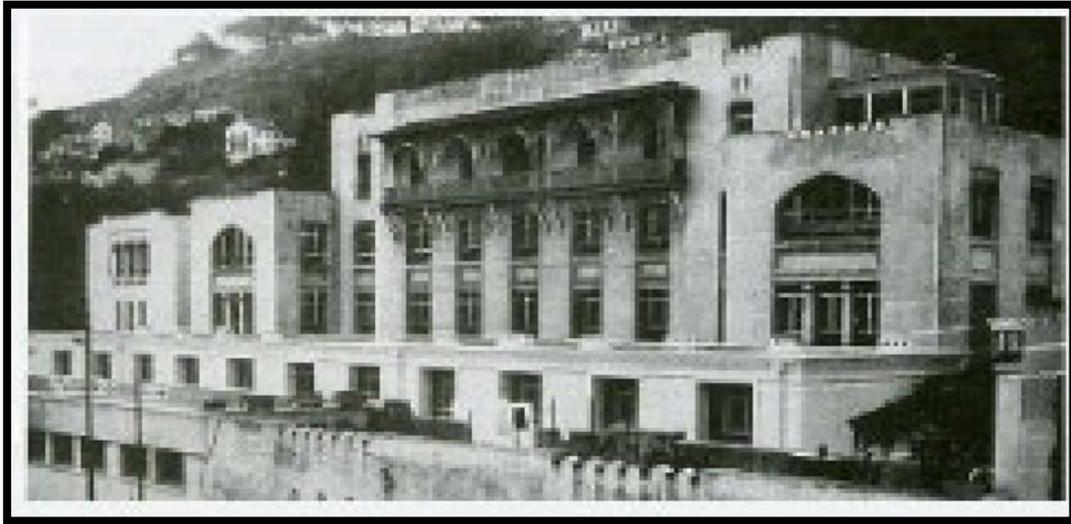
L'institut fut alors investi d'une triple mission : "Recherche et référence dans les domaines de la microbiologie, de la parasitologie et de l'immunologie, Production de sérum et vaccins à usage humain et vétérinaire, formation du personnel scientifique et technique dans ses domaines d'activité".

L'institut fait en outre partie du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) dont la coordination est assurée par l'Institut Pasteur de Paris.

Par la suite l'IPA a été dirigé tour à tour par Dr. A.Benaouda, Pr. Belkaid, Pr. M.C. Abbadi, Pr. F. Boulahbal, Pr. M. Tazir, Dr. E.H.A. Lebres, Pr. M. Mansouri, Pr. K. Kezzal, Dr. Z. Harrat, Pr. F. Derrar (actuel directeur, depuis 2020).

Depuis près de 20 ans l'IPA s'est enrichi d'une nouvelle grande structure le NIPA à Dely Ibrahim.

Concernant la formation, la recherche et l'exercice des activités de diagnostic, il y a eu un formidable développement exponentiel, avec la création de nombreuses facultés de sciences médicales, ou la pharmacie et la biologie médicale occupent une place prépondérante dans le secteur de la santé.



**Institut Pasteur d'Alger vers 1912**

### **Bibliographie.**

Documents consultés pour la rédaction de ce texte :

- site de l'université d'Alger
- site de la faculté de médecine
- site de la faculté de pharmacie d'Alger
- santé tropical : [http://www. Santé tropicale.com](http://www.Santé_tropicale.com) L.Abid "l'école de médecine d'Alger..."
- <https://www.pasteur.dz>
- <https://www.pasteur.fr>
- <https://www.medarus.org>
- [https://www.revue biologie médicale M. Simonet](https://www.revue_biologie_medicale_M.Simonet)
- [Facmed.univ-alger.dz](http://Facmed.univ-alger.dz)

## DYSFONCTION THYROÏDIENNE CHEZ LES SUJETS ADULTES DIABÉTIQUES

HATRI-SIHEM<sup>(1)</sup>, OTMANE.AMEL<sup>(2)</sup>

(1) : Laboratoire de biochimie, Hôpital central de l'armée. Alger.

(2) : Laboratoire central de l'hôpital BEO.

\*Email : [sihembio76@yahoo.fr](mailto:sihembio76@yahoo.fr)

### Résumé

**Introduction:** La coexistence du diabète et la dysthyroïdie fait évoquer une polyendocrinopathie dont les mécanismes physiopathologiques peuvent être multiples. Il a été démontré que les troubles thyroïdiens et le diabète sucré influencent l'un sur l'autre et qu'il existe une forte association entre eux, d'une part les hormones thyroïdiennes aident à la régulation du métabolisme et de la fonction pancréatique des glucides et d'autre part le diabète affecte la fonction thyroïdienne à des degrés divers.

**Objectifs :** Le but de ce travail est d'étudier l'impact du diabète type 1 et type 2 sur la fonction thyroïdienne et d'estimer la prévalence des troubles thyroïdiens chez la population diabétique et d'identifier les facteurs favorisant la survenue des troubles thyroïdiens au cours d'un diabète.

**Mots clé :** Diabète type 1 (DT1), Diabète type 2 (DT2), Dysthyroïdie.

**Matériels et méthodes :** C'est une étude descriptive analytique transversale, portant sur 60 patients atteints de diabète type 1 et type 2 au niveau des services d'endocrinologie et de diabétologie de l'Hôpital central de l'Armée (Mohammed Seghir Nakkache), sur une période de 3 mois. Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan biochimique et thyroïdien complet.

**Résultats :** La fréquence des dysfonctions thyroïdiennes sans marqueurs auto-immuns (ATPO et ATG normaux) est de 26.67% : 16 sur 60 patients diabétiques dont 5 DT1 (8.33%) et 6 DT2 (10%). La notion de l'auto-immunité thyroïdienne ; définie par un taux d'anticorps Anti-TPO et /ou Anti-TG élevés, était présente chez 10 patients soit 16.67% des cas.

**Conclusion :** Le diabète sucré et les dysfonctionnements thyroïdiens sont les deux maladies endocriniennes les plus fréquemment observés en pratique clinique dans la population adulte. Le dosage de la TSH chez les diabétiques est nécessaire pour prévenir la dysthyroïdie. D'après notre étude une association entre le diabète type 1 et type 2 et les dysthyroïdies a été observée.

### Abstract

**Introduction:** the coexistence of diabetes and dysthyroidism suggests a polyendocrinopathy with multiple pathophysiological mechanisms. It has been shown that thyroid disorders and diabetes mellitus influence each other and that there is a strong association between them on the one hand, thyroid hormones help regulate carbohydrate metabolism and pancreatic function, on the other, diabetes affects thyroid function to varying degrees.

**Objectives:** the aim of this work is to study the impact of type 1 and 2 diabetes on thyroid dysfunction and to estimate the prevalence of thyroid disorders in the diabetic population and to identify factors associated with thyroid dysfunction during type 1 and 2 diabetes in order to avoid complications.

**Keywords:** Type 1 diabetes, type 2 diabetes, dysthyroidia

**Materials and methods:** the cross-sectional descriptive analytical study concerned about 60 type 1 and 2 diabetic patients at the diabetic-endocrinology department of the HCA during the 3-month period [January March 2023], All our patients benefited from a complete biochemical workup.

**Results:** the frequency of thyroid dysfunction without autoimmune markers (a normal level of TPO and TG Antibodies) was 26.67%: 16 out of 60 diabetic patients including 5 T1DM (8.33%) and 6 T2DM (10%). Among patients with thyroid dysfunction, signs of thyroid autoimmunity, defined by a positive level of anti-TPO and/or anti-TG antibodies, were noted in 10 patients, i.e., 16.67% of cases.

**Conclusion:** Diabetes mellitus and thyroid dysfunction are the two endocrine diseases most frequently observed in clinical practice in the adult population. TSH measurement in diabetics is necessary to prevent dysthyroidism. According to our study, an association between type 1 and type 2 diabetes and dysthyroidism was observed.

### Introduction

La coexistence du diabète et la dysthyroïdie fait évoquer une polyendocrinopathie dont les mécanismes physiopathologiques peuvent être multiples.

Le diabète est un trouble de l'assimilation, l'utilisation et le stockage des glucides, se caractérisant par une hyperglycémie chronique (glycémie à jeun > 1,26 g/L ou 7 mmol/L à deux reprises ou supérieure ou égale à 2 g/L à n'importe quel moment de la journée) résultant d'un défaut de sécrétion et/ou d'action de l'insuline [1]. Cette élévation conduit à son tour à des lésions affectant plusieurs organes ou systèmes, en particulier les vaisseaux et les nerfs [2].

La population diabétique représente 10,5% de la population mondiale (selon la Fédération française des diabétiques), en Algérie la prévalence de cette maladie est estimée de 14,4% (selon le Ministère de la Santé Algérien) [3]. L'OMS prévoit qu'en 2030 le diabète soit la 7ème cause de décès dans le monde [4].

La dysthyroïdie est parmi les maladies endocriniennes les plus fréquentes [5], définie par le dysfonctionnement de la glande thyroïdienne, soit par un déficit de production des hormones thyroïdiennes (Hypothyroïdie), soit par un excès en ces hormones (hyperthyroïdie) [6].

A l'échelle mondiale, le taux de la dysthyroïdie chez la population diabétique est de 15% en Espagne [7], En Grèce est de 12,3% chez les DT2 [8].

D'après une étude réalisée au niveau de la faculté de Médecine de Tizi Ouzou, Dr Benallia et al ont trouvé que la fréquence de la dysthyroïdie était de 35.85% chez les diabétiques type 1 et 41.48% chez les diabétiques type 2 [9].

Il a été démontré que les troubles thyroïdiens et le diabète sucré influencent l'un sur l'autre et qu'il existe une forte association entre eux, d'une part les hormones thyroïdiennes aident à la régulation du métabolisme glucidiques et augmentent la sensibilité à l'insuline, des niveaux anormaux en ces hormones peuvent influencer la régulation de la glycémie et contribuer à la perturbation de la fonction pancréatique. D'autre part, le diabète affecte la fonction thyroïdienne à des degrés divers [10]. Des taux plus élevés d'insuline en circulation associés à une résistance à l'insuline ont mis en évidence un effet prolifératif sur le tissu thyroïdien, ce qui va entraîner une hypertrophie de la thyroïde et une formation accrue de nodules [11].

**OBJECTIFS :** Notre travail a été réalisé dans le but d'étudier l'impact du diabète sur la fonction thyroïdienne, d'analyser l'association entre ces deux pathologies et d'estimer la prévalence des troubles thyroïdiens chez la population diabétique type 1 et 2.

## **PATIENTS ET METHODES**

### **Population d'étude :**

Cette étude a été réalisée sur 60 patients diabétiques, dont 30 atteints du DT1 et 30 atteints du DT2.

- **Critère d'inclusion :** Les sujets adultes diabétiques type 1 et 2 dont l'âge est compris entre 17 et 77 ans
- **Critère d'exclusion :** Les femmes enceintes, les personnes avec une insuffisance rénale, hépatique et les patients cancéreux (sous chimiothérapie ou radiothérapie). Les enfants (Moins de 15 ans).

### **Lieu d'étude :**

Notre étude a été réalisée sur une période de 3 mois [janvier-mars 2023] dont le recrutement des patients a été fait au niveau des services de consultation d'endocrinologie et de diabétologie de l'Hôpital central de l'Armée (Mohammed Seghir Nakkache).

Les prélèvements sanguins ont été effectués le matin à jeun et le dosage été réalisé au niveau du laboratoire de biochimie du même hôpital.

### **Matériels :**

-2 types de tubes ont été utilisés : tube sec et EDTA.

-Micropipettes, embouts et portoirs.

- Centrifugeuse ROTOFIX 32A : pour séparer le sérum, avec une vitesse de 4000 tours/min pendant 5min.

- Congélateur : pour les dosages différés, les sérums sont congelés à -20°C.

### **Méthodes :**

Une étude descriptive analytique transversale, portait sur 60 patients diabétiques sans pathologies thyroïdiennes déclarées ou connues auparavant.

Notre population était constituée de 38 hommes (63,33%) et 22 femmes (36,67%) avec un sexe-ratio (H/F) =1,72. Le recueil des informations a été fait à l'aide d'une fiche de renseignement portant les données suivantes : des données démographiques (nom, prénom, sexe, âge), des données anthropométriques (poids, taille) et des renseignements cliniques.

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan biochimique et thyroïdien complet dont les paramètres sont dosés à l'aide des automates ROCHE, en utilisant différents principes :

- Le bilan thyroïdien : les paramètres sont dosés sur analyseur COBAS E411 en utilisant le principe de l'électrochimiluminescence, les valeurs normales des paramètres dosés sont respectivement : La TSH [0,28-4,2] ( $\mu$  UI/l). La FT4 [12-22] (pmol/l). Anticorps anti-thyroperoxydases (ATPO) [5-34] (UI/ml). Anticorps anti-thyroglobulines ATG [10-115] (UI/ml) [12]

-Le bilan glycémique : 2 automates sont utilisés, dont COBAS INTEGRA 400 pour le dosage de l'HbA1c par principe turbidimétrique et COBAS 6000 pour le dosage du glucose sanguin par principe cinétique enzymatique à l'héxokinase. Les valeurs normales sont : HbA1c [4-6] %. Le glucose sanguin [3,61-6,11] (mmol/l).[12]

- Le bilan rénal : Sur automate COBAS 6000, dont le principe colorimétrique enzymatique pour doser les paramètres (Urée, créatinine, Acide urique), et le principe colorimétrique pour le dosage des protéides ; les valeurs normales de ces paramètres : Urée [2,83-8.83] (mmol/l). Créatinine [44-124] ( $\mu\text{mol/l}$ ). AU [179-417] (mmol/l). Protéides [60-84] (g/l).[12]

-Le bilan lipidique : Sur automate COBAS 6000, en utilisant le principe colorimétrique enzymatique pour le dosage du cholestérol total (CT), les triglycérides et les fractions du cholestérol HDLc et LDLc. Valeurs normales : CT = [3,23-5,43] (mmol/l). HDLc = [0,5-1,56] (mmol/l).LDLc =[1-4] (mmol/l).TG =[0,34-2,26] (mmol/l).[12]

-Le bilan hépatique : par méthode cinétique sur COBAS 6000 on a dosé : les transaminases TGO= [5-50] (u/l). TGP= [5-50] (u/l).[12]

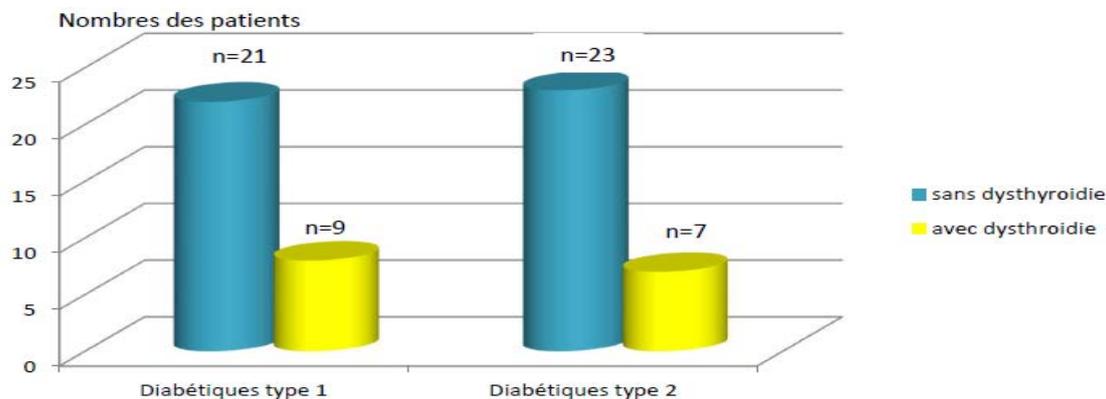
-La CRPhs est dosé sur COBAS INTEGRA 400 par le principe de turbidimétrie. Valeur normale est <6 mg/l. [12]

### Outils et tests statistiques :

- Les données ont été enregistrées sur logiciel Excel 2016, traitées et analysées à l'aide du logiciel IBM SPSS statistiques version 26 (les calculs des moyennes et des écarts type). Le test non paramétrique de khi-deux a été utilisé pour la comparaison des variables qualitatives entre les différents groupes. Pour les variables quantitatives, les distributions ont été comparées selon le test bilatéral. Le test de Pearson a été appliqué pour l'analyse des corrélations. Les tests sont considérés significatifs pour une p-value <0,05.

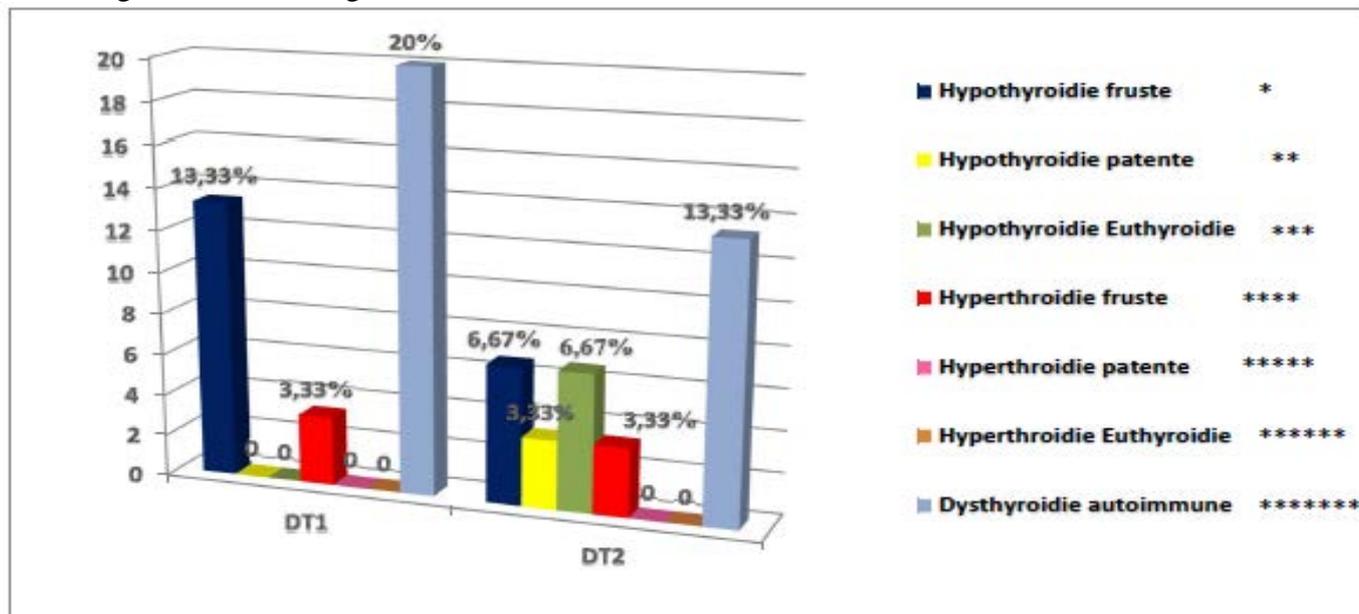
### Résultats :

Dans notre population la moyenne d'âge est de  $41,90 \pm 14,5$  ans et la moyenne de l'IMC est de  $26,17 \pm 5,023$  kg/m<sup>2</sup>.



**Figure (1) : Répartition des diabétiques avec et sans dysthyroïdie selon le type de diabète.**

- La fréquence de la dysthyroïdie était légèrement élevée, chez les DT1 (30%) que chez les DT2 (23,33%). On note une prédominance féminine chez les sujets diabétiques atteints d'une dysthyroïdie (36%) comparé aux hommes avec un pourcentage de 21%.
- 25% de nos patients diabétiques recrutés ont un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, dont 20% de ces patients obèses sont des diabétiques type 2.



•Hypothyroïdie fruste (infraclinique) si TSHus> 4 mIU/l avec une FT4 normale.  
 \*\*Hypothyroïdie patente : Si TSHus> 4 mIU/l avec une FT4 basse.[14].  
 \*\*\*Euthyroïdie avec syndrome FT4 basse Si TSHus normale et FT4 basse.[15].  
 \*\*\*\*Hyperthyroïdie fruste Si la TSHus<0.23 mIU/l avec une FT4 normale  
 \*\*\*\*\*Hyperthyroïdie patente si la TSHus<0.23 mIU/l avec une FT4 élevée [14].  
 \*\*\*\*\*Euthyroïdie Si TSHus normale et FT4 élevée [15].  
 \*\*\*\*\*Dysthyroïdie auto-immune si A-TPO>34UI/ml et/ou A-TG >115UI/ml [16].

**Figure (2) : Représentation des différents types de dysthyroïdies chez les patients diabétiques.**

- La fréquence des dysfonctions thyroïdiennes est de 26.67% : 16 sur 60 patients diabétiques, dont 9 DT1 (15%) et 7 DT2 (11,67%). Parmi les patients présentant une dysfonction thyroïdienne, une preuve d'auto-immunité thyroïdienne définie par des taux d'anticorps Anti-TPO et/ou Anti-TG élevés, est notée chez 11 patients soit 18,33% des cas.
- D'après l'analyse statistique, on a trouvé une différence significative entre les diabétiques avec et sans dysthyroïdie pour les paramètres suivants : TSH, FT4, ATPO, ATG et triglycérides (TG) avec des valeurs de P respectivement : (<0,001), (0,002), (<0,001), (0,001), (0,016). **voir tableau (1)**
- Une différence hautement significative a été trouvée entre la dysthyroïdie chez les DT1 et les DT2 pour : l'âge, la GAJ, avec une p value respectivement (p=0.001) et (p=0.024), pour la FT4 une valeur obtenue au seuil de la significativité (0,07).
- Pour le reste des données, aucune différence significative n'a été trouvée entre la dysthyroïdie chez les diabétiques type 1 et 2.
- L'analyse statistique comparative entre les DT1 avec et sans dysthyroïdie révèle une forte significativité d'ATPO avec un P value <0,001 et ATG (P<0,001).
- Chez les DT2 avec et sans dysthyroïdie : une différence significative a été constaté pour la TSH (P=0,006), FT4 (P=0,003), ATPO (P<0,001), ATG (P<0,001) et TG (P=0,032). Concernant le cholestérol total (CT) on note une valeur de p value au seuil de significativité (0,08). **[Tableau 2].**
- Une corrélation significative et positive (0<R<1) a été trouvée entre la TSH et la durée du diabète (P=0,01), les anticorps ATPO et le CT (P=0,032), les ATPO et les TG (P=0,001), les ATG et les TG (P=0,007).
- Une corrélation négative et significative (-1<R<0) a été trouvé entre : la FT4 et les TG (P=0,04), la FT4 et le CT (P=0,03) **[Voir tableau 3]**

**Discussion :**

On a noté une prédominance féminine chez les diabétiques avec dysthyroïdie, ce qui est en accord avec les résultats de plusieurs études, selon Zhu et al, la dysthyroïdie est une pathologie qui touche préférentiellement les femmes avec un ratio F/H=2/1[13].

La répartition des patients diabétiques (DT1 et DT2) atteints d'une dysthyroïdie a montré que 62.5% de nos patients ont un âge > 40 ans avec une différence hautement significative ( $P=0,001$ ) entre les DT1 et DT2 avec dysthyroïdie qui correspond aux résultats de l'étude indienne de Kumar KD et al montrant que la fréquence de la dysthyroïdie augmente avec l'âge [14].

L'étude de Valeix et al 2004 a montré qu'il y a une diminution de la fonction thyroïdienne avec l'âge qui résulte d'une sécrétion insuffisante des HT (T3 et T4) circulantes dans le sang, et une augmentation de la TSH avec l'âge [15].

Dans notre étude, la moyenne de la durée de diabète chez les patients diabétiques avec dysthyroïdie était plus élevée que celle des diabétiques sans troubles thyroïdiens. On a trouvé une corrélation positive et significative entre la TSH et l'ancienneté du diabète ( $p=0.01$  ;  $R=0.33$ ), ce résultat rejoint celui de Nederstigt et al qui ont trouvé que pour chaque augmentation d'âge de diabète plus de 10 ans, la fréquence de l'hypothyroïdie augmente de 4.6% (avec  $p=0.0001$ ) [16].

Bien que l'hérédité joue un rôle important dans la survenue de la dysthyroïdie, l'association [dysthyroïdie auto-immune/DT1] a été reconnue comme une variante d'APS3 (auto-immun poly endocrine syndrome) [17]. Ce qui est en accord avec nos résultats dont 15% des DT1 et 10% des DT2 avec dysthyroïdie avaient des antécédents familiaux : 6.67% ont des antécédents des maladies thyroïdiennes et 18.37 % ont des antécédents de maladie auto-immune MAI (Vitiligo, maladie cœliaque, PR, lupus érythémateux), ce qui rejoint aussi l'étude de Hanukoglu et al qui a montré que le risque des MAI est accru chez les parents des patients atteints du DT1, 8% des parents du premier degré ont des MTAI et 6% ont la maladie coeliaque [18].

Nous avons analysé également les paramètres du bilan thyroïdien selon le type du diabète, et on a trouvé une fréquence de dysthyroïdie plus élevée chez les diabétiques type 1 (30%) avec une prédominance d'hypothyroïdie fruste (13,33%) et 3,3% hyperthyroïdie fruste.

Chez les diabétiques type 2 (23,33%), on a trouvé 6,67% hypothyroïdie fruste, 3,33% patente et 6,67% euthyroïdie. 3,33% hyperthyroïdie fruste. Nos résultats rejoignent ceux de l'enquête transversale réalisée au niveau du CHU d'Oran : une prévalence d'hypothyroïdie a été remarquée (23,3%) contre (2,6%) d'hyperthyroïdie [19].

Nos résultats ont montré que les patients atteints de dysthyroïdie auto-immune représentent 18.33% de la population étudiée. La fréquence de cette dysthyroïdie auto-immune est prédominante chez les DT1.

D'après Perros et al, la positivité des ATPO a été reportée chez 38% des patients DT1, ils se sont révélés prédictifs du développement de l'hypothyroïdie clinique et subclinique [20,21], et que l'association de diabète de type 1 à une thyroïdopathie auto-immune s'intègre dans le cadre du syndrome de polyendocrinopathie auto-immune (PEAI) de type IIIa selon la classification de Newfeld [21]. De plus, Ghawil et al ont documenté que 23.4% des sujets libyens DT1 avaient des ATPO positifs et 7% avait des ATG positifs [22].

D'après notre étude les anticorps ATPO et ATG étaient présents dans 20 % des patients DT1. La prévalence de ces auto-anticorps (AAT) chez les DT2 était moins marquée 13,33% avec une prédominance féminine ( $H/F=0,25$ ). Une différence hautement significative a été trouvée entre les DT1 avec et sans dysthyroïdie ( $P=0,001$ ), même constat pour les DT2 avec et sans dysfonction thyroïdienne ( $P=0,001$ ). Ce résultat est en accord avec l'étude de Kochkar. R et al [23].

En fait, la raison de l'incidence des MAI relativement élevée chez la femme n'est pas claire, mais on sait que les hormones sexuelles peuvent modifier les réponses immunitaires. Les femmes produisent généralement plus d'anticorps après une réponse immunitaire que les hommes, et un excès d'œstrogènes a été observé chez certaines patientes atteintes de lupus érythémateux systémique. Une forte liaison de l'association de ces deux MAI avec le système Human Leukocyte Antigen (HLA) est cependant notable avec les haplotypes DR3-DQ2 essentiellement, et à moindre degré avec DR4-DQ8 [24].

La dysfonction thyroïdienne peut impacter le contrôle glycémique, l'hyperglycémie observée au cours du diabète peut avoir des effets négatifs sur la fonction thyroïdienne : diminution du pic nocturne de TSH, altération de la réponse de la TSH à la stimulation par la TRH et d'autre part en réduisant la conversion de T4 en T3. Ce mécanisme suggère que le diabète peut prédisposer au dysfonctionnement de la thyroïde [25].

Il est bien connu que les patients diabétiques atteints d'hyperthyroïdie connaissent une aggravation de leur contrôle glycémique et il a été démontré que la thyrotoxicose précipite l'acidocétose diabétique chez les sujets diabétiques [25]. Comme pour l'hypothyroïdie, le métabolisme du glucose est également affecté via plusieurs mécanismes, un taux réduit de production de glucose dans le foie est observé dans l'hypothyroïdie [26] et

explique la diminution des besoins en insuline chez les patients diabétiques hypothyroïdiens. Les épisodes hypoglycémiques récurrents sont les signes avant-coureurs du développement de l'hypothyroïdie chez les patients atteints de diabète de type 1 et le remplacement par des hormones thyroïdiennes a réduit les fluctuations de la glycémie, comme l'ont démontré Leong et al [27].

Un bilan lipidique perturbé avec un taux élevé de TG a été marqué chez 3 patients diabétiques avec une dysthyroïdie (18.75%), parmi eux 02 malades étaient des diabétiques de type 2 avec une hypothyroïdie et 01 était diabétique de type 1 avec dysthyroïdie auto immune. Aucune hypertriglycéridémie n'a été trouvée chez les diabétiques sans dysthyroïdie.

Toutefois, Nos résultats montrent la présence de corrélation négative entre la FT4 et les TG ( $R = -0.267$  ;  $p = 0.04$ ) et entre FT4 et CT ( $R = -0.278$  ;  $p = 0.031$ ).

Zang et al suggèrent que l'élévation de CT et TG peut être due à la diminution de l'activité des récepteurs LDL. La HMG-CoA étant une enzyme limitant la vitesse de synthèse du cholestérol, la TSH pourrait réduire la phosphorylation de l'HMG-CoA par l'action de l'AMPc [28].

L'analyse des corrélations révèle l'absence d'une relation entre le bilan thyroïdien (TSH, T4 et T3) et le reste du bilan lipidique (HDL-C ; LDL-C). Ceci est en accord avec les travaux de Sharma et al réalisés chez des patients avec une dysthyroïdie notant l'absence de corrélations entre les hormones thyroïdiennes T3 et T4 et les paramètres lipidiques [29]. Par contre, le travail d'O'Brien et al a montré que les taux sériques de cholestérol total et de LDL-C augmentent d'environ 30 % chez les patients atteints d'hypothyroïdie [30].

### Conclusion :

Le diabète et la dysthyroïdie sont deux endocrinopathies fréquentes dans les services d'hospitalisation en Algérie. Les troubles thyroïdiens touchent préférentiellement les femmes et sont en relation étroite avec l'âge. L'ancienneté du diabète influence la survenue de la dysfonction thyroïdienne et que les troubles thyroïdiens sont en relation avec l'hérédité dont nos résultats ont montré que les patients avec dysthyroïdies présentaient des antécédents de troubles thyroïdiens ainsi que des maladies auto-immunes.

Un bilan lipidique perturbé est fréquemment noté chez les sujets diabétiques avec dysfonction thyroïdienne et que l'hypothyroïdie augmente le risque d'une hypertriglycéridémie.

Le diabète s'installe généralement avant le dysfonctionnement thyroïdien ce qui nécessite l'obligation du dosage de la TSH en pratique clinique chez les patients diabétiques afin de prévenir le développement d'une dysthyroïdie.

Les thyroïdites auto-immunes, concernent en moyenne 30 % des patients diabétiques de type 1. Elles se développent souvent de façon silencieuse d'où la nécessité d'une surveillance accrue et d'un dépistage régulier pour permettre une prise en charge précoce.

### Tableau (1) : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients diabétiques avec ou sans dysfonction thyroïdienne.

	Diabétiques avec Dysthyroïdie	Diabétiques sans Dysthyroïdie	P value
N	16	44	/
Sexe	8H/8F (sexe ratio =1)	30H/14F (sexe ratio =2,14)	NS
Age (ans)	44±15,971	41,14±14,049	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,27±5,215	26,131±5,013	NS
Durée du diabète (année)	10,75±8,881	7,61±6,683	NS
ATCD MAI	4	56	NS
ATCD Dysthyroïdie	11	49	NS
Dyslipidémie positive	5	55	NS
GAJ (mmol/l)	10,038±4,922	10,016±5,090	NS
HbA1c<7(%)	6,268±0,602	6,4±0,47	NS
HbA1c≥7(%)	9,487±2,367	9,089±1,897	NS
TSH (µ UI/l)	4,189±3,264	1,909±0,993	<0,001
FT4(pmol/l)	14,547±3,491	17,210±2,436	0,002
ATPO (UI/ml)	43,36±35,77	5,423±3,491	<0,001
ATG (UI/ml)	119,02±146,749	10,486±2,379	0,001
HDL (mmol/l)	1,107±0,303	1,169±0,4	NS
LDL (mmol/l)	2,631±0,952	2,477±0,802	NS
CT (mmol/l)	4,371±1,075	4,136±0,879	NS
TG (mmol/l)	1,470±0,7	1,094±0,438	0,016
CRPhs (mg/l)	3,566±4,199	4,122±6,272	NS

IMC : index masse corporelle/ATDC MAI : antécédent de maladie autoimmune/GAJ : glycémie à jeun/CT : cholestérol total/TG : triglycérides

**Tableau (2) : Comparaison entre les caractéristiques cliniques et biologiques des patients diabétiques type1 et type 2 avec ou sans dysfonction thyroïdienne.**

	DT1 avec dysthyroïdie	DT1 sans dysthyroïdie	P value	DT2 avec dysthyroïdie	DT2 sans dysthyroïdie	P value
N	9	21	/	7	23	/
Sexe	5H/4F (sexe ratio =1,25)	17H/4F (Sexe Ratio=4,25)	NS	3H/4F (sexe ratio =0,75)	13H/10F (Sexe Ratio=1,3)	NS
Age (ans)	32,25±10,49	31,5±8,9	NS	57,29±10,904	50,52±11,22	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,87±5,84	22,36±2,83	NS	28,331±4,341	29,599±3,888	NS
Durée du diabète (année)	11,38±9,334	6,86±6,685	NS	8,29±7,931	9±7,268	NS
ATCD MAI	2	28	NS	2	28	NS
ATCD Dysthyroïdie	7	23	NS	4	26	NS
Dyslipidémie positive	3	27	NS	2	28	NS
HbA1c<7(%)	6,79±0,084	6,024±0,68	NS	6,275±0,403	6,445±0,449	NS
HbA1c≥7(%)	10,235±2,571	9,333±2,024	NS	8,15±0,925	8,577±1,594	NS
GAJ (mmol/l)	13,122±5,17	12,47±5,929	NS	7,14±1,898	7,479±2,282	NS
TSH (µ UI/l)	3,58±2,84	2,13±1,377	NS (0,06)	4,54±3,946	1,902±1,0332	0,006
FT4(pmol/l)	16,001±1,656	17,291±2,475	NS	1,768±4,543	17,053±2,424	0,003
ATPO (UI/l)	34,226±33,136	5,25±1,172	<0,001	38,727±41,854	5,57±1,897	<0,001
ATG (UI/ml)	16,1±83,33	10,112±85,577	<0,001	172,861±196,384	11,0569±3,023	<0,001
HDL (mmol/l)	1,216±0,352	1,25±0,452	NS	0,98±0,230	1,075±0,3206	NS
LDL (mmol/l)	2,556±1,071	2,57±0,707	NS	2,38±0,940	2,38±0,873	NS
CT (mmol/l)	4,151±1,158	4,26±0,792	NS	4,737±0,998	3,993±0,942	NS
TG (mmol/l)	1,206±0,66	0,977	NS	1,755±0,726	1,228±0,476	0,032
CRPhs (mg/l)	4,156±5,636	2,239±4,412	NS	3,054±2,457	5,851±7,203	NS

**Tableau (3) : Les corrélations de Pearson entre les différents paramètres cliniques et biologiques dosés.**

	FACTEUR DE CORRELATION	Durée du diabète	IMC	Age	HbA1C	GAJ	HDL	LDL	TG	CT	CRP h <sub>s</sub>
TSH (µ UI/l)	Corrélation de Pearson	0,330*	0,097	0,130	-0,075	0,000	0,094	-0,094	0,185	0,070	0,03
	Sig. (Bilatérale)	0,010	0,462	0,324	0,569	0,999	0,476	0,473	0,157	0,593	0,803
FT4 (pmol/l)	Corrélation de Pearson	0,006	-0,229	-0,097	0,063	0,092	0,022	-0,208	-0,267*	-0,278*	0,056
	Sig. (Bilatérale)	0,963	0,079	0,463	0,632	0,483	0,865	0,111	0,040	0,031	0,669
ATPO (UI/ml)	Corrélation de Pearson	-0,081	-0,059	0,008	0,021	-0,005	-0,215	0,188	0,479**	0,278*	-0,090
	Sig. (Bilatérale)	0,537	0,654	0,952	0,875	0,971	0,099	0,150	0,000	0,032	0,494
ATG (UI/ml)	Corrélation de Pearson	-0,131	-0,006	0,066	0,094	-0,030	-0,146	0,249	0,343**	0,170	0,038
	Sig. (Bilatérale)	0,317	0,966	0,618	0,476	0,820	0,266	0,055	0,007	0,195	0,773

**LES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :**

[1] Explorations en biochimie médicale : interprétations et orientations diagnostiques Lavoisier médecine sciences coordonné par Dominique Bonnefont Rousselot, Jean Louis Beaud eux, Philippe Charpiot. La première Édition 2022:74.  
 [2] Duntas LH, Orgiazzi J and Brabant G.The interface between thyroid and diabetes mellitus. Clinical Endocrinology 2011(75):1-9.  
 [3] Abifadel M, Varret M, Rabès J.P., et al. Mutation in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia in treatment. Nat Genet.2003(34) :154-156  
 [4] Organisation panaméricaine de la santé. Organisation mondiale de la sante Amérique. Pan American Health Organisation. [Consulté le 1juillet 2023]. Disponible sur : <https://www.paho.org> .2016 :02.  
 [5] Biochimie médicale : Marqueurs actuels et perspectives coordonné par Jean-Louis Beaud eux, Geneviève Durand. Deuxième Édition 2022 :352.

- [6] Haute Autorité de Santé disponible sur : <https://www.has-sante.fr>. Publié le 14 mars 2023, consulté en juillet 2023.
- [7] Barmpari M, Kokkorou M, Micheli A, Alexiou I, Spanou E, Noutsou M, Thanopoulou A. Thyroid Dysfunction among Greek Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus as a Disregarded Comorbidity. *National Library of Medicine*, 2017(14):1-7.
- [8] Chaoxun Wang. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. *Journal of Diabetes research. China*. Disponible sur : PubMed Central. 2013(34) :1100-1115.
- [9] Benallia N, Chikhaoui N, Khair-Eddine L. Une étude sur Le diabète et la dysthyroïdie. Une mémoire de fin d'étude université de Mouloud Mammeri faculté de médecine Tizi ouzou Alger, endocrinologie . 2018(248) :99-105.
- [10] Chen C, Xie Z, Shen Y, et Xia S. F (2018). Hormone in Pancreas: Physiology and Pathology. *International Journal of Endocrinology*.2018(287):1-14.
- [11] HageM, Zantout M, Azar S. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. *Journal of Thyroid Research*, 2011(3):1-7
- [12] Method manual Roche Cobas Diagnostics, Roche Diagnostics GmbH, Sand Hofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, [www.roche.com](http://www.roche.com). édition 2012.
- [13] Zhu J, Mulder CJ, Dileman LA. Celiac disease Against the citation in gastroenterology. *J Can Association Gastroenterology* 2019(24):161.169.
- [14] Kumar KD, Solu MG, Kakadiya AP, Patel AP, Ramawat SS, Vishwa Kiran, A study of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus at new civil hospital, Surat, Gujarat, India *Int J Adv Med*. 2020(7):678-682.
- [15] Valeix P, Dos Santos C, Castebon K, Bertais S, Cousty C, Herberg S, statuts thyroïdien et fréquences des dysthyroïdies chez les adultes inclus dans l'étude. *Endocrinology*. 2004(65) :477-486.
- [16] Nederstigt C, Cors mit EP, de Koning EJ, Dekker OM, Incidence et prévalence du dysfonctionnement thyroïdien dans le diabète de type 1, *Journal of diabetes and its complications*. 2016(30) :420-425.
- [17] Thai AC, Eisenbarth GS. diabetes disease. *Natural history of IDDM Diab Rev*. 1993(18):11-16.
- [18] Hanukoglu A, Mizrachi A, Dalal I, Admoni O, Rakover Y, Bistrizter Z, Go lande A. Extra pancreatic Autoimmune Manifestations in Type 1 Diabetes Patients and Their First-Degree Relatives: A multicenter study. *Diabetes Care*, 2006(4):1235–1240.
- [19] Benziane Z, Benabadji N, Merad M.S, Mohammedi F. Dysfonctions thyroïdiens chez les diabétiques type2, CHU Benzerdjeb Oran. Septembre 2017, *Anal d'endocrinologie* 78(4): 263-264
- [20] Ghanassia E. France. EM Consulte. 03 février 2022. [Dinno.santé](http://Dinno.santé) [www.dinnosante.fr](http://www.dinnosante.fr)
- [21] Perros P, McCrimmon R, Shaw G, Frier B (1995), "Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening," *Diabetic Medicine*, 1995(7): 622-627.
- [22] Ghawil M, Tonuhi E, Abusrewil S, et al. Maladie thyroïdienne auto-immune chez les enfants et jeunes adultes libyens atteints de diabète sucré de type 1 2011 *Aug*;170(8):983-7
- [23] Kochkar, R., Nsiri, B., Aouni, Z., Mezigh, C., Machghoul, S., & Ghazouani, E. (2008). Dysthyroïdie auto-immune infraclinique et diabète. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*.2008(07) :05
- [24] AL-Maskari M, Alnakdy A. Glutamic acid decarboxylase (GAD65) and thyroid antibodies in Omani patients with type 2 Diabetes. *Kuwait Medical journal* 2005(37) :165-168.
- [25] Sola E, Morillas C, Garzon S, Gomez-Balaguen M, Hernandez Mijares A. Association entre l'acidose diabétique et la thyrotoxicose, *acta diabetologica*, 2002(39) :235-237.
- [26] Bhattacharyya A, Wiles PG. Acido-cétose diabétique précipitée par une thyrotoxicose, *revue médicale post doctorale* 1999(883) : 291-292.
- [27] Leong KS, Wallymahmed M, Wildi JJ, Mac Farlane I. Présentation Clinique du dysfonctionnement thyroïdien et de la maladie d'Addison chez les sujets jeunes adultes atteints de diabète de type 1, *revue médicale post doctorale*. 1999(886) :467-470.
- [28] Zhang X, Song Y, Feng M et al. Thyroid-stimulating hormone decreases HMG-CoA reductase phosphorylation via AMPactivated protein kinase in the liver. *J Lipid Res*. 2015(56):963–971.
- [29] Shashi A., Sharma N. Alterations in lipid metabolism in patients of thyroid hyperfunction. *International Journal of Basic and applied Medical Sciences, Department of Zoology and Environmental Sciences. Punjabi University*. 2015(1): 75-85.
- [30] O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* .1993(68):860-866.

# LA TOXOPLASMOSE CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET LE NOUVEAU-NE, DU DEPISTAGE AU TRAITEMENT

Pr BENAÏSSA

Faculté de pharmacie, Alger 1

Service de Parasitologie-Mycologie, CHU Mustapha

## Résumé :

La toxoplasmose, une parasitose aussi fréquente en Algérie que partout dans le monde, à l'origine de malformations chez le nouveau-né si contractée par la gestante aux premiers mois de la grossesse, voir des conséquences à long terme, nécessitant une surveillance sérologique et clinique régulières en pré et post natal basée sur les performances des techniques de diagnostic utilisées. Un dépistage sérologique des femmes enceintes au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse permettra de prévenir une toxoplasmose congénitale. Dans le contexte d'une primo-infection ou d'une suspicion d'infection précoce chez la femme enceinte, la datation est indispensable pour adapter la prise en charge en fonction du risque. Une détection précoce permet d'instaurer rapidement un traitement à base de la spiramycine qui doit être modifié si diagnostic prénatal confirmé, permettant ainsi de limiter la fréquence et la sévérité des conséquences d'une atteinte congénitales. Néanmoins, un diagnostic anténatal négatif n'élimine pas une éventuelle contamination qui peut être confirmée en postnatal par l'étude du liquide amniotique, le placenta et le sérum du couple mère/enfant, ainsi que le suivi clinique et radiologique chez le nouveau-né pendant au moins 8 mois. Les techniques sérologiques sont variées et hétérogènes, et l'avis d'un laboratoire spécialisé est nécessaire, afin d'adapter au mieux la prise en charge de la femme enceinte et de son bébé.

**Mots clés :** *Toxoplasma gondii*, femme enceinte, sérologie, toxoplasmose congénitale, atteinte foetale, traitement

## Abstract :

Toxoplasmosis, a parasitosis as common in Algeria as anywhere in the world, causing malformations in the newborn if contracted by the pregnant woman in the first months of pregnancy, see long-term consequences, requiring serological and regular pre- and post-natal clinics, based on the performance of the diagnosis techniques used. Serological screening of pregnant women during the first trimester of pregnancy will help prevent congenital toxoplasmosis. In the context of a primary infection or suspicion of early infection in pregnant women, dating is essential to adapt treatment according to risk. Early detection allows rapid initiation of treatment based on Spiramycin which must be modified if prenatal diagnosis confirmed, thus making it possible to limit the frequency and severity of the consequences of congenital damage. However, a negative antenatal diagnosis does not eliminate possible contamination which can be confirmed postnatally by studying the amniotic fluid, the placenta and the serum of the mother/child pair, as well as clinical and radiological monitoring in the newborn. for at least 8 months. Serological techniques are varied and heterogeneous, and the advice of a specialized laboratory is necessary, in order to best adapt the care of the pregnant woman and her baby.

**key words :** *Toxoplasma gondii*, pregnant woman serology congenital toxoplasmosis, fetal damage treatment.

## INTRODUCTION

La toxoplasmose est une infection parasitaire largement répandue à travers le monde. On estime qu'un tiers de la population mondiale est infecté par cette maladie, causée par un protozoaire intracellulaire obligatoire appelé *Toxoplasma gondii*. Cette infection peut affecter tous les mammifères et oiseaux à sang chaud sur tous les continents, (1), L'homme se contamine principalement par voie orale, soit en ingérant des oocystes excrétés par les chats et autres félinés sauvages dans leurs excréments, soit en consommant des produits carnés contenant des kystes tissulaires.(2), exceptionnellement par voie verticale contaminant ainsi le fœtus.(3)

La prévalence de la toxoplasmose varie largement d'un pays à l'autre (de 10 à 80 %) , ces écarts de prévalence peuvent s'expliquer par divers facteurs, tels que les conditions climatiques ainsi ,les modes de vie plus particulièrement les habitudes alimentaires(4).

En France, d'après les données de l'enquête nationale périnatale de 2010, il a pu être estimé que 1000 à 1300 femmes enceintes contractaient chaque année une toxoplasmose au cours de leur grossesse, soit une incidence de 2,1 à 2,5/1000 femmes séronégatives en début de grossesse (5). Actuellement, la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en France est de l'ordre de 31 %, équivalente à la prévalence moyenne mondiale (6)

En Algérie, la séroprévalence globale de la toxoplasmose chez les femmes enceintes est passée de 55,75 % selon les données rapportées par Bouchene entre 1978 et 1981 (7) à 39,2% selon Guechi en 2016, (8), Messerer à Annaba en 2014, qui a rapporté un taux de 47,8% (9) et Yebbaus en 2018 avec un taux de 33,25% alors que l'incidence est estimée à 4.11‰ grossesses par Yebbaus à Alger, en 2018 (10) et à 2.5‰ par Bouchene en 1981 \* (7).

Tous ces chiffres dépendent en partie des techniques utilisées pour le dépistage et le suivi sérologique chez les femmes enceintes, et ne reflètent pas la réalité en l'absence de recommandations algériennes qui codifient ce suivi sérologique aussi bien chez la femme enceinte que le bébé à la naissance, d'où l'intérêt de cet article, où nous essayerons d'aborder les différentes situations auxquelles pourra être confronté le biologiste ainsi que le clinicien dans la prise en charge de cette pathologie.

### Sérodiagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte :

On ne peut interpréter une sérologie toxoplasmique que si on connaît bien la cinétique des anticorps synthétisés en cas de primo-infection, jouant ainsi un rôle dans l'immunité anti toxoplasmique, et dont le dosage permettra de connaître le statut immunitaire des gestantes vis-à-vis de la toxoplasmose.

#### Cinétique des anticorps au cours de la primo-infection :

Les anticorps anti toxoplasmiques sont des marqueurs de l'infection et constituent la base du dépistage et de la surveillance de la toxoplasmose. La variation de la cinétique de ces anticorps dépend des différents isotypes étudiés. Initialement, l'organisme produit des Ig spécifiques contre la membrane du parasite, puis ultérieurement des Ig dirigés contre ses constituants cytoplasmiques. La méthode utilisée influence également cette cinétique. Une compréhension précise de cette évolution permet d'interpréter de manière optimale les résultats des tests sérologiques (11).

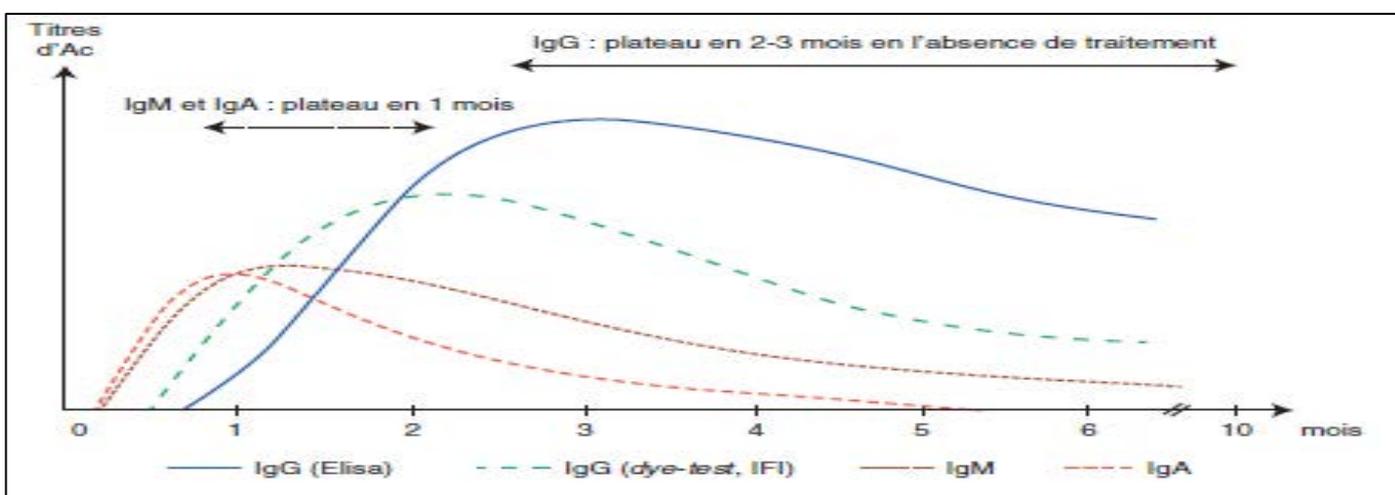


Figure 1: Cinétique des anticorps IgG, IgM et IgA au cours d'une primo-infection toxoplasmique (17)

#### Les IgM :

Ils sont produits dans la première semaine suivant l'infection et atteignent un pic après un mois. En général, elles diminuent entre 1 et 7 mois (12), selon la technique utilisée pour se négativer en moins de sept mois. Cependant, elles peuvent être indétectables (13). Leur présence fait suspecter une infection récente mais nécessite une confirmation par des techniques complémentaires, ainsi leur persistance est particulièrement fréquente lorsqu'on utilise des techniques hautement sensibles telle que l'ISAGA ; (12,14)

#### Les IgA :

Leur apparition est inconstante, généralement un peu plus tard que les IgM, Pour disparaître un peu plus précocement (jusqu'à neuf mois maximum) (15) par rapport aux IgM. Un taux élevé en IgA est en faveur d'une infection récente. La recherche des IgA n'est pas systématique en matière de diagnostic sauf en l'absence d'IgM pour confirmer le caractère récent de l'infection toxoplasmique (11). Leur principale indication est le diagnostic de l'infection congénitale chez les nouveau-nés et les réactivations de la toxoplasmose chez les personnes immunodéprimées.

#### Les IgG :

Apparaissent au minimum deux semaines après les IgM. Elles atteignent rapidement un plateau en 2 à 3 mois. Les taux élevés peuvent persister pendant quelques mois, puis diminuent lentement, tout en maintenant des titres résiduels très variables d'un patient à l'autre. La persistance à vie des IgG après une infection permet de distinguer les patients immunisés de ceux qui ne le sont pas (14).

#### Les IgE :

Synthétisées de manière fugace et inconstante. Elles sont également produites précocement et disparaissent rapidement. Leur présence est un facteur de mauvais pronostic chez les nouveau-nés et les personnes immunodéprimées (16).

#### **La démarche diagnostique proprement dite :**

Cliniquement inaperçue, l'infection toxoplasmique peut se manifester par un syndrome mononucléosique et un syndrome inflammatoire (avec une augmentation de la CRP) qui sont fréquents mais non spécifiques. De ce fait, seul le titrage des anticorps IgG et IgM spécifiques permet de déterminer le statut immunitaire de la gestante,

Cette sérologie joue deux rôles importants chez les femmes enceintes :

- Tout d'abord, elle permet de déterminer leur statut immunitaire d'où découle une surveillance sérologique en cas de séronégativité ou d'assurance face à un taux immunisant. Ceci repose sur une double recherche obligatoire des IgG et IgM.

- Deuxièmement, la sérologie permet en cas d'une toxoplasmose acquise pendant la grossesse de déterminer la période de contamination et ainsi évaluer le risque de toxoplasmose congénitale basée surtout sur la présence ou l'absence d'anticorps IgM, ainsi que la cinétique des anticorps type IgG entre deux prélèvements effectués à un intervalle qui varie entre deux et quatre semaines, en rapport avec la réponse immunitaire au toxoplasme qui varie en fonction d'un individu à l'autre, de la charge parasitaire et de la virulence du parasite, rendant cet intervalle difficile à définir précisément, fixé selon les données de la littérature à trois semaines en présence d'IgG et absence d'IgM et à quatre semaines si absence des deux isotypes.

Pour une interprétation correcte, il est fortement recommandé que les titrages soient effectués dans le même laboratoire, dans les mêmes conditions et par la même technique (18), pour pouvoir comparer les résultats, ainsi seul un doublement du titre des IgG dans l'intervalle signe une infection aiguë datant de moins de trois mois.

En accord avec la littérature il est actuellement recommandé d'effectuer une dernière recherche sérologique IgG/IgM environ un mois après l'accouchement chez les mères séronégatives pendant toute la grossesse afin de détecter les infections tardives qui, d'après l'expérience du CNR toxoplasmose en France s'accompagnent souvent d'une contamination de l'enfant. ,(19)

#### **Quelle technique pour quel isotype d'anticorps ?**

Différentes techniques sont utilisées pour le diagnostic de la toxoplasmose, mais les plus communes entre les différents laboratoires sont celles immuno enzymatiques et de chimiluminescence aussi bien pour les IgG que les IgM malgré l'absence de standardisation à l'origine de résultats parfois contradictoires voir ininterprétables, d'où le recours à des techniques plus spécifiques et plus sensibles notamment pour les IgM (ISAGA), mais aussi pour les IgG ( WB IgGII) afin de conclure pour le statut immunitaire de la gestante.

#### **Résultats de la sérologie toxoplasmique chez la gestante :**

Quatre situations principales peuvent être distinguées dans le contexte du dépistage de la toxoplasmose chez les femmes enceintes :

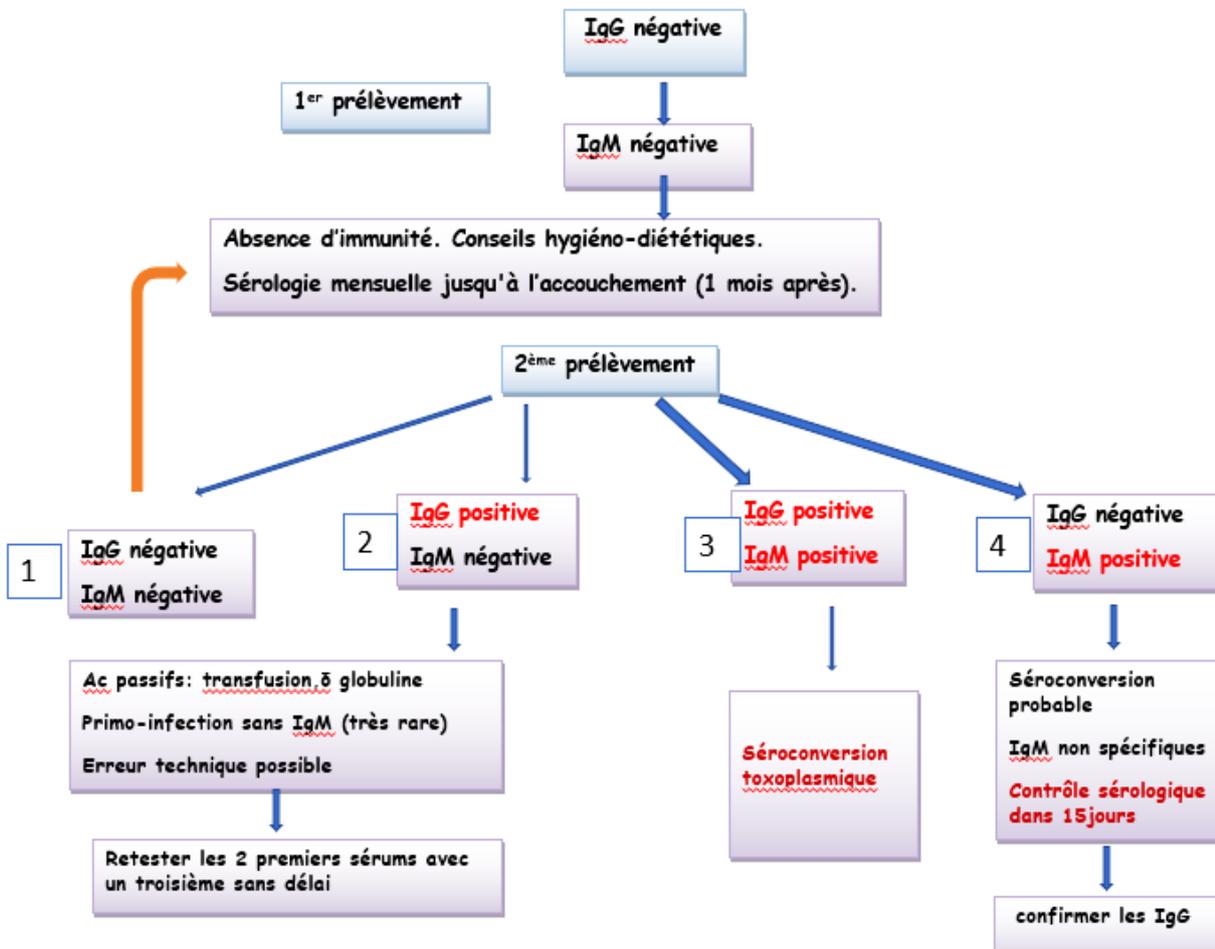
##### **1- IgG - / IgM - :(figure 2)**

Ce résultat peut correspondre le plus souvent à une absence d'infection donc il s'agit d'une femme séronégative, soit à une infection aiguë extrêmement récente (ce qui est rare). Cette situation conduit à la mise en place d'un dépistage mensuel systématique de l'infection toxoplasmique jusqu'à un dernier test quatre semaines après l'accouchement afin d'identifier une primo-infection tardive avec les conseils hygiéno-diététiques à recommander aux gestantes qui sont (20, 21) :

- Manger de la viande bien cuite.
- Bien se laver les mains.
- Bien laver les ustensiles au contact de viande crue.
- Bien laver les crudités.
- Eviter le contact avec les jeunes chats, surtout avec sa litière.
- Eviter les travaux de jardinage sinon porter des gants.

##### **2- IgG - / IgM + :(figure 3)**

La présence des IgM doit fait suspecter une infection récente, mais requiert des examens de confirmation de la spécificité des IgM par une seconde technique.



La littérature s'accorde à considérer que toute gestante présentant des IgM doit être présumée comme ayant une infection récente, mais que ce diagnostic nécessite des examens de confirmation. Notamment la spécificité des IgM en utilisant une seconde technique. Ensuite, il est important de vérifier si l'infection est réellement récente après confirmation des IgM. ( 22)

Devant cette situation il est recommandé de réaliser un prélèvement de contrôle environ deux semaines plus tard, voire un troisième prélèvement à quatre semaines, afin de confirmer la primo-infection, si apparition des IgG, ou un faux-positif si les IgG restent négatives (IgM naturelles).

**3- IgG + / IgM - :**

**Figure2 :** cas IgG négatives, IgM négatives

Ce profil est en faveur d'une infection relativement ancienne, datant d'au moins trois mois, donc il s'agit d'une femme immunisée, après l'avoir confirmé sur un deuxième sérum, prélevé à quatre semaines d'intervalle, montrant une stabilité du titre des IgG. (Figure 4)

**4- IgG + / IgM + :**

Dans cette situation, si la spécificité des IgM est confirmée, il est recommandé de réaliser un test d'avidité pour dater l'infection (23) ainsi :

Une avidité élevée indique une infection ancienne, datant de plus de trois à cinq mois selon la technique utilisée, mais si la gestante est dépistée au cours du premier trimestre de la grossesse, une avidité élevée en l'absence d'augmentation des IgG entre deux prélèvements à trois semaines d'intervalle permet de conclure à une infection probablement antérieure à la grossesse (24).

Un indice d'avidité faible est plutôt en faveur d'une primo-infection récente de moins de 20 semaines. Cependant, un tel résultat ne permet pas de confirmer ce diagnostic avec certitude, car il existe des IgG qui ne mûrissent pas, dans ce cas, il est recommandé de faire un prélèvement de contrôle à deux ou trois semaines d'intervalle afin d'évaluer la cinétique des IgG, le seul moyen de conclure quant à la date de l'infection (figure 4) , Il est à noter que tout test d'avidité doit être interprété par rapport à l'âge de la grossesse,(un test en fin de grossesse est ininterprétable). (Figure 4)

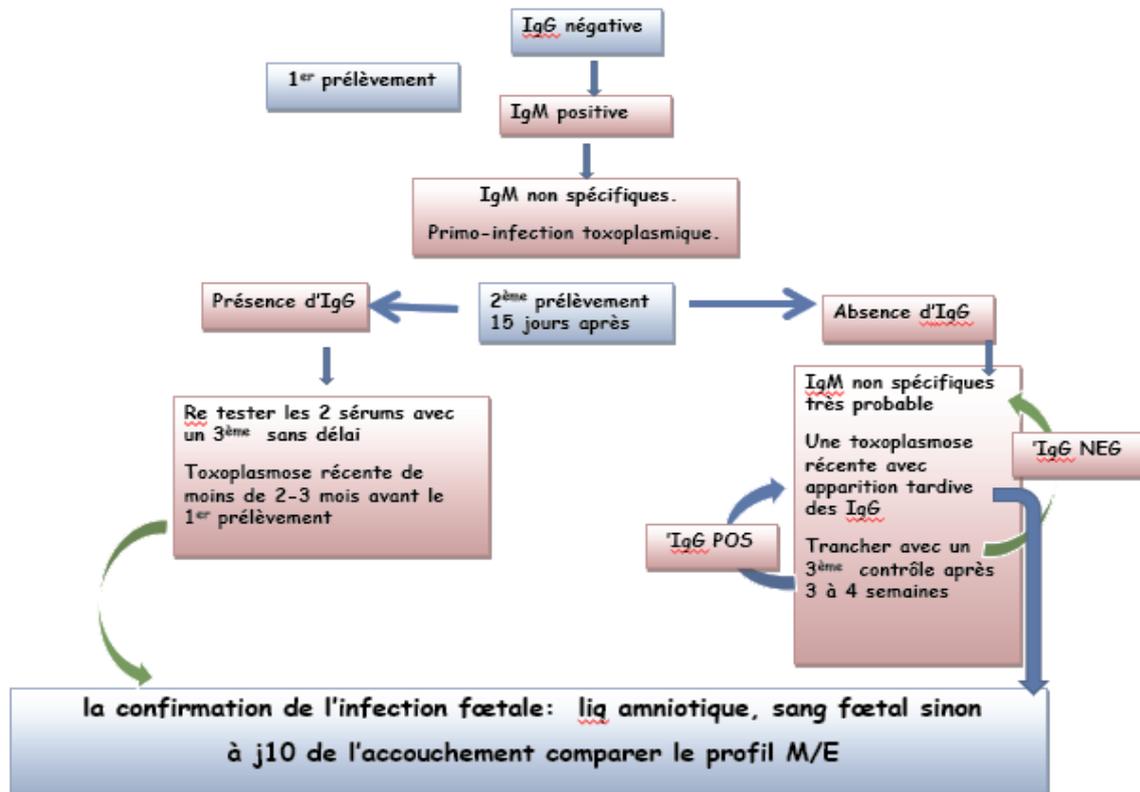
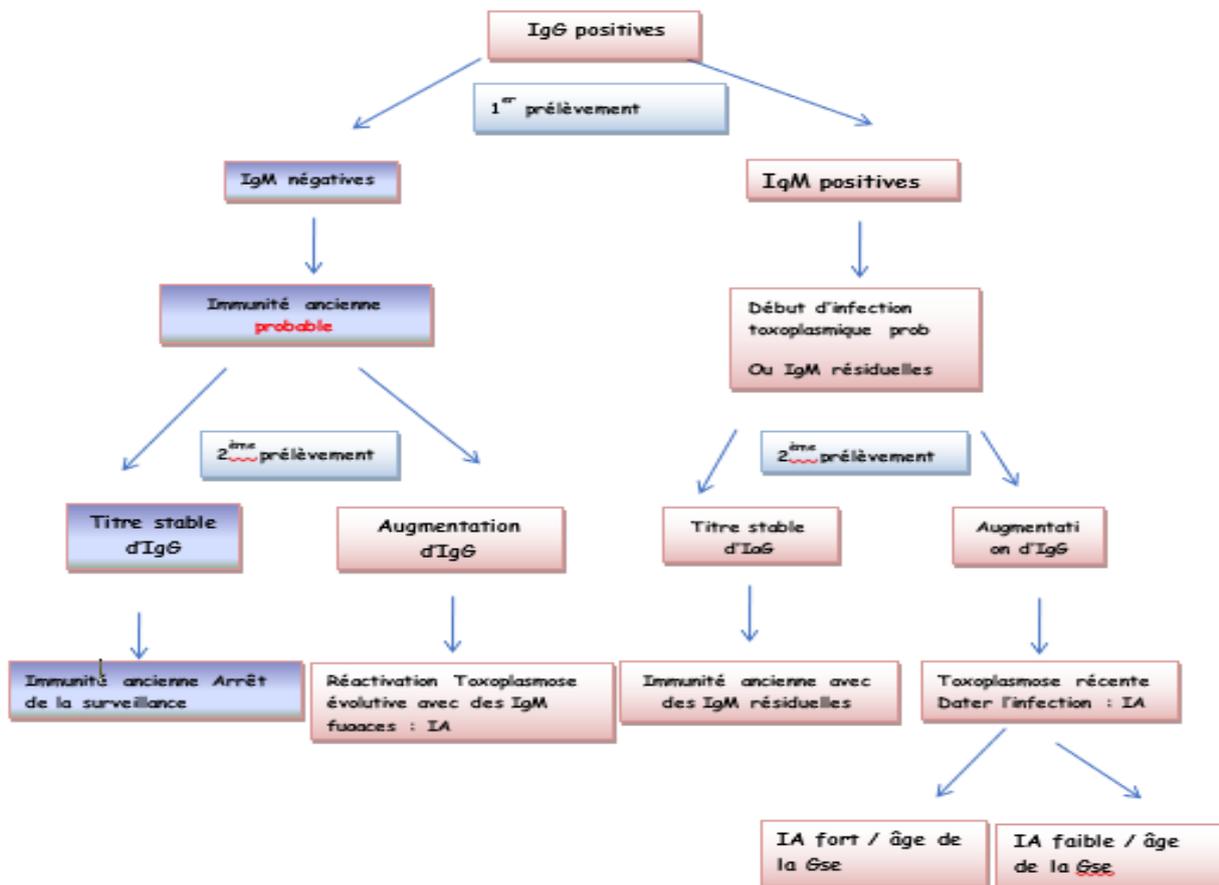


Figure 3 : cas IgG négatives, IgM positives



IA : indice d'avidité

Figure 4 : cas IgG positives avec ou sans IgM

**Cas particulier : taux d'IgG faible ou en zone grise :**

Toutes les techniques d'immuno-assays présentent un seuil de positivité et un seuil de « zone grise » permettant de distinguer les titres d'IgG dits douteux (taux ininterprétable), de ceux négatifs. L'absence de standardisation de ces techniques, laisse place en pratique à des résultats variables en fonction des trousseuses utilisées (25), avec en plus des problèmes de faux négatifs ou de faux positifs (26). Il est donc nécessaire de confirmer la spécificité des faibles taux d'IgG détectés à l'aide d'une technique ultrasensible chez les femmes enceintes pour déterminer si elles sont à risque de séroconversion ou pour éviter un suivi mensuel inutile. Pour cela il existe en pratique, un test commercial largement utilisé (LDBio WB Toxo GII®), et qui présente une spécificité de 100 % et une sensibilité de 99,2 %. (27) une positivité du test est en faveur d'une infection ancienne quel que soit le taux

**Quoi faire devant une séroconversion en cours de grossesse ?** Chez les femmes dont le diagnostic de toxoplasmose aiguë pendant la grossesse a été établi ou est fortement suspecté, la littérature s'accorde sur la mise de la gestante sous traitement par spiramycine à raison de 3 x 3 MUI /j per os est mis en place dès que possible avec un suivi échographique mensuel qui doit être instauré pour rechercher des signes évocateurs de toxoplasmose congénitale

**Diagnostic prénatal (DPN) (28):**

Une amniocentèse pour recherche directe du parasite par PCR dans le liquide amniotique qui ne doit être réalisée qu'après au moins 16- 18 semaines de grossesse, et pas moins de quatre semaines de la date présumée de l'infection maternelle, afin de diminuer le risque de résultats faussement négatifs dus à une amniocentèse trop précoce.

Une PCR positive est en faveur d'une infection fœtale (valeur prédictive positive de 100 %.), alors qu'une PCR négative signe plutôt l'absence d'infection fœtale au moment du prélèvement en l'absence de traitement maternel précoce qui pourrait réduire le passage de parasites dans le compartiment fœtal de ce fait parfois non détectable ce qui n'exclut pas totalement la possibilité d'une toxoplasmose congénitale (valeur prédictive négative >95% )( 29,30),

**Diagnostic postnatal :**

Le dépistage postnatal des nouveau-nés est complémentaire au diagnostic prénatal ; il est essentiel quand le diagnostic prénatal n'a pas été effectué, et s'efforce de détecter des signes biologiques ou cliniques, basé sur : l'étude du placenta, sang du cordon et la sérologie Mère-enfant.

**PCR sur placenta (31)**

La détection de parasites dans le placenta s'appuie sur la recherche d'ADN par qPCR. Les études rétrospectives montrent que l'examen du placenta a une sensibilité de 25 à 79 % et une spécificité de 90 à 100 % (2).

**Examen sérologique**

La sérologie sur sang du cordon, permet la détection d'IgG, d'IgM et d'IgA anti-toxoplasmiques. Les anticorps de classe IgA et IgM, qui ne traversent pas la barrière placentaire, sont des marqueurs d'infection fœtale. Cependant, leur présence dans le sang du cordon peut refléter la contamination avec du sérum maternel lors de l'accouchement. Leur présence doit être contrôlée entre J3 et J10 avant de débiter un traitement.

**Le western-blot (WB) comparatif mère-bébé :** les IgG maternelles sont passivement transférées au fœtus, le simple dosage quantitatif ne permet pas de confirmer l'infection fœtale, les IgG d'origine maternelle pouvant masquer une faible synthèse d'IgG par le nouveau-né infecté. Le WB comparatif permet une analyse qualitative des IgG spécifiques, présentes dans les sérums de la mère et du nouveau-né, la spécificité augmente légèrement quand on associe la détection d'IgM (32, 33)

**Le suivi de l'enfant (34)****Contrôles sérologiques**

La sérologie est répétée à un mois de vie, puis tous les deux à trois mois, pour surveiller la diminution des IgG anti-toxoplasmiques maternelles transmises, qui disparaissent généralement en 6 à 8 mois en l'absence d'infection

La persistance d'IgG au-delà d'un an est la preuve d'une synthèse autonome par l'enfant, et est donc également une preuve d'infection congénitale et le traitement est vite entrepris comme suit : Pyriméthamine + sulfadiazine + acide folinique 2mg/kg/j [1j], puis 1mg/kg/j [6 mois] puis 1mg/kg x3/semaine [6 mois] 100 mg/kg/j 15 mg/sem (3 x 5 mg) pendant 1 an. (35, 36)

**Conclusion :**

La toxoplasmose reste une infection qui pose beaucoup de problèmes notamment dans la démarche diagnostique devant la suspicion d'une toxoplasmose congénitale, en l'absence de standardisation des techniques séroimmunologiques, le retard diagnostique par rapport à l'âge de la grossesse ainsi que la spécificité du diagnostic pré natal et néonatal qui restent réservés aux laboratoires spécialisés, ce qui expose le fœtus aux risques parfois graves en cas de retard dans la prise en charge thérapeutique, la maîtrise de la démarche diagnostique, permettra d'éviter les complications chez l'enfant.

**Références bibliographiques**

- Villena I. Rôle de l'environnement comme réservoir de toxoplasme. Bull Académie Vét Fr [Internet]. 2022 [cité 2 mai 2023] ;175. Disponible sur : [https://academie-veterinaire-defrance.org/fileadmin/user\\_upload/Publication/Bulletin-AVF/BAVF\\_2022/Villena\\_envir\\_toxoplasme\\_bavf\\_2022.pdf](https://academie-veterinaire-defrance.org/fileadmin/user_upload/Publication/Bulletin-AVF/BAVF_2022/Villena_envir_toxoplasme_bavf_2022.pdf)
- Blaga R, Aubert D, Perret C, Geers R, Djokic V, Villena I, et al. Animaux réservoirs de *Toxoplasma gondii* : état des lieux en France. Rev Francoph Lab. 1 déc 2015 ;2015(477) :35-52.
- Mandelbrot L, Kieffer F, Wallon M, Winer N, Massardier J, Picone O, et al. Toxoplasmose pendant la grossesse : proposition actuelle de prise en charge pratique. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 1 Oct 2021;49(10):782-91.
- Robinson E, de Valk H, Villena I, Le Strat Y, Tourdjman M. National perinatal survey demonstrates a decreasing seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women in France, 1995 to 2016: impact for screening policy. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. Févr 2021 ;26(5) :1900710.
- Nogareda F, Le Strat Y, Villena I, De Valk H, Goulet V. Incidence and prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in women in France, 1980-2020 : model-based estimation. Epidemiol Infect. Août 2014 ;142(8) :1661-70.
- Robert-Gangneux F, Dardé M-L. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. Clin Microbiol Rev. avr 2012;25(2):264-96.
- Bouchene Z. La toxoplasmose à la maternité du CHU- Hussein Dey : Etude séroépidémiologique [Thèse de Doctorat en sciences médicales]. Alger : Université d'Alger 1 ; 1981.
- Guechi N, Hamrioui B. Séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes suivies au CHU Mustapha Pacha d'Alger. Rev Francoph Lab. juin 2017 ;2017(493) :70-3.
- Messerer L (2015) - Epidémiologie de la toxoplasmose à l'Est Algérien avec prévention de la toxoplasmose congénitale. Thèse de Doctorat. Université Badji Mokhtar de Annaba, 193p.
- Yebboos - Epidémiologie de la toxoplasmose chez la femme enceinte en Algérie. Thèse de doctorat en sciences médicales, Université d'Alger 1 -Algérie - 2017.
- Bessières MH, Roques C, Berrebi A, Barre V, Cazaux M, Séguéla JP. IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis. J Clin Pathol. Juill 1992;45(7):605-8.
- Gras L, Gilbert RE, Wallon M, Peyron F, Cortina-Borja M. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. Epidemiol Infect. Juin 2004 ;132(3) :541-8.
- Fricker-Hidalgo H, Cimon B, Chemla C, Darde ML, Delhaes L, L'ollivier C, et al. Toxoplasma seroconversion with negative or transient immunoglobulin M in pregnant women: myth or reality? A French multicenter retrospective study. J Clin Microbiol. juill 2013 ;51(7) :2103-11.
- Paris L, Houzé S. Difficultés d'interprétation de la sérologie toxoplasmose. Rev Francoph Lab. Sept 2022 ;2022(545) :33-9.
- Nascimento FS, Suzuki LA, Rossi CL. Assessment of the value of detecting specific IgA antibodies for the diagnosis of a recently acquired primary Toxoplasma infection. Prenat Diagn. 2008 ;28(8) :749-52. Page 25 sur 28
- Foudrinier F, Villena I, Jaussaud R, Aubert D, Chemla C, Martinot F, et al. Clinical Value of Specific Immunoglobulin E Detection by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in Cases of Acquired and Congenital Toxoplasmosis. J Clin Microbiol. avr 2003 ;41(4):1681-6.
- Robert-Gangneux F, M.-L. Dardé. (2019). Toxoplasme et toxoplasmoses. EMC - Maladies infectieuses Volume 16 > n°2 > mai 2019. Paris : Elsevier Masson SAS ; (8-509-A-10).
- Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S, et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection: Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. Diagn Microbiol Infect Dis. Janv 2016 ;84(1) :22-33.
- Centre National de Référence de la Toxoplasmose. Plan du rapport annuel d'activité, année d'exercice 2018. 2019. Rapport du groupe de travail, « *Toxoplasma gondii* » de l'Afssa, Groupe de travail. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. [Internet]. Rapport AFSSA ; 2005. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC-Ra-Toxoplasmose.pdf>
- Baril L, Ancelle T, Goulet V, Thulliez P, Tirard-Fleury V, Carme B. Risk factors for Toxoplasma infection in pregnancy: a case-control study in France. Scand J Infect Dis. 1999 ;31(3) :305-9.
- Haute Autorité de Santé HAS. Diagnostic biologique de la toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent (dont la femme enceinte), la toxoplasmose congénitale (diagnostic pré- et postnatal) et la toxoplasmose oculaire [Internet]. Saint-Denis La

- Plaine ; 2017. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2653655/fr/diagnostic-biologique-de-la-toxoplasmose-acquise-du-sujet-immunocompetent-dont-la-femme-enceinte-la-toxoplasmose-congenitale-diagnostic-pre-et-postnatal-et-la-toxoplasmose-oculaire](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2653655/fr/diagnostic-biologique-de-la-toxoplasmose-acquise-du-sujet-immunocompetent-dont-la-femme-enceinte-la-toxoplasmose-congenitale-diagnostic-pre-et-postnatal-et-la-toxoplasmose-oculaire).
22. Candolfi E, Pastor R, Huber R, Filisetti D, Villard O. IgG avidity assay firms up the diagnosis of acute toxoplasmosis on the first serum sample in immunocompetent pregnant women. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Mai 2007 ;58(1) :83-8
  23. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S, et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection : Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. janv 2016;84(1):22-33.
  24. Simon L, Fillaux J, Guigon A, Lavergne R, Villard O, Villena I, et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* : analysis of false-positive IgG results and implications. *Toxoplasma p35 Study Group*. *Parasite*. 2020 ;27(7).
  25. Franck J, Garin YJ-F, Dumon H. LDBio-Toxo II immunoglobulin G Western blot confirmatory test for anti-toxoplasma antibody detection. *J Clin Microbiol*. Juill 2008 ;46(7) :2334-8. 34. Robert-Gangneux F, Yera H, D'Herve D, Guiguen C. Congenital toxoplasmosis after a preconceptional or periconceptional maternal infection. *Pediatr Infect Dis J*. Juill 2009 ;28(7) :660-1.
  26. Franck J, Garin YJ-F, Dumon H. LDBio-Toxo II immunoglobulin G Western blot confirmatory test for antitoxoplasma antibody detection. *J Clin Microbiol*. juill 2008 ;46(7) :2334-8.
  27. Binquet C, Lejeune C, Seror V, Peyron F, Bertaux A, Scemama O, et al. The cost-effectiveness of neonatal versus prenatal screening for congenital toxoplasmosis. *PLOS ONE*. 2019 ;14(9).
  28. Villena I, Bory JP, Chemla C, Hornoy P, Pinon JM. Congenital toxoplasmosis: necessity of clinical and ultrasound follow-up despite negative amniocentesis. *Prenat Diagn*. 30 Déc 2003;23(13):1098-9.
  29. Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huissoud C, Peyron F, Garcia-Meric P, et al. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol*. avr 2010;115(4):727- 33.
  30. Sterkers Y, Pratloug F, Albaba S, Loubersac J, Picot M-C, Pretet V, et al. Novel interpretation of molecular diagnosis of congenital toxoplasmosis according to gestational age at the time of maternal infection. *J Clin Microbiol*. Déc 2012 ;50(12) :3944-51.
  31. Robert-Gangneux F, Binisti P, Antonetti D, Dupouy-Camet J, Brezin A, Yera H. Usefulness of Immunoblotting and Goldmann-Witmer Coefficient for Biological Diagnosis of Toxoplasmic Retinochoroiditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 Janv 2004;23(1):34-8.
  32. Pinon JM, Dumon H, Chemla C, Franck J, Petersen E, Lebech M, et al. Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M, and A antibodies. *J Clin Microbiol*. Juin 2001 ;39(6) :2267-71.
  33. F. Robert-Gangneux , S. Dion : Toxoplasmose de la femme enceinte , *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2020) 33, 209—220.
  34. Teil J, Dupont D, Charpiat B, Corvaisier S, Vial T, Leboucher G, et al. Treatment of Congenital Toxoplasmosis: Safety of the Sulfadoxine-Pyrimethamine Combination in Children Based on a Method of Causality Assessment. *Pediatr Infect Dis J*. Juin 2016 ;35(6) :634-8.
  35. Konstantinovic N, Guegan H, Stäjner T, Belaz S, Robert-Gangneux F. Treatment of toxoplasmosis: Current options and future perspectives. *Food Waterborne Parasitol*. Juin 2019;15: e00036.

# APPORT DU RECEPTEUR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINE ET STATUT MARTIAL CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2

## SOLUBLE TRANSFERRIN RECEPTOR AND IRON BALANCE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Otmame Amel, Boukhari Lynda, Boucenna Amani, Bensissaid Iness, Makrelouf Mohamed  
Laboratoire central de Biologie, CHU de Bab El Oued/ Faculté de Pharmacie, Université Alger1

### Résumé :

L'anémie est fréquente chez les patients diabétiques. Elle a de multiples mécanismes inflammatoires et non-inflammatoires. Le diagnostic de la carence en fer chez les patients qui présentent également une anémie des maladies chroniques est particulièrement difficile.

**Objectifs :** Exploration du bilan martial et de l'anémie chez les patients diabétiques type 2 avec et sans IRC, et déterminer l'intérêt et la place du récepteur soluble de la transferrine dans le diagnostic de l'anémie dans la population étudiée.

**Méthodes** C'est une étude prospective, descriptive, et analytique chez 121 patients diabétiques avec et sans insuffisance rénale (âge médian 63 ans, le bilan biologique a été réalisé au niveau du laboratoire central de l'hôpital Mohamed Lamine Debaghine. L'analyse statistique des résultats a été faite par le logiciel SPSS version IBM SPSS Statistics 20.

**Résultats** Parmi les 121 patients diabétiques, la prévalence de l'IRC était de 66.12% et La prévalence de l'anémie était de 30.58%. Nous avons observé une différence significative dans la concentration sérique moyenne de RsTf des deux groupes carencés et non carencés en fer ( $P=0.00$ ), nous avons également constaté que la concentration des patients carencés en fer était significativement plus élevée (3,57mg/L) par rapport de à une concentration de (2,75 mg/L) chez les non carencés, indiquant que le RsTf est un bon marqueur de la carence en fer.

Le RsTf en revanche n'a pas présenté une différence significative entre le groupe présentant un syndrome inflammatoire et celui qui n'a pas un syndrome inflammatoire ( $P=0,16$ ), et cela confirme l'indépendance de sa régulation de l'inflammation.

La différence des concentrations du RsTf/log ferritine était significative entre les deux sous-groupes : anémie avec carence martial pure (4,99) et anémie inflammatoire (1,00), avec une sensibilité de 85% et d'une spécificité de 76%, une amélioration de la sensibilité du RsTf/log ferritine par rapport à l'RsTf seul a été observée avec une spécificité presque identique, ce qui fait que le RsTf sérique et l'index RsTf/ log ferritine des bons marqueurs du diagnostic différentiel des anémies ferriprives et inflammatoires.

### Mots clés

Anémie, insuffisance rénale chronique, récepteur soluble de la transferrine, carence martiale, Diabète, inflammation.

### Abstract

Anemia is common in diabetic patients. It has multiple mechanisms (inflammatory and non-inflammatory) and is usually due to diabetic complications, including impaired renal function.

Diagnosis of iron deficiency in patients who also have anemia of chronic disease is particularly a challenging biology.

**Objective** This study focuses on the exploration of the martial balance and anemia in type 2 diabetic patients with and without CKD. This study also aims to demonstrate the interest and the place of the soluble transferrin receptor in the diagnostic of anemia in the studied population.

**Methods** It is a prospective, descriptive, and analytical study included 121 diabetic patients (median age 63 years) Fasted blood biological parameters were accessed of patients with and without chronic kidney disease at the central laboratory of the Mohamed Lamine Debaghine hospital .who w. The statistical analysis of the results was carried out by the software SPSS version IBM SPSS Statistics 20.

### Results

Among 121 diabetic patients, the prevalence of chronic kidney disease was 66.12% and the prevalence of anemia was 30.58%. We observed a significant difference in the serum sTfR concentration of both iron deficient and non-iron deficient groups ( $P=0.00$ ), we also found that the concentration of iron deficient patients was significantly higher (3, 57 mg/L) than the non-deficient patients (2, 75 mg /L), indicating that sTfR is a good marker of iron deficiency.

On the other hand, sTfR did not show a significant difference between the group with and without inflammatory syndrome ( $P=0.16$ ), and this confirms the independence of its regulation of inflammation.

The difference in sTfR/log ferritin concentrations was significant between the two subgroups: pure iron deficiency anemia (4, 99) and inflammatory anemia (1,0), with a sensitivity of 85% and a specificity of 76%. An improvement in the sensitivity of sTfR/log ferritin compared with sTfR alone was observed with almost identical specificity, making serum sTfR and sTfR/log ferritin index good markers for the differential diagnosis of iron deficiency and inflammatory anemias.

### Key words

Anemia, chronic renal failure, soluble transferrin receptor, iron deficiency, diabetes, inflammation.

### Introduction :

L'insuffisance rénale chronique (IRC) constitue un réel problème de santé publique de par son accroissement continu et ses lourdes conséquences socioéconomiques.[1] La majorité des patients qui souffrent d'insuffisance rénale avancée souffrent aussi d'anémie. Cette anémie est due à une diminution de la production

rénale d'érythropoïétine (EPO). Elle est généralement de type normochrome normocytaire. Les facteurs qui peuvent y jouer un rôle sont nombreux à savoir la diminution de la production endogène d'érythropoïétine, la carence en fer liée ou non à des pertes sanguines, l'inflammation.[2].

Le fer est un élément indispensable à la vie puisqu'il transporte l'oxygène. Afin de répondre aux besoins cellulaires, l'organisme synthétise des molécules d'acquisition, de transport et de mise en réserve de ce fer sous une forme non agressive. En plus de la transferrine et de la ferritine, le récepteur soluble de la transferrine (RsTf) joue un rôle majeur dans le métabolisme du fer puisqu'il en permet l'internalisation cellulaire.[3]

Le déterminant le plus important du taux de RsTf est l'activité érythropoïétique médullaire. Le taux de RsTf est réduit lors d'une diminution de l'érythropoïèse. Son taux est augmenté lorsque l'érythropoïèse est stimulée par une hémolyse ou une érythropoïèse inefficace. La mesure du RsTf en conjonction avec l'hématocrite est très utile pour connaître la physiopathologie d'une anémie, permettant d'évaluer quantitativement le niveau absolu d'érythropoïèse et son adéquation au degré d'anémie, ainsi que la capacité proliférative de la moelle érythropoïétique.

La mesure de RsTf est aussi d'un grand intérêt pour suivre la réponse érythropoïétique au traitement. Également il trouve son intérêt dans la détermination du type d'anémie ferriprive ou inflammatoire[4,5].

Dans cette étude, nous présenteront une recherche bibliographique sur le métabolisme du fer, la physiologie de la fonction rénale ainsi que les variations pathologiques du statut martial et les mécanismes physiopathologiques du diabète et de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique [6,7,8].

### **Patients et Méthodes**

Il s'agissait d'une étude prospective, descriptive et analytique. Cette étude a porté sur 121 patients diabétiques type 2, avec ou sans IRC recrutés entre février 2021 et mars 2021, à partir de l'EPSP Verdier, du service de néphrologie et du service de diabétologie du CHU Mohamed Lamine Debaghine, les 121 patients diabétiques étaient répartis en 3 groupes :

- **Groupe 1** : 41 diabétiques sans IRC et sans anémie.
- **Groupe 2** : 43 diabétiques avec IRC et sans anémie.
- **Groupe 3** : 37 diabétiques avec IRC et anémie

### **Matériel et méthodes**

Les patients ont bénéficié d'un bilan métabolique complet qui comprend la glycémie, bilan lipidique, rénal et hépatique, taux de protides, albumine. Nous avons réalisé aussi un bilan martial avec dosage de la ferritinémie et dosage de la CRP.

Le dosage des différents paramètres biochimiques a été effectué par électro-chimiluminescence, et par colorimétrie. Le RsTf et la ferritine ont été dosés par chimiluminescence, la NFS a été effectuée sur l'automate Advia 2120i.

### **Analyse statistique**

La saisie des données a été faite sur le logiciel SPSS version IBM SPSS Statistics 20.

Les statistiques descriptives sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart type, médiane et intervalle de confiance, sous forme de nombre et pourcentage.

La normalité des variables quantitatives a été vérifiée à l'aide d'un test de Kolmogorov – Smirnov et Shapiro – Wilk.

Le test de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les moyennes des variables à deux échantillons, le test Kruskal-Wallis pour comparer les moyennes des variables à plus de 2 échantillons ne suivant pas la loi normale, et le test d'Anova pour comparer les moyennes des variables qui suivent la loi normale.

Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative

### **Résultats**

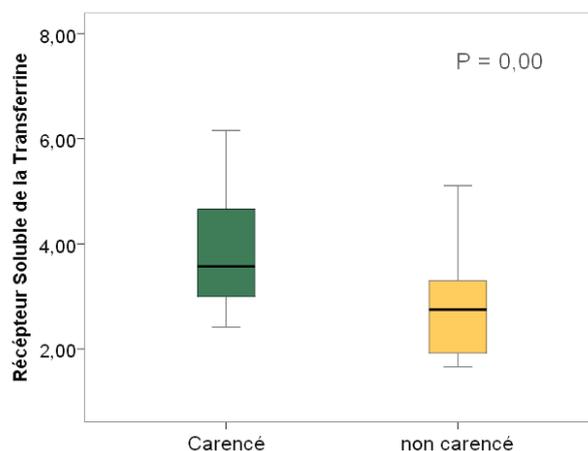
Les résultats des paramètres du bilan martial des trois groupes de patients selon le sexe sont présentés respectivement dans les tableaux 1 et 2.

On observe pour les hommes une différence statistique significative pour l'ensemble des paramètres sauf le CS et la CRP.

Par ailleurs, pour les femmes diabétiques la différence n'était significative que pour l'Hb et la CRP.

Les patients avec une IRC étaient divisés en deux groupes selon l'AFSSAPS (2005) définissant la carence martial (ferritine  $< 100$  ng/ml et/ou CS  $< 20\%$ ), puis comparaison les concentrations moyennes du RsTf du

groupe « carencé en fer » et du groupe « non carencé », les résultats étaient statistiquement significatifs. (**Figure 1**)



**Figure 1 : Comparaison de la concentration sérique du RsTf du groupe carencé en fer et non carencé.**

Nous avons divisé la population IRC (N = 80 patients) selon le taux de CRP (CRP < 5 ou CRP ≥ 5 mg/l). Nous avons comparé les moyennes des paramètres associés à l'érythropoïèse (Taux d'hémoglobine) et des paramètres du bilan martial (ferritinémie, CS) ainsi que la concentration sérique du RsTf et l'index du RsTf entre les deux groupes. (**Figure 2**)

Les résultats étaient statistiquement non significatifs pour l'hémoglobine, et statistiquement significatifs pour le CS.

Pour la ferritinémie, la comparaison a été effectuée sur 60 patients IRC ayant bénéficié du dosage de la ferritine. Les résultats étaient statistiquement non significatifs.

Pour le RsTf, la comparaison a été effectuée sur 74 patients IRC. Les résultats étaient statistiquement non significatifs.

Pour l'index RsTf, la comparaison a été effectuée sur 58 patients IRC ayant bénéficié du dosage du RsTf et la ferritine. Les résultats étaient statistiquement non significatifs.

**Tableau 3 : Comparaison du RsTf/ log ferritine entre les patients avec une CRP < 5mg/L et CRP > 5mg/L**

**Evaluation du RsTf comme marqueur du type d'anémie**

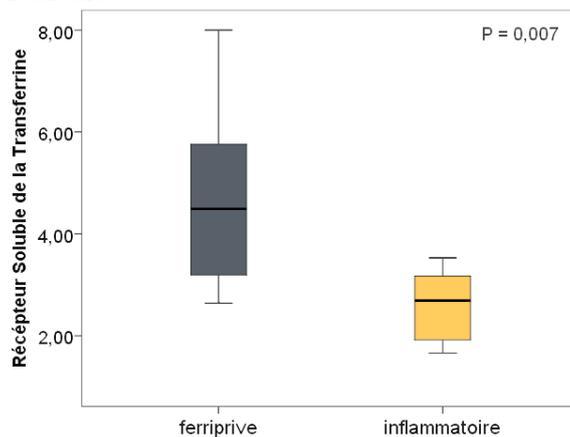
Dans le but de démontrer l'intérêt du récepteur soluble de la transferrine dans la détermination du type d'anémie, nous avons divisé notre population IRC atteints d'anémie selon le type de cette dernière en prenant en compte la ferritinémie et le coefficient de saturation dans les critères de classification.

	CRP < 5mg/L	CRP > 5mg/L	p
<b>RsTf/log ferritine</b>	1,52 (0,63 – 19,04)	2,05 (0,64 – 5,86)	0,35

Le test de Wilcoxon réalisé pour comparer entre les patients atteints d'une anémie ferriprive et les patients atteints d'une anémie inflammatoire

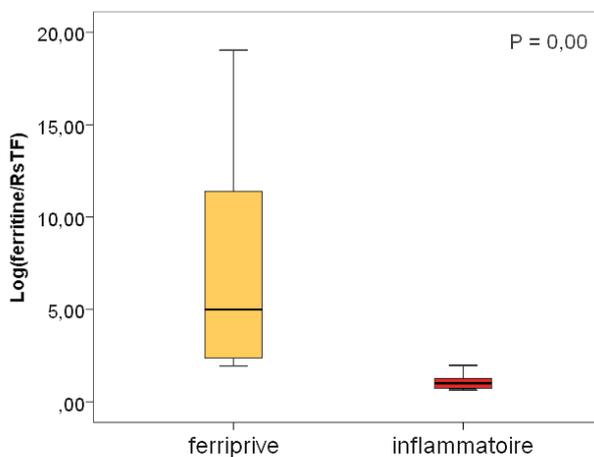
Pour le RsTf, le test a révélé une valeur p de 0,007 qui était une différence statistiquement significative. Pour le RsTf/log ferritine, il a révélé une valeur p de 0,00 qui était une différence statistiquement significative avec :

Une valeur moyenne du RsTf chez les patients avec anémie ferriprive de 4,49 mg/L significativement plus élevée que celle des patients avec une anémie inflammatoire qui était égale à 2,69 mg/L (**Figure 3**)



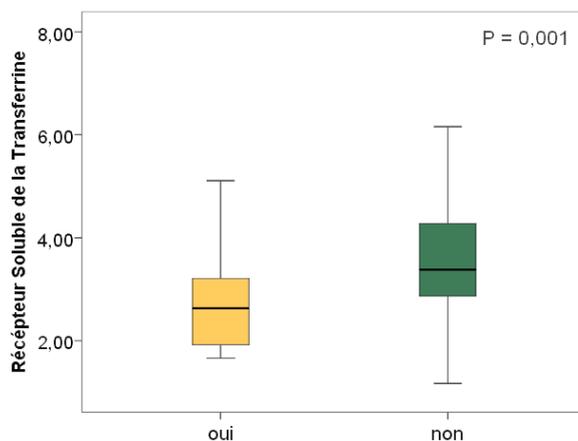
**Figure 2 : comparaison du taux du RsTf entre les patients atteints d’une anémie ferriprive et Inflammatoire.**

Et une valeur moyenne du RsTf/log ferritine chez les patients avec anémie ferriprive de 4,99 à son tour significativement plus élevé que celle des patients avec une anémie inflammatoire qui était égale à 1,00. (Figure 4)



**Figure 3 : Comparaison du taux du RsTf/log ferritine entre les patients atteints d’une anémie ferriprive et Inflammatoire**

Dans le but de démontrer l’influence de la prise d’EPO chez les diabétiques avec IRC sur le RsTf, nous avons comparé les taux du RsTf chez les patients sous EPO avec des patients qui ne n’étaient pas sous EPO. (Figure 4).



**Figure 4 : Comparaison de la concentration sérique du RsTf selon la prise de l’EPO**

Le test a montré une différence statistiquement significative.

**Discussion**

Le choix de l'hémoglobine comme paramètre de l'activité de l'érythropoïétine constitue une des limites techniques car SEED Hématologie Juin 2017 [9], a mis en évidence l'importance du taux de réticulocytes dans l'évaluation de l'activité érythropoïétique, ce dernier n'a pu être effectué ainsi que le contenu réticulocytaire en hémoglobine (CHr) par manque de réactifs.

La Prévalence de l'IRC chez nos patients diabétiques type 2 était de 66.12%(33,88% étaient au stade de maladie rénale chronique, 32,23% souffraient d'IRC dont 18,18% étaient au stade terminale). Elle est très élevée par rapport aux données de l'étude faite par **C.Lin et col**(15,1%). La prévalence de l'insuffisance rénale était également plus élevée dans notre étude que dans des études réalisées respectivement sur les adultes américains atteints de diabète de type 2 (13 %)[10], ainsi que dans une étude faite sur les adultes australiens (27,6 %)[11].

Il est admis dans l'étude faite par **Michèle Fonfrède**, que la prévalence de l'atteinte rénale est en constante augmentation(elle est passée d'une augmentation de 2,8 % entre 1999 et 2004 à 3,8 % entre 2005 et 2008)[12,13]. Ces chiffres rejoignent les chiffres retrouvés dans l'étude de **Macron Noguès et col** qui dit qu'environ 17,1 % de leurs patients étaient dialysés en raison d'une IRT liée au diabète.[14]

Notre étude a démontré une similarité de prévalence entre hommes et femmes. La valeur trouvée était légèrement supérieure chez les hommes (33,07%) que chez les femmes (33,05%). L'étude faite par **Charfi .N et col 2010** en Tunisie, a mis en évidence une prédominance masculine avec 63,4% et 36,70% chez les femmes[15]. La concordance de nos résultats avec cette étude peut être expliquée par les ressemblances socioéconomiques, du mode et de l'hygiène de vie entre les pays du grands Maghreb. Par contre la prévalence de l'insuffisance rénale était significativement plus élevée chez les femmes (20,8 %) que chez les hommes (8,1 %) dans l'étude de **C.Lin et col**, ce qui discord avec notre étude. Une prédominance féminine a été retrouvée aussi dans la plus part des études faites dans les pays africains par : **BL. Agboton et col** et **Djrolo et col** au Bénin, mais aussi par **Touré** au Mali et **Yameogo et coll** au Sénégal. [16]

Différentes études récentes soulignent que l'impact du diabète de type 2 semble donc plus marqué chez les femmes que chez les hommes. Ces résultats concernant l'interaction sexe-diabète de type 2 sur la survie ont été retrouvés chez des patients sans MRC et dans d'autres cohortes de patients IRCT en Europe, aux Etats-Unis et en Asie.[17]

La majorité de nos patients diabétiques (37,19%) âgés entre 60 et 69 ans, suivie par la tranche d'âge entre 50 et 59 ans (30,58%). Ceci est en accord avec les études qui démontrent que l'âge constitue un facteur de risque non modifiable dans l'apparition

du diabète comme l'étude de **Verny et col 2004** faite sur le diabète chez les sujets âgés[35]. Ainsi d'après **Bouattar et col 2010** le diabète est une pathologie fréquente chez les sujets âgés et sa prévalence est en nette augmentation[18].

Une prédominance de diabétiques insuffisants rénaux avec un pourcentage de 42,97% chez nos diabétiques de plus de 60 ans a été observée, ceci est soutenu par plusieurs études qui confirment que l'âge représente l'un des facteurs de risque majeurs de la néphropathie diabétique. **Bouattar et col 2010** ont enregistré dans leurs études un pourcentage de 81% de diabétiques avec atteinte rénale dans cette tranche d'âge, bien que leur résultats sont plus supérieures aux nôtres[16].

Notre questionnaire a révélé la présence du diabète comme un antécédent familial majeur (77.69%). Cette pathologie a une forte prévalence en Algérie, et dont la composante héréditaire est prouvée.

Un taux d'alphabétisation de 80,2% en 2015[36], le manque de sensibilisation, la prise en charge retardée et la mauvaise observance du traitement peuvent expliquer ce taux élevé. Les recherches montrent que les programmes d'éducation à l'autogestion du diabète, améliorent le contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type deux d'après une étude faite par Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de **l'Association canadienne du diabète**[19].

Les projections de l'évolution de la population mondiale laissent penser que le nombre potentiel de cas d'insuffisance rénale terminale augmentera de façon disproportionnée dans les pays en développement, comme la Chine et l'Inde, où le nombre de personnes âgées est en augmentation. Cet effet sera encore renforcé si les tendances à l'augmentation de la prévalence de l'hypertension et du diabète persistent[20].

L'impact de l'équilibre glycémique sur le développement et la progression de la ND a été démontré[38]. Chez notre population générale, 52,07% des patients avaient un diabète déséquilibré, alors que chez les patients

avec IR, 33,89% avaient un mauvais équilibre glycémique. Dans l'étude de **Ching-Heng Lin et col**, aucune association entre le niveau d'HbA1c et l'IR n'a été notée et cela peut être expliqué par les fausses valeurs basses de l'HbA1c au stade terminal[21].

La prise en charge de personnes diabétiques souffrantes d'insuffisance rénale est une approche multidisciplinaire peut être particulièrement bénéfique pour ralentir le déclin de la fonction rénale et éviter la dialyse. Il s'agit d'une complication redoutée en raison des coûts très importants engendrés par le traitement de la dialyse, et par l'effet très négatif sur la qualité de vie des personnes atteintes et leur mauvais pronostic[22].

Dans notre travail, 69,42% des patients étaient hypertendus, 18,18% des patients insuffisants rénaux étaient au stade 5. **Gourdy.P 2011** a précisé dans son étude que le risque cardiovasculaire des diabétiques de type 2 s'élève dès les premiers stades d'altération de la fonction rénale, il devient majeur en situation d'insuffisance rénale évoluée, en particulier chez les sujets répondant aux critères du stade 5 de la classification de la National Kidney Foundation[23].

Dans notre population, 42,98% des patients étaient en surpoids, 29,75% étaient en obésité. Ceci est en accord avec les données de la littérature selon **Chadli et col 2008**. Ils ont prouvé que des anomalies plus marquées de la cinétique de l'insuline sont présentes chez les obèses ayant un trouble de la tolérance glucidique[24].

Dans notre étude 27,28% des diabétiques insuffisants rénaux étaient en surpoids et 19,83% souffraient d'obésité. 42% des hommes souffraient d'obésités abdominale contre 76% des femmes qui est un taux très élevé. Dans de nombreuses séries portant sur les caractéristiques cliniques des patients atteints de néphropathie diabétique, des fréquences plus élevées que les notre de sujets en surpoids ont été rapportées. **Mora-Fernández et coll.** (en Espagne)[43] **Mohamed et coll** (en Inde) et **Alebiosu et coll** (au Nigeria)[44] ont rapporté, respectivement, 82,6 %, 40,83% et 84 % de patients en surpoids dans leurs séries. 44,4% de nos diabétiques présentaient un syndrome métabolique. De plus, **H. Aynaou et coll** concluent dans leur étude que l'IMC ne semble pas être impliqué directement dans la dégradation de l'atteinte rénale chez les patients diabétiques type 2. Ceci nous incitera probablement à prendre en considération le groupe d'IMC dans la prise en charge de la néphropathie diabétique ce qui amènera à agir en conséquence sur l'ensemble des facteurs de risque indépendants propres à chaque groupe d'IMC[25,26].

Notre travail a montré une grande différence de valeurs estimées de DFG entre les malades des 3 groupes de sexe masculin : les diabétiques présentant une IRC et anémie (qui était de 9,21 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), les malades diabétiques présentant l'IRC (71,30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), et les patients présentant uniquement le DT2 (102,85 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Les résultats d'un grand nombre d'études ont montré que le déclin de la fonction rénale joue un rôle péjoratif dans la survenue, le développement et la progression de l'anémie chez les patients diabétiques. Bien que d'autres études suggèrent que la prévalence de l'anémie est accrue dans le diabète, ces enquêtes ont généralement sélectionné des patients présentant une néphropathie manifeste [27,28].

#### ○ La prévalence de l'anémie dans la population étudiée

La prévalence de l'anémie chez notre population était de 30,58%. Une étude rétrospective réalisée à l'Institut du diabète Dasman à Kuwait [53], a montré que la prévalence de l'anémie dans leur population diabétique était de 28,5 %, cette étude révèle une prévalence proche de celle de notre population. Plusieurs autres travaux ont étudié la prévalence de l'anémie chez les diabétiques, et les résultats sont différents de ce que nous avons observé. 23% chez la population australienne, 41,4 % chez la population sub-saharienne[29,30], 12% à 23% chez les Caucasiens[31,32], 46,5% dans la population Caraïbienne [33,34] et 17 % en Ethiopie[35]. Cette différence de prévalence observée pourrait être expliquée par des facteurs tels que la nutrition, une diététique mal menée, l'origine ethnique, l'altitude... qui pourraient jouer un rôle dans l'expression et l'apparition de l'anémie. En outre, la prévalence de l'anémie chez les patients diabétiques est deux à trois fois plus élevée que chez les patients présentant une insuffisance rénale et des réserves en fer comparables dans la population générale[36,37].

Dans notre cohorte, on a observé chez les femmes diabétiques atteintes d'une IRC avec anémie une valeur de CS de 18,44%, qui est basse par rapport aux normes (< 20%), ceci est expliqué par la présence de l'anémie chez ce groupe. Une médiane élevée de ferritine a été obtenue chez nos patients qui présentent un DT2+IRC+Anémie, qui est de 403,50 ng/mL contre seulement 57,95 ng/mL chez les diabétiques sans IRC. Souvent, les maladies chroniques, comme le diabète, s'accompagnent d'une anémie légère à modérée, souvent

appelée anémie de maladie chronique [10], ceci est confirmé par les études faites par **Andrews et Arredondo**[38].

Dans notre étude, 54,55% des diabétiques avec ou sans IRC sans anémie présentaient une ancienneté de diabète supérieur à 5 ans. Une étude intéressante a prouvé que les personnes atteintes de diabète depuis plus de 5 ans ont un risque 1,56 fois plus élevé de développer une anémie que celles atteintes de diabète depuis moins de 5 ans. Ces observations suggèrent que l'évaluation de l'anémie doit être prise en compte dans la gestion de routine des personnes diabétiques et doit être traitée pour minimiser le risque de complications micro vasculaires telles que la néphropathie et la rétinopathie[39].

Dans notre travail, 32,24% de nos patients avec IRC avaient un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. D'après une étude américaine, le risque d'anémie augmente lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) descend au-deçà de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>[59]. Cependant, contrairement à d'autres formes de maladies rénales, une insuffisance rénale modérée à sévère n'est pas nécessaire pour le développement d'une anémie ou d'une déficience fonctionnelle en érythropoïétine. Cette constatation est cohérente avec les résultats d'autres études sur l'anémie[40].

#### ○ **Evaluation de la pertinence du RsTf comme marqueur biologique de la carence martial chez les diabétiques insuffisants rénaux**

Pour étudier le RsTf en tant que marqueur du déficit fonctionnel et du type d'anémie, il est nécessaire de définir un critère de référence de cette carence, Le gold standard reste le myélogramme à la coloration de Perls[61] qui n'est pas accessible à tous les patients.

Dans notre cohorte, nous avons défini la carence en fer selon la norme de recommandation française (**AFSSAPS 2005**). Notre population (qui présente une IRC) est divisée en carencée et non carencée, c'est-à-dire toute personne avec ferritinémie <100 µg/L et/ou CS <20% et classé comme ayant une carence martial, nous observons que 65% de nos patients diabétiques insuffisants rénaux sont carencés.

Une différence significative (P=0.00) de la concentration sérique moyenne de RsTf des deux groupes a été retrouvée. Nous avons constaté que la concentration du RsTf des patients carencés en fer était significativement plus élevée (3,57 mg/L), par rapport à une concentration de (2,75 mg/L) chez les non carencés, indiquant que le RsTf est un bon marqueur de la carence en fer chez notre population de diabétiques atteints d'IRC et diabétiques atteints d'IRC avec anémie dialysés traités par rHu-EPO et fer. Ces résultats sont également cohérents avec la littérature[41]. **Fusario et col 2005a** démontré les mêmes différences significatives dans la population de patients dialysés insuffisants rénaux traités principalement avec de la rHu-EPO et du fer.[63]. De plus, **Matsuda et col**, chez leur population atteints d'insuffisance rénale chronique, ont également constaté qu'en cas de carence en fer, la valeur RsTf et le rapport RsTf/log ferritine étaient significativement plus élevés[42]

**Fernandez-Rodrigue et Col** ont utilisé la coloration de Perls comme norme de carence en fer, et les résultats ont montré que dans leur population de dialysée, le RsTf des patients présentant une carence en fer était significativement plus élevé. En revanche, pour eux, la ferritinémie est un meilleur marqueur de carence en fer. Mais leur étude a exclu les patients atteints de syndrome inflammatoire, et donc exclu le manque de spécificité de la ferritinémie.[43].

#### ○ **Evaluation du RsTf comme marqueur du diagnostic précoce de l'anémie :**

Chez les hommes de notre population, 1,92% des diabétiques atteints d'insuffisance rénale sans anémie avaient un taux de RsTf > 5mg/L. Alors que chez les femmes, 10,20% des diabétiques témoins et 10,20% des diabétiques insuffisants rénaux avaient un taux de RsTf > 4,4 mg/L. De plus, les résultats de l'estimation de l'index RsTf /log ferritine chez les femmes diabétiques témoins et chez les hommes et les femmes du groupe des diabétiques insuffisants rénaux ont montré respectivement des valeurs maximales de (5,29), (8,06), et (5,86). Par conséquent, ces valeurs supérieures aux normes confirment l'utilité du RsTf et de l'index du RsTf comme marqueurs de diagnostic précoce de l'anémie chez les diabétiques qui ne présentaient pas de signe biologique d'anémie et chez lesquels les résultats de l'hémoglobine montrent des valeurs normales.

Chez ces patients, seul le dosage du RsTf et le calcul de l'index RsTf permettraient d'orienter le diagnostic. **Suominen et col**[66] ont montré que la valeur du RsTf permettait de faire la différence entre un déficit en fer encore sans effet sur l'érythropoïèse et un déficit plus important avec anémie. La variation de l'index serait plus précoce, la diminution progressive des concentrations de ferritine, reflet du risque d'évoluer vers une carence martiale, avec augmentation de celles du RsTf.[44].

### ○ Influence de l'inflammation

Pour définir les malades présentant ou non un syndrome inflammatoire, nous les avons classifiés en fonction du taux du CRP en : groupe sans syndrome inflammatoire avec un taux de CRP < 5 mg/l, et en groupe avec syndrome inflammatoire avec un taux de CRP > 5mg/L.

En comparant le taux de l'hémoglobine, les patients avec CRP > 5mg/L qui représentaient 22,5%, ne présentaient pas de différence significative avec les patients avec une CRP < 5 mg/l ( $p=0,33$ ), ce qui explique que l'hémoglobine n'est pas directement influencée par l'inflammation.

Le taux de ferritine à son tour n'a pas présenté une différence significative entre les deux groupes ( $P=0,38$ ), ce qui est un peu troublant car la ferritine est une protéine de l'inflammation et devrait avoir un taux élevé d'une manière significative chez les patients présentant une CRP > 5mg/L. L'absence de différence dans nos résultats pourrait être expliqué par l'influence de la prise en charge thérapeutique de nos patients (sous corticothérapie et antibiothérapie) ainsi qu'un retour rapide à la normale selon **Tina et col 2013**. [68]. Malgré la bonne sensibilité de la ferritine qui est de 94,11%, la spécificité par contre est médiocre de l'ordre de 54,76%, ce qui explique la discordance avec cette étude.

Le coefficient de saturation de la transferrine à son tour a présenté une différence significative entre les deux groupes ( $P=0,01$ ). Selon la littérature, le coefficient de saturation de la transferrine suit le syndrome inflammatoire, car l'inflammation est responsable d'une séquestration de fer dans les macrophages et donc d'une diminution des apports en fer pour l'érythropoïèse sans qu'il n'y ait une carence tissulaire vraie. On parle alors de déficit fonctionnel en fer qui se reflète par un taux plus bas que la normale selon **C. Désidéri et col, Jean-Danielet col 2013**. Notre travail est également en accord avec la littérature qui démontre que lors des syndromes inflammatoires aigus ou chroniques, des situations cliniques plus complexes aboutissent à des anémies, alors mêmes que les réserves en fer sont préservées voir augmentées. En présence d'un syndrome inflammatoire, le pourcentage de saturation de la transferrine ou les anomalies qualitatives des globules rouges gardent leur valeur diagnostique contrairement au taux de ferritine [45].

L'étude réalisée par **C. Beaumont et cola** montrée que l'anémie des états inflammatoires n'est pas à proprement parler une pathologie du métabolisme du fer mais un déficit des apports en fer pour l'érythropoïèse, causé par les cytokines pro-inflammatoires, contribuant à l'apparition de l'anémie. En effet, le macrophage activé est programmé pour retenir son fer, soit par activation de la synthèse de ferritine mais surtout par augmentation de la synthèse d'hepcidine qui diminue fortement la quantité de FPN présente à la surface de ces cellules. Il n'y a donc pas une véritable carence en fer mais une rétention du fer dans les macrophages et une iron-restricted erythropoiesis. **Daher et col** ont également abordé dans leur étude le rôle de l'hepcidine dans la régulation du métabolisme du fer [46].

Le RsTf en revanche n'a pas présenté une différence significative entre le groupe présentant une CRP > 5mg/L et le groupe avec une CRP < 5 mg/l ( $P=0,16$ ), et cela confirme les données de l'étude faite par **C. Désidéri et col** qui souligne le fait que le RsTf n'est pas influencé par l'inflammation ou la cytolyse, et confirme l'indépendance de sa régulation de l'inflammation.

### ○ L'apport du RsTf et de l'index du RsTf pour le typage d'anémie :

La différence de concentrations du RsTf était significative ( $P = 0,007$ ) entre les deux sous-groupes qui présentent chacun : une anémie inflammatoire (2.69 mg/L) et une anémie avec carence martiale pure (4.49 mg/L), la classification a été réalisée selon le taux de la ferritine (ferritine < 30 pour anémie ferriprive) et (ferritine > 100 pour anémie inflammatoire) [7]. Avec une performance moyenne de 0,72 chez les anémiques ferriprive d'une sensibilité de 42,9% et d'une spécificité de 78% ce qui en fait du RsTf sérique un bon marqueur du diagnostic différentiel des anémies ferriprives et inflammatoires.

La différence des concentrations du RsTf/log ferritine était aussi significative ( $P=0,00$ ) entre les deux sous-groupes : anémie avec carence martial pure (4,99) et anémie inflammatoire (1,00), avec une bonne performance de 0,84 chez les anémiques ferriprives, d'une sensibilité de 85% et d'une spécificité de 76%. Une amélioration de la sensibilité du RsTf/log ferritine par rapport au RsTf seul avec une spécificité presque identique, cette différence a été retrouvée dans la littérature, qui propose que l'utilisation du rapport RsTf/log ferritine en améliore la sensibilité de 5 % sans en altérer la spécificité selon **Punnonen et col**. L'expression logarithmique de la ferritine dans ce rapport en augmente encore l'efficacité du diagnostic de la carence en fer selon **C. Désidéri et col 2011**. et **Sandra margetic et col 2006** [47].

Un algorithme décisionnel mis en place par **J. Celi et coll2011 (cf. figure16)** établit sur une population de malades carencés ne présentant pas de pathologies associées a déjà fait ses preuves pour le diagnostic différentiel du type d'anémie. Après la vérification de la bonne performance du RsTf et de son expression logarithmique chez notre population de diabétiques insuffisants rénaux, en présence d'une anémie (hémoglobine < 13g/dl chez l'homme et < 12 g/dl chez la femme), l'algorithme propose une démarche diagnostique pratique. Nous avons souhaité vérifier l'application de cet algorithme pour notre population.

En présence ou non d'un état inflammatoire, une valeur de ferritine < 30 ng/ml a démontré avoir la meilleure sensibilité/spécificité pour confirmer l'absence de réserve en fer. Une valeur de ferritine >30 ng/ml sans syndrome inflammatoire et >100 ng/ml avec syndrome inflammatoire permet d'estimer une réserve martiale correcte (à corrélér à la situation clinique). La situation la plus complexe survient dans un contexte inflammatoire, lorsque la ferritine se trouve entre 30-100 ng/mL. L'index du récepteur soluble de la transferrine permet alors de mieux préciser un état ferriprive associé.

Si l'index du RsTf est <1, l'origine est plus probablement inflammatoire ; en revanche, un index >2 est bien corrélé avec une carence martiale concomitante.

Pour une valeur entre 1 et 2 dans laquelle l'apport des index hématologiques, comme le CHr en combinaison avec l'index RsTf, permet d'apporter plus d'informations sur une carence martiale fonctionnelle ou vraie. (**J.Celi et coll2011**)[]

La classification de nos malades a été faite en suivant ce diagramme avec des résultats obtenus comme suite : 20% souffraient d'une anémie ferriprive, 62,85% souffraient d'une anémie inflammatoire, 11,42% souffraient d'une anémie mixte et 5,71% sans étiologie fixe.

#### ○ **Evaluation de la concentration du RsTf en fonction de la prise de l'EPO**

Nos résultats ont montré une différence significative ( $P=0,001$ ) du taux du RsTf entre les patients diabétiques insuffisants rénaux sous érythropoïétine qui représentaient 27,5% et sans érythropoïétine qui représentaient 72,5%, avec une médiane du taux du RsTf chez les patients sous érythropoïétine et sans érythropoïétine respectivement de 2,63mg/l et 3,38mg/l ce qui confirme l'impact du RsTf sur le suivi de l'érythropoïèse qui a été établie par **Yves Béguin 2001**.

On a observé une baisse du taux du RsTf chez les patients sous érythropoïétine 2,63mg/l par rapport au taux du RsTf chez les patients carencés 3,38mg/l, **Matsuda et col** retrouvent aussi dans leur population d'insuffisants rénaux chroniques des valeurs de RsTf et un rapport RsTf/log ferritine significativement plus élevés en cas de carence martiale, Ils ont observé notamment une diminution de cette différence significative en cas de traitement par rHu-EPO[48].

#### **Conclusion**

La prévalence de l'anémie augmente avec le déclin de la fonction rénale surtout au cours de la maladie rénale diabétique, d'où la nécessité d'estimer avec précision le débit de filtration glomérulaire (DFG) et d'explorer le statut martial et les réserves en fer.

Par conséquent, pour une bonne prise en charge, les patients atteints de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance stricte de l'insuffisance rénale et de l'anémie, à fin d'instaurer précocement le traitement requis.

Le RsTf semble être un bon marqueur de la carence martiale. Il est particulièrement utile pour identifier une carence en fer concomitante chez un patient souffrant d'inflammation, notamment chez les diabétiques atteints d'insuffisance rénal, évaluant spécifiquement la biodisponibilité du fer indépendamment de l'inflammation des maladies rénales chroniques.

La mesure des taux sériques de RsTf peut évaluer efficacement la gravité de la carence en fer chez ces patients, car la concentration du RsTf des cellules réticulo-endothéliales est directement proportionnelle aux besoins en fer cellulaire et à la carence totale en fer. Il contribue au diagnostic précoce avant l'apparition de l'anémie chez les diabétiques avec ou sans IRC.

La combinaison du dosage de la CRP, de la ferritine et du RsTf a été d'un grand intérêt chez les patients présentant une maladie inflammatoire chronique. Par conséquent, Le dosage du RsTf et le calcul de l'index RsTf/log ferritine ont montré une importance considérable dans le diagnostic différentiel de l'anémie microcytaire, c'est-à-dire en anémie ferriprive et/ou inflammatoire.

Malgré son cout élevé, ce marqueur est d'un grand intérêt pour surveiller la réponse érythropoïétique, et fournit une mesure quantitative des changements de l'activité érythropoïétique en réponse à la rHuEPO, ce qui est très utile pour déterminer lorsque les changements dans l'hémoglobine ne sont pas encore apparents.

**Tableau 1 : Comparaison entre les patients diabétiques de sexe masculin**

	Diabétiques (Témoins) N=22	Diabétiques + IRC N = 15	Diabétiques + IRC + Anémie N =25	Comparaison P
Age (ans)	60,00 (38 – 76)	70,50 (34 – 78)	64,50 (39 – 78)	0,034
Hémoglobine (g/dl)	14,70 (13,30 – 17,00)	14,75 (6,90 – 17,40)	11,35 (4,60 – 13,70)	0,00
Fer sérique (µg/l)	91,66 ± 26,72	97,55 ± 33,15	72,63 ± 19,20	0,004
Ferritine (µg/l)	57,95 (11,50 – 162,00)	93,70 (8,54 – 563,00)	403,50 (23,40 – 710,00)	0,001
CS (%)	27,87 (11,22 – 47,66)	34,05 (15,47 – 59,01)	34,67 (13,30 – 76,60)	0,13
RsTf (mg/l)	2,96 (2,12 – 3,78)	3,14 (2,41 – 7,51)	2,64 (1,66 – 5,51)	0,047
RsTf/log Ferritine	1,66 (1,16 – 2,10)	1,48 (1,13 – 8,06)	1,03 (0,63 – 2,86)	0,037
CRP	1,48 (0,15 – 7,72)	2,63 (0,36 – 20,49)	2,48 (0,15 – 103,91)	0,69

**Tableau 2 : Comparaison entre les femmes diabétiques des 3 groupes**

	Diabétiques (Témoins) N = 19	Diabétiques + IRC N = 28	Diabétiques + IRC + Anémie N = 12	Comparaison P
Age (ans)	64,00 (48 – 76)	63,00 (52 – 76)	63,00 (47 – 78)	0,92
Hémoglobine (g/dl)	13,30(11,90 – 18,10)	13,90(12,10 – 17,10)	11,2(8,20 – 11,70)	<b>0,00</b>
Fer sérique (µg/l)	73,35 ± 24,40	78,55 ± 25,23	62,02 ± 31,23	0,26
Ferritine (µg/l)	25,00(8,42 – 192,00)	50,00(3,43 – 112,00)	32,85(2,63 – 391,00)	0,82
CS (%)	22,23(10,71 – 36,37)	25,89(7,12 – 46,83)	18,44(7,41 – 48,25)	0,55
RsTf (mg/l)	3,65(2,34 – 5,39)	3,55(1,17 – 6,16)	3,93(2,10 – 8,00)	0,52
RsTf/log Ferritine	3,44(1,57 – 5,29)	2,1(1,33 – 5,86)	2,65(1,28 – 19,04)	0,59
CRP	3,17(0,61 – 12,89)	1,51(0,00 – 6,85)	2,15(0,46 – 15,62)	<b>0,047</b>

**Références bibliographiques**

- [1] A. Oulahiane *et al.*, “Diabetes management issues for patients with chronic kidney disease,” *Nephrol. Ther.*, vol. 8, no. 3, pp. 135–140, 2012, doi: 10.1016/j.nephro.2011.07.410.
- [2] R. Tremblay, “Anémie et insuffisance rénale chronique,” vol. 37, 2002.
- [3] C. Désidéri-Vaillant, H. Galinat, J. Sapin-Lory, E. Valero, V. Perennec, and F. Lefevre, “Apport du dosage du récepteur soluble de la transferrine,” *Transfus. Clin. Biol.*, vol. 18, no. 1, p. 7, 2011, doi: 10.1016/j.traccli.2010.10.001.
- [4] Y. Béguin, “Intérêt du dosage du récepteur soluble de la transferrine (sTfR) pour l'évaluation de l'érythropoïèse et de l'état du fer,” *Hématologie*, vol. 7, no. 3, pp. 161–169, 2001.
- [5] R. B. Hloua *et al.*, “Étude Du Bilan Martial Chez Les Insuffisants Rénaux En Dialyse,” *Feuill. Biol.*, vol. 52, no. 299, pp. 9–14, 2011.
- [6] G. Weiss and L. T. Goodnough, “Anemia of Chronic Disease,” pp. 1011–1023, 2005. doi: 10.1056/NEJMra041809.
- [7] P. Gianella, P. Y. Martin, and F. Stucker, “Prise en charge de l'anémie rénale en 2013,” *Rev. Med. Suisse*, vol. 9, no. 375, pp. 462–467, 2013.
- [8] R. T. D. R. U Mehdi, “Anemia, Diabetes, and Chronic Kidney Disease,” *Diabetes care*, 2009, pp. 32(7): 1320-1326., 2009.
- [9] T. Pettersson, S. M. Kivtvaorit, and M. A. Sdmest, “IS SERUM TRANSFERRIN RECEPTOR USEFUL FOR DETECTING IRON-DEFICIENCY IN ANAEMIC PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES ?,” pp. 740–744, 1994. doi : 10.1093/rhumatologie/33.8.740.
- [10] Z. El Abidine Abir, B. Rejab Ines, and K. Mondher, “Paramètres réticulocytaires délivrés par l'automate Beckman Coulter LH750TM : évaluation et implication dans le diagnostic des anémies,” *Option/Bio*, vol. 22, no. 450, pp. 19–24, 2011, doi: 10.1016/S0992-5945(11)70691-2.
- [11] C. Lin, W. Yang, and S. Tsai, “A community-based study of chronic kidney disease among type 2 diabetics in Kinmen , Taiwan,” vol. 75, pp. 306–312, 2007, doi: 10.1016/j.diabres.2006.06.028.
- [12] S. J. Chadban *et al.*, “Prevalence of Kidney Damage in Australian Adults : The AusDiab Kidney Study,” pp. 131–138, 2003, doi: 10.1097/01.ASN.0000070152.11927.4A.
- [13] M. Fonfrède, “Diabète et rein,” *Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2013, no. 455, pp. 45–50, 2013, doi: 10.1016/S1773-

- 035X(13)72178-6.
- [14] N. Charfi, N. Kallel, S. Grine, M. Mnif Feki, and M. Abid, "P67 Aspects cliniques et évolutifs de la néphropathie diabétique à propos de 60 cas," *Diabetes Metab.*, vol. 36, p. A55, 2010, doi: 10.1016/s1262-3636(10)70215-9.
- [15] E. Villar and P. Zaoui, "te et maladie re ´ nale chronique : ce que nous apprend l ' e ´ pide ´ miologie Diabe Diabetes and chronic kidney disease : Lessons from renal epidemiology," vol. 6, pp. 585–590, 2010, doi: 10.1016/j.nephro.2010.08.002.
- [16] C. Verny, M. Oudhriri, M. Neiss, and P. Rabier, "Le diabète du sujet âgé," no. 1, pp. 33–38, 2004. doi.org/10.1016/S1627-4830(04)97986-X
- [17] Y. Ohkubo *et al.*, "Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study," vol. 28, 1995. DOI: 10.1016/0168-8227(95)01064-k
- [18] P. Gourdy, "Type 2 diabetes and renal failure: a situation with high cardiovascular risk," *Med. des Mal. Metab.*, vol. 5, pp. S31–S36, 2011, doi: 10.1016/S1957-2557(11)70057-8.
- [19] M. Nassib *et al.*, "P206 Dyslipidémies et diabète," *Diabetes Metab.*, vol. 34, p. H97, 2008, doi: 10.1016/s1262-3636(08)73118-5.
- [20] E. Bouenizabila, R. Loumingou, M. Motoula, N. Andzouana, and H. G. Monabeka, "Diabetic nephropathy at Brazzaville University Hospital, Congo: Epidemiological and clinical aspects, and risk factors," *Med. des Mal. Metab.*, vol. 9, no. 2, pp. 220–226, 2015, doi: 10.1016/S1957-2557(15)30048-1.
- [21] H. Aynaou, Y. Bentata, and H. Latrech, "P274 L'indice de masse corporel influence t-il le déclin du débit de filtration glomérulaire chez les patients diabétiques type 2 avec néphropathie diabétique," *Diabetes Metab.*, vol. 40, p. A92, 2014, doi: 10.1016/s1262-3636(14)72565-0.
- [22] N. A. Balderas-Vargas, J. Legorreta-Soberanis, S. Paredes-Solís, M. Flores-Moreno, F. R. S. De Los Santos, and N. Andersson, "Occult renal failure and associated factors in patients with chronic conditions," *Gac. Med. Mex.*, vol. 156, no. 1, pp. 11–15, 2020, doi: 10.24875/GMM.M19000314.
- [23] M. C. Thomas *et al.*, "The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy : a cross-sectional audit," vol. 19, no. 7, pp. 1792–1797, 2004, doi: 10.1093/ndt/gfh248.
- [24] P. Of, A. In, P. With, and D. Mellitus, "Prevalence of anaemia inpatients with Diabetes Mellitus," vol. 175, no. 2, pp. 25–27. DOI: 10.1007/BF03167944
- [25] C. E. Ezenwaka, A. Jones-lecointe, E. Nwagbara, D. Seales, and F. Okali, "patients," vol. 6, pp. 2–7, 2008, doi: 10.1186/1475-2840-7-25.
- [26] A. Abate, W. Birhan, and A. Alemu, "Association of anemia and renal function test among diabetes mellitus patients attending Fenote Selam Hospital , West Gojam , Northwest Ethiopia : a cross sectional study," 2013. DOI: 10.1186/2052-1839-13-6
- [27] F. Alsayegh, M. Waheedi, and T. Bayoud, "Anemia in diabetes : Experience of a single treatment center in Kuwait," *Prim. Care Diabetes*, pp. 6–11, 2017, doi: 10.1016/j.pcd.2017.04.002.
- [29] V. F. Feteah, S. Choukem, A. Kengne, and D. N. Nebongo, "Anemia in type 2 diabetic patients and correlation with kidney function in a tertiary care sub-Saharan African hospital : a cross-sectional study," *BMC Nephrol.*, pp. 1–7, 2016, doi: 10.1186/s12882-016-0247-1.
- [30] E. Beutler and J. Waalen, "The definition of anemia : what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration ?," vol. 107, no. 5, pp. 1747–1751, 2016, doi: 10.1182/blood-2005-07-3046.BLOOD.
- [31] M. Andrews and M. Arredondo, "Ferritin Levels and Hcpidin mRNA Expression in Peripheral Mononuclear Cells from Anemic Type 2 Diabetic Patients," pp. 1–4, 2012, doi: 10.1007/s12011-012-9389-6.
- [32] S. Alagoz *et al.*, "Prevalence of anemia in predialysis chronic kidney disease: Is the study center a significant factor?," *PLoS One*, vol. 15, no. 4, pp. 1–9, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0230980.
- [33] N. Janus and V. Launay-vacher, "Complication de l'insuffisance rénale chronique : l'anémie et ses traitements," vol. 30, no. 4, pp. 229–234, 2011, doi: 10.1684/jpc.2011.0195.
- [34] G. Deraya . Heurtierb A. Grimaldib V. Launay Vachera C. Isnard Bagnis, "Anemia and Diabetes," *Dep. aNephrology bDiabetology, Hôpital Pitié, Salpêtrière, Paris, Fr.*, pp. 522–526. DOI : 10.1159/000081058
- [35] R. Essayade, S. Anoun, and B. Oukkache, "ARTICLES SCIENTIFIQUES Etapes pré-analytique et analytique de la ponction médullaire Pre-analytical and analytical steps of bone marrow aspiration," vol. 3, pp. 137–144. Doi :10.9790/3008-11136776
- [36] K. Peoc'h, G. Nicolas, and P. Cacoub, "Mieux dépister la carence martiale pour mieux la traiter, un objectif réaliste," *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 78, no. 6, pp. 589–591, 2020, doi: 10.1684/abc.2020.1605.
- [37] A. Matsuda *et al.*, "Soluble transferrin receptor and its ratio to erythroblasts in bone marrow may be a new diagnostic tool to distinguish between aplastic and refractory anemia," *Acta Haematol.*, vol. 111, no. 3, pp. 138–142, 2004, doi: 10.1159/000076521.
- [38] A. M. Fernandez-Rodriguez *et al.*, "Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 34, no. 3, pp. 508–513, 1999, doi: 10.1016/S0272-6386(99)70079-X.
- [39] F. Blondé-cynober *et al.*, "Intérêt du dosage du récepteur soluble de la transferrine dans le diagnostic biologique précoce du déficit martial chez les patients âgés hospitalisés Utility of soluble transferrin receptor measurement for early diagnostic of iron deficiency in elderly h," vol. 68, no. 5, pp. 569–575, 2010. Doi : 10.1016/j.nephro.2019.07.094
- [40] H. Galinat, E. Valero, V. Perennec, and F. Lefevre, "Apport du dosage du récepteur soluble de la transferrine," vol. 18, pp. 36–39, 2011, doi: 10.1016/j.tracli.2010.10.001.

- [41] C. Beaumont and Z. Karim, "Actualité du métabolisme du fer Iron metabolism : State of the art," *La Rev. médecine interne*, vol. 34, no. 1, pp. 17–25, 2013, doi: 10.1016/j.revmed.2012.04.006.
- [42] P. E. Pergola, S. Fishbane, and T. Ganz, "Novel Oral Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease," *Adv. Chronic Kidney Dis.*, vol. 26, no. 4, pp. 272–291, 2019, doi: 10.1053/j.ackd.2019.05.002.
- [43] R. Daher and Z. Karim, "Iron metabolism: State of the art," *Transfus. Clin. Biol.*, vol. 24, no. 3, pp. 115–119, 2017, doi: 10.1016/j.tracli.2017.06.015.
- [44] K. Punnonen, K. Irjala, and A. Rajamäki, "Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency," *Blood*, vol. 89, no. 3, pp. 1052–1057, 1997, doi: 10.1182/blood.v89.3.1052.

# PROFIL EN AUTO-ANTICORPS ET ETUDE DES GENES IRF5, STAT4, PTPN22, CD226 DANS LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

## AUTOANTIBODY PROFILE AND STUDY OF IRF5, STAT4, PTPN22, CD226 GENES IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Saidani khalissa <sup>1,5</sup>, Salah Sofiane Samir <sup>2,5</sup>, Benidir Mounira <sup>3,5</sup>, Amroun Habiba <sup>4,5</sup>, Attal Nabila <sup>3,5</sup>

1 Laboratoire Central, Unité d'Immunologie CHU Beb El Oued Mohamed Lamine Debaghine

2 Service d'Immunologie, CHU Mustapha.

3 Département d'Immunologie, Institut Pasteur Alger

4 Laboratoire Central CHU Parnet

5 Université d'Alger 1, Benyoucef Benkhada

Saidani khalissa : [saidani-kh@hotmail.com](mailto:saidani-kh@hotmail.com)

### Résumé

**Introduction :** La sclérodémie systémique est une maladie auto-immune, caractérisée par une physiopathologie obscure, c'est l'association de facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques qui semble favoriser son émergence. La prédisposition génétique des maladies auto-immunes est beaucoup plus complexe, avec de multiples gènes impliqués.

L'objectif de notre travail est de rechercher une association entre les polymorphismes des gènes (IRF5, STAT4, PTPN22, CD226) et la susceptibilité au développement de la sclérodémie systémique et de déterminer le profil en auto-anticorps.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude type cas-témoins réalisée chez 340 sujets comprenant 102 patients et 238 sujets sains. Le dépistage des anticorps anti-nucléaires a été fait par une technique d'immunofluorescence indirecte ;

L'identification des anticorps anti-extractible nuclear antigen, s'est faite par la technique immuno-fluorimétrie en flux sur billes ;

La recherche des anticorps spécifiques de la sclérodémie par « immuno-blot sclérodémie » devant une fluorescence nucléolaire isolée ;

Le génotypage des SNP par PCR en temps réel en utilisant la technologie TaqMan.

**Résultats :** L'âge moyen était de 44,8± 12,4 ans avec des âges extrêmes de 8 à 78 ans, un sexe ratio de 1/18 (H : F) et une durée d'évolution de la maladie de 6,2± 7,1 ans

L'analyse des fréquences alléliques et génotypiques de ces quatre SNPs a montré : une association de l'allèle T et du génotype CT (rs 2476601) du PTPN22 à la susceptibilité au développement de la sclérodémie systémique, à la production des anti-topoisomérase 1 et à la forme diffuse.

**Conclusion :** En conclusion, nos résultats suggèrent l'implication chez des individus portant le SNP PTPN22 à la prolifération et l'activation des cellules T auto-réactives, ce qui entraîne des anomalies humorales et, par conséquent, la susceptibilité à l'auto-immunité

**Mots clés :** sclérodémie systémique, génétique, polymorphisme, autoanticorps

### Summary

**Introduction :** Systemic sclerosis is an autoimmune disease, characterized by an obscure physiopathology; it is the association of genetic, environmental and immunological factors that seems to favor its emergence. The genetic predisposition of autoimmune diseases is much more complex, with multiple genes involved.

The aim of our work is to find an association between gene polymorphisms (IRF5, STAT4, PTPN22, CD226) and susceptibility to the development of systemic sclerosis and to determine the autoantibody profile.

**Materials and methods:** This is a case-control study carried out on 340 subjects including 102 patients and 238 healthy subjects.

Screening for anti-nuclear antibodies was done using an indirect immunofluorescence technique.

The identification of anti- extractible nuclear antigen antibodies was carried out using the flow immunofluorimetry technique on beads.

The search for scleroderma-specific antibodies by "scleroderma immunoblot" in the presence of isolated nucleolar fluorescence

Genotyping of SNPs by real-time PCR using TaqMan technology

**Results:** The average age was 44.8± 12.4 years with extreme ages of 8 to 78 years, a sex ratio of 1/18 (M: F) and a duration of disease progression of 6. 2± 7.1 years

The analysis of the allelic and genotypic frequencies of these four SNPs showed: an association of the T allele and the CT genotype (rs 2476601) of PTPN22 with the susceptibility to the development of systemic sclerosis, with the production of anti-topoisomerase 1 and in a diffuse form.

**Conclusion :** Our results suggest the involvement in individuals carrying the PTPN22 SNP in the proliferation and activation of self-reactive T cells, which leads to humoral abnormalities and, consequently, susceptibility to self- immunity

**Keyword :** Systemic sclerosis, Genetic, Polymorphism, Autoantibody

**I) Introduction :**

La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie auto-immune rare caractérisée par un processus de fibrose et une vasculopathie. De multiples lésions viscérales impliquant préférentiellement ou non l'un de ces deux processus font la sévérité de cette maladie. Cette pathologie se caractérise par une dysfonction des cellules endothéliales et des fibroblastes et par une auto-immunité. Certaines prédispositions génétiques et expositions environnementales ont été suggérées pour expliquer, en partie, ces dysfonctionnements cellulaires mais le poids exact de ces facteurs génétiques et environnementaux dans le déclenchement de la maladie demeure controversé. Sur le plan clinique, la maladie est marquée par une grande hétérogénéité, ce qui suggère de grandes variations dans les mécanismes physiopathologiques. Depuis quelques années, la recherche a permis de révéler de nouvelles voies pathogéniques susceptibles d'être impliquées dans la ScS offrant de nouvelles opportunités thérapeutiques. [1]

Dans la ScS la composante auto-immune est bien établie, elle est caractérisée par une diversité d'auto-anticorps (auto-Ac) spécifiques. Dans plus de 90% des cas, la ScS s'accompagne d'anticorps anti-nucléaires (AAN) [2] [3]. Leur rôle pathogène n'est pas bien élucidé [4]. Bien que le diagnostic de la sclérodémie soit principalement clinique, ces différents auto-Ac constituent souvent des outils diagnostiques et pronostiques, en définissant des formes immuno-cliniques de la maladie [5] [6].

La susceptibilité génétique semble reposer sur une combinaison de polymorphismes de nombreux gènes. Il existe principalement deux types de polymorphismes variant par leur structure et leur répartition sur le génome : les microsatellites (courtes séquences de nucléotides répétées localisées dans des régions non codantes géniques ou intergéniques), les RFLP (restriction fragment length polymorphisms) et les SNPs (single nucleotide polymorphisms) présents dans l'ensemble du génome et détectés par digestion enzymatique ou amplification [7].

Plusieurs études ont rapporté l'association de différents SNP à la survenue de la ScS, à des phénotypes cliniques particuliers ou à la production de certains auto-Ac. L'essentiel de ces gènes codent pour des protéines intervenant dans le processus de fibrose et dans les réponses immunitaires. Parmi ces gènes le STAT4, IRF5, CD226, PTPN22, NLRP1, BLK, CD247 et le BANK1

L'objectif principal de ce travail est de rechercher une association entre les polymorphismes des gènes IRF5 (rs2004640), STAT4 (rs7574865), PTPN22 (rs2476601) et CD226 (rs763361) et la susceptibilité au développement de la ScS, en comparant les fréquences alléliques et les fréquences génotypiques, entre les patients atteints de ScS et les sujets sains

Les objectifs secondaires étaient de déterminer le profil en AAN des patients et de rechercher une corrélation entre les polymorphismes et le profil en auto-anticorps, notamment avec l'antitopoisomérase (ATA) et l'anticentromérique (ACA), et enfin de rechercher une corrélation avec les deux formes de la maladie, la forme diffuse et la forme limitée

**II) Matériels et méthodes :****II-1) Patients et témoins :**

Il s'agit d'une étude cas-témoins réalisée chez 340 sujets, comprenant un groupe de 102 patients et un groupe contrôle 238 sujets sains.

Les patients répondaient aux critères de l'American College of Rheumatology (ACR) 1980 et de Leroy et Medsger de 2001 avec une moyenne d'âge de  $44,8 \pm 12,4$  ans et des âges extrêmes de 8 à 78 ans et un sexe ratio de 1/18 (H : F) et une durée d'évolution de la maladie de  $6,2 \pm 7,1$  ans.

238 sujets sains, comprenant des donneurs de sang sans antécédents personnels ou familiaux de maladies auto-immunes, avec une moyenne d'âge de  $33 \pm 13$  ans avec des extrêmes d'âge de 16 à 67 ans et un sexe ratio de 1/2 (H/F).

**II-2) Méthodes :**

-Le dépistage des AAN a été fait par une technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur frottis de cellules HEp2000.

-L'identification des anticorps anti-ENA et la recherche des anticorps anti-ADN natif, pour les échantillons revenus positifs en AAN à un titre  $\geq 1 : 320$ , s'est faite par la technique immuno-fluorimétrie en flux sur billes.

-Devant une fluorescence nucléolaire isolée, la recherche des anticorps spécifiques de la ScS par « immunoblot sclérodémie ».

-Extraction d'ADN par la technique du SALTING OUT.

-Détermination des SNP par PCR en temps réel en utilisant la technologie TaqMan.

- Le calcul des fréquences alléliques et génotypiques s'est fait comme suit :

**Fréquence allélique** = nombre de copies de l'allèle considéré/2 x nombre total de sujets.

**Fréquence génotypique** = nombre de sujets portant le génotype considéré/ nombre total de sujets.

L'équilibre de Hardy-Weinberg a été évalué par un test du  $\chi^2$ .

Dans cette étude, sont calculés l'Odds Ratio (OR) et le coefficient de corrélation de Pearson (pc). Une association est statistiquement significative quand le pc < 0,05. Ces paramètres sont calculés avec le test de Chi-2. L'OR et l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%) sont déterminés selon le test exact de FISHER. Le P est corrigé selon la correction de Yates. Le logiciel « Compare 2 » a été utilisé pour tous ces calculs statistiques.

### III) Résultats

Les patients étaient répartis comme suit :

- 35 patients (34%) avaient une ScS limitée.
- 67 patients (66%) avaient une ScS diffuse.

#### III-1) Identification des AAN :

Tous les sujets de l'étude avaient des AAN positifs, avec des titres >1 :320, et présentaient différents aspects d'immunofluorescence (**Tab 1**).

**Tableau 1 : Aspect des AAN en IFI**

Aspects (IFI)	Nombre	(%)
Centromérique	32	<b>32 %</b>
Homogène nucléolaire	24	<b>24%</b>
Nucléolaire	23	<b>23%</b>
Autres (homogène, moucheté)	23	<b>23 %</b>

Tous les patients avec une fluorescence homogène nucléolaire avaient comme principale cible antigénique l'ATA, ainsi que les aspects : moucheté, homogène, moucheté nucléolaire.

La recherche de 10 cibles antigéniques s'est effectuée par la technologie multiplex (Immunofluorimétrie en flux) (**Tab 2**) :

**Tableau 2 : Cibles antigéniques des AAN identifiées par technologie multiplex.**

AAN Luminex	Nombre	%
Ac anti- Scl 70	64	<b>63 %</b>
Ac anti-Centromère B	17	<b>17 %</b>
Ac anti-TRIM 21	9	<b>9 %</b>
Ac anti-SSA 60 KDa	6	<b>6 %</b>
Ac anti-ADNn	5	<b>5%</b>
Ac anti-SSB	4	<b>4 %</b>
Ac anti-RNP	1	<b>1 %</b>
Ac anti-Jo-1	1	<b>1 %</b>
Acanti- Ribosome P	1	<b>1 %</b>
Ac anti-Sm	0	<b>0 %</b>

Parmi l'ensemble des patients, 19 présentaient une fluorescence nucléolaire isolée en IFI (18,6%), dont le titre se situait entre 1/320 et 1/1000, mais dont la recherche des cibles antigéniques par technologie multiplex est revenue négative.

Nous avons poursuivi notre étude, en identifiant les cibles antigéniques spécifiques de cette pathologie et principalement dirigés contre le nucléole, grâce à un examen spécifique qui est l'immuno-blot sclérodermie, permettant de poser un diagnostic sérologique précoce, 15 de ces patients en ont bénéficié. Les résultats sont représentés dans le tableau (**Tab 3**)

**Tableau 3 : Résultats du test immuno-blot sclérodermie.**

Profile EUROline	IFI (Nucléolaire)
CENP-A	0
CENP-B	1
RP11	0
RP155	2
Fibrillarin	1
NOR90	2
Th/To	1
PM-Scl100	1
PM-Scl175	3
Ku	0
PDGFR	0
Ro-52	0

**III-2) Étude des polymorphismes de l'IRF5, STAT4, PTPN22 et CD226 :**

L'analyse des fréquences alléliques et génotypiques des polymorphismes étudiés : IRF5 -3835 G/T (rs2004640) (99 patients vs 176 sujets sains), STAT4 -G/T (rs7574865) (100 patients vs 232 sujets sains) et CD226 C/T rs763361 (101 patients vs 131 sujets sains) n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les patients VS sujets sains

Cependant l'analyse des fréquences alléliques et génotypiques du PTPN22 C1858T (rs2476601), entre 101 patients vs 238 sujets avait montré : (figure 1)

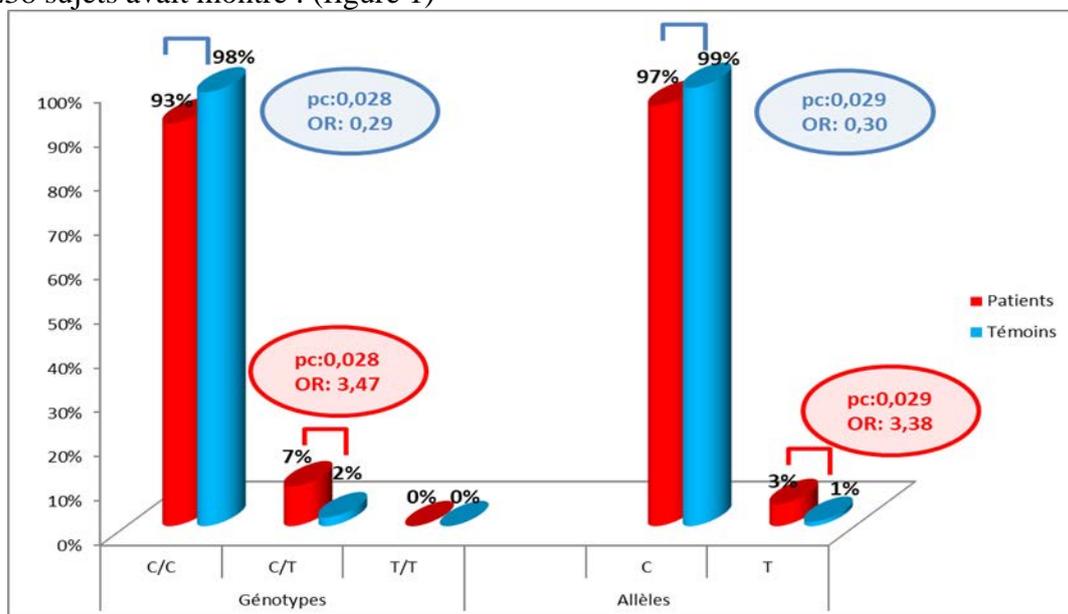


Figure 2 : Fréquences alléliques et génotypiques du SNP 1858 C/T (rs2476601) du gène PTPN22 chez ScS Vs SS

L'analyse des fréquences alléliques montre que l'allèle C est significativement plus fréquent chez les SS vs. Patients ScS (99% vs. 97% ; p = 0,029 ; OR = 0,30 ; IC 95% = 0,08 – 1,05) ; l'allèle T étant plus fréquent chez les patients ScS vs. SS (3% vs. 1% ; p = 0,029 ; OR = 3,38 ; IC 95% = 0,95 – 12,42).

L'analyse des fréquences génotypiques, avait montré une augmentation significative de la fréquence du génotype CC chez les SS vs. Patients ScS (98% vs. 93% ; p = 0,028 ; OR = 0,29 ; IC 95% = 0,08 – 1,04); et une augmentation significative de la fréquence du génotype CT chez les patients ScS par rapport aux SS (7% vs. 2% ; p = 0,028 ; OR = 3,47 ; IC 95%=0,96-12,96).

Concernant le génotype TT, il est absent autant chez les patients ScS que chez les SS.

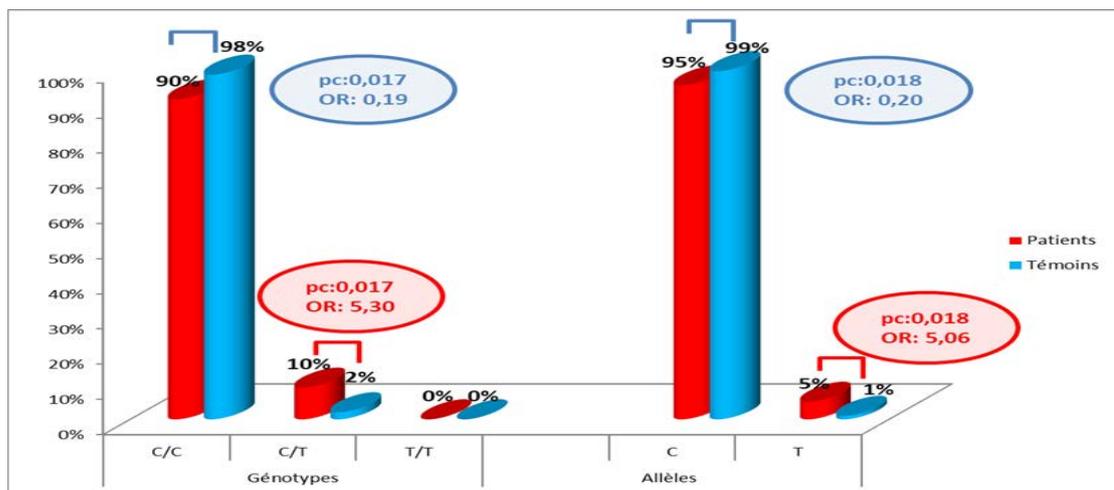
**III-3) Recherche d'une association entre les polymorphismes des gènes d'IRF5, STAT4, PTPN22, CD226 et le profil en auto-anticorps**

**3.1) En fonction de la production des anticorps ATA**

Aucune différence statistiquement significative n'a été enregistrée concernant les 3 SNP (IRF5, STAT4, CD226).

Contrairement au PTPN22, l'analyse des fréquences alléliques et génotypiques, entre 49 patients ScS ATA+ vs 238 sujets avait montré (figure2) :

- L'analyse des fréquences alléliques montre que l'allèle C est significativement plus fréquent chez les SS vs. Patients ScS ATA+ (99% vs. 95% ; pc = 0,018 ; OR = 0,20 ; IC 95% = 0,05 – 0,08) ; l'allèle T étant plus fréquent chez les patients ScS ATA+ vs. SS (5% vs. 1% ; pc = 0,018 ; OR = 5,06 ; IC 95% = 1,24 – 20,64).



**Figure 3 : Fréquences alléliques et génotypiques du SNP 1858 C/T (rs2476601) du gène PTPN22 chez ScS ATA+ Vs SS**

L'analyse des fréquences génotypiques, avait montré une augmentation significative de la fréquence du génotype CC chez les SS vs. Patients ScS ATA+ (98% vs. 90% ; pc = 0,017 ; OR = 0,19 ; IC 95% = 0,04 – 0,79) ; et une augmentation significative de la fréquence du génotype CT chez les patients ScS ATA+ par rapport aux SS (10% vs. 2% ; pc = 0,017 ; OR = 5,30 ; IC 95%=1,26-22,25).

Aucune différence statistiquement significative n'a été enregistrée concernant les 3 SNP (IRF5, STAT4, CD226).

Concernant le gène PTPN22, l'analyse des fréquences alléliques et génotypiques de ce SNP (rs2476601), entre 68 patients ScS ACA- vs 238 sujets sains (figure 3)

- L'analyse des fréquences alléliques montre que l'allèle C est significativement plus fréquent chez les SS vs. Patients ScS ACA- (99% vs. 96% ; pc = 0,025 ; OR = 0,23 ; IC 95% = 0,06 – 0,87) ; l'allèle T étant plus fréquent chez les patients ScS ACA- vs. SS (4% vs. 1% ; pc = 0,025 ; OR = 4,35 ; IC 95% = 1,15 – 16,70).
- Quant à l'analyse des fréquences génotypiques, elle révèle une augmentation significative de la fréquence du génotype CC chez les SS vs. Patients ScS ACA- (98% vs. 91% ; pc = 0,024 ; OR = 0,22 ; IC 95% = 0,06 – 0,86) ; et une augmentation significative de la fréquence du génotype CT chez les patients ScS ACA- par rapport aux SS (9% vs. 2% ; pc = 0,024 ; OR = 4,51 ; IC 95%=1,17-17,73).

**4) Recherche d'une association entre les polymorphismes des gènes d'IRF5, STAT4, PTPN22, CD226 et selon la forme ScS limitée ou ScS diffuse**

Chez les patients avec une forme diffuse aucune différence statistiquement significative n'a été enregistrée concernant les 3 SNP (IRF5, STAT4, CD226), sauf pour le PTPN22, l'analyse des fréquences alléliques et génotypiques entre 66 patients dc ScS vs 238 sujets a montré (figure 4) :

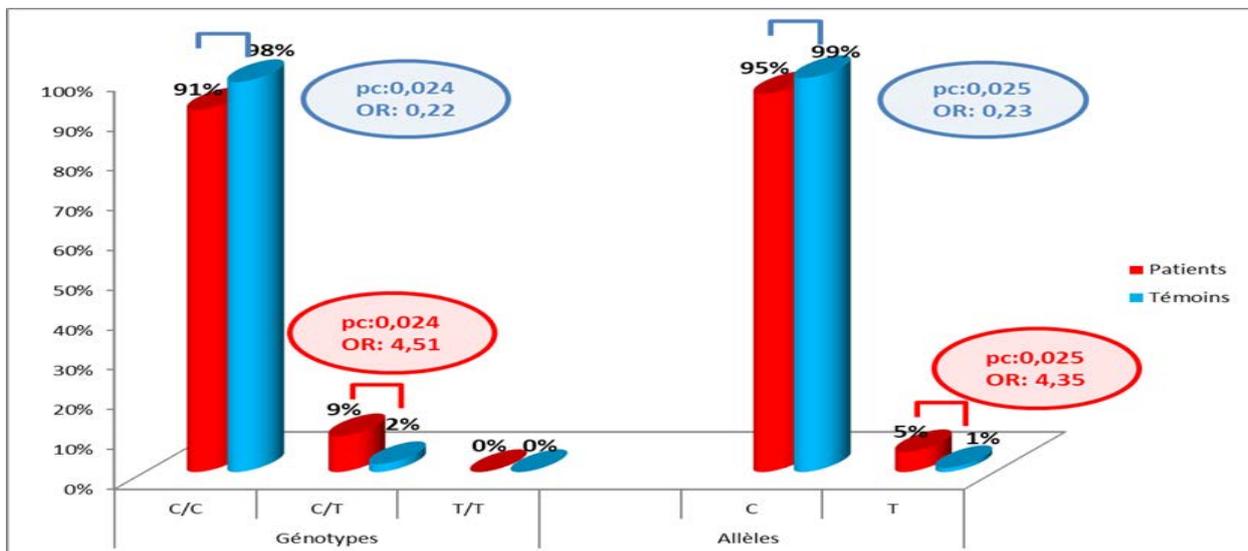


Figure 3 : Fréquences alléliques et génotypiques du SNP 1858 C/T (rs2476601) du gène PTPN22 chez ScS ACA - vs SS

L'analyse des fréquences alléliques montre que l'allèle C est significativement plus fréquent chez les SS vs. Patients dcScS (99% vs. 95% ; pc = 0,022 ; OR = 0,22 ; IC 95% = 0,06 – 0,84) ; l'allèle T étant plus fréquent chez les patients dcScS vs. SS (5% vs. 1% ; pc = 0,022 ; OR = 4,49 ; IC 95% = 1,19 – 17,24).

L'analyse des fréquences génotypiques, a révélé une fréquence du génotype CC chez les SS vs. Patients dcScS (98% vs. 91% ; pc = 0,020 ; OR = 0,21 ; IC 95% = 0,05 – 0,83) ; et une augmentation significative de la fréquence du génotype CT chez les patients dcScS par rapport aux SS (9% vs. 2% ; pc = 0,020 ; OR = 4,66 ; IC 95% = 1,21-18,34).

L'analyse statistique n'a montré aucune différence statistiquement pour les quatre SNP selon la forme limitée.

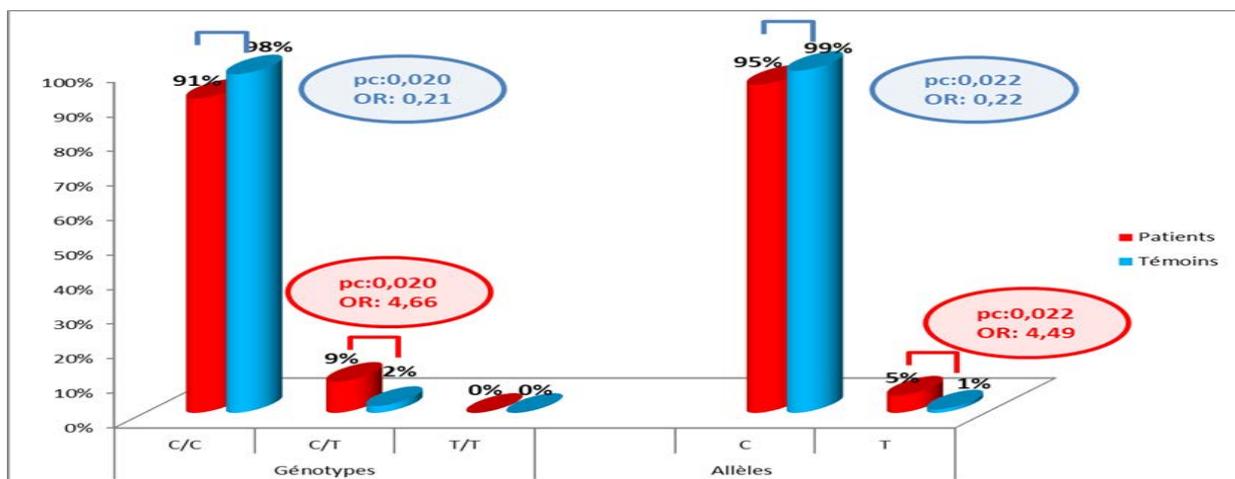


Figure 4 : Fréquences alléliques et génotypiques du SNP -1858G/A (rs2476601) du gène PTPN22 chez dc ScS Vs SS.

## **Discussion**

La forme dcScS est plus fréquente (66%) que la lcScS (34%), nos résultats ne rejoignent pas les données de la littérature qui sont de 40 % pour la forme dcScS [8], et de 60 % pour la forme lcScS [9], cette différence peut être expliquée probablement par un délai diagnostique qui reste assez long, surtout concernant la forme lcScS où les manifestations cliniques sont limitées par rapport à la forme dcScS où les atteintes viscérales peuvent orienter le médecin.

Tous les patients ont des AAN avec des titres  $\geq 1/320$ , ces résultats rejoignent les données de la littérature, dans plus de 90% des cas, la ScS s'accompagne d'AAN [2] [3].

Les aspects en IFI les plus rencontrés sont par ordre décroissant : le centromérique, le nucléolaire homogène et le nucléolaire.

L'identification des cibles antigéniques par la technologie multiplex montre que les Ac anti- Scl 70 sont de loin les plus fréquents (63%).

Les AAN classiquement détectés au cours de la ScS sont représentés par les ACA et les ATA[10] [11], cependant ces deux spécificités ne sont présentes que dans 50 à 60% des cas des patients présentant une ScS [12] [13].

En plus de ces deux spécificités, d'autres auto-anticorps donnant en IFI une fluorescence nucléolaire reconnaissant différents composants du nucléole [14], ils comprennent les anti- polymérase [15], les anti-fibrillarine [16], anti- PM-Scl [17], anti Th/To [18], anti-RP11, anti-RP155, anti-NOR-90.

La détermination de ces auto-anticorps spécifiques de la ScS est un élément important dans le diagnostic de la ScS [19], le test immuno-blot contient les principaux auto-antigènes spécifiques de la ScS connus aujourd'hui, permettant ainsi un support fiable pour un diagnostic de certitude, comme le montre le tableau suivant [19].

Dans notre étude l'immuno-blot sclérodémie a permis de retrouver une réactivité de 73% (aspect nucléolaire isolé en IFI) vis-à-vis des antigènes purifiés. Ainsi nos résultats se, rapprochent des données de la littérature avec un pourcentage de 92 % [19].

Parmi les aspects retrouvés :

- Le nucléolaire de type Clumpy : l'identification est revenue positive dirigée contre la fibrillarine, nos résultats concordent parfaitement avec les données de la littérature. Hautement spécifiques vis-à-vis de la forme diffuse de la ScS, et sont alors souvent associés à des complications viscérales sévères, à une HTAP primitive avec atteinte cardiaque, à l'atteinte du muscle squelettique et digestive basse [3] [20] [21]. La prévalence est estimée à 16-22 % Chez les patients d'origine africaine, contre seulement 4 % chez les Caucasiens [20].
- Le nucléolaire de type Dot : l'identification est revenue positive dirigée contre NOR90, nos résultats rejoignent les données de la littérature, les Ac anti-NOR90 sont retrouvés chez certains malades ayant une ScS, leur signification clinique est limitée du fait de leur faible prévalence sauf dans la population Espagnole où ils sont fréquemment rapportés, en association à une atteinte pulmonaire [21] [22], effectivement, le patient présentait une atteinte pulmonaire associée.

L'analyse des fréquences alléliques et génotypique des trois SNP (IRF5, STAT4, CD226, n'avait montré aucune différence statistiquement significative les patients ScS comparés aux SS, même résultat avec le profil en auto-Ac et les formes limitées et diffuses.

Les résultats de notre étude pour l'IRF5 ne rejoignent pas les données de la littérature. Ceci peut être expliqué par le faible effectif de notre population, comparée aux autres études, et aussi il serait plus intéressant d'étudier d'autres SNP de ce gène comme le montre l'étude de F. David Carmona et al [23].

Contrairement à nos résultats, toutes les études rapportent une association entre ce polymorphisme et la susceptibilité au développement d'une ScS comme l'étude cas-témoin de Dieudé et al [24].

Concernant le STAT4, nos résultats rejoignent les données de la littérature, comme l'étude de B. Rueda et al [25] ainsi que l'équipe de Dieudé, n'ont retrouvé aucune association avec le profil en auto-anticorps (ACA/ATA) [26].

Pour le CD226, nos résultats rejoignent les données de la littérature comme l'étude de Bossini et al [27].

Concernant le PTPN22, nos résultats rejoignent les données de la littérature notamment les résultats qu'avaient obtenus, la méta-analyse, où il rapporte une association entre l'allèle 1858 T et la susceptibilité à la sclérodémie notamment chez les patients ayant des anticorps anti-topo-Isomérase ( $P = 3.11 \cdot 10^{-3}$ , OR = 1.09 [IC 95% 1.04–1.16]) [28] [29], et deux méta-analyses confirment l'association de l'allèle T avec la sclérodémie [30].

Nos résultats rejoignent aussi les résultats qu'avaient obtenu l'équipe de S Salah et al, pour ce même SNP PTPN22 1858 C/T (rs2476601), mais l'étude avait portée sur le lupus érythémateux systémique, l'allèle T minoritaire et le génotype CT sont significativement plus fréquents chez les patients atteints de LES comparés aux SS (OR = 3,34), (OR = 3,43) respectivement, et que l'allèle C et le génotype CC, sont statistiquement plus fréquent chez les SS vs. Patients lupiques (OR = 0,3), (OR = 0,29) respectivement. Ainsi on pourrait conclure que ce gène joue un rôle dans la susceptibilité au développement de différentes MAI dans notre population.

Les études d'association de différentes MAI ont mis en évidence un rôle du polymorphisme du gène PTPN22, rs2476601, situé dans le domaine P1 permettant l'interaction avec SH3 de Csk, et TRAF3, dans la prédisposition à l'auto-immunité

Ce variant (C1858T) entraîne une substitution de l'acide aminé arginine (R) en tryptophane (W) au niveau du codon 620, (R620W)

La présence de ce tryptophane au codon 620 (l'allèle T) provoque une perte de liaison entre les deux protéines PTPN22 et Csk et diminue l'affinité de liaison avec TRAF3

Ce variant rare est associé à une activation continue des LT auto-réactifs et des LB-auto-réactifs avec production d'auto-anticorps. Les sujets porteurs de cet allèle seraient ainsi enclins à développer une MAI [31] [32].

### **Conclusion :**

La ScS est une maladie multifactorielle, le rôle des auto-anticorps n'est pas bien élucidé dans sa pathogénie, mais leurs rôles diagnostic et pronostic sont bien établis.

Le rôle de la composante génétique a fait l'objet de nombreuses études, il s'agit d'une maladie multigénique, dont certains gènes de susceptibilité interviennent dans les processus de dysfonction immunitaire.

L'analyse des fréquences alléliques et génotypiques de ces quatre SNPs a montré : une association de l'allèle T et du génotype CT (rs 2476601) du PTPN22 à la susceptibilité au développement de la ScS.

La recherche d'une association entre ces SNPs et le profil en auto-anticorps a révélé, une association de l'allèle T et du génotype CT (rs 2476601) du PTPN22 à la production des ATA, ainsi qu'une association de l'allèle T et du génotype CT (rs 2476601) du PTPN22, à la forme diffuse de la sclérodémie

Concernant les 3 autres SNPs (IRF5, STAT4, PTPN22), aucune association à la survenue de la ScS n'a été retrouvée, cette dernière étant multigénique, il est probable que c'est l'existence de plusieurs polymorphismes chez un même individu qui contribue au risque de la maladie, chacun de ces polymorphisme pris isolément ayant un effet minime. Il serait souhaitable d'augmenter l'effectif de notre population, et d'étudier d'autres SNP.

Nos résultats ainsi que ceux des études antérieures suggèrent l'implication chez des individus portant le SNP PTPN22 à la prolifération et l'activation des cellules T auto-réactives, ce qui entraîne des anomalies humorales et, par conséquent, la susceptibilité à l'auto-immunité

### **Références bibliographiques**

1. *Actualités dans la physiopathologie de la sclérodémie systémique : vers de nouvelles opportunités thérapeutiques.* K. Didier, A. Robbins, F. Antonicelli, B.N. Pham, D. Giustib, A. Servettaz. 2019, La revue de médecine interne, Vol. 40, pp. 654–663.

2. *Systemic sclerosis : current views of its pathogenesis.* **Derk CT, Jimenez SA** 2003. 2003 йил, *Autoimmunity Revi*, Vol. 2 , pp. 181-91.
3. *Pathogénie de la sclérodémie systémique : aspects immunologiques.* **Mouthon L, Garcia De la Peña-Lefebvre P, Chanseau Y, Tamby MC, Boissier MC, Guillevin L.** 2002 йил, *Ann Med Int*, Vol. 153 , pp. 167-78.
4. *Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis.* **Y, Hamaguch.** 2010 йил, *J dermatol*, Vol. 37(1), pp. 42-53.
5. *Identification of novel targets in scleroderma : update on population studies, cDNA arrays, SNP analysis, and mutations.* **Sohail SA, Filemon TK.** 2003 йил, *Curr Opin Rheumatol*, Vol. 7 , pp. 766-71.
6. *Diagnostic significance of scleroderma and myositis-associated autoantibodies.* **Genth E, Mierau R.** 1995 йил, *Z Rheum*, Vol. 54 , pp. 39-49.
7. *Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts.* **Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD.** 2001 йил, *Arthritis Rheum*, Vol. 44, pp. 1359–62.
8. **Bussone G, Albiero A, Mouthon L.** sclérodémie systémique. *EMC.* 2012 йил. Vol. 7.
9. *Quel est l'intérêt de la recherche des anticorps anti-nucléolaires dans la sclérodémie systémique ?* **Comacle P, Padelli M, Renaudineau Y, Youinou P.** Juin 2011 йил, *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, Vol. 26, pp. 176—181.
10. *Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis.* **Steen VD, Powell DL, Medsger Jr TA.** 1988 йил, *Arthritis Rheum*, Vol. 31, pp. 196–203.
11. *Anti-topoisomerase I antibodies in systemic sclerosis.* **Czompoly T, Simon D, Czirjak L, Nemeth P.** 2009 йил, *Autoimmun Rev*, Vol. 8, pp. 692–6.
12. *Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis.* **Bunn CC, Denton CP, Shi-Wen X, Knight C, Black CM.** 1998 йил, *J Rheumatol*, Vol. 37, pp. 15–20.
13. *Predictive value of antinuclear autoantibodies: the lesson of the systemic sclerosis autoantibodies.* **Koenig M, Dieude M, Senecal JL.** 2008 йил, *Autoimmun Rev*, Vol. 7, pp. 588–93.
14. *Correlates between autoantibodies to nucleolar antigens and clinical features in patients with systemic sclerosis (scleroderma).* **Reimer G, Steen VD, Penning CA, Medsger Jr TA, Tan EM.** 1988 йил, *Arthritis Rheum*, Vol. 31, pp. 525–32.
15. *Anti-RNA polymerase III autoantibodies.* In: *Shoenfeld Y, Ger Autoantibodies.* **shwin ME, Meroni PL, Tozzoli R, Villalta D.** 2007 йил, Amsterdam: Elsevier.
16. *Anti-fibrillarin antibodies in systemic sclerosis.* **Tormey VJ, Bunn CC, Denton CP, Black CM.** 2001 йил, *Rheumatology*, Vol. 40, pp. 1157–62.
17. *Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: clinical, genetic and diagnostic insights.* **Mahler M, Raijmakers R.** 2007 йил, *Autoimmun Rev*, Vol. 6, pp. 432–7.
18. *Detection of a nucleolar 7-2 ribonucleoprotein and a cytoplasmic 8-2 ribonucleoprotein with autoantibodies from patients with scleroderma.* **Reddy R, Tan EM, Henning D, Nohga K, Busch H.** 1983 йил, *J Biol Chem*, Vol. 258, pp. 1383–6.
19. *newline blot immunoassay for the parallel detection of 12 systemic sclerosis specific autoantibodies.* **Meyer W, Janssen A, Vencovsky J, Putova I, Becvar R and al.** 2010 йил, international congress on autoimmunity.
20. *The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma.* **Ho KT, Reveille JD.** 2003 йил, *Arthritis Res Ther*, Vol. 5 , p. 80 93.
21. *Intérêt des anticorps antinucléaires pour le diagnostic, la classification et le pronostic de la sclérodémie systémique.* **Hachulla E, Dubucquoi S.** 2004 йил, *Rev Med Int*, Vol. 25 , pp. 442-7.
22. *Systemic sclerosis : current views of its pathogenesis.* **Derk CT, Jimenez SA.** 2003 йил, *Autoimmunity Revi*, Vol. 2 , pp. 181-91.
23. *The Systemic Lupus Erythematosus IRF5 Risk Haplotype Is Associated with Systemic Sclerosis.* **David Carmona F, Jose-Ezequiel M, Lorenzo B et al.** 2013 йил, *PLOS ONE* , Vol. 8(1).
24. *Association Between the IRF5 rs2004640 Functional Polymorphism and Systemic Sclerosis.* . **Dieudé P, Guedj M, Wipff J et al.** 2009 йил, *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, Vol. 60(1) , pp. 225–233.
25. *The STAT4 gene influences the genetic predisposition to systemic sclerosis phenotype.* **Rueda B, Broen J et al.** 2009 йил, *Human Molecular Genetics.*, Vol. 18 (11), pp. 2071–2077.
26. *STAT4 Is a Genetic Risk Factor for Systemic Sclerosis Having Additive Effects With IRF5 on Disease Susceptibility and Related Pulmonary Fibrosis.* . **Dieudé P, Guedj M, Wipff J et al.** 2009 йил, *ARTHRITIS & RHEUMATISM* , Vol. 60 (8) , pp. 2472–2479.
27. *A multicenter study confirms CD226 gene association with systemic sclerosis-related pulmonary fibrosis.* **2012, Bossini-Castillo L et al.** *Arthritis Res Ther.*, Vol. 14(2).
28. *The PTPN22 620W Allele Confers Susceptibility to Systemic Sclerosis.* . **Dieudé P, Guedj M et al.** 2008 йил, *ARTHRITIS & RHEUMATISM.*, Vol. 58 (7), pp. 2183–2188.
29. *Association of the PTPN22 R620W polymorphism with anti-topoisomerase I and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis.* . **Gourh P, Tan FK et al.** 2006 йил, *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, Vol. 54 (12) , pp. 3945–3953.
30. *Analysis of the influence of PTPN22 gene polymorphisms in systemic sclerosis.* **LM., Diaz-Gallo.** 2011 йил, *Ann Rheum Dis.*, Vol. 70 (3) , pp. 454–462.
31. *A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type 1 diabetes.* **Bottini, N., Musumeci, L., Alonso, A., Rahmouni, S., Nika, K.,** 2004 йил, *Nat Genet*, Vol. 36(4), p. 3378.
32. *A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (ptpn22) is associated with rheumatoid arthritis.* **Begovich, A. B., Carlton, V. E., Honigberg, L. A., Schrodi, S. J.,** 2004 йил, *Am J Hum Genet.*, Vol. 75(2), pp. 330-7.

## ANTIBIOGRAMME DIRECT SUR FLACON D'HEMOCULTURE : ETUDE DE LA CONCORDANCE AVEC L'ANTIBIOGRAMME CONVENTIONNEL ET DU BENEFICE RENDU.

## DIRECT DISK DIFFUSION ON BLOOD CULTURE BOTTLE: STUDY OF CONCORDANCE WITH REFERENCE DISK DIFFUSION AND THE BENEFIT PROVIDED.

Djazia Boufedji<sup>1,2,\*</sup>, Faïza Kettab<sup>1</sup>, Meriem Kebieche<sup>1</sup>, Amina Hanni<sup>1</sup>, Zakia Boukadouni<sup>1</sup>, Mohammed Makrelouf<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire central de biologie - unité de microbiologie - CHU de Bab-EL-Oued

<sup>2</sup> Faculté de pharmacie - Université Alger I.

<sup>3</sup> Faculté de médecine - Université Alger I.

\*Adresse E-mail : [djazia.boufedji@hotmail.fr](mailto:djazia.boufedji@hotmail.fr)

### RESUME

**INTRODUCTION :** La prise en charge des hémocultures par les techniques conventionnelles, nécessite un délai souvent trop long et incompatible avec l'urgence des bactériémies. Réduire ce délai de 24h, serait intéressant, à travers la réalisation d'antibiogrammes directement à partir des flacons d'hémocultures positifs, sans étape intermédiaire de sub-culture. L'objectif de ce travail, est l'étude de la concordance entre les résultats des « antibiogrammes directs » et des « antibiogrammes conventionnels », ainsi que l'évaluation du bénéfice rendu, à travers la remise plus précoce des résultats.

**MATERIELS ET METHODES :** La méthode « d'antibiogramme direct » a été pratiquée selon la technique décrite par Paquin et al. L'étude de la concordance a été réalisée pour chaque couple « germe/ antibiotique », par le calcul de taux de concordances selon le résultat d'antibiogramme, et les erreurs ont été catégorisées selon la méthode proposée par le Comité Qualité de la Société Française de Microbiologie.

**RESULTATS :** Au total, 80 souches bactériennes et 1104 couples « germe/antibiotique » ont été étudiés. Le taux de concordance global, était de 99.55%, avec au total seulement 5 erreurs décelées. Le taux de concordance le plus satisfaisant concernait la famille des Entérobactéries, avec 99.82% de concordance. Concernant le bénéfice rendu, sur 61 patients, l'antibiothérapie a été adaptée en fonction des résultats de l'antibiogramme direct, chez 50,82% des patients. De plus, 15 phénotypes de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques ont été détectés par l'antibiogramme direct, ce qui a permis de limiter, plus précocement, leur dissémination dans le service concerné.

**CONCLUSION :** Les résultats extrêmement satisfaisants de l'étude de concordance de l'antibiogramme direct avec l'antibiogramme conventionnel, ainsi que le bénéfice thérapeutique et épidémiologique rendus, soulignent l'intérêt de la mise en place de cette technique, en pratique courante, dans les laboratoires de bactériologie médicale.

**MOTS CLES :** bactériémie, hémoculture, urgence, antibiogramme direct, antibiogramme conventionnel.

### ABSTRACT

**BACKGROUND :** The management of blood cultures using conventional methods requires a delay that is often too long and incompatible with the urgency of bacteremia. Reducing this 24-hour period would be interesting, by carrying out antibiograms directly from positive blood culture bottles, without an intermediate subculture step. The objective of this work is the study of the concordance between the results of the direct disk diffusion (dDD) and the reference disk diffusion (rDD) method, as well as the evaluation of the benefit rendered, through the earlier delivery of the results.

**MATERIALS AND METHODS :** The dDD method was performed according to the technique described by Paquin & al. The study of the concordance was carried out for each « organism/antibiotic » combination, by calculating the Categorical Agreement (CA) and the rates of various types of errors, which were categorized according to the method proposed by the Quality Committee of the French Microbiology Society.

**RESULTS :** Totally, 80 bacterial strains and 1104 « organism/antibiotic » combinations had been analysed. The CA was 99.55%, with a total of only 5 decelerated errors. The most satisfactory CA was 99.82%, and concerned the Enterobacteriaceae family. Concerning the benefit provided, among 61 patients, antibiotic therapy was adapted according to the results of the dDD, in 50.82% of cases. In addition, 15 phenotypes of multiresistant bacteria, were detected by dDD, which made it possible to limit their dissemination earlier in the concerned department.

**CONCLUSION:** The extremely satisfactory results of the concordance study of the dDD with the rDD method, as well as the therapeutic and epidemiological benefit rendered, highlight the interest in the implementation of this technique, in current practice, in medical bacteriology laboratories.

**KEY WORDS :** bacteremia, blood culture, urgency, Direct disk diffusion, Reference disk diffusion.

### Introduction

Les bactériémies sont des infections sévères, qui représentent l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les patients hospitalisés [1]. Selon l'OMS, 49 millions de cas de sepsis et 11 millions de cas de décès suite à des septicémies sont enregistrés dans le monde chaque année [2]. Le risque de mortalité augmente

de 9% à chaque heure où l'on retarde l'administration du traitement antibiotique approprié chez le patient en sepsis [3]. L'antibiothérapie probabiliste instaurée est inadéquate dans près de 40% des cas [4], d'où l'intérêt de l'adaptation rapide de l'antibiothérapie en fonction des résultats d'antibiogrammes délivrés par le laboratoire de bactériologie.

La réalisation d'hémocultures représente la méthode de référence pour le diagnostic des bactériémies et l'instauration d'une antibiothérapie ciblée [5]. Cependant, l'isolement d'une souche bactérienne et l'étude de sa sensibilité aux antibiotiques par méthodes conventionnelles, nécessite en pratique courante un délai minimal de 72 heures, voire plus, une durée trop longue, pour un patient en état bactériémique [6].

Dans ce contexte clinique, l'optimisation du délai de rendu des résultats de l'antibiogramme est alors essentielle, afin de fournir au plus tôt le traitement antibiotique adapté mais aussi, de limiter le risque d'émergence de résistances bactériennes aux antibiotiques et d'échecs thérapeutiques suite à un traitement probabiliste inapproprié. Notre étude consiste à essayer de réduire de 24H le délai de rendu des résultats des antibiogrammes d'hémocultures, en réalisant des antibiogrammes directement à partir des flacons d'hémocultures positifs, sans étape intermédiaire de repiquage ou sub-cultures sur milieux gélosés.

L'objectif de notre étude est de comparer les résultats des « antibiogrammes directs » avec les résultats des « antibiogrammes conventionnels », et d'évaluer l'apport et le bénéfice potentiel rendu à travers la remise plus précoce des résultats au clinicien.

### **Matériels et méthodes**

Notre étude a été menée au niveau du laboratoire central biologie du Centre Hospitalo-Universitaire de Bab-El-Oued (unité de microbiologie), pendant une durée de 4 mois (de Janvier à Avril 2019). Il s'agit d'une étude prospective, incluant toutes les hémocultures positives, des patients hospitalisés dans les différents services du CHU de Bab-El-Oued.

Tous les patients bactériémiques avec une ou plusieurs hémocultures positives monomicrobiennes à l'examen direct ont été inclus dans notre étude, quel que soit l'âge, le sexe, et le service d'hospitalisation du patient. Ont été exclus de l'étude : les patients externes, les patients avec un résultat d'hémoculture négatif ou polymicrobien à l'examen direct, les patients pour lesquels les hémocultures ont été interprétées comme contaminées (isolement de souches bactériennes de phénotypes différents, pour un même patient, sur plusieurs séries d'hémoculture), ainsi que les patients fongémiques.

Le système d'hémoculture utilisé est un système automatisé (VersaTREK-528 de Thermo SCIENTIFIC®). En cas de signal de positivité du flacon d'hémoculture par l'automate, un examen direct est réalisé (examen à l'état frais et coloration de Gram). L'hémoculture est systématiquement prise en charge au laboratoire par « la méthode conventionnelle », et par « la méthode d'antibiogramme direct » seulement en cas d'aspect monomorphe à l'examen direct.

La méthode conventionnelle est basée sur le repiquage du flacon positif avec sub-cultures sur des milieux enrichis (géloses au sang frais et au sang cuit, incubées 24-48h à 35°C sous atmosphère enrichie de 5-10% de CO<sub>2</sub>). En cas de culture bactérienne monomorphe sur les milieux gélosés, une identification bactérienne du germe est réalisée par des tests d'orientation et d'identification biochimiques conventionnels (galeries API de Biomérieux®), et un antibiogramme standard (méthode de référence) est pratiqué selon les recommandations du CLSI [7]. La méthode d'antibiogramme direct, est réalisée directement à partir des flacons d'hémocultures positifs présentant un aspect monomorphe à l'examen direct, selon la technique proposée par Paquin et al. en 2016 [8], et validée selon les exigences préconisées par le Comité Français d'Accréditation COFRAC [9]. En fonction de l'aspect morpho-tinctorial du germe à l'examen direct, une dilution de l'hémoculture est réalisée, à raison de 5 gouttes dans 2 ml de sérum physiologique stérile pour les Bacilles à Gram négatifs (BGN), et les Cocci à Gram Positifs (CGP) en amas, évoquant un Staphylocoque. Et, à raison de 15 gouttes dans 2 ml de sérum physiologique pour les Cocci à Gram positif isolés, en diplocoques ou en chainettes, évoquant un Entérocoque ou Streptocoque [8]. Le choix des disques d'antibiotiques à tester et l'interprétation des diamètres d'inhibition obtenus dans l'antibiogramme direct s'est basé sur les recommandations et breakpoints des normes CLSI. En cas de BGN, une combinaison des antibiotiques recommandés pour les entérobactéries et pour les BGN oxydatifs de type *Pseudomonas spp* et *Acinetobacter spp*, a été appliquée. Et pour les CGP, une liste combinée des antibiotiques recommandés pour les Streptocoques, Entérocoques et Staphylocoques [7]. La lecture des antibiogrammes a été réalisée après 18-24 h d'incubation à 35°C. La comparaison des résultats d'antibiogrammes obtenus selon les 2 méthodes (méthode conventionnelle et méthode d'antibiogramme

direct), a été réalisée par le calcul du taux de concordance de la catégorisation de l'antibiotique en Sensible/Intermédiaire/Résistant (S/I/R), pour chaque couple « germe/ antibiotique ». Les erreurs ont été catégorisées selon la méthode proposée par le Comité Qualité de la Société Française de Microbiologie (QUAMIC) en 2014, (**Tableau 1**), comme suit : **VME** :Erreur très majeure : souche R rendue S/ **ME** :Erreur Majeure : souche S rendue R, **mE** : Erreur mineure : souche S rendue I ou I rendue R et inversement [**10**].

**Tableau 1** : Terminologies utilisées pour l'étude de la concordance entre l'antibiogramme direct et l'antibiogramme conventionnel. [**extrait-référence 10**]

Technique d'antibiogramme	Concordance de catégorie			Erreurs de catégorie			
				<b>mE</b>	<b>ME</b>	<b>VME</b>	
ATB direct	S	I	R	R ou S	I	R	S
ATB conventionnel	S	I	R	I	R ou S	S	R

**ATB** : Antibiogramme, **R** : Résistant, **I** : Intermédiaire, **S** : Sensible, **mE** : Erreur mineure (Minor Error), **ME** : Erreur Majeure (Major error), **VME** : Erreur très majeure (Very ME), **CA** : Concordance de catégorie (Categorical agreement).

Ces résultats ont été comparés aux critères d'acceptation de la FDA pour la validation des tests de sensibilité aux antibiotiques selon lesquels le taux de concordance doit être > 89,9 % et le taux d'erreurs majeures ME ≤ 3 % [**11**].

L'évaluation de l'apport de la technique d'antibiogramme direct, et des bénéfices potentiels obtenus, dans la prise en charge des patients bactériémiques, a été réalisée par la collecte des données cliniques, à partir des dossiers médicaux des patients et d'une discussion clinicien -biologiste sur l'évolution et le devenir des patients après la délivrance du résultat de l'antibiogramme direct.

**Résultats**

Durant la période d'étude, 661 flacons d'hémoculture ont été reçus. 520 sont revenus négatifs et 141 avec un signal positif de l'automate, soit un taux de positivité de 21,33% (141/661). Parmi lesquels ; 38 flacons étaient polymicrobiens à l'examen direct (présence de plusieurs morphotypes bactériens dans un même flacon), 10 négatifs à l'examen direct, ce qui représente un taux de 7,09% des flacons avec signal positif de l'automate (absence de germes visibles à l'examen direct) et 13 flacons interprétés comme contaminés. Ce qui a conduit à un taux de contamination global de 7,71% (51/661). Au total, notre étude a été réalisée sur 80 flacons d'hémoculture qui répondaient aux critères d'inclusion fixés (**Figure 1**), et qui correspondaient à 61 patients ( un ou plusieurs flacons d'hémocultures adressés par patient). La répartition des souches bactériennes isolées selon les familles et espèces bactériennes est illustrée dans le **tableau 2**. Au total 80 souches bactériennes ont été isolées, parmi lesquelles 46,25 % étaient des Entérobactéries (37/80), 40% des Staphylocoques (32/80), 7,50 % des Bacilles à Gram Négatifs (BGN) oxydatifs (6/80) et 6,25 % des Entérocoques et Streptocoques (5/80).

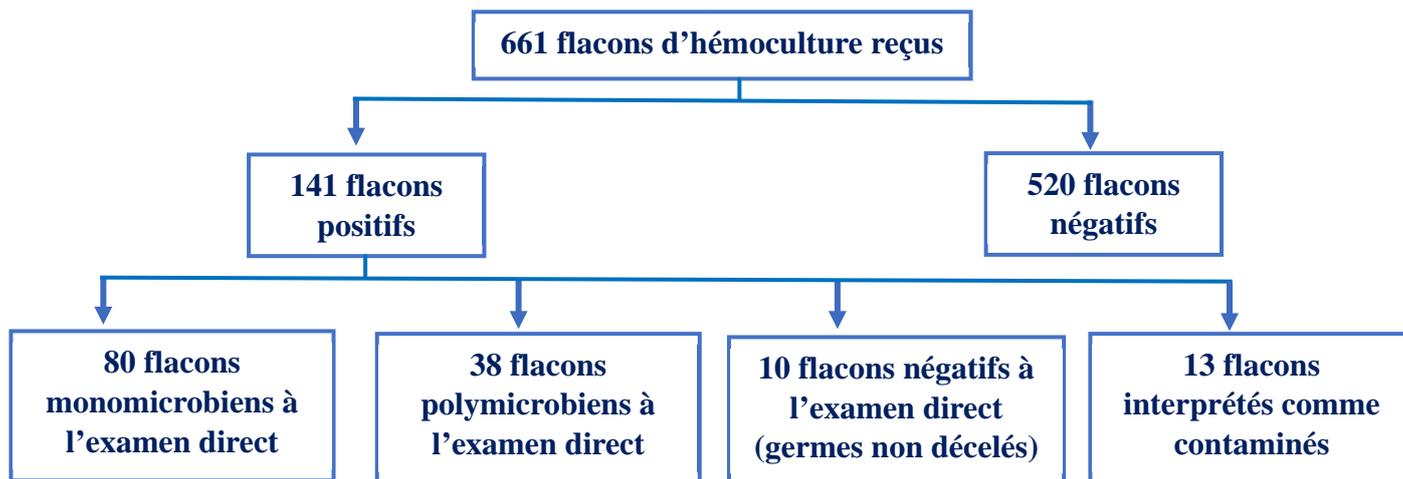


Figure 1 : Répartition des flacons d’hémocultures reçus selon le résultat (n=661).

Tableau 2 : Répartition des souches bactériennes isolées des flacons d’hémoculture selon la famille/espèce bactérienne. (n=80)

Bactérie		N	%
BGN N=43 53,75%	Entérobactéries N= 37 / 46,25 %	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15 / 18,75
		<i>Serratia marcescens</i>	10 / 12,50
		<i>Enterobacter cloacae</i>	7 / 8,75
		<i>Escherichia coli</i>	3 / 3,75
		<i>Morganella morganii</i>	1 / 1,25
		<i>Proteus spp</i>	1 / 1,25
	BGN oxydatifs N= 6 / 7,5 %	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 / 6,25
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 / 1,25
CGP N= 46,25 57,81%	Staphylocoques N=32 / 40%	<i>Staphylococcus aureus</i>	12 / 15
		SCN	20 / 25
	Entérocoques Streptocoques N= 5 / 6,25%	<i>Enterococcus faecalis</i>	4 / 5
		<i>Streptocoque alpha hémolytique</i>	1 / 1,25
<b>Total</b>		80	100%

BGN : Bacilles à Gram Négatif, CGP : Cocci à Gram Positif, SCN : Staphylocoques à Coagulase Négative L’analyse globale des résultats d’antibiogrammes directs obtenus, par molécule d’antibiotique, pour toutes les souches bactériennes isolées, est illustrée dans le **tableau 3**.

Au total, 80 souches bactériennes et 1104 couples « germe/antibiotique » ont été testés, au cours de notre étude. Un taux de concordance global, extrêmement satisfaisant, de 99.55% a été reporté, avec au total seulement 5 erreurs décelées. Une seule erreur mineure a été enregistrée, donnant un taux d’erreurs mineures de seulement 0.09%. Aucune erreur majeure n’a été détectée, tandis que 4 erreurs très majeures ont été observées, donnant un taux d’erreurs très majeures de 0,36%.

Le **tableau 4** illustre l’analyse détaillée des résultats d’antibiogrammes directs obtenus pour chaque couple « germe/antibiotique ». Pour la famille des Entérobactéries, le taux de concordance était de 99.82% avec seulement une erreur mineure (1 mE) détectée (souche intermédiaire revenue résistante pour le couple *Escherichia coli/* Ertapénème). Concernant les Staphylocoques, le taux de concordance était de 99.17 %, avec au total 04 erreurs observées ; 03 erreurs très majeures (souche résistante revenue sensible pour les couples *Staphylococcus aureus/* Rifampicine et *Staphylococcus aureus/* Clindamycine et *Staphylococcus aureus/* Levofloxacine), et 01 erreur mineure (souche intermédiaire revenue résistante pour le couple *Staphylococcus aureus/* Levofloxacine). Pour les BGN oxydatifs, le taux de concordance était de 98.61%, avec une seule erreur très majeure (souche résistante revenue sensible pour le couple *Pseudomonas aeruginosa/* Pipéracilline), et

enfin pour les Entérocoques et Streptocoques, un taux de concordance de 100% a été observé, avec aucune erreur décelée, dans notre étude, pour ce groupe de germes.

**Tableau 3 :** Analyse globale des résultats d'antibiogrammes directs obtenus, par molécule d'antibiotique, pour toutes les souches bactériennes isolées (n=1104).

Antibiotique	N	CA		mE		ME		VME	
		n	%	n	%	n	%	n	%
AMP	41	41	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
AMC	37	37	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
CZ	37	37	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
TIC	6	6	FE	0	FE	0	FE	0	FE
TCC	6	6	FE	0	FE	0	FE	0	FE
PIP	6	5	FE	0	FE	0	FE	1	FE
FOX	69	69	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
AZM	38	38	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
CTX	37	37	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
CAZ	6	6	FE	0	FE	0	FE	0	FE
ERT	37	36	79.30%	1	2.70%	0	0.00%	0	0.00%
IMP	43	43	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
GM	79	79	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
AK	75	75	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
K	32	32	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
TB	6	6	FE	0	FE	0	FE	0	FE
NET	6	6	FE	0	FE	0	FE	0	FE
CIP	79	79	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
LVX	80	79	98.75%	0	0.00%	0	0.00%	1	1.25%
OFX	70	70	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
E	37	37	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
CM	33	32	96.70%	0	0.00%	0	0.00%	1	3.03%
PT	33	33	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
VA	33	33	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
TEC	37	37	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
AF	37	37	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
TE	32	32	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
RIF	37	36	97.29%	0	0.00%	0	0.00%	1	2.70%
SXT	74	74	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
FT	41	41	100%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Total	1104	1099	99.55%	1	0.09%	0	0.00%	4	0.36%

**N :** nombre total des résultats obtenus par molécule d'antibiotique pour toutes les souches isolées, **n :** nombre d'erreurs ou de concordances, **CA :** Categorical agreement : Concordance de catégorie, avec les résultats de l'antibiogramme standardisé conventionnel, **mE :** Erreur mineur, **ME :** Erreur majeure, **VME :** Erreur très majeure, **FE :** Faible Effectif.

**AMP :** Ampicilline, **AMC :** Amoxicilline + acide clavulanique, **CZ :** Céfazoline, **TIC :** Ticarcilline, **TCC :** Ticarcilline +acide clavulanique, **PIP :** Piperacilline, **FOX :** Céfexitine, **AZM :** Aztréonam, **CT :** Céfotaxime, **CAZ :** Ceftazidime, **ERT :** Ertapénème, **IMP :** Imipénème, **GM :** Gentamicine, **AK :** Amikacine, **K :** Kanamycine, **TB :** Tobramycine, **NET :** Netilmicine, **CIP :** Ciprofloxacine, **LVX :** Lévofloxacine, **OFX :** Ofloxacine, **E :** Erythromycine, **CM :** Clindamycine, **PT :** Pristinamycine, **VA :** Vancomycine, **TEC :** Teicoplanine, **AF :** Acide Fucidique, **TE :** Tétracycline, **RIF :** Rifampicine, **SXT :** Cotrimoxazole, **FT :** Furanes.

**Tableau 4 :** Analyse détaillée des résultats d'antibiogrammes directs obtenus pour chaque couple « germe/antibiotique » (n= 1104).

ATB	Entérobactéries N =37				Staphylocoques N= 32				BGN oxydatifs N= 6				Entérocoques Streptocoques N=5			
	CA		Erreurs		CA		Erreurs		CA		Erreurs		CA		Erreurs	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AMP	37	100%	0	0.00%	/	/	/	/	/	/	/	/	4	FE	0	FE
AMC	37	100%	0	0.00%	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
CZ	37	100%	0	0.00%	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
TIC	/	/	/	/	/	/	/	/	6	FE	0	FE	/	/	/	/
TCC	/	/	/	/	/	/	/	/	6	FE	0	FE	/	/	/	/
PIP	/	/	/	/	/	/	/	/	5	FE	1VME	FE	/	/	/	/
FOX	37	100%	0	0.00%	32	100%	0	0.00%	/	/	/	/	/	/	/	/
AZM	37	100%	0	0.00%	/	/	/	/	1	FE	0	FE	/	/	/	/
CTX	37	100%	0	0.00%	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
CAZ	/	/	/	/	/	/	/	/	6	FE	0	FE	/	/	/	/
ERT	36	97.30%	1mE	2.70%	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
IMP	37	100%	0	0.00%	/	/	/	/	6	FE	0	FE	/	/	/	/
GM	37	100%	0	0.00%	32	100%	0	0.00%	6	FE	0	FE	4	FE	0	FE
AK	37	100%	0	0.00%	32	100%	0	0.00%	6	FE	0	FE	/	/	/	/
K	/	/	/	/	32	100%	0	0.00%	/	/	/	/	/	/	/	/
TB	/	/	/	/	/	/	/	/	6	FE	0	FE	/	/	/	/
NET	/	/	/	/	/	/	/	/	6	FE	0	FE	/	/	/	/
CIP	37	100%	0	0.00%	32	100%	0	0.00%	6	FE	0	FE	4	FE	0	FE
LVX	37	100%	0	0.00%	30	93.75%	1VME + 1mE	6.25 %	6	FE	0	FE	5	FE	0	FE
OFX	37	100%	0	0.00%	32	100%	0	0.00%	/	/	/	/	1	FE	0	FE
E	/	/	/	/	32	100%	0	0.00%	/	/	/	/	5	FE	0	FE
CM	/	/	/	/	31	96.87%	1VME	3.13 %	/	/	/	/	1	FE	0	FE
PT	/	/	/	/	32	100%	0	0.00%	/	/	/	/	1	FE	0	FE
VA	/	/	/	/	32	100%	0	0.00%	/	/	/	/	5	FE	0	FE
TEC	/	/	/	/	32	100%	0	0.00%	/	/	/	/	5	FE	0	FE
AF	/	/	/	/	32	100%	0	0.00%	/	/	/	/	/	/	/	/
TE	/	/	/	/	32	100%	0	0.00%	/	/	/	/	5	FE	0	FE
RIF	/	/	/	/	31	96.87%	1VME	3.13 %	/	/	/	/	5	FE	0	FE
SXT	37	100%	0	0.00%	/	/	/	/	5	FE	0	FE	/	/	/	/
FT	37	100%	0	0.00%	/	/	/	/	/	/	/	/	4	FE	0	FE
Total	554	99.82%	1mE	0.18%	476	99.17%	1 mE 3 VME	0.83 %	71	98.61%	1VME	1.39 %	49	100%	0	0.00%

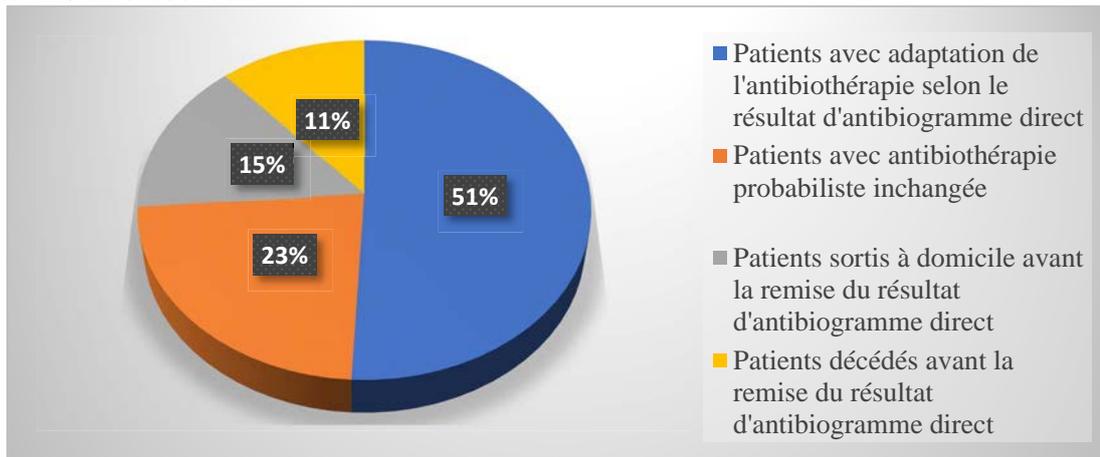
**N :** nombre total des souches bactériennes isolées, **n :** nombre d'erreurs ou de concordances, **CA :** Categorical agreement : Concordance de catégorie, avec les résultats de l'antibiogramme standardisé conventionnel, **mE :** Erreur mineur, **ME :** Erreur majeure, **VME :** Erreur très majeure, **FE :** Faible Effectif.

**AMP :** Ampicilline, **AMC :** Amoxicilline + acide clavulanique, **CZ :** Céfazoline, **TIC :** Ticarcilline, **TCC :** Ticarcilline +acide clavulanique, **PIP :** Piperacilline, **FOX :**Céfoxitine, **AZM :** Aztréonam, **CT :** Céfotaxime, **CAZ :** Ceftazidime, **ERT :**Ertapénème, **IMP :** Imipénème, **GM :** Gentamicine, **AK :** Amikacine, **K :**Kanamycine, **TB :**Tobramycine, **NET :** Netilmicine, **CIP :** Ciprofloxacine, **LVX :**Lévofloxacine, **OFX :**Ofloxacine, **E :** Erythromycine, **CM :** Clindamycine, **PT :** Pristinamycine, **VA :**Vancomycine, **TEC :**Teicoplanine, **AF :**Acide Fucidique, **TE :**Tétracycline , **RIF :**Rifampicine , **SXT :** Cotrimoxazole, **FT :**Furanes.

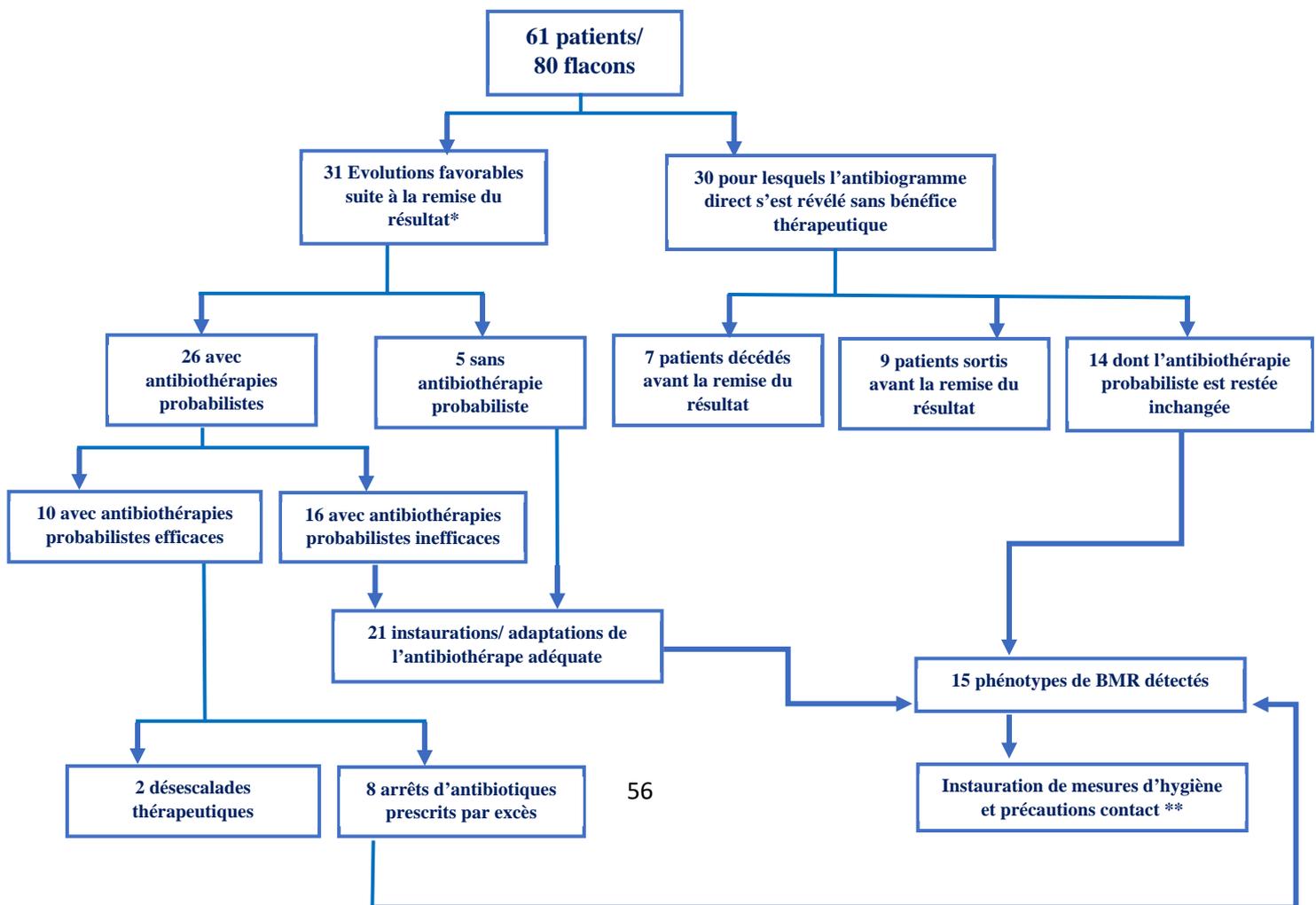
Concernant l'apport et les bénéfices potentiels rendus, à travers la remise plus précoce des résultats d'antibiogrammes directs ; sur un total de 61 patients, l'antibiothérapie a été adaptée en fonction des résultats de l'antibiogramme direct, remis 24h avant l'antibiogramme conventionnel, chez 50,82% (31/61) des patients. L'antibiothérapie probabiliste est restée inchangée chez 22.95% des patients (14/61), car elle s'est avérée efficace et en adéquation avec les résultats de l'antibiogramme. Tandis que 11,48% (7/61) des patients sont décédés et 14,75% (9/61) des patients sortis à domicile, avant la remise des résultats de l'antibiogramme direct (**figure 2**).

La **figure 3**, illustre la nature de l'apport et des bénéfices potentiels rendus par l'antibiogramme direct. Dans notre étude, 31/61 patients, ont évolué favorablement après l'adaptation de l'antibiothérapie en fonction des résultats de l'antibiogramme direct, et sont sortis à domicile dans un délai n'excédant pas les 20 jours. Il s'agissait de 2 désescalades thérapeutiques, 8 arrêts d'antibiotiques à large spectre prescrits par excès, 16 changements d'antibiothérapies s'avérant inefficaces (souche résistante à l'antibiotique sur l'antibiogramme direct) et 5 instaurations d'antibiothérapies adaptées.

Pour les 30 autres patients, l'antibiogramme direct s'est révélé sans bénéfice thérapeutique, car 7 patients sont décédés et 9 patients sortis à domicile, avant la remise du résultat d'antibiogramme direct. L'antibiothérapie probabiliste s'est révélée efficace et adaptée et est restée inchangée pour les 14 patients restants (figure 3). En plus du bénéfice thérapeutique, 15 phénotypes de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques ( BMR ) ont été détectés par l'antibiogramme direct. 9 Entérobactéries productrices de Béta-lactamase à Spectre élargie (E-BLSE), 1 *Acinetobacter baumannii* multi-résistant et 4 *Staphylococcus aureus* Résistant à la méticilline (SARM), ont été mis en évidence.



**Figure 2 :** Répartition des patients selon leur devenir après la remise du résultat d'antibiogramme direct (n=61).



**Figure 3 :** Schéma illustrant la nature des bénéfices rendus par l'antibiogramme direct (n=61).

\* : Evolution favorable suite à la remise du résultat d'antibiogramme direct et l'adaptation ou l'instauration de l'antibiothérapie adéquate, avec sortie du malade à domicile dans un délai n'excédant pas 20 jours.

\*\* : Mise en place des mesures d'hygiène standards et des précautions contacts pour limiter la dissémination de la BMR isolée, BMR : Bactérie Multi-Résistante.

### Discussion

Dans notre étude, le taux de positivité des hémocultures de 21,33%, se rapproche de celui observé dans l'étude de Oyekale et al. (19,2 %), [12]. Mais s'est révélé plus élevé que les taux de positivité des hémocultures rapportés dans l'étude de Khanal et al. et Gohel et al. qui étaient respectivement de 10,3 % et 9,2 % [13,14]. Le taux de contamination global des hémocultures dans notre étude est de 7,71%. Ce taux englobe les hémocultures dont l'examen direct était polymicrobien et celles dont le germe isolé n'a pas été incriminé dans la survenue de la bactériémie et a été considéré comme un contaminant. En pratique, les taux de contamination des hémocultures varient selon les établissements mais peuvent aller de 0,6 % à 17 % [15]. Chez l'adulte, le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommande un taux de contamination inférieur à 3% [16]. Le taux de contamination des hémocultures dans notre étude, est plus élevé que celui observé dans l'étude de Hemeg et al. qui s'élève à 4,17% [17], Ce qui témoigne d'une part, du manque d'hygiène et d'asepsie rigoureuse au moment du prélèvement, et souligne, d'autre part, l'une des limites de l'antibiogramme direct, qui ne peut pas être réalisé en cas d'examen direct polymicrobien, et qui n'est, par conséquent, pas adaptée au diagnostic des rares cas de bactériémies polymicrobiennes (grands brûlés, sujets agonisants,..etc).

Par ailleurs, sur un total des 141 flacons d'hémocultures positifs ; une proportion de 7.09% (10/141) était des faux négatifs, non décelés à l'examen direct. Cela est lié aux limites de l'examen direct qui reste subjectif et non contributif dans certain cas, car il se base sur une observation qualitative dont la qualité du rendu est directement liée à l'expérience de l'observateur. La sensibilité de l'examen direct est étroitement liée à la quantité de bactéries présente [18]. Pour un inoculum se situant entre  $10^3$  et  $10^5$  UFC/ml de prélèvement, seulement 60% des ED sont positifs [19]. Ceci reflète également, l'une des limites de l'antibiogramme direct, dont la réalisation est directement liée à l'inoculum bactérien et à la qualité de l'examen direct.

Dans notre étude, la fréquence d'isolement des bacilles à Gram négatif était de 53,75% (43/80) avec une nette prédominance des Entérobactéries dans 46.25% des cas (37/80), ce taux s'est avéré légèrement supérieur à celui des Cocci à Gram positif qui était de 46,25% (37/80). Ces résultats témoignent du déficit en hygiène hospitalière dans les différents services des CHU et rejoignent les résultats de nombreuses études, telle que celle de Paquin et al. [8].

Concernant l'étude de la concordance entre les deux techniques d'antibiogrammes, une corrélation extrêmement satisfaisante a été obtenue ; avec un taux de concordance globale estimé à 99.55% pour toutes les souches bactériennes isolées. Ce taux est supérieur à 89,9 %, correspondant au seuil d'acceptation de la FDA [11].

Le taux de concordance obtenu dans notre étude, est plus élevé que celui obtenu dans l'étude de Akbi et al. (94,43%) [20], pour laquelle l'antibiogramme direct a été réalisé selon la technique d'antibiogramme décrite et recommandée par le CLSI [21]. Ce taux de concordance est également plus élevé que celui l'étude de Mirrett et al. (94,6%). Cependant, un taux d'erreurs majeures de 0.3%, obtenu dans cette étude [22], est comparable au taux d'erreurs très majeures, s'élevant à 0.36% dans notre étude. De même pour le taux d'erreurs majeures obtenu dans l'étude de Chandrasekaran et al. s'élevant à 3.5% [21].

A l'opposé, le taux d'erreurs mineures obtenu dans notre étude (0.09%) est considérablement plus faible que celui de 5.2%, obtenu dans l'étude de Mirrett et al. [22]. De même que celui de l'étude de Chandrasekaran et al. s'élevant à 10,3% [21]. Ceci pourrait, cependant, être attribué au nombre de souches bactériennes et de couples « germe-antibiotiques » testés au cours de notre étude, ainsi qu'à la technique utilisée pour l'antibiogramme direct.

Au total, les pourcentages d'erreurs dans notre étude (mE, ME et VME), étaient considérablement inférieurs aux critères de performance acceptables de la norme internationale ISO 20776-2 ( $ME \leq 3\%$  ;  $VME \leq 3\%$ ) [21, 23].

Concernant l'analyse des résultats d'antibiogrammes directs obtenus pour chaque couple « germe/antibiotique ». Le taux d'erreurs le plus élevé, observé au cours de notre étude, s'élève à 1,39% et concerne les BGN oxydatifs, ces résultats concordent avec les résultats de l'étude de Rajshekar et al. où le taux d'erreurs le plus élevé concernait le *Pseudomonas spp* avec un taux d'erreurs global de 5.4% % [24].

Cependant le nombre de souches de *Pseudomonas aeruginosa* testées étant faible, nous considérons que cette présente étude est à compléter à l'avenir afin d'obtenir un échantillonnage plus représentatif pour les BGN oxydatifs.

Concernant le couple où l'erreur a été notifiée, il s'agit du couple « *Pseudomonas aeruginosa*/Pipéracilline » ; où une erreur très majeure (VME) a été observée au cours de notre étude, ce qui rejoint l'étude Rajshekar et al. au cours de laquelle 3 VME ont été notifiées pour le couple « *Pseudomonas aeruginosa*/Pipéracilline+Tazobactam » [24]. Cependant nos résultats ne rejoignent pas ceux de l'étude de Savage et al. dans laquelle aucune erreur n'a été relevée pour le même couple [25].

Pour la famille des Entérobactéries, le taux de concordance obtenu dans notre étude, était de 99.82%. Ce taux rejoint le taux de 97% observé pour les entérobactéries dans l'étude de Kavipriya et al. [26], mais se révèle plus satisfaisant que les taux de concordance obtenus, pour la même famille de germes, dans l'étude de Akbi et al. (94,32%) [20], ainsi que dans l'étude de Rajshekar et al. (95,6%) [24].

En effet, dans notre étude, seulement une erreur mineure (1 mE) a été détectée ; avec une souche intermédiaire revenue résistante pour le couple « *Escherichia coli*/ Ertapénème », donnant un taux d'erreurs mineurs pour le couple « Entérobactérie/ Ertapénème » de 2.7%. Ce même taux a été observé dans l'étude de Rajshekar et al. avec 2.1% d'erreurs mineures pour le couple « Entérobactérie/Méropènème » [24]. De même que dans l'étude de Akbi et al. avec un taux d'erreurs mineures pour le même couple « Entérobactérie/Ertapénème » s'élevant à 4,62% [20]. Ce type d'erreurs ne présente pas d'impact thérapeutique majeur sur la prise en charge du patient ; l'antibiotique ne sera pas prescrit pour l'adaptation thérapeutique, car il est catégorisé résistant au lieu d'intermédiaire.

Concernant les Staphylocoques, le taux de concordance était de 99.17 %, avec au total 4 erreurs observées (3 erreurs très majeures VME et 1 erreur mineure mE). Une erreur VME a été observée pour le couple *Staphylococcus aureus*/ Rifampicine, ainsi que pour le couple « *Staphylococcus aureus*/ Clindamycine ». Ces résultats concordent avec l'étude de Yakoob et al. où une erreur de type VME a été constatée pour chacun des deux couples sus-cités [27]. Cette discordance est considérée comme non critique, puisqu'elle n'induit aucune conséquence quant à la prise en charge thérapeutique du patient (la rifampicine est un antibiotique strictement réservé au traitement antituberculeux en Algérie).

D'autre part, 02 erreurs (1mE et 1 VME) ont été constatées pour le couple « *Staphylococcus aureus*/ Levofloxacine », Ces discordances étant différentes par la nature de l'erreur (surestimation de la sensibilité pour l'une et surestimation de la résistance pour l'autre) ne peuvent être expliquées que par l'absence de maîtrise de l'inoculum bactérien dans la technique décrite par Paquin et al. et appliquée dans notre étude [8].

Concernant les bénéfices potentiels rendus, à travers la remise plus précoce des résultats d'antibiogrammes directs, il existe peu d'études réalisées à ce jour, et de rares preuves à l'appui de l'intérêt clinique de cette technique [28]. Sur un total de 61 patients, l'antibiothérapie a été adaptée en fonction des résultats de l'antibiogramme direct, remis 24h avant l'antibiogramme conventionnel, chez la moitié des patients, soit 50,82% (31/61). L'ensemble de ces patients a évolué favorablement après l'adaptation de l'antibiothérapie et est sorti à domicile dans un délai n'excédant pas les 20 jours. Ceci suggère que l'instauration précoce d'une antibiothérapie appropriée est associée à une meilleure évolution chez les patients atteints d'infections graves [28].

Parmi ces patients ; 16 changements d'antibiothérapies s'avérant inefficaces (souche résistante à l'antibiotique sur l'antibiogramme direct). Ces résultats rejoignent ceux de l'étude de Paquin et al. [29], où 13/100 antibiothérapies probabilistes instaurées, se sont avérées inefficaces selon les résultats de l'antibiogramme direct, et témoignent de l'intérêt de cette technique, à travers la prise en charge thérapeutique adaptée et plus précoce des patients bactériémiques.

D'autre part, 8 arrêts d'antibiotiques prescrits par excès, ainsi que 2 désescalades thérapeutiques ont eu lieu lors de notre étude. Ces résultats rejoignent partiellement l'étude de Savage et al. réalisée sur un effectif plus représentatif (396 patients), au cours de laquelle 29% de désescalades thérapeutiques ont été enregistrées suite à la remise du résultat d'antibiogramme direct [25]. Le service rendu par cette technique paraît, de ce fait, très intéressante, pour la limitation de la prescription des antibiotiques à large spectre, qui est directement responsable de l'émergence de la résistance bactérienne aux antibiotiques, conduisant parfois à des impasses thérapeutiques.

Néanmoins, 11,48% (7/61) des patients sont décédés, avant la remise des résultats, ce qui témoigne d'une des limites de l'antibiogramme direct, dont le délai de rendu du résultat n'est pas toujours approprié, devant l'urgence et la gravité de certains cas. Par ailleurs, en plus du bénéfice thérapeutique, 15 phénotypes de BMR ont été détectés par l'antibiogramme direct. De même pour l'étude de Paquin et al. où 4 BMR ont été détectées par cette technique [29]. Ceci a permis, lorsque cela était possible, d'instaurer des mesures d'hygiène « standards » et des précautions d'isolement « contact », pour limiter la dissémination de la BMR isolée dans le service concerné.

### Conclusion

Pour conclure, l'antibiogramme réalisé directement à partir des flacons d'hémocultures, est une technique peu coûteuse, d'exécution simple, et accessible à tous les laboratoires d'analyses médicales. Dans notre étude, les résultats d'antibiogrammes directs, remis 24h avant l'antibiogramme conventionnel, se sont révélés très utiles, tant sur le plan thérapeutique ; à travers l'adaptation et l'instauration précoces de l'antibiothérapie ciblée, ainsi que la limitation de la prescription d'antibiotiques à large spectre. Mais également sur le plan épidémiologique ; à travers la détection de phénotypes de BMR et la prévention, plus précocement, de leur diffusion en milieu hospitalier.

L'étude de la concordance avec les résultats de l'antibiogramme conventionnel a montré une excellente corrélation, avec de très faibles taux d'erreurs de catégories, n'ayant eu aucune conséquence sur le plan thérapeutique. Toutefois, des études supplémentaires, avec un plus grand échantillonnage et une comparaison des différentes techniques d'antibiogrammes directs, qui sont désormais standardisées, sont nécessaires, afin de pouvoir choisir la technique la plus fiable et de l'introduire en pratique courante dans les laboratoires d'analyses médicales.

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Peri, A. M., Harris, P. N., & Paterson, D. L. (2022). Culture-independent detection systems for bloodstream infection. *Clinical Microbiology and Infection*, 28(2), 195-201.
- [2] World Health Organization. (2020). WHO Calls for Global Action on Sepsis—Cause of 1 in 5 deaths Worldwide. <https://www.who.int/news/item/08-09-2020-who-calls-for-global-action-on-sepsis---cause-of-1-in-5-deaths-worldwide>
- [3] Garnacho-Montero, J., Aldabo-Pallas, T., Garnacho-Montero, C., Cayuela, A., Jiménez, R., Barroso, S., & Ortiz-Leyba, C. (2006). Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Critical care*, 10(4), 1-12.
- [4] Søggaard, M., Nørgaard, M., & Schönheyder, H. C. (2007). First notification of positive blood cultures and the high accuracy of the gram stain report. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(4), 1113-1117.
- [5] Altun, O., Almuhayawi, M., Lüthje, P., Taha, R., Ullberg, M., & Özenci, V. (2016). Controlled evaluation of the new BacT/Alert Virtuo blood culture system for detection and time to detection of bacteria and yeasts. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(4), 1148-1151.
- [6] Widyasari, K., Lee, S., Cho, O. H., Hong, S. I., Ryu, B. H., & Kim, S. (2023). The Significance of FilmArray Blood Culture Identification Panel (FA-BCID) for Managing Patients with Positive Blood Cultures. *Diagnostics*, 13(21), 3335
- [7] Weinstein, M. P., Limbago, B., Patel, J. B., Mathers, A. J., Campeau, S., Mazzulli, T & Zimmer, B. L. (2018). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (28th Editi). Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [8] Paquin, C. (2016). Antibiogramme direct sur flacon d'hémoculture positif: mise au point et intérêt en thérapeutique.
- [9] COFRAC. Expression et évaluation des portées d'accréditation (SH-REF 08), Révision 3.
- [10] Comité Qualité (QUAMIC) de la société Française de Microbiologie. Recommandations 2014.
- [11] Health, C. for D. and R. (s. d.). Guidance Documents (Medical Devices and Radiation-Emitting Products) - Class II Special Controls Guidance Document : Antimicrobial Susceptibility Test (AST) Systems. Center for Devices and Radiological Health. <https://wayback.archive-it.org/7993/20180907155335/https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080564.htm>
- [12] Oyekale, O. T., Ojo, B. O., Olajide, A. T., & Oyekale, O. I. (2022). Bacteriological profile and antibiogram of blood culture isolates from bloodstream infections in a rural tertiary hospital in Nigeria. *African Journal of Laboratory Medicine*, 11(1), 1-7.

- [13] Gohel, K., Jojera, A., Soni, S., Gang, S., Sabnis, R., & Desai, M. (2014). Bacteriological profile and drug resistance patterns of blood culture isolates in a tertiary care nephrourology teaching institute. *BioMed research international*, 2014.
- [14] Khanal, L. K. (2020). Bacteriological profile of blood culture and antibiogram of the bacterial isolates in a tertiary care hospital. *Int J Health Sci Res*10(8), 10-14.
- [15] Hall, K. K., & Lyman, J. A. (2006). Updated review of blood culture contamination. *Clinical microbiology reviews*, 19(4), 788-802.
- [16] Wilson ML, Mitchell M, Morris AJ et al. Principles and procedures for blood cultures: approved guideline. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2007;27(17).
- [17] Hemege, H. A., Almutairi, A. Z., Alharbi, N. L., Alenezi, R. F., Alturkostani, M. A., Ozbak, H. A., & Islam, F. A. (2020). Blood culture contamination in a tertiary care hospital of Saudi Arabia: A one-year study. *Saudi medical journal*, 41(5), 508.
- [18] Uehara, Y., Yagoshi, M., Tanimichi, Y., Yamada, H., Shimoguchi, K., Yamamoto, S., ... & Kumasaka, K. (2009). Impact of reporting gram stain results from blood culture bottles on the selection of antimicrobial agents. *American journal of clinical pathology*, 132(1), 18-25.
- [19] Joly-Guillou, M. L., & Eveillard, M. (2011). Avantages et limites de l'examen direct (ED) en bactériologie. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2011(434), 33-38.
- [20] Akbi, S., Ahmed, N., Aggoune, N., & Zerouki, A. (2021, May). Direct disk diffusion test during bacteremia: evaluation of the antibiotic susceptibility results. In Presented at: The first International Electronic Conference on Antibiotics (Vol. 8, p. 17).
- [21] Chandrasekaran, S., Abbott, A., Campeau, S., Zimmer, B. L., Weinstein, M., Thrupp, L., et al. (2018). Direct-from-Blood-Culture Disk Diffusion To Determine Antimicrobial Susceptibility of Gram-Negative Bacteria : Preliminary Report from the Clinical and Laboratory Standards Institute Methods Development and Standardization Working Group. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(3), e01678-17, /jcm/56/3/e01678-17.atom. <https://doi.org/10.1128/JCM.01678-17>
- [22] Mirrett, S., & Reller, L. B. (1979). Comparison of direct and standard antimicrobial disk susceptibility testing for bacteria isolated from blood. *Journal of Clinical Microbiology*, 10(4), 482-487
- [23] Guidance for Industry and FDA Class II Special Controls Guidance Document: Antimicrobial Susceptibility Test (AST) Systems [Internet]. 2009. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071462.pdf>.
- [24] Rajshekar, D., Chaudhari, K. V., Bhat, P., Prakash, S. S., Raghvan, R., Vasanth, S., ... & Sastry, A. S. (2019). Evaluation of performance of direct disk diffusion test from positively flagged blood culture broth: A large scale study from South India. *Journal of Laboratory Physicians*, 11(02), 154-160.
- [25] Savage, T. J., Rao, S., Joerger, J., Ozonoff, A., McAdam, A. J., & Sandora, T. J. (2021). Predictive value of direct disk diffusion testing from positive blood cultures in a children's hospital and its utility in antimicrobial stewardship. *Journal of clinical microbiology*, 59(6), 10-1128.
- [26] Kavipriya, D., Prakash, S. S., Dhandapani, S., Rajshekar, D., & Sastry, A. S. (2021). Evaluation of the performance of direct susceptibility test by VITEK-2 from positively flagged blood culture broth for Gram-negative bacilli. *Journal of Laboratory Physicians*, 13(04), 374-379
- [27] Yakoob, R., & Bhat, G. (2018). Comparison of Direct Antibiotic Susceptibility Testing with Standard Testing in Blood Culture. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 12(4), 2289-2296
- [28] Hogan, C. A., Ebunji, B., Watz, N., Kappahn, K., Rigdon, J., Mui, E., ... & Banaei, N. (2020). Impact of rapid antimicrobial susceptibility testing in Gram-negative rod bacteremia: a quasi-experimental study. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(9), 10-1128.
- [29] Paquin, C., Pestel-Caron, M., & Boyer, S. (2016, December). Bénéfices de l'antibiogramme direct à partir de flacons d'hémocultures positifs. In *36ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI 2016)*.

# DEPISTAGE DES INFECTIONS FONGIQUES SUPERFICIELLES CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES SUIVIS AU CHU MUSTAPHA

## SCREENING FOR SUPERFICIAL FUNGAL INFECTIONS IN DIABETIC PATIENTS MONITORED AT MUSTAPHA UNIVERSITY HOSPITAL

BASSAID Adila<sup>1</sup>, KAYOUCHE Wissem<sup>1</sup>, HAMMOUDA<sup>1</sup> Ryane, ABDELHAK Boutheina<sup>1</sup>, BAGHOUS Houssein<sup>2</sup>, BELAMINE Wissem<sup>1</sup>, ARRACHE Dalila<sup>1</sup>, AMMOUR Wissam<sup>3</sup>, BENAÏSSA Sihem<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Service de parasitologie-mycologie, CHU Mustapha. Faculté de Pharmacie. Université d'Alger 1, Alger, Algérie.

<sup>2</sup>Service de diabétologie, CHU Mustapha. Faculté de Médecine. Université d'Alger 1, Alger, Algérie.

<sup>3</sup>Laboratoire central de Biologie, CHU Bab El Oued. Faculté de Pharmacie. Université d'Alger 1, Alger, Algérie.

### Résumé :

Les infections fongiques superficielles sont des manifestations fréquentes chez le sujet diabétique, et peuvent avoir différents aspects cliniques. Le diabète est à la fois un facteur favorisant et aggravant des mycoses superficielles, elles peuvent mener à des complications gravissimes telles que l'amputation des membres inférieurs.

Dans le but d'étudier l'épidémiologie des mycoses superficielles chez le sujet diabétique et leurs différents profils cliniques et mycologiques, nous avons réalisé une étude prospective de trois mois à partir du 1 Mars 2022, auprès des patients diabétiques consultant au service de Diabétologie du CHU Mustapha.

Durant cette période, 46 mycoses superficielles chez 32 patients ont été diagnostiquées à partir de 101 prélèvements recueillis chez 70 patients qui présentaient des lésions cliniques suspectes de mycoses superficielles.

L'âge moyen des patients atteints était de  $62,50 \pm 13,50$  ans avec une prédominance masculine, majoritairement atteints d'un diabète de type 2 évoluant depuis  $12,72 \pm 10,14$  ans, avec une moyenne d'hémoglobine glyquée de  $9,79 \pm 3,05$  %.

L'atteinte des pieds était prédominante (67,39%), essentiellement d'origine dermatophytique, due exclusivement au *Trichophyton rubrum*. En revanche, *Candida albicans* a été majoritairement retrouvé au niveau des ongles des mains (23,91%) en particulier chez les femmes. Cette étude a également mis en lumière certaines moisissures rares : *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium sp*, *Penicillium sp* et *Aspergillus flavus*.

D'autres dermatomycoses ont également été diagnostiquées, représentées par le pityriasis versicolor, la dermatite séborrhéique due aux levures de *Malassezia sp*, une vulvo-vaginite et une perlèche candidosique dues aux levures de *Candida albicans*.

**Mots clés :** Mycoses, Superficielles, Diabète.

### Abstract :

Superficial fungal infections are frequent manifestations in diabetic patients and can have different clinical aspects. Diabetes is both a favourable and aggravating factor for superficial mycoses, which can lead to serious complications such as amputation of the lower limbs.

In order to study the epidemiology of superficial mycoses in diabetic patients and their different clinical and mycological profiles, we conducted a prospective study of three months from 01 March 2022, among diabetic patients consulting the Diabetology Department of the Mustapha University Hospital.

During this period, 46 superficial mycoses in 32 patients were diagnosed from 101 samples collected from 70 patients with clinical lesions suspicious of superficial mycoses.

The average age of the affected patients was  $62.50 \pm 13.50$  years with a male predominance, mostly with type 2 diabetes evolving for  $12.72 \pm 10.14$  years, with an average glycated hemoglobin of  $9.79 \pm 3.05$  %.

Foot involvement was predominant (67.39%), essentially of dermatophytic origin, due exclusively to *Trichophyton rubrum*. On the other hand, *Candida albicans* was mostly found in the nails of the hands (23.91%), especially in women. This study also highlighted some rare molds : *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium sp*, *Penicillium sp* and *Aspergillus flavus*.

Other dermatomycoses were also diagnosed, represented by pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis due to *Malassezia sp* yeasts, vulvovaginitis and candidal perlechea due to *Candida albicans* yeasts.

**Keywords :** Mycosis, Superficial, Diabetes.

### Introduction :

Le diabète est une maladie chronique et évolutive en pleine expansion. Le nombre de personnes touchées au monde a atteint 537 millions en 2021, dont 6.7 millions sont décédées suite à des complications (1). L'Algérie ne fait pas l'exception, avec une prévalence de 14,4 % en 2018 soit 4 millions de diabétiques (2).

C'est une maladie dont le pronostic vital dépend de l'hygiène de vie du patient, de la bonne prise de son traitement avec du suivi régulier (3). Cependant, la négligence de certains patients et le caractère insidieux du diabète de type 2 font que son installation soit progressive et asymptomatique, ce qui retarde son diagnostic qui se fait parfois fortuitement (4). Les complications dégénératives semblent être inévitables et irréversibles en absence d'une détection précoce et d'une prise en charge immédiate (5).

Indépendamment de la prééminence des complications vasculaires (6), les infections occupent une part tout aussi importante chez le sujet diabétique mais sont souvent négligées et non diagnostiquées (7),

notamment les mycoses superficielles dont le pied est la principale cible (8). L'artériopathie et la neuropathie mènent à la perte de sensibilité aux stimuli externes dont la douleur (9), et donc à l'absence de consulter en cas d'une lésion. Elles constituent la triade multifactorielle du pied diabétique qui peut mener à l'amputation et parfois engager le pronostic vital du patient (10).

Le diabète constitue à la fois un facteur favorisant et aggravant des mycoses superficielles. Les manifestations les plus souvent décrites sont les onychomycoses et les intertrigos dus à des levures et des dermatophytes fréquents comme *Candida albicans* et *Trichophyton rubrum* (11), mais également à des moisissures opportunistes rares comme *Fusarium solani* (12).

L'étude des mycoses superficielles est d'un intérêt majeur vu le nombre des patients diabétiques dans notre pays. Les objectifs de notre travail sont :

- De dépister les mycoses superficielles chez les patients diabétiques ;
- De décrire leurs profils épidémiologique, clinique et mycologique ;
- Et de montrer l'intérêt des prélèvements mycologiques.

### **Matériels et Méthodes :**

#### **Calcul de la taille minimale de l'échantillon :**

Le calcul du nombre de sujets nécessaires (n) a été estimé à 67 selon la formule suivante :  $n = 3,84 \cdot p_0 / i^2$

**p<sub>0</sub>** : Etant le pourcentage des mycoses superficielles chez les patients diabétiques observé dans d'autres études. Le calcul a été basé sur un pourcentage moyen de 50 % retirée des données de la littérature, rapportant que la fréquence des dermatomycoses chez les diabétiques varie de 24 à 75% (13).

**q<sub>0</sub>** : 1- p<sub>0</sub>

**i** : (1-p) degré de précision pour une puissance de 88% = 1-0,88= 0,12.

Il s'agit d'une étude prospective chez des patients diabétiques, suivis au service de diabétologie du CHU Mustapha, sur une période allant du 01 mars au 01 juin 2022, et présentant des lésions cliniques évocatrices de mycoses superficielles.

Nous avons exclu tous les patients sous traitement antifongique le jour du prélèvement, ou n'ayant pas respecté une fenêtre thérapeutique de 15 jours pour un traitement local et un mois pour un traitement oral ou après application d'une solution filmogène.

Un examen mycologique des différents prélèvements a été pratiqué acheminés au laboratoire de Parasitologie-Mycologie du CHU Mustapha, selon les étapes classiques : l'examen direct (ED), la culture et l'identification phénotypique de l'agent fongique.

L'origine fongique d'une lésion cutanée ou unguéale a été retenue en tenant compte du résultat de l'ED et de la culture.

Les moisissures ont été incriminées devant la présence de filaments mycéliens à l'ED avec une culture pure et abondante de la même moisissure sur deux tubes et en absence d'isolement d'un dermatophyte durant 1 mois d'incubation.

La saisie des données épidémiologiques, cliniques et mycologiques ainsi que l'analyse statistique des résultats ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS 25.

### **Résultats :**

#### **➤ Caractéristiques générales de la population d'étude :**

Durant la période d'étude, 70 patients diabétiques ont été inclus.

Parmi les 70 patients, 33 (45,7%) avaient déjà reçu un antifongique local ou général pour les lésions suspectes de mycoses qu'ils présentaient et seulement deux patients ont bénéficié d'un examen mycologique avant le traitement.

Les principales caractéristiques des patients sont représentées sur le Tableau 1.

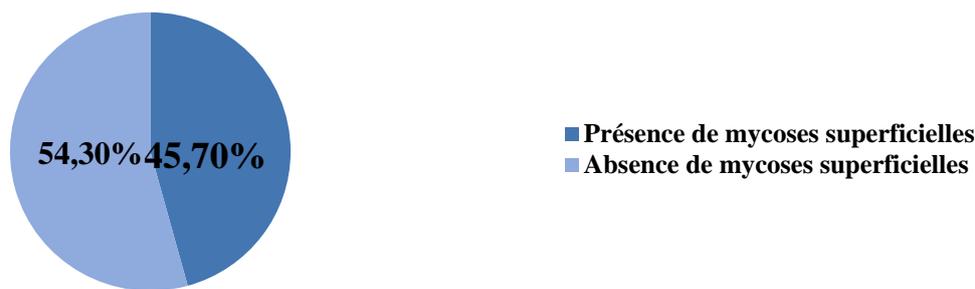
**Tableau I** : Caractéristiques générales des patients.

<b>Patients diabétiques (N =70)</b>	
Masculin (M) /Féminin (F) (n)	46/24= 1.91
Age moyen (ans)	59,93 ± 13,64 [29 -86 ans]
Classes d'âges :	
<40 n (%)	11,40
40-50 n (%)	11,40
51-60 n (%)	25,70
61-70 n (%)	31,40
>70 n (%)	20
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,36 ± 6,46
Sport n (%)	33 (47,1%)
Chaussures serrées n (%)	23 (32,9%)
Séchage des pieds n (%)	44 (62,9%)
Traumatisme n (%)	6 (8,6%)
<b>Caractéristiques du diabète</b>	
Type 1 n (%)	5 (7,1%)
Type 2 n (%)	65 (92,9%)
Ancienneté du diabète (ans)	15,41 ± 10.6
Diabète inaugural n (%)	7 (10%)
Glycémie moyenne (g/l)	1,8 ± 0,85
Hémoglobine glyquée (%)	10,13± 2,71[6 - 16,8]
<b>Traitement antidiabétique</b>	
Antidiabétiques oraux n (%)	39 (55,7%)
Antidiabétiques et insuline n (%)	54 (77,1%)
Insuline seule n (%)	31 (44,28%)
<b>Complications dégénératives</b>	
Neuropathie n (%)	53 (75,7%)
Rétinopathie n (%)	23 (32,9%)
Néphropathie n (%)	13 (18,6%)
Insuffisance rénale chronique n (%)	4 (5,7%)
Pied diabétique n (%)	41 (58,6%)
Cardiopathie n (%)	13 (18,6%)
Hypertension artérielle n (%)	34 (48,6%)
<b>Traitements déjà administrés</b>	
Antibiotique oral n (%)	33 (47,1%)
Antibiotique local n (%)	3 (4,3%)
Antifongique oral n (%)	11 (15,7%)
Antifongique local n (%)	21 (30%)

➤ **Profil épidémiologique, clinique et mycologique des mycoses superficielles :**

Parmi les 70 patients qui présentaient des lésions cliniques suspectes de mycose, 32 (45,70%) présentaient des mycoses superficielles (Figure 1).

Le nombre de prélèvements réalisés était de 101, soit en moyenne 1,4 par patient dont 46 prélèvements (45,54%) étaient positifs.



**Figure 1** : Prévalence hospitalière des mycoses superficielles chez les patients diabétiques.

**Profil épidémiologique des mycoses superficielles diagnostiquées :**

Une prédominance masculine a été observée (sex-ratio : 22/10 =2,2) sans aucune différence significative entre la présence des mycoses superficielles et le sexe (p= 0,407).

L'âge moyen était de 62,50 ± 13,50 ans avec des âges extrêmes [29 - 86 ans].

Les patients âgés entre 61 et 70 ans ont représentés 34,4% (11/32), suivis de ceux âgés entre 51 et 60 ans dans 28,1% (9/32) et ceux âgés de plus de 70 ans dans 21,9% (7/32). Nous avons noté que 6,3% (2/32) des patients étaient âgés entre 40 et 50 ans et 9,4% (3/32) étaient âgés de moins de 40 ans. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre la présence des mycoses superficielles et l'âge (p= 0,327). La durée moyenne de l'ancienneté du diabète chez les patients présentant une mycose superficielle était de 12,72 ± 10,14 ans avec des extrêmes allant d'un diabète inaugural à 36 ans. Elle n'a pas montré d'association statistiquement significative avec la présence de mycose (p = 0,21).

La valeur moyenne de l'hémoglobine glyquée était de 9,79 ± 3,05% avec des extrêmes allant de 6 à 16,8%. Elle n'a pas montré d'association statistiquement significative avec la présence de mycose (p=0,079).

Nous avons étudié la répartition des antécédents médicaux et la présence de facteurs locaux associés (Tableau II).

Parmi les patients atteints de mycoses superficielles confirmées : 85,71% avaient un diabète inaugural avec une différence statistiquement significative (p=0,03).

**Tableau II** : Facteurs associés aux mycoses superficielles chez les patients diabétiques.

Facteurs associés	Fréquence parmi les patients atteints de mycoses n (%)	Fréquence parmi les patients non atteints de mycoses n(%)	P
Pied diabétique	18(56,25)	23 (60,52)	0,45
Neuropathie	22 (68,75)	31 (81,57)	0,16
Néphropathie	6 (18,75)	7 (18,42)	0,60
Cardiopathie	6 (18,75)	7 (18,42)	0,60
HTA	14 (43,75)	20 (52,60)	0,30
Immunosuppresseurs	1 (3,12)	0 (0)	0,45
Sport	13 (41,9)	20 (54,05)	0,22
Animaux	8 (25,81)	12 (31,58)	0,39
Chaussures serrés	10 (31,25)	13 (34,21)	0,49
Séchage des pieds	21 (70)	23 (60,53)	0,29
Notion de traumatisme	3 (7,89)	3 (10)	0,09
Diabète inaugural	6 (85,71)	1 (14,28)	0,03

**Profil clinique des mycoses superficielles diagnostiquées :**

Parmi les 32 patients ayant une mycose superficielle confirmée, 10 présentaient plus d'un siège atteint : 3 sièges retrouvés chez 3 patients et 2 localisations chez 7 diabétiques.

La durée moyenne d'évolution des lésions était de 21,80 ± 26,03 mois avec des extrêmes allant d'une semaine à 96 mois.

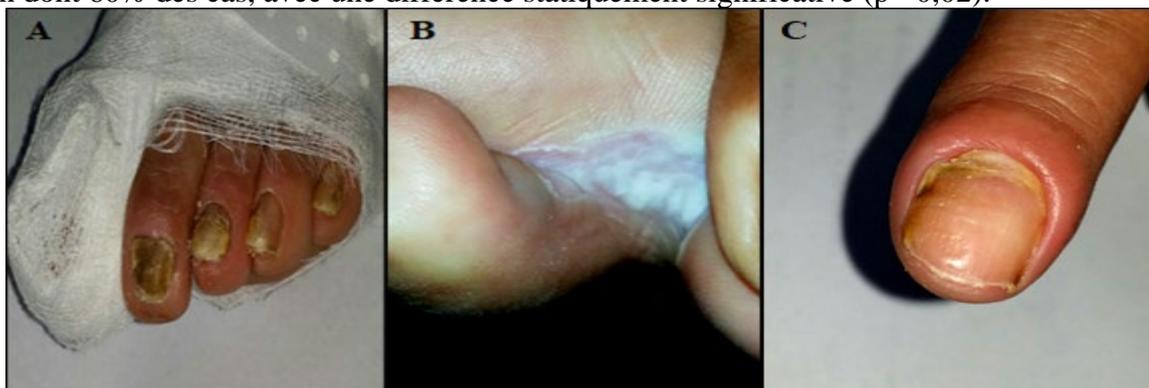
Les mycoses des pieds confondues (onychomycoses et intertrigos inter-orteils) étaient prédominantes dont 67,39 % des cas.

Les onychomycoses du pied ont été les manifestations les plus fréquentes dont 45,63% des atteintes, suivis par les intertrigos des espaces inter-orteils (Figure 2) dont 21,73%. L'origine était dermatophytique dont 26,08% des onychomycoses et 13,04% des intertrigos.

Les lésions unguéales d'origine candidosique étaient plus anciennes que les lésions d'origine dermatophytique (durées d'évolution moyennes = 13,20 ± 11,60 mois versus 10,42 ± 8,08 mois).

Les onychomycoses des ongles des mains (Figure 2) étaient en deuxième position dont 23,91%. Les autres localisations superficielles (les candidoses buccale et vulvo-vaginale, le pityriasis versicolor et la dermite séborrhéique) étaient moins rencontrées (Tableau III).

Nous avons constaté que les onychomycoses des ongles des mains étaient plus rencontrées chez les diabétiques du sexe féminin dont 60% des cas, avec une différence statistiquement significative (p= 0,02).



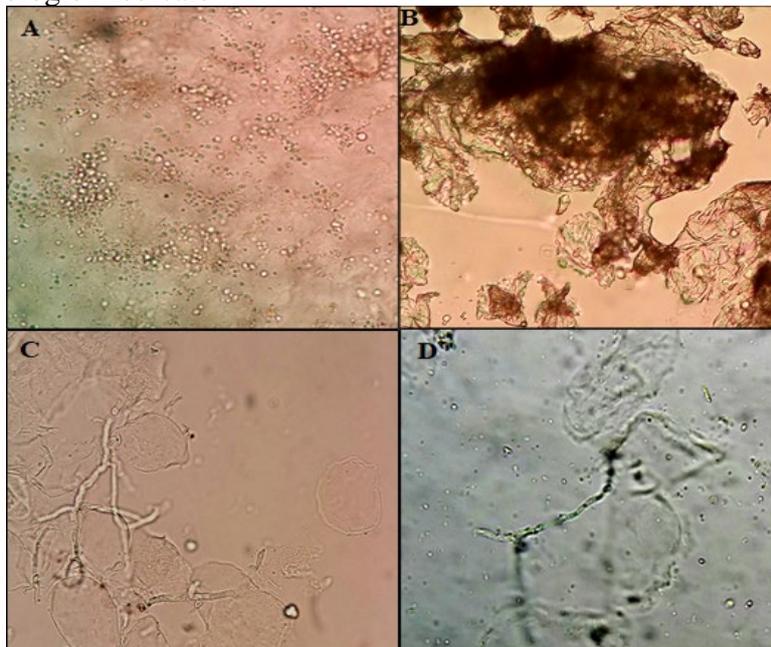
**Figure 2** : Aspects cliniques des mycoses superficielles au niveau des pieds (A : onychomycose et B : intertrigo) et des mains (C : onychomycose).

**Tableau III** : Répartition des prélèvements positifs selon le type de la mycose diagnostiquée.

Lésions cliniques	Effectif (n=46)	Pourcentage (%)
<b>Mycoses des pieds :</b>	31	67,39
Onyxis des ongles des orteils à dermatophytes	12	26,08
Intertrigo inter-orteils à dermatophytes	6	13,04
Onyxis des ongles des orteils à <i>Candida</i>	5	10,86
Intertrigo inter-orteils à <i>Candida</i>	3	6,52
Onyxis des ongles des orteils à moisissures	4	8,69
Intertrigo inter-orteils à moisissures	1	2,17
<b>Mycoses des mains :</b>	11	23,91
Onyxis des ongles des mains à <i>Candida</i>	10	21,73
Onyxis des ongles des mains à <i>Trichosporon</i>	1	2,17
<b>Autres localisations :</b>	4	8,69
Candidose vulvo-vaginale	1	2,17
Candidose buccale	1	2,17
Pityriasis versicolor	1	2,17
Dermite séborrhéique	1	2,17

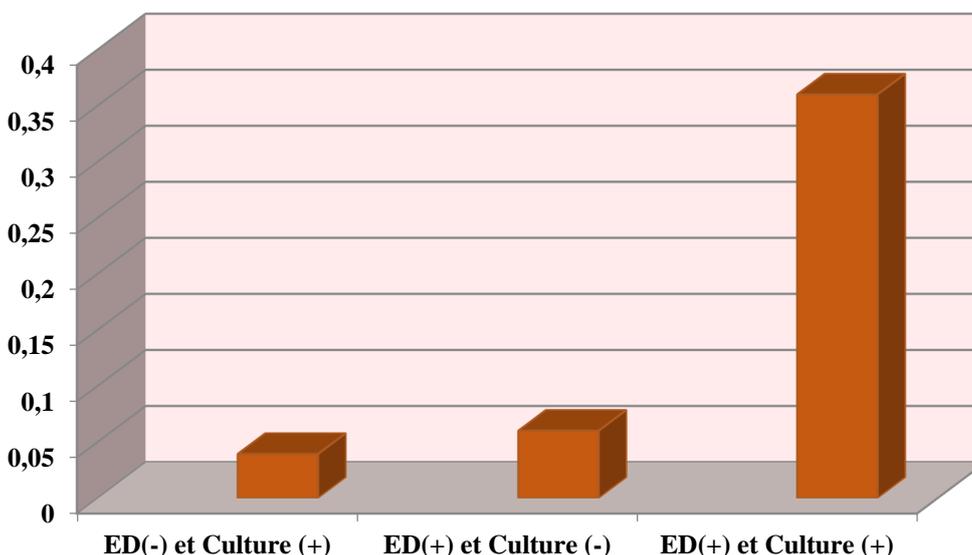
**Profil mycologique des mycoses superficielles diagnostiquées :**

L'examen direct était positif dans 42 prélèvements. Il a objectivé des filaments mycéliens (FM) dans 71,43% notamment au niveau des ongles des pieds (16/42 : 38,09%), des espaces inter-orteils (9/42 : 21,43%) et au niveau des ongles mains (5/42 : 11,90%). Les LB étaient plus retrouvées au niveau des ongles des mains (8/42 : 19,05%). Des levures regroupées en grappes ou en amas typiques de *Malassezia sp* étaient retrouvées dans deux prélèvements sur des lésions de pityriasis versicolor et de dermite séborrhéique (Figure 3).



**Figure 3** : Résultats des examens directs positifs (A : Levures bourgeonnantes, B : Levures *Malassezia sp.*, C et D: Filaments mycéliens)

L'examen mycologique négatif (ED + culture) a permis d'exclure le diagnostic de mycose superficielle dans 54,45% des prélèvements (55/101). L'examen mycologique positif (ED + culture) a permis de prouver le diagnostic de mycose superficielle suspectée cliniquement dans 35,64% des prélèvements (36/101). Un ED positif pour 6 prélèvements (5,94%) objectivant la présence de filaments mycéliens type dermatophytique (5 cas) et des levures disposées en grappes typiques de *Malassezia* (1 cas) nous a permis de retenir le diagnostic de mycose malgré la négativité de la culture. Un ED négatif pour 4 prélèvements (2,97%) était redressé par la culture qui avait permis l'isolement d'un dermatophyte ou la levure de *Candida albicans* (Figure 4).



**Figure 4** : Résultats de l'examen direct et de la culture.

La culture était positive dans 40 prélèvements.

Chez les patients ayant plus d'un siège atteint, le même agent fongique a été isolé au niveau de tous les prélèvements chez 54,54% des patients. Plusieurs espèces différentes chez un même patient ont été isolées dans 45,45% des cas.

La culture a permis d'isoler *Candida albicans* dans 34,14% suivie de *Trichophyton rubrum* dans 31,70%.

*Candida albicans* était le principal agent fongique isolé au niveau des onychomycoses des ongles des mains (50%). Il était retrouvé également au niveau des ongles des pieds (21,42%), des espaces inter orteils (14,28%) et dans les prélèvements buccal et vaginal.

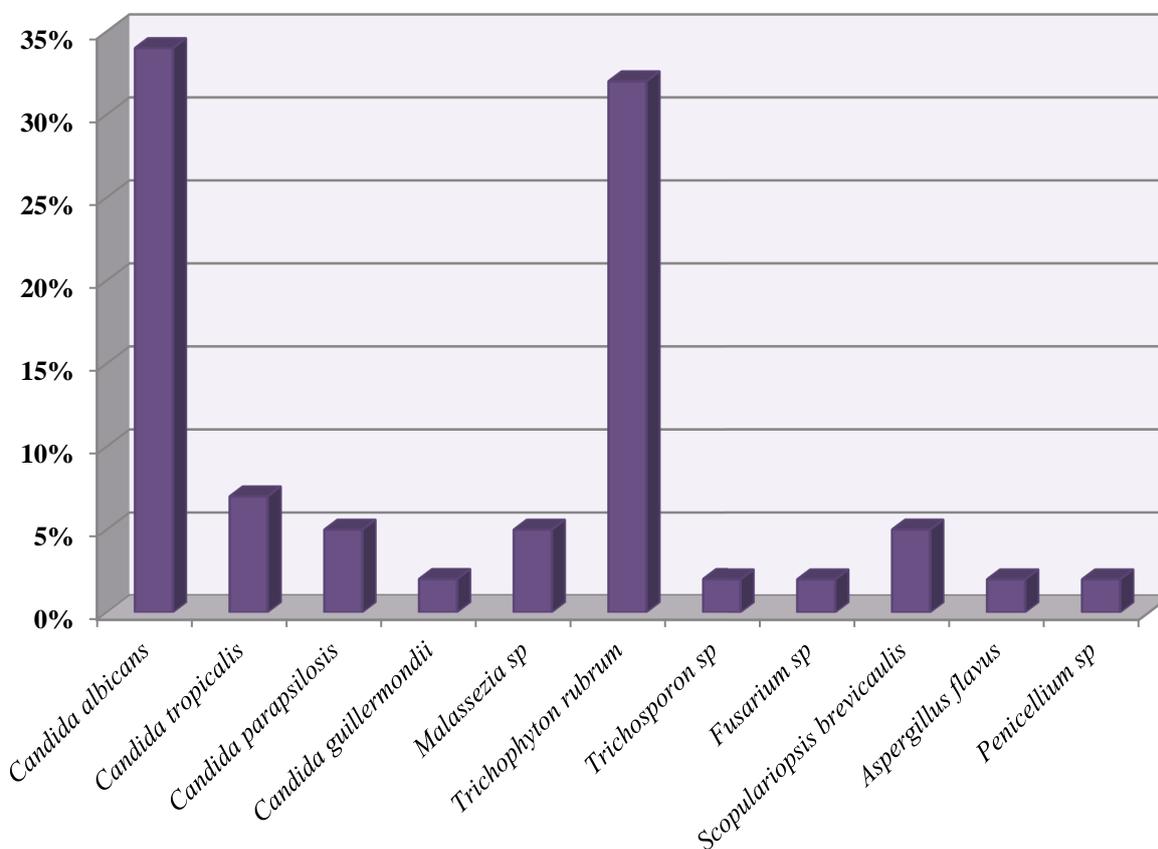
*Trichophyton rubrum* était isolé exclusivement au niveau des pieds (53,84%) et des espaces inter-orteils (46,15%).

D'autres espèces de *Candida* (*tropicalis*, *parapsilosis* et *guilliermondii*) ont été responsables des onychomycoses et des intertrigos inter-orteils dans 19,51%. Les levures de *Malassezia* et *Trichosporon* étaient retrouvées respectivement dans 4,87% et 2,43%.

Les moisissures étaient isolées au niveau des pieds, elles représentaient 9,8% des agents fongiques : *Fusarium sp* (2,43%), *Scopulariopsis brevicaulis* (4,87%), *Aspergillus flavus* (2,43%) et *Penicillium sp* (2,43%) (Figure 6).

La distribution des différents agents fongiques retrouvés selon la localisation des lésions est représentée sur le Tableau IV.

La figure 5 récapitule les agents fongiques identifiés au niveau des mycoses superficielles chez les patients diabétiques inclus dans notre étude.

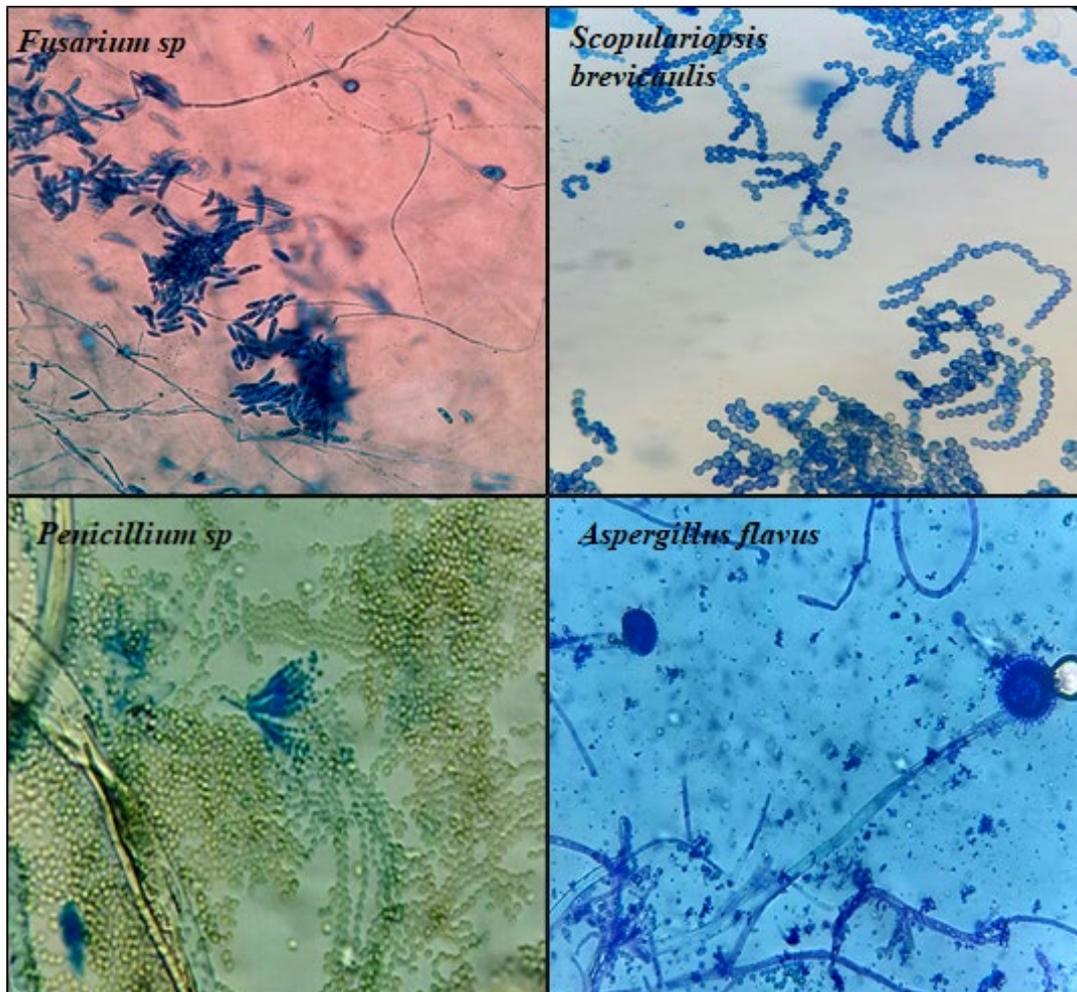


**Figure 5** : Les agents fongiques identifiés au niveau des mycoses superficielles chez les patients diabétiques.

**Tableau IV** : Répartition des agents fongiques selon la localisation des lésions

Agent fongique	Ongle pieds n (%)	Ongle mains n (%)	Intertrigo Inter-orteils n (%)	Vaginale n (%)	Buccale n (%)	Cou – visage n (%)	Total n (%)
<i>Candida albicans</i>	3(21,42)	7(50)	2(14,28)	1(7,14)	1(7,14)	0	14 (34,14)
<i>Candida tropicalis</i>	0	2(66,66)	1(33,33)	0	0	0	3 (7, 31)
<i>Candida parapsilosis</i>	2(100)	0	0	0	0	0	2 (4,87)
<i>Candida guilliermondii</i>	0	1(100)	0	0	0	0	1 (2,43)
<i>Malassezia sp</i>	0	0	0	0	0	2(100)	2(4,87)

<i>Trichophyton rubrum</i>	7(53,84)	0	6(46,15)	0	0	0	13(31,70)
<i>Trichosporon sp</i>	0	1(100)	0	0	0	0	1 (2,43)
<i>Fusarium sp</i>	0	0	1(100)	0	0	0	1 (2,43)
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	1(50)	0	1(50)	0	0	0	2(4,87)
<i>Aspergillus flavus</i>	1(100)	0	0	0	0	0	1(2,43)
<i>Penicillium sp</i>	1(100)	0	0	0	0	0	1 (2,43)
<i>Total</i>	15(36,58)	11(26,82)	11(26,82)	1(2,43)	1(2,43)	2(4,87)	41 (100)



**Figure 6** : Les moisissures incriminées dans les mycoses du pied chez les patients diabétiques.

### Discussion :

Notre étude a porté sur le profil épidémiologique, clinique et mycologique des mycoses superficielles des patients diabétiques suivis au service de Diabétologie du CHU Mustapha. Elle a colligé 70 sujets diabétiques ayant bénéficié de 101 prélèvements pour suspicion de mycose superficielle pendant une période de trois mois (du 1 mars au 1 juin 2022). Le diagnostic a été retenu chez 45,70% des diabétiques inclus dans notre étude.

Selon les données de la littérature, la fréquence des dermatomycoses chez les diabétiques varie de 24 à 75% des cas (13)-(14). La fréquence retrouvée dans notre étude concorde avec les données de la littérature.

Une étude tunisienne sur trois ans faite en 2021 chez 1007 patients, rapporte que la fréquence des dermatomycoses était de 79,34% (13). Ces atteintes sont accentuées chez les patients ayant un déséquilibre glycémique (15). Dans notre étude, 85,71% des patients ayant un diabète inaugural déséquilibré présentaient des mycoses superficielles confirmées par des examens mycologiques.

Tous les patients atteints de mycoses superficielles avaient un diabète de type 2, et ils étaient âgés moyennement de 62,50 ans. Les problèmes dermatologiques surviennent le plus souvent chez les patients atteints d'un diabète de type 2 (16) Cela traduit la prédilection des complications dégénératives pour ce type

de diabète qui résulte d'un retard de diagnostic (17). Dans notre étude 85,71% des patients ayant un diabète inaugural de type 2 probablement évoluant depuis longtemps, présentaient significativement ( $p=0,032$ ) des mycoses superficielles en raison du déséquilibre glycémique. En revanche, nous n'avons pas montré une association entre les complications dégénératives du diabète et les mycoses.

Il a été rapporté que les sujets diabétiques étaient deux fois plus atteints par les mycoses que les non diabétiques (18). Une prévalence de 34,2 % était retrouvée chez des patients non diabétiques, selon une étude rétrospective faite au Sénégal (19). Cette différence reflète la vulnérabilité des patients diabétiques aux infections fongiques, due à l'influence progressive de l'hyperglycémie sur l'immunité à médiation cellulaire, par l'altération de l'adhérence et la chimiotaxie leucocytaire (7).

Dans notre étude, une prédominance masculine des patients atteints a été observée (sex-ratio : 22/10 =2,2), ces résultats ne rejoignent pas ceux la littérature. Cela peut être lié à notre échantillonnage.

La durée moyenne des mycoses était de 21 mois. Pour les cas des onychomycoses, cette chronicité s'explique chez les patients atteints, dont l'âge moyen était de 62 ans par un ralentissement physiologique de la pousse des phanères (20).

Les femmes sont plus touchées par les candidoses des ongles des mains avec une différence statistiquement significative ( $p= 0,027$ ), ceci peut s'expliquer par le contact fréquent avec l'eau afin d'effectuer les tâches ménagères journalières et les habitudes esthétiques (13).

Nous avons trouvé que la durée d'évolution des candidoses était plus longue que celle des dermatophytoses  $13,20 \pm 11,60$  mois versus  $10,42 \pm 8,08$  mois, Ces résultats ne rejoignent pas la littérature qui rapporte que les lésions dues aux dermatophytes étaient plus anciennes (21).

Notre étude a conclu que le siège principal des atteintes mycosiques superficielles était le pied dans 67,39 %. L'infection fongique du pied survient chez un tiers des patients et augmente le risque de développer un pied diabétique qui est une cause majeure d'invalidité et de mortalité chez les sujets diabétiques, en particulier les patients du sexe masculin (22).

Les infections fongiques liées au diabète peuvent être une porte d'entrée pour les pathogènes bactériens (23). L'examen physique du patient diabétique, devrait donc particulièrement cibler les pieds à la recherche d'un intertrigo inter-orteils, du fait qu'il constitue une porte d'entrée pour d'autres infections qui pourraient conduire à une issue fatale.

Un intertrigo inter-orteils récidivant chez un patient diabétique devrait servir d'indicateur sur l'évolution du contrôle métabolique, ou orienter vers un dépistage du diabète chez les patients reçus en consultation de dermatologie (24). Par ailleurs, la persistance ou la récurrence de telles lésions fongiques pourrait également tenir lieu d'indicateur de la nécessité de renforcer les messages éducatifs concernant l'hygiène et les soins corporels, l'autoexamen, et l'auto-surveillance (24).

Toutes les infections doivent être mycologiquement prouvées (25). Les mycoses les plus fréquentes sont les intertrigos et les onychomycoses (25)-(26). Les agents pathogènes les plus incriminés sont les levures et dermatophytes (21)-(27). Ce qui a été vérifié par nos résultats.

Dans une étude faite en Tunisie, les onychomycoses des pieds étaient les atteintes les plus fréquentes (59,62%) (14). Ce qui est concordant avec nos résultats (45,65 %). Les facteurs qui pourraient favoriser l'atteinte du pied chez le patient diabétique sont l'artériopathie, la neuropathie périphérique des sujets diabétiques et le port de chaussures occlusives (13). En revanche, aucune corrélation significative n'a été retrouvée dans notre étude entre ces facteurs associés et les mycoses superficielles chez les patients diabétiques telle que le séchage des pieds et le port de chaussures occlusives, contrairement à ce que rapporte la littérature chez les sujets présentant des mycoses mais qui ne sont pas diabétiques (28). Chez les patients diabétiques, les mycoses seraient principalement liées aux complications du diabète, qui induisent une mauvaise irrigation sanguine des membres inférieurs à cause des lésions vasculaires, il en résulte un faible apport en nutriments et en oxygène (29).

La fréquence des atteintes cutanées des pieds retrouvée parmi les dermatomycoses était relativement faible (21,73% pour l'intertrigo des espaces interorteils et 0% pour les kératodermies plantaires), contrairement aux autres études en Tunisie et au Maroc, qui ont conclu que l'atteinte des espaces interorteils était le principal siège des mycoses (13).

Dans une étude Algérienne qui a regroupé 62 patients dont la durée moyenne de leur diabète est de 8 ans, 71 % des patients ont répondu qu'ils n'ont jamais bénéficié d'un examen clinique du pied, alors que 93 % d'entre

eux présentent une hyperkératose, 43 % un aspect mycosique inter-orteils, 30 % un aspect mycosique de l'ongle (30). Ce qui tire la sonnette d'alarme, afin de dépister et diagnostiquer précocement les mycoses chez les patients diabétiques, pour éviter les complications graves et une prise en charge coûteuse.

Le diabète est fortement associé aux dermatoses fongiques. Deux tiers des sujets diabétiques développent des infections causées principalement par la levure *Candida* ou les dermatophytes (23)-(11). Dans notre étude la plupart des atteintes étaient des candidoses (43,45%) et des dermatophytoses (39,12%).

En Tunisie, les dermatophyties sont les lésions cliniques les plus fréquentes retrouvées dans 64,5 % des cas. Les dermatophyties ont touché essentiellement les intertrigos (36%) puis les ongles (24%) avec 95,5% des intertrigos qui ont touché exclusivement les plis inter-orteils. Les dermatophyties étaient représentées principalement par le *Trichophyton rubrum* (31).

Dans une étude réalisée en Algérie, l'origine fongique des onychomycoses chez les patients diabétiques reçus au laboratoire a été confirmée dans 97/169 prélèvements, avec une étiologie dermatophytique dans 55 cas, candidosique dans 14 cas, un cas de *Trichosporon* et 02 cas de moisissures (32).

A notre connaissance, il y a peu d'études publiées sur les infections fongiques chez les patients diabétiques suivis en Diabétologie en Algérie. En dépit de la taille limitée de notre échantillon, notre étude montre l'intérêt de la recherche systématique des mycoses superficielles chez cette catégorie de patients. Cela passe par une collaboration étroite entre le diabétologue, le dermatologue et le mycologue afin de confirmer l'origine fongique des lésions suspectées et adopter une meilleure prise en charge thérapeutique.

Les infections à *Candida* peuvent être le premier signe de diabète non diagnostiqué (23). Les candidoses étaient les mycoses les plus retrouvées dans notre étude dans 48,75%. Le diabète prédispose à ce type d'infections, particulièrement au *Candida albicans* qui se nourrit de l'excès de glucose nécessaire à son développement (33), et qui s'adhère après subversion de la phagocytose suite à l'expression d'une protéine inductible par le glucose et qui est structurellement et fonctionnellement homologue à un récepteur du complément (34).

Dans une étude multicentrique faite sur la prévalence et l'épidémiologie des onychomycoses des pieds chez les sujets diabétiques, les dermatophyties représentaient la majorité des atteintes (88%). L'agent fongique responsable était *Trichophyton rubrum* dans 52% (11). Dans notre étude, il était exclusivement isolé au niveau du pied dans 31,70%.

Les moisissures qui sont des champignons opportunistes et rarement incriminées chez les patients immunocompétents, étaient isolées au niveau des pieds des sujets diabétiques, elles représentaient 9,8% des agents fongiques : *Fusarium sp* (2,43%), *Scopulariopsis brevicaulis* (4,87%), *Aspergillus flavus* (2,43%) et *Penicillium sp* (2,43%). Ce qui est lié à l'immunodépression causée par le diabète.

Nos résultats ont montré que 54,3% des patients n'ont pas présenté de mycoses superficielles malgré la clinique évocatrice en particulier pour les atteintes unguéales, en effet la symptomatologie des mycoses superficielles pose problème de diagnostic différentiel (35). D'où l'importance de réaliser un examen mycologique, devant toute lésion superficielle évoquant cliniquement une mycose, avant de débiter un traitement antifongique afin de cibler la thérapie et raccourcir le temps de guérison.

L'examen mycologique doit comporter l'examen direct et la culture. Cette dernière doit être obligatoirement réalisée quel que soit le résultat de l'examen direct.

La sensibilité réduite de certains champignons aux antifongiques, par exemple le fluconazole (*Candida glabrata*), doit être toujours considérée afin d'éviter la résistance au traitement. Pour cela, chaque cas de mycose doit être diagnostiqué avec précision. L'identification de la souche de champignons, sa sensibilité aux antifongiques et sa concentration minimale inhibitrice peuvent permettre d'améliorer considérablement le succès thérapeutique chez ces patients fragiles.

### **Conclusion :**

Le diabète constitue un terrain d'immunodépression propice au développement des mycoses superficielles.

La fréquence des mycoses superficielles chez ces patients diabétiques peut être expliquée par l'absence d'un suivi régulier, ainsi que le manque de prévention. Une attention particulière doit être portée aux patients atteints de diabète en raison de la fréquence d'infections fongiques dans cette population et la rareté des données dans notre pays.

Le problème peut être minimisé par une bonne collaboration clinique, biologiste et la communication avec le patient afin de prévenir, diagnostiquer à temps ces mycoses superficielles en particulier le pied diabétique pour éviter l'amputation chez ces patients.

Nous fixons comme perspective d'élargir notre travail avec un plus grand échantillon, sur une longue période dans plusieurs centres de santé afin de répertorier les agents fongiques incriminés dans ces mycoses chez les sujets diabétiques, afin d'améliorer la santé de cette catégorie de patients.

#### Références bibliographiques :

- 1.IDF-guide-diabetes-epidemiology-studies.pdf Disponible sur: <https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/11/IDF-guide-diabetes-epidemiology-studies.pdf>
- 2.Belhadj M, Arbouche Z, Brouri M, Malek R, Semrouni M, Zekri S, et al. BAROMÈTRE Algérie : enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques. *Médecine des Maladies Métaboliques* mars 2019;13(2):188-94. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1957255719300550>
- 3.Virally ML, Kevorkian JP, Riveline JP, Varroud-Vial M, Requeda É, Charpentier G. Prévention du diabète de type 2. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 1 avr2004;16(4):193-9. Disponible sur: [http://www.jle.com/fr/revues/stv/e-docs/prevention\\_du\\_diabete\\_de\\_type\\_2\\_\\_262603/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/stv/e-docs/prevention_du_diabete_de_type_2__262603/article.phtml?tab=texte)
- 4.American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2007. *Diabetes Care*. 1 janv 2007 ;30(suppl\_1):S4-41. Disponible sur: [https://diabetesjournals.org/care/article/30/suppl\\_1/S4/24065/Standards-of-Medical-Care-in-Diabetes-2007](https://diabetesjournals.org/care/article/30/suppl_1/S4/24065/Standards-of-Medical-Care-in-Diabetes-2007)
- 5.Schlienger JL. Complications du diabète de type 2. *La Presse Médicale*. mai 2013;42(5):839-48. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498213004582>
- 6.Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic Neuropathy. *Semin Neurol*. oct2019;39(05):560-9. Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1688978>
- 7.Sharma AK, Sharma AR. Fungal Infections and Intervention in Diabetic Complication. In:Gehlot P, Singh J, éditeurs. *Fungi and their Role in Sustainable Development:Current Perspectives*. Singapore: Springer Singapore; 2018. p. 483-503. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-0393-7\\_27](http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-0393-7_27)
- 8.Raiesi O, Department of Medical Parasitology and Mycology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Shabandoust H, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran, Dehghan P, Department of Mycology and Parasitology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran, et al. Fungal infection in foot diabetic patients. *JBRMS*. 1 sept 2018;5(4):47-51. Disponible sur: <http://jbrms.medilam.ac.ir/article-1-365-en.html>
- 9.Vallat JM, Magy L. Neuropathies périphériques : généralités. *EMC - Neurologie*. mai 2005;2(2):175-81. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1762423104000825>
- 10.Malgrange D. Physiopathologie du pied diabétique. *La Revue de Médecine Interne*. 1 sept 2008;29:S231-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S024886630873950X>
- 11.Gupta, Konnikov, Macdonald, Rich, Rodger, Edmonds, et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey: ONYCHOMYCOSIS IN DIABETICS. *British Journal of Dermatology*. oct1998;139(4):665-71. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2133.1998.02464.x>
- 12.Anane S, Chtourou O, Chedi A, Kaouech E, Belhadj S, Kallel K, et al. Intertrigo interorteil à *Fusarium solani*. *Journal de Mycologie Médicale*. sept 2009;19(3):200-2. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1156523309000766>
- 13.Cheikhrouhou S, Attoini A, Aloui D, Bouchekoua M, Trabelsi S, Khaled S. Étude épidémiologique, clinique et mycologique des dermatomycoses chez le sujet diabétique Epidemiological, clinical and mycological study of dermatomycosis in diabetic patients. *LA TUNISIE MEDICALE*. 2021;99:8.
- 14.Issouani J, Meftah AEA, Garboub A, El Jadi H, Moumen A, Chakdoufi S, et al. Les mycoses cutanées chez les diabétiques. *Annales d'Endocrinologie*. sept 2015;76(4):527. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003426615009002>
- 15.Goswami R, Dadhwal V, Tejaswi S, Datta K, Paul A, Haricharan RN, et al. Species-specific Prevalence of Vaginal Candidiasis Among Patients with Diabetes Mellitus and its Relation to their Glycaemic Status. *Journal of Infection*. sept 2000;41(2):162-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445300907230>
- 16.Ahmed I, Goldstein B. Diabetes mellitus. *Clinics in Dermatology*. juill 2006 ;24(4):237-46. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X06000502>
- 17.Belhadj M, Lhassani H, Khochtali I. Prise en charge du diabète de type 2 dans les pays du Maghreb : état des lieux. *Médecine des Maladies Métaboliques*. nov 2019 ;13:eS4-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1957255719301981>
- 18.Abu-Elteen. Original Articles. *Mycoses* . août 1999 ;42(4):311-7. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1439-0507.1999.00465.x>
- 19.Ndiaye M, Diongue K, Badiane AS, Seck MC, Ndiaye D. Profil épidémiologique des mycoses superficielles isolées à Dakar. Étude rétrospective de 2011 à 2015. *Journal de Mycologie Médicale* . sept 2017 ;27(3):e35. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1156523317301841>
- 20.Dalibon P. Dermatoses et onychoses infectieuses du pied. *Actualités Pharmaceutiques* . mars 2018;57(574):47-51. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370018300107>
- 21.Eckhard M, Lengler A, Liersch J, Bretzel RG, Mayser P. Fungal foot infections in patients with diabetes mellitus ? results of two independent investigations. *Mycoses* . sept 2007;50(s2):14-9. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1439-0507.2007.01425.x>

22. Poradzka et al. - CLINICAL ASPECTS OF FUNGAL INFECTIONS IN DIABETES.pdf. Disponible sur: [https://ptfarm.pl/pub/File/Acta\\_Poloniae/2013/4/587.pdf](https://ptfarm.pl/pub/File/Acta_Poloniae/2013/4/587.pdf)
23. Sobhiyeh MR, Mohamadi M, Khatony A. Częstość występowania zmian skórnych u pacjentów z cukrzycą w Iranie –przeгляд systematyczny i metaanaliza. *pd.* 2020 ;107(2):191-4. Disponible sur: <https://www.termedia.pl/doi/10.5114/dr.2020.96363>
24. Mawo AL, Sobngwi E, Mboua-Bitoungui JR, Dehayem M, Njamnshi A, Mbanya JC, et al. Aspects épidémiologiques et cliniques des affections dermatologiques des patients diabétiques suivis à l'Hôpital Central de Yaoundé, Cameroun. *Médecine des Maladies Métaboliques.* déc 2015 ;9(8):798-801. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1957255715302777>
25. Yosipovitch G, Hodak E, Vardi P, Shruga I, Karp M, Sprecher E, et al. The Prevalence of Cutaneous Manifestations in IDDM Patients and Their Association With Diabetes Risk Factors and Microvascular Complications. *Diabetes Care.* 1 avr 1998 ;21(4):506-9. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/21/4/506/20392/The-Prevalence-of-Cutaneous-Manifestations-in-IDDM>
26. Romano C, Massai L, Asta F, Signorini AM. Prevalence of dermatophytic skin and nail infections in diabetic patients. *Mycoses.* avr 2001 ;44(3-4):83-6. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1439-0507.2001.00624.x>
27. Gulcan A, Gulcan E, Oksuz S, Sahin I, Kaya D. Prevalence of Toenail Onychomycosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Evaluation of Risk Factors. *Journal of the American Podiatric Medical Association.* 1 janv 2011 ;101(1):49-54. Disponible sur: <https://japmaonline.org/doi/10.7547/1010049>
28. Ndiaye M, Taleb M, Diatta BA, Diop A, Diallo M, Diadie S, et al. Les étiologies des intertrigos chez l'adulte : étude prospective de 103 cas. *Journal de Mycologie Médicale.* mars 2017 ;27(1):28-32. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1156523316301172>
29. Assadamongkol R, Lertwattanak R, Wannachalee T, Bunyaratavej S, Leeyaphan C, Matthapan L. Prevalence, Risk Factors, and Type of Organism in Fungal Foot Infection and Toenail Onychomycosis in Thai Diabetic Patients. 2016;99(6):6.
30. Nasri I. Pieds diabétiques, une enquête sur le dépistage du pied diabétique. *Annales d'Endocrinologie.* 24 sept 2021;82:472.
31. Bouguerra R, Essais O, Sebaï N, Ben Salem L, Amari H, Kammoun MR, et al. Prévalence et aspects cliniques des mycoses superficielles chez le diabétique tunisien en milieu hospitalier. *Médecine et Maladies Infectieuses.* mai 2004 ;34(5):201-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X04000988>
32. Mazouz A, Hamroune Z, Benelmouffok A, Kellou D. Étude rétrospective des onychomycoses retrouvées chez les diabétiques sur une période de 04 ans (2012–2015) au laboratoire de Mycologie à l'institut Pasteur d'Algérie. *Journal de Mycologie Médicale.* juin 2016 ;26(2):e19-20. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1156523316300476>
33. Mach F, Marchandin H, Bichon F. La mycose vaginale, traiter et éviter la récurrence. *Actualités Pharmaceutiques.* avr 2020 ;59(595-596):43-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370020300665>
34. Hostetter MK. Handicaps to Host Defense: Effects of Hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes.* 1 mars 1990;39(3):271-5. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/39/3/271/7351/Handicaps-to-Host-Defense-Effects-of-Hyperglycemia>
35. Baran R. L'ongle pathologique à l'exception des onychomycoses. *Revue Francophone des Laboratoires.* mai 2011;2011(432):27-34. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773035X11709492>

## Cas Clinique

**TRANSFUSION-INDUCED HEMOGLOBINOSE C IN A BETA-THALASSEMIC MAJOR PATIENT: A CASE REPORT.****HEMOGLOBINOSE C INDUITE PAR UNE TRANSFUSION CHEZ UN PATIENT BETA-THALASSEMIQUE HOMOZYGOTE: A PROPOS D'UN CAS.**

**Dr NECHAR Maya, Pr DJENOUHAT Kamel.**

Laboratory of medical biology, Public Hospital, Rouiba, Algiers. Pharmacist university of Algiers. [nechar.maya@hotmail.com](mailto:nechar.maya@hotmail.com)

Laboratory of medical biology, Public Hospital, Rouiba, Algiers. Medecin university of Algiers. [djenouhatkamel@gmail.com](mailto:djenouhatkamel@gmail.com)

**Résumé**

L'électrophorèse capillaire de l'hémoglobine est une technique utilisée depuis de nombreuses années dans le diagnostic des hémoglobinopathies. Elle a l'avantage d'être une technique à la fois qualitative et quantitative, permettant de ce fait, d'identifier et de quantifier différentes fractions hémoglobiniques.

Les hémoglobinoses induites par la transfusion restent un diagnostic rare. Cependant, elles doivent être discutées devant un taux anormalement bas d'un variant hémoglobinique.

**Abstract**

The hemoglobin capillary electrophoresis is a common technique used in the diagnosis of hemoglobinopathies, which have the advantage to separate and quantify the different fractions of hemoglobin. Transfusion-induced hemoglobinopathy is an uncommon diagnosis that needs to be discussed when the percentage of variant hemoglobin is abnormally low.

**Introduction**

Transfusion-induced hemoglobinopathy may be defined as the transfusion of a unit of non-AA blood leading to the consideration of an alternative hemoglobin (Hb) variant in the recipient.(1) Generally, the blood donor carrying the hemoglobin variant is heterozygous, has no significant abnormalities and is clinically asymptomatic.

This can have many consequences not just increasing the cost of analysis by repeating the test, misdiagnosis and improper counseling, but also causing delay in the diagnosis, because of the diagnosis dilemma. Rarely, the complications related to the variant Hb, e.g. Hb S, have also occurred in the recipients.(2)

Here is the case of Hb C hemoglobinopathy due to transfusion.

**Case Report**

We report the case of an 15-month-old male child from a first degree consanguineous marriage, with Beta-thalassemia major, where capillary electrophoresis of hemoglobin, on Capillary flex piercing 2 Sebia, performed for a second time, in a family investigation, revealed a peak of 9.6% in the Hb C zone (second zone) creating a diagnostic dilemma. **Figure (1A).**The parents were heterozygous for beta-thalassemia with 5.2% of Hb A2 each one. **Table (1)** However, there was no abnormal peak in Hb C zone, in their Hb profile. The patient had received 100 ml of red blood cells (RBCs) 08 days prior. In his old records, no Hb C was mentioned in a capillary electrophoresis done 07 months back, which had revealed two different fractions of hemoglobin: 98.8 % Hb F and 1.2 % Hb A2.

A repeated Hb capillary electrophoresis and hemoglobin HPLC (BIO-RAD D10, Dual-program) on patient's blood was carried 6 months later, which revealed no peak in the C zone (C window). **Figure (1B, 1C)**

It's well know that the percentage of Hb C in heterozygotes for Hb C approximates 35-40 % (3), unless there is an associated alpha gene deletion or an iron deficiency. A transfusion acquired hemoglobin C was suspected based on the unexpectedly low percentage of Hb C, it's absence in the followed tests and the pattern of the hemoglobin capillary electrophoresis of the parents.

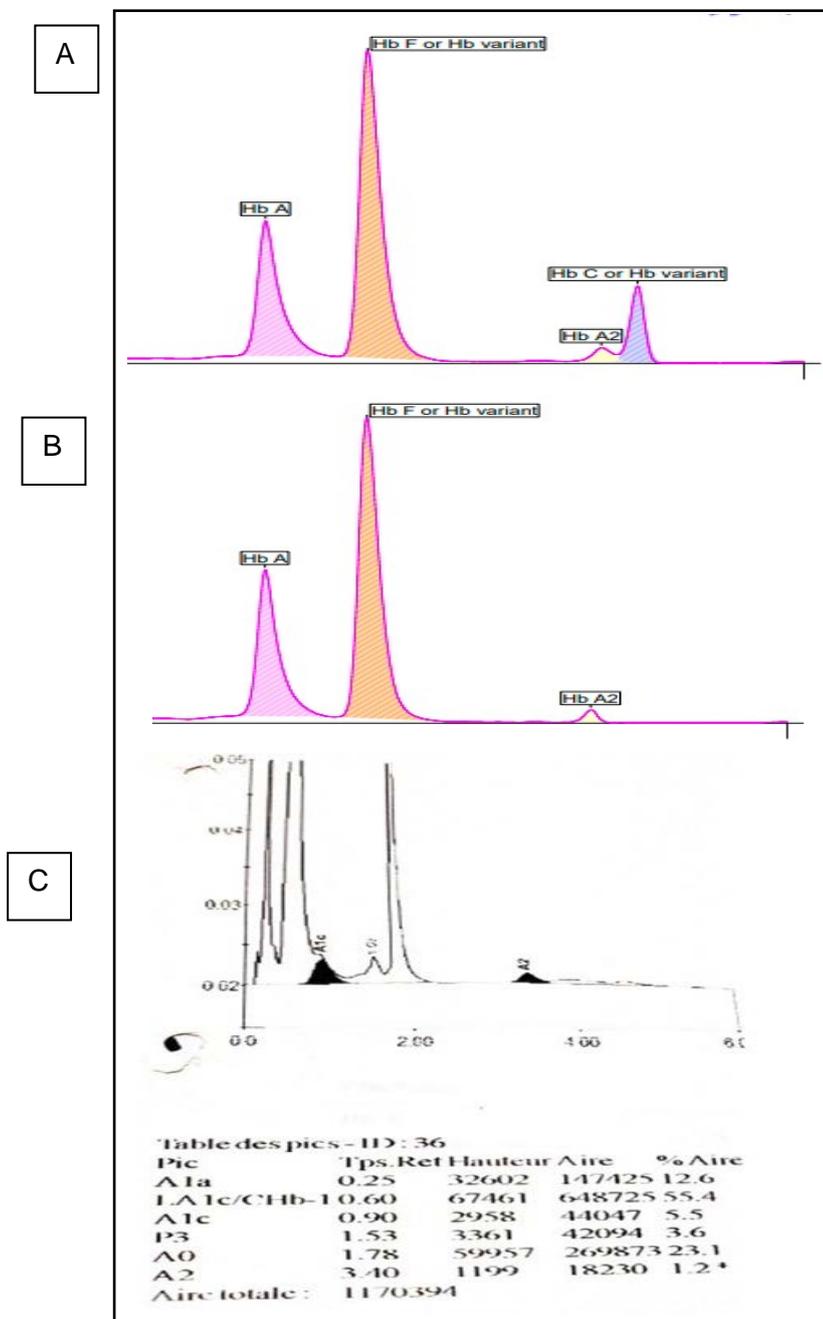
To confirm the involvement of transfusion we used the identification number of transfused red blood cell units noted in the medical record, to contact donor and finish investigations.

The blood donor was a 54 years-old male, from B negative cc ee K negative blood group. The Hb capillary electrophoresis revealed a heterozygous composite HbC/ beta-thalassemia with 90,8% Hb C, father of two beta-thalassemic major females, from B negative cc ee K negative blood group.

**Discussion**

In 1950 Itano and Neel, described hemoglobin C properties including its electrophoretic one. (4) The clinical description accompanying Hb C in the heterozygous state or in association with hemoglobin S were reported by Kaplan, Zuelzer and Neel, one year later.(5)

Hb C ( $\alpha 2\beta 2^{6\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}}$ ) can be present in the heterozygous state (hemoglobin C trait), in the homozygous state (hemoglobin C disease) and in a variety of compound heterozygous states such as sickle cell/hemoglobin C disease and hemoglobin C/ $\beta$  thalassemia.



**Figure (1):** Hb fractions in HPLC and capillary electrophoresis of propositus. (A) at presentation. (B) and (C) 6 months later.

Hb C is present with a significant incidence in north Africa and with approximately 1-10% in Algéria.(6) However it should be noted that some early reports of the presence of hemoglobin C, based only on electrophoresis at alkaline pH, may have been a misidentification of hemoglobin O-Arab as hemoglobin C. Hemoglobin C trait is the heterozygous condition with no clinical significance. Hemoglobin electrophoresis, HPLC and capillary electrophoresis show hemoglobin A (Hb A) to constitute somewhat more than 50% of hemoglobin and hemoglobin C (Hb C) slightly less.

The proportion of hemoglobin C is lower in those with coexisting  $\alpha$  thalassemia trait.

Huisman *et al*, reported a mean percentage of hemoglobin C (with Hb A2 fraction) around 44%, in patients thought likely to have four  $\alpha$  genes, around 37.5% in those thought likely to have three  $\alpha$  genes and around 32% in those likely to have two  $\alpha$  genes (7). When Couto *et al*, reported a mean of 37% and 32% in those with four and three  $\alpha$  genes, respectively.(8)

In hemoglobin C disease, the pathological gene  $\beta^c$  is in the homozygous state. This is why, hemoglobin C is about 95% of total hemoglobin. Clinically the patient presents a mild, chronic hemolytic anemia.

In the case of heterozygous composite hemoglobin C/ $\beta$  thalassemia there is, generally, a moderately severe anemia with splenomegaly, the clinical picture can resemble thalassemia intermedia, if the Hb C is coinherited with  $\beta^0$  thalassemia or severe  $\beta^+$ thalassemia.

The occurrence of low percentage of variant hemoglobin with transfusion creates a diagnostic dilemma, because it becomes not easy to make the difference between this condition and the dilutional effects of transfusion on the variant hemoglobin in the recipient.

There are two ways to distinguish between these two different diagnoses. The first, can be done by the identification of the variant hemoglobin in the transfuse red blood cell units, or directly in the blood donor.

However, when it isn't possible, the second way is to prove that hemoglobin variant decreases or disappears with time or was absent in previous results in the transfused patient blood.

Finally, family study can help in ruling out a true hemoglobinopathy in such cases.

Table (1): Detailed hematological profile of both propositus, parents and donor.

Parameters	Propositus (at presentation)	Father	Mother	Donor	Propositus (6months later)
Age	15 mounths	32years	27years	54years	21 mounths
RBC count (10 <sup>6</sup> /μl)	3.57	6.64	5.04	5.13	3
Hb (g/dL)	9.3	12.7	11.2	10.7	8.5
MCV (fl)	76.7	64.2	72.1	67.1	81.3
MCH (pg)	26	19.2	22.2	20.8	28.3
MCHC (g/dl)	33.9	29.9	30.8	31	34.7
Capillary electro-phoresis	Hb A=26.4% Hb F=61.4% Hb A2=2.6% <b>Hb C=9.6%</b>	HbA=94.8% HbA2=5.2% No Hb C	HbA=91.2% HbA2=5.2% HbF=3.6% No Hb C	Hb C=90.8% Hb F=3.2% Hb A2=6%	Hb A=31.7% Hb F=66.5% Hb A2=1.8% No Hb C
HPLC	ND	ND	ND	ND	Hb A=29% Hb F=69.4% Hb A2=1.6% No Hb C

In our case we report Hb C at 9.6%, in a Beta-thalassemic major patient with no Hb C in prior hemoglobin capillary electrophoresis and in both hemoglobin HPLC and capillary months later. (**Figure 1**) The low concentration of the Hb variant (Hb C), the hemoglobin patterns of both parents and blood donor confirm the transfusion origin of the Hb C.

It's important to diagnose the transfusion-acquired hemoglobinopathies to avoid misdiagnosis, as reported by Wong *et al*. Where a diagnosis of heterozygous beta-thalassemia was made in a normal individual after transfusion with blood of a donor carrying Hb E.(9)

Many authors reported the occurrence of transfusion-induced hemoglobinopathies. The largest series was described by Kazarski *et al*. with 52 transfusion associated peaks in 32 recipients, where Hb C was the most frequent hemoglobin variant (46/52), present at a percentage between 1.1 and 14% of all hemoglobin, Hb S was described

in 4 recipients at 1.4 to 7.1%, and Hb 0-Arab detected in 2 recipients with respectively 0.8 and 3.4%.(1) In the case reported by Suarez *et al*. the concentration of the acquired Hb C was 10.9%.(10)

Many others hemoglobin variants induced by transfusion were described: like the three cases of Hb S, ranged from 9.9 to 18%, that were described by Gupta *et al*. in their study, of 1530 Hb HPLC.(11)

10.2% of Hb D were detected in a case of post-transfusion peak in a juvenile myelomonocytic leukemia by Jain *et al.*(12)

Chauhan *et al.* had reported a case of post-transfusion peak of 9.1% Hb Q India.(13)

In all these observations, we can note that the percentage of the hemoglobin variant induced by transfusion is much lower than in the case of their heterozygous state. Fact that can help in differential diagnosis.

Generally, there is no clinical consequences in the recipient due to transfused Hb C or other hemoglobin variant, it's unlikely to adversely affect transfusion efficacy. Exception is made, for the case of higher Hb S in pediatric patients

which can increase the risk of sickling complications. This can happen easily when the donor is an asymptomatic heterozygous for Hb S. Especially in neonates in whom multiple renal and splenic infarcts following transfusion with sickle trait blood has been reported.(14) Transfused Hb S may also create complications during anesthesia in these patients. (11)

On the other side, blood from sickle trait donors can lead to blockage of leukodepletion filters.(15)

In our case, no complications were seen due to transfused Hb C in the recipient. Indeed, there was no need to sooner transfusion.

Habitually, transfusion-induced hemoglobinopathy occurs when the donor is an asymptomatic, generally, heterozygous for a hemoglobin variant with no significant abnormalities donates blood, escaping to the blood donor screening process, especially when blood bank criteria for donor selection do not include any screening tests for detection of such carriers. In our case, the donor was heterozygous compound Hb C/ $\beta^0$  thalassemia, with sub-icterus and no need to transfusion (Hb=10.7g/dl), who has escaped to the donor screening process, probably, because of his dark complexion. The donor has been summoned; explanations were given about his pathology, and his definitive exclusion from blood donation. He was, also, referred to a hematologist for management.

To avoid this problem some authors have suggested screening of blood donors for hemoglobinopathies.(16) This will increase the cost of biological qualification of blood donation, independent on the fact that it is a relatively rare problem. It may have more benefit, in populations with an important frequency of hemoglobinopathies, especially those with no systematic screening program. Like in our case, many donors are not aware that they are carriers of a hemoglobinopathy.

## Conclusion

With this case, we want to highlight that transfusion-induced hemoglobinopathy should be considered in the differential diagnosis of patients having unusually low levels of the variant hemoglobin.

The good interpretation of a hemoglobin profile depends on preanalytical conditions, with an important place for the information

sheet which must report all the transfusion history of patient.

It is recommended to avoid prescribing Hb-HPLC or capillary electrophoresis in a recent transfused patient and in unavoidable situations, performing the chromatography along with parental study can prevent such diagnostic dilemmas.

## References

1. Kozarski TB, Howanitz PJ, Howanitz JH, Lilic N, Chauhan YS. Blood transfusions leading to apparent hemoglobin C, S, and O-Arab hemoglobinopathies. *Arch Pathol Lab Med.* déc 2006;130(12):1830-3.
2. Gupta SK, Sharma M, Tyagi S, Pati HP. Transfusion-induced hemoglobinopathy in patients of beta-thalassemia major. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011;54(3):609-11.
3. Cook CM, Smeltzer MP, Mortier NA, Kirk SE, Despotovic JM, Ware RE, et al. The Clinical and Laboratory Spectrum of Hb C [ $\beta_6$ (A3)Glu→Lys, G AG> A AG] Disease. *Hemoglobin.* févr 2013;37(1):16-25.
4. Itano HA, Neel JV. A New Inherited Abnormality of Human Hemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* nov 1950;36(11):613-7.
5. Kaplan E, Zuelzer WW, Neel JV. A new inherited abnormality of hemoglobin and its interaction with sickle cell hemoglobin. *Blood.* déc 1951;6(12):1240-9.
6. Uddin DE, Dickson LG, Brodine CE. Screening of military recruits for hemoglobin variants. *JAMA.* 25 mars 1974;227(12):1405-7.
7. Huisman TH. Trimodality in the percentages of beta chain variants in heterozygotes: the effect of the number of active Hbalph structural loci. *Hemoglobin.* 1977;1(4):349-82.

8. Couto FD, De Albuquerque ABL, Adorno EV, De Moura Neto JP, De Freitas Abbehusen L, De Oliveira JLB, et al. alpha-Thalassemia 2, 3.7 kb deletion and hemoglobin AC heterozygosity in pregnancy: a molecular and hematological analysis. *Clin Lab Haematol.* févr 2003;25(1):29-34.
9. Wong P, Tapprom A, Jermnim N, Charoenporn P, Kanthiyawong S. A blood transfusion leading to misdiagnosis of beta-thalassaemia carrier status. *Blood Transfus Trasfus Sangué.* janv 2010;8(1):69-70.
10. Suarez AA, Polski JM, Grossman BJ, Johnston MF. Blood transfusion-acquired hemoglobin C. *Arch Pathol Lab Med.* juill 1999;123(7):642-3.
11. Gupta S, Sharma M, Tyagi S, Pati H. Transfusion-induced hemoglobinopathy in patients of beta-thalassemia major. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011;54(3):609.
12. Jain S, Dass J, Pati HP. Transfusion associated peak in hb HPLC chromatogram - a case report. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2012;4(1):e2012006.
13. Sharma S, Chandra J, Chauhan R, Rai P. Transfusion associated unknown peak on HPLC chromatogram: A diagnostic dilemma. *J Appl Hematol.* 2014;5(1):19.
14. Novak RW, Brown RE. Multiple renal and splenic infarctions in a neonate following transfusion with sickle trait blood. *Clin Pediatr (Phila).* avr 1982;21(4):239-41.
15. Beard MJ, Cardigan R, Seghatchian J, Krailadsiri P, Williamson LM. Variables determining blockage of WBC-depleting filters by Hb sickle cell trait donations. *Transfusion (Paris).* mars 2004;44(3):422-30.
16. Lippi G, Mercadanti M, Alberta C, Franchini M. An unusual case of a spurious, transfusion-acquired haemoglobin S. *Blood Transfus Trasfus Sangué.* juill 2010;8(3):199-202.

## Instructions aux auteurs

### 1/ Soumission des articles

Tout manuscrit adressé doit être original, il ne doit pas avoir fait l'objet d'une publication préalable ni simultanée à la parution dans une autre revue.

-Un contrôle par un logiciel anti-plagiat est systématiquement effectué pour toute soumission.

-Tout plagiat entraîne le rejet de l'article et la non-considération de toute soumission ultérieure provenant de l'auteur.

-Les travaux soumis doivent être conformes aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki ("WMA Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects").

- Les articles sont soumis en français, ou en anglais sous formats Word doc ou.docx et PDF.

Après vérification du plagiat, tous les articles soumis sont évalués de façon anonyme par au moins deux reviewers.

### 2. TYPES DE MANUSCRITS

#### 2.1 LETTRE A L'EDITEUR

Une lettre à l'éditeur permet soit de donner un avis sur un article déjà publié soit d'ouvrir un débat, soit de livrer une expérience personnelle. Le texte n'excède pas 1500 mots, un tableau et/ou une figure et 05 références. Elle est signée par trois auteurs au plus et ne comprend qu'une adresse pour la correspondance.

#### 2.2 ARTICLES ORIGINAUX

Il s'agit de tout article présentant des résultats originaux dans le cadre d'essais contrôlés randomisés, d'études d'intervention, d'études de dépistage et de diagnostic, d'études descriptives, d'analyses coût-efficacité, d'études cas-témoins ou encore d'enquêtes épidémiologiques...

Le corps de l'article comprend une introduction qui expose la problématique et les objectifs, Matériels et Méthodes, Résultats, Discussion, et Conclusion.

Le texte ne doit pas excéder 4500 mots et comporter au maximum 04 tableaux, 04 figures/photos et 40 références au maximum.

#### 2.3 REVUE GENERALE (Article de Revue)

Une revue générale est une synthèse critique des travaux publiés sur un thème donné et aboutissant à des propositions utiles et constructives.

La rédaction d'une revue générale est soit demandée par le rédacteur en chef à un auteur, soit proposée par ce dernier.

Une revue générale n'excède pas 5000 mots et peut aller jusqu'à 120 références.

#### 2.4 MISE AU POINT

Une mise au point traite les développements récents sur un sujet d'actualité. Elle obéit aux mêmes instructions que celles de la revue générale dont elle diffère par son caractère moins exhaustif.

Le texte ne doit pas excéder 3000 mots et 40 références.

#### 2.5 CAS CLINIQUE

Il permet de publier une ou plusieurs observations originales et bien documentées, à valeur scientifique. Il comprend une courte introduction, l'observation réduite aux faits significatifs, une discussion et une conclusion. Le texte ne doit pas dépasser pas 2500 mots, un tableau et/ou une figure et 15 références au maximum.

### 3. PRESENTATION DU MANUSCRIT

#### 3.1 TITRE, AUTEURS ET AFFILIATIONS

- Le titre doit être suffisamment explicite, reflétant en particulier les objectifs de l'étude, la population de l'étude et le lieu.

- Le titre doit être rédigé en français et en anglais.

- Les noms complets des auteurs, adresses électroniques et affiliations de chacun des auteurs doivent être mentionnés.

• Préciser le nom et le numéro de téléphone et l'adresse e-mail de l'auteur correspondant (principal) à qui seront adressés les commentaires des reviewers et les tirés à part.

### 3.2 RESUMES ET MOTS-CLES

Hormis la lettre à l'éditeur, chaque article devra comporter un résumé et des mots clés en français et en anglais.

Le résumé ne doit contenir aucune abréviation non définie ni référence.

• Pour les articles originaux, le résumé n'excède pas 300 mots ;il doit être structuré :

Introduction, Matériels et Méthodes, Résultats, et Conclusion. 05 mots clés sont requis au maximum.

• Pour les revues générales et les mises au point, un résumé non structuré n'excédant pas 300 mots et 05 mots clés au maximum.

• Pour les cas cliniques, un résumé structuré : Introduction et observation n'excédant pas 200 mots et 05 mots clés au maximum.

### 3.3 TABLEAUX

Les tableaux doivent être numérotés en chiffres arabes et indexés dans le texte par ordre d'apparition entre parenthèses. Le titre est placé au-dessus du tableau et les notes explicatives éventuelles au-dessous.

### 3.4 FIGURES

Toutes les figures doivent être numérotées en chiffres arabes. Les chiffres doivent toujours être cités dans le texte dans un ordre numérique consécutif. Les parties des figures doivent être désignées par des lettres minuscules (a, b, c,etc.). Le titre est placé au-dessous de la figure et doit comporter une référence si la figure est extraite d'un autre travail publié.

### 3.5 ABREVIATIONS

Les abréviations dans le texte doivent être définies à la première mention et utilisées de manière cohérente par la suite. Dans les tableaux et les figures, les abréviations doivent être précisées en dessous des tableaux et des figures avec une police de 8.

### 3.6 REMERCIEMENTS

Les remerciements peuvent être mentionnés. Si des financements doivent être déclarés, les noms des organismes de financement doivent être précisés en entier.

### 3.7 CONFLITS D'INTERET

Les auteurs doivent déclarer tout lien d'intérêt en rapport avec leur travail de recherche.

### 3.8 REFERENCES

Dans le texte, les numéros des références doivent être mis entre crochets et avant la ponctuation ; par exemple [1], [1-3] ou [1,3].

Lorsque la référence comprend plusieurs auteurs, il convient de les citer tous.

Les références sont présentées selon le style APA comme indiqué ci-dessous :

1. Exemple de citation d'un article de périodique:

Blom,M.,Norrehed,S.,Andersson,C. H.,Huang, H., Light, M. E., Bergquist, J., Grennberg, H., & Gogoll, A. (2015). Synthesis and Properties of Bis-Porphyrin Molecular Tweezers:Effects of Spacer Flexibility on Binding and Supramolecular Chirogenesis. *Molecules* (Basel, Switzerland), 21(1), E16.

<https://doi.org/10.3390/molecules21010016>

## Agenda des manifestations liés à La Biologie Médicales

CONGRES	DATE / LIEU
ALAM	FEV 2025 ANNABA
CONGRES DE LA SOCIETE ALGERIENNE D'HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION SANGUINE	31 OCT - 02 NOV 2024 HOTEL AURASSI
JIB	7 – 8 NOV 2024 PALAIS DES CONGRES DE PARIS
44EME REUNION INTERDISCIPLINAIRE DE CHIMIOThERAPIE ET ANTI INFECTEUSE	16 – 17 DEC 2024 PALAIS DES CONGRES DE PARIS
EUROMEDLAB BRUSSELS 2025	18–22 MAI 2025 BELGIQUE
BIOMED J	14 – 15 MAI 2025 PALAIS DES CONGRES DE PARIS
JOURNEE NATIONAL INFECTIOLOGIE	12 JUIN 2025 VAL DE LOIRE
CONGRES INTERNATIONAL D'IMMUNOLOGIE	17-22 AOUT 2025 VIENNE
CONGRES DE LA SOCIETE FRANCAISE D'HEMATOLOGIE	02-04 AVRIL 2025 PALAIS DES CONGRES DE PARIS