

REVUE ALGÉRIENNE DE BIOLOGIE MÉDICALE

ALGERIAN JOURNAL OF MEDICAL BIOLOGY

المجلة الجزائرية للبيولوجيا الطبية



Dépistage des thrombopénies immunologiques de l'enfant par cytométrie en flux

R. Zouitene



Étiologies des infections respiratoires virales au CHU Mustapha durant trois saisons hivernales post-COVID-19.

R. Touati



Comparaison entre l'équation MDRD et CKD-EPI avec et sans Cystatine C chez les diabétiques de type 1.

A. Otmane

Revue scientifique semestrielle publiée par la Société Algérienne de Biologie Clinique



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

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

A. Otmane

Revue systématique

P. 5 : PSA : de la spécificité prostatique aux limites en oncologie.
Djoghlaïf Djamel

P. 14 : Portage nasal de *Staphylococcus aureus* : état des connaissances actuelles et rôle dans l'infection du pied diabétique.
Otmâne Adnène

Articles originaux

P. 25 : Etude comparative de deux méthodes de dosage de la 25-hydroxyvitamine D : CLHP-UV versus immunoessai VITROS® tVitD chez des patients hémodialysés
Belleili Mehdi

P. 35 : Dépistage des thrombopénies immunologiques de l'enfant par cytométrie en flux.
Zouiten Raouf

P. 40 : Étiologies des infections respiratoires virales au CHU Mustapha durant trois saisons hivernales post-COVID-19
Touati Rym

P. 48 : Profil épidémiologique et mycologique des otomycoses diagnostiquées au CHU Mustapha
Bassaid Adila

P. 55 : Comparaison entre l'équation MDRD et CKD-EPI avec et sans Cystatine C chez les patients diabétiques de type 1.
Otmâne Amel

P. 63 : Agenda des manifestations liées à La Biologie Médicale

P. 64 : Instructions aux auteurs

• Secrétaire général adjoint :

- Dr MEHNI Mohamed El Hadi

• Trésorier : Pr RAAF Nabil

• Trésorier adjoint : Dr KADI Achène

• Assesseurs :

- Pr BASSAID Adila
- Dr GHEZAL Houria
- Dr NECHAR Maya
- Dr SAIDANI Khalissa

**BUREAU DE
LA SABC**

Éditorial

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

C'est avec un immense plaisir et une grande joie que je vous annonce le lancement du troisième numéro de notre revue scientifique.

Cette revue, 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 collègues dans les différentes spécialités de biologie médicale, tout en favorisant la collaboration et le développement professionnel.

La biologie connaît un progrès extraordinaire, nous sommes à l'ère de l'intelligence artificielle. A travers ce numéro, nous voyagerons dans un monde de pratiques cliniques et de formation continue. Nous espérons également offrir une tribune aux jeunes chercheurs et praticiens, encourageant ainsi l'émergence de nouvelles idées et de nouvelles perspectives.

Nous remercions tous les auteurs ayant contribué par leur travaux riches et variés à l'élaboration de ce numéro, en passant par les revues de la littérature aux articles originaux, chaque contribution reflète l'engagement de notre société envers l'excellence scientifique et médicale.

Je vous invite à parcourir les pages de ce numéro avec enthousiasme et à contribuer activement aux futures éditions de notre revue.

Bonne lecture !

Bien à vous,

La rédactrice en Chef
Pr Amel OTMANE

Revue Systématique**PSA : de la spécificité prostatique aux limites en oncologie
PSA: From Prostate Specificity to Oncologic Limitations**

D.H. DJOHLAF; B.A. BELAZOUGUI ; S. MOHAMED CHERIF; Y. YALA ; A. YAHIA CHERIF ; A. YOUSFI ; S. HAMOUCI

Laboratoire central de biologie. Hôpital Bachir Mentouri. EPH KOUBA / Faculté de Médecine – Faculté de Pharmacie d’Alger.

Résumé

L’antigène prostatique spécifique (PSA), est depuis plus de quatre décennies l’un des biomarqueurs les plus utilisés en urologie. Initialement introduit pour le suivi du cancer de la prostate, il s’est progressivement imposé dans le dépistage, le diagnostic et la surveillance thérapeutique. Sa spécificité dite « prostatique » découle de sa production quasi exclusive par les cellules épithéliales de la prostate. Cependant, cette spécificité n’est pas synonyme de spécificité oncologique, car le PSA peut également s’élever dans des pathologies bénignes comme l’hyperplasie bénigne ou la prostatite. Les avancées récentes en biologie moléculaire ont permis une meilleure compréhension des formes circulantes du PSA, de sa régulation hormonale et de ses interactions avec d’autres kallikréines humaines (hK2, hK3). Néanmoins, les limites du PSA, en termes de sensibilité et spécificité diagnostique, ont conduit à l’émergence de nouveaux biomarqueurs combinés tels que le Prostate Health Index (PHI), le 4Kscore, le PCA3 ou encore l’intégration de l’IRM multiparamétrique dans les stratégies décisionnelles. L’avenir du PSA semble donc se situer dans un usage raisonné, individualisé et intégré à d’autres approches multidimensionnelles.

Mots-clés : PSA, cancer de la prostate, biomarqueur, dépistage, oncologie.

Abstract

The Prostate Specific Antigen (PSA) has been one of the most widely used biomarkers in urology for over four decades. Initially developed for the monitoring of prostate cancer, it has become central to screening, diagnosis, and therapeutic follow-up. Its so-called “specificity” stems from its almost exclusive secretion by prostatic epithelial cells. However, this specificity is tissue-based rather than oncologic, as PSA levels may increase in benign conditions such as benign prostatic hyperplasia or prostatitis. Advances in molecular biology have clarified PSA’s structural isoforms, androgen regulation, and relationship with other kallikrein-related peptidases (hK2, hK3). Nevertheless, PSA’s limitations in diagnostic sensitivity and specificity have prompted the development of newer combined biomarkers, including the Prostate Health Index (PHI), 4Kscore, PCA3, and the integration of multiparametric MRI into diagnostic algorithms. The future of PSA likely lies in a personalized and integrated approach, balancing its undeniable clinical utility with its biological and oncologic limitations.

Keywords: PSA, prostate cancer, biomarker, screening, oncology.

Introduction

Découvert dans le liquide séminal par Flocks (1960) et isolé par Ablin (1970), le PSA a été proposé comme marqueur tumoral par Papsidero (1980) et standardisé à la fin des années 1980 (Stamey, 1987). Les grandes études PLCO et ERSPC ont montré un bénéfice limité du dépistage de masse et un surdiagnostic important (Andriole, 2012; Schröder, 2009). Cet article analyse le rôle actuel du PSA, ses bases moléculaires, sa valeur clinique, ses limites et les biomarqueurs dérivés qui en dérivent ou le complètent et qui visent à améliorer sa pertinence en oncologie prostatique.

1. Biologie moléculaire et biochimie du PSA

1.1. Sécrétion et régulation androgénique

Le PSA est une glycoprotéine (~33 kDa) codée par le gène KLK3, régulé par le récepteur des androgènes (AR). La liaison DHT-AR entraîne la transcription via des éléments de réponse aux androgènes (ARE). Cette régulation explique la chute rapide du PSA après castration chimique ou orchidectomie et la variabilité liée aux polymorphismes génétiques ((Borgono 2004; Yousef 2001) (Oesterling, J. E. 1991 ; Brawley, 2012).

1.2. Rôle physiologique

Le PSA liquéfie le coagulum séminal post-éjaculation en clivant la séminogéline, facilitant la mobilité des spermatozoïdes (Lilja, 1985; Christensson, 1990).

1.3. Fonctions extracellulaires et implications oncologiques

Le PSA peut moduler la prolifération tumorale via l'IGF-1 et activer le système urokinase-plasmine, facilitant invasion locale et migration des cellules tumorales (Cohen, 1992; Diamandis, 2002). Toutefois, un PSA normal n'exclut pas le cancer.

1.4. Formes circulantes

Environ 30% PSA libre, ~70% complexe avec alpha-1-antichymotrypsine (Figure1).

Le **ratio fPSA/tPSA** aide à distinguer cancer (<10%) et HBP (>20%) (Partin 1996 ; Ruckle 1994; Catalona 1998).

Demi-vie courte (2,2–3 jours), marqueur dynamique et pertinent pour le suivi clinique post-thérapeutique (Oesterling, 1991)

2. Valeur clinique du PSA

2.1. Diagnostic et dépistage

Le PSA demeure central dans le dépistage, mais nécessite une approche individualisée. L'association PSA + toucher rectal améliore la détection des cancers cliniquement significatifs (Catalona, 1994). Le dépistage systématique comporte des risques de faux positifs, surdiagnostic et surtraitement (Moyer, 2012).

2.2. Limites du PSA

2.2.1. Spécificité tumorale limitée

Le PSA est un marqueur d'organe, pas de malignité. L'HBP, la prostatite ou les manipulations prostatiques peuvent élever le PSA (Stamey, 1987). Environ **25–30%** des PSA >4 ng/mL sont bénins (Lilja, 2008).

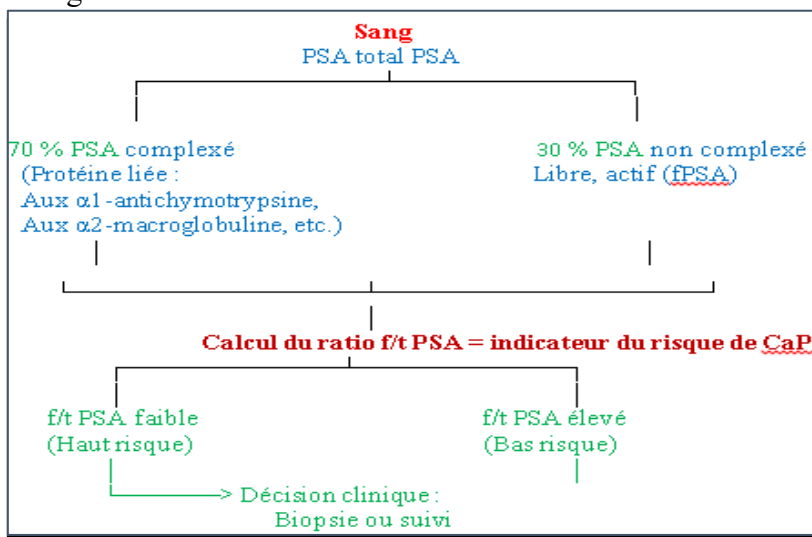


Figure 1. (Conceptuelle) : un arbre décisionnel (« flow-chart ») du dépistage et suivi du cancer de la prostate intégrant les éléments principaux (âge, PSA, rapport f/t, IRM multiparamétrique, décision de biopsie ou de surveillance active), en accord avec les recommandations actuelles de l’European Association of Urology (EAU) et de l’American Urological Association (AUA). (Cornford, P. et al, 2024 ; Wei, J. T. et al, 2023).

2.2.2. Faux négatifs

Un PSA ≤ 4 ng/mL n’exclut pas le cancer : 15% des hommes dans l’étude PCPT avaient un cancer à PSA bas, certains à haut grade (Thompson, 2004) (Tableau 1).

Tableau 1. Risque de cancer de la prostate en fonction des taux de PSA sérique inférieur à 4 ng/mL.

Taux de PSA sérique (ng/mL)	Risque de cancer de la prostate (%)
<0,5	6,6
0,6 à 1,0	10,1
1,1 à 2,0	17
2,1 à 3,0	23,9
3,1 à 4,0	26,9

2.2.3. Influence de facteurs non tumoraux : (Tableau 2)

L’âge constitue un facteur majeur, les taux augmentent avec le vieillissement (Loeb, 2014) le volume prostatique influence la production de PSA (Roehrborn, 2008).

Origine ethnique : risque plus élevé chez Afro-Américains/ Caucassiens (Rebbeck, 2018).

Facteurs iatrogènes : Manipulations récentes (TR), éjaculation récente, instrumentation (sondage) (Tchetgen, 1997).

2.2.4. Conséquences cliniques

Le dépistage a réduit la mortalité spécifique mais augmenté le surdiagnostic (~50%) (Moyer, 2012). Les recommandations actuelles privilégient la décision partagée et l’individualisation (EAU, 2023; Carter, 2013).

Tableau 2. Facteurs influençant le PSA.

Facteur	Effet sur le PSA
Âge	Augmentation progressive physiologique due à l'augmentation du volume prostatique
Origine ethnique	PSA plus élevé chez les hommes afro-américains et risque accru de cancer agressif
Origine ethnique	PSA plus élevé chez les hommes afro-américains et risque accru de cancer agressif
Volume prostatique (HBP).	Production accrue de PSA proportionnelle au volume glandulaire
Prostatite / inflammation	Augmentation souvent importante, parfois >10 ng/mL
Éjaculation récente	Augmentation transitoire de 0,4–0,8 ng/mL pendant 24–48h
Manipulation prostatique (TR vigoureux, sondage, endoscopie)	Augmentation variable pouvant persister plusieurs heures
Médicaments (finastéride, dutastéride)	Diminution du PSA jusqu'à 50 % après 6 mois
Obésité.	Dilution hémodynamique → PSA plus faible
Ischémie prostatique / rétention aiguë d'urines	Augmentation marquée transitoire

2.3. Paramètres dérivés

-**Rapport f/t PSA** : utile dans la zone « grise » 4–10 ng/mL pour différencier HBP et cancer (Stephan, 1997).

- **Densité du PSA (PSAD)** : PSA total / volume prostatique constitue un outil essentiel pour différencier HBP et cancer ; PSAD >0,15 ng/mL/cm³ suggère malignité (Benson, 1992; D'Amico, 1994 ; Catalona 1998).

Tableau 3. Ratio PSA libre/total (f/t PSA). (Stephan 1997; Catalona 1998 ; Oesterling, 1991 ; Ruckle et al, 1994)

Paramètre/ Seuils	Interprétation	Utilité clinique	Recommandations
f/t PSA < 10 %	Forte suspicion de cancer prostatique	Aide à identifier les patients à haut risque	Utile chez les patients avec PSA total 4–10 ng/mL ou biopsies négatives
f/t PSA 10–20 %	Zone intermédiaire	Indication variable selon contexte clinique	Requiert évaluation complémentaire
f/t PSA > 20 %	Probable pathologie bénigne (HBP)	Permet de réduire biopsies inutiles	À considérer comme rassurant dans l'évaluation initiale

Le ratio f/t ne remplace pas le PSA total, mais sert de complément pour optimiser la précision diagnostique.

- **Cinétique du PSA (PSAV et PSADT)** : indicateur de l'évolution tumorale (Figure 2).

PSAV >0,75 ng/mL/an et PSADT <12 mois = mauvais pronostic (Carter, 1992; D'Amico, 2004; Antonarakis, 2012). (Figure2.)

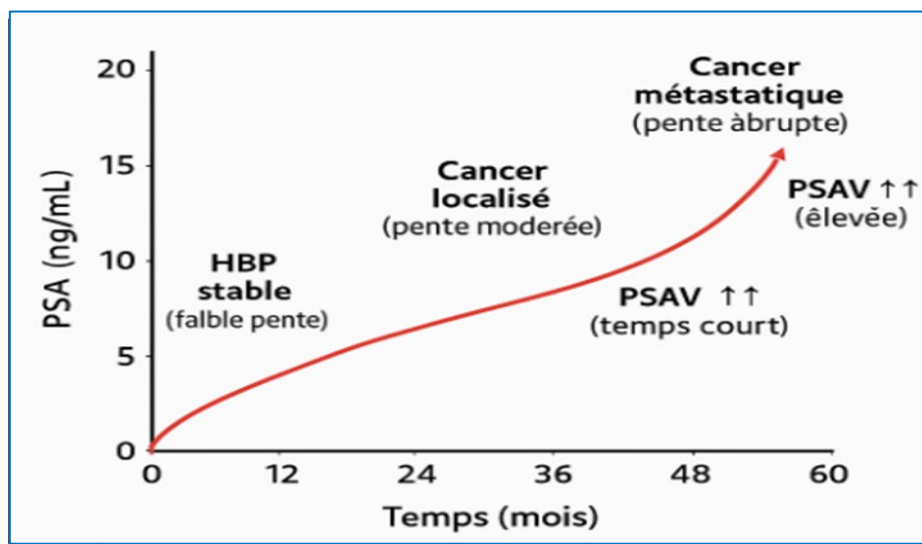


Figure 2. Cinétique du PSA au cours de la progression tumorale.

Représentation schématique illustrant l'évolution du PSA (ng/mL) dans le temps (mois) selon la pathologie.

2.4. Suivi et pronostic

Après prostatectomie : une augmentation de PSA $\geq 0,2$ ng/mL = récurrence biologique (Cookson, 2021).

Après radiothérapie : selon les critères de Phoenix 2005, une récurrence = nadir + 2 ng/mL (Roach, 2006). La cinétique reste un marqueur pronostique.

2.5. Aspects analytiques et interférences

Les méthodes immuno-automatisées sont sensibles (ECLIA, CMIA, ELFA). Mais une variabilité inter-plateformes persistante (écarts significatifs entre 2 laboratoires pour le même échantillon) et facteurs pré-analytiques (éjaculation, instrumentation, traitements 5α -réductase) doivent être pris en compte pour interprétation du PSA (Sturgeon, 2016; Forde 2012; Murthy 2016 ; Loeb, 2015).

3. Nouvelles approches et biomarqueurs dérivés

3.1. PHI (Prostate Health Index)

C'est un score combinant [-2] proPSA, PSA libre et PSA total. Améliore spécificité dans la zone intermédiaire (4–10 ng/mL), il réduit les biopsies inutiles (Loeb, 2016; de la Calle, 2015 ; Guazzoni 2011). FDA a approuvé en 2012 son utilisation comme examen complémentaire

3.2. 4Kscore

Test multimarqueurs : Quatre kallikréines (tPSA, fPSA, intact PSA, hK2) + variables cliniques. Prédit le cancer cliniquement significatif (Gleason ≥ 7), réduit biopsies inutiles / PSA seul (Vickers, 2010; Parekh, 2015 ; Ugonna 2017).

3.3. Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3)

ARN non codant, spécifique du cancer prostatique. Dosage urinaire après massage prostatique. Score >35 = risque élevé de cancer significatif (Gleason ≥ 7) (Nakanishi 2008 ; Van Gils, 2007 ; de la Taille et al, 2011).

3.4. Autres biomarqueurs émergents

- **hK2** : améliore prédiction cancer agressif dans 4Kscore (Catalona et al, 2011).
- **Micro-ARN circulants** (miR-141, miR-375) : discriminant cancer agressif vs formes localisées (Mitchell, 2008) (BMC Urology. 2024).
- **Fusion génique TMPRSS2–ERG** : augmente spécificité avec PCA3 (Tomlins, 2005).
- **IRM multiparamétrique** (mp-IRM) : combinée aux biomarqueurs (PSA, PHI, PCA3), améliore détection des tumeurs significatives (Ahmed, 2017; Baco, 2021).

4. Perspectives et recommandations

Les recommandations actuelles de l'AUA (2023) et de l'EAU (2024) insistent sur une approche individualisée du dépistage du cancer de la prostate, centrée sur une prise de décision partagée (shared decision making, SDM) entre clinicien et patient, tenant compte du risque, des bénéfices, de l'espérance de vie et des préférences du patient (Carter et al, 2013; EAU Guidelines, 2024).

À moyen terme (2025–2030), les approches multi-omics (génomique, transcriptomique, protéomique et métabolomique) et les algorithmes d'intelligence artificielle permettront de combiner données cliniques, biologiques et d'imagerie pour générer des scores de risque individualisés, optimiser la sélection des patients pour biopsie et renforcer les stratégies de surveillance active (Cuocolo et al, 2022; McKiernan et al, 2016).

Conclusion

Le PSA reste un pilier du dépistage, du diagnostic et du suivi du cancer de la prostate, mais sa spécificité tumorale limitée impose une interprétation contextualisée. Les paramètres dérivés (f/t PSA, PSAD, PSAV, PSADT) et les biomarqueurs combinés (PHI, 4Kscore, PCA3) permettent d'affiner la détection des cancers cliniquement significatifs. L'intégration de l'IRM multiparamétrique et des données moléculaires constitue l'avenir d'une approche individualisée, équilibrant utilité clinique et limites biologiques.

References:

- Ablin, R. J., Bronson, P., & Soanes, W. A. (1970). Antigenic properties of human prostatic fluid. *Cancer Research*, 30, 1967–1970.
- Ahmed, H. U., El-Shater Bosaily, A., Brown, L. C., Gabe, R., Kaplan, R., Parmar, M. K., ... PROMIS study group. (2017). Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study. *The Lancet*, 389(10071), 815–822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1).
- Andriole, G. L., et al. (2012). Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality results after 13 years of follow-up. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(2), 125–132. DOI : <https://doi.org/10.1093/jnci/djr500>.
- Antonarakis, E. S., Chen, Y., Elsamnoudi, S. I., Brassell, S. A., Da Rocha, M. V., Eisenberger, M. A., & Blackford, A. L. (2012). Long-term overall survival and metastasis-free survival for men with prostate-specific antigen–recurrent prostate cancer after prostatectomy: Analysis of the Johns Hopkins cohort. *Urology*, 79(6), 1361–1367. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.02.050>
- Baco, E., Eggesbø, H. B., Tempany, C. M., et al. (2021). Integration of MRI-targeted biopsies with molecular biomarkers for improved prostate cancer diagnosis. *World Journal of Urology*, 39(3), 783–792. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03256-4>.
- Benson, M. C., Whang, I. S., Pantuck, A., Ring, K., Kaplan, S. A., Olsson, C. A., & Cooner, W. H. (1992). Prostate specific antigen density: A means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *The Journal of Urology*, 147(3 Pt 2), 815–816.
- BMC Urology. (2024). Study on exosomal miR-375 for prostate cancer detection. *BMC Urology*, 24.
- Borgono, C. A., & Diamandis, E. P. (2004). The emerging roles of human tissue kallikreins in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 4(11), 876–890. <https://doi.org/10.1038/nrc1474>.

- Brawley, O. W. (2012). Prostate cancer epidemiology in the United States. *World Journal of Urology*, 30, 195–200. [DOI : 10.1007/s00345-012-0824-2](https://doi.org/10.1007/s00345-012-0824-2)
- Carter, H. B., Pearson, J. D., Metter, E. J., Brant, L. J., Chan, D. W., Andres, R., Fozard, J. L., & Walsh, P. C. (1992). Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, 267(16), 2215–2220. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480160073037>
- Carter, H. B., Albertsen, P. C., Barry, M. J., Etzioni, R., Freedland, S. J., Greene, K. L., ... Zietman, A. (2013). Early detection of prostate cancer: AUA guideline. *The Journal of Urology*, 190(2), 419–426. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.04.119>.
- Catalona, W. J., Smith, D. S., Ratliff, T. L., Dodds, K. M., Coplen, D. E., Yuan, J. J., & Gascior, G. H. (1994). Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 324(17), 1156–1161. <https://doi.org/10.1056/NEJM199104253241703>.
- Catalona, W. J., Southwick, P. C., Slawin, K. M., Partin, A. W., Brawer, M. K., Flanigan, R. C., ... Gascior, G. H. (1998). Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology*, 52(2), 255–260. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(98\)00180-3](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(98)00180-3).
- Catalona, W. J., Ramos, C. G., & Carvalhal, G. F. (1998). Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology*, 52(3), 466–471.
- [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(98\)00196-6](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(98)00196-6)
- Catalona, W. J., Partin, A. W., Sanda, M. G., Wei, J. T., Klee, G. G., Bangma, C. H., ... Vickers, A. J. (2011). A multicenter study of [-2] pro-prostate-specific antigen combined with prostate-specific antigen and free prostate-specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL prostate-specific antigen range. *Journal of Urology*, 185(5), 1650–1655. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.032>.
- Christensson, A., Laurell, C.-B., & Lilja, H. (1990). Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reaction with extracellular serine proteinase inhibitors. *European Journal of Biochemistry*, 194(3), 755–763.
- Cohen, P., Graves, H. C., Peehl, D. M., Kamarei, M., Giudice, L. C., & Rosenfeld, R. G. (1992). Prostate-specific antigen (PSA) is an IGF-binding protein protease found in seminal plasma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75(4), 1046–1053. [DOI : 10.1210/jcem.75.4.1400878](https://doi.org/10.1210/jcem.75.4.1400878)
- Cookson, M. S., Roth, B. J., Dahm, P., Engstrom, C., Freedland, S. J., Hussein, M., ... & National Comprehensive Cancer Network. (2021). Castration-Resistant Prostate Cancer, Version 2.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 19(2), 243–275. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0008>.
- Cornford, P., Tilki, D., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Eberli, D., De Meerleer, G., De Santis, M., Gillessen, S., van Leenders, G. J. L. H., Rouvière, O., Schoots, I. G., Stranne, J., Wiegel, T., & ... (2024). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*, 86, 148.
- Cuocolo, R., Annunziata, S., & Brunetti, A. (2022). Artificial intelligence in prostate cancer diagnosis: Opportunities and challenges for multi-omics integration. *European Radiology*, 32, 2895–2910. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08461-1>.
- D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G. A., Tomaszewski, J. E., Renshaw, A. A., Kaplan, I., Beard, C., & Wein, A. J. (1994).
- Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 272(8), 579–584. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03520080059038>.
- D'Amico, A. V., Chen, M. H., Roehl, K. A., & Catalona, W. J. (2004). Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *New England Journal of Medicine*, 351(2), 125–135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033456>
- de la Calle, C., Patil, D., Wei, J. T., Scherr, D., Sokoll, L., Sanda, M., ... & Catalona, W. J. (2015). Multicenter evaluation of the prostate health index to detect aggressive prostate cancer in biopsy-naïve men. *The Journal of Urology*, 194(1), 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.091>
- de la Taille, A., Van Gils, M., Ravery, V., Cathelineau, X., Abbou, C., et al. (2011). Clinical utility of PCA3 in the detection of prostate cancer in patients undergoing repeat biopsy. *European Urology*, 60(4), 750–756. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.05.025>
- Diamandis, E. P., & Yousef, G. M. (2002). Human tissue kallikreins: a family of new cancer biomarkers. *Clinical Chemistry*, 48(8), 1198–1205.

- European Association of Urology (EAU). EAU Guidelines on Prostate Cancer 2023. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2023.
- EAU Guidelines. (2024). European Association of Urology Guidelines: Prostate cancer. EAU. <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
- FDA. U.S. Food and Drug Administration. (2012). Prostate Health Index (PHI) 510(k) Summary – Beckman Coulter. FDA 510(k) number: K113044. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0870>.
- Flocks, R. H., & Nelson, R. M. (1959). The antigenicity of prostatic fluid. *The Journal of Urology*, 81(2), 235–239.
- Forde, M. R., et al. (2012). Variability in total PSA measurements between commonly used commercial assays. *Clinical Biochemistry*, 45(15–16), 1223–1227. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.05.026>.
- Guazzoni, G., Lazzeri, M., Nava, L., Lughezzani, G., Larcher, A., Scattoni, V., ... & Montorsi, F. (2011). Preoperative prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA and its derivatives refines prediction of prostate cancer. *European Urology*, 60(2), 246–254. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.07.041>.
- Loeb, S., Carter, H. B., Catalona, W. J., Moul, J. W., & Schroder, F. H. (2014). Baseline prostate-specific antigen testing at a young age. *BJU International*, 113(3), 268–275. <https://doi.org/10.1111/bju.12544>.
- Loeb, S., Vellekoop, A., Ahmed, H. U., et al. (2015). Systematic review of complications of prostate biopsy. *European Urology*, 64(6), 876–892. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.012>.
- Loeb, S., Vellekoop, A., Ahmed, H. U., Catto, J., Emberton, M., Nam, R., ... & Schoots, I. G. (2014). Systematic review of biomarkers for the diagnosis of prostate cancer. *European Urology*, 65(5), 880–891. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.030>.
- Loeb, S., Sanda, M. G., Broyles, D. L., Shin, S. S., Bangma, C. H., Wei, J. T., & Catalona, W. J. (2016). The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *The Journal of Urology*, 195(4), 1123–1128. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.10.138>.
- Lilja, H. (1985). A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *Journal of Clinical Investigation*, 76(5), 1899–1903. DOI : 10.1172/JCI112188
- Lilja, H., Ulmert, D., & Vickers, A. J. (2008). Prostate-specific antigen and prostate cancer: Prediction, detection and monitoring. *Nature Reviews Cancer*, 8(4), 268–278. <https://doi.org/10.1038/nrc2351>.
- McKiernan, J., Donovan, M. J., O'Neill, V., Bentink, S., Noerholm, M., Young, D., ... Van Criekinge, W. (2016). A novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy. *JAMA Oncology*, 2(7), 882–889. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0071>
- Mitchell, P. S., Parkin, R. K., Kroh, E. M., Fritz, B. R., Wyman, S. K., Pogosova-Agadjanyan, E. L., ... Tewari, M. (2008). Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection.
- PNAS, 105(30), 10513–10518. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804549105>.
- Moyer, V. A. (2012). Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 157(2), 120–134. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459>.
- Murthy, V., Ryan, A., O'Reilly, S., et al. (2016). Analytical performance of PSA assays: a comparative study. *Practical Laboratory Medicine*, 5, 1–10.
- Nakanishi, H., Groskopf, J., Fritsche, H. A., Blase, A., Brown, G. L., & Kawai, K. (2008). PCA3 molecular urine assay for prostate cancer. *Urology*, 72(4), 867871. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.04.035>
- Oesterling, J. E. (1991). Prostate-specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *Journal of Urology*, 145(5), 907–923. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)38474-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)38474-7)
- Papsidero, L. D., Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., & Chu, T. M. (1980). A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Research*, 40(7), 2428–2432.
- Parekh, D. J., Punnen, S., Sjoberg, D. D., Asroff, S. W., Bailen, J., Cochran, J. S., ... Vickers, A. J. (2015). A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore predicts high-grade prostate cancer. *European Urology*, 68(3), 464–470. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.02>.
- Partin, A. W., Oesterling, J. E., Epstein, J. I., Coffey, D. S., & Walsh, P. C. (1996). Prostate-specific antigen in the diagnosis and staging of adenocarcinoma of the prostate. *Urologic Clinics of North America*, 23(4), 495–505. [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(05\)70342-8](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70342-8).

- Rebbeck, T. R., Probert, K. J., Chan, J. M., Freedland, S. J., Deka, R., Giovannucci, E. L., ... Zeigler-Johnson, C. M. (2018). Prostate cancer disparities by race and ethnicity: From nucleotide to neighborhood. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(5), 343–358. <https://doi.org/10.3322/caac.21464>.
- Roach, M., Hanks, G., Thames, H., Schellhammer, P., Shipley, W. U., Sokol, G. H., & Sandler, H. (2006). Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 65(4), 965–974. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.04.029>.
- Roehrborn C.G. Prostate Volume Predicts PSA Levels: Implications for BPH. *Reviews in Urology*, 2008;10(2): 63-72. PMID: PMC free access. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2439520>.
- Ruckle, H. C., Klee, G. G., & Oesterling, J. E. (1994). Prostate-specific antigen: concepts for staging prostate cancer and monitoring response to therapy. *Urology*, 43(6), 638–646. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(94\)90181-3](https://doi.org/10.1016/0090-4295(94)90181-3).
- Schröder, F. H., et al. (2009). Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *New England Journal of Medicine*, 360, 1320–1328. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810084>.
- Stamey, T. A., Yang, N., Hay, A. R., Mc Neal, J. E., Freiha, F. S., & Redwine, E. (1987). Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *New England Journal of Medicine*, 317, 909–916. DOI : <https://doi.org/10.1056/NEJM198710083171501>.
- Stephan, C., Lein, M., Jung, K., Sinha, P., Meyer, H. A., Schnorr, D., & Loening, S. A. (1997). The ratio of free to total prostate-specific antigen for detecting prostate cancer in men with prostate-specific antigen levels of 4 to 10 ng/mL. *Urology*, 50(5), 693–699. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00310-0](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00310-0).
- Sturgeon, C. M., Duffy, M. J., Stenman, U. H., et al. (2016). Requirements for PSA immunoassays in the era of precision medicine. *Clinical Chemistry*, 62(2), 303–313. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.245506>.
- Tchetgen, M-B., & Oesterling, J. E. "The Effect of Prostatitis, Urinary retention, ejaculation, and ambulation on the Serum Prostate-Specific Antigen Concentration." *Urologic Clinics of North America*, vol. 24, no. 2, 1997, pp. 283–291. DOI : [10.1016/S0094-0143\(05\)70373-7](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70373-7).
- Thompson, I. M., Pauler, D. K., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Parnes, H. L., & Coltman, C. A. (2004). Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine*, 350(22), 2239–2246. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031918>.
- Tomlins, S. A., Rhodes, D. R., Perner, S., Dhanasekaran, S. M., Mehra, R., Sun, X. W., ... Chinnaiyan, A. M. (2005). Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*, 310(5748), 644–648. <https://doi.org/10.1126/science.1117679>.
- Ugonna, E., Rittenhouse, H., Lilja, H., & Vickers, A. (2017). Prediction of aggressive prostate cancer using the 4Kscore in the PLCO cohort. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 20(3), 323–327. <https://doi.org/10.1038/pcan.2017.14>.
- Vickers, A. J., Cronin, A. M., Roobol, M. J., Savage, C., Peltola, M., Pettersson, K., & Lilja, H. (2010). The four kallikrein panel predicts prostate cancer in men with elevated PSA: Data from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *European Urology*, 58(6), 696–704. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.08.025>.
- Van Gils, M. P., van Schaik, R. H., de la Rosette, J. J., & van Rhijn, B. W. (2007). Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *European Urology*, 52(4), 1081–1088. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.05.013>
- Wei, J. T., Barocas, D., Carlsson, S., Coakley, F., Eggener, S., Etzioni, R., Fine, S. W., Han, M., Kim, S. K., Kirkby, E., Konety, B. R., Miner, M., Moses, K., Nissenberg, M. G., Pinto, P. A., Salami, S. S., Souter, L., Thompson, I. M., & Lin, D. W. (2023). Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline Part I: Prostate Cancer Screening. *The Journal of Urology*, 210(1), 46-53. DOI: [10.1097/JU.0000000000003491](https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003491).
- Yousef, G. M., & Diamandis, E. P. (2001). The new human tissue kallikrein family: structure, function, and association with disease. *Endocrine Reviews*, 22(2), 184–204. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.2.0425>

Revue Systématique

Portage nasal de *Staphylococcus aureus* : état des connaissances actuelles et rôle dans l'infection du pied diabétique.**Update on *Staphylococcus aureus* nasal colonization and its role in diabetic foot infection**

Otmane Adnène, Nedjai Sabrina

Laboratoire Central de Microbiologie, CHU d'Annaba, Hôpital Dr Dorban, Faculté de médecine d'Annaba

Mail : adn.otmane@gmail.com

Résumé :

Staphylococcus aureus est un pathogène majeur en médecine humaine dont les fosses nasales antérieures constituent le site de portage prépondérant.

Le portage nasal est la principale source de transmission et de dissémination de *Staphylococcus aureus* aussi bien à l'hôpital qu'en milieu communautaire. C'est un processus dynamique et multifactoriel qui fait intervenir des facteurs bactériens et d'autres liés à l'hôte.

Le portage nasal de *S.aureus* est un facteur de risque bien établi d'infections ultérieures par la souche de colonisation particulièrement chez certaines populations à risque.

Les diabétiques font partie des patients fortement exposés et le lien entre le portage nasal et l'infection du pied diabétique à *S.aureus* a été documenté dans la littérature. Ce lien est d'autant plus inquiétant que *Staphylococcus aureus* est l'agent pathogène le plus fréquemment rencontré dans l'infection du pied diabétique, une complication redoutable du diabète sucré.

Dans le monde, une personne diabétique est amputée du membre inférieur chaque 30 secondes et le pied diabétique infecté représente la première cause d'amputation du membre inférieur d'origine non traumatique.

Le dépistage du portage nasal de *S.aureus* chez les diabétiques permet une intervention thérapeutique à un stade précoce de l'ulcère avant l'évolution vers des formes sévères compliquées mais participent également à l'optimisation de l'usage des antibiotiques.

Les bénéfices d'une décontamination nasale par la mupirocine chez les diabétiques avec ulcère au pied colonisés sont à évaluer.

Mots clés : Portage nasal, *Staphylococcus aureus*, pied diabétique, décontamination nasale, mupirocine.

Abstract :

Staphylococcus aureus is a major human pathogen both in the community and in healthcare settings. The anterior nares are the main carriage site of *S.aureus* and serve as a reservoir for the spread and transmission of the pathogen .

Nasal carriage of *S.aureus* is a dynamic and multifactorial process that involves bacterial and host factors. It is a well-established risk factor for several subsequent staphylococcal infections in high-risk patients.

High rates of *S. aureus* nasal carriage among diabetic patients have been reported worldwide, and the link between nasal carriage of *S.aureus* and infected diabetic foot ulcers have been documented.

As *Staphylococcus aureus* is by far the main pathogen recovered from diabetic foot ulcers, nasal carriage is a key contributory factor to the occurrence of *S.aureus* diabetic foot infections. Moreover, diabetic foot infection is the leading cause of non-traumatic lower-limb amputation, and every 30 seconds a lower limb is lost to amputation worldwide as a consequence of this dreadful diabetes complication.

Thus, screening of nasal *S. aureus* carriage will help anticipate the management of diabetic foot ulcers, optimize the use of antibiotics and prevent the evolution to severe complicated forms of infections.

The benefits of mupirocin nasal decolonization in diabetic patients with foot ulcer have to be conducted.

Key words: Nasal carriage, *Staphylococcus aureus*, diabetic foot, nasal decolonization, mupirocin.

Introduction:

Staphylococcus aureus est un germe hautement pathogène en médecine humaine responsable d'un large éventail d'infections à la fois communautaires et associées aux soins [1][2]. Il est caractérisé par la multiplicité de ses facteurs de virulence [3][4][5] ainsi que par sa capacité à acquérir rapidement de nouveaux mécanismes de résistance aux antibiotiques [6][7]. En effet, l'émergence et la diffusion mondiale de souches de *S.aureus* résistante à la méticilline (SARM), souvent multirésistantes à d'autres classes d'antibiotiques, complique la prise en charge des infections qu'il provoque [8][9][10].

Au sein des infections de la peau et des tissus mous, dont il constitue l'étiologie prépondérante [2][11][12], *S.aureus* est le germe par excellence responsable d'infections du pied diabétique (IPD) dans la plupart des régions du monde [13][14][15] pouvant représenter plus de 40% des germes isolés [16][17].

Le pied diabétique est une complication fréquente et redoutable du diabète. Jusqu'à 39% de diabétiques développeront une ulcération du pied durant leur vie dont plus de 50% s'infecteront et seront responsables de plus de 20% des hospitalisations chez les diabétiques [18]. Ces infections du pied constituent un facteur de risque majeur d'amputations. Le pied diabétique infecté est la première étiologie des amputations des membres inférieurs d'origine non traumatique [19][20] et toutes les 30 secondes, une personne dans le monde subit une amputation du membre inférieur due au diabète, précédée dans 85 % des cas d'un ulcère au pied [20]. La prise en charge du pied diabétique infecté par le *S.aureus* résistant à la méticilline (SARM) est difficile et aboutit dans beaucoup de cas à des complications, par défaut de cicatrisation, et à l'amputation qui en résulte [21].

A côté de son pouvoir pathogène indiscutable et notamment dans les IPD, *S.aureus* est avant tout une bactérie commensale qui peut coloniser la peau et les muqueuses de l'homme [8].

Le nez en constitue le principal site de portage et environ un tiers de la population générale le porte de façon asymptomatique et permanente au niveau des fosses nasales antérieures [22]. D'autres sites anatomiques tels que l'oropharynx, la peau ou encore le tube digestif peuvent également constituer des réservoirs potentiels [22].

Il est aujourd'hui bien établi que cette colonisation nasale est un facteur de risque d'infection ultérieure chez le porteur et participe activement à la dissémination du *S.aureus* dans l'environnement communautaire et hospitalier [23].

Les sujets diabétiques font partie des populations à risque de portage nasal à *S.aureus* [24].

Dans les IPD, le taux de portage nasal de *S.aureus* peut atteindre 41.9% [25] et 40.85% pour le SARM [26]. Ce papier décrit d'abord l'état de connaissances sur le portage nasal de *S.aureus* (épidémiologie, composition du microbiote nasal, mécanismes et facteurs de risque de la colonisation nasale, association avec la survenue d'infections ultérieures) et rapporte ensuite la pertinence des travaux décrivant le lien entre le portage nasal et l'infection du pied diabétique à *S.aureus* et son rôle dans toute démarche préventive et thérapeutique.

1. Portage nasal de *S.aureus* :**Localisation anatomique :**

Les fosses nasales antérieures sont le site de portage préférentiel du *S. aureus*, mais une étude récente a montré que le *S.aureus* pouvait être isolé avec une fréquence élevée dans des zones postérieures de la cavité nasale, suggérant que le vestibule postérieur ou l'ensemble du vestibule nasal peuvent héberger le *S. aureus* [22]. D'autres études ont indiqué que *S. aureus* pouvait pénétrer dans les tissus nasaux d'individus en bonne santé et coloniser l'épithélium nasal [27].

Epidémiologie :

La prévalence du portage nasal de *S.aureus* dans la population générale varie selon les études. Elle dépend principalement de la population étudiée (communauté, hôpital), de l'âge des patients, du contexte clinique [24][28]. Dans la majorité des cas, il s'agit de *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM). Le

portage nasal du SARM dans la population générale est plus rare. Il est plus important à l'hôpital, le SARM étant un germe hospitalier par excellence [29].

Selon Lucet et al (2002) entre 20 à 50 % de la population générale est porteuse de *S. aureus* au niveau du nez à un moment donné avec une tendance à la réduction de ce taux dans les études récentes [30].

Gagnaire et al (2019), estime le portage nasal moyen de la population générale à 24% avec des prévalences plus élevées chez les enfants comparativement aux adultes (environ 50% dans les premiers mois de vie) [31]. Plus récemment, d'après Sharara et al (2021), le portage nasal dans la population générale se situe entre 15 et 32% pour le MSSA et 1 à 3% pour le MRSA [23].

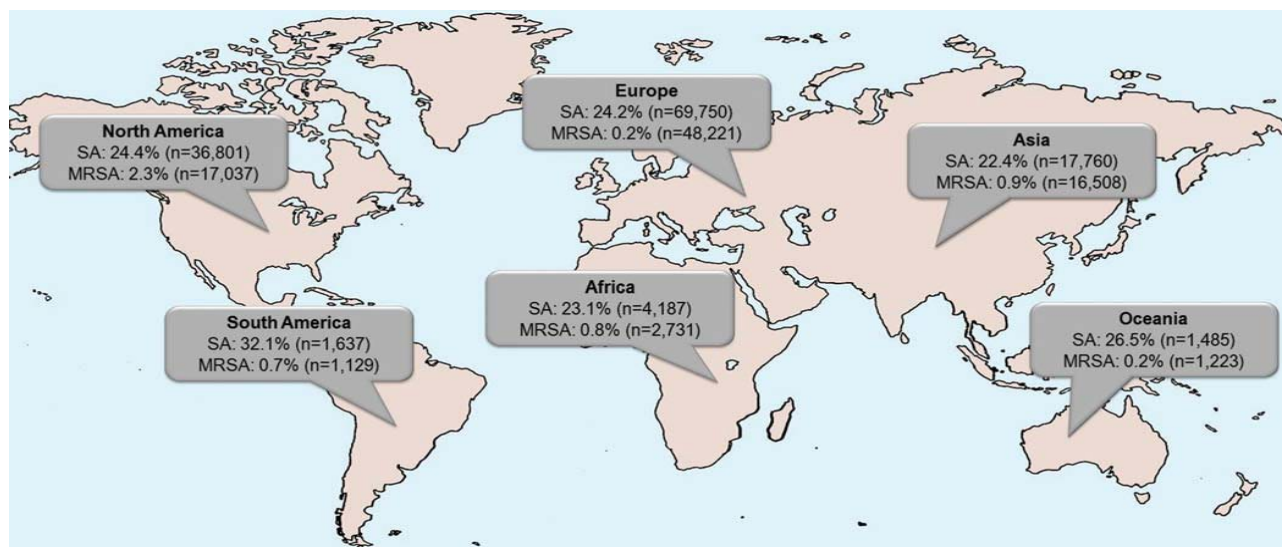


Figure 1 : Prévalence mondiale du portage nasal de *S.aureus* entre 2005 et 2012 [32]

Classification des porteurs au niveau du nez [33][34] :

Le portage nasal du *S.aureus* peut concerner jusqu'à 50% des humains en bonne santé. La réalisation de prélèvements nasaux répétés chez le même malade permet de distinguer trois types de porteurs dans la population générale :

Les porteurs permanents ou persistants : représentent approximativement 20% (entre 12-30 %) de la population. Ils sont colonisés le plus souvent par une seule souche de *S. aureus* sur une longue période. Leur charge bactérienne est plus importante. Ils sont à risque de développer des infections à *S.aureus* et constituent également des disséminateurs de la bactérie. Le portage permanent est retrouvé aussi bien chez les enfants que chez les adultes. Il est souvent plus important chez les enfants avec un pic vers l'âge de 10ans.

Les porteurs intermittents : représentent environ 30% de la population (entre 16-79%). colonisés par différentes souches au cours du temps.

Les non porteurs estimés à environ 50% (16-69%) : n'ont jamais été colonisés par la bactérie.

Selon Nouwen et al [35] un sujet est considéré comme porteur si au moins un écouvillon nasal sur deux réalisés à une semaine d'intervalle s'avère positif. Deux écouvillons réalisés au delà d'une semaine d'intervalle définissent un porteur intermittent s'ils sont positifs ou un non porteur s'ils sont négatifs. La durée permettant de définir le portage permanent n'est pas consensuelle.

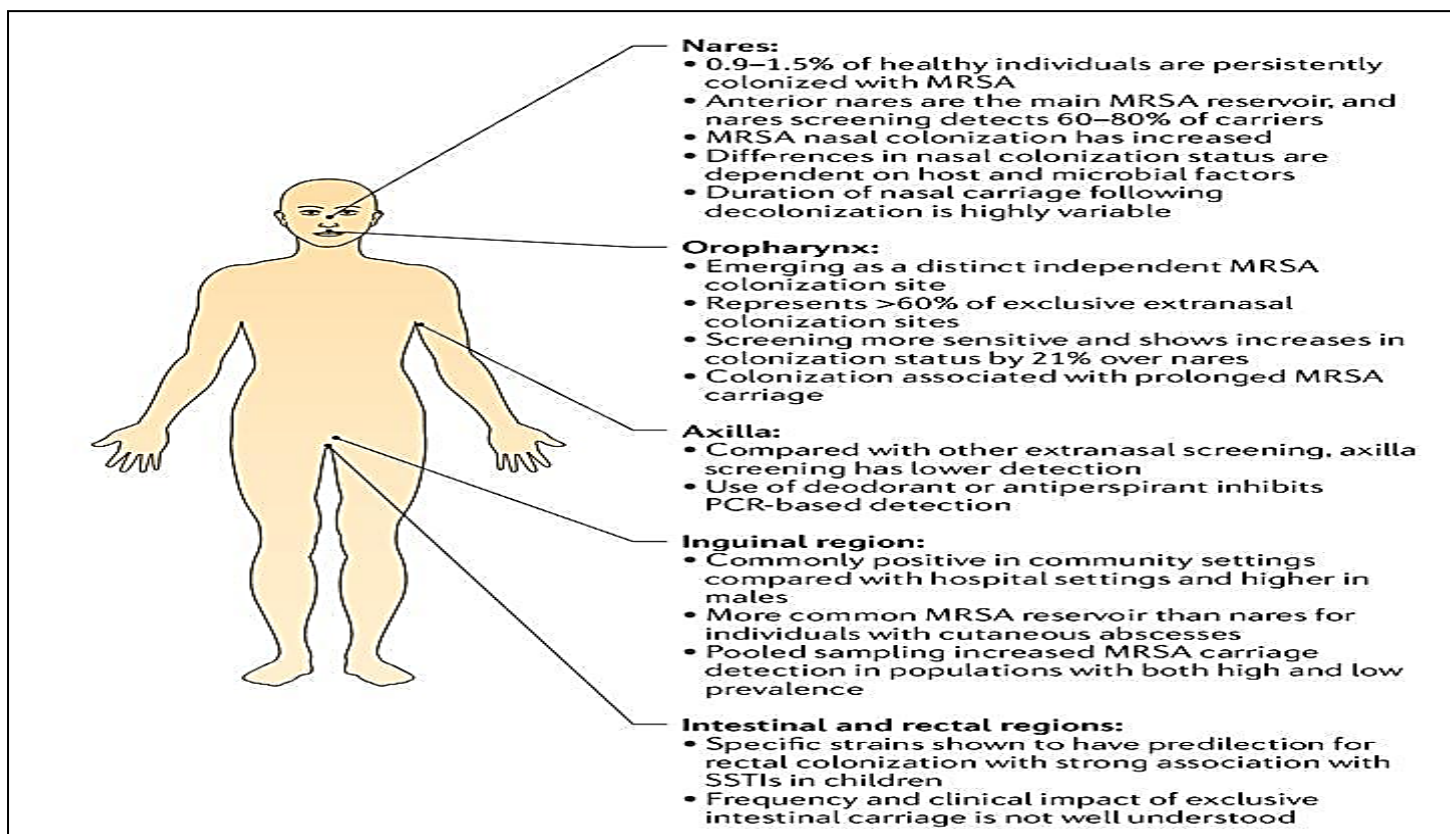


Figure 2 : Sites de colonisation par le SARM [36]

Contamination du nez par *S.aureus*:

Les mains constituent le principal vecteur de contamination du nez par le *S.aureus*. La transmission manuportée peut être directe ou indirecte (via des objets ou des surfaces contaminés). Elle est facilitée par le grattage du nez, les gouttelettes de salive, les surfaces contaminées. La contamination est essentiellement interhumaine directe (contact avec patients infectés, contact mère-enfant, contact avec personnels de santé) [34].

Composition du microbiote nasal :

La cavité nasale humaine héberge une communauté bactérienne complexe et dynamique mais qui est principalement stable au niveau du genre [34][37]. Les genres *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, et *Moraxella* sont les plus fréquemment présents dans le nez chez l'homme [38]. D'autres genres sont moins fréquents (*Escherichia coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*) [39]. Fait intéressant, les cavités nasales sont également colonisées par diverses espèces anaérobies [40]. Selon la prédominance d'espèces, de genres ou familles de bactéries, sept états communautaires ou community state types (CST) ont été individualisés au sein du microbiote nasal. *S.aureus* domine le CST1 [22].

De nombreux facteurs peuvent affecter la composition du microbiote nasal [22][24][34]: les variations saisonnières liées (température, humidité, niveaux de pollen ou de poussière); le polymorphisme génétique (l'interleukine 4, la β - défensine 1 et les gènes de lectines liant le mannose), la localisation anatomique dans le nez, la présence de bactériophage et les interférences bactériennes.

Tableau 1 : “Community state types of the human nose” selon Laux et al [22]

CST	Bactéries prédominantes	Prévalence (%)
CST1	<i>S. aureus</i>	12.4
CST2	Enterobacteriaceae : <i>Escherichia spp</i> , <i>Proteus spp</i> , <i>Klebsiella spp</i> .	9.0
CST3	<i>S. epidermidis</i>	22.5
CST4	<i>Propionibacterium spp</i>	28.7
CST5	<i>Corynebacterium spp</i> : <i>C. accolens</i> , <i>C. pseudodiphtheriticu</i> , <i>C. propinquum</i>	11.2
CST6	<i>Moraxella spp</i> : <i>M. lacunata</i> <i>M.</i> <i>nonliquefaciens</i>	5.6
CST7	<i>Dolosigranulum pigrum</i>	10.7

Mécanismes de la colonisation nasale par *S.aureus* :

Le portage nasal de *S.aureus* est un phénomène dynamique résultant de l'interaction complexe entre des facteurs bactériens et d'autres liés à l'hôte [24].

S.aureus produit une large gamme de facteurs d'adhésion qui lui permettent de se fixer non seulement aux cellules mortes kératinisées de la cavité nasale antérieure mais également aux cellules ciliées vivantes de la cavité nasale postérieure [41][42][43].

Le processus de fixation est complexe et multifactoriel avec différentes phases allant de la colonisation nasale initiale à la colonisation nasale prolongée [34]. Les acides teichoïques de la paroi (WTA) et le clumping factor B (ClfB) sont les principaux facteurs de virulence associés au portage nasal du *S.aureus* [44][45].

Les WTA assurent la fixation initiale en adhérant à leur récepteur, le SREC1 (scavenger receptor class-F member 1) localisé sur la cavité nasale postérieure [34]. Les MSCRAMMs tels que : le *clumping factor B* (ClfB), le *iron-regulated surface determinant A* (IsdA), et la *serine-aspartate repeat-containing protein D* (SdrD) renforcent cette phase initiale et sont impliqués dans la persistance à long-terme de la colonisation [46].

Le ClfB se fixe à la cytokératine 10 et la loricrine, deux protéines de la matrice extracellulaire exposées à la surface des cellules épithéliales squameuses du nez [46][47]. IsdA est un sidérophore impliqué dans la capture du fer et de l'hémoglobine, adhère en plus de la cytokératine 10 et la loricrine, à une autre protéine de la matrice appelée involucrine [48]. SdrD cible la desmoglécine 1, une cadhérine desmosomale surtout présente sur la muqueuse [41].

Facteurs de risque de la colonisation nasale à *S.aureus* :

Plusieurs situations liées à l'hôte augmentant le risque de colonisation nasale ont été décrits dans la littérature [24][32][49] :

L'âge : la prévalence est plus élevée chez les enfants et les adultes jeunes par rapport aux adultes et aux personnes âgées.

Le contexte clinique : hémodialyse ; greffe d'organes ; infection par VIH ; diabète surtout insulino-dépendant ; obésité ; toxicomanie par voie intraveineuse ; granulomatose avec polyangéite ; arthrite rhumatoïde ; infections de la peau et des tissus mous ; lésions cutanées chroniques (telle que la dermatite atopique) ; furonculose récurrente .

L'hémodialyse et la greffe d'organe sont les facteurs de risque les plus importants.

Portage nasal comme facteur de risque d'infections à *S.aureus* :

Le portage nasal de *S. aureus*, y compris de SARM, est clairement reconnu comme facteur de risque indépendant d'infections ultérieures chez le porteur [50][51] et constitue un réservoir important pour la transmission et la dissémination de la bactérie dans la population [25].

Dans les infections du site opératoire après chirurgie orthopédique, gynécologique, et cardiaque ce risque est multiplié par 9 [50][55] et dans 80% des cas, les souches nasales et d'infections sont reliées génétiquement. En hémodialyse comme en dialyse péritonéale, le risque de portage nasal augmente d'un facteur 4 le risque d'infection à *S. aureus*, et 80 à 90 % des patients infectés étaient porteurs nasaux de *S. aureus* au préalable. Cette relation portage nasal-infection est également bien établie pour les infections en réanimation (sepsis, infections sur cathéters veineux centraux) et les infections de la peau et de tissus mous [49][50].

Le portage nasal du SARM se surajoute à ces risques et pose un sérieux défi à la fois préventif et thérapeutique chez certaines populations vulnérables. Environ 10 à 20% des porteurs de SARM développeront une infection durant leur hospitalisation et ce risque d'infection persiste même après sortie de l'hôpital.

2. Portage nasal de *S.aureus* et infections du pied diabétique :

S.aureus est la principale étiologie des infections du pied diabétique (IPD) [13][16]. Bien que le diabète soit un facteur de risque reconnu de portage nasal de *S.aureus* et particulièrement de SARM, très peu d'études ont évalué l'association entre ce portage et la probabilité de survenue d'IPD par la souche nasale. De plus, les conclusions de ces études étaient peu concluantes en raison soit d'un faible échantillonnage soit de l'absence de typage moléculaire des souches isolées du nez et d'IPD. Le taux de portage décrits dans ces travaux s'élevait à 41.9% pour le *S.aureus* et 40.85% pour le SARM et lien génétique entre les souches de portage et celles du pied pouvait atteindre 92.1% [26].

Fréquence du portage nasal de *S.aureus* et IPD :

Dans les IPD, la plupart des études avaient décrit des fréquences élevées de portage nasal de *S.aureus* dépassant 30 % confirmant ainsi le rôle du diabète comme facteur de risque important prédisposant à la colonisation nasale. Les taux suivants avaient aussi été rapportés : Etats Unis (31.6%), France (39.50%), Iraq (37.39%), Turquie (41.9%). Le travail de Lin et al à Taiwan, retrouvait un taux bien plus faible de l'ordre de 15.2% [25,26].

Fréquence du portage nasal de SARM et IPD :

Dans la population générale, la fréquence du portage nasal de SARM se situe entre 1 à 3% selon Sharara et al [23]. Dans les IPD, la littérature rapporte des fréquences supérieures avec des taux disparates : 5.4% à Taiwan, 9.9% en Turquie [25], 8.9% aux Etats-Unis et jusqu'à 24.7% en Iran. Selon Lin et al, le portage nasal du SARM était un facteur de risque significatif de survenue d'IPD à SARM.

Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN) du portage nasal à *S.aureus* et IPD :

Certaines études avaient pu évaluer la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN du portage nasal du *S.aureus* chez les diabétiques avec IPD.

Le travail de Dunyach-Remy effectué en France (2017) portant sur 276 patients avec IPD trouvait les résultats suivants : une sensibilité, une spécificité, une VPP et une VPN évaluées respectivement à 58.4, 92.2, 92.7 et 56.9%. Ces résultats confirmaient le rôle important du dépistage nasal pour l'identification des patients avec IPD à *S.aureus* et suggéraient la nécessité de répéter les prélèvements de dépistage chez les patients pour lesquels le premier écouvillonnage nasal revenait négatif avant de conclure à une faible probabilité d'avènement d'IPD. Haleem et al estimait la sensibilité et la spécificité du portage nasal à *S.aureus* dans les IPD à 41% et 74% respectivement. Il concluait qu'une faible valeur de VPP de dépistage nasal, aussi bien pour le *S.aureus* que pour le SARM, constituait un mauvais marqueur de prédiction d'IPD endogène à *S.aureus*.

Sensibilité spécificité, VPP, VPN du portage nasal de SARM et IPD :

Le travail de Mergenhagen et al concluait qu'une VPN d'environ 90% pour un dépistage nasal de SARM dans les IPD était significativement corrélée à une culture négative au niveau du pied et donc à une absence d'IPD à SARM dans la semaine qui suivait le prélèvement nasal.

Ce résultat permettait aux référents en antibiothérapie une optimisation de l'usage des antibiotiques en évitant le recours ou en proposant d'emblée une désescalade de toute molécule anti-SARM chez les patients dont l'état clinique n'était pas grave. La même étude démontrait qu'environ 71% d'antibiothérapie anti-SARM principalement à base de vancomycine était non justifiée. En plus du risque de sélection de souches VISA ou hétéro-VISA, l'usage de la vancomycine est problématique en raison de sa pharmacocinétique variable exigeant un monitoring régulier et de sa néphrotoxicité.

La série de Brondo et al incluant 200 patients avec IPD estimait la VPN à 94% , la VPP à 58% du portage nasal de SARM avec une sensibilité et une spécificité de 56 et 94% respectivement. Ce travail confortait le rôle d'une forte VPN dans la désescalade rapide de l'antibiothérapie anti-SARM et la réduction de ses effets indésirables. Une VPP inférieure à 50% s'était révélée faiblement contributive dans la prédiction du risque infectieux à SARM. D'autres études avaient également montré une VPN élevée de SARM à partir d'autres sites de portage : rectum, selles, vagin, gorge, appareil génital. L'importance de la VPN du dépistage nasal du SARM dans l'exclusion des infections chez les porteurs avait aussi été démontrée dans de multiples études en réanimation et dans les pneumonies. La pertinence du dépistage nasal à SARM devrait être prise en compte dans le cadre d'une stratégie d'optimisation de l'usage des antibiotiques dans les IPD.[51]

Tableau 2 : Fréquence du portage nasal de *S.aureus* chez les patients avec IPD selon les études

Auteur [Réf]	Année	Lieu	<i>S.aureus</i>	SARM
Stanaway et al [74]	2007	Royaume-Uni	-	16.92
Kutlu et al [25]	2012	Turquie	41.9	09.9
Taha et al [26]	2013	Iraq	37.39	15.65
Haleem et al [64]	2014	Etats-Unis	31.6	08.9
Dunyach-Remy et al[65]	2016	France	39.5	16.5
Lin et al [63]	2018	Taiwan	15.2	2.8
Brondo et al [69]	2020	Etats-Unis	-	12

3. Techniques microbiologiques de dépistage du portage nasal :

Le prélèvement se fait par écouvillonnage au niveau du vestibulum nasi des narines antérieures en effectuant au moins 05 rotations. Les écouvillons floqués offrent la meilleure sensibilité de détection. La mise en culture se fait sur sélectifs pour les staphylocoques tel que le milieu de Chapman ou encore mieux sur milieux chromogènes spécifiques pour *S.aureus*. Ces milieux permettent de s'affranchir des risques de contamination liés à aux bactéries commensales du microbiote nasal [32]. La détection directe du génome à partir du prélèvement par test d'amplification génique type PCR en temps réel est possible et permet d'obtenir un résultat en moins de 02 heures. Il n'offre pas en revanche la possibilité d'isoler la souche pour l'étude de la sensibilité aux antibiotiques et le typage moléculaire [32].

4. Intérêt du dépistage nasal et de la décontamination nasale de *S.aureus*:

L'identification des porteurs de *S.aureus* et de SARM au niveau du nez permet de proposer des stratégies de prévention chez les patients à risque majeure d'infection ultérieure [29]. La décontamination est une approche préventive qui consiste à éradiquer le portage pour réduire le risque infectieux [29][30] par deux moyens [29]: la prévention des infections invasives chez les porteurs et la réduction de la transmission croisée entre patients. Elles font appel à l'application nasale de topiques antibiotiques ou antiseptiques (mupirocine, retapamuline, povidone-iodée) et à la toilette cutanée avec une solution d'antiseptiques (chlorhexidine gluconate, hypochlorite de sodium) [23].

Les risques qui y sont associés sont la toxicité des antiseptiques et la sélection de résistance à la mupirocine, molécule la plus utilisée. Des résistances à la mupirocine ont d'ailleurs abouti à des échecs de la décontamination.

L'efficacité de la décontamination chez certaines populations à risque est bien documentée. Qu'elle soit universelle ou ciblée, elle a prouvé son efficacité dans la réduction des infections associées aux soins à bactéries multirésistantes dont le SARM [23], en réanimation et surtout chez les hémodialysés et les patients en dialyse péritonéales. Elle a également permis de réduire la survenue d'infections invasives ultérieures chez les porteurs et la transmission croisée entre patients [30].

En revanche, le bénéfice d'une telle démarche préventive pour lutter contre les infections au pied chez les diabétiques fait l'objet de débat et demeure à ce jour discuté. Il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation universelle pour la décolonisation nasale systématique par la mupirocine chez diabétiques porteurs de *S.aureus* au niveau du nez.

Conclusion :

Le portage nasal constitue non seulement un réservoir prépondérant de transmission interhumaine et de dissémination de *S.aureus* mais surtout un facteur de risque reconnu d'infection ultérieure par la même souche chez le porteur. La fréquence du portage nasal de *S.aureus*, qui représente de loin la principale étiologie microbienne de l'infection du pied diabétique, est importante chez les diabétiques avec ulcère au pied. Le lien entre le portage nasal et les IPD à *S.aureus* a été documenté dans nombre d'études et en raison de l'allure épidémique que prend le diabète sucré dans le monde, la morbi-mortalité attribuée à l'infection du pied diabétique (IPD) est amenée à s'accroître significativement.

L'identification précoce des diabétiques porteurs de *S.aureus* au niveau du nez permet une intervention thérapeutique à un stade précoce de l'ulcère infecté avant l'évolution vers des formes sévères compliquées. Il est intéressant de réaliser systématiquement des prélèvements nasaux de dépistage dès la consultation ou l'admission des patients pour ulcère au pied.

Si la décontamination nasale par la mupirocine a prouvé son efficacité dans la réduction du risque infectieux dans de multiples situations cliniques (infections du site opératoire, patients en réanimation, hémodialysés) [23][30] ses bienfaits sont sous-étudiés et ne font pas encore l'objet de recommandations universelles.

Il convient ainsi d'étudier et d'évaluer son impact sur le portage nasal et la réduction de la fréquence des IPD à *S.aureus* chez les diabétiques porteurs.

Références :

1. Tran, A. A., Filleron, A. (2020). Infections à staphylocoques de l'enfant : aspects physiopathologiques, bactériologiques et cliniques. EMC – Pédiatrie/Maladies infectieuses, 40 (03) :1-13. [https://doi.org/10.1016/S1166-8598\(21\)42881-4](https://doi.org/10.1016/S1166-8598(21)42881-4).
2. Tong, S.Y.C., Davis, J.S., Eichenberger, E., Holland, T.L., Fowler, V.G. (2015). *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clin Microbiol Rev, 28(3) : 603-661. <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>.
3. Tam, K., Torres, V.J. (2019). *Staphylococcus aureus* Secreted Toxins and Extracellular Enzymes. Microbiol Spectr, 7(2):1-34. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018>.

4. Dumitrescu,O. (2012). *Staphylococcus aureus* et maladies toxiques.Revue Francophone des Laboratoires, 439 : 44-56. [https:// doi.org/RFL-02-2012-42-439BIS-1773-035X-101019-201200134](https://doi.org/RFL-02-2012-42-439BIS-1773-035X-101019-201200134).
5. Cheung,G.Y.C., Bae,J.S., Otto,M. (2021). Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence*, 021;12(1):547-569. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1878688>.
6. Vestergaard,M., Frees,D., Inger,H. (2019). Antibiotic Resistance and the MRSA Problem. *Microbiol Spectr*, 7(2):1-2 . <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0057-2018>.
7. Foster,T.J. (2017). Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiology Reviews*, 14(3) :430-449. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux007>.
8. Bagnoli,F., Rappuoli,R., Grandi,G. (2017). *Staphylococcus aureus* Microbiology, Pathology, Immunology, Therapy and Prophylaxis © Springer International Publishing, 1-20 [https:// doi.org/10.1007/978-3-319-72063-0](https://doi.org/10.1007/978-3-319-72063-0).
9. Lee,A.S., de Lencastre,H., Garau,J., Kluytmans,J., Malhotra-Kumar,S., Peschel,A., Harbarth,S. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers*, 4:18033. [https:// doi.org/10.1038/nrdp.2018.33](https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.33).
10. Lakhundi,S., Zhang,K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2018 S;31(4):1-103. [https:// doi.org/10.1128/CMR.00020-18](https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18).
11. Hatlen,T.J., Miller,L.G.(2021). Staphylococcal Skin and Soft Tissue Infections. *Infect Dis Clin North Am*, 35(1):81-105. [https:// doi.org/10.1016/j.idc.2020.10.003](https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.10.003).
12. Larquey,M., Mahé,E. (2018). Infections cutanées à staphylocoque et streptocoque chez l'enfant Staphylococcal and streptococcal skin infections in children. *Perfectionnement en Pédiatrie*, 1:25–31. [https:// doi.org/10.1016/j.perped.2018.01.015](https://doi.org/10.1016/j.perped.2018.01.015).
13. Hawkins,B.K., Barnard,M., Barber,K.E., Stover,K.R., Cretella,D.A., Wingler,M.J.B., Wagner,J.L. 52022). Diabetic foot infections: A microbiologic review. *The Foot*, 2022 ;51: 1-11. [https:// doi.org/10.1016/j.foot.2021.101877](https://doi.org/10.1016/j.foot.2021.101877).
14. Carro,G.V., Saurral,R., Salvador-Sagüez,F., Witman,E.L. (2022). Diabetic Foot Infections: Bacterial Isolates From the Centers and Hospitals of Latin American Countries. *Int J Low Extrem Wounds*, 21(4):562-573. [https:// doi.org/10.1177/1534734620976305](https://doi.org/10.1177/1534734620976305).
15. Dunyach-Remy,C., Ngba Essebe,C., Sotto,A., Lavigne,J.P.(2016). *Staphylococcus aureus* Toxins and Diabetic Foot Ulcers: Role in Pathogenesis and Interest in Diagnosis. *Toxins (Basel)*, 8(7):1-20. [https:// doi.org/10.3390/toxins8070209](https://doi.org/10.3390/toxins8070209).
16. Reveles,K.R., Duhon,B.M., Moore,R.J., Hand,E.O., Howell,C.K. (2016). Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Diabetic Foot Infections in a Large Academic Hospital: Implications for Antimicrobial Stewardship. *PLoS One*, 11(8):1-8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161658>.
17. Arias,M., Hassan-Reshat,S., Newsholme,W. (2019). Retrospective analysis of diabetic foot osteomyelitis management and outcome at a tertiary care hospital in the UK. *PLoS One*, 14(5): 1-16. [https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0216701](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216701).
18. Blanchette,V., Brousseau-Foley,M. (2021). Prise en charge multidisciplinaire de l'infection de l'ulcération plantaire diabétique. *Rev Med Interne*, 42(3):193-201. [https:// doi.org/10.1016/j.revmed.2020.09.004](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.09.004).
19. Orioli,L., Vandeleene,B. (2017). La prise en charge du pied diabétique : de la nécessité d'une équipe pluridisciplinaire . *Louvain Med*, 136 (3) : 187-194 .
20. Chanson-Höglund,H., Christie,D., Assal,M., Jeannot,E. (2021). Expérience clinique d'une orthèse de décharge pour prévenir et guérir les ulcères digitaux du pied diabétique *Rev Med Suisse*, 17(725):315-19.
21. Polk,C., Sampson,M.M., Roshdy,D., Davidson,L.E. (2021). Skin and Soft Tissue Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *Infect Dis Clin North Am*, 35(1):183-197. [https:// doi.org/10.1016/j.idc.2020.10.007](https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.10.007).
22. Laux ,C., Peschel, A., Krismer,B. (2019). *Staphylococcus aureus* Colonization of the Human Nose and Interaction with Other Microbiome Members. *Microbiol Spectr* ,7(2) : 1-10. [https:// doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0029-2018](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0029-2018).
- 23.Sharara,S.L., Maragakis ,L.L., Cosgrove,S.E.(2021). Decolonization of *Staphylococcus aureus*. *Infect Dis Clin North Am*, 35(1):107-133. [https:// doi.org/10.1016/j.idc.2020.10.010](https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.10.010).
24. Sakr,A., Brégeon,F., Mège,J.L., Rolain,J.M., Blin, O.(2018). *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections. *Front Microbiol* ,10 :1-15. [https:// doi.org/10.3389/fmicb.2018.02419](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02419).

25. Kutlu,S.S., Cevahir,N., Akalin,S., Akin,F., Caylak,S.D., Bastemir, M., Tekin ,K. (2012) Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a diabetic outpatient population: A prospective cohort study *American Journal of Infection Control* , 40: 365-8. [https:// doi.org/10.1016/j.ajic.2011.05.009](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.05.009).
26. Taha ,A.A. (2013). Relationship and susceptibility profile of *Staphylococcus aureus* infection diabetic foot ulcers with *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *The Foot* , 23 : 11-16. [https:// doi.org/10.1016/j.foot.2012.10.003](https://doi.org/10.1016/j.foot.2012.10.003).
27. Kaspar,U., Kriegeskorte,A., Schubert,T., Peters,G., Rudack,C., Pieper,D.H., Wos-Oxley ,M., Becker,K.(2016). The culturome of the human nose habitats reveals individual bacterial fingerprint patterns. *Environ Microbiol* , 18:2130–2142. [https:// doi.org/10.1111/1462-2920.12891](https://doi.org/10.1111/1462-2920.12891).
28. Wertheim, H.F., Melles,D.C., Vos,M.C., van Leeuwen,W., van Belkum,A., Verbrugh,H.A., Nouwen,J.L. (2005).The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*, 5(12):751-62. [https:// doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70295-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70295-4).
29. Camus,C. (2013). Faut-il décoloniser les patients porteurs de staphylocoques dorés résistants à la méticilline en réanimation ? *Réanimation* ,22:297-305. [https:// doi.org/10.1007/s13546-013-0671-1](https://doi.org/10.1007/s13546-013-0671-1).
30. Lucet,J.C. (2002).Place de la décontamination pour la prévention des infections hospitalières à *Staphylococcus aureus*. *La Lettre de l'Infectiologue*, 06 : 169-173.
31. Gagnaire,J., Botelho-Nevers, E., Martin-Simoes,,&al. (2019). Interplay of nasal and rectal carriage of *Staphylococcus aureus* in intensive care unit patients.*European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 7: 1-9. [https:// doi: 10.1007/s10096-019-03613-z](https://doi.org/10.1007/s10096-019-03613-z).
32. Verhoeven ,P.O., Gagnaire,J., Botelho-Nevers,E., &al.(2014). Detection and clinical relevance of *Staphylococcus aureus* nasal carriage: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther* ,12(1):75-89. [https:// doi.org/10.1586/14787210.2014.859985](https://doi.org/10.1586/14787210.2014.859985).
33. Wertheim,H.F., Melles,D.C., Vos,M.C., van Leeuwen,W., van Belkum,A., Verbrugh, H.A., Nouwen,J.L. (2005) The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* , 5(12):751-62. [https:// doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70295-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70295-4).
34. Krismer,B., Weidenmaier,C., Zipperer,A., Peschel,A.(2017). The commensal lifestyle of *Staphylococcus aureus* and its interactions with the nasal microbiota. *Nat Rev Microbiol* ,15(11):675-687. [https:// doi.org/10.1038/nrmicro.2017.104](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.104).
35. Nouwen,J.L., Ott,A., Kluytmans-Vandenbergh,M.F., Boelens,H.A., Hofman,A., van Belkum,A., Verbrugh,H.A. (2004). Predicting the *Staphylococcus aureus* nasal carrier state: derivation and validation of a "culture rule". *Clin Infect Dis*, 39(6):806-11. [https:// doi.org/10.1086/423376](https://doi.org/10.1086/423376).
36. Turner,N.A., Sharma-Kuinkel,B.K., Maskarinec,S.A., Eichenberger,E.M., Shah,P.P., Carugati,M., Holland,T.L., Fowler,V.G.Jr.(2019). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*, 17(4):203-18. [https:// doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4](https://doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4).
37. Yan,M., Pamp,S.J., Fukuyama,J., Hwang,P.H., Cho,D.Y., Holmes,S., Relman,D.A.(2013). Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage. *Cell Host Microbe*, 14(6):631-40. [tps:// doi.org/10.1016/j.chom.2013.11.005](https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.11.005).
38. Human Microbiome Project Consortium. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486:207-14. [https:// doi.org/10.1038/nature11234](https://doi.org/10.1038/nature11234).
39. Liu,C.M., Price,L.B., Hungate,B.A., Abraham,A.G., Larsen,L.A., Christensen,K., Stegger,M., Skov,R., Andersen,P.S. (2015). *Staphylococcus aureus* and the ecology of the nasal microbiome. *Sci Adv*, 1(5): 1-7. [https:// doi.org/10.1126/sciadv.1400216](https://doi.org/10.1126/sciadv.1400216).
40. Camarinha-Silva,A., Jáuregui,R., Pieper,D.H., Wos-Oxley, M.L. (2012). The temporal dynamics of bacterial communities across human anterior nares. *Environ Microbiol Rep*, 4:126- 32. [https:// doi.org/10.1111/j.1758-2229.2011.00313.x](https://doi.org/10.1111/j.1758-2229.2011.00313.x).
41. Corrigan,R.M., Miajlovic,H., Foster,T.J. (2009). Surface proteins that promote adherence of *Staphylococcus aureus* to human desquamated nasal epithelial cells. *BMC Microbiol*, 9: 1-10. [https:// doi.org/10.1186/1471-2180-9-22](https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-22).
42. Baur,S., Rautenberg,M., Faulstich,M., Grau,T., Severin,Y., Unger,C., Hoffmann,W.H., Rudel,T., Autenrieth,I.B., Weidenmaier,C. (2014). A nasal epithelial receptor for *Staphylococcus aureus* WTA governs adhesion to epithelial cells and modulates nasal colonization. *PLoS Pathog*, 10(5):1-13. [https:// doi.org/10.1371/journal.ppat.1004089](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004089).
43. Weidenmaier,C., Kokai-Kun,J.F., Kristian,S.A., Chanturiya,T., Kalbacher,H., Gross,M., Nicholson,G., Neumeister,B., Mond,J.J., Peschel,A. (2004). Role of teichoic acids in *Staphylococcus aureus* nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections. *Nat Med*, 10:243-45. [https:// doi.org/10.1038/nm991](https://doi.org/10.1038/nm991).

44. Weidenmaier,C., Goerke,C., Wolz,C. (2012). Staphylococcus aureus determinants for nasal colonization. Trends Microbiol, 20:243-250. [https:// doi.org/10.1016/j.tim.2012.03.004](https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.03.004).
45. Weidenmaier,C., Peschel,A. (2008). Teichoic acids and related cell-wall glycopolymers in Gram-positive physiology and host interactions. Nat Rev Microbiol, 6:276-87. [https:// doi.org/10.1038/nrmicro1861](https://doi.org/10.1038/nrmicro1861).
46. Mulcahy,M.E., Geoghegan,J.A., Monk,I.R., O'Keeffe,K.M., Walsh,E.J., Foster,T.J., McLoughlin,R.M. (2012). Nasal colonisation by Staphylococcus aureus depends upon clumping factor B binding to the squamous epithelial cell envelope protein loricrin. PLoS Pathog, 8(12): 1-14. [https:// doi.org/10.1371/journal.ppat.1003092](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003092).
47. Wertheim,H.F., Walsh,E., Choudhury,R., Melles,D.C., Boelens,H.A., Miajlovic,H., Verbrugh,H.A., Foster,T., van Belkum,A. (2008). Key role for clumping factor B in Staphylococcus aureus nasal colonization of humans. PLoS Med, 5(1):1-9. [https:// doi.org/10.1371/journal.pmed.0050017](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050017).
48. Clarke,S.R., Andre,G., Walsh,E.J., Dufrêne,Y.F., Foster,T.J., Foster,S.J. (2009).Iron-regulated surface determinant protein A mediates adhesion of Staphylococcus aureus to human corneocyte envelope proteins. Infect Immun, 77:2408-16. [https:// doi.org/10.1128/IAI.01304-08](https://doi.org/10.1128/IAI.01304-08).
49. Brown,A.F., Leech, J.M., Rogers,T.R., McLoughlin,R.M.(2014). *Staphylococcus aureus* colonization: modulation of host immune response and impact on human vaccine design. Frontiers in Immunology, 4: 1-20. [https:// doi.org/10.3389/fimmu.2013.00507](https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00507).
50. Kluytmans,J., van Belkum,A., Verbrugh,H. (1997). Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev,10(3):505-20. [https:// doi.org/10.1128/CMR.10.3.505](https://doi.org/10.1128/CMR.10.3.505).
51. von Eiff,C., Becker,K., Machka,K., Stammer,H., Peters,G.(2001). Nasal carriage as a source of Staphylococcus aureus bacteremia. Study Group. N Engl J Med, 344(1):11-16. [https:// doi.org/10.1056/NEJM200101043440102](https://doi.org/10.1056/NEJM200101043440102).

Article original

Etude comparative de deux méthodes de dosage de la 25-hydroxyvitamine D : CLHP-UV versus immunoessai VITROS® tVitD chez des patients hémodialysés**Comparative Study of Two Methods for Measuring 25-Hydroxyvitamin D: HPLC-UV Versus VITROS® tVitD Immunoassay in Haemodialysis Patients**

BELLEILI Mehdi¹, GOURI Adel^{2*}, LAALAOUNA Abdeldjalil³, HADEF Youcef¹

¹Laboratoire de Chimie Analytique, Faculté de Médecine, Université Badji Mokhtar, Annaba.

²Laboratoire de Biochimie Clinique, CHU Ibn Rochd, Faculté de Médecine, Université Badji Mokhtar, Annaba

³Laboratoire de Chimie Analytique, Département de pharmacie, Université Mentouri 3, Constantine.

* Auteur correspondant : adel.gouri@univ-annaba.dz

Introduction La vitamine D est essentielle à la régulation du métabolisme osseux et au maintien de la santé osseuse. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse, les carences en vitamine D sont fréquentes, rendant nécessaire une évaluation précise du statut en 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] pour initier une supplémentation. L'objectif de cette étude est d'évaluer la corrélation et les différences analytiques entre la technique de chromatographie liquide à haute performance avec détection en ultraviolet (CLHP-UV), considérée comme référence, et le test VITROS® tVitD par méthode de chimiluminescence améliorée.

Matériel et méthodes L'étude a inclus 30 patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse (groupe 1) et 11 témoins sains (groupe 2). Les dosages de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] ont été réalisés par les deux méthodes : CLHP-UV et VITROS® tVitD. Les résultats obtenus ont été comparés en utilisant la régression de Passing-Bablok, adaptée pour comparer des méthodes en présence d'erreurs de mesure dans les deux variables, et l'analyse de Bland-Altman, permettant d'évaluer l'accord entre deux techniques de mesure. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Analyse-it®.

Résultat Le dosage de la 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] sur l'automate VITROS® ECIQ a donné des valeurs nettement supérieures à celles obtenues par CLHP, y compris chez les patients dialysés supposés carencés en vitamine D, où aucune valeur inférieure à 30 ng/mL n'a été observée. L'analyse des variations analytiques dans le groupe 1 révèle des différences très significatives entre le test VITROS® tVitD et le test CLHP-UV, avec un biais négatif marqué (-96,07 %). Dans le groupe 2, le test VITROS® tVitD fournit des valeurs différentes et inférieures à celles du test CLHP-UV.

Conclusion Le test VITROS® tVitD ne peut être utilisé en routine pour l'évaluation du statut vitaminique chez des sujets supplémentés surtout les sujets atteints d'une pathologie en relation avec le déficit en vitamine D mais il se révèle pratique et fiable pour la population relativement en bonne santé.

Mots clés : Vitamine D, hémodialyse, chimiluminescence, HPLC, Immunoessai

Abstract

Introduction Vitamin D is essential for regulating bone metabolism and maintaining bone health. In patients with chronic kidney disease undergoing haemodialysis, vitamin D deficiencies are common, necessitating an accurate assessment of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] status to initiate supplementation. The objective of this study is to evaluate the correlation and analytical differences between high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection (HPLC-UV), considered the reference method, and the VITROS® tVitD test using enhanced chemiluminescence.

Materials and Methods The study included 30 patients with chronic kidney disease on haemodialysis (group 1) and 11 healthy controls (group 2). Measurements of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] were performed using both methods: HPLC-UV and VITROS® tVitD. The results obtained were compared using Passing-Bablok regression, suitable for comparing methods in the presence of measurement errors in both variables, and Bland-Altman analysis, which evaluates the agreement between two measurement techniques. Statistical analyses were conducted using the Analyse-it® software.

Results The measurement of 25(OH)D using the VITROS® ECIQ analyser yielded values significantly higher than those obtained by HPLC-UV, including in haemodialysed patients presumed to be deficient in vitamin D, where no values below 30 ng/mL were observed. Analytical variation analysis in group 1 revealed very significant differences between the VITROS® tVitD test and the HPLC-UV test, with a marked negative bias (-96.07%). In group 2, the VITROS® tVitD test provided values that differed from and were lower than those of the HPLC-UV test.

Conclusion The VITROS® tVitD test cannot be routinely used for assessing vitamin D status in supplemented individuals, particularly those with conditions related to vitamin D deficiency. However, it proves to be practical and reliable for a relatively healthy population.

Keywords: *Vitamin D, haemodialysis, chemiluminescence, HPLC, immunoassay*

Introduction

La vitamine D joue un rôle pivot dans la régulation du métabolisme phosphocalcique, la minéralisation osseuse et la modulation des fonctions immunitaires et cardiovasculaires [1]. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC), notamment ceux sous hémodialyse, la prévalence des carences en 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] dépasse 80 %, en raison de facteurs tels que l'exposition solaire limitée, les pertes protéiques et l'altération de la hydroxylation rénale [2,3]. Ces déficits exacerbent les risques de fragilité osseuse, d'hyperparathyroïdie secondaire et de morbidité cardiovasculaire, soulignant l'importance d'une évaluation précise du statut vitaminique pour guider la supplémentation [4,5].

Bien que la chromatographie liquide à haute performance couplée à la détection ultraviolette (CLHP-UV) soit considérée comme la méthode de référence pour doser la 25(OH)D, son utilisation en routine clinique reste limitée par son coût élevé et sa complexité technique [6]. En pratique, les tests automatisés, tels que le VITROS® tVitD par chimiluminescence améliorée, sont privilégiés pour leur rapidité et leur accessibilité [7]. Cependant, des variations inter-méthodes ont été rapportées, potentiellement influencées par les différences de détection des isoformes de la vitamine D ou des métabolites inactifs, ce qui pourrait impacter la prise en charge thérapeutique des patients dialysés [8,9].

Cette étude vise à comparer la performance analytique du test VITROS® tVitD avec celle de la CLHP-UV chez des patients en IRC sous hémodialyse, en évaluant leur corrélation, leur concordance et les biais cliniquement significatifs. Les résultats pourraient éclairer les pratiques de laboratoire et optimiser les stratégies de supplémentation, alignées sur les recommandations récentes de la KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) sur la gestion des troubles minéraux et osseux dans l'IRC [10].

Matériel et méthodes

Population d'étude

Pour évaluer la corrélation entre la méthode de référence par chromatographie liquide haute performance avec détection UV (CLHP-UV) et le test VITROS® tVitD par chimiluminescence, deux cohortes distinctes ont été constituées. Le Groupe 1 comprenait 28 patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRC-T), traités par hémodialyse itérative (trois séances hebdomadaires) pendant plus de trois mois au service de néphrologie de l'hôpital Ibn Sina (CHU Annaba, Algérie). Les critères d'inclusion étaient une supplémentation en vitamine D native (cholécalférol/ergocalciférol) ou en dérivés hydroxylés (par exemple, calcitriol), tandis que les patients sous dérivés alpha-hydroxylés (par exemple, alfacalcidol) ou non dialysés étaient exclus.

Le Groupe 2 incluait 13 témoins recrutés lors de bilans biologiques de routine au service de biochimie de l'hôpital Ibn Rochd (Annaba, Algérie). Les critères d'inclusion exigeaient une fonction rénale normale (urée et créatinine sériques dans les intervalles de référence) et l'absence de supplémentation en vitamine D ou dérivés. Les patients présentant des antécédents de pathologies rénales, hépatiques ou métaboliques étaient exclus.

Collecte et préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins ont été réalisés sur tube sec (sans anticoagulant), centrifugés à $3000 \times g$ pendant 10 minutes pour isoler le sérum. Les échantillons ont été aliquotés et conservés à -80°C (réfrigérateur DAIREI) jusqu'à analyse. Les contrôles et calibrants ont été stockés à $2-8^{\circ}\text{C}$ (réfrigérateur Haier BIO-MEDICAL).

Matériels et réactifs

Les dosages de la 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] ont été réalisés en parallèle sur deux systèmes :

1. **CLHP-UV** : Système SHIMADZU Prominence-i LC-2030C équipé d'une colonne RESTEK Ultra C18 (5 μm , $250 \times 4,6$ mm) et d'un détecteur UV réglé à 265 nm.
2. **VITROS® tVitD** : Automate VITROS® ECIQ (Ortho Clinical Diagnostics) utilisant une méthode immunologique par chimiluminescence compétitive.

Les substances de référence incluaient un standard de 25(OH)D (46,5 ng/mL, Shenzhen New Industries Biomedical) et des calibrants OCD® (S1 : 12,8 ng/mL ; S2 : 126 ng/mL). Le contrôle C1 (40–75 ng/mL, OCD®) a été utilisé pour valider la précision intra-essai.

Protocole analytique

Méthode CLHP-UV

Cette méthode repose sur la séparation des isoformes 25(OH)D₂ et 25(OH)D₃ par partage entre une phase stationnaire C18 et une phase mobile composée d'acétonitrile, de méthanol et d'eau (700:290:10, v/v/v). Après ajout de 100 μL d'un mélange de triglycérides/magnésium (Tg/Mg) à 500 μL de sérum, les protéines ont été précipitées avec 500 μL d'acide trichloroacétique (TCA). Le mélange a été vortexé (30 secondes), centrifugé (14 000 tr/min, 15 minutes), puis purifié par extraction en phase solide (EPS) sur cartouche Chromabond C18. Les analytes ont été élués avec 1 mL de méthanol avant injection (100 μL) dans le système CLHP. Les conditions chromatographiques incluaient un débit de 1 mL/min, une température de colonne à 32°C et une température d'injecteur à 5°C .

Méthode VITROS® tVitD

Le test VITROS® tVitD repose sur une méthode immunologique par chimiluminescence compétitive (CLIA) permettant le dosage quantitatif de la 25-hydroxyvitamine D totale [25(OH)D] dans le sérum humain. Cette technique utilise un anticorps monoclonal spécifique et de la *vitamin D-binding protein* (VDBP) recombinante pour détecter équitablement les isoformes 25(OH)D₂ et 25(OH)D₃, indépendamment de leur affinité pour la VDBP endogène.

Etude de comparaison :

Avant analyse, les échantillons sériques ont été décongelés à température ambiante jusqu'à obtention d'une fluidité optimale. Les concentrations de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] ont été déterminées en parallèle par les méthodes CLHP-UV et VITROS® tVitD, avec réalisation de tous les dosages le même jour pour chaque appareil. La validité des résultats a été préalablement vérifiée par l'utilisation de calibrateurs et contrôles conformes aux spécifications des fabricants.

Méthodes statistiques :

Les données ont été traitées selon une approche statistique en trois phases. Premièrement, la linéarité entre les deux méthodes a été évaluée via le coefficient de corrélation de Pearson (r), mesurant la force et la direction de l'association entre les valeurs de 25(OH)D obtenues par CLHP-UV et VITROS® tVitD. Deuxièmement, une régression de Passing-Bablok, méthode non paramétrique robuste aux valeurs aberrantes, a été appliquée pour estimer la pente et l'ordonnée à l'origine de la droite de régression. Ces paramètres ont été comparés aux valeurs théoriques attendues en cas de parfaite concordance (pente = 1, ordonnée = 0), permettant de détecter des biais systématiques (décalage constant) ou proportionnels (variation dépendante de la concentration). Enfin, une analyse de Bland-Altman a quantifié les différences analytiques en calculant le biais moyen

(moyenne des écarts entre les méthodes) et les limites d'accord (écart-type $\times 1,96$), exprimées en ng/mL et en pourcentage, afin d'évaluer la variabilité cliniquement acceptable.

L'ensemble des analyses a été réalisé avec le logiciel Analyse-it® (version d'essai, intégré à Microsoft Excel), en adoptant un seuil de significativité de $p < 0,05$ pour l'interprétation des résultats.

Résultats :

Concentrations sériques de 25(OH)D

Les concentrations de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] mesurées par CLHP-UV et VITROS® tVitD dans les échantillons de patients dialysés (Groupe 1, $n = 28$) et de témoins (Groupe 2, $n = 13$) sont résumées dans le Tableau 1. Une divergence marquée entre les deux méthodes a été observée, avec des valeurs systématiquement plus élevées pour le VITROS® tVitD chez les patients (ex. P1 : 12,67 vs 57,9 ng/mL ; P26 : 3,36 vs 43,5 ng/mL). Chez les témoins, les écarts étaient moins prononcés mais persistants (ex. N1 : 14,20 vs 10,9 ng/mL ; N13 : 24,01 vs 18,6 ng/mL).

Tableau 1. Teneurs en 25(OH)D par le test HPLC-UV tVitD et le test VITROS® tVitD

N° d'éch	Concentration ng/mL (Test HPLC-UV)	Concentration ng/mL (Test VITROS®)	N° d'éch	Concentration ng/mL (Test HPLC-UV)	Concentration ng/mL (Test VITROS®)
P1	12,67	57,9	P22	9,78	45,4
P2	36,06	40,5	P23	10,45	34,1
P3	35,09	58,8	P24	11,19	17,8
P4	39,31	45,2	P25	16,44	43,1
P5	34,50	114	P26	3,36	43,5
P6	33,71	30,4	P27	4,89	66,6
P7	13,87	41,9	P28	7,49	90,2
P8	12,84	50,3	N1	14,20	10,9
P9	11,30	66,3	N2	36,46	21,8
P10	14,40	63,7	N3	29,60	25,6
P11	26,79	140	N4	30,88	25,3
P12	10,15	51,7	N5	27,41	29,5
P13	10,66	19,5	N6	28,15	16,9
P14	15,46	35,2	N7	27,19	27,3
P15	14,16	82,7	N8	31,11	61,7
P16	11,16	28,8	N9	28,61	19,8
P17	33,63	73,4	N10	30,42	25,3
P18	32,60	33,1	N11	13,95	15,6
P19	28,22	85,1	N12	31,45	8,5
P20	32,03	58,5	N13	24,01	18,6
P21	11,28	< 8		P : Patient	N : Témoin

Analyse de corrélation dans le Groupe 1

La cohorte de patients dialysés (*âge médian* : 40,5 ans ; 68 % d'hommes) comprenait 21,4 % de sujets supplémentés en vitamine D3. L'analyse de corrélation a révélé une linéarité faible entre les méthodes (coefficient de Pearson : $r = 0,259$), rejetant l'hypothèse d'une relation linéaire forte ($p < 0,05$). La régression de Passing-Bablok a montré une équation de $y(\text{VITROS}^\circledast) = 0,66x(\text{CLHP-UV}) + 41,55$, indiquant un biais

proportionnel (pente $\neq 1$) et un décalage systématique (ordonnée $\neq 0$). Bien que l'intervalle de confiance de la pente [0,33–0,98] inclue partiellement la valeur théorique de 1, l'ordonnée à l'origine [31,14–52,76] s'écarte significativement de zéro, soulignant un biais constant marqué. **(Figure 1)**

L'analyse de Bland-Altman a confirmé un biais moyen de +38,2 ng/mL en faveur du VITROS® tVitD, avec des limites d'accord larges (IC 95 % : -12,5 à +88,9 ng/mL). Ces résultats suggèrent une variabilité analytique cliniquement inacceptable entre les deux méthodes, particulièrement chez les patients dialysés présentant des concentrations basses en 25(OH)D (< 20 ng/mL). **(Figure 2)**

Regression linéaire

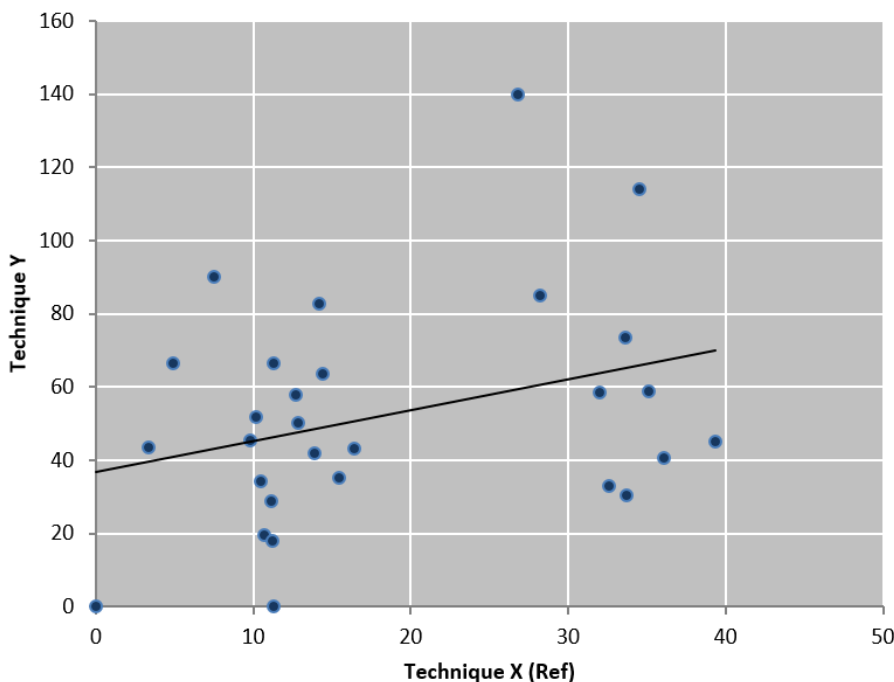
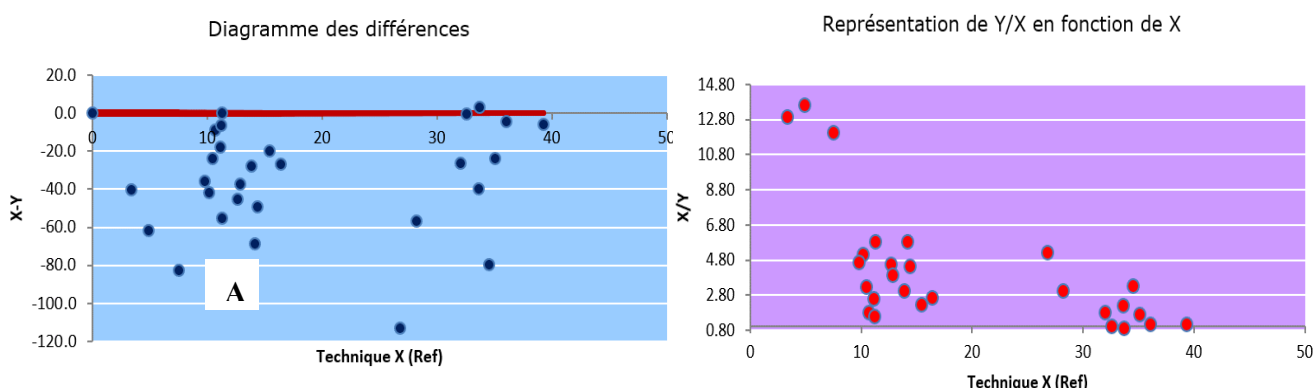


Figure 1 – Analyse de régression de Passing-Bablok (n = 28 patients dialysés)



En abscisse : les résultats de la technique de référence HPLV-UV tVitD. **A.** En ordonnée : différence entre les mesures par les deux techniques comparées (test VITROS® tVitD – test HPLV-UV tVitD).

B. En ordonnée : Rapport des mesures par les deux techniques comparées (test HPLV-UV tVitD/ test VITROS® tVitD). Les résultats sont exprimés en ng/mL.

Analyse de corrélation dans le Groupe 2 (Témoins)

L'analyse a porté sur 13 individus (44 % d'hommes, 56 % de femmes), âgés de 27 à 70 ans (âge médian : 74 ans), présentant une fonction rénale normale et aucun antécédent de supplémentation en vitamine D native ou dérivés hydroxylés.

L'analyse de corrélation entre les méthodes CLHP-UV et VITROS® tVitD a été réalisée à l'aide d'une régression de Passing-Bablok, aboutissant à l'équation suivante :

$$y(\text{VITROS}^{\circledR}) = 1,20 \times x(\text{CLHP-UV}) - 8,24$$

où y et x représentent respectivement les concentrations mesurées par VITROS® et CLHP-UV. L'ordonnée à l'origine (-8,24 ng/mL) n'a pas montré de différence systématique significative, son intervalle de confiance à 95 % incluant la valeur zéro ($p > 0,05$). De même, la pente de 1,20, dont l'intervalle de confiance englobe la valeur théorique de 1, écarte l'hypothèse d'un biais proportionnel cliniquement pertinent. **(Figure 3)**

Le coefficient de corrélation de Pearson ($r = 0,730$) indique une association linéaire modérée entre les deux méthodes.

Ces résultats contrastent fortement avec ceux observés chez les patients dialysés, où des écarts analytiques marqués ont été identifiés. L'absence de biais significatif chez les témoins suggère que les divergences observées dans le Groupe 1 pourraient être liées à des facteurs spécifiques à l'insuffisance rénale chronique, tels que l'accumulation de métabolites interférents, une altération de la liaison à la *vitamin D-binding protein* (VDBP), ou des variations de la matrice sérique chez les patients urémiques.

L'analyse de Bland-Altman, illustrée par la **Figure 4**, a permis de quantifier la concordance entre les méthodes CLHP-UV et VITROS® tVitD dans le Groupe 2 (témoins). La différence moyenne entre les deux techniques s'élève à **-2,75 ng/mL**, indiquant une légère sous-estimation systématique du VITROS® par rapport à la méthode de référence. L'écart-type des différences, calculé à **8,54 %**, reflète une dispersion modérée des données autour du biais moyen.

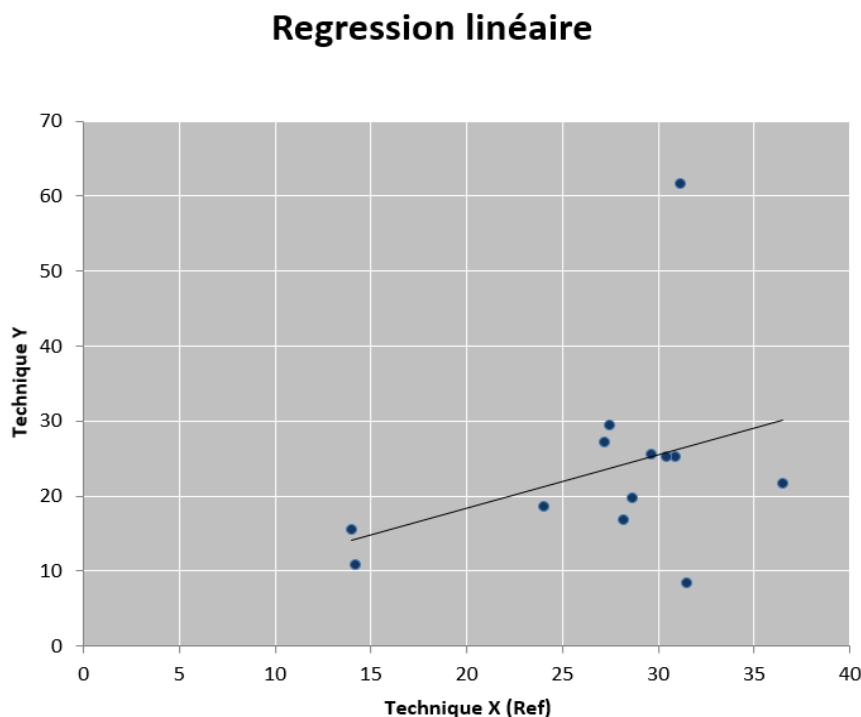
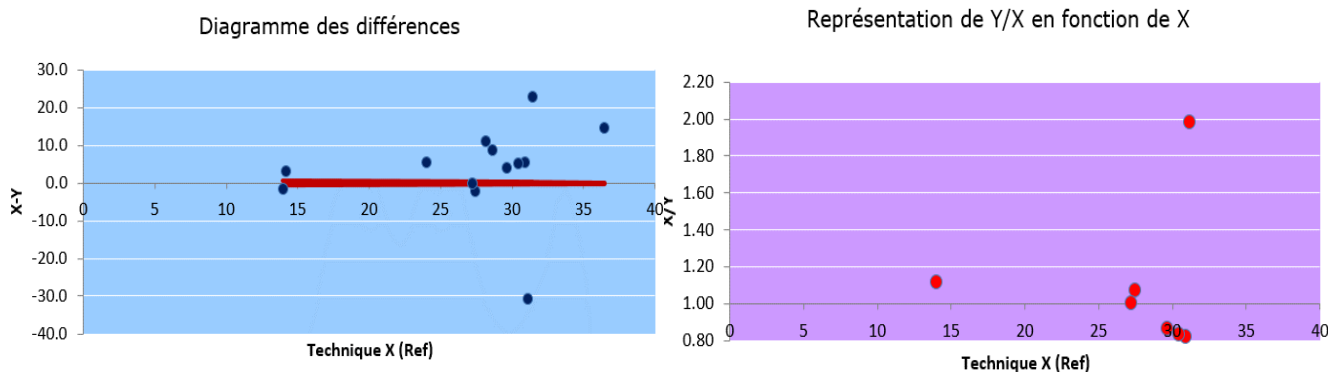


Figure 3. Analyse selon Passing-Bablok à partir de sérums de 13 patients.



En abscisse : les résultats de la technique de différence HPLV-UV tVitD. **A.** En ordonnée : différence entre les mesures par les deux techniques comparées (test VITROS® tVitD - HPLV-UV tVitD). **B.** en ordonnée : Rapport des mesures par les deux techniques comparées (HPLV-UV tVitD/ test VITROS® tVitD). Les résultats sont exprimés en ng/mL

Discussion :

Les méthodes immunologiques de dosage de la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), bien que largement utilisées en routine pour leur rapidité et leur automatisation, présentent plusieurs limites analytiques. Malgré des améliorations récentes et des efforts de standardisation, des écarts notables persistent entre les concentrations mesurées par immunoessai et celles obtenues par des méthodes de référence chromatographiques (HPLC ou LC-MS/MS) [11]. Ces écarts s'expliquent en partie par un manque de spécificité absolue des anticorps utilisés : par exemple, certains immunoessais reconnaissent incomplètement la 25(OH)D₂, avec une réactivité croisée pouvant être inférieure à 50% pour ce métabolite, entraînant une sous-estimation du taux total en cas de supplémentation en ergocalciférol [12]. À l'inverse, de nombreux immunoessais présentent une réactivité croisée quasi-intégrale avec le 24,25-dihydroxyvitamine D, principal produit de dégradation du 25(OH)D, ce qui peut conduire à une surestimation légère des résultats in vitro par inclusion de ce métabolite [13]. Par ailleurs, l'étape de dissociation de la 25(OH)D de sa protéine porteuse (vitamin D binding protein, VDBP) dans les protocoles immunologiques peut être incomplète : il a été démontré que les erreurs de mesure des immunoessais sont corrélées au taux de VDBP circulant, suggérant qu'une fraction de 25(OH)D demeure liée et donc non détectée lorsque la VDBP est élevée [14]. Enfin, des effets de matrice peuvent altérer la fiabilité des immunoessais chez certaines populations de patients. En particulier, l'« environnement urémique » des patients insuffisants rénaux (accumulation de composés urémiques, perturbations du pH, etc.) est susceptible d'interférer avec la réaction immunologique et de modifier la réponse des anticorps, entraînant des biais propres à ces matrices complexes [15]. Ces différentes limitations expliquent que les dosages immunologiques de 25(OH)D peuvent manquer de justesse chez des patients présentant des profils biologiques non standards, comparativement aux méthodes chromatographiques considérées comme références.

Nos résultats chez les patients hémodialysés confirment que la méthode de dosage peut influencer de manière significative l'évaluation du statut en vitamine D. Dans notre étude fusionnée, le dosage immunologique automatisé VITROS® tVitD tend à fournir des concentrations sériques de 25(OH)D différentes de celles mesurées par HPLC-UV, avec à la clé des discordances de classification du statut vitaminique D (insuffisance/déficit) entre les deux techniques. Ce constat est en accord avec de nombreuses données de la littérature. D'une part, plusieurs travaux ont rapporté un biais négatif des immunoessais chez les patients insuffisants rénaux : les valeurs de 25(OH)D obtenues par immunoanalyse sont fréquemment plus faibles que

celles mesurées par LC-MS/MS, particulièrement chez les sujets en stade terminal d'insuffisance rénale [16]. Cavalier et al. ont notamment montré que, même après une re-standardisation des calibrants sur la méthode de référence, un écart systématique persiste pour les sérums de patients hémodialysés comparés aux sujets standards [15]. D'autre part, la comparaison de différentes méthodes sur une même population illustre l'ampleur de ces divergences : dans une étude de concordance, seulement 65 à 83% des patients ont été classés dans la même catégorie de statut vitaminique D selon qu'on utilise l'une ou l'autre des méthodes disponibles, ce qui souligne le risque de divergences cliniquement significatives d'une méthode à l'autre [17][18]. Plus spécifiquement, chez les patients atteints de maladie rénale chronique, Machado et al. ont mis en évidence que la prévalence de l'hypovitaminose D variait fortement selon le type d'immunodosage utilisé, et que le désaccord entre deux méthodes augmentait à mesure que le taux de filtration glomérulaire diminuait [17]. Ainsi, l'impact du profil physiopathologique des patients (ici l'IRC terminale) sur les performances relatives des méthodes de dosage rejoint les observations antérieures et doit être pris en compte dans l'interprétation des résultats [16][17]. Notre étude s'inscrit donc dans le prolongement de ces publications, en soulignant qu'un même échantillon de patient dialysé peut être interprété différemment selon la technique de dosage utilisée, ce qui concorde globalement avec les tendances rapportées dans la littérature récente.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer les écarts constatés entre le dosage immunologique VITROS® tVitD et la méthode HPLC-UV chez les patients hémodialysés. Premièrement, la matrice urémique propre aux patients en insuffisance rénale terminale peut altérer les mesures immunologiques. L'accumulation de toxines urémiques (telles que l'urée, le p-cresol, etc.) et les perturbations métaboliques associées à l'urémie sont susceptibles d'interférer avec les anticorps ou les étapes enzymatiques du dosage immunochimique, menant à une sous-estimation des résultats par rapport à la chromatographie [15][16]. Deuxièmement, la modification du métabolisme de la vitamine D en situation d'IRC pourrait contribuer aux discordances. En effet, l'activité réduite de la 24-hydroxylase rénale dans l'IRC entraîne une diminution marquée du taux circulant de 24,25(OH)₂D, métabolite inactif normalement présent en proportion non négligeable [19]. Or, comme mentionné, les immunoessais totalisent en partie ce métabolite dans le résultat de 25(OH)D. Chez un patient urémique, la baisse de 24,25(OH)₂D (témoignant d'un « catabolisme vitaminique D stagnant » [19]) conduit à un manque de signal cross-réactif pour l'anticorps, pouvant se traduire par un résultat immunologique plus faible qu'attendu vis-à-vis de la concentration réelle de 25(OH)D (que la HPLC mesure spécifiquement). Troisièmement, des variations de la VDBP et de l'albumine, fréquentes chez les patients chroniques, peuvent moduler la fraction libre de 25(OH)D et l'efficacité de son extraction par les réactifs. Les patients hémodialysés présentent souvent une inflammation chronique et des désordres nutritionnels modérés pouvant abaisser les taux de VDBP et d'albumine. Une VDBP moins abondante pourrait théoriquement augmenter la part de 25(OH)D libre, rendant celle-ci plus accessible aux anticorps – à l'inverse, des niveaux élevés de VDBP (par exemple chez un sujet non urémique) ont été associés à une moindre récupération de 25(OH)D par les immunoessais classiques [14]. Ainsi, l'équilibre différent entre 25(OH)D liée et libre dans l'IRC avancée pourrait créer des conditions de mesure distinctes de celles des sujets sains utilisés pour le calibrage des tests, contribuant aux écarts observés. Enfin, on ne peut exclure l'impact d'éventuelles interférences médicamenteuses ou analytiques propres aux patients dialysés. Ces patients reçoivent fréquemment des analogues actifs de la vitamine D (calcitriol, paricalcitol) ou d'autres traitements (chélateurs de phosphate, fortes doses de vitamine D₃) susceptibles d'influencer le bilan vitaminique D. Bien que les immunoessais de 25(OH)D soient conçus pour être spécifiques et ne pas réagir aux formes 1,25(OH)₂D, la polypharmacie et les anticorps hétérophiles présents chez certains patients pourraient, dans de rares cas, perturber le dosage immunologique. L'ensemble de ces facteurs – effet de matrice, altérations métaboliques (24,25(OH)₂D), variations de la VDBP et interférences potentielles – fournit un cadre explicatif aux divergences méthodologiques constatées entre HPLC et immunoessai chez les sujets hémodialysés.

Du fait de ces divergences analytiques, les implications cliniques sont importantes. D'une part, un risque de mauvaise classification du statut en vitamine D existe selon la méthode utilisée : un patient pourrait être considéré à tort comme carencé par un immunoessai alors que son taux réel (mesuré par HPLC/LC-MS) se situerait en limite supérieure d'insuffisance, et inversement. Machado et al. ont souligné que ce phénomène peut conduire à des prescriptions inappropriées de supplémentation en vitamine D chez les patients IRC, simplement dues à une variabilité inter-méthodes et non à une différence biologique réelle [17]. Il est donc crucial que le clinicien interprète les résultats de 25(OH)D en connaissance de la méthode de dosage utilisée [14]. Chez le patient hémodialysé, en particulier, la prudence est de mise pour ne pas sur-interpréter un résultat légèrement en dessous du seuil souhaité lorsque celui-ci provient d'un immunodosage automatisé. D'autre part, afin d'améliorer la prise en charge, il est recommandé de standardiser autant que possible la méthode de suivi pour un même patient. Si le 25(OH)D d'un patient dialysé est suivi dans le temps, il convient d'utiliser la même technique de dosage à chaque contrôle (ou de calibrer les méthodes entre elles) pour éviter des fluctuations artificielles liées au changement de procédé plutôt qu'à l'état du patient. Idéalement, pour les populations à profil biologique altéré (telles que les dialysés, les femmes enceintes, les patients de réanimation...), le recours à une méthode de référence chromatographique devrait être envisagé lorsque cela est faisable, notamment pour confirmer une carence sévère ou en cas de discordance avec les données cliniques [15]. En pratique courante, si seul le dosage immunologique est disponible, il peut être utile d'adapter les décisions cliniques aux biais connus de ce dosage chez les patients urémiques. Ainsi, certains auteurs suggèrent de viser une concentration de 25(OH)D un peu plus élevée que le seuil minimal recommandé lorsqu'elle est mesurée par immunoessai chez un dialysé, afin de compenser un éventuel sous-dosage méthodologique [16]. À l'inverse, une valeur de 25(OH)D légèrement supranormale obtenue par immunoessai devrait inciter à la prudence avant de conclure à un statut suffisant, compte tenu des possibles interférences positives. Enfin, la communauté scientifique encourage la poursuite des efforts de standardisation des dosages de la vitamine D (programme VDSP, matériaux de référence calibrés sur le NIST, etc.) afin de réduire les écarts entre méthodes [11].

Conclusion

Chez les patients dialysés, le test immunologique a montré une sous-estimation systématique des concentrations en 25(OH)D par rapport à la méthode chromatographique, confirmant l'impact des effets de matrice urémique et des variations de la VDBP sur la fiabilité des résultats.

La méthode HPLC-UV s'est révélée plus précise et spécifique, permettant une évaluation fiable du statut vitamérique D et une meilleure classification des patients en fonction des seuils cliniques. En revanche, bien que l'immunoessai VITROS® tVitD soit adapté pour l'évaluation du statut vitamérique dans la population générale, son utilisation chez les patients à profil biologique altéré, notamment en hémodialyse, doit être interprétée avec prudence. Ces résultats soulignent l'importance du choix méthodologique dans l'interprétation des taux de 25(OH)D, en particulier dans des populations à risque. Lorsque cela est possible, l'utilisation de méthodes. Une harmonisation accrue des techniques de dosage, ainsi qu'une collaboration étroite entre biologistes et cliniciens, apparaît indispensable pour améliorer la fiabilité des évaluations et adapter au mieux la stratégie de supplémentation en vitamine D.

Déclaration de conflit d'intérêt : aucun

Références bibliographiques

1. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect*. 2021;10(2):R27-R43. doi:10.1530/EC-20-0434.

2. Bikle DD, Schwartz J. Vitamin D binding protein, total and free vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions. *Front Endocrinol.* 2020;10:317. doi:10.3389/fendo.2019.00317.
3. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients.* 2017;9(4):328. doi:10.3390/nu9040328.
4. Marckmann P, Agerskov H, Thinesh Kumar S, et al. Randomized controlled trial of cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients with hypovitaminosis D. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(3):447-456. doi:10.1093/ndt/gfab258.
5. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what’s changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017;92(1):26-36. doi:10.1016/j.kint.2017.04.006.
6. Carter GD. Accuracy of 25-hydroxyvitamin D assays: confronting the issues. *Curr Drug Targets.* 2021;22(1):15-22. doi:10.2174/1389450121999201202110303.
7. Farrell CJ, Martin S, McWhinney B, et al. State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. *Clin Chem.* 2012;58(3):531-542. doi:10.1373/clinchem.2011.172155.
8. Heijboer AC, Blankenstein MA, Kema IP, Buijs MM. Accuracy of 6 automated 25-hydroxyvitamin D assays: mind your 3-epi! *Clin Chem.* 2012;58(6):996-1004. doi:10.1373/clinchem.2011.176545.
9. Dirks NF, Ackermans MT, Lips P, et al. The when, what & how of measuring vitamin D metabolism in clinical medicine. *Nutrients.* 2018;10(4):482. doi:10.3390/nu10040482.
10. KDIGO 2023 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2023;104(1S):S1-S127. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018.
11. Heijboer AC, Blankenstein MA, Kema IP, Buijs MM. Accuracy of six routine 25-hydroxyvitamin D assays: influence of vitamin D binding protein concentration. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(5): 799-806. doi:10.1515/CCLM.2011.796.
12. Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids.* 2010;75(7): 477-488. doi:10.1016/j.steroids.2010.02.012.
13. Depreter B, Heijboer AC, Delanghe JR, Taes YE. Accuracy of three automated 25-hydroxyvitamin D assays in hemodialysis patients. *Clin Chim Acta.* 2013;415: 255-260. doi:10.1016/j.cca.2012.10.062.
14. Cavalier E, Wallace AM, Knox S, Mistretta VI, Cormier C, Souberbielle JC. Serum Vitamin D measurement may not reflect vitamin D status in patients with altered binding protein concentrations. *Endocr Connect.* 2016;5(2): R39–R46. doi:10.1530/EC-16-0008.
15. Binkley N, Sempos CT; Vitamin D Standardization Program (VDSP). Standardizing vitamin D assays: the way forward. *J Bone Miner Res.* 2014;29(8): 1709-1714. doi:10.1002/jbmr.2252.
16. Janssen MJW, Wielders JPM, Bekker CC, Boesten JJ, Buijs MM, Heijboer AC. Multicenter comparison study of current methods for 25-hydroxyvitamin D measurements in relation to the Vitamin D Standardization Program (VDSP) criteria. *Clin Chim Acta.* 2012;417: 47-53. doi:10.1016/j.cca.2012.01.007.
17. Machado M, Furlanetto TW, Chula DC, Marcadenti A. Variability between methods for 25-hydroxyvitamin D assessment and implications for prevalence of hypovitaminosis D. *Clin Nutr ESPEN.* 2020;38: 120-125. doi:10.1016/j.clnesp.2020.04.013.
18. Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H, Niederau C. Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography–tandem mass spectrometry as a reference. *Ann Clin Biochem.* 2008;45(Pt 2): 153-159. doi:10.1258/acb.2007.007129.
19. Bouillon R, Jones K, Schoenmakers I. Vitamin D-binding protein: a historic overview. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10: 910. doi:10.3389/fendo.2019.00910.

Article original

Dépistage des thrombopénies immunologiques de l'enfant par cytométrie en flux
Flow Cytometry Screening for Immune Thrombocytopenia in the Pediatric Population**R.ZOUITEN¹, M.BRAHIMI², M.EI HORRI³, H.RAMDANI¹, O.BOUHEBILA⁴, O.CHABI⁴**

1- Hôpital mère et enfant de l'armée, Beni Messous, Alger.

2- Laboratoire d'hématologie, EHU 1^{er} Novembre, Oran.

3- Hôpital Militaire Universitaire Spécialisé (CORFA), Staouali, Alger.

4- Université des sciences de la santé, faculté de pharmacie, Alger.

Résumé : Introduction : Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une maladie auto-immune acquise caractérisée par une faible numération plaquettaire ($< 100\ 000/\text{mm}^3$) due à une destruction des plaquettes médiée par des "auto- anticorps". La cytométrie en flux peut être utilisée comme outil diagnostique permettant de mieux comprendre l'étiologie immunitaire de la maladie, si elle est simplifiée et standardisée. Cette étude est une continuité aux travaux réalisés par Pr.Zouiten en 2021; dont l'objectif est d'évaluer les performances de la cytométrie en flux dans le diagnostic de PTI pédiatrique.

Matériel et méthode : Il s'agit une étude cas-témoin transversale menée sur 31 témoins sains, 5 témoins thrombopéniques et 38 patients PTI pour évaluer le taux des PAIg par deux méthodes (directe et indirecte). Les MFI IgG et IgM obtenues ont servi à la réalisation d'une courbe ROC et la fixation es valeurs seuils.

Résultats : La méthode directe a révélé une spécificité de 75% et une sensibilité de 77,77% avec une prédominance de positivité en IgM , la même chose était trouvée par la méthode indirecte mais avec une sensibilité de 82,35% et une spécificité de 84,21%.

Conclusion : La cytométrie en flux optimisée a montré de bonnes performances de détection de PAIg, compatibles avec la littérature et l'étude de référence malgré quelques différences techniques et méthodologiques, elle présente donc une réelle possibilité de standardisation inter-laboratoire.

Mots clés : Anticorps anti-plaquette, purpura thrombopénique immunologique, cytométrie en flux, PAIg, thrombocytopenie immunitaire.

Abstract: Introduction: Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is an acquired autoimmune disease characterized by a low platelet count ($<100,000/\text{mm}^3$) due to platelet destruction mediated by "autoantibodies." Flow cytometry can be used as a diagnostic tool to better understand the immune etiology of the disease if it is simplified and standardized. This study is a continuation of the work carried out by Pr. Zouiten in 2021, with the objective of evaluating the performance of flow cytometry in the diagnosis of pediatric ITP.

Material and methods: This is a cross-sectional case-control study conducted on 31 healthy controls, 5 thrombocytopenic controls, and 38 ITP patients to evaluate the PAIg level using two methods: direct and indirect. The obtained IgG and IgM MFI (Mean Fluorescence Intensity) values were used to create ROC curves and establish cut-off values.

Results: The direct method revealed a specificity of 75% and a sensitivity of 77.77%, with a predominance of IgM positivity. The same finding was observed with the indirect method, but with a sensitivity of 82.35% and a specificity of 84.21%.

Conclusion: The optimized flow cytometry assay showed good performance for PAIg detection, which is consistent with the literature and the reference study despite some technical and methodological differences. It therefore presents a real possibility for inter-laboratory standardization.

Keywords: Anti-platelet antibody, immune thrombocytopenic purpura, flow cytometry, PAIg, immune thrombocytopenia.

Introduction :

La thrombopénie immunologique (PTI) est une maladie auto-immune bénigne du sang, caractérisée par une association d'une destruction périphérique des plaquettes normales et une insuffisance de leur production médullaire, entraînant une diminution de leur nombre et un risque hémorragique de gravité variable selon la sévérité de la thrombopénie [1][2].

Le PTI est diagnostiqué par élimination d'autres causes de thrombocytopenie à l'aide des examens cliniques, biologiques et thérapeutiques. Cette méthode diagnostique est complexe, aggravée par l'hétérogénéité de la maladie et les examens inclus sont parfois invasifs, coûteux et très longs, ce qui complique son identification avec certitude[3]. Plusieurs méthodes ont été développées pour la mise en évidence des anticorps antiplaquettes, telles que l'ELISA, la MAIPA et le RIA. Bien que très spécifiques, ces techniques sont lourdes, longues à mettre en oeuvre et peu sensibles, ce qui justifie leur absence dans les guidelines actuelles d'ASH[4] et BSH[5], Néanmoins les sociétés asiatiques savantes plaident pour l'intégration de ces tests dans la démarche diagnostique.

La cytométrie en flux (CMF) est largement répandue grâce à ses nombreux avantages : simple, rapide, peu coûteuse et réalisable même en cas de thrombopénie sévère ou lorsque le volume d'échantillon sanguin est limité [6]. Cependant elle n'est pas encore validée comme outil de diagnostic à cause de sa faible spécificité liée à son incapacité de différencier entre les PAIg (*platelet associated immunoglobulin*) pathologiques des PAIg non pathologiques [7]. Compte tenu de cela et afin d'établir la sensibilité et la spécificité, et valider la détection des PAIg par CMF chez une population pédiatrique, notre étude a pour objectif d'optimiser cette technique de recherche des anticorps antiplaquettes d'isotype IgG et IgM soit fixés directement sur les plaquettes du patient ou bien libre dans le plasma, et en suite d'évaluer ses performances diagnostiques dans le PTI.

Matériels et méthodes :

I. Population et type d'étude :

Il s'agit d'une étude cas-témoin transversale menée sur une période de 6 mois ; de décembre 2024 jusqu'à mai 2025 au niveau de l'hôpital mère et enfant de l'armée. Notre population a été répartie en trois groupes : un groupe présentant les patients atteints de PTI (selon les critères de diagnostic d'ASH 2019), et deux groupes témoins. Le premier était des témoins sains indemnes de toute pathologie ; le second était des patients présentant une thrombopénie d'origine non immunologique.

II. Appareillage et réactifs :

- Cytomètre en flux BD FACSLyric™
- PBS: BD™ CellWASH, Lot N°1919802828, REF 349524.
- Solution de lavage: PBS/EDTA 1%.
- Goat F(ab')₂ Anti-Human IgG R-PE, Invitrogen™, Ref H10104.
- Goat F(ab')₂ Anti-Human IgM R-FITC, Invitrogen™, Ref H15101.
- Anti-Human CD42b, eBioscience™, Ref 25-0429-42.

III. Recueil et préparation des échantillons :

Les échantillons sanguins ont été collectés sur des tubes EDTA-K3. Une première centrifugation à faible vitesse (1100 tr/min) pendant 10 mins, permettant d'obtenir le plasma riche en plaquettes (PRP), qui est ensuite centrifugé à une forte vitesse (2700 tr/min) pendant 5 mins, conduisant à l'obtention d'un culot plaquettaire utilisé pour la méthode directe, et un surnageant constitué de plasma pauvre en plaquettes (PPP) destiné pour la méthode indirecte. Le PPP soit conservé à -20°C ou bien utilisé immédiatement pour la recherche des anticorps antiplaquettes solubles, tandis que le culot plaquettaire était soumis à des lavages dont le nombre diffère selon la méthode.

IV. Analyse cytométrique :

Les données ont été obtenues par le cytomètre BD FACSLyric™ sur le logiciel BD FACSuite software, ensuite elles ont été analysées par le logiciel Kaluza Analysis Software version 2.3.1(Beckman Coulter licence d'évaluation gratuite).

Le nombre de plaquettes analysées dans le « gate » final était de 9000 à 10.000 pour les témoins sains, et 1000 au minimum pour les patients sévèrement thrombopéniques, les résultats sont exprimés en MFI (intensité moyenne de fluorescence) obtenue pour l'IgG et l'IgM.

V. Evaluation des performances du test :

Les performances du test ont été évaluées à la base des critères intrinsèques et extrinsèques. Les critères intrinsèques incluant la sensibilité et la spécificité ; calculées à l'aide d'une courbe ROC et la valeur seuil qu'elle offre. Les critères extrinsèques incluant les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) et les rapports de vraisemblance (LR+,LR-).

Résultats :

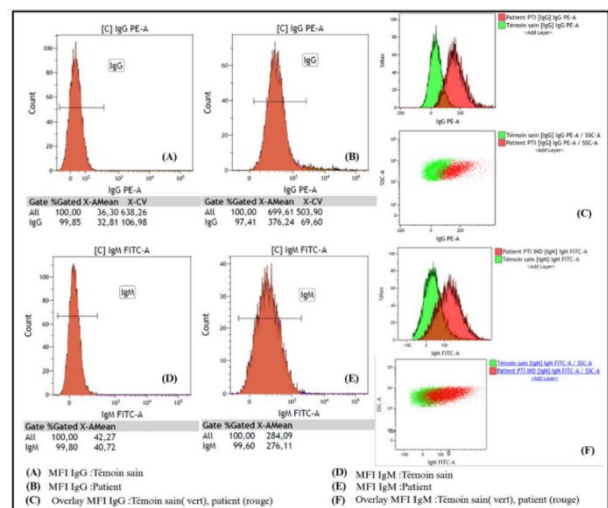
VI. Description de la population étudiée :

L'étude a inclus un total de (74) échantillons : (31) témoins sains, (38) patients PTI et cinq témoins thrombopéniques ; Parmi ces derniers, quatre sont atteints d'hémopathies malignes (Leucémies aiguës) et un d'une insuffisance hépatocellulaire.

Les témoins sains inclus dans les deux méthodes (n=27 pour la méthode directe et n=16 pour la méthode indirecte), étaient des sujets de bonne santé indemnes de toutes pathologies avec une numération plaquettaire normale [150-450 G/l].

VII. Comparaison des MFI IgG et IgM patient/témoin

La figure ci-dessous (**Figure 1**) illustre la comparaison des intensités moyennes de fluorescence (MFI) des IgG et IgM d'un témoin sain et d'un patient atteint de PTI par méthode directe.



VIII. Détermination des valeurs intrinsèques du test

Les courbes ROC **Figure 2** ont été tracées sur la base des valeurs des MFI des IgG et des IgM des témoins (sains et thrombopéniques) et des patients. Les valeurs seuils choisies sont 102,96 pour IgG et 99,18 pour IgM. A ces seuils, pour la combinaison MFI IgG/IgM dans la méthode directe, la sensibilité était de 77,77% avec une spécificité de 75%.

Pour la méthode indirecte, la sensibilité était de 82,35% avec une spécificité de 84,21%.

Tableau 1: Taux d'expression des différents isotopes

Méthode	Paramètre	% de positivité	% de cumulé
Directe	IgG seul	22,22	22,22
	IgM seul	33,33	55,55
	IgG+IgM	22,22	77,77
Indirecte	IgG seul	11,76	11,76
	IgM seul	32,35	44,29
	IgG+IgM	38,23	82,35

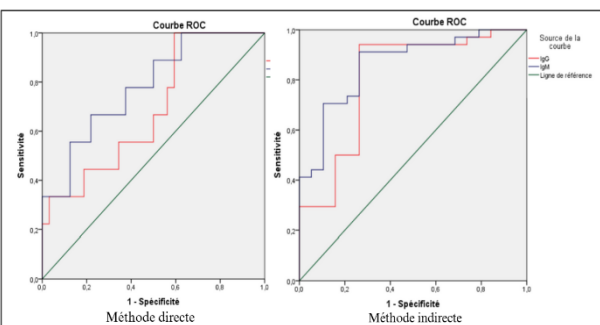


Figure 1: Courbes ROC PAIg Directe et indirecte. Les AUCs de la méthode directe (IgG:0,688, IgM:0,781) ont été modérées tandis que celle de la méthode indirecte ont été plus élevées avec des valeurs des IgG:0,805 et des IgM: 0,861.

IX. Détermination des valeurs extrinsèque du test:

le LR+ de la méthode directe était 3,11[1,55-6,23] et le LR- à 0,30[1,55-6,23] tandis que la méthode indirecte a montré un LR+ de 5,22[1,83-15] et un LR- à 0,21[0,10-0,44].

La VPP de la méthode directe à 47% [30%-64%] et celle de la méthode indirecte à 90% [77%-96%].

Discussion :

La thrombocytopénie immunitaire est une maladie auto-immune acquise caractérisée par une diminution du nombre des plaquettes consécutive à leur destruction accélérée médiée par des auto anticorps anti-plaquettaires[8]. Des tests de détection des PAIg sont de plus en plus utilisés comme outil de diagnostic de PTI et pour surveiller la réponse des patients pendant le traitement [9-10]. Dans cette présente étude, les performances globales de la CMF ont été évalués, en suivant un protocole optimisé en 2021 au niveau du laboratoire de l'hôpital militaire de Constantine (HMRUC) [1]

Un total de Soixante- quatorze (74) échantillons a été inclus dans l'étude, parmi eux trente et un (31) sont des témoins sains répartis en (n=27) pour la méthode directe et (n=16) pour l'indirecte. Cette limitation pour la méthode indirecte est expliquée d'une part par l'exigence que ces témoins doivent être impérativement du groupe O afin d'éviter toute interférence liée aux antigènes A et B exprimés par les plaquettes, d'autre part, la méthode directe a été lancée en premier mobilisant davantage de temps et de ressources.

Les patients PTI ont été sélectionnés selon les guidelines de l'ASH, il s'agissait d'une population pédiatrique avec une moyenne d'âge de 5,31ans pour la méthode directe et 6,64 ans pour la méthode indirecte.

La comparaison des MFI IgG et IgM par la superposition des histogrammes d'un témoin et ceux d'un patient positif en IgG et l'autre positifs en IgM (figure 1), a montré une différence nette au niveau des intensités des MFI, ce qui signifie que les patients ont une fixation plus importante des anticorps secondaires ; cohérent avec la présence d'anticorps antiplaquettes dans le PTI. Cette distinction visuelle renforce la capacité du test à différencier les patients atteints de PTI des témoins.

Les résultats des MFI des témoins sains et thrombopéniques et celles des patients ont été utilisés pour tracer des courbes ROC (**Figure 2**), et déterminer les valeurs seuils permettant d'améliorer à la fois la sensibilité et la spécificité de diagnostic du PTI. En tenant compte que les AUCs de la méthode directe étaient modérés (IgG:0,688, IgM:0,781) indiquant des performances diagnostiques acceptables, tandis que celles de la méthode indirecte étaient proches de 1 (IgG: 0,805 ,IgM:0,861) indiquant une meilleure performance. La méthode directe a été effectuée sur le culot plaquettaire de 9 enfants PTI présentant un taux moyen de plaquettes de 25,44 G/L. La sensibilité de la combinaison IgG/IgM était de 77,77% avec une spécificité de 75% corrélant avec l'étude de Hee Jin Huh et al (2009)[11]. La méthode indirecte était appliquée sur le sérum de 34 patients (29 étaient congelés) présentant un taux moyen de plaquettes de 26,26 G/L, la combinaison IgG/IgM a permis d'atteindre une sensibilité de 82,35% et une spécificité de 84,21% comparable à celle rapportée par l'étude de Aaron Tomer (2006) [12].

Des différences de sensibilité de détection sont observées entre les deux méthodes. Pour la méthode directe, le petit nombre de patient (n=9), réduisant la stabilité de la courbe ROC et donc la précision des seuils, justifiant également la faible sensibilité obtenue. En revanche, pour la méthode indirecte le nombre de patient (n=34) a permis une meilleure stabilité de la courbe ROC et ainsi une identification plus précise des seuils. La meilleure sensibilité obtenue pour les IgM (70,5%) par rapport à celle d'IgG (50%) peut s'expliquer par le profil immunitaire des enfants, d'autant plus qu'il a été déjà démontré que le PTI infantile est principalement médié par les IgM[13](32,35% des patients ont exprimé uniquement des IgM (**Tableau 1**).

Cette étude est une poursuite aux travaux réalisés par Pr.Zouiten en 2021 à Constantine, dont la population d'étude a inclus (n=204) témoins (n=162 sains et n=42 thrombopéniques) et (n=102) patients PTI à moyenne d'âge de 30 ans sur un autre cytomètre et par d'autres réactifs. La méthode directe a montré une sensibilité de 84,3% et une spécificité de 95,5%. Quant à la méthode indirecte elle présentait une sensibilité de 81,8% et une spécificité de 84%. Les différences observées des valeurs seuils, sensibilités et spécificités obtenues par notre étude et celles obtenues dans l'étude de référence peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs méthodologiques. D'abord, la taille des populations étudiées diffère considérablement, influençant le traçage

des courbes ROC et par la suite les choix des valeurs seuil. De plus, notre population d'étude était exclusivement pédiatrique, dans laquelle a été précédemment noté que le PTI aiguë, est principalement médié par les IgM, contrairement au PTI chronique de l'adulte, cette particularité immunologique peut également influencer les résultats. Par ailleurs, notre étude a apporté certaines améliorations au protocole initial. En effet, il a été simplifié par réduction du nombre de lavage et afin d'éviter la perte cellulaire sans altérer le marquage. En outre on a opté à un marquage multiparamétrique dans un seul tube en utilisant des anticorps couplés aux fluorochromes différents, simplifiant donc la manipulation et permettant un gain de temps et limitant les erreurs potentielles liés à l'utilisation de plusieurs tubes. Les résultats obtenus démontrent que la technique de CMF optimisée pour l'évaluation des taux des PAIg a une sensibilité et une spécificité excellente et devrait faciliter le diagnostic des thrombocytopenies immunitaire et permettre le suivi des patients pour déterminer la rémission immunitaire.

Conclusion : Le purpura thrombopénique immunologique est un désordre impliquant des auto-anticorps anti-plaquettes, entraînant leur destruction. Afin de faciliter la détermination de ces auto-anticorps, un dépistage par cytométrie de flux a été développé, c'est une technique sensible, simple, rapide et peu coûteuse. L'application de la CMF optimisée a montré une sensibilité et une spécificité globalement satisfaisantes, avec une concordance des résultats aux données de la littérature et ceux de l'étude de référence, malgré certaines différences liées aux populations étudiées et aux cytomètres utilisés ; prouvant un potentiel réel vers une harmonisation de la technique entre les laboratoires.

Références :

1. Zouiten R, BRAHIMI M. Recherche des anticorps antiplaquettes par cytométrie en flux chez les patients présentant une thrombopénie immunologique [Internet]. université de constantine3 salah boubnider; 2023.
2. Deshayes S, Godeau B. Thrombopénies. EMC - Traité de Médecine Akos 2018;13(2):1-11 [Article 4-0080]. CrossRef Listing Deleted DOIs [Internet]. 2000 [cité 28 juin 2025];
3. González-López TJ, Newland A, Provan D. Current Concepts in the Diagnosis and Management of Adult Primary Immune Thrombocytopenia: Our Personal View. *Medicina (Mex)*. 21 avr 2023;59(4):815. 5.
4. Neunert C, et al. **American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia.** *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-3866.
5. Provan D, et al. **Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia.** *Blood Adv*. 2019;3(22):3780-3817.
6. Teraz-Orosz A, Cooper N, Crawley JTB, Salles-Crawley II. Detection of anti-platelet antibodies in immune thrombocytopenia by flow cytometry. *Br J Haematol*. mars 2019;184(5):844-7. 12.
7. Nielsen OH, Tuckuviene R, Nielsen KR, Rosthøj S. Flow cytometric measurement of platelet-associated immunoglobulin in children with newly diagnosed Immune Thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. avr 2016;96(4):397-403. 15.
8. Curtis BR, McFarland JG. Detection and identification of platelet antibodies and antigens in the clinical laboratory. *Immunohematology*. 2009;25(3):125-35. 17.
9. Romero-Guzmán LT, López-Karpovitch X, Paredes R, Barrales-Benitez O, Piedras J. Detection of platelet-associated immunoglobulins by flow cytometry for the diagnosis of immune thrombocytopenia: a prospective study and critical review. *Haematologica*. juin 2000;85(6):627-31. 8.
10. Kelton JG, Vrbensky JR, Arnold DM. How do we diagnose immune thrombocytopenia in 2018, *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 30 nov 2018;2018(1):561-7. 9.
11. Huh HJ, Park CJ, Kim SW, Han SH, Jang S, Chi HS. Flow cytometric detection of platelet-associated immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenic purpura and nonimmune thrombocytopenia. *Ann Clin Lab Sci*. 2009;39(3):283-8 22.
12. Tomer A. Autoimmune thrombocytopenia: determination of platelet-specific autoantibodies by flow cytometry. *Pediatr Blood Cancer*. 15 oct 2006;47(5 Suppl):697-700. 23.
13. Tomer A. Autoimmune thrombocytopenia: determination of platelet-specific autoantibodies by flow cytometry. *Pediatr Blood Cancer*. 15 oct 2006;47(5 Suppl):697-700. 23.

Article original

Étiologies des infections respiratoires virales au CHU Mustapha durant trois saisons hivernales post-COVID-19**Etiological Profile of Viral Respiratory Infections at Mustapha University Hospital Across Three Post-COVID-19 Winter Seasons**

Rym Touati, Idir Meccerhed, Nabila Rabhi, Samir Gourari.

Laboratoire de microbiologie, CHU Mustapha, Alger, Algérie

Université des sciences de la santé d'Alger

Résumé

Le RSV, les virus grippaux et le SARS-CoV-2 comptent parmi les principaux agents des infections respiratoires aiguës. En Algérie, bien que la grippe et la COVID-19 fassent l'objet d'une surveillance active et de campagnes vaccinales, le RSV demeure peu documenté chez l'adulte, limitant les actions préventives ciblées. Cette étude vise à établir le profil étiologique des infections virales respiratoires chez les adultes présentant un syndrome grippal admis au CHU Mustapha, ainsi que l'analyse de la répartition de ces agents au cours de trois saisons hivernales (2022–2025). Une analyse par RT-PCR (système GeneXpert®) a été réalisée sur 305 patients. Le virus de la grippe A était le plus fréquent, suivie du SARS-CoV-2, du RSV et du virus de la grippe B. Le RSV, particulièrement chez les sujets âgés, était associé au plus fort taux d'admissions en soins intensifs (28,6 %). Une baisse du SARS-CoV-2 et une recrudescence du virus de la grippe A ont été observées en 2024–2025. Ces résultats soulignent l'importance d'une surveillance élargie et plaident pour l'intégration du RSV dans les stratégies vaccinales en Algérie.

Mots clés : virus respiratoire syncytial, adulte, grippe, SARS-CoV-2, épidémiologie.

Abstract

RSV, influenza viruses, and SARS-CoV-2 are among the main causative agents of acute respiratory infections. In Algeria, while influenza and COVID-19 are actively monitored and subject to vaccination campaigns, RSV remains poorly documented in adults, limiting the implementation of targeted preventive measures. This study aims to establish the etiological profile of viral respiratory infections in adults presenting with influenza-like illness admitted to Mustapha University Hospital, as well as to analyze the distribution of these agents over three winter seasons (2022–2025). RT-PCR testing using the GeneXpert® system was performed on 305 patients. Influenza A was the most frequently detected virus, followed by SARS-CoV-2, RSV, and influenza B. RSV, particularly among elderly patients, was associated with the highest rate of intensive care admissions (28.6%). A decline in SARS-CoV-2 cases and a resurgence of influenza A were observed during the 2024–2025 season. These findings highlight the need for expanded virological surveillance and support the inclusion of RSV in future vaccination strategies in Algeria.

Keywords: Respiratory syncytial virus, adult, influenza, SARS-CoV-2, epidemiology.

Introduction

Les infections respiratoires constituent l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde [1]. Les virus grippaux, le virus respiratoire syncytial (RSV) et le SARS-CoV-2 sont des virus à ARN couramment impliqués dans les syndromes grippaux et qui se distinguent de par leur fort potentiel épidémique et leur capacité à provoquer des formes sévères chez les sujets à risque [2]. Leur surveillance et leur prise en charge représentent ainsi des enjeux majeurs de santé publique [3].

Contrairement à la grippe et à la COVID-19, dont les impacts cliniques et épidémiologiques chez l'adulte sont bien documentés et qui bénéficient d'une surveillance renforcée et de l'existence de vaccins largement déployés, notamment en Algérie [5 ; 6], le RSV demeure encore insuffisamment caractérisé dans cette population [4]. Longtemps perçu comme un pathogène pédiatrique, ce virus est de plus en plus reconnu comme

un agent majeur d'infections respiratoires chez l'adulte, en particulier chez les personnes âgées, les individus immunodéprimés et ceux présentant des maladies cardiopulmonaires chroniques préexistantes [4 ; 7 ; 8 ; 9]. Face à cette prise de conscience, plusieurs pays ont récemment intégré la vaccination contre le RSV dans leurs recommandations, notamment pour les personnes âgées de plus de 65 ans et les personnes à risque de formes sévères [10 ; 11 ; 12], ce qui n'est pas encore le cas en Algérie.

Les virus grippaux et le RSV circulent principalement durant la période automnale/hivernale avec des pics épidémiques souvent concomitants [17 ; 18]. Ces virus profitent des conditions climatiques froides, de la promiscuité en milieu clos et d'une baisse de l'immunité collective pour se propager rapidement [13]. Le SARS-CoV-2, initialement caractérisé par une circulation continue tout au long de l'année, tend désormais à adopter un profil plus saisonnier, avec une intensification des cas durant l'automne et l'hiver, similaire à celui des autres virus respiratoires [14 ; 15 ; 16]. Cette cocirculation saisonnière complique le diagnostic différentiel et renforce la nécessité d'une approche diagnostic intégrée, reposant sur des outils multiplex permettant de détecter simultanément plusieurs agents pathogènes, cela afin d'anticiper les pics de circulation, d'ajuster les stratégies vaccinales, et de mieux orienter les mesures de prévention, en particulier chez les populations à risque [19].

Cette étude vise à établir le profil étiologique des infections virales respiratoires chez les adultes présentant un syndrome grippal admis au CHU Mustapha, ainsi que l'analyse de la répartition de ces agents au cours de trois saisons hivernales. À cette fin, nous avons effectué des tests RT-PCR en temps réel pour détecter 4 agents viraux : les virus de la grippe A et B, le SARS-CoV-2 et le RSV, par l'utilisation du système GeneXpert® (Cepheid).

I.IX.1 Matériel et méthodes

I.IX.2 Cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, sur une période couvrant trois saisons, de novembre à avril, incluant une composante rétrospective pour les saisons 2022–2023 et 2023–2024, ainsi qu'une composante prospective pour la saison 2024–2025. Elle est de nature descriptive, visant à analyser la distribution des infections à virus respiratoire syncytial (RSV), virus grippaux A et B, et SARS-CoV-2 chez les patients adultes.

Critères d'inclusion

Ont été inclus tous les patients âgés de plus de 18 ans, pris en charge au CHU Mustapha (hospitalisation, urgences, ou consultation externe) durant cette période, qui présentaient un syndrome grippal avec ou sans signes de gravité.

Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude : les patients issus des services de pédiatrie et de chirurgie infantile ; les sujets de moins de 18 ans ; les patients pour lesquels l'âge n'était pas précisé ; les résultats obtenus en dehors de la période saisonnière définie.

I.IX.3 Phase préanalytique

Des prélèvements nasopharyngés ont été réalisés par les cliniciens auprès de patients adultes consultant pour un syndrome grippal dans différents services hospitaliers. Une fois effectués, les prélèvements ont été acheminés au laboratoire accompagnés d'une fiche de renseignement comprenant : l'identité du patient (nom, prénom, sexe, âge, adresse) et les données cliniques (symptômes et leur délai d'apparition, antécédents et comorbidités, notion de vaccination, notion de voyage).

Chaque échantillon a été enregistré à la fois sur un registre papier et dans un fichier Excel dédié à la collecte des données.

Phase analytique

Les prélèvements ont été traités soit immédiatement, soit conservés à une température comprise entre 2 et 8 °C pour une durée maximale de 24 heures avant traitement. La manipulation des échantillons a été effectuée sous hotte à flux laminaire de type PSM 2, conformément aux bonnes pratiques de sécurité biologique.

Le diagnostic virologique a été réalisé par RT-PCR en temps réel, à l'aide des tests Xpert® Xpress Flu/RSV et Xpert® Xpress SARS-CoV-2 (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA), exécutés sur le système GeneXpert®. Le test Xpert® Xpress Flu/RSV est une RT-PCR multiplex qualitative in vitro, conçue pour détecter et différencier les ARN viraux de la grippe A (ciblant les gènes M, PB2 et PA), de la grippe B (gènes NS1, NS2, et M) ainsi que du virus respiratoire syncytial de types A et B (gène de la nucléoprotéine). Le test Xpert® Xpress SARS-CoV-2 permet la détection qualitative de l'ARN du SARS-CoV-2 dans des échantillons respiratoires, en ciblant les gènes E et N2 [30, 31].

L'échantillon est prélevé à l'aide d'une pipette et transféré dans la cartouche, où 300 µL sont déposés sans bulles dans la **chambre d'échantillonnage**. La cartouche est ensuite insérée dans le système **GeneXpert®**, qui effectue l'analyse complète et l'interprétation des résultats. Les résultats ont été obtenus en 20 minutes, puis retranscrits dans le même registre papier et fichier Excel que ceux utilisés pour l'enregistrement initial sous forme de données binaires (positif/négatif) pour chacun des virus recherchés. La sensibilité du test Xpert® Xpress Flu/RSV pour la détection des virus grippaux A, B et du VRS était respectivement de 0,97, 0,98 et 0,96, avec une spécificité de 0,97, 1,00 et 1,00 ; pour le SARS-CoV-2, la sensibilité atteignait 0,98 et la spécificité 1,00 [32, 33].

Gestion des données et analyse statistiques

Les patients inclus ont été regroupés par tranches d'âge selon trois catégories : 18–49 ans, 50–64 ans et ≥ 65 ans. Pour chaque virus, le nombre de cas positifs a été déterminé, accompagné de leur proportion relative par rapport à l'ensemble des prélèvements analysés. Par ailleurs, le nombre de cas positifs identifiés en réanimation a été recensé, ainsi que la proportion correspondante pour chaque agent viral.

I.IX.4 Résultats

Au total 305 prélèvements nasopharyngés ont été réalisés chez des patients adultes sur trois saisons hivernales. L'âge moyen des patients était de 63 ans [18 - 104 ans] et le sex-ratio était de 1,13.

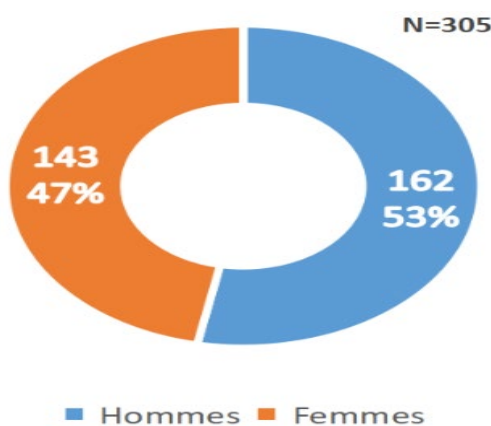


Figure 1 : Sex-ratio des patients étudiés. N=305

Les patients provenaient principalement des services de pneumo-physiologie, réanimation et urgences médicales.

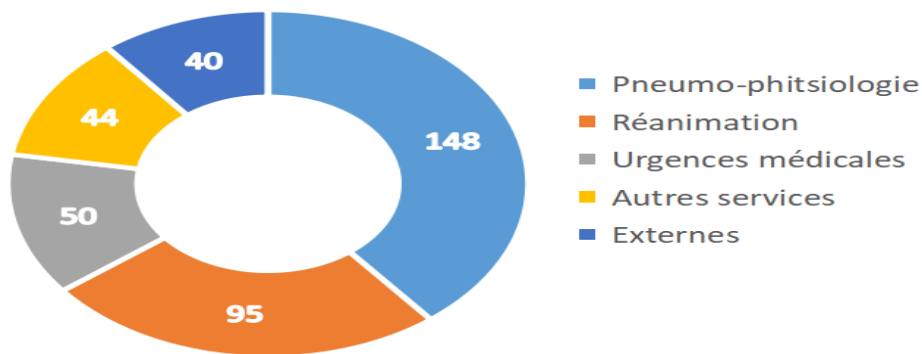


Figure 2 : Provenance des patients inclus selon le service. N=305

Le total des cas positifs recensés sur trois saisons était de 93 (30% ; n=305), 32 cas (10,5 % ; n=305) étaient positifs au SARS-CoV-2, 38 cas (12,5 % ; n=305) au virus de la grippe A, 9 cas (3,0 % ; n=305) à la grippe B, et 14 cas (4,6 % ; n=305) au virus respiratoire syncytial (RSV).

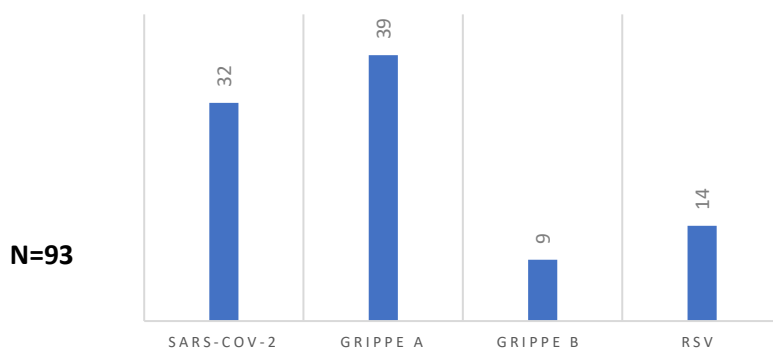


Figure 3: Profil des infections virales respiratoires détectées sur trois saisons. N=93

La dynamique de circulation des virus respiratoires a été analysée selon les saisons hivernales sur la période allant de 2022 à 2025. Au cours de la saison 2022-2023, au total 63 cas positifs ont été enregistrés, répartis comme suit : 23 cas de COVID-19, 21 cas de grippe A, 7 cas de grippe B et 12 cas de virus respiratoire syncytial (RSV). La saison 2023-2024 a comptabilisé un total de 15 cas, incluant 6 cas de COVID-19, 6 cas de grippe A, 1 cas de grippe B et 2 cas de RSV. Pour la saison 2024-2025, 15 cas ont été recensés, dont 11 cas de grippe A, 3 cas de COVID-19, 1 cas de grippe B et aucun cas de RSV. (Figure 4)

La répartition par tranche d'âge montre que parmi les 74 patients âgés de 18 à 49 ans, 7 (9,5 % ; n=74) étaient positifs au SARS-CoV-2, 13 (17,6 % ; n=74) à la grippe A, 4 (5,4 % ; n=74) à la grippe B, et 1 (1,4 % ; n=74) au RSV.

Chez les 72 patients âgés de 50 à 64 ans, 8 (11,1 % ; n=72) étaient SARS-CoV-2+, 12 (16,7 % ; n=72) grippe A, 1 (1,4 % ; n=72) grippe B, et 4 (5,6 % ; n=72) RSV

Parmi les 159 patients de plus de 65 ans, 17 (10,7 % ; n=159) étaient SARS-CoV-2, 13 (8,2 % ; n=159) grippe A, 4 (2,5 % ; n=159) grippe B, et 9 (5,7 % ; n=159) RSV. (Table 1)

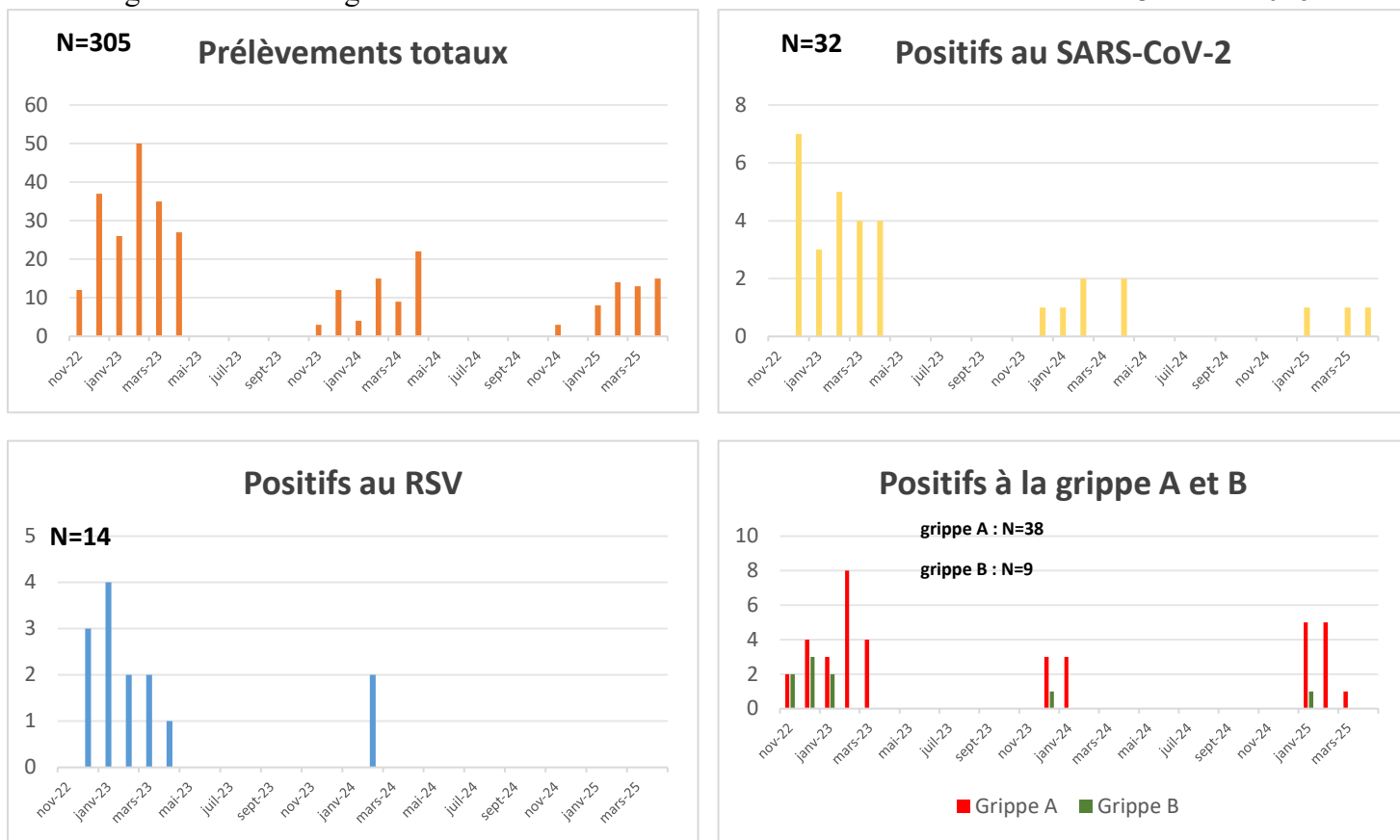


Figure 4 : Dynamique des prélèvements et des infections virales respiratoires sur trois saisons hivernales

Table 1 Distribution des virus respiratoires identifiés selon l'âge des patients symptomatiques. N=305

Tranches d'âge	Total	SARS-CoV-2	grippe A	grippe B	RSV	Total des positifs
18-49 ans	74	7	13	4	1	25
50-64 ans	72	8	12	1	4	25
> 65 ans	159	17	13	4	9	43
Total	305	32	38	9	14	93

79 patients provenaient du service de réanimation, incluant 8 cas de SARS-CoV-2 (25 % ; n=32), 8 de grippe A (21 % ; n=38), aucun cas de grippe B, et 4 de RSV (29 % ; n=14), avec une répartition par tranche d'âge comme suit : 5 positifs chez les 18–49 ans dont 2 SARS-CoV-2, 3 grippe A et aucun cas de grippe B ni de RSV ; 5 positifs chez les 50–64 ans dont 2 SARS-CoV-2, 2 grippe A, aucun cas de grippe B, et 1 RSV ; 10 positifs chez les plus de 65 ans dont 4 SARS-CoV-2, 3 grippe A, aucun cas de grippe B, et 3 RSV. (Table 2)

Des cas de co-infections ont été identifiés, incluant trois cas positifs au SARS-CoV-2 et à la grippe A. Deux cas positifs au SARS-CoV-2 et à la grippe B et enfin un cas positif au SARS-CoV-2 et au RSV.

Table 2 Admissions en soins intensifs et nombre de positifs par tranches d'âge N=79

Tranches d'âge	Total	SARS-CoV-2	grippe A	grippe B	RSV	Total des positifs
18-49 ans	11	2	3	0	0	5
50-64 ans	17	2	2	0	1	5
> 65 ans	51	4	3	0	3	10
Total	79	8	8	0	4	20

Discussion

Nous avons mené une étude observationnelle portant sur 305 patients adultes présentant un syndrome grippal avec ou sans signes de gravité, testés par RT-PCR pour les principaux virus respiratoires (Virus de la grippe A/B, SARS-CoV-2, RSV), au cours des trois saisons hivernales, couvrant la période de Novembre à Avril, période conforme à la circulation habituelle des virus responsables d'infections respiratoires aiguës [29].

Notre étude s'est concentrée sur les virus respiratoires les plus fréquemment impliqués dans les formes cliniques modérées à sévères chez l'adulte, à savoir les virus grippaux A et B, le SARS-CoV-2 et le virus respiratoire syncytial (RSV). Ces pathogènes sont reconnus pour leur impact majeur en termes de morbidité, d'hospitalisations et de charge sur les systèmes de santé [2].

Nos résultats montrent une nette prédominance du virus de la grippe A, suivi du SARS-CoV-2, du RSV, puis de la grippe B. Le RSV représente une proportion non négligeable des infections, avec un taux de positivité de 4,6 %, proche de celui rapporté dans l'étude de L. Ailhaud [20].

Les personnes âgées de 50 à 64 ans et celles de plus de 65 ans présentaient les proportions les plus élevées de positivité au RSV. Chez les personnes âgées de plus de 65 ans, la proportion de tests positifs pour le virus de la grippe A était la plus faible, comparée à celle des 18–49 ans et des 50–64 ans. Cette moindre positivité chez les sujets âgés pourrait s'expliquer par une couverture vaccinale plus importante dans cette tranche d'âge [21]. En ce qui concerne le SARS-CoV-2, les taux étaient relativement homogènes entre les tranches d'âge.

Parmi les patients admis en soins intensifs, les infections à RSV étaient associées au taux d'admission le plus élevé, atteignant 33,3 % (n=9) chez les plus de 65 ans et 25,0 % (n=4) chez les 50–64 ans, tandis qu'aucun cas n'a été recensé chez les 18–49 ans. Ces données suggèrent une plus grande vulnérabilité des personnes âgées aux formes sévères d'infection à RSV, en accord avec les données rapportées dans la littérature [28]. Chez l'ensemble des patients, tous âges confondus, les admissions en soins intensifs concernaient près d'un tiers (28,6 % ; n=14) des cas de RSV, un taux comparable à celui rapporté par O. Launay et al [22].

Le virus de la grippe A était associé à des taux plus homogènes, autour de 23,1 % (n=13) chez les 18–49 ans et les plus de 65 ans, contre 16,7 % (n=12) chez les 50–64 ans. Concernant le SARS-CoV-2, les admissions en soins intensifs étaient légèrement plus fréquentes chez les 18–49 ans et les 50–64 ans par rapport aux plus de 65 ans.

Nos résultats ont mis en évidence 12 cas de RSV positifs au cours de la première saison, ce qui concorde avec la flambée épidémique de virus respiratoire syncytial (RSV) observée à l'échelle internationale durant la saison 2022–2023 et qui a concerné de nombreux pays, notamment les États-Unis et l'Europe (dont l'Autriche, la Bulgarie, l'Allemagne) [23, 24]. Cette flambée épidémique du RSV peut être attribuée à un phénomène de « dette immunitaire » post-pandémique [37]. En effet, les mesures sanitaires strictes mises en place durant la pandémie de COVID-19 — telles que le port du masque, la distanciation sociale et la réduction des interactions — ont considérablement limité la circulation habituelle du RSV. Cette absence d'exposition naturelle a conduit, y compris chez les adultes, à un affaiblissement des défenses immunitaires spécifiques, en lien avec une diminution des taux d'anticorps dirigés contre le RSV observée au cours de la pandémie [36].

La baisse des cas de RSV observée lors de la deuxième saison (2023–2024) et l'absence de détection durant la troisième saison (2024–2025) pourraient s'expliquer par des facteurs techniques ou organisationnels, tels qu'une diminution du nombre de consultations ayant conduit à un moindre nombre de prélèvements, contribuant ainsi à une sous-détection du RSV, phénomène documenté dans de nombreux contextes [25].

On observe une baisse progressive des cas de COVID-19 au fil des saisons. Cette évolution marque la fin des vagues épidémiques massives de 2020–2021 et la reprise d'une circulation plus régulière du virus. Ce changement de dynamique s'explique principalement par l'acquisition d'une immunité collective élevée, une immunité dite hybride construite à la fois par les infections répétées et les campagnes de vaccination [38]. Il est ainsi observé à l'échelle internationale une transition du SARS-CoV-2 vers un état endémique [37]. A cela s'ajoute la moindre virulence des variants actuellement en circulation — sous-lignées d'Omicron [26] — par rapport aux souches initiales, ce qui aurait également contribué à une diminution significative des hospitalisations [39].

L'incidence de la grippe A et B a montré des variations notables au cours des trois saisons étudiées. Une circulation virale intense a été observée durant la saison 2022–2023, suivie d'une nette diminution en 2023–2024. Cette baisse pourrait être en partie attribuée à une diminution des consultations médicales. En effet, il est possible que la première saison post-COVID-19 ait été marquée par une vigilance accrue de la population,

encore influencée par la pandémie, ce qui aurait pu entraîner une fréquence plus élevée de recours aux soins. À l'inverse, les saisons suivantes pourraient avoir été caractérisées par un relâchement du comportement de consultation, possiblement lié à une perception de moindre risque.

La saison 2024–2025 montre une reprise de la grippe A, tandis que la grippe B reste faible, en accord avec les données de l'OMS qui confirment une forte circulation du virus de la grippe A lors de la saison 2024–2025 en Afrique, avec une incidence notable et des taux de positivité élevés [27].

La survenue de co-infections virales, telles que celles impliquant le SARS-CoV-2 et le virus de la grippe ou le virus respiratoire syncytial (RSV), peut s'expliquer par la co-circulation simultanée de ces agents pathogènes au cours des mêmes périodes épidémiques. Cette situation épidémiologique est d'autant plus favorisée que ces virus partagent des modes de transmission similaires, principalement par les gouttelettes respiratoires et les aérosols, facilitant ainsi leur propagation conjointe au sein des mêmes populations exposées. [34 ; 35].

Cette étude présente plusieurs limites qu'il convient de souligner. La recherche virologique s'est limitée à quatre agents principaux (SARS-CoV-2, virus grippaux A/B et RSV), ce qui exclut d'autres virus respiratoires potentiellement impliqués. La distinction entre les infections d'origine communautaire et nosocomiale s'est révélée difficile à établir de manière précise. L'accès limité aux dossiers médicaux n'a pas permis une évaluation complète de l'évolution clinique des patients hospitalisés, les données relatives à la vaccination étaient absentes dans la majorité des cas. De plus, aucune analyse comparative approfondie n'a été réalisée entre les différents virus identifiés.

Conclusion : L'identification des virus responsables des syndromes grippaux chez les patients adultes admis au CHU Mustapha a permis de dresser un profil étiologique clair, marqué par la prédominance du virus de la grippe A et du SARS-CoV-2, ainsi que par la présence non négligeable du RSV, particulièrement impliqué dans les formes sévères chez les personnes âgées. Ces données apportent une meilleure compréhension de la distribution virale locale et justifient la mise en place d'outils diagnostiques systématiques et de mesures de prévention adaptées, notamment en faveur des populations les plus vulnérables. Ces résultats renforcent la nécessité d'élargir les stratégies vaccinales, notamment en ce qui concerne le RSV, encore insuffisamment pris en compte en Algérie. Enfin, cette étude met en lumière les enjeux liés à la disponibilité des outils diagnostiques et au recours au dépistage, déterminants majeurs de la représentativité des données épidémiologiques collectées.

Références

- GBD 2021 Lower Respiratory Infections Collaborators. **Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021.** *The Lancet Infectious Diseases.* 2024;24(5):493–510
- Hanage WP, Schaffner W. Burden of Acute Respiratory Infections Caused by Influenza Virus, Respiratory Syncytial Virus, and SARS-CoV-2 with Consideration of Older Adults: A Narrative Review. *Infect Dis Ther.* 2025 Jan;14(Suppl 1):5-37. Epub 2024 Dec 30.
- Rajatonirina S et al. Global respiratory virus surveillance: strengths, gaps, and way forward. *Int J Infect Dis.* 2023 Nov;133:180–5.
- Falsey AR et al. Going Viral—RSV as the Neglected Adult Respiratory Virus. *Clin Microbiol Rev.* 2022;
- BENHAMOUDA, Y., & khelifa, hadj. (2022). La vaccination contre la grippe saisonnière : Faut-il l'imposer à l'ensemble de la population algérienne?. Approche par l'économie de la prévention. *مجلة الأعمال الاقتصادية*, 7(2), 280-289.
- Chami, F. zohra, & Lahrache, T. (2022). Enquête sur les attitudes de la population algérienne à l'égard de la vaccination contre la covid-19. *مجلة الجديد الإقتصاد*, 13(2), 938-959.
- Tin Tin Htar M et al. The burden of respiratory syncytial virus in adults: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and Infection.* 2020;148:e48.
- Stoszek SK, al. Global disease burden estimates of respiratory syncytial virus-associated acute respiratory infection in older adults. *J Infect Dis.* 2020;222(Suppl 7):S577–S583.
- Abrams EM, et al. Fardeau de la maladie du virus respiratoire syncytial (VRS) chez les personnes âgées et les adultes considérés comme présentant un haut risque d'infection sévère. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2025;51(1):29–38.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). RSV vaccines for adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73(25):525–530.
- European Medicines Agency (EMA). Arexvy: EPAR – Summary for the public. Amsterdam: EMA; 2023.
- Robert Koch Institut. Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the RKI – 2023/2024. *Epid Bull.* 2023;35:3–14.
- Ianevski A et al. Seasonality of respiratory viral infections. *Annual Review of Virology.* 2020;7:83–101.
- Choi Y-W et al. On the environmental determinants of COVID-19 seasonality. *GeoHealth.* 2021;5:e2021GH000413.
- Al-Abdulla A, et al. Seasonal variation in SARS-CoV-2 transmission in temperate climates: A Bayesian modelling study in 143 European regions. *Environ Epidemiol.* 2022;6(1):e190.
- Wiemken et al. Seasonal trends in COVID-19 cases, hospitalizations, and mortality in the United States and Europe. *Sci Rep.* 2023;13:3886.
- Chadha M et al ; WHO RSV Surveillance Group. Human respiratory syncytial virus and influenza seasonality patterns-Early findings from the WHO global respiratory syncytial virus surveillance. *Influenza Other Respir Viruses.* 2020 Nov;14(6):638-646.

18. Shaw Stewart PD. Seasonality and selective trends in viral acute respiratory tract infections. *Med Hypotheses*. 2016 Jan;86:104-19. Epub 2015 Nov 6.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical guidance for hospitalized and non-hospitalized patients when SARS-CoV-2 and influenza viruses are co-circulating. *Clin Guidance*. 2024;17 Sep.
20. L. Ailhaud, Infections à virus respiratoire syncytial chez la personne âgée : à propos de 124 cas, *Médecine et Maladies Infectieuses*, Volume 50, Issue 6, Supplement, 2020, Page S195, ISSN 0399-077X,
21. Frutos, A. M et al. Interim estimates of 2024–2025 seasonal influenza vaccine effectiveness — Four vaccine effectiveness networks, United States, October 2024–February 2025. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 74(6), 83–90.
22. Launay O et al . Étude rétrospective des infections à virus respiratoire syncytial (VRS) chez l'adulte hospitalisé en Europe. *Med Mal Infect*. 2018;48(4 Suppl S132).
23. Delgado MF et al. Irregular seasonality of respiratory syncytial virus infection persists after relaxation of COVID-19 precautions. *Eur J Pediatr*. 2024;183(11):3005–15.
24. Adams, G et al. (2023, February 22). Viral lineages in the 2022 RSV surge in the United States. *The New England Journal of Medicine*, 388(14), 1335–1337.
25. Rozenbaum, M. H et al .(2023, 27 janvier). Low levels of RSV testing among adults hospitalized for lower respiratory tract infection in the United States. *Infectious Diseases and Therapy*, 12(2), 677–685.
26. National Institute for Communicable Diseases (NICD). COVID-19 update: latest on SARS-CoV-2 subvariant XEC (January 2025). Johannesburg: NICD; 2025 Jan 27
27. World Health Organization. (2025). Influenza virological surveillance in the WHO African Region – Flu Bulletin, epiweek 4 [PDF]. WHO.
28. Quarg C et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for infection with influenza, SARS-CoV-2 or respiratory syncytial virus in the season 2022/2023 in a large German primary care centre. *Eur J Med Res*. 2023 Dec 6;28(1):568.
29. Rousogianni E et al. Proportions and Seasonal Patterns of Respiratory Viruses via Rapid Tests in Adults at a Greek Hospital (Oct. 2023–Mar. 2024). *Journal Name*. 2025;
30. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Memorandum: Xpert® Xpress Flu/RSV Assay (K162331). Silver Spring, MD: FDA; [2016]
31. Cepheid. Xpert® Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV — Mode d'emploi. Réf. 302-5707-FR, Rév. A. Février 2021. Sunnyvale, CA, USA : Cepheid ; 2021. Destiné à un usage diagnostique in vitro. À utiliser uniquement avec les systèmes GeneXpert Dx et GeneXpert Infinity
32. Stevens B, et al. Comparison of a point-of-care assay and a high-complexity assay for detection of SARS-CoV-2 RNA. *J Appl Lab Med*. 2020 Nov;5(6):1307–12.
33. Liu YL, et al. Diagnostic accuracy of Xpert Xpress Flu/RSV for the detection of influenza and respiratory syncytial viruses. *Jpn J Infect Dis*. 2022;75(2):183-91.
34. Li Y, et al. Cocirculation and coinfection of multiple respiratory viruses during autumn and winter seasons of 2023 in Beijing, China: A retrospective study. *Journal of Medical Virology*. 2024;96(5):e12345.
35. Kaufman HW, et al . Epidemiology, clinical significance, and diagnosis of respiratory viruses and their co-infections in the post-COVID era. *Pathogens*. 2023;14(3):262
36. den Hartog G, et al. Decline of RSV-specific antibodies during the COVID-19 pandemic. *Vaccine*. 2023;41(29):4260–4266.
37. Cohen LE, Spiro DJ, Viboud C. Projecting the SARS-CoV-2 transition from pandemicity to endemicity: Epidemiological and immunological considerations. *PLoS Pathog*. 2022;18(6):e1010591.
38. Lasrado N, Barouch DH. SARS-CoV-2 hybrid immunity: the best of both worlds. *J Infect Dis*. 2023;228(10):1311–1313.
39. Ridgway JP, et al. Decreased risk of coronavirus disease 2019–related hospitalization associated with the Omicron variant of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(7):ofac288.

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET MYCOLOGIQUE DES OTOMYCOSES DIAGNOSTIQUES AU CHU MUSTAPHA

EPIDEMIOLOGICAL AND MYCOLOGICAL PROFILE OF OTOMYCOSES DIAGNOSED AT MUSTAPHA UNIVERSITY HOSPITAL

BASSAID Adila¹, TABATOUICHE Nour elhouda¹, TAYEBI Nedjma, ¹ BELAMINE Wissem¹, ABDELHAK Boutheina¹, ARRCHE Dalila¹, BENYAHIA Samir², BENAÏSSA Sihem¹.

¹Service de Parasitologie-Mycologie, CHU Mustapha. Faculté de Pharmacie. Université des Sciences de la Santé, Alger, Algérie.

²Service ORL, CHU Mustapha. Faculté de Médecine. Université des Sciences de la Santé, Alger, Algérie.

Résumé :

Les otomycozes constituent des infections fongiques fréquemment rencontrées en consultation d'oto-rhino-laryngologie. Elles sont responsables d'atteintes du conduit auditif externe et peuvent évoluer vers des complications sévères, notamment la perforation tympanique. L'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence hospitalière des otomycozes au CHU Mustapha d'Alger, d'identifier les agents fongiques impliqués et d'analyser les facteurs associés à leur survenue.

Il s'agit d'une étude descriptive transversale menée sur une période allant du 2 janvier 2021 au 31 mai 2022. Tout patient présentant une symptomatologie d'otite a bénéficié d'un prélèvement auriculaire adressé au service de Parasitologie-Mycologie. L'examen mycologique a été réalisé selon les étapes classiques : examen direct, culture et identification des agents fongiques.

Au total, 125 patients ont été inclus, avec un sex-ratio M/F de 0,98. L'âge moyen était de $43,7 \pm 19,85$ ans, avec des extrêmes allant de 1 à 97 ans. L'examen mycologique s'est révélé positif dans 49 cas, correspondant à une prévalence de 39,2 %. Les patients atteints étaient majoritairement âgés de plus de 20 ans (85,71 %), avec un âge moyen de $41,88 \pm 20,86$ ans (extrêmes : 1–85 ans) et un sex-ratio M/F de 1,04.

Les agents fongiques isolés appartenaient principalement aux genres *Candida* et *Aspergillus*. Les espèces les plus fréquemment retrouvées étaient *Candida parapsilosis* (38,78 %), *Candida albicans* (24,49 %), *Aspergillus niger* (12,24 %), *Aspergillus flavus* (10,2 %), *Aspergillus terreus* (6,12 %), *Aspergillus fumigatus* (4,08 %) et *Aspergillus versicolor* (2,04 %). Une association de deux espèces fongiques a été observée dans quatre cas, avec une présence constante de *Candida parapsilosis*.

Cette étude souligne l'importance d'un diagnostic mycologique systématique dans la prise en charge des otomycozes, condition essentielle à une orientation thérapeutique adaptée et efficace.

Mots-clés : Otomycoze, *Candida*, *Aspergillus*.

Abstract

Otomycosis are fungal infections frequently encountered in otorhinolaryngology consultations. They affect the external auditory canal and may progress to severe complications, particularly tympanic membrane perforation. The objective of this study was to assess the hospital prevalence of otomycosis at Mustapha University Hospital in Algiers, to identify the fungal etiological agents involved, and to analyze factors associated with its occurrence.

This was a descriptive cross-sectional study conducted over a period from January 2, 2021 to May 31, 2022. All patients presenting with otitis-related symptoms underwent an auricular sampling, which was sent to the Parasitology–Mycology Department. Mycological examination was performed according to standard procedures, including direct microscopic examination, culture, and identification of fungal agents.

A total of 125 patients were included, with a male-to-female ratio of 0.98. The mean age was 43.7 ± 19.85 years, with a range of 1 to 97 years. Mycological examination was positive in 49 cases, corresponding to a prevalence rate of 39.2%. Affected patients were predominantly over 20 years of age (85.71%), with a mean age of 41.88 ± 20.86 years (range: 1–85 years) and a male-to-female ratio of 1.04.

The isolated fungal agents mainly belonged to the genera *Candida* and *Aspergillus*. The most frequently identified species were *Candida parapsilosis* (38.78%), *Candida albicans* (24.49%), *Aspergillus niger* (12.24%), *Aspergillus flavus* (10.2%), *Aspergillus terreus* (6.12%), *Aspergillus fumigatus* (4.08%), and *Aspergillus versicolor* (2.04%). An association of two fungal species was observed in four cases, with a constant presence of *Candida parapsilosis*.

This study highlights the importance of systematic mycological diagnosis in the management of otomycosis, which is essential for appropriate and effective therapeutic guidance.

Keywords: Otomycosis, *Candida*, *Aspergillus*.

Introduction :

Les otomycozes sont des infections fongiques superficielles du conduit auditif externe (CAE), fréquemment rencontrées en consultation d'oto-rhino-laryngologie (ORL) (1,2). L'infection peut être aiguë, subaiguë ou chronique et se manifeste généralement par des démangeaisons de l'oreille, une otalgie, une otorrhée, une hypoacousie, des acouphènes ainsi qu'une sensation d'oreille bouchée. Toutefois, l'oreille moyenne, et dans certains cas graves, l'oreille interne peuvent également être atteintes (1–5).

Les principaux agents fongiques étiologiques appartiennent aux genres *Aspergillus* (A) et *Candida* (C) (1,2). Les otomycozes sont observées dans le monde entier, avec une prévalence variante entre 9 % et 30 % chez les

patients présentant des signes d'otite externe. Cette prévalence varie selon la zone géographique et demeure plus élevée dans les régions à climat tropical et subtropical humide (6,7).

Les otites fongiques peuvent entraîner des altérations du conduit auditif externe, exposant à un risque de perforation tympanique et à des complications potentiellement sévères (1–5).

L'objectif de ce travail est d'évaluer la prévalence hospitalière des otomycoses diagnostiquées au sein du service de Parasitologie-Mycologie du CHU Mustapha, d'identifier les agents fongiques étiologiques en cause et d'analyser les facteurs associés à leur survenue.

Matériel et Méthodes

Nous avons mené une étude descriptive transversale au CHU Mustapha d'Alger du 2 janvier 2021 au 31 mai 2022, incluant 125 patients. La taille minimale de l'échantillon, estimée à 113, a été calculée à partir de la prévalence moyenne des otomycoses rapportée dans la littérature (25 %) (8,9) avec une puissance de 92 %.

L'étude comportait une partie rétrospective (2 janvier 2021 – 28 février 2022, 73 patients) et une partie prospective (1 mars – 31 mai 2022, 52 patients). Tous les patients présentant une symptomatologie d'otite et motivant un examen mycologique ont été inclus, à l'exception de ceux ayant reçu un traitement antifongique dans les 15 jours précédents.

Pour la partie prospective, une fiche de renseignements a été dûment remplie pour chaque patient, incluant données épidémiologiques, antécédents ORL, comorbidités, habitudes d'hygiène, traitements utilisés et symptômes cliniques.

Les prélèvements auriculaires, réalisés à l'aide d'écouvillons, ont été acheminés et analysés à notre service de Parasitologie-Mycologie. L'examen mycologique comprenait l'examen direct, la culture sur milieux Sabouraud additionnés de chloramphénicol, avec ou sans actidione, ainsi que l'identification des champignons.

L'identification des champignons filamenteux a été réalisée selon des critères phénotypiques macro- et microscopiques. En cas d'isolement de levures, des tests complémentaires ont été effectués, incluant le test de blastèse, le test de chlamydosporulation et un auxanogramme réalisé sur des galeries commerciales ou automatisées.

Le diagnostic des otomycoses reposait sur la combinaison de la symptomatologie clinique, de l'examen direct et de la culture. Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS 25.

Résultats :

Caractéristiques générales de la population étudiée

Cent vingt-cinq patients ont été inclus durant la période d'étude. La majorité avait plus de 20 ans (89,6 %), avec un âge moyen de $43,7 \pm 19,85$ ans et des extrêmes allant de 1 à 97 ans. Le sex-ratio (M/F) était de 0,98. Tous les participants provenaient d'un milieu urbain. Dans la partie prospective, les étudiants et retraités étaient les plus représentés (26,9 %), suivis par les fonctionnaires (25 %) et les femmes au foyer (21,2 %).

Profil épidémiologique des otomycoses diagnostiquées

La culture mycologique était positive chez 49 patients, soit un taux de prévalence hospitalière de 39,2 %. Ces patients étaient majoritairement âgés de plus de 20 ans (85,7 %), avec un âge moyen de $41,88 \pm 20,86$ ans (extrêmes : 1–85 ans) et une sex-ratio M/F de 1,04 (Tableau I). Aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée entre la survenue d'otomycose et l'âge ($p = 0,52$) ou le sexe ($p = 0,471$). Parmi ces patients, 30,77 % présentaient des comorbidités, dont 40 % étaient diabétiques. La survenue des otomycoses n'était pas significativement liée aux habitudes personnelles telles que l'hygiène défavorable (50 %), les bains répétés (38,1 %) ou le nettoyage fréquent du CAE (38,9 %) (Tableau I). L'utilisation d'antibiotiques a été rapportée chez 52 patients, dont 15 présentaient une otomycose (28,8 %), avec un usage oral dans 33,3 % des cas et auriculaire dans 37,5 %. L'administration de corticoïdes était rapportée dans 33,3 % des cas (Tableau I).

Tableau I : Caractéristiques épidémiologiques et antécédents thérapeutiques des patients.

Caractéristiques	Patients (n)	Positifs (n+)	%	p
Sexe	125	49	39.2	0.471
Masculin	62	25	40.32	
Féminin	63	24	38.1	
Age	125	49	39.2	0.520
≤ 20 ans	13	7	53.85	
[21-40ans]	56	21	37.5	
>40 ans	56	21	37.5	
Antécédents	52	16	30.77	0.202
Diabète	20	8	40	
Eczéma	6	1	16.66	
Habitudes personnelles	52	16	30.77	0.140
Bains répétés	21	8	38.1	
Nettoyage fréquent	18	7	38.9	
Hygiène défavorable	10	5	50	
Antibiotique	52	15	28.84	0.777
Oral	18	6	33.33	
Auriculaire	24	9	37.5	
Corticoïde	12	4	33.33	0.636
Oral	2	1	50	
Auriculaire	10	3	50	
Antifongique	5	0	0	0.145
Oral	0	0	0	
Auriculaire	5	0	0	

Profil clinique des otomycozes diagnostiquées

Les symptômes les plus fréquents étaient l’otalgie (63,46 %), suivie du prurit (59,62 %), de l’otorrhée (57,69 %) et de l’hypoacousie (46,15 %). Chez les patients atteints d’otites fongiques, l’otorrhée était le signe prédominant (75 %), suivie de l’otalgie (68,75 %), de l’hypoacousie (62,5 %), du prurit (56,25 %) et de la sensation d’oreille bouchée (43,75 %). Aucune différence statistiquement significative n’a été observée entre ces signes cliniques.

L’atteinte fongique avait concerné majoritairement le CAE dans 91 % et l’oreille moyenne dans 09 % (Figure 1).

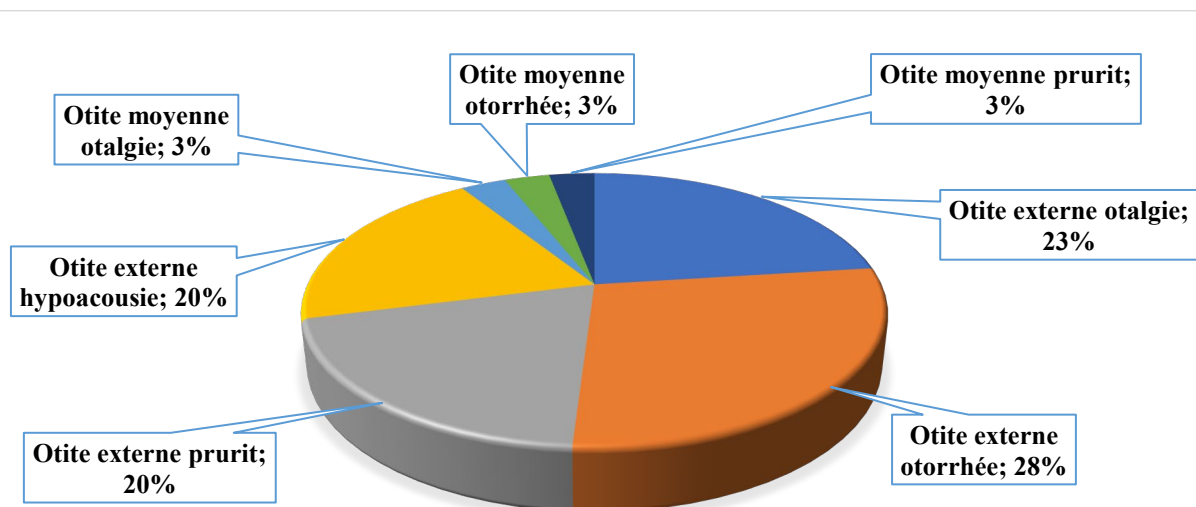


Figure 1 : Prevalence des signes cliniques rapportés chez les patients atteints d’otomycose .

Profil mycologique des otomycoses diagnostiquées

Sur les 125 prélèvements, 23 étaient positifs à la fois à l'examen direct (ED) (Figure 2) et à la culture. Un prélèvement positif à l'ED est revenu négatif à la culture, tandis que 26 examens directs négatifs ont été redressés par la culture (Tableau II). La culture a permis l'isolement de 53 agents fongiques, dont 67,9 % (36/53) de levures du genre *Candida* et 32,1 % (17/53) de champignons filamenteux du genre *Aspergillus* (Figure 3).

Les espèces isolées étaient : *Candida parapsilosis* (Figure 4) : 38,77 % (19/49), *Candida albicans* : 24,49 % (12/49), *Aspergillus niger* (Figure 5) : 12,24 % (6/49), dont quatre isolats purs (8,16 %) et deux associés à *C. parapsilosis* (4,08 %), *Aspergillus flavus* (Figure 6) : 10,2 % (5/49), *Aspergillus terreus* : 6,12 % (3/49), *Aspergillus fumigatus* : 4,08 % (2/49) et *Aspergillus versicolor* : 2,04 % (1/49), en association avec *C. parapsilosis*. Des associations entre levures ont également été retrouvées : *C. parapsilosis* était associée à *C. albicans* dans 2,04 % des cas (Figure 3).

Tableau II : Résultats des ED et de la culture.

Examen direct	Culture positive	Culture négative	Total
Positif	23	1	24
Négatif	26	75	101
Total	49	76	125

Spèce	Proportion (%)
<i>C.parap+C.albicans</i>	2,04%
<i>C.paraps+A.versicolor</i>	2,04%
<i>C.parap+A.niger</i>	4,08%
<i>A.fumigatus</i>	4,08%
<i>A.terreus</i>	6,12%
<i>A.niger</i>	8,16%
<i>A.flavus</i>	10,20%
<i>C.albicans</i>	24,49%
<i>C.parapsilosis</i>	38,78%

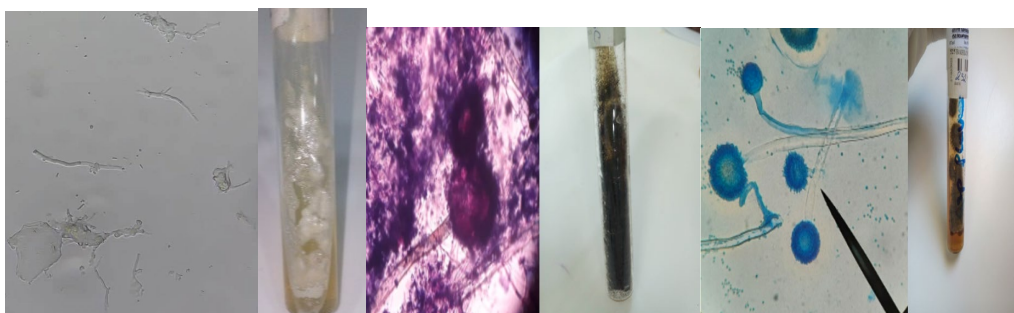


Figure 2 : Filaments mycéliens à l'ED.

Figure 3 : Agents fongiques responsables des otomycoses.

Figure 4 : *C. parapsilosis*.

Figure 5 : *Aspergillus niger*. **Figure 6** : *Aspergillus flavus*.

Discussion

L'otomycose est une infection fongique à distribution mondiale, avec une prévalence estimée à 4 pour 1 000 habitants (6,10). Dans les régions à climat tropical et subtropical humide, comme en Afrique, plusieurs études montrent des taux plus élevés d'otomycose (6,7). La prévalence varie selon les zones géographiques : 24,16 % en Algérie (12), 37,5 % à Rabat (13), 80 % en Côte d'Ivoire (14), 30,4 % en Allemagne (15) et 19,9 % au Brésil (16). Dans notre étude, la prévalence hospitalière était de 39,2 %.

Ces variations pourraient s'expliquer par plusieurs facteurs favorisant la pathologie, tels que les conditions climatiques et certaines habitudes personnelles comme les bains répétés ou le nettoyage fréquent du CAE. En Algérie, la pratique quotidienne de l'ablution avant la prière, lorsqu'elle n'est pas suivie d'un séchage complet du conduit auditif, peut maintenir l'humidité au niveau de l'oreille et favoriser le développement des otomycoses.

Dans notre étude, comme dans celles menées au Nigéria (17) et en Côte d'Ivoire (18,19), ni le sexe ni l'âge n'ont été identifiés comme facteurs favorisants. Cela contraste avec des données de l'Inde, où une prévalence

plus élevée a été observée chez les femmes âgées de 31 à 40 ans (3), et en Chine (4). Nous avons noté une incidence similaire chez les patients âgés de 21 à 40 ans et chez ceux de plus de 41 ans (37,7 %), alors que d'autres études rapportent une prédominance chez les 21-40 ans, probablement liée à leur mode de vie actif (2,20). Certains travaux considèrent également les sujets de plus de 40 ans comme présentant un risque élevé d'otomycose (4).

Concernant le sexe, nous n'avons observé aucune prédominance masculine, contrairement à certaines études menées en Espagne (21) et au Pakistan (22-24), où les hommes étaient plus touchés. D'autres études rapportent une incidence plus élevée chez les femmes (4,25), ce qui pourrait s'expliquer par une consultation médicale plus fréquente et certaines habitudes culturelles. Chez les hommes, le port du foulard ou du turban favorise un recouvrement prolongé du CAE, augmentant l'humidité et donc le risque d'otomycose (25,26).

Les symptômes cliniques rapportés dans la littérature comprennent l'otalgie, l'otorrhée, la perte auditive, la sensation de plénitude auriculaire, le prurit et les acouphènes (25-28). Dans notre série, l'otorrhée prédominait (75 %), suivie de l'otalgie (68,75 %), de l'hypoacousie (62,5 %), du prurit (56,25 %) et de la sensation d'oreille bouchée (43,75 %). La localisation des otomycoses concernait majoritairement l'oreille externe (91 %) et plus rarement l'oreille moyenne (9 %), ce qui concorde avec la littérature. Dans l'otite fongique externe, l'otorrhée était le signe dominant, suivie de l'otalgie et du prurit, conforme aux résultats rapportés au Bahreïn où 93,8 % des patients présentaient une otorrhée (29).

Le traitement de l'otomycose repose sur **l'aspiration de la masse fongique, le nettoyage soigneux du conduit auditif** et le maintien de l'oreille **propre et sèche**. Un **traitement antifongique topique** adapté à l'agent isolé est prescrit, en tenant compte de sa sensibilité et de l'ototoxicité éventuelle. Le succès est confirmé par la **négativité des cultures répétées** (15). L'adaptation du traitement selon le type de champignon et sa sensibilité est essentielle pour **assurer l'efficacité et prévenir les résistances** (30).

L'oreille, en contact fréquent avec l'environnement, est particulièrement prédisposée à la colonisation fongique (15). Une culture positive associée à un examen direct positif reflète une otite mycosique et non la simple croissance d'un saprophyte (31). Dans les cas de discordance entre ED et culture, des facteurs tels que l'état immunitaire du patient, l'abondance du prélèvement, la vitesse de croissance et la pureté de l'isolement ont été pris en compte, et un second prélèvement a été réalisé si nécessaire.

Dans notre étude, les levures du genre *Candida* représentaient 67,92 % des isolats, suivies par les moisissures du genre *Aspergillus* (32,07 %), ce qui concorde avec les résultats d'études menées en Algérie (12) et en Pologne (29), ainsi qu'au Brésil où *C. albicans* (30 %) et *C. parapsilosis* (5 %) étaient plus fréquentes que *A. niger* (20 %), *A. flavus* (10 %) et *A. fumigatus* (5 %) (32). Parmi les levures, *C. parapsilosis* était la plus fréquente, suivie de *C. albicans*, reconnues comme les principaux agents responsables des infections mycosiques du CAE avec des fréquences variant de 5 à 40 % (33). *C. albicans*, commensal du tube digestif, peut provoquer des infections superficielles et systémiques, particulièrement chez les immunodéprimés (34,35). Son isolement auriculaire est donc pathogène.

Pour les moisissures, les *Aspergillus* restent les agents les plus fréquents, avec *A. niger* dominant (36,37). En Algérie (12), *A. niger*, *A. flavus* et *A. terreus* sont les principaux responsables de l'aspergillose auriculaire (38,39), concordant avec nos résultats : *A. niger* (12,24 %), *A. flavus* (10,2 %), *A. terreus* (6,12 %), *A. fumigatus* (4,08 %) et *A. versicolor* (2,04 %). Ces champignons, bien que largement présents dans l'environnement, ne provoquent une infection que si leurs facteurs de virulence, tels que protéinases, phospholipases ou toxines (ochratoxine A pour *A. niger*), sont exprimés (27,40,41). À l'échelle mondiale, *A. niger* et *C. albicans* sont les plus décrits en Afrique, suivis de *A. fumigatus* et *A. flavus*, puis *A. nidulans* et *A. terreus* (2,24,42-44).

Conclusion :

Les otomycoses sont des affections fréquentes mais souvent négligées et sous-estimées en pratique courante. La prévalence hospitalière retrouvée dans notre étude était de 39,2 % des otites. Leur évolution rapide doit inciter le clinicien à réaliser systématiquement un examen mycologique, afin d'instaurer un traitement approprié et d'associer des mesures prophylactiques.

La prise en charge des otomycoses nécessite un diagnostic mycologique systématique, impliquant une collaboration étroite entre clinicien et biologiste, ainsi qu'une sensibilisation de la population pour prévenir les comportements favorisant leur survenue.

Références bibliographiques:

1. Dunder R, İyinen İ. Single Dose Topical Application of Clotrimazole for the Treatment of Otomycosis: Is This Enough? *J Audiol Otol.* 2018 Dec 7;23(1):15-9.
2. Ali K, Hamed MA, Hassan H, Esmail A, Sheneef A. Identification of Fungal Pathogens in Otomycosis and Their Drug Sensitivity: Our Experience. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;22(4):400-3.
3. Aneja KR, Sharma C, Joshi R. Fungal infection of the ear: A common problem in the north eastern part of Haryana. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010 Jun;74(6):604-7.
4. Jia X, Liang Q, Chi F, Cao W. Otomycosis in Shanghai: aetiology, clinical features and therapy. *Mycoses.* 2012;55(5):404-9.
5. Kazemi A, Majidinia M, Jaafari A, Ayatollahi Mousavi SA, Zarei Mahmoudabadi A, Alikhah H. Etiologic Agents of Otomycosis in the North-Western Area of Iran. *Jundishapur J Microbiol.* 2015 Sep 8;8(9):e21776.
6. Munguia R, Daniel SJ. Ototopical antifungals and otomycosis: a review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008 Apr;72(4):453-9.
7. Lee A, Tysome JR, Saeed SR. Topical azole treatments for otomycosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Sep 7;2011(9):CD009289.
8. Ho T, Vrabc JT, Yoo D, Coker NJ. Otomycosis: clinical features and treatment implications. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Nov;135(5):787-91.
9. Agarwal P, Devi LS. Otomycosis in a Rural Community Attending a Tertiary Care Hospital: Assessment of Risk Factors and Identification of Fungal and Bacterial Agents. *J Clin Diagn Res.* 2017 Jun;11(6):DC14-8.
10. Gharaghani M, Seifi Z, Zarei Mahmoudabadi A. Otomycosis in Iran: A Review. *Mycopathologia.* 2015 Jun;179(5):415-24.
11. Ouedraogo RWL. Otomycoses dans le service d'ORL du CHU Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou: aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. *Rev Afr Malgache Rech Sci Santé.* 2015 Oct 21;3(1).
12. Haine-Madani K, Boukerzaza I, Hamrioui B. Les otomycoses : épidémiologie et diagnostic au CHU Mustapha Bacha d'Alger. *J Mycol Médicale.* 2013 Sep 1;23(3):210.
13. Riah M. Prévalence et facteurs de risque des otomycoses à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat. Thèse de Pharmacie. Université Mohamed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat; 2010.
14. Adoubryn KD, N'Gattia VK, Kouadio-Yapo GC, Nigué L, Zika DK, Ouhon J. Épidémiologie des otomycoses au centre hospitalier et universitaire de Yopougon (Abidjan-Côte d'Ivoire). *J Mycol Médicale.* 2014 Jun;24(2):e9-15.
15. Vennwald I, Schönlebe J, Klemm E. Mycological and histological investigations in humans with middle ear infections. *Mycoses.* 2003;46(1-2):12-8.
16. Pontes ZBV da S, Silva ADF, Lima E de O, Guerra MH, Oliveira NMC, Carvalho M de FFP, et al. Otomycosis: a retrospective study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009 Jun;75(3):367-70.
17. Nwabuisi C, Ologe FE. The fungal profile of otomycosis patients in Ilorin, Nigeria. *Niger J Med.* 2001 Sep;10(3):124-6.
18. Yavo W, Kassi R, Kiki-Barro P, Bamba A, Kple T, Menan E, et al. Prévalence et facteurs favorisants des otomycoses traitées en milieu hospitalier à Abidjan (Côte d'Ivoire). 2004.
19. Abibatou K, Etienne AK, Ama I, Vincent D, Valérie BA, Cm KBP, et al. Profil des otomycoses diagnostiquées à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire. 2004;6.
20. Aboulmakarim S, Tligui H, El Mrini M, Zakaria I, Handour N, Agoumi A. Otomycoses : étude clinique et mycologique de 70 cas. *J Mycol Médicale.* 2010 Mar;20(1):48-52.
21. García-Agudo L, Aznar-Marín P, Galán-Sánchez F, García-Martos P, Marín-Casanova P, Rodríguez-Iglesias M. Otomycosis due to Filamentous Fungi. *Mycopathologia.* 2011 Apr 17;172(4):307.
22. Anwar K, Gohar MS. Otomycosis; clinical features, predisposing factors and treatment implications. *Pak J Med Sci.* 2014;30(3):564-7.
23. Ahmed MR, Abou-Halawa AS, Hessam WF, Abdelkader DSA. A search for new otomycotic species and their sensitivity to different antifungals. *Interv Med Appl Sci.* 2010;10(3):145-9.
24. Abdelazeem M, Gamea A, Mubarak H, Elzawawy N. Epidemiology, causative agents, and risk factors affecting human otomycosis infections. *Turk J Med Sci.* 2015 Jan 1;45(4):820-6.
25. Fasunla J, Ibekwe T, Onakoya P. Otomycosis in western Nigeria. *Mycoses.* 2008 Jan;51(1):67-70.
26. Chander J, Maini S, Subrahmanyam S, Handa A. Otomycosis — a clinico-mycological study and efficacy of mercurochrome in its treatment. *Mycopathologia.* 1996 Jul;135(1):9-12.
27. Abarca ML, Bragulat MR, Castellá G, Cabañes FJ. Ochratoxin A production by strains of *Aspergillus niger* var. *niger*. *Appl Environ Microbiol.* 1994 Jul;60(7):2650-2.
28. Bathokedeou A, Essobozou P, Akouda P, Essohanam B, Eyawelohn K. Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des otites externes: à propos de 801 cas. *Pan Afr Med J.* 2014;17(1).
29. Kurnatowski P, Filipiak A. Otomycosis: prevalence, clinical symptoms, therapeutic procedure. *Mycoses.* 2001 Dec;44(11-12):472-9.
30. Mofatteh MR, Naseripour Yazdi Z, Yousefi M, Namaei MH. Comparison of the recovery rate of otomycosis using betadine and clotrimazole topical treatment. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018 Jul 1;84(4):404-9.
31. Ozcan M. Otomycosis in Turkey: A review. In: Rai M, Kövics G, editors. *Progress in Mycology.* Dordrecht: Springer Netherlands; 2010. p. 181-92.
32. SciELO - Brasil - Otomycosis: a retrospective study. 2009.
33. Dyckhoff G, Hoppe-Tichy T, Kappe R, Dietz A. Antimykotische Therapie bei Otomykose mit Trommelfelldefekt. *HNO.* 2000 Jan 21;48(1):18-21.
34. Moran GP, Coleman DC, Sullivan DJ. Comparative Genomics and the Evolution of Pathogenicity in Human Pathogenic Fungi. *Eukaryot Cell.* 2011 Jan;10(1):34-42.
35. Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol.* 2007 Jun;45(4):321-46.
36. Kaya AD, Kiraz N. In vitro susceptibilities of *Aspergillus* spp. causing otomycosis to amphotericin B, voriconazole and itraconazole. *Mycoses.* 2007;50(6):447-50.
37. Viswanatha B, Sumatha D, Vijayashree MS. Otomycosis in Immunocompetent and Immunocompromised Patients: Comparative Study and Literature Review. *Ear Nose Throat J.* 2012 Mar 1;91(3):114-21.
38. Merad Y, Adjmi-Hamoudi H, Lansari T, Cassaing S. Les otomycoses dermatophytiques: étude rétrospective de 2010 à 2015. *J Mycol Médicale.* 2016 Jun;26(2):e35-6.
39. Merad Y, Adjmi-Hamoudi H, Lahmer K, Saadaoui E, Cassaing S, Berry A. Les otomycoses chez les porteurs d'aides auditives: étude rétrospective de 2010 à 2015. *J Mycol Médicale.* 2016 Mar;26(1):71.

40. Abad A, Fernández-Molina JV, Bikandi J, Ramírez A, Margareto J, Sendino J, et al. What makes *Aspergillus fumigatus* a successful pathogen? Genes and molecules involved in invasive aspergillosis. *Rev Iberoam Micol.* 2010 Oct 1;27(4):155-82.
41. Rementeria A, López-Molina N, Ludwig A, Vivanco AB, Bikandi J, Pontón J, et al. Genes y moléculas implicados en la virulencia de *Aspergillus fumigatus*. *Rev Iberoam Micol.* 2005 Mar 1;22(1):1-23.
42. Fayemiwo SA, Ogunleye VO, Adeosun AA, Bakare RA. Prevalence of otomycosis in Ibadan: a review of laboratory reports. *Afr J Med Med Sci.* 2010 Dec;39 Suppl:219-22.
43. Mgbor N, Gugnani HC. Otomycosis in Nigeria: treatment with mercurochrome. *Mycoses.* 2001 Nov;44(9-10):395-7.
44. Ahmed MR, Abou-Halawa AS, Hessam WF, Abdelkader DSA. A search for new otomycotic species and their sensitivity to different antifungals. *Interv Med Appl Sci.* 2018 Sep;10(3):145.

Comparaison entre l'équation MDRD et CKD-EPI avec et sans Cystatine C chez les patients diabétiques de type 1.**Comparison between MDRD and CKD-EPI equation with and without cystatin c in type 1 diabetes patients.****Otmane Amel¹, Naceur Mourad²**

(1) Laboratoire central de Biologie, CHU de Bab El Oued, Faculté de Pharmacie d'Alger.

(2) Département de Pharmacie, Faculté de Pharmacie d'Alger.

Résumé :

Le diabète est un problème majeur de santé publique qui peut donner des complications de type microangiopathiques tel que la néphropathie diabétique, c'est pour cette raison qu'il faut évaluer la fonction rénale des patients diabétiques par l'estimation de DFG. L'objectif de cette étude est de comparer entre les performances de la formule de MDRD et les 3 équations de CKDEPI, et d'observer la possibilité d'utiliser la cystatine c comme un marqueur endogène alternatif de la créatinine. C'est une étude rétrospective d'une population de DT1 constituée de 153 patients, le bilan biologique complet est réalisé par le Cobas 411 et la cystatine c par la méthode de l'immunoturbédimitrique, l'estimation de DFG est calculée par 4 formule différentes : MDRD, CKDEPI Mixte, CKDEPI cys c, CKDEPI crea . L'âge moyen de cette population est de $23 \pm 3,72$ ans avec prédominance du sexe féminin. L'ancienneté de diabète est de $8 \pm 2,637$ ans , On a trouvé que 5,2 % ont une valeur de cystatine c > 0,99 g/l et plus de 80 % des sujets ont une valeurs de Hba1c > 7% ,plus de 80% sont classés dans le stadel de DFG et aucun patient n'est présent au niveau de stade 5 , et tous les patients qui ont un DFG < 60 ml/min / 1,73m² ont un bilan glycémique perturber . Les 3 formules de CKD-EPI ont presque la même spécificité mais les formules basées sur la cystatine c ont une sensibilité supérieure ce qui permet de suggérer que l'utilisation de cystatine c comme un marqueur endogène pour l'estimation du DFG est plus précise que les formules basées sur la créatinine.

Mots clés : créatinine, Cystatine C, néphropathie diabétique, estimation du débit de filtration glomérulaire.**Abstract :**

Diabetes is a public health problem that can give microangiopathic type complications such as diabetic nephropathy, it is for this reason that the renal function of diabetic patients must be evaluated by estimating GFR. the objective of this study is to compare between the performance of the MDRD formula and the 3 equations of CKDEPI, and even if cystatin c can be used as an alternative endogenous marker of creatinine. This is a retrospective study of a population of DT1 made up of 153 patients, the complete biological assessment is carried out by Cobas 411 and cystatin c by the immunoturbédimitric method, the estimate of GFR is calculated by 4 different formulas : MDRD , CKDEPI Mixed, CKDEPI cys c, CKDEPI crea . The average age of this population is 23 ± 3.72 years with a predominance of female sex, the seniority of diabetes is $8 \pm 2,637$ years, It was found that 5,2% have a value of cystatin c > 0,99 g/l and more than 80% of the subjects have an Hba1c value > 7%, as well as more than 80% are classified in GFR stage 1 and no patient is present at stage 5, and all patients who have a GFR < 60 ml/min/1.73m² have a disturbing glycemic balance.

the 3 formulas of CKDEPI have almost the same specificity but the formulas based on cystatin c have a higher sensitivity which allows to conclude that the use of cystatin c as an endogenous marker for the estimation of GFR is more precise than the formulas based on creatinine.

Keywords: creatinine, cystatine C, Diabetic nephropathy, the estimate of GFR,**Introduction :**

Le diabète sucré représente un problème majeur de santé publique et une cause importante de l'insuffisance rénale terminal(1) . Le diabète type 1 due à une atteinte auto-immune des cellules B des ilots de langerhans pancréatiques aboutissant habituellement a une carence absolue en insuline (2) dont la gravite reste liée à long terme aux complications chroniques à titre de macro angiopathies et/ou de microangiopathies. Parmi les complications micro-angiopathiques, on note la néphropathie diabétique qui peut évoluer vers une insuffisance rénale terminale(3). Selon l'OMS, en 2017 neuf millions de personnes étaient atteintes de DT1, en 2019 on a constaté que le diabète et les maladies rénales dues au diabète ont entraîné environ 2 millions de décès dans le monde (4)

La néphropathie diabétique est caractérisée par une élévation de l'albuminurie suivi d'une baisse de DFG et associe a une hausse importante de la morbi mortalité cardio-vasculaire, elle concerne environ 30 % des sujets diabétiques selon les études (5,6). C'est une complication à évolution lente silencieuse, ce qui entraine une découverte très tardive de cette maladie (7) . Pour cette raison, il faut une bonne surveillance de la microalbuminurie ,un équilibre glycémique optimal et une instauration précoce de la néphro protection pour éviter l'évolution vers les stades avancés de l'IRC(8) .

Le diagnostic de la maladie rénale chronique (MRC) chez des personnes diabétiques repose sur deux principaux paramètres qui sont la micro albuminurie et l'estimation du débit de filtration glomérulaire. La micro albuminurie est un marqueur de risque cardiovasculaire et rénal chez les diabétiques, il est recommandé de faire une recherche annuelle chez cette population pour confirmer l'atteinte rénale(9).

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est le volume du sang en ml filtré par minute par les reins. Il dépend de l'âge, du sexe et de la surface corporelle (10). La créatinine représente le bio marqueur sanguin le plus utilisé, elle est indiquée dans différentes équations d'estimation du DFG. Chez l'adulte (11), les équations les plus utilisées sont la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) et la formule CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) (12). Vu que le taux plasmatique de la créatinine est influencé par plusieurs facteurs surtout la masse musculaire, il existe d'autres molécules endogènes comme la Cystatine C qui est un polypeptide non glycosylé, composée de 122 résidus d'acides aminés et dont le poids moléculaire est de 13 KDa. Elle appartient à la famille des inhibiteurs de la cystéine protéinase, elle est produite par toutes les cellules nucléées de l'organisme, elle est librement filtrée par le glomérule. Elle est utilisée dans les formules de calcul pour estimer le DFG (13,14)

Selon la classification KDIGO 2012, on peut classer les patients en 5 stades : (15)

Stade 1 : > 90 ml/min /1,73 m² (MRC avec DFG normal ou augmenté)

Stade 2 : 60 – 89 ml/min /1,73 m² (MRC avec DFG légèrement diminué)

Stade 3 : 30 - 59 ml/min/1,73m² (IRC modérée)

Stade 4 : 15 - 29 ml/min/1,73 m² (IRC sévère)

Stade 5 : < 15 ml/min/1,73 m² (IRC stade terminal)

L'objectif de cette étude est de comparer entre des formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire MDRD et CKD-EPI avec et sans cystatine C, et observer si on peut utiliser la cystatine c comme un marqueur endogène alternatif à la créatinine.

Comme objectif secondaire, rechercher s'il y a association entre la cystatine C et certains paramètres du risque cardiovasculaire (CRP, bilan lipidique)

Matériels et Méthodes :

Dans cette étude, un échantillon de 153 patients jeunes diabétiques de type 1 ont été inclus, suivis au niveau du service de diabétologie du CHU de BEO. C'est une étude rétrospective, le bilan biochimique a été réalisé au niveau du laboratoire central. Les sérums ont été congelés pour le dosage en série de la cystatine c, elle est particulièrement stable dans le sérum, mais peu stable dans les urines(16) certaines études ont suggéré que la cystatine c stable à température ambiante pendant 7 jours, à -20 C pendant 1 à 2 mois et à -80 C pendant au moins 6 mois, ils ont démontrés que les cycles de congélation / décongélation n'ont pas d'effet sur la concentration de la cystatine c (17).

On a réalisé un bilan complet (la glycémie à jeun, un bilan lipidique complet, l'urée, la créatinine, la CRP, un bilan hépatique complet, l'HbA1c et la cystatine c). Le dosage de ces paramètres a été fait par l'automate COBAS 501 pour le bilan biochimique, la cystatine c a été dosée par immunoturbidimétrie sur SPA.

Les analyses statistiques sont réalisées par le logiciel SPSS statistique 22 et le logiciel Excel 2010. Parmi les tests réalisés, le test t du student pour la comparaison des moyennes, aussi le test de corrélation pour identifier la relation entre certains paramètres, la détermination des proportions et la comparaison entre elles ainsi que la réalisation des tests statistiques descriptives (la moyenne, l'écart type, la variance).

Les formules utilisées pour l'estimation de débit de filtration glomérulaire sont : (18)

DFG estimée par la formule MDRD simplifiée : (19)

$$186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$$

X1,21 pour les sujets d'origine africaine (Africain - Américain)

X 0,742 pour les femmes

X 0,95 si le dosage de la créatinine est calibrée par ID-MDS

DFG estimé par la formule mixte CKD-EPI créatinine-Cystatine C, en ml/min/1.73m²

Femme Créatininémie ≤62μM/L :(20)

- Cystatine sérique ≤0.8 mg/L
- $130 \times (\text{Scr}/62)^{-0.248} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ si origine africaine}]$
- Cys >0.8
- $130 \times (\text{Scr}/62)^{-0.248} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ si origine africaine}]$

Femme Créatinémie >62 µM/L

- Cystatine sérique ≤0.8 mg/L
- $130 \times (\text{Scr}/62)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}}$ [$\times 1.08$ si origine africaine]
- Cys>0.8
- $130 \times (\text{Scr}/62)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}}$ [$\times 1.08$ si origine africaine]

Homme Créatinémie ≤80 µM/L

- Cystatine sérique ≤0.8 mg/L
- $135 \times (\text{Scr}/80)^{-0.207} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}}$ [$\times 1.08$ si origine africaine]
- Cys >0.8
- $135 \times (\text{Scr}/80)^{-0.207} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}}$ [$\times 1.08$ si origine africaine]

Homme Créatinémie >80 µM

- Cystatine sérique ≤0.8 mg/L
- $135 \times (\text{Scr}/80)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}}$ [$\times 1.08$ si origine africaine]
- Cys >0.8
- $135 \times (\text{Scr}/80)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}}$ [$\times 1.08$ si origine africaine]

DFG estimé par la formule CKD-EPI Cystatine C, en ml/min/1.73m² : (20)

Cystatine sérique ≤0.8 mg/L

- $133 \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{Age}}$ [$\times 0.932$ si femme]

Cystatine sérique >0.8 mg/L

- $133 \times (\text{Scys}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{Age}}$ [$\times 0.932$ si femme]

DFG estimé par la formule CKD EPI créatinine en ml/min/1,73 m² :(20)

La creatinie en umol / l (mg/dl)

Africain :

Femmes < 62 (<0,7) GFR = 166 X (créat / 0,7) - 0,329 X (0,993) age
 Sup a 62 (0,7) GFR = 166 x (creat /0,7) - 1,209 x (0,993) age

Homme < 80 (<0,9) GFR = 163 x (creat/ 0,9) - 0,411 x (0,993) age
 >80 (>0,9)GFR = 163 x (créat/0,9)-1,209 x (0,993)âge

Autres

Femmes : ≤62 (≤0,7) GFR = 144 x (créat/0,7)-0,329 x (0,993)âge
 >62 (>0,7) GFR = 144 x (créat/0,7)-1,209 x (0,993)âge

Hommes : ≤80 (≤0,9) GFR = 141 x (créat/0,9)-0,411 x (0,993)âge
 >80 (>0,9) GFR = 141 x (créat/0,9)-1,209 x (0,993)âge

Résultats :

Notre étude concerne des sujets diabétiques de type 1, dans notre série on note une prédominance de femmes avec un pourcentage de 57,5 % versus 42,5% des hommes. Les caractéristiques anthropométriques de cette population sont présentées dans le tableau 1. On remarque la présence d’une différence significative entre les 2 sexe pour l’IMC, l’âge et le poids.

Tableau 1 : Les caractéristiques anthropométriques de la population de l’étude.

Paramètres	Population (N=153)	HOMMES (n=65)	FEMMES (n=88)	P value
IMC (Kg/m ²)	25,497± 2,312	26,4± 2,12	25,248 ± 2,183	0,016
AGE (année)	22,76 ± 3,762	23± 3,755	23 ± 3,726	0,038
Taille (m)	1,68 ± 0,058	1,74±1,540	1,67 ± 1,377	0,295
Poids (Kg)	72,96 ± 8,68	78,924± 8,17	70± 8,078	<0,001
TAS (mmHg)	120 ± 9,315	125± 9,922	120 ± 9,155	0,063
TAD (mmHg)	80 ± 4,865	80± 4,615	75±4,975	0,226
ancienneté du diabète	8,8± 4,27	7 ± 3,398	8 ± 2,637	0,626

Le dosage de la cystatine C révèle que 5 % ont une cystatinémie supérieure à 0,99 mg/l dont 6,1 % chez les femmes et 4,5% chez les hommes. La majorité des patients ont un taux compris entre 0,55-0,99mg/l (Figure 1). Le dosage de la créatinine sérique dans le but d'évaluer la fonction rénale, a permis de trouver que 1,3 % ont une créatininémie supérieure à 14 mg /l et 98,7% ont une concentration normale.

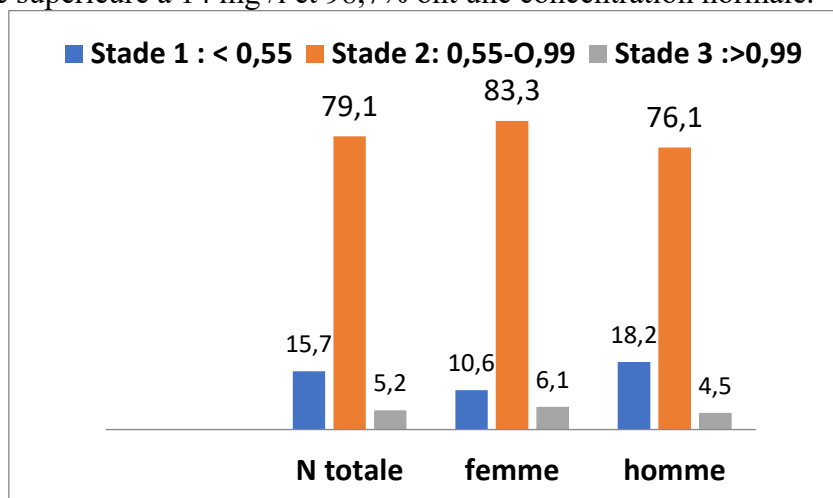


Figure 1 : Valeurs de la cystatine C selon le sexe

La réalisation d'un bilan glycémique est indispensable pour le suivi du DT1 chez cette population, nous avons trouvés que 85,1 % (72 femmes et 54 hommes) ont une valeur de HbA1c supérieur à 7% et 14,9 % (14 femmes et 8 hommes) ont une HbA1c inférieur à 7%, pour 3,3% des patients on n'a pas réalisé le dosage del'HBA1C par manque de réactif. On a trouvé aussi qu'il n'y a pas de différence significative entre les 2 sexes en ce qui concerne l'Hba1c, l'ionogramme sanguin et l'urée sanguine (Tableau 2).

Tableau 2 : Les paramètres biochimiques dans la population d'étude

Paramètres	Population totale (N =153)	Femmes (n=88)	Hommes (n=65)	p value
Urée (g/l)	0,23 ± 0,082	0,226 ± 0,106	0,235 ± 0,72	0,113
Créatinine (mg/l)	6,5 ± 1,789	6,06 ± 1,95	7,77 ± 1,62	< 0,001
Glycémie (g/l)	2,06 ± 116	2,13 ± 1,143	2,47 ± 1,197	0,116
Albumine (g/l)	41,84 ± 4,15	40,73 ± 3,62	42,95 ± 4,91	0,007
Cholesterol Total (g/l)	1,66 ± 0,388	1,71 ± 0,38	1,66 ± 0,404	0,486
Triglycérides (g/l)	0,68 ± 0,555	0,88 ± 0,59	0,96 ± 0,628	0,127
HDLc (g/l)	0,52 ± 0,16	0,535 ± 0,138	0,52 ± 0,187	0,309
LDLc (g/l)	0,94 ± 0,308	0,998 ± 0,297	0,9497 ± 0,283	0,791
Hba1c %	8,45 ± 2,275	8,877 ± 2,28	9,41 ± 2,57	0,512
Na (mmol/l)	137 ± 4,17	137,28 ± 2,242	137,55 ± 2,75	0,527
K (mmol/l)	4,4 ± 0,667	4,57 ± 0,855	4,38 ± 0,505	0,23
Cystatine C (mg/l)	0,69 ± 2,012	0,7046 ± 0,289	0,72 ± 0,153	0,28

On observe que qu'il n'y a pas de variation significative entre les femmes et les hommes ($0,7046 \pm 0,289$ et $0,72 \pm 0,153$ avec un $p=0,28$). La corrélation entre L'âge et le taux plasmatique de la cystatine c montre une relation positive mais non significative avec un $r = 0,112$, $P = 0,204$. Par rapport à l'influence de l'IMC sur la valeur de la cystatine c on a remarqué l'absence de dépendance entre ces 2 paramètres avec un $r=0,035$ et $p=0,706$.

Il n'y a pas de corrélation entre la cystatine c et les paramètres lipidiques. La corrélation entre la cystatine c et l'urée montre qu'il y a une association significative entre ces deux paramètres ($r = 0,37$, $p < 0,001$).

L'estimation du DFG réalisée par 4 formules différentes : DFG-MDRD, DFG-CKD-EPI MIXTE, DFG-CKD-EPI Cys c et DFG-CKD EPI Créat. Les résultats montrent que plus de 80 % des patients selon les 4 formules ont une valeur de DFG $>90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}$ (stade 1), et aucune formule n'a révélé un résultat qui

classe les patients dans le stade 5 ou le stade de l'insuffisance rénale chronique terminale. (Tableau 3 , Figure 2)

Tableau 3 : Distribution de la population selon les stades de DFG

Stades	DFG par MDRD (%)	DFG par CKD-EPI Créat (%)	DFG par CKD-EPI Cys c (%)	DFG par CKD-EPI mix (%)
Stade 1 :> 90 ml/min/1,73	123 (80,39 %)	128 (84,31%)	124 (80,6%)	126 (82,35%)
stade 2 : (60-89) ml/min/1,73	6 (3,92 %)	1 (0,65%)	4 (2,61%)	2 (1,31%)
Stade 3:(30-59)ml/min/1,73	1 (0,65%)	1 (0,65 %)	0 (0 %)	1 (0,65%)
Stade 4 :(15-29)ml/min/1,73	0 (0%)	0(0 %)	2 (1,3%)	1 (0,65%)
Stade 5 :<15ml/min/1,73	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0 %)

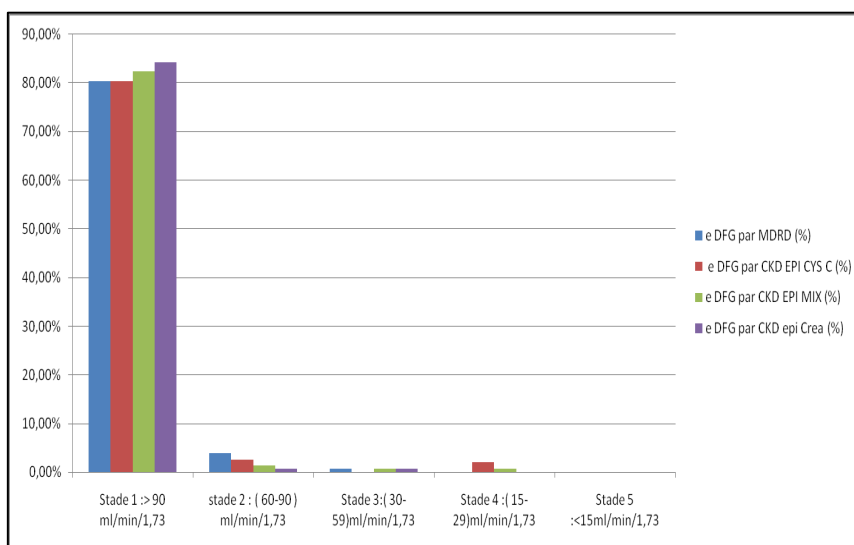


Figure 2 : Répartition des stades de l'IR selon le DFG calculé par les quatre formules

L'analyse statistique présentée dans le tableau 3, révèle que le stade 4 apparaît est présent lorsqu'on utilise la formule de CKD-EPI cys seule ou la formule de CKD-EPI mixte cyst/créat. La corrélation entre les 4 formules est représentée dans le tableau 4, on a remarqué une forte corrélation positive et significative entre la formule CKD-EPI créat et MDRD ($r=0.909$ $p<0.001$) et entre la formule CKD-EPI cys et CKD-EPI mixte.

Tableau 4 : Corrélation entre les 4 formules d'estimation du DFG

Paramètres	La moyenne +/- DS	Coefficient de corrélation	P
MDRD et CKD-EPI créat	131,05±28,34	0,909	< 0,001
	127,98± 14,561		
MDRD et CKD-EPI cys	131,05±28,34	0,396	< 0,001
	121,84±20, 938		
MDRD et CKD-EPI mixte	131,05±28,34	0,694	< 0,001
	127,35 ±17,958		
CKD-EPI cys et CKD-EPI créat	121,84 ±20, 938	0,499	< 0,001
	127,98 ±14,561		
CKD-EPI cys et CKD-EPI mixte	121,84±20, 938	0,864	< 0,001

	127,35 ±17,958		
CKD-EPI créat et CKD-EPI mixte	127,98 ±14,561	0,780	< 0,001
	127,35 ±17,958		

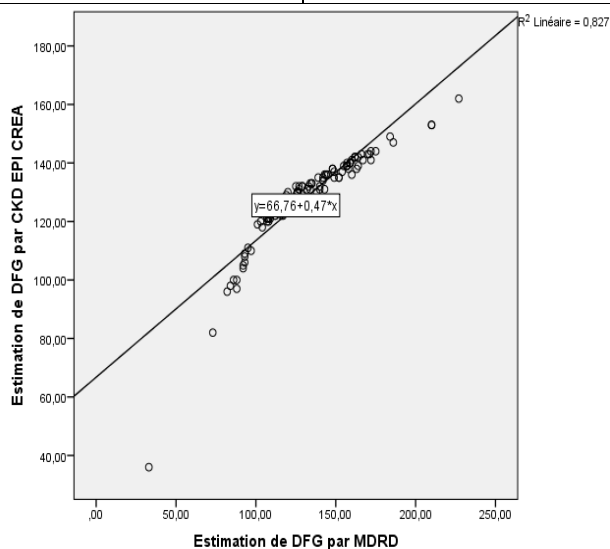


Figure 3 : courbe de corrélation MDRD et CKD-EPI CYSC et CKD-EPI créat

Figure 4 : courbe de corrélation MDRD et CKD-EPI créat

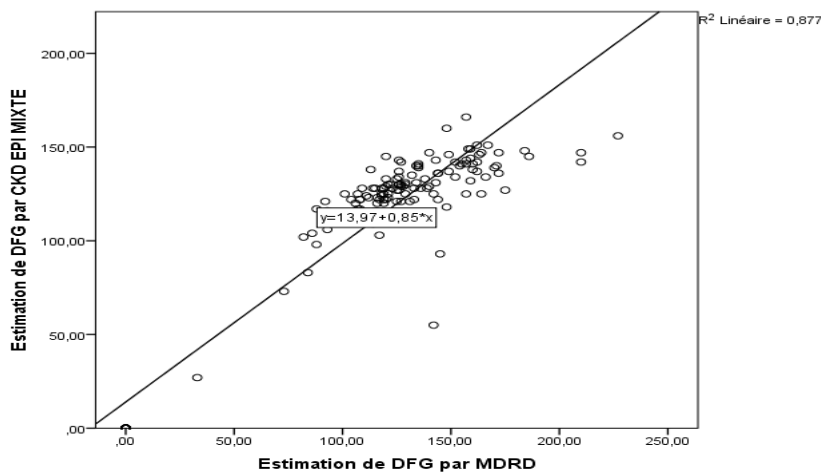


Figure 5 : Courbe de corrélation MDRD et CKD-EPI mixte

L'analyse des performances des 3 équations de CKD EPI MIX par rapport à la formule MDRD a montré que : les formules CKDEPI mix , CKDEPI cys et CKDEPI créat ont presque la même spécificité 99,18% , 96,74 % et 100% respectivement alors que la formule de CKDEPI mixte a la meilleur sensibilité par rapport aux 2 autres formules .

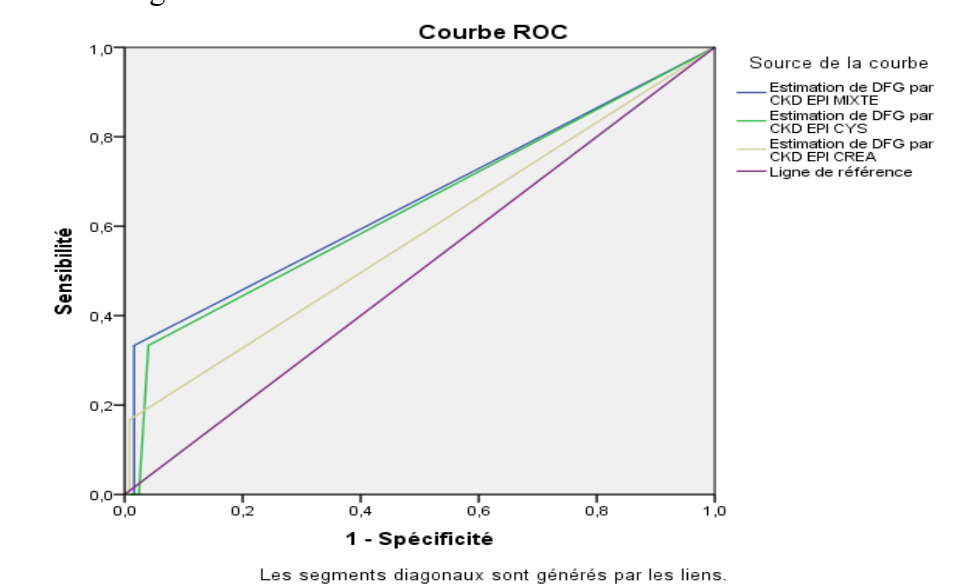


Figure 6 : Courbe de ROC pour les 3 formules de CKD-EPI

Discussion :

Dans notre série qui comprend 153 patients diabétiques de type 1, on note une prédominance du sexe féminin et un âge moyen de $23 \pm 3,76$ ans, l'ancienneté de la maladie est de $8,8 \pm 4,27$ ans. Nos patients sont plus jeunes comparé à une étude algérienne de Raache et al sur une population de 41 patients diabétiques type 1, qui présente un âge moyen de $35,05 \pm 10,32$ ans et une ancienneté de diabète de $18,04 \pm 7,6$ ans. (21)

L'étude de l'influence des paramètres extra rénaux sur le taux plasmatique de la cystatine c, on remarque que la cystatine c n'est pas influencée par le sexe, l'âge et l'IMC. Ces résultats concordent avec les études de Yang et al, Finnery et al qui ont montré l'absence de différence significative entre les 2 sexes (22). Range et al ont montré l'absence de dépendance entre la masse musculaire et le taux plasmatique de la cystatine c, contrairement à l'étude de Mac Donal et al ainsi que Knight et al qui avaient trouvé que la cystatinémie est variée en fonction du poids et de la taille (23).

L'étude de Graff et al a montré la présence d'une corrélation négative entre l'âge et la cystatine c et concluent qu'elle est plus élevée chez le nourrisson que chez les enfants de grand âge (24).

En ce qui concerne l'influence des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires (la CRP, le bilan lipidique) Triki et al suggèrent que la cystatine est un marqueur potentiel des maladies cardiovasculaires (25). Dans notre étude les résultats de corrélation entre le taux de la cystatine c sérique et la valeur de la CRP montre l'absence de dépendance entre ces deux paramètres avec un $r = -0,02$. L'étude de Pelaez et al trouve que la cystatine c est significativement associée à la mortalité cardio-vasculaire et la CRP (26).

L'étude de la relation entre la cystatine c et les paramètres lipidiques montre l'absence d'association significative, une étude tunisienne par Rym Bendhia et al a démontré qu'il n'y a pas de relation entre la cystatine c et le LDLc, ni avec les triglycérides et le HDLc (22), alors que Naour et al ont trouvé que les patients obèses et qui ont un risque cardio vasculaire élevé présentent des taux sériques élevés de cystatine c (27). Ainsi par rapport à l'acide urique, plusieurs études ont montré la présence d'une forte relation entre l'acide urique et la cystatine c, Muntner et al constatent que les sujets ayant des valeurs élevées de la cystatine c avec une élévation d'uricémie présentent un désordre métabolique. (22)

Selon les résultats de tableau 3, on remarque qu'aucun patient n'est classé dans le stade 5 et le stade 1 est le plus présent chez nos malades. Ces résultats concordent avec ceux de Vigan et al qui ont trouvé des résultats voisins (28), les formules basées sur la cystatine c seule ou combinée avec la créatinine ont la capacité de donner des DFG bas, ce qui classe les patients dans des stades avancés de l'IRC contrairement aux formules basées sur la créatinine seule. Une étude sénégalaise de Ndour et al a trouvé que les 2 formules CKD-EPI et MDRD donnent des résultats superposables chez les patients qui ont un DFG réduit (27). Également, deux autres études ont comparé entre les formules de calcul du DFG, celle de Otmane et al chez des diabétiques de type 2 dans leur série ils ont comparé entre la formule MDRD et la formule de Hoek et al et une autre étude de Malvaux et al qui a montré que la cystatine c est un bon marqueur pour évaluer la fonction rénale chez les DT2 en cas de l'IRC précoce. Contrairement pour Vigan et al la cystatine c est faiblement sensible (

sensibilité de 4%) par rapport à la créatinine pour un dépistage précoce de la ND chez les DT2 (30,31)

D'autres études telles que Rigalleau et al (32), Camara et al ont trouvé que la formule de MDRD sous-estime le DFG pour les stades précoces alors que les formules basées sur la cystatine c seule ou combinée est meilleure pour l'estimation du DFG des stades terminaux (33). D'autres travaux Preumont et Buyschaert constatent que malgré les limites de la formule MDRD, la cystatine c reste un indicateur complémentaire particulièrement important chez la population des diabétiques. (34). Les études de Tan et al (35), Hoeak et al (36) ont constatés que la cystatine C permet une mesure plus fiable du DFG que la créatinine, une autre étude de Masson et al a révélé que l'estimation du DFG par la formule de CKD-EPI intégrant la cystatine c est plus fiable et exacte chez les transplantés rénaux que lorsqu'on utilise la CKD-EPI créatinine seule (37).

Conclusion :

A partir de cette étude faite sur les diabétiques type 1, nous pouvons dire que les formules qui utilisent comme marqueur endogène la cystatine C pour l'estimation du DFG ont une sensibilité supérieure à celles qui utilisent la créatinine seule. L'introduction de ce paramètre dans les formules d'estimation du DFG par les néphrologues et les cliniciens permettra de détecter précocement une atteinte de la fonction rénale.

Références :

1. Hadjadj, bouhanick, Marre. Dépistage et prise en charge des stades initiaux de la néphropathie diabétique. 1999;
2. Spinass GA, Lehmann R. Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogenèse Forum Med Suisse No 20 16 mai 2001; 519-25.
3. Marre M, La néphropathie diabétique : qu'est-elle devenue en 2025 ? Volume 209, Issue 9, December 2025, Pages 1189-1195
4. Diabète [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
5. Bouattar T, Abid S, Benacila S, Mattous M et al. Les facteurs de progression de la néphropathie diabétique. Néphrologie & Thérapeutique (2009) 5;181—187.
6. Weekers L, Kersesinsky J-M. La néphropathie diabétique, Revue Med Liège (2005);60: 5-6:
7. Bouenizabila, al. La néphropathie diabétique au CHU de Brazzaville, Congo: aspects épidémiologiques, cliniques, et facteurs de risque. 2015; 476-486.
8. El Yamani N, Zerrouki D, Berrabeh S, Benouda S, Rouf S, Latrech H. La néphropathie diabétique dans le diabète de type 1 : Profil épidémiologique à propos de 36 cas. Annales d'Endocrinologie. 1 oct 2021;82(5):527.
9. Halimi JM, Hadjadj S, Aboyans V, Allaert FA, Artigou JY, Beaufils M, et al. Microalbuminurie et excrétion urinaire d'albumine: recommandations pour la pratique clinique. Néphrologie & Thérapeutique. oct 2007;3(6):384-91.
10. Dussol. Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale. oct 2010;
11. Delanaye, Mariat, Moranne, Cavalier, Flamant. L'estimation du débit de filtration glomérulaire en 2012 : quelle valeur ajoutée pour la nouvelle équation CKD-EPI ? 2012;
12. Hougardy, Delanaye, Le Moine, Nortier. L'estimation de la filtration glomérulaire en 2014 : intérêts et limites des tests et formules.
13. Bentata Y. Estimation du débit de filtration glomérulaire dans la maladie rénale chronique de l'adulte : L'essentiel à connaître. Biologie médicale. 2021;1.
14. Ariarajah N, Gerstel E. Biomarqueurs dans l'insuffisance rénale aiguë.
15. Froissart M, Delanaye P, Séronie-Vivien S. Evaluation de la fonction rénale : une actualisation Evaluation of the renal function: an update. Annales de Biologie Clinique. 2008;
16. Delanaye, Chapelle, Gielen, Krzesinski, Rorive. L'intérêt de la cystatine C dans l'évaluation de la fonction rénale.
17. Séronie-Vivien S, al. Cystatine C : point d'étape et perspectives.
18. Bargnoux AS, Barguil Y, Cristol JP, Estimation du débit de filtration glomérulaire par la Cystatine C. Annales de Biol Clin 2009; 77(4): 375-80.
19. Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Néphrologie & Thérapeutique. juill 2009;5(4):302-5.
20. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. N Engl J Med. 5 juill 2012;367(1):20-9.
21. Raache R, Mihoubi E, Aid A, Azzouz M, Bourazen S, Métatla S, et al. CA-055: Cystatine C biomarqueur dans le diagnostic de la néphropathie du diabète type 1. Diabetes & Metabolism. mars 2016;42:A50.
22. Dhia RB, Hellara I, Harzallah O, Neffati F, Khochtali I, Mahjoub S, et al. Evaluation of the renal function in type 2 diabetes: clearance calculation or cystatin C? Annales de biologie clinique. mai 2012;70(3):287-94.
23. Maillard, Delanaye, Mariat. Exploration de la fonction glomérulaire rénale : estimation du débit de filtration glomérulaire.
24. Greff, Mark, Terzic, Bergke, Laugel. Influence de l'âge sur le taux sérique de la cystatine c.
25. Triki, Fekih, Hellara, Neffati, Douki. Association between serum cystatin C levels and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients.
26. Pelaez A, Dinic M, Roche F, Barthélémy JC, Alamartine E, Cavalier E, et al. Cystatine C, inflammation et dysfonction autonome : un « ménage à trois » caché ? Néphrologie & Thérapeutique. 1 sept 2020;16(5):310-1.
27. Ndour E, Gueye Tall F, Sarr A, Gueye P, Sagna H, Coulibaly D, et al. Détermination du débit de filtration glomérulaire (DFG) au cours du diabète : Cockcroft et Gault, MDRD ou CKD-EPI ? Int J Bio Chem Sci. 22 juill 2015;9(2):825.
28. Vigan, Fagla, Bigot, Ahoui, Djrolo, Bigot. Estimation du débit de filtration glomérulaire chez les diabétiques noirs africains suivis à Cotonou.

29. Otmane A, Makrelouf M, Zenati A. Intérêt du dosage de la Cystatine C dans le dépistage de la néphropathie diabétique.
30. Malvaux, Crea, Dantelle, Cuny, Aubert. La cystatine C est elle un marqueur utile en diabétologie ?
31. Vigan J, Agboton B, Tchaba F, Djrolo F. Intérêt de dosage de la cystatine C sérique dans le dépistage précoce de la néphropathie diabétique de type 2. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 sept 2015;11(5):359-60.
32. Rigalleau V, Beauvieux MC, Le Moigne F, Lasseur C, Chauveau P, Raffaitin C, et al. O8 La cystatine C améliore l'estimation de la fonction rénale chez les patients diabétiques. *Diabetes & Metabolism*. 1 mars 2008;34:H11.
33. Cisse-Camara M, Djohan YF, Niamke AG, Dere L, Koffi G, Monde AA, et al. Evaluation de la fonction rénale chez les patients atteints de maladie cardio vasculaire (MCV) : comparaison entre la créatinine et la cystatine C. *Int J Bio Chem Sci*. 23 mars 2017;10(4):1508.
34. Cheng-Cheng Ma, Chun-Cui Duan, Rong-Cai Huang, Hai-Qin Tang. Association of circulating cystatin C levels with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis,
35. G.D. TAN, A.V. LEWIS, JAMES, ALTMANN. Clinical Usefulness of Cystatin C for the Estimation of Glomerular Filtration Rate in Type 1 Diabetes. *Arch Med Sci* 3, April / 2020: 648-56.
36. Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 oct 2003;18(10):2024-31.
37. I. Masson, N. Maillard. Estimation du débit de filtration glomérulaire en transplantation rénale : étude multicentrique d'évaluation de la performance de la cystatine C.

Agenda des manifestations liées à La Biologie Médicale

1. Les BiomedJ du 28 au 29/05/2026 à Paris.
2. À la rencontre de l'innovation en biologie médicale, JIB 2026 les 19 & 20 novembre 2026 au Centre des Congrès de La Villette, à la Cité des Sciences et de l'Industrie – Paris
3. 14ème Congrès National d'Immunologie, 8-9 juillet 2026 El AURASSI Alger.
4. The 57th Annual Meeting of the French Society for Immunology (SFI), 4-6 novembre 2026, Toulouse.
5. MICROBES 2026, Lyon du 7 au 9 Octobre.
6. Congrès de la société Algérienne de Médecine Interne, du 14-16 Mai 2026 Alger.
7. Le congrès de la société française de thrombose et d'hémostase, 30/09 au 2/10 à Nîmes.
8. Congrès RICAI du 14 au 15/12/2026 à Paris.
9. Congrès de la Société française d'Endocrinologie et métabolisme, du 6 au 9 octobre 2026 à Bordeaux.
10. Journées Francophones de Nutrition 2026 à Lille, Du 04 au 06 Novembre.

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>