

Sous le parrainage de Monsieur le Ministre de la Santé, de
Monsieur le Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique.

Société Algérienne de *Biologie Clinique*

SABC



III^{ème} Congrès

18 – 19 – 20 Octobre 2011

Palais de la Culture Moufdi Zakaria

Nouveaux Marqueurs en Biologie Médicale

Bactéries & Antibiotiques

Maladies Auto-immunes

Le Mot de la Présidente

A l'occasion de ce 3^e Congrès national, il nous est très agréable de vous retrouver tous, autour des thèmes proposés.

Comme vous le savez, au vu du programme, les différentes interventions sont s'articuler autour des « biomarqueurs » dans divers domaines de la biologie médicale : cardio-vasculaire, hépatologie, infectiologie, remodelage osseux, processus néoplasiques et processus auto-immuns.

Ce choix est basé sur le fait qu'un « biomarqueur » est un paramètre mesurable, indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une thérapeutique donnée.

Ainsi un « biomarqueur », peut être utilisé pour le dépistage, le diagnostic, l'évaluation de la réponse et/ou de la tolérance à un traitement.

La recherche et la quantification d'une « biomarqueurs » peuvent faire appel soit à des procédures simples tel que le dosage de la glycémie, soit à des procédures plus complexes telle que la recherche d'une mutation génétique.

Le corollaire de l'essor et de la maîtrise des « biomarqueurs », est la mise au point de nouveaux tests de dépistage, de diagnostic et de suivi, plus spécifiques, plus sensibles, plus précoces, plus rapides et ce dans l'objectif d'une médecine plus efficace car « personnalisée ».

Et pour finir Bienvenue à tous pour de fructueux débats sous le chapiteau « Biomarqueurs ».

Mme le Professeur A. ZENATI
Présidente de la Société Algérienne de Biologie Clinique



ACTE DE NAISSANCE DE LA SABC

LIEU :

Bibliothèque centrale du CHU Bab El Oued, ex-Hôpital Maillot, ex-Hôpital du Dey, lieu de naissance de l'Ecole de Médecine d'Alger

AGREMENT :

Octobre 2009, par le Ministère de l'intérieur et des collectivités locales

REMERCIEMENTS

Nos vifs remerciements à tous ceux dont le concours a permis la concrétisation de cet évènement :

- Roche Diagnostics ; Silec.
- Roche Pharma ; Dimed.
- IMC; HTDS; BHLAB; NTS; BIODIAG, ALMED, AKMEDICAL.
- Madame la Directrice du Palais de la Culture, et toute son équipe.

Bureau de la SABC

Présidente	Pr. Akila ZENATI
1^{er} Vice-président	Pr. Smaïl BELAZZOUG
2^{ème} Vice-président	Pr. Farida SMATI
Secrétaire général	Pr. Zehor GUECHI
Secrétaire général adjoint	Pr. Dalila AIT CHAFA
Trésorier	Pr. Mohamed El Hadi CHERIFI
Trésorier adjoint	Dr. Nabil RAAF
Membres	Pr Belaïd IMESSAOUDENE
	Dr. Monia AZOUAOU
	Dr. Chafika ALLAL

Comité d'organisation

Pr Akila ZENATI *présidente*
Pr Smaïl BELAZZOUG
Pr Zehor GUECHI
Pr Dalila AIT CHAFA
Pr Mohamed El Hadi CHERIFI
Pr Belaïd IMESSAOUDENE
Dr Nabil RAAF
Dr Mohamed El Hadi MEHNI

Comité scientifique

Pr Akila ZENATI
Pr Zehor GUECHI
Pr Dalila Ait CHAFA
Pr Smail BELAZZOUG
Pr Mohamed El Hadi CHERIFI
Pr Malika Bouali BENHALIMA
Dr Sofiane Samir SALAH
Dr Hassiba TALIMAMAR
Dr Mohamed El Hadi MEHNI

Programme Scientifique

Mardi 18 Octobre 2011

14h00 14h30 Ouverture du congrès

Session : Biomarqueurs en Oncologie

Modérateurs : Pr Arrada, Pr Abid.

14h30 14h50 **Du bon usage des marqueurs tumoraux**
N. RAAF
Laboratoire Central de Biologie, CHU BeniMessous

14h50 15h10 **Nouveaux biomarqueurs en ONCOHEMATOLOGIE**
D. AÏTCHAFATADLAOUI
Laboratoire Central de Biologie, Hôpital N.Hamoud, CHU H. Dey.

15h10 15h30 **Apport de l'Immunohistochimie et de la biologie moléculaire dans le diagnostic des tumeurs**
A, BOUFENNARA, N.TERKI
Service d'Anatomie Pathologique, Centre Pierre et Marie Curie-Alger.

15h30 16h00 **DISCUSSION**

16h00

COCKTAIL DE BIENVENUE

Mercredi 19 Octobre 2011

Session : Nouveaux Marqueurs en Biologie Médicale

Modérateurs : M. NAKMOUCHE et A. ZENATI

08h30 09h15 **Quantification de l'antigène HBs : « Nouvelle vie pour un ancien marqueur »**
M. MARTINOT PEIGNOUX
INSERM U 733 - CRB3, Université Paris VII
Service d'Hépatologie Hôpital Beaujon Clichy. France

09h15 09h35 **Bio-Marqueurs de la fibrose hépatique**
H. MAHIOU, M. NAKMOUCHE
Service Gastro-Entérologie, CHU Bab El Oued. Alger

09h35 09h55 **DISCUSSION**

09h55 10h15 **PAUSE-CAFE & VISITE DES POSTERS**

Modérateurs : C. DAHO-MAKHOULFI et S. BELAZZOUG

10h15 10h35 **Bio-Marqueurs du tissu osseux**
S. ZEMIRLINE, Z. BELLAHSENE
Laboratoire de Biologie, Hôpital Birtraria. Alger

10h35 10h55 **Intérêt de la Procalcitonine dans le sepsis**
M. ARAB, M. CHERIFI et Z. GUECHI
Laboratoire de Biologie, Hôpital Parnet. Alger

10h55 11h05 **DISCUSSION**

Programme Scientifique

Modérateurs : T. RAYANE et M. CHERIFI

- 11h05 11h20 **D-Dimères et maladies thrombo-emboliques**
D. AIT-CHAFA et Z. GUECHI
Laboratoire de Biologie, Hôpital Parnet. Alger
- 11h20 11h35 **La Cystatine C et la NGAL h nouveaux marqueurs de l'insuffisance rénale**
A. OTMANE et A. ZENATI
Laboratoire Central de Biologie. CHU Bab El Oued. Alger
- 11h35 11h45 **DISCUSSION**

Moderateur : M. ABADA-BENDIB

- 11h45 12h05 **Bio-Marqueurs du diagnostic précoce de la Maladie d'Alzheimer**
M. MAKRELOUF et A. ZENATI
Laboratoire Central de Biologie. CHU Bab El Oued. Alger
- 12h05 12h15 **DISCUSSION**
- 12h15 13h55 **PAUSE DEJEUNER**

Modérateur : N. OUADAHI

- 14h00 14h45 **Les Biomarqueurs cardio-vasculaires "NT pro BNP et Troponine T"**
P. RAY
Urgences-Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière. APHP. Paris. FRANCE.
- 14h45 15h00 **DISCUSSION**

Jeudi 20 Octobre 2011

Session : Bactéries et Antibiotiques

Modérateurs : K. RAHAL, H. OULDROUIS, A. NAIM

- 09h00 09h30 **Antibiogramme : de la technique à la réponse au Clinicien.**
H. AMMARI et M. GHAFOR
Laboratoire Central de Biologie C.H.U. Beni messous
- 09h30 10h00 **Détection de la résistance aux Lactamines chez les bacilles gram positif : de l'antibiogramme à la biologie moléculaire.**
M.N. OUAR – KORICHI
Laboratoire de Microbiologie – El Kettar
- 10h00 10h30 **Détection des M.R.S.A : quelle (s) technique (s) Choisir ?**
Z. OUCHENANE
Hôpital Militaire Régional Université de Constantine
- 10h30 10h50 **DISCUSSION**
- 10h50 11h15 **PAUSE-CAFE & VISITE DES POSTERS**

Modérateurs : K. Kezzal, M.T. Hamlaoui, A. Dif

- 11h15 11h50 **Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques en Algérie h bilan de 10 années du réseau AARN (Algerian Antimicrobial résistance Network)**
A. BENSLIMANI
Comité d'organisation du réseau AARN
- 11h50 12h00 **Etude de la résistance aux antibiotiques chez les B.G.N. isolés en médecine de ville.**
H. MEZHOUD, B. YANAT, et A. TOUATI
Université A/MIRA Béjaia

Programme Scientifique

12h00	12h10	Investigation moléculaire de la dissémination clonale des entérobactéries appartenant aux genres Klebsiella-Enterobacter - Serratia productrices de bêta-lactamases à spectre large dans le CHU d'Annaba S. NEDJAI, N. DJAHMI, S. AMIRI, K. AMOURA, M. DEKHIL C.H.U. Dorban Annaba.
12h10	12h25	Les plantes antibactériennes utilisées en médecine traditionnelle Algérienne. D. SMATI, I. BENKRINAH, N. CHERIF, R. KESAAL, R. BENOURETS, MM. BENABED, M. TABTI, N. BENOUREYS
12h25	12h40	DISCUSSION
12h40	14h00	PAUSE DEJEUNER & VISITE DES POSTERS

Session : *Maladies Auto-immunes.*

Maladies auto-immunes spécifiques d'organes

Modérateurs : Ben Halima M, Bouali F, Salah SS.

14h00	14h30	Nouveaux Anticorps d'intérêt diagnostique Bengoufa D.
14h45	14h50	Recherche et identification des cibles antigéniques des AAN lors de l'exploration des connectivites. Benidir M, Salah SS, Abbadi MC.
14h50	15h05	Anti-phospholipides et complications obstétricales. K. TAOUALI, A. MEZIANE, S. AYAD, R. BENHABIB, C. KAZI.
15h05	15h20	Polymorphisme de l'IL-1 chez un groupe de patients Algériens atteints de polyarthrite rhumatoïde. N. RAAF, R. DJIDJIK, M. GHAFFOR.
15h20	15h35	Auto-anticorps au cours de la sclérodermie systémique : intérêt clinique et approche diagnostique. S. CHAIB-MAMOUZI, Y. MEDDOUR.
15h35	15h50	DISCUSSION
15h50	16h05	PAUSE DEJEUNER & VISITE DES POSTERS

Maladies auto-immunes spécifiques d'organes

Modérateurs : Chaib-Mamouzi S, Hakem D, Salah SS.

16h05	16h25	Profil clinico-immunologique des hépatites auto-immunes observé en Médecine Interne. D. HAKEM, SS. SALAH, S. BERKANE, M. LAHCENE, S. TAHARBOUCHT, MC. ABBADI, H. ASSELAH, A. BERRAH.
16h25	16h40	Apport du Kit ELISA Quanta-Lite M2 EP (MIT3) dans la détection des auto-anticorps anti-mitochondries de type 2 (M2) retrouvés dans la Cirrhose Biliaire Primitive (CBP). A. AÏT-KACI, SS. SALAH, M. BENIDIR, S. KEBBAB, S. SEMANE, MC. ABBADI.
16h40	16h55	La technologie multiplex représente une bonne alternative à l'ELISA pour la recherche d'AGA et d'anti-tTG dans le diagnostic et le suivi de la MC. M. BENIDIR, SS. SALAH, H. AMROUN, N. ZAABAT, S. ZOUAOU, H. AIT HAMOUDI, MC. ABBADI.
16h55	17h10	Les biomarqueurs de la maladie coeliaque. Résultats d'un dépistage sérologique systématique chez les sujets à risque de l'Ouest algérien. K. BOUZIANE-NEDJADI, W. HACHELAF, R. BOUROKBA, M. BESSAHRAOUI, S. NIAR, M. NACEUR, G. BOUDRAA, M. TOUHAMI.
17h10	17h25	DISCUSSION.

Programme Café Scientifique

Jeudi 20 octobre 2011

9H30-11H30

Bibliothèque

Café scientifique ROCHE

Elecsys Tumor Marker présenter par Dr Kardache Abdelatif

Hbs Ag quantitative présenter par Dr kardache Abdelatif

Marqueur Cardiaque Troponine et Nt ProBnp présenter par Dr Benamar Sofiane

Résumés des conférences

SESSION : NOUVEAUX MARQUEURS EN BIOLOGIE MEDICALE

Conférence 1-1

DU BON USAGE DES MARQUEURS TUMORAUX

RAAF nabil
Laboratoire Central de Biologie, CHU BeniMessous

Il n'existe pas de définition simple du mot cancer. Le cancer correspond à la prolifération anarchique de certaines cellules de l'organisme. Ces cellules qui échappent aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation deviennent capables de détruire et d'envahir le tissu normal avoisinant et de migrer à distance pour former des métastases. Non traité, le cancer entraîne la mort du sujet.

Un marqueur tumoral est une molécule exprimée par une tumeur et libérée dans un liquide de l'organisme (sang, urine, liquides de ponctions, LCR...) où sa concentration peut être mesurée.

La présence de cette molécule, va servir d'indicateur, de « marqueur » de la tumeur cancéreuse. Ils sont connus depuis 15 à 25 ans. Nous développeront dans cette mise au point les marqueurs tumoraux plasmatiques dont certaines caractéristiques sont obligatoires pour leur conférer un intérêt sémiologique :

- Libéré dans un liquide biologique facilement accessible (sérum par exemple)
- Sensible, spécifique
- Permettrait de localiser la tumeur, prévoir son extension
- Son dosage devrait être fiable, facile, rapide et peu onéreux

Nous découvrirons qu'un marqueur tumoral idéal n'existe pas finalement :

- En général pas de spécificité d'organe
- Un même marqueur peut être exprimé par différents types de cancers
- En général pas de spécificité tumorale
- L'expression tumorale n'est pas systématique
- Il n'existe pas de marqueurs pour tous les cancers

- Le taux sanguin peut être influencé par beaucoup d'éléments indépendants de la pathologie tumorale

Il faut donc bien connaître les limites de leur emploi à ce propos nous rappellerons tout au long de cette intervention l'intérêt de la prescription de chaque marqueur en oncologie (dépistage, diagnostic, pronostic, suivi thérapeutique, récidives)

Enfin ne pas ignorer que les Nouvelles technologies tels que cytogénétique, biologie moléculaire, Constituent de nouveaux outils, très performants, de dépistage et de prise en charge de la pathologie cancéreuse.

Conférence 1-2

NOUVEAUX BIOMARQUEURS EN ONCOHEMATOLOGIE.

Pr Aitchafa Tadlaoui D.
Laboratoire Central de Biologie, Hôpital N.Hamoud, CHU
Hussein Dey.

L'oncoHématologie concerne l'étude des maladies du sang, de la moelle osseuse et des ganglions et concerne tous les défauts de production, de développement ou de maturation des cellules hématopoïétiques (Globules rouges, Globules blancs et plaquettes). Ces hémopathies malignes ont pour mécanisme une prolifération cellulaire anarchique, incontrôlée et incessante et sont classées en fonction du type de cellule incriminée, ou parfois d'organe atteint. Elles sont liées à la dérégulation des gènes impliqués dans le contrôle des cellules de l'hématopoïèse, due à des translocations induisant la juxtaposition de deux gènes avec formation de protéines chimériques ou de délétions induisant l'inactivation de gènes " suppresseurs de tumeurs ". En 2001, selon le *Biomarkers Definition Working Group* (BDWG) à la demande du National Institute of Health (NIH) aux Etats-Unis, un biomarqueur a une caractéristique mesurée objectivement et évaluée comme un indicateur d'un processus biologique normal, ou d'un processus pathogène ou de réponses pharmacologiques par rapport à un traitement.

Depuis une quinzaine d'années, les progrès de la biologie moléculaire ont permis l'émergence de



nouveaux biomarqueurs de diagnostic, de suivi, de toxicité, d'efficacité, des biomarqueurs génomiques, ou protéomiques. Les biomarqueurs génomiques peuvent être des gènes, des ARN, tandis que les biomarqueurs protéomiques peuvent être des protéines, des peptides ou des complexes protéomiques.

Ces biomarqueurs permettent de :

- Préciser, confirmer ou exclure un diagnostic ;
- Connaître le pronostic de la maladie ;
- Suivre l'évolution de la maladie (rémission, accutisation, rechute...);
- Quantifier et d'évaluer la maladie résiduelle grâce à des techniques très sensibles (PCR en temps réel..);
- Prédire et évaluer la réponse au traitement (marqueur théranostiques, chimiorésistance par la voir P53...).

Par ailleurs le biomarqueur peut-être identifié dans plusieurs milieux h solide (anatomopathologie h ganglion, rate...), semi solide (moelle osseuse) ou liquide (sang, urine....) et par différentes techniques h Biochimiques, microscopiques, cytogénétiques, en cytométrie de flux ou en biologie moléculaire...

Les bio-marqueurs en oncoHématologie sont très nombreux par rapport à la fréquence et la complexité des anomalies géniques rencontrées. Dans tous les cas, la méthode d'analyse doit être reproductible et sur des échantillons totalement différents et de taille suffisante, il est souhaitable d'utiliser les marqueurs les plus caractéristiques et représentatifs en nombre le plus réduit possible et enfin, l'apport de ces différents marqueurs ne peut être confirmé que par des études portant sur des échantillons suffisants de plusieurs centaines de malades. **Leur utilisation a permis de fournir de nombreux renseignements pour le dépistage, le diagnostic et le suivi des Hémopathies malignes.**

Conférence 1-3

Apport de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire dans le diagnostic des tumeurs

A.Boufennara ; N.Terki ;

Service d'anatomie Pathologique – Centre Pierre et Marie Curie- Alger

Les techniques immunohistochimiques utilisées en histopathologie et en cytopathologie ont permis de faire un progrès considérable dans le diagnostic des lésions tumorales.

Son principe repose sur l'identification d'un constituant antigénique grâce à une réaction immunologique Ag-Ac. L'antigène qui sera détecté est membranaire ; cytoplasmique ou nucléaire.

Cette immunohistochimie trouve son indication dans un but diagnostique par ces principales applications utilisées en routine ; et serait pronostique et prédictive dans la mise en évidence de cibles thérapeutiques.

Celle –ci confirme un diagnostic évoqué sur la morphologie, et réduit l'éventail du diagnostic différentiel.

Si l'immunohistochimie à été d'une grande aide au diagnostic morphologique ; le typage moléculaire et le développement de la biothérapie dans la pathologie cancéreuse trouve son intérêt dans la certitude diagnostic dans certains cas mais également pour identifier avec précision des cibles moléculaires de développement et /ou de progression tumorale.

L'amplification d'un gène est recherché par hybridation in situ de l'ADN tumoral grâce a une sonde marquée par un Fluorochrome(FISH) ou par un Chromogène (CISH)

L'identification de ces bios marqueurs dans le cadre des thérapies ciblées permettrait de sélectionner au mieux les patients.

Conférence 1-4

Quantification de l'antigène HBs

« **Nouvelle vie pour un ancien marqueur** »

Michelle Martinot-Peignoux

INSERM U773 - CRB3, Université Paris VII Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, 92110 Clichy, France.

Depuis sa découverte en 1965 par Blumberg l'antigène HBs (AgHBs) est utilisé comme empreinte de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB). La récente mise sur le marché de tests quantitatifs a relancé l'intérêt pour ce « vieux » bio marqueur et son utilisation pour évaluer la réponse au traitement. Le titre de

l'AgHBs est le reflet de l'activité transcriptionnelle du cccDNA plutôt que le nombre de copies de cccDNA disponibles. La quantification de l'AgHBs est un nouvel outil pour le suivi des patients atteints d'hépatite chronique B (HCB).

Le titre de l'AgHBs est plus élevé chez les patients antigène HBe positif (HBe+) que chez les patients avec un virus mutant, (antigène HBe négatif hHBe-). Le titre de l'AgHBs est corrélé au titre d'ADN VHB chez les patients HBe+. Le titre de l'AgHBs n'est pas corrélé au titre d'ADN VHB chez les patients HBe-. Un ADN VHB < 2000UI/ml et un titre HBsAg < 1000 UI/ml permettent d'identifier les porteurs inactifs avec une valeur prédictive positive de 97%.

Chez les patients recevant un traitement par interféron pégylé alfa 2a une diminution de titre de l'AgHBs < 1 log à 12 semaines de traitement pourrait être utilisée comme « stopping rule ». Chez les patients recevant un traitement par nucléoti(s) des analogues (NA), une diminution rapide (bien que rarement observée) pourrait être un facteur prédictif de la clairance à long terme de l'AgHBs chez les patients AgHBe positifs. Un titre < 100 UI/ml à la fin du traitement par NA pourrait être un bon marqueur de non-rechute et permettrait l'arrêt du traitement.

Conclusions

La quantification de l'AgHBs est simple, sensible et reproductible, c'est un outil intéressant pour classer les patients dans leurs différentes phases cliniques. Son utilisation semble prometteuse pour le suivi des patients pendant le traitement.

Référence.

Review. Hepatitis B surface antigen quantification h Why and how to use it in 2011 – a core group report. HLY Chan, A Thompson, M Martinot-Peignoux, T Piratvisuth, M Cornberg et al. Journal of Hepatology 2011 ; in Press.

Conférence 1-5

Bio-Marqueurs de la fibrose hépatique

H. Mahiou, Y.Zmiri. M.Aissaoui. M. Nakmouche
Service de Gastroenterologie CHU de Bab El Oued

Dans les maladies fibrosantes du foie la ponction biopsie hépatique est considéré comme l'examen de référence dans l'évaluation histologique a la recherche de la fibrose. Cette procédure présente de nombreux inconvénients

- Examen invasif avec un taux de morbidité et de mortalité, certes faible mais non négligeable
- La répétition de l'examen est difficile a faire accepter par le patient
- Grande variabilité d'échantillonnage dans la détection de la fibrose en raison des différences focales dans la distribution des lésions
- Coût relativement élevé

Ces dernières années de nombreuses équipes ont développé des scores non invasifs de la fibrose hépatique en alternative a la biopsie hépatique dont les performances diagnostiques sont bien reconnues actuellement chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C dans le diagnostic de la fibrose significative (>F2) dans la classification de metavir et chez les patients co-infectés hépatite C-HIV.

Parmi ces tests non invasifs de la fibrose hépatique les marqueurs biologiques représentent une alternative réelle à la biopsie hépatique du fait de leur facilité de répétition et de leur fiabilité. Les dosages sériques de certains composants cellulaires et extracellulaires, de leurs produits de dégradations et de certaines enzymes impliquées dans le métabolisme hépatique permettent de calculer des scores biologiques pour estimer la fibrose hépatique.

Actuellement, malgré la réalisation de nombreuses études, la place de ces marqueurs biologiques reste a préciser en les comparant aux autres méthodes non invasives.

Conférence 1-6

Bio-Marqueurs du tissu osseux

S. Zemirline, Z.Bellahsène.

Depuis une vingtaine d'années, de nouveaux marqueurs biochimiques plus spécifiques du tissu osseux que les marqueurs conventionnels comme la phosphatase alcaline et l'hydroxyprolinurie ont été développés. Ce sont les marqueurs du remodelage osseux qui sont traditionnellement classés en marqueurs de la formation osseuse dont les principaux sont la Phosphatase alcaline osseuse (PAO), l'ostéocalcine et le propeptide N-terminal du procollagène type 1 (P1NP) et en marqueurs de la résorption osseuse dont les plus performants sont les produits de dégradation du collagène de type 1 comme la Pyridinoline, la désoxypyridinoline et les télopeptides associés

CTX et NTX . ces marqueurs apportant des informations sur des modifications quantitatives du remodelage osseux ont été largement utilisés dans le domaine de l'ostéoporose, maladie caractérisée par de faibles modifications du remodelage osseux et dans le suivi thérapeutique pour prédire l'efficacité clinique des traitements anti résorptifs avec cependant des résultats peu significatifs.

D'autres marqueurs plus récemment développés intéressant les enzymes de dégradation de la matrice osseuse, le système de régulation de la maturation et de l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes ainsi que l'identification des marqueurs biologiques reflétant des altérations qualitatives de la matrice osseuse. pourraient être utiles à l'évaluation du métabolisme osseux dans l'ostéoporose et à l'introduction de nouvelles molécules thérapeutiques.

Conférence 1-7

Intérêt de la procalcitonine dans le sepsis

M.ARAB, M.CHERIFI, Z.GUECHI
Laboratoire central de biologie. CHU Hussein Dey

Le sepsis est un état pathologique fréquemment rencontré dans les unités de soins intensifs. Son diagnostic est souvent difficile à cause de sa forte similitude symptomatologique avec le syndrome de réponse inflammatoire d'origine non infectieuse ou SIRS. Le gold standard est le diagnostic microbiologique, cependant les résultats sont long dépassant les 48h voire négatifs.

Les études épidémiologiques récentes ont permis de mettre en évidence un nouveau marqueur sensible et précoce du sepsis en l'occurrence la procalcitonine (PCT).

Cette dernière est précurseur hormonal de la calcitonine, considérée comme marqueur spécifique de l'infection bactérienne et ayant une cinétique de libération précoce, présente une valeur diagnostique supérieure à la CRP pour une valeur seuil de 0,5ng/ml. De plus, son augmentation est parfaitement corrélée à la gravité du sepsis voire le décès du patient, ce qui permet de la qualifier comme un marqueur de mauvais pronostic. La PCT peut être également utilisée dans le suivi de l'efficacité de l'antibiothérapie.

Cependant, son interprétation doit se faire avec beaucoup de précaution en fonction du contexte clinique, l'âge du patient et du service demandeur.

Conférence 1-8

D-Dimères et maladies thromboemboliques

D.Aïtchafa Tadlaoui, C.Touchrift, H.Belhouchet, H.Ahlouche, Z.Ouarem, Z.Guechi.
Laboratoire Central de Biologie, Hôpital N.Hamoud, CHU Hussein Dey.

Les **marqueurs biologiques** de l'état pré thrombotique et de thrombose sont nombreux, le plus intéressant est le dosage des produits de la fibrine « **les D-Dimères** ». L'existence des fragments D sous forme dimérique dans le plasma témoigne de la dégradation de la fibrine stabilisée, ils signent une fibrinolyse secondaire à une activation de la coagulation. En urgence les D-D représentent un marqueur biologique de thrombose de grande valeur prédictive négative, de bonne sensibilité (90 à 100%) mais de faible spécificité. La valeur prédictive négative (reliée à la sensibilité) signifie qu'un résultat normal permet d'exclure le diagnostic.

En effet, le dosage des D Dimères, quand il est prescrit chez un patient suspect de Maladie Thromboembolique Veineuse (MTEV) permet d'exclure rapidement dans environ 30% des cas, la présence de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire. Les D Dimères jouent un rôle important dans le diagnostic de la maladie thromboembolique, en effet, si le résultat est inférieur au seuil, il évite le recours à des examens très invasifs et coûteux, car il présente une valeur prédictive négative (VPN) supérieure à 98%.

Les D Dimères permettent également la surveillance du traitement thrombolytique d'une embolie pulmonaire, et la recherche d'une éventuelle récurrence de MTEV, un taux au dessous du seuil chez un patient exclu la récurrence.

En milieu hospitalier, une prescription régulée de ce dosage, permet d'optimiser son usage en contribuant ainsi en partie, à la démarche diagnostique des maladies thromboemboliques veineuses.

Conférence 1-9

La Cystatine C et la NGAL : nouveaux marqueurs de l'Insuffisance rénale.

A OTMANE, A ZENATI
Laboratoire Central de Biologie
CHU de Bab El Oued- Alger- bioamel03_dz@yahoo.fr

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est primordial dans le dépistage et le suivi d'une insuffisance rénale chronique (IRC). La clairance à l'inuline ou les méthodes radio-isotopiques représentent le gold standard mais ne peuvent pas être utilisées en pratique clinique quotidienne, car ces procédures sont compliquées, coûteuses et donc inadéquates pour une utilisation en routine.

Le DFG est classiquement évalué par la détermination de la créatinine plasmatique ainsi que la clairance mesurée de créatinine. Vu la difficulté de la récolte des urines, différentes formules utilisant la concentration plasmatique de la créatinine ont été proposées. Cette approche manque cependant de sensibilité en particulier pour détecter une atteinte rénale précoce, de plus elle n'est pas applicable dans certaines situations (obésité, amyotrophie, dénutrition, âge avancé...). Ces constatations ont motivé la recherche de nouveaux marqueurs plus fiables de l'insuffisance rénale, plusieurs molécules ont été proposées (B2 microglobuline, rétinol binding protein, cystatine C, la Neutrophil gelatinase-associated lipocalin,...). Le marqueur idéal est une substance endogène, librement filtrée, avec une concentration plasmatique non modifiée par des facteurs endo- ou exogènes et une variabilité inter- et intra-individuelle moindre.

L'attention se porte actuellement sur la cystatine C, petite molécule synthétisée par les cellules nucléées de l'organisme, elle est librement filtrée au niveau glomérulaire puis entièrement catabolisée au niveau du tube proximal. Son dosage plasmatique permet dès lors d'estimer le DFG. Et aussi sur la NGAL, une protéine qui appartient à la famille des lipocalines qui représente un marqueur précoce de l'insuffisance rénale aigue.

Mots-clés : Créatinine sérique, Cystatine C, Clairance de créatinine, NGAL.

Conférence1-10

Biomarqueurs du diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer

Pr M. Makrelouf, Pr A. Zenati. Laboratoire central de biologie, CHU BEO Alger

La maladie d'Alzheimer (MA) constitue la forme la plus fréquente des maladies neurodégénératives. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), elle affecte plus de 18 millions de personnes à travers le monde.

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer n'est malheureusement établi qu'au stade de démence, alors que la neuro-dégénérescence évolue probablement déjà depuis plusieurs années. Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif pour la MA mais on ne dispose de médicaments capables, s'ils sont administrés à temps, de retarder l'évolution de la maladie, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce.

Plusieurs travaux ont étudié, ces dernières années, la variation des concentrations des protéines du SNC impliquées dans la physiopathologie de la MA, au niveau du LCR et au niveau du sang.

En effet les taux sériques et au niveau du LCR du peptide β amyloïde et des protéines tau (totale et phosphorylée), subissent des modifications significatives permettant d'établir un diagnostic biologique précoce, avec une sensibilité et une spécificité avoisinant les 90%, y compris au stade prodromal de la maladie. Outre cela, l'analyse combinée de ces biomarqueurs permet aussi, de distinguer les patients atteints d'une MA de ceux présentant une pathologie apparentée à cette maladie.

Le développement de ces biomarqueurs, associés à celui des marqueurs neuroradiologiques, contribuera à améliorer sensiblement le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Conférence 1-11

Les Biomarqueurs cardio-vasculaire "NT pro BNP et Troponine T"

Patrick Ray
Urgences-Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Paris

L'avènement des biomarqueurs en médecine d'urgence est venu de la pathologie cardio-vasculaire. La sécurisation de la prise en charge diagnostique par des procédures incluant la troponine (cTn T ou I) pour le syndrome coronarien aigu (SCA), et les D-dimères pour la maladie thrombo-embolique, a contribué à faire la publicité de stratégies combinant données

cliniques, biologiques et iconographiques. L'amélioration du diagnostic de l'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) par le dosage du *B-type natriuretic peptid* (BNP) ou du NT-proBNP (fraction N terminale du BNP) a largement contribué à la diffusion des biomarqueurs dans les services d'urgence et en cardiologie, avec plusieurs études d'impact (ou dites interventionnelles) positives. Actuellement, l'avènement des cTn de haute sensibilité, dont la cTnT, permet de diagnostiquer plus précocement une nécrose myocardique et d'améliorer la prise en charge du patient avec douleur thoracique. A ce jour, la plupart des sociétés savantes, dont la société européenne de cardiologie, ont intégré l'utilisation de ces outils dans les recommandations de bonne pratique clinique. La diffusion des méthodes de dosage au lit du patient (point of care testing des anglo-saxons) a aussi pour objectif de gagner du temps et d'améliorer la prise en charge du patient avec douleur thoracique.

SESSION : BACTERIES ET ANTIBIOTIQUES.

Conférence 2-1

L'antibiogramme : de la technique à la réponse au clinicien

H. AMMARI - M. GHAFFOR
Laboratoire Central de Biologie. CHU Béni-Messous.

Sous le terme d'antibiogramme sont regroupées toutes les méthodes qui, en évaluant in vitro l'activité des antibiotiques sur une souche bactérienne responsable d'une infection, permettent d'en prédire l'efficacité clinique et de guider ainsi le clinicien dans ses choix thérapeutiques.

La pratique et l'interprétation de l'antibiogramme font appel à de nombreuses connaissances techniques, cliniques, pharmaceutiques, bactériologiques, biochimiques et génétiques. Le choix des antibiotiques à tester doit prendre en considération l'ensemble de ces connaissances.

L'interprétation se fait aujourd'hui selon les recommandations de comités d'antibiogramme (CLSI, CA-SFM,...).

L'antibiogramme standard fait appel à la méthode des disques, cependant, les méthodes automatisées commencent à être utilisées. La standardisation, les contrôles de qualité interne, l'automatisation et l'informatisation ont permis de réduire considérablement les erreurs liées aux problèmes techniques.

Cependant, le biologiste est fréquemment confronté dans sa pratique quotidienne à des difficultés d'interprétation liées à la versatilité des bactéries et à des mécanismes de résistance s'exprimant mal in vitro, que certaines méthodes ne peuvent détecter. L'utilisation de systèmes experts, ainsi que la connaissance des problèmes liés à la méthode utilisée, sont d'une grande utilité pour le biologiste.

En réalité, les véritables pièges de l'antibiogramme sont inhérents au principe de la méthode elle-même : les paramètres physicochimiques des milieux utilisés, l'hétérogénéité des populations bactériennes, les mécanismes de résistance difficiles à détecter in vitro mais pouvant être à l'origine d'échecs cliniques.

Ces limites doivent inciter le biologiste à ne pas se contenter de transcrire les résultats bruts des antibiogrammes, mais à les interpréter pour les restituer sous forme d'un dialogue bactérioclinique.

Elle exige du biologiste un regard critique vis-à-vis des résultats bruts, quelle que soit la méthode qu'il utilise, ainsi que la connaissance indispensable des phénotypes de résistance naturelle et acquise. Les règles de lecture interprétative ainsi que les systèmes experts développés ces dernières années sont particulièrement utiles.

Dans cet exposé, non exhaustif, seront présentées les difficultés les plus fréquentes auxquelles sont confrontés les biologistes dans leur pratique quotidienne.

Conférence 2-2

Détection de la résistance aux lactamines chez les bacilles à Gram négatif de l'antibiogramme à la biologie moléculaire.

Ouar-Korichi.Mounira, Nabila
Maître assistante à l'EHS El Aadi Flici (ex El Kettar)

Mail h mounirakorichi@yahoo.com

Les β -lactamines sont parmi les antibiotiques les plus utilisés dans le traitement des infections causés par les bacilles à Gram négatif.

La résistance des bacilles à Gram négatif vis-à-vis des β -lactamines est due à différents mécanismes de résistance dont l'imperméabilité, l'excrétion par des systèmes d'efflux, la modification de PLP et surtout par la production de β -lactamase.

La production d'enzymes inactivatrices est le principal mécanisme de résistance des bacilles à Gram négatif vis-à-vis des β -lactamines.

La détection de ces résistances repose essentiellement sur les techniques phénotypiques à savoir l'antibiogramme accompagné des tests complémentaires (test de synergie, test du double disque ...) suivi de la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) avec et sans inhibiteurs.

D'autres techniques plus récentes sont utilisées afin de détecter rapidement la présence de certaines enzymes telles que les milieux chromogènes pour la mise en évidence de BLSE et de carbapénémase. Et enfin les techniques de biologie moléculaire qui permettent un screening des enzymes par PCR mais aussi une identification complète par séquençage.

La mise en évidence des différentes résistances est primordiale afin d'assurer au clinicien un choix judicieux de la thérapeutique permettant ainsi d'éviter les rechutes et surtout d'éviter les échecs thérapeutiques.

Conférence 2-3

DETECTION DES SARM : QUELLE TECHNIQUE CHOISIR ?

Z. OUCHENANE

I/ INTRODUCTION

Les premières souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline ont été isolées en 1961. Depuis, les recommandations et les communiqués (CA-SFM et CLSI) sur les méthodes de détection de la résistance à la méticilline se succèdent. Les souches MODSA, le caractère inductible de la résistance et la particularité de son expression dite hétérogène pour un certain nombre de souches sont à l'origine de difficultés qu'ont toujours connus les laboratoires de bactériologie pour la détecter,

Afin de résoudre ces difficultés, des travaux récents ont proposé plusieurs méthodes de détection de la méticillino-résistance et ont tenté de déterminer les performances de chacune de ces techniques.

II/ TECHNIQUES DE DETECTION DE LA RESISTANCE A LA METICILLINE

A/ TECHNIQUES PHENOTYPIQUES

1. Diffusion en gélose Mueller Hinton avec ou sans NaCl, à 37°C ou 30°C avec le disque d'oxacilline 1 μ g
2. Le disque de cefoxitine (30 μ g),
3. Détermination de la CMI par les bandelettes E-test
4. Screening test à l'oxacilline
5. Recherche de la PLP 2a
6. Milieux chromogènes (CHROMagar MRSA, gélose MRSAselect BIO-RAD)

B/ TECHNIQUES AUTOMATISEES (vitek2)

C/ TECHNIQUES DE BIOLOGIE MOLECULAIRE

1. Recherche du gène mecA par PCR en temps réel

AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES DIFFERENTES TECHNIQUES

- Les techniques phénotypiques (conventionnelles), de pratique simple, peu coûteuses ont été mise en défaut dans plusieurs études, elles sont souvent source d'erreurs
- Les milieux chromogènes incapables de donner une indication sur le profil de résistance de la souche, trouvent tout leur intérêt dans les enquêtes épidémiologiques et le dépistage.
- Les techniques automatisées (vitek2), rapides, ayant une banque de données riche, ont des limites qui résident dans leur rigidité et la mauvaise détection d'un contaminant.
- Les techniques de biologie moléculaire fiables, sensibles et spécifiques, demeurent très onéreuses.

III/ CONCLUSION

Les techniques automatisées ont montré leur performance par rapport aux autres méthodes, plusieurs études ont rapporté une concordance de

100% entre les résultats de l'automate (vitek2) et la biologie moléculaire (recherche du gène mecA par PCR en temps réel). En plus de leur coût abordable, elles permettent une identification et un antibiogramme simultanément, donnent les résultats en terme de CMI, renseignent sur le profil de la souche aux autres antibiotiques, et fournissent des informations complémentaires (pénicillinase, screening test).

Conférence 2-4

Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques en Algérie h Bilan de 10 années du réseau AARN (Algerian Antimicrobial resistance Network).

Pr.A.BENSLIMANI –
Comité d'organisation du Réseau AARN

La résistance bactérienne aux antibiotiques est devenue depuis quelques années, l'un des thèmes les plus prisés des manifestations scientifiques médicales. En 2011, elle a été choisie comme thème de la journée mondiale de la santé.

Né au décours de l'utilisation de la pénicilline dans les années 40, elle a pris l'allure d'un cercle vicieux dont rien ne présage le dénouement. En tolérant l'automédication, en libérant le prescripteur des schémas thérapeutiques consensuels et en lâchant la bride au marché du médicament, on multiplie les circonstances propices à une prescription incontrôlée et souvent irrationnelle de molécules à large spectre; il s'en suit l'émergence de bactéries multirésistantes, à diffusion épidémique, dangereuses par les impasses thérapeutiques auxquelles elles exposent et dont certaines ont gagné le milieu communautaire en y déclenchant de graves infections.

Afin de mieux cerner la place qu'occupent ces bactéries en pathologie infectieuse en Algérie, le réseau national de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (AARN), existant depuis 1999 et officiellement reconnu depuis 2002, recueille annuellement les données d'antibiogrammes des bactéries isolées par les laboratoires hospitaliers membres.

Parmi les bactéries communautaires ciblées par le réseau, l'attention est retenue par les trois agents de méningite purulente, *Streptococcus*

pneumoniae, *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis*.

En effet, longtemps épargnés par le problème d'antibiorésistance, ces bactéries n'en sont plus à l'abri puisque *Streptococcus pneumoniae* pose depuis déjà quelques années en Algérie, le problème des isolats de sensibilité diminuée aux Bêtalactamines entraînant des échecs thérapeutiques.

Côté nosocomial, les bactéries impliquées dans les infections montrent une impressionnante capacité à développer des résistances acquises aux antibiotiques les plus puissants.

Ainsi, en est-il de *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* dont la résistance à des molécules telles les Fluoroquinolones et l'Imipenem sont en lente mais sûre progression, en rapport avec l'utilisation croissante de ces précieuses molécules dans les services à risque.

L'étude de l'évolution sur plusieurs années, de la résistance bactérienne aux principales molécules utilisées en pratique courante, permet de réaliser à quel point la consommation de ces molécules, est entrain d'hypothéquer leur avenir dans l'arsenal thérapeutique encore à la disposition du médecin algérien.

Conférence 2-5

Etude de la résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif isolés en médecine de ville

Mezhoud Halima^{**}, Yanat Betitra^a et Abdelaziz Touati^a.
a h Département de microbiologie, FSNV, Université A/MIRA de Béjaia. * e-mail h salima_mezhoud@yahoo.fr

Objectif l'objectif de cette étude est la caractérisation des mécanismes de résistance des bacilles à Gram négatif isolées en médecine de ville vis à vis de trois familles d'antibiotiques.

Matériel et méthodes Des souches de bacilles à Gram négatif ont été collectées de deux laboratoires d'analyses médicales de la région de Béjaïa. Après l'identification des souches, la sensibilité des souches aux quinolones, -lactamines et aminosides a été testée selon la méthode d'antibiogramme par diffusion sur gélose Mueller Hinton. Le DD-test sur gélose MH et MH+ cloxacilline a été effectué pour les souches résistantes aux -lactamines afin de détecter la présence d'une BLSE.

Résultats Au total 288 souches de bacilles à

Gram négatif ont été isolées dont 275 entérobactéries, 10 *Pseudomonas aeruginosa* et 3 *Acinetobacter baumannii*. 23.38% (65/ 278) des souches sont résistantes à l'acide nalidixique, 9.35% (26/ 278) sont résistantes au céfotaxime et 9.37% (27/ 288) sont résistantes à la gentamicine. Chez les souches résistantes à l'acide nalidixique, 42 souches sont également résistantes à la ciprofloxacine. 18 des 26 souches résistantes au céfotaxime sont productrices d'une β -lactamase à spectre élargi (BLSE).

Conclusion La résistance aux quinolones chez les bacilles à Gram négatif, isolés en médecine de ville, est très importante puisqu'elle est associée à la production de BLSE et à résistance aux aminosides dans la pluparts des cas ce qui rend leur traitement très difficile et peut conduire à des impasses thérapeutiques.

Mots clés : Bacilles à Gram négatif, Résistance aux antibiotiques, médecine de ville, Béjaïa

Conférence 2-6

Investigation moléculaire de la dissémination clonale des entérobactéries appartenant aux genres *Klebsiella*- *Enterobacter* -*Serratia* productrices de β -lactamases à spectre élargi dans le CHU d'Annaba

S.Nedjai*, N.Djahmi, S.Amiri, K.Amoura, M.Dekhil
Service de microbiologie, CHU Dorban, Annaba,
nedjaisabrina@yahoo.fr

Objectif. La résistance aux antibiotiques connaît une évolution mondiale préoccupante avec un impact croissant des β -lactamases à spectre élargi (BLSE) qui sont toujours un problème de santé publique, surtout depuis l'apparition des CTX-M. Le but de ce travail était d'évaluer l'épidémiologie locale, l'antibiorésistance et le type moléculaire des *Klebsielles*, *Enterobacter* et *Serratia* productrice de BLSE (KESBLSE).

Méthodes. 207 souches du groupe KES ont été isolées au laboratoire de microbiologie du centre hospitalier Ibn Rochd de la ville Annaba. La résistance aux antibiotiques (méthode de diffusion et CMI) et la détection des BLSE ont été réalisées selon les recommandations du CLSI. La caractérisation des gènes de résistance aux β -lactamines (CTX-M-1, TEM, et SHV) et les céphalosporinases plasmidique de type AmpC

a été réalisée par PCR. La relation épidémiologique entre les souches identifiées a été analysée par électrophorèse en champ pulsé. Les transferts génétiques ont été effectués par conjugaison en utilisant la souche d'*E. coli* K₁₂J₅ résistante à l'azide de sodium comme souche réceptrice.

Résultats. La fréquence globale des KESBLSE était de 31,4% (65/207) répartie comme ceci h 17,4% de *Klebsiella spp.*, 7,2% *Enterobacter spp.* et 6,8% *Serratia marcescens*. Les β -lactamases de type CTX-M-1 sont prédominantes (88%) suivies de TEM (36,5%) et de SHV (31,1%). Vingt trois souches exprimaient au moins deux gènes *bla*. La céphalosporinase de type DHA-1 était retrouvée dans quatre *E. cloacae* en association avec CTX-M-1. Plusieurs clones épidémiques ont pu être déterminés. Les expériences de conjugaison ont montrés que *bla*_{CTX-M}, *bla*_{TEM} et *bla*_{SHV} sont portés par des plasmides conjugatifs de haut poids moléculaire (≥ 125 kb).

Conclusion. Cette étude a révélé une fréquence élevée des KESBLSE avec une prédominance de CTX-M-1. Cette abondance de BLSE pourrait résulter d'une dissémination clonale et l'émergence de nouveaux clones épidémiques.

Conférence 2-7

Les plantes antibactériennes utilisées en médecine traditionnelle Algérienne

SMATI.D, BENKRINAH.I, CHERIF.N, KESAAL.R, BENOUEAETS. N, NAILIN, BENABED.MM, TABTI.M,
dalila_smati@yahoo.fr

Depuis l'antiquité les hommes n'ont eu que des plantes pour se soigner, qu'il s'agisse de maladies bénignes h rhume, toux.... Ou plus sérieuses telles que h la tuberculose ou la malaria.

Aujourd'hui, malgré les progrès réalisés par la médecine moderne et l'industrie pharmaceutiques, la médecine traditionnelle (phytothérapie) est toujours présente surtout dans les pays en voie de développement qui restent attachés aux remèdes traditionnels soit par tradition ou par manque de moyen.

Vue la fréquence des infections bactériennes nous avons jugé intéressant d'étudier l'impact de la médecine traditionnelle dans le traitement de cette dernière.

Notre travail consiste à faire h

- ❖ Une enquête ethnobotanique pour recenser les plantes antibactériennes utilisées en médecine traditionnelle Algérienne.
- ❖ Vérifier que les plantes recensées sont inscrites dans les pharmacopées.
- ❖ Contrôle de qualité organoleptique des plantes vendues.
- ❖ Vérifier avec les donnés bibliographiques la différence entre les plantes antiseptiques et antibactériennes.

Mots clé : infections bactériennes, médecine traditionnelle, plantes antibactériennes, enquête ethnobotaniques, contrôle de qualité.

SESSION : MALADIES AUTO- IMMUNES.

Conférence 3-1

Nouveaux Anticorps d'intérêt diagnostique
Bengoufa D.

RESUME NON PARVENU

Conférence 3-2

Recherche et identification des cibles antigéniques des AAN lors de l'exploration des connectivites.

Benidir M, Salah SS, Abbadi MC.
Laboratoire d'auto-immunité, Service d'Immunologie,
Institut Pasteur d'Algérie, Alger.

Les connectivites sont des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe, dont la plus fréquente est la Polyarthrite Rhumatoïde suivie du Syndrome de Gougerot Sjogren, du Lupus Erythémateux Systémique, des Sclérodermies et la Dermato-polymyosite.

Leur diagnostic immunologique se base sur :

- la recherche et le titrage des auto-anticorps anti-nucléaires (AAN),
- le dosage du Facteur Rhumatoïde (FR) et des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (ACPA)
- et la recherche et dosage des anticorps anti-phospholipides.

Les AAN, qui sont les auto-anticorps les plus retrouvés et recherchés lors des connectivites, sont :

- mis en évidence et titrés grâce à la technique de référence d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur frottis de cellules HEp-2 ou Hep-2000,
- et, en cas de positivité des AAN, la détermination de leurs cibles antigéniques est réalisée grâce :
 - aux techniques immuno-enzymatiques type ELISA (utilisant des antigènes nucléaires purifiés ou recombinants),
 - et aux techniques d'immuno-fluorimétrie en flux sur billes (Techniques Multiplex [Luminex®]).

Ainsi, une bonne recherche et dépistage des AAN par IFI, permet de mettre en évidence plusieurs aspects de fluorescence du noyau qui, nous orientent vers la ou les cibles antigéniques des AAN. L'identification de ces cibles antigéniques revêt h

- un fort intérêt diagnostique (anticorps anti-Sm, anti-ADN natif, anti-Scl-70, ...),

et/ou un intérêt pronostic et de suivi des patients sous traitement (anticorps anti-ADN natif, anti-nucléosome, ...).

Conférence 3-3

Antiphospholipides et complications obstetricales

K. TAOUILLI A MEZIANE1; S AYADI1; R BENHABIB1;
C KAZI
1Faculte de medecine, universite de Tlemcen,

Introduction. – Les thrombophilies héréditaires à l'instar du syndrome des antiphospholipides (SAPL) pourraient représenter un nouveau facteur de risque de pathologies vasculaires placentaires (PVP).

Les patientes avec un antécédent de thrombose, associé ou non à des anomalies biologiques, ont un risque augmenté de pertes fœtales tardives et de pré éclampsie, la restriction intra-utérine de croissance, et la brusque rupture placentaire pendant la grossesse. Ces PVP sont une cause importante de morbidité fœtale et de mortalité

maternelle. Le premier objectif de cette étude était de déterminer si des titres d'anti phospholipides ou la présence des lupus anticoagulants étaient corrélés avec la présence des complications vasculaires placentaires chez les femmes admises en consultation obstétricale de l'hôpital de Tlemcen, Algérie.

Résultats 51 femmes ayant des complications obstétricales ont été incluses. 45 de ces patientes avaient des avortements spontanés à répétition (88%) et 5 avaient des morts in utero (9%), 3 avaient le HELLP syndrome et une éclampsie, aucune n'avait des thromboses vasculaires. Les anticorps antiphospholipides avaient été mis en évidence chez 33% des patientes, dont les anticardiolipines (n=8, 23,3%), les lupus anticoagulants (3,9%) et l'anti-beta2GPI (5,8%).

Des associations significatives ont été trouvées entre les anticorps antiphospholipides et les avortements à répétition (p<0.01).

Patients et Methodes 51 patients ayant eu des complications obstétricales avaient été admises entre janvier 2007 et 2010, des complications placentaires vasculaires à type d'avortement à répétition, mort in utero, prééclampsie et retard intra-utérin, les analyses effectuées au laboratoire incluaient la recherche des lupus anticoagulants selon les critères de l'ISTH (ISTH 2004). Les anticorps antiphospholipides IgG and IgM et les Anti-beta2GPI- ont été mesurés par méthode immunoenzymatique ELISA (Diagnostica STAGO) utilisant des calibrants anticorps monoclonaux IgG/IgM (HCAL (IgG) and EY2C9 (IgM), les taux sont exprimés en unités GPL et MPL, les taux ≤ 15 GPL ou $\leq 9,5$ MPL respectivement sont considérés comme négatifs.

Conclusion Ces PVP sont particulièrement élevées en cas de SAPL. L'étude montre une corrélation significative entre les taux élevés d'Ac IgG et les avortements à répétition, par ailleurs aucune corrélation n'a été retrouvée entre la prééclampsie et le syndrome des antiphospholipides. De nouvelles stratégies et explorations de ces anomalies biologiques sont nécessaires et de définir, à partir d'études thérapeutiques contrôlées, si une prophylaxie anticoagulante est susceptible de réduire la fréquence des récurrences des accidents obstétricaux chez des femmes porteuses d'anomalies biologiques associées à la thrombose.

References

[1] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T and al. (2005).

International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Journal of thrombosis and haemostasis, 3h1-12.

[2] Kasparova D, Fait T. Early pregnancy loss and inherited thrombophilic states. Ceska Gynecol. 2009;74/360-5.

[3] Thangaratinam S, Coomarasamy A, Sharp S, O'Mahony F, O'Brien S, Ismail MK, and Khan KS. Tests for predicting complications

Conférence 3-4

Polymorphisme de l'IL-1 chez un groupe de patients Algériens atteints de polyarthrite rhumatoïde

Dr RAAF, Pr DJIDJIK, Pr GHAFOR

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie rhumatismale connue depuis l'antiquité. La polyarthrite rhumatoïde est une maladie dégénérative inflammatoire chronique fréquente qui touche entre 0,2 et 1% de la population mondiale adulte. La PR est une maladie à prédominance féminine avec un sexe ratio 4F/1H et un début très fréquent entre 30 et 50 ans. Elle est caractérisée par une atteinte articulaire souvent bilatérale et symétrique, évoluant par poussées vers la déformation et la destruction des articulations atteintes.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie d'étiologie inconnue, multifactorielle avec intrication de facteurs hormonaux, le terrain génétique prédisposé et les facteurs environnementaux qui interviennent dans le déclenchement de la maladie. Parmi les gènes identifiés dans la susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde les gènes HLA classe II sont les plus étudiés. Les produits de ces gènes HLA DRB1 pourraient jouer un rôle central dans le mécanisme pathogénique de cette maladie.

Autres gènes appartenant ou non au HLA sont retrouvés associés à la polyarthrite rhumatoïde, dans des populations de différentes ethnies et localisations géographiques. Parmi eux, on retrouve les gènes codants certains composants de l'immunité innée, et ceux codants les cytokines proinflammatoires telles que le TNFA, et le cluster de l'IL-1. Le cluster de l'IL-1 code pour les différents membres de la famille de l'IL-1 qui renferme essentiellement, IL-1 α , IL-1 β et IL-1Ra.

Les polymorphismes au sein du cluster de l'IL-1 sont nombreux. Parmi eux, trois sont les plus étudiés et semblent affecter la transcription

du gène et le taux de production de la cytokine. Deux de ces polymorphismes sont situés en position -511 et +3953 au niveau du gène IL-1B codant pour la cytokine IL-1 β , et le polymorphisme du nombre variable de répétition d'une séquence en tandem au niveau de l'intron 2 du gène IL1RN codant pour l'IL-1Ra. Plusieurs études d'association ont démontré une association entre au moins un de ces polymorphismes et la susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde dans différentes populations.

Dans ce présent travail, on a étudié ces trois polymorphismes chez un groupe de patients Algériens atteints de la PR, dans le but de rechercher une association entre ce cluster et la susceptibilité et/ou la sévérité de la PR.

Etude menée au laboratoire central du CHU beni messous service du professeur Ghaffor.

Etude prospective les résultats sont en cours d'exploitation.

Conférence 3-5

Auto anticorps au cours de la sclérodémie systémique : intérêt clinique et approche diagnostique

CHAIB-MAMOUZIS, MEDDOUR. Y

Laboratoire d'immunologie, Hôpital Central de l'Armée
DR Mohamed Seghir Nekkache

La ScS est une maladie rare au cours de laquelle surviennent des manifestations viscérales, en particulier vasculaires périphériques, digestives, cardio-pulmonaires et rénales.

La physiopathologie de la sclérodémie systémique (ScS) demeure complexe en raison de l'interaction des mécanismes lésionnels impliqués, incluant vasculopathie, infiltrat inflammatoire périvasculaire, fibrose tissulaire extensive et désordres immunologiques. L'activation lymphocytaire T et les sécrétions cytokiniques participent à la genèse de l'atteinte vasculaire et à la dysrégulation de la synthèse du collagène responsable de la fibrose.

La ScS touche avec prédilection les femmes (3 à 8 femmes pour 1 homme).

Il existe un pic de fréquence entre 45 et 64 ans. La prévalence de la ScS est encore mal connue, évaluée à plus de 200/million d'habitants aux États-Unis, en France, la prévalence de la ScS est de 158/millions d'habitants, et à 20 à 80/million d'habitants en Asie, où elle est probablement sous estimée.

La sclérodémie systémique (ScS) est caractérisée par une diversité d'auto anticorps spécifiques. Parmi les nombreux auto-anticorps mis en évidence dans le sérum des malades atteints de ScS, trois sont spécifiques et mutuellement exclusifs; il s'agit des anticorps (Ac) anti-centromère, associés aux formes limitées (syndrome CREST), des Ac anti-Scl 70 associés aux formes diffuses et des Ac anti-ARN polymérase III associés aux formes diffuses avec atteinte rénale.

Notre étude a été d'estimer la fréquence des différents auto anticorps et de caractériser les cibles antigéniques à partir de sérums de patients ScS.

Conférence 3-6

Profil clinico-immunologique des hépatites auto-immunes observé en Médecine Interne.

Hakem D, Salah SS, Berkane S, Lahcene M, Taharboucht S, Abbadi MC, Asselah H, Berrah A.

Objectifs Analyser les profils cliniques et évolutifs des hépatites auto-immunes (HAI) chroniques de l'adulte à travers une série de 50 patients colligée dans deux service de médecine interne d'Alger sur 5 années consécutives et confronter nos résultats aux données immunologiques et les comparer aux données de la littérature.

Méthodes L'étude est prospective. Le diagnostic de l'HAI, soumis au score international de 1999, est établi sur des données immunologiques et anatomopathologiques (attestant de la chronicité de l'hépatopathie) après exclusion des autres étiologies d'hépatite chronique selon les recommandations internationales.

Résultat Il existe une prédominance féminine 32 femmes pour 18 homme, l'âge des patients est 38 ans en moyenne (17-73 ans). Des manifestations auto-immunes extra hépatiques (MEH) sont associées à l'HAI dans 26% des cas. Les signes cliniques de l'HAI sont insidieux et non spécifiques dans 80%. Le bilan immunologique permet de classer 58 % des HAI dans le type 1; 6% dans le type 2. Dans 22 % des cas les HAI sont séronégative et dans 14 % des cas elles réalisent des syndromes mixtes (chevauchement avec une cirrhose biliaire primitive dans cinq cas et avec une cholangite

sclérosante primitive dans deux cas). Les biopsies hépatiques montrent une activité nécrotico-inflammatoire intense dans 56% des cas, une fibrose extensive et/ou un stade de cirrhose dans 38% des cas. Le traitement, institué chez 37 patients (74%) présentant une forme active (intégrant les cirrhoses compensées) associée de l'azathioprine et des corticoïdes. Les décès surviennent dans 14 cas (28%) sur un suivi moyen de 19 mois (9-36 mois) essentiellement par complications hépatiques (cirrhose et trois greffes néoplasiques).

Conclusion Le diagnostic d'HAI précoce se justifie devant toutes les affections chroniques du foie en particulier celles supposées, a priori, cryptogénétiques. Nous disposons actuellement de marqueurs immunologiques qui permettent de les identifier et de les typer. Le profil immunologique dominant est le type 1 comme rapporté dans la littérature. Le pronostic de cette affection, indépendamment du profil immunologique, est compromis par un diagnostic tardif et l'évolution moyenne par une mortalité élevée.

Conférence 3-7

Apport du Kit ELISA Quanta-Lite M2 EP (MIT3) dans la détection des auto-anticorps anti-mitochondries de type 2 (M2) retrouvés dans la Cirrhose Biliaire Primitive (CBP).

Aït-Kaci A, Salah SS, Benidir M, Kebbab S, Semane S, Abbadi MC. Laboratoire d'Auto-Immunité, Service d'Immunologie, Institut Pasteur d'Algérie, Alger

Introduction La Cirrhose Biliaire Primitive (CBP) est une hépatopathie auto-immune chronique, caractérisée par une destruction inflammatoire des petits canaux biliaires intra-hépatiques. L'affection a pour conséquence une cholestase puis une cirrhose pouvant conduire à une insuffisance hépatocellulaire. La CBP survient surtout entre 30 et 65 ans et est plus fréquente chez la femme (sexe ratio h 9F/1H). Dans 90-95% des cas, la CBP s'accompagne de la présence d'auto-anticorps anti-mitochondries (AMA) de type M2 (formée de 3 complexes enzymatiques). Ces AMA sont, habituellement, recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupes de tissus (Rein, Foie, Estomac)

de rat. Cependant, ces AMA peuvent être spécifiquement recherchés par ELISA (MIT3), qui est une technique immuno-enzymatique très sensible, utilisant comme antigène la pyruvate déshydrogénase (PDH) comportant des épitopes immunodominants h PDC-E2, BCOADC-E2 et OGDC-E2.

Objectif Le but de cette étude est de comparer les résultats obtenus, en utilisant le Kit ELISA Quanta-Lite M2 EP (MIT3) pour l'identification et la détermination semi-quantitative des AMA (M2), avec ceux obtenus par la technique conventionnelle d'IFI pour le diagnostic immunologique de la CBP.

Matériel et Méthodes Notre étude a porté sur 217 sérums de patients présentant une suspicion de CBP [moyenne d'âge=44 ans (± 16), sexe ratio=2,6 (157F/60H), adressés au niveau du Service d'Immunologie de l'Institut Pasteur d'Algérie pour bilan d'Auto-Immunité. Parmi ces 217 sérums h 174 (80%) sont revenus négatifs en AMA sur IFI et 43 sérums (20%) sont revenus positifs. Tous ces sérums ont été recherchés et dosés aussi en ELISA (MIT3) ainsi qu'une population témoin de 100 sujets sains [moyenne d'âge=47 ans (± 13), sexe ratio=2,1 (68F/32H).

Résultats et Discussion La concordance entre l'IFI et l'ELISA (MIT3) pour les AMA est de 81,1%. Parmi les 174 sérums négatifs en IFI (RFE) h 140 (81%) sont négatifs en ELISA, par contre 34 sérums (19%) ont montré une positivité en ELISA h

- 19 (56%) avaient des taux modérés,
- 10 (29%) des taux élevés
- et 5 (15%) avec des taux très élevés.

Tandis que sur les 43 sérums positifs en IFI h 36 (84%) sont positifs en ELISA et 7 (16%) sont revenus négatifs en ELISA, parmi eux h

- 6 étaient positifs à des titres modérés (1/40^{ème})
- et 1 avait un titre élevé (1/100^{ème}).

Le test ELISA Quanta-Lite M2 EP (MIT3) présente ainsi une spécificité de 98% h sur les 100 sujets sains testés par ELISA h 2, seulement, ont montré une positivité (taux de 98U/ml et 46 U/ml), alors que 98 sont revenus négatifs.

Conclusion L'analyse des résultats montre une bonne concordance entre l'IFI et l'ELISA (MIT3) pour la détection des AMA (M2), avec,

cependant, une meilleure sensibilité de l'ELISA par rapport à l'IFI, ainsi qu'une meilleure praticabilité et une lecture plus aisée. Donc, ce test sensible, précis et spécifique pour les AMA (M2) offre un avantage certain dans le diagnostic immunologique de la CBP.

Conférence 3-8

La technologie multiplex représente une bonne alternative à l'ELISA pour la recherche d'AGA et d'anti-tTG dans le diagnostic et le suivi de la MC.

Benidir M, Salah SS, Amroun H, Zaabat N, Zouaoui S, Ait Hamoudi H, Abbadi MC.

Unité d'auto-immunité - Service d'Immunologie – Institut Pasteur d'Algérie Faculté de médecine d'Alger, Alger.

Introduction La maladie cœliaque (MC) ou entéropathie sensible au gluten est une maladie auto-immune de physiopathologie complexe qui survient chez des sujets génétiquement prédisposés (HLA DQ2 ou DQ8) et qui est régressive sous régime sans gluten (RSG). Bien que la biopsie intestinale soit l'examen de choix permettant le diagnostic de la MC, des tests sérologiques sensibles et spécifiques permettent le dépistage des formes classiques de MC et des formes atypiques, mais aussi, le suivi des sujets sous RSG et après réintroduction du gluten. Ces anticorps comprennent les anticorps anti-gliadine (AGA), les anti-endomysium (AEA) et/ou les anti-transglutaminase tissulaire (anti-tTG) (cible des AEA) principalement d'isotype IgA. Diverses techniques immunologiques sont utilisées à l'immunofluorescence indirecte, l'ELISA, l'immuno-dot et récemment la nouvelle technologie Multiplex permettant la détection simultanée de plusieurs spécificités anticorps dans un même puits réactionnel.

Objectif L'objectif de notre étude est de comparer les résultats de la recherche des IgA AGA et anti-tTG par immunofluorométrie en flux sur billes [Multiplex] à ceux obtenus par la méthode conventionnelle ELISA et ceci dans deux groupes de patients le premier groupe comprend des sujets avec suspicion de MC, le second comprenant des sujets avec une MC confirmée ayant été mis sous RSG.

Matériels et méthodes 354 sérums, adressés au niveau du laboratoire d'Immunologie de l'Institut Pasteur d'Algérie pour bilan de dépistage ou de

contrôle de la MC, ont été analysés. Parmi lesquels, 244 adressés pour suspicion de MC et 110 adressés pour suivi de MC [92 sous RSG et 18 avaient repris une alimentation normale]. Tous les sérums ont été testés, en premier lieu, par immunofluorométrie en flux sur billes de polystyrène (AtheNA Multi-Lyte® Coeliac, Zeus Scientific, USA – xMAP, Luminex) dans le cadre du bilan de routine et, en second lieu, comparés à ceux obtenus par la méthode conventionnelle ELISA (Binding Site, UK).

Résultats Les sujets avec suspicion de MC étaient répartis comme suit 112 avaient des IgA AGA et/ou des anti-tTG positifs par technologie Multiplex et 132 étaient négatifs pour les deux anticorps. Concernant les AGA, la concordance était de 72,17% dans le groupe MC+, de 96,21% dans le groupe MC -, de 78,49% dans le groupe sous RSG et de 73,68% dans le groupe en contre épreuve. Par contre pour les IgA anti-tTG, la concordance était de 95,53% dans le groupe MC+, de 100% dans le groupe MC -, de 97,84% dans le groupe sous RSG et de 100% dans le groupe en contre épreuve.

Conclusion La technologie multiplex représente une bonne alternative à la méthode ELISA conventionnelle pour la recherche d'AGA et d'anti-tTG dans le diagnostic et le suivi de la MC. D'autant plus que cette nouvelle technologie présente plus d'avantages pratiques que la méthode ELISA.

Conférence 3-9

Les biomarqueurs de la maladie coeliaque. Résultats d'un dépistage sérologique systématique chez les sujets à risque de l'Ouest algérien.

K. Bouziane-Nedjadi, W. Hachelaf, R. Bourokba*, M. Bessahraoui S. Niar, M. Naceur, G. Boudraa, M. Touhami.

Service de Pédiatrie "C". CHU d'Oran. * Laboratoire BIODIAG.

La maladie coeliaque (MC) est une maladie auto-immune caractérisée, dans sa forme classique, par une atrophie villositaire intestinale, secondaire à l'ingestion de gluten chez des sujets prédisposés génétiquement. Les études épidémiologiques basées sur la survenue des signes typiques décrivaient seulement la partie visible de l'iceberg, mais ne reconnaissaient pas sa partie immergée. Grâce à l'avènement de marqueurs

sérologiques sensibles, on découvre aujourd'hui qu'à côté de la maladie symptomatique, il existe des formes silencieuses et des formes latentes. Parmi ces marqueurs, les anticorps antigliadine de type IgA et IgG, détectés par méthode ELISA, sont relativement peu coûteux et facile à réaliser, mais leur sensibilité et leur spécificité, de l'ordre de 80 %, laissent à désirer. Les anticorps antiendomysium sont dirigés contre l'endomysium, protéine du tissu conjonctif du tractus gastro-intestinal de l'homme. Ils sont détectés en immunofluorescence indirecte sur coupe d'œsophage de singe. Leur sensibilité et leur spécificité approchent les 100 %. Les anticorps antitransglutaminase (tTG) ont été mis au point plus récemment, après identification de la transglutaminase comme principal autoantigène des anticorps antiendomysium. Ils possèdent une sensibilité et une spécificité excellentes et offrent par rapport aux anticorps antiendomysium l'avantage de la rapidité, de la capacité d'analyser un nombre important d'échantillons de sérum, ainsi que d'une reproductibilité et un bas coût du test.

Nous rapportons les résultats d'une étude réalisée dans l'Ouest algérien en 2010 et 2011 dont le but était d'évaluer la fréquence de la MC chez des sujets à risque et dans la population générale, par la recherche des tTG. Les dosages ont été réalisés par le laboratoire CERBA (Cergy-Pontoise) après acheminement par BIODIAG (Alger).

Patients.

- enfants et adolescents diabétiques de type 1 (DT1) et leurs germains.
- germains de cœliaques connus.
- adolescents présentant une thyroïdite auto-immune et leurs germains
- sujets témoins apparemment sains.

Méthodes.

Dosage des tTG, IgA en FEIA (Fluoro Enzyme Immuno Assay), des IgA totales par turbidimétrie chez tous les sujets et des tTG, IgG (FEIA) en cas de déficit en IgA. La biopsie duodénale-jéjunale a été réalisée chez les sujets positifs, pour l'étude histologique.

Résultats.

1) Le dosage des tTG (IgA ± IgG) et IgA totales a été réalisé chez 1896 sujets se répartissant en 384 DT1 (185 garçons, 199 filles) et 649 de leurs germains (146 pères, 222 mères, 124 frères, 157 sœurs).

-647 germains de cœliaques (131 pères, 176 mères, 149 frères, 191 sœurs).

-19 sujets avec thyroïdite (3 garçons, 16 filles) et 58 de leurs germains (10 pères, 18 mères, 14 frères, 16 sœurs).

- 139 témoins (53 masculins, 86 féminins).

2) Les tTg étaient positifs chez 6,5 % des DT1 (25/384) et 2,1 % de leurs germains (14/649), chez 3,1 % des germains de MC (20/647), chez un sujet (sur 19) avec thyroïdite et un des germains (sur 58) de thyroïdites et chez un seul sujet témoin (sur 139).

3) L'examen clinique approfondi des cas tTg positifs ne retrouve pas de signes évocateurs de MC dans la moitié des cas.

4) Un déficit en IgA a été retrouvé chez 23 sujets sur 1896 sujets, dont 12 déficits totaux avec 4 tTG, IgG positifs.

Conclusion.

Notre étude a montré la fréquence élevée de la MC sérologique chez les DT1, les thyroïdites et leurs germains ainsi que chez les germains de MC et l'absence de signes cliniques évocateurs de MC dans la majorité des cas. Ceci doit inciter au dépistage sérologique systématique dans ces situations pour débusquer les formes silencieuses et rattacher les formes peu symptomatiques à une possible MC.

Remerciements.

Les auteurs remercient les Laboratoires BIODIAG (Algérie), CERBA (France) et PHADIA (Suède) de leurs contributions.