

HDL	±6,86	+ 4,94	+ 3,46	+ 5,20	+ 3,75	24H	24H
LDH	± 5,43	+ 2,08	+ 3,82	+ 5,25	+ 4,76	24H	24H
PAL	± 9,172	+ 3,82	-0,02	-5,36	-6,49	24H	24H
Phosphore	± 8,27	+ 3,69	+ 2,67	+ 7,04	+ 11,36	24H	4H
Potassium	± 3,39	+ 4,48	+ 0,87	+ 19,70	+ 2,94	<4H	24H
Sodium	± 1,68	+ 0,15	+ 0,88	-0,71	+ 0,01	24H	24H
Urée	± 9,40	+4,34	+ 5,85	+ 6,17	+ 6,91	24H	24H

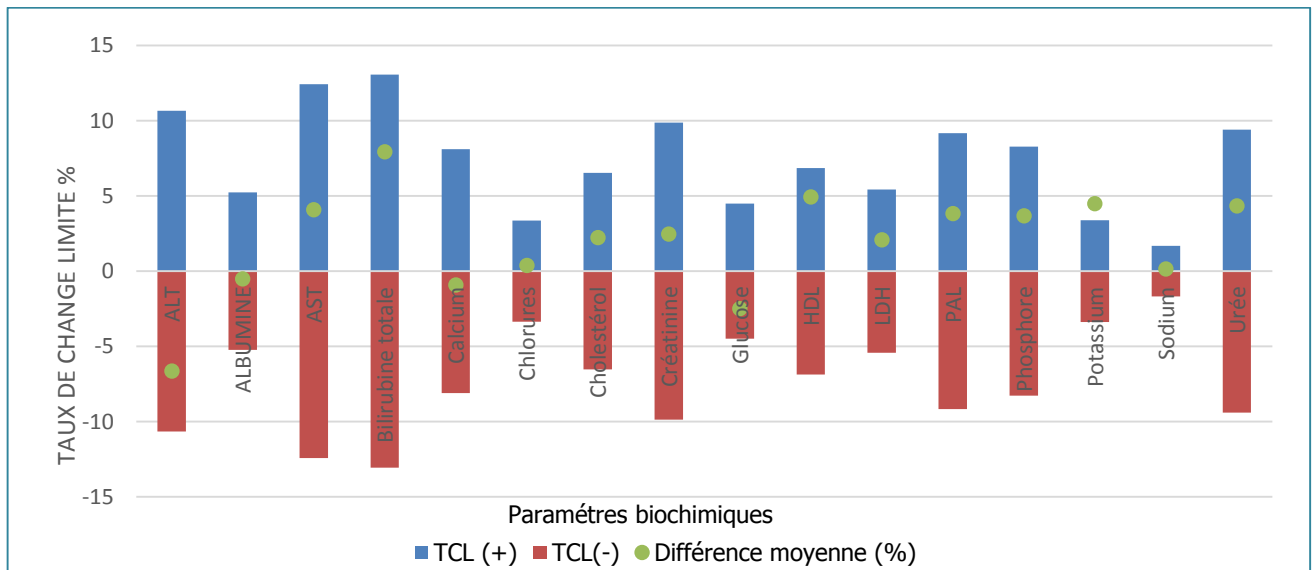


Figure 3 : Histogrammes de comparaison entre les TCL (%) et les DM (%) des paramètres biochimiques après 4 heures à 4°C.

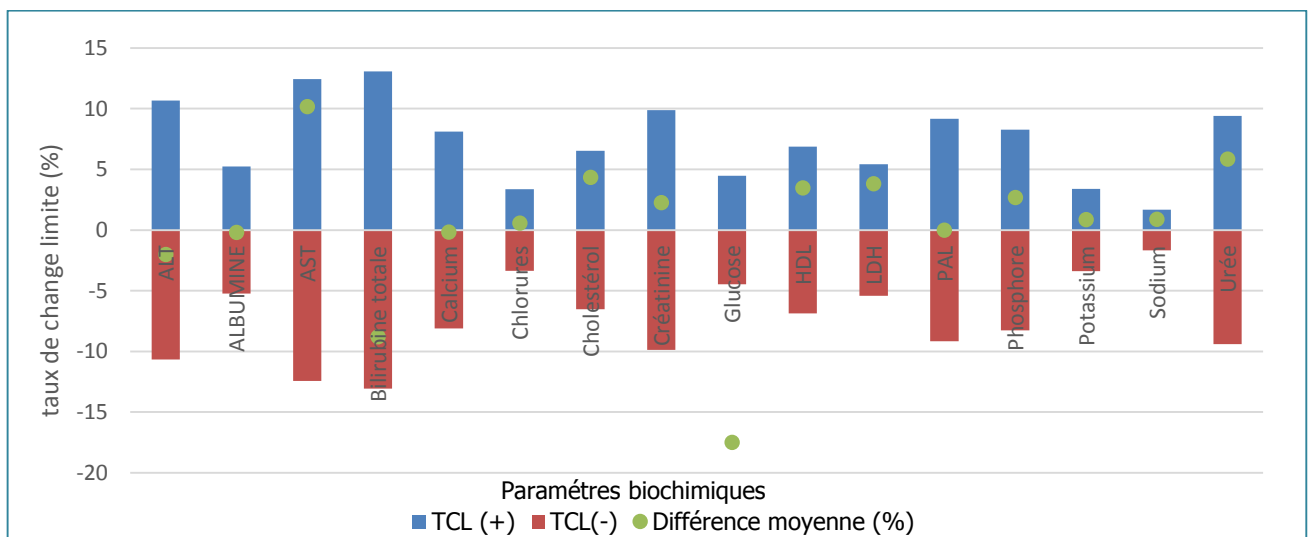


Figure 4 : Histogrammes de comparaison entre les TCL (%) et les DM (%) des paramètres biochimiques après 4 heures à TA.

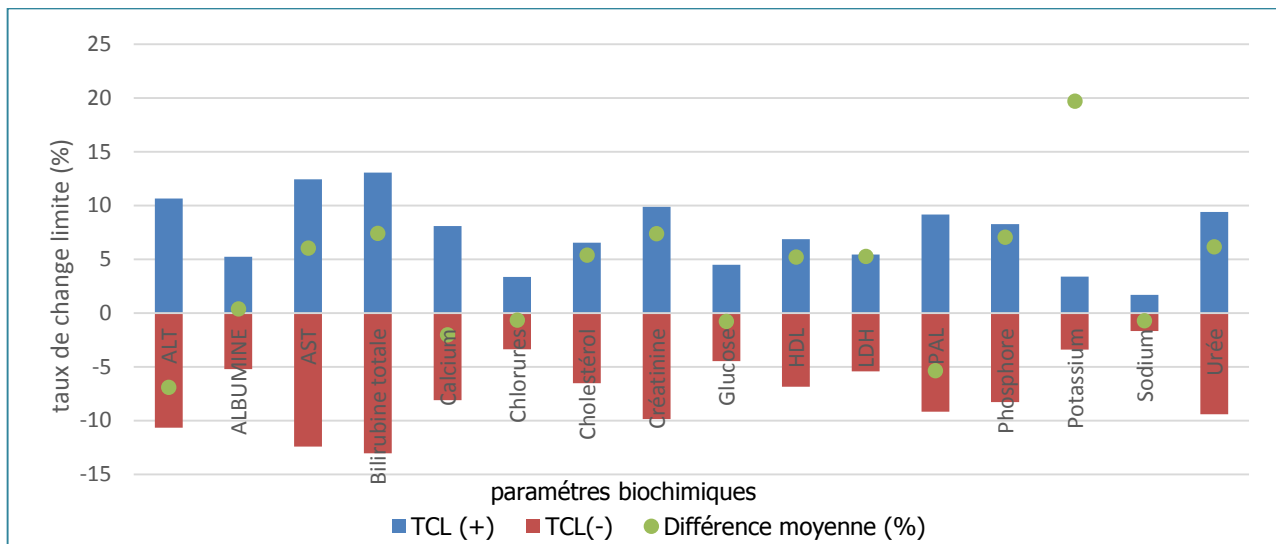


Figure 5 : Histogrammes de comparaison entre les TCL (%) et les DM (%) des paramètres biochimiques après 24 heures à 4°C.

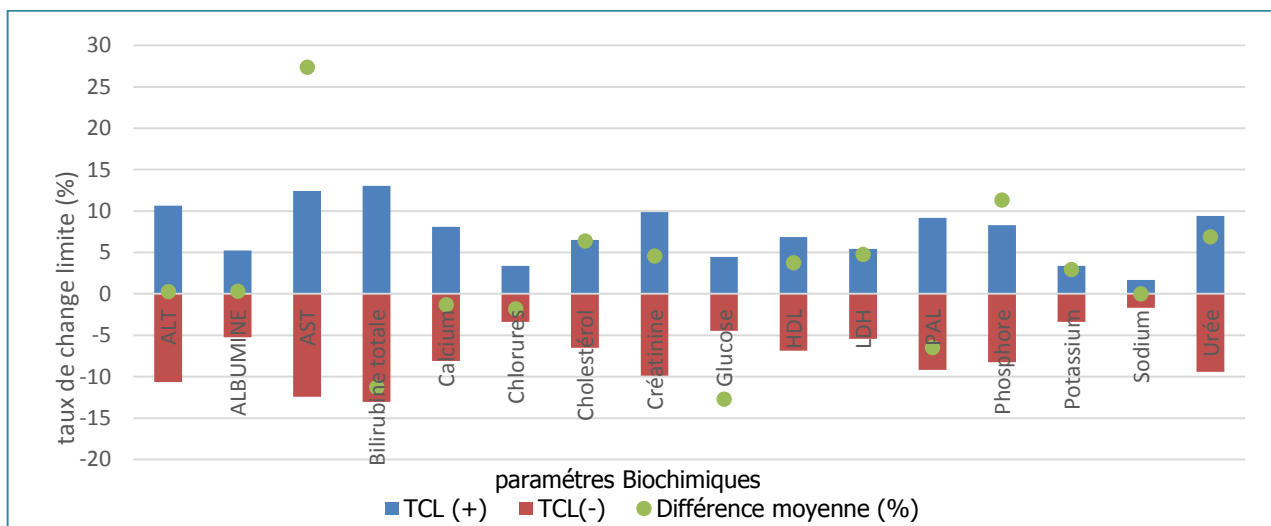


Figure 6 : Histogrammes de comparaison entre les TCL (%) et les DM (%) des paramètres biochimiques après 24 heures à TA

Discussion

Notre étude a évalué les effets de la température et du temps sur la stabilité de 16 paramètres biochimiques sur des échantillons sanguins prélevés dans des tubes d'héparinate de lithium après la centrifugation.

Si les résultats pour un paramètre avaient un pourcentage moyen de différence supérieur à la limite d'imprécision analytique et biologique, défini comme la TCL, la différence était alors jugée significative et ne répondait pas aux critères de stabilité.

Dans l'ensemble, la plupart des paramètres étaient stables avec des résultats valables même lorsque l'analyse était retardée jusqu'à 24 heures à 4°C et à température ambiante.

Quatre paramètres sur 16 étaient significativement affectés par au moins une des conditions de

conservation. Les paramètres les plus sensibles, étaient le glucose, le potassium, le phosphore et l'AST, qui présentaient des différences significatives, cela peut être dû à :

- La glycolyse dans les cellules qui consomme du glucose.
- Contact prolongé du plasma avec les cellules et fuite de constituants intracellulaires tels que le potassium et le phosphore inorganique.
- Certains changements dépendaient de la température, comme pour le potassium (plus stable à 25 °C), le phosphore, le glucose et l'AST (plus stable à 4°C)

La variation du **potassium** était plus forte à 4°C parce que la température basse induit l'inhibition de la pompe Na-K ATPase qui entraîne une libération accrue de potassium par les cellules. Le changement est devenu cliniquement significatif dans les 4 heures (4,48%).

Tandis qu'à température ambiante, il est resté stable jusqu'à 24 heures (2,94%), ce qui est en accord avec certains auteurs [8] [9], mais pas avec d'autres [10] [11] [12].

Selon (oddoze et al) [2], le **potassium** est stable pendant une durée qui dépasse les 4 heures dans des tubes d'héparinate de lithium conservé à 4°C ou à température ambiante, des valeurs de stabilité plus allongées ont été constatées dans des tubes secs en verre (6 heures) et dans des tubes séparateurs de gel (24 heures).

Selon (Dupuy et al) [13] et (O'kean et al) [14], le potassium est stable jusqu'à 12 heures après la centrifugation si l'échantillon est conservé à 4°C dans des tubes de héparinate de lithium et si le délai de transport du sang est minimal.

Le **glucose** était stable pendant 24 heures dans le plasma conservé à 4°C (-0,78%). Par contre à température ambiante, nous avons observé une diminution significative du glucose au bout de 4 heures (-17,51%), cette diminution était plus importante par rapport à celle de 4°C, comme c'est décrit dans la partie théorique, la glycolyse est ralentie par les basses températures. La diminution du taux de glucose dans le plasma se reflète par une augmentation de la concentration de lactate en fonction du temps et de la température [15]. Nos résultats à 4°C sont en concordance avec les études de (Odoze et al) [2] et (Boyanton et al) [16] par contre les résultats à température ambiante était moins de 4 heures alors que ces auteurs ont trouvé une stabilité supérieure à 4 heures dans des tubes d'héparinate de lithium.

Selon (oddoze et al) [2] des délais de stabilité plus allongés ont été constatés dans des tubes fluorures de sodium et dans des tubes séparateurs de gel (24 heures à 4°C et 25°C).

Pour notre étude, nous avons constaté une légère augmentation de la concentration du glucose au bout de 24 heures, ce qui peut être expliqué par l'évaporation des échantillons.

Pour le **phosphore** nous avons observé une stabilité de 24 heures à 4°C (7,04%). Cependant à température ambiante, la stabilité était de 4 heures (2,67%) avec une augmentation après 24 heures (11,36%). Cette augmentation est expliquée par l'hydrolyse des phosphates organiques des cellules du plasma qui libère du **phosphore** inorganique qui fuit ces cellules et par conséquent on aura une augmentation de la concentration plasmatique [9]. Ce qui est en accord avec les résultats de l'étude de (Odoze et al) [2], d'autres auteurs ont trouvés une stabilité de 48 heures à 4°C [10] [16].

Selon (Odoze et al) [2] des délais de stabilité plus allongés ont été constatés dans des tubes séparateurs de gel (24 heures à 4°C et 25°C).

Pour ce qui est de L'AST, ce paramètre était stable 24 heures à 4°C (6.05%) mais sa stabilité était moins de 24 heures à température ambiante (27.40%) ce qui n'est pas en accord avec certaines études [2] [10] [11] [16] [17] qui ont trouvé une stabilité de 24 heures dans les deux températures.

Le **sodium** était stable pendant 24 heures à températures ambiante (0,01%) ce qui concorde avec les résultats de (Odoze et al) [2], (Ono et al) [10] et (O'kean et al) [14]. À 4°C nous avons observé une stabilité de 24 heures (-0,71%) ce qui est en désaccord avec ces auteurs qui ont trouvés une stabilité de moins de 24 heures.

Les **chlorures** (0,58% à 4°C, -1,81% à TA), ALT (-6,90% à 4°C, 0,28% à TA) et PAL (-0,02% à 4°C, -6,49% à TA) et le calcium (-2,02% à 4°C, -1,28% à TA) sont stables pendant 24 heures à 4°C et à température ambiante, nous avons observé une diminution cliniquement non significative après 24 H avec un degré de changement plus prononcé pour l'ALT à 4°C et PAL à TA. Nos observations correspondaient aux autres études sur ces paramètres [2] [10] [16].

Les diminutions de chlorures sont probablement imputables au transfert chlore-bicarbonate avec tamponnement ultérieur de l'ion H⁺ (de l'acide lactique) par le bicarbonate avec production de CO₂ [16]. Baer et Krause ont cité qu'une diminution du calcium est due à une possible contamination bactérienne [18].

Pour l'**albumine** (-0,20% à 4°C, 0,34% à TA), cholestérol (4,33% à 4°C, 6,38% à TA), **créatinine** (2,46% à 4°C, 4,59% à TA), **BT** (7,42% à 4°C, -11,28% à TA), HDL-C (4,94% à 4°C, 5,20% à TA), **LDH** (2,08% à 4°C, 4,76% à TA), **sodium** (0,15% à 4°C, 0,01% à TA) et l'urée (4,34% à 4°C, 6,91% à TA) nous avons observé une stabilité de 24 heures à 4°C et à température ambiante ce qui correspond aux résultats d'autres auteurs [2] [13].

La diminution de la **BT** à TA est probablement dûe à l'altération de la BT par la lumière, cette diminution n'est pas observée à 4°C éventuellement à cause de la conservation à l'intérieur du réfrigérateur où la lumière est faible.

Nous avons constaté une augmentation des concentrations de l'**AST**, l'**ALT** et le glucose au bout de 24 heures, ce qui est expliqué par l'évaporation des échantillons.

Limites de l'étude :

L'étude présente a été planifiée de manière à refléter la routine du laboratoire de biochimie EHU d'Oran, quoique elle a été entachée de certaines insuffisances et limites techniques :

- Un échantillonnage réduit vu le faible nombre de volontaires, nous avons été contraints de travailler sur les prélèvements des patients hospitalisés.
- Restriction en réactifs, il nous a été impossible d'étudier la stabilité de tous les paramètres biochimiques.
- Automates occupés en permanence, ce qui limite le nombre des échantillons à analyser et difficulté de respecter le temps de dosage choisi et aussi nous avons eu des pannes d'automates qui ont influencé nos résultats. Ce qui nous a contraint d'éliminer des valeurs aberrantes pour certains paramètres.

Perspectives et recommandations

À l'issue de notre étude, qui a traité la phase pré analytique interne au laboratoire de biochimie il est souhaitable d'élargir l'étude à d'autres variables telles que l'effet de la nature des tubes utilisés, l'effet de la centrifugation retardée.

Pour ce qui est de la phase pré-analytique externe, nous avons constaté que dans certains cas les prélèvements qui arrivent au laboratoire de biochimie peuvent dépasser 2 heures depuis l'heure du prélèvement jusqu'au traitement des échantillons ce qui influence la stabilité de certains paramètres, sachant que l'acte de prélèvement n'est pas horodaté, nous recommandons de faire une autre étude sur la stabilité de ces paramètres sur sang total. Dans ce contexte, une procédure visant à décrire et à prendre connaissance des modalités pratiques pour l'évaluation du délai de conservation des échantillons biologiques a été rédigée, celle-ci servira de document de travail au sein du laboratoire.

Nous recommandons d'améliorer l'étude avec un grand nombre d'échantillons et aussi d'augmenter le temps de conservation (48 H, 72 H voire plus) et d'élargir l'étude de la stabilité aux paramètres de l'unité d'hormonologie et de l'hémoglobine glyquée HbA1C. Nous recommandons aussi de travailler avec des tubes fermés pour éviter l'évaporation de l'échantillon.

Conclusion

Le présent travail a permis d'évaluer la stabilité de 16 paramètres biochimiques .Ceci nous a conduit à confirmer l'influence du temps et de la température sur la stabilité des paramètres durant la phase pré analytique interne tels que l'ASAT, le glucose, le phosphore et le potassium.

À l'issue de l'analyse des résultats de la présente étude, des recommandations d'amélioration de la stabilité des paramètres biochimiques durant la phase pré analytique ont été entrepris de façon à minimiser voire anéantir les conséquences inhérentes de ces facteurs influençant la stabilité pour que le patient soit le premier bénéficiaire en renforçant la fiabilité des résultats d'analyses.

En attendant une harmonisation des études sur la maîtrise des facteurs qui influencent la stabilité des échantillons au cours de la phase pré analytique et aussi une harmonisation des conditions de conservation des échantillons au cours de cette phase, les laboratoires doivent conduire leurs propres études pour mettre en place leurs recommandations. C'est pour cela nous avons apporté notre contribution à ce sujet en étudiant la stabilité de certains paramètres biochimiques durant la phase pré analytique au niveau du laboratoire de biochimie EHU d'Oran et aussi pour vérifier la validité des conditions de prélèvement et de conservation imposés par le laboratoire. À l'issue de ce travail, une troisième révision du manuel de prélèvement Biochimie EHU a été faite afin de prendre en considération les nouvelles données.

Bibliographie

- [1] Lippi G, Banfi G, Buttarello M, Ceriotti F, Daves M, Dolci A, et al. Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. *ClinChem Lab Med.* 2007;45(6):728-36.
- [2] Oddoze C, Lombard E, Portugal H. Stability study of 81 analytes in human whole blood, in serum and in plasma. *ClinBiochem.* avr 2012;45(6):464-9.
- [3] Plebani M1, Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clin Chem.* 1997 Aug;43(8 Pt 1):1348-51
- [4] Ernst DJ, Clinical and Laboratory Standards Institute. Procedures and devices for the collection of diagnostic capillary blood specimens. Wayne, Pa.: CLSI; 2008.
- [5] ISO Guide 30 Matériaux de référence - Termes et définitions choisis. févr 2015;8.
- [6] Ricós C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernández A, Jiménez CV, et al. Current data bases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J ClinLabInvest.* nov 1999;59(7):491-500.
- [7] Ricós C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario J, Hernandez A, Jimenez C. DesirableBiologicalVariationDatabasespecifications - Westgard. 5 juin 2009; Disponible sur: <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>
- [8] Laessig RH, Indriksons AA, Hassemer DJ, Paskey TA, Schwartz TH. Changes in serum chemical values as a result of prolonged contact with the clot. *Am J ClinPathol.* sept 1976;66(3):598-604.
- [9] Zhang DJ, Elswick RK, Miller WG, Bailey JL. Effect of serum-clot contact time on clinical chemistry laboratory results. *Clin Chem.* 1998;(6):9.
- [10] Ono T, Kitaguchi K, Takehara M, Shiiba M, Hayami K. Serum-Constituents Analyses: Effect of Duration and

- Temperature of Storage of Clotted Blood. : Clin Chem. 1981 Jan;27(1):35-8.
- [11] Chu SY, MacLeod J. Effect of three-day clot contact on results of common biochemical tests with serum. Clin Chem. 1 nov 1986;32(11):2100-2100.
- [12] Heins M, Heil W, Withold W. Storage of Serum or Whole Blood Samples? Effects of Time and Temperature on 22 Serum Analytes. Clin Chem Lab Med. 1995;33(4).
- [13] Dupuy AM, Cristol JP, Vincent B, Bargnoux AS, Mendes M, Philibert P, et al. Stability of routine biochemical analytes in whole blood and plasma/serum: focus on potassium stability from lithium heparin. Clin Chem Lab Med CCLM. 23 févr 2018;56(3):413-21.
- [14] O'Keane MP, Cunningham SK. Evaluation of three different specimen types (serum, plasma lithium heparin and serum gel separator) for analysis of certain analytes: clinical significance of differences in results and efficiency in use. Clin Chem Lab Med CCLM. 1 janv 2006;44(5).
- [15] Astles R, Williams P. Stability of Plasma Lactate in Vitro in the Presence of Antiglycolytic Agents. : Clin Chem. 1994 Jul;40(7 Pt 1):1327-30.
- [16] [16] Boyanton BL, Blick KE. Stability Studies of Twenty-Four Analytes in Human Plasma and Serum. Clin Chem. 1 déc 2002;48(12):2242-7.
- [17] Tanner M, Kent N, Smith B, Fletcher S, Lewer M. Stability of common biochemical analytes in serum gel tubes subjected to various storage temperatures and times pre-centrifugation. Ann Clin Biochem. 1 juill 2008;45(4):375-9.
- [18] Baer DM, Krause RB. Spurious Laboratory Values Resulting from Simulated Mailing Conditions: A Study of Time and Temperature Variables. Am J Clin Pathol. 1 juill 1968;50(1-ts):111-9.



Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran

Docteur Amir Mohammed BENAÏSSA

LA REVUE MÉDICALE DE

L'HMRUO

B.P 35 AHMED MEDAGHRI ORAN Tel: 041.58.71.79-83

Fax: 041.58.71.90 Email : hmruo@mdn.dz

Article original

Profils cliniques et immunologiques de la maladie cœliaque de l'adulte : à propos de 42 patients

MW.Malki ⁽¹⁾, N.Ouikhlef ⁽¹⁾, H.Kadiri⁽¹⁾, L.Beztout ⁽¹⁾, H.Mennad⁽¹⁾, Y.BOUALI⁽¹⁾

(1) Service d'immunologie, Etablissement hospitalo-universitaire d'Oran.



Résumé

Introduction : La maladie cœliaque est une maladie auto-immune systémique, déclenchée par le gluten et les prolamines apparentées chez les sujets prédisposés génétiquement. Elle est caractérisée par la combinaison variable de manifestations cliniques dépendantes du gluten. Notre travail consiste à l'évaluation des différents aspects cliniques, histologiques et sérologiques de la maladie cœliaque chez une population adulte.

Matériels et méthode : 42 patients adultes cœliaques, âgés entre 18 et 58 ans, ont été recrutés durant une période de cinq mois (d'Aout 2018 à Décembre 2018). 83.3% de ces patients ont été diagnostiqués à l'âge adulte (≥ 18 ans), tandis que chez 16.7% des patients, le diagnostic a été posé à l'enfance (< 18 ans).

Les différentes manifestations cliniques ont été évaluées et les phénotypes cliniques ont été classés selon la classification d'Oslo de 2011. Les maladies auto-immunes associées, les aspects histologiques de la biopsie duodénale ont également été évaluées.

La recherche des auto anticorps anti- transglutaminase a été effectuée par ELISA et les anti-endomysium par IFI sur des coupes d'œsophage de singe.

Résultats : 76.2% de patients ont présenté des formes cliniques non classiques et particulièrement chez les patients ayant développé la maladie à l'âge adulte à l'opposé de ceux diagnostiqués à l'enfance avec une différence significative ($p=0,002$) ;

Les principaux signes digestifs étant les diarrhées et les douleurs abdominales présentes chez 60 et 71% respectivement. Tandis que l'anémie représente le principal signe extradiigestif, présente chez 64% des patients.

33.3 % des cas ont en moins une maladie auto-immune et/ou inflammatoire associée à la maladie cœliaque, à l'exemple des hépatopathies (14.3%), la thyroïdite d'Hashimoto (4.7%), le syndrome de Sjogren (4.7%), le diabète insulino-dépendant (2.3%), la maladie de Crohn (2.3%), la sclérose en plaque (2.3%) et le vitiligo (2.3%).

Les résultats de la biopsie duodénale rapportent trois aspects différents selon la classification de Marsh : une atrophie villositaire (AV) grade III (65.4%), une AV grade IV (26.9%) et une AV grade II (7.7%).

Les auto-anticorps anti-tTG ont été détectés chez 78.6 % des patients alors que les auto-anticorps anti-endomysium ont été détectés chez 27.27% des patients testés.

La sérologie cœliaque a montré une très bonne corrélation avec les grades d'atrophie villositaire.

Conclusion : La maladie cœliaque est une maladie auto-immune à multiples facettes et particulièrement chez la population adulte. Le diagnostic demeure multidisciplinaire requérant une coopération clinico-biologique.

Mots clés : Maladie coeliaque, Aspects cliniques, Aspects histologiques, Anti transglutaminase, Anti endomysium.

Summary

Introduction:

Celiac disease is a systemic autoimmune disease, triggered by gluten and related prolamins in genetically predisposed individuals. It is characterized by the variable combination of gluten-dependent clinical manifestations. Our work consists in the evaluation of the different clinical, histological and serological aspects of celiac disease in an adult population.

Materials and method:

42 adult celiac patients, aged between 18 and 58, were recruited over a five-month period (from August 2018 to December 2018). 83.3% of these patients were diagnosed in adulthood (≥ 18 years of age), while 16.7% of patients were diagnosed in childhood (< 18 years of age).

The various clinical manifestations were evaluated and the clinical phenotypes were classified according to the Oslo classification of 2011. The associated autoimmune diseases, the histological aspects of the duodenal biopsy were also evaluated.

The search for anti-transglutaminase autoantibodies was carried out by ELISA and anti-endomysium by IFI on sections of monkey esophagus.

Results:

76.2% of patients presented non classical form and particularly those that developed the disease in adulthood as opposed to those diagnosed in childhood with a significant difference ($p = 0.002$); The main digestive signs being diarrhea and abdominal pain present in 60 and 71% respectively. While anemia represents the main extra-digestive sign present in 64% of patients.

33.3% of cases have at least one autoimmune and / or inflammatory disease associated with celiac disease, such as liver disease (14.3%), Hashimoto's thyroiditis (4.7%), Sjogren's syndrome (4.7%), insulin-dependent diabetes (2.3%), Crohn's disease (2.3%), multiple sclerosis (2.3%) and vitiligo (2.3%).

The duodenal biopsy results report three different aspects according to Marsh's classification: a grade III villous atrophy (AV) (65.4%), a grade IV AV (26.9%) and a grade II AV (7.7%).

Anti-tTG autoantibodies were detected in 78.6% of patients, while anti-endomysium auto-antibodies were detected in 27.27% of patients tested.

Celiac serology has shown a very good correlation with the grades of villous atrophy.

Conclusion:

Celiac disease is a multifaceted autoimmune disease, particularly in the adult population. The diagnosis remains multidisciplinary requiring clinical-biological cooperation.

Keywords: Celiac disease, clinical aspects, histological aspects, anti transglutaminase, anti endomysium.

Introduction

La maladie cœliaque (MC) est une maladie systémique auto-immune déclenchée par le gluten et les prolamines apparentées chez les sujets génétiquement susceptibles. Elle est caractérisée par la combinaison variable de manifestations cliniques dépendantes du gluten, des auto-anticorps spécifiques (Anticorps dirigés contre la transglutaminase tissulaire (tTG), les anticorps anti-endomysium et les anticorps anti-peptides de gliadine désaminés (DGP)) et un haplotype HLA DQ2 et/ou DQ8 [1].

La MC a été pendant longtemps considérée comme une maladie infantile prédominante chez la population caucasienne. Grâce à l'avènement des outils de diagnostic et de dépistage de plus en plus sensibles. Elle est, actuellement, décrite chez toutes les tranches d'âge et chez plusieurs populations du monde. En effet, son incidence est estimée à environ 13 nouveaux cas par 100000 habitants par an [2].

Comme toute autre maladie auto-immune (MAI), la MC est une maladie multifactorielle qui fait intervenir des facteurs génétiques et environnementaux dans sa pathogénèse et dont le principal facteur de risque est le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) où les allèles DQ2/DQ8 de gènes DQ sont responsables de 36 à 53% de l'héritabilité de la maladie [3].

L'interaction des facteurs génétiques avec les facteurs environnementaux principalement les prolamines est à l'origine du déclenchement de la réponse auto-immune. Les prolamines qui sont de protéines retrouvées dans le blé, l'orge et le seigle constituent une source de peptides à la fois toxiques et immunogènes.

En effet, la barrière épithéliale qui est considérée comme un barrage responsable du passage sélectif de certaines molécules vers la circulation, sous l'effet des peptides issus des prolamines, elle perd sa sélectivité du fait d'un stress cellulaire et l'activation de l'immunité innée induite par ces peptides. D'autre part, la désamination de ces peptides par la tTG et la génération de charges anioniques permet leur ancrage et l'augmentation de leur affinité pour les molécules DQ2/DQ8 qui les présentent aux lymphocytes T naïfs et ainsi l'activation de ces derniers qui se différencient en lymphocytes T helper de profil Th1 principalement [4,5].

Le lymphocyte B contribue également à cette pathogénèse de par son rôle dans la production des auto-anticorps qui constituent de véritables marqueurs sérologiques de la maladie, mais également de par la présentation antigénique aux lymphocytes T et le renforcement du rôle de ces derniers [6].

Les différentes lésions épithéliales observées au cours de la MC sont dues à la destruction des cellules épithéliales par les lymphocytes intraépithéliaux (LIE) qui sont activés sous l'effet de l'IFN γ , l'IL15 et l'IL21 [7,9].

Sur le plan clinique, la symptomatologie de la MC correspondant au modèle de « l'Ice Berg », où la partie immergée prédominante correspond aux formes latentes et silencieuses dont la symptomatologie est absente ou peu évocatrice pour poser le diagnostic ce qui expose à un risque plus élevé de complications et de malignité. Tandis que le sommet de l'iceberg représente la minorité de patients dont la symptomatologie est assez évocatrice et qui représente la minorité de patients diagnostiqués.

Lorsque celle-ci est symptomatique, elle prend différents profils cliniques : classique (diarrhées chroniques, douleurs abdominales, distension et un syndrome de malabsorption) et non classique (constipations, nausées, vomissements, RGO, anémie, ostéopénie, ostéoporose, dermatite herpétiforme, neuropathies). En plus de la symptomatologie évocatrice, la MC peut se révéler par les maladies auto-immunes associées principalement les thyroidites auto-immunes, les hépatopathies auto-immunes, le diabète insulino-dépendant (DID).

La MC n'est pas une pathologie aussi anodine, car elle peut présenter des complications redoutables allant de stérilité et troubles de conception à des néoplasies. D'où l'intérêt d'une meilleure connaissance des signes cliniques peu évocateurs et des stratégies de dépistage chez les populations à risque pour un diagnostic et une prise en charge précoces.

Le diagnostic ainsi que le dépistage reposent sur un faisceau d'arguments cliniques, anatomopathologiques et sérologiques où le bilan immunologique constitue un élément clé.

Les auto-anticorps spécifiques de la MC utilisés dans le diagnostic, sont les anticorps anti-endomysium, les anticorps anti-tTG ainsi que les anticorps anti-DGP. Malgré les avancées faites dans les techniques de détection de ces auto-anticorps en termes de spécificité et sensibilité ; ils doivent toujours être joints par la biopsie duodénale pour le diagnostic de la MC chez l'adulte.

La MC longuement étudiée chez la population pédiatrique, tant sur le plan clinique que biologique.

Elle reste jusqu'aujourd'hui peu étudiée chez la population adulte. D'où l'intérêt de notre étude qui a pour objectif l'évaluation des différents profils cliniques, histologiques et sérologiques de cette maladie chez la population adulte.

Matériels et méthode

Il s'agit d'une étude prospective qui s'est déroulée entre Aout 2018 et Décembre 2018 au sein du service d'immunologie de l'établissement hospitalo-universitaire d'Oran. Durant cette période, 42 patients adultes cœliaques ont été recrutés. L'âge de ces patients au moment du recrutement varie entre 18 et 58 ans avec une moyenne égale à (34,8+/-10,92) ans et une médiane de 33 ans. Notre population comporte 37 (soit 88,1%) femmes et 05 (soit 11,9%) hommes avec un sexe ratio (F/H) égal à 7,4.

L'âge du début des manifestations cliniques évoquant la maladie cœliaque dans notre série varie entre 03 et 58 ans avec un pic de fréquence à 30 ans, dont 16,67% des patients ont développé la MC dès l'enfance (<18 ans) contre 83,33% l'ayant développé à l'âge adulte (≥18 ans).

Les différentes manifestations cliniques ont été évaluées et les phénotypes cliniques ont été classés selon la classification d'Oslo de 2011[10] : 1/ classique (fait d'un syndrome de malabsorption, des diarrhées chroniques et amaigrissement sans manifestations extra intestinales), 2/ non classique (fait de manifestations digestives sauf diarrhées et des manifestations extra-digestives), 3/ infraclinique (cas asymptomatiques ou cas peu symptomatiques dont les symptômes sont inférieurs au seuil de détection).

De plus, les maladies auto-immunes fortement associées à la MC ont également été recherchées telles que les hépatopathies, le DID, les thyroïdites auto-immunes...etc.

Les différents aspects anatomopathologiques de la biopsie duodénale ont été classés selon la classification de Marsh [11].

Les auto-anticorps anti-tTG d'isotype IgA ont été recherchés dans les sérums de tous les patients par une technique immuno-enzymatique (ELISA), tandis que les auto-anticorps d'isotype IgG ont été recherchés uniquement chez les patients (n=3) dont les IgA anti-tTG se sont révélés négatifs.

Les auto-anticorps anti-endomysium ont été recherchés dans le sérum de 22 patients par une technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur une coupe d'œsophage de singe à une dilution de 1/10 dans la solution saline tamponnée au phosphate (PBS II).

L'analyse des données s'est effectuée en appliquant différents tests statistiques tels que les moyennes et les écart types (pour les variables quantitatives continues), les fréquences et pourcentages (pour les variables qualitatives), le test X2 (pour évaluer le lien statistique entre deux variables qualitative, une valeur $p < 0.05$ est considérée comme statistiquement significative), le Rho

de Spearman (pour évaluer la corrélation entre le titre des ATG et le degré des lésions duodénale). L'évaluation statistique mentionnée ci-dessus a été effectuée grâce au logiciel IBM SPSS statistics version 20.

Résultats

Le profil clinique des patients au moment du recrutement :

Dans notre série, 21.4% des patients présentent la forme classique de la maladie faite de diarrhées chroniques, douleurs abdominales, un amaigrissement et un syndrome de malabsorption. Tandis que 76.2% présentent la forme non classique de la maladie associant les signes digestifs atypiques (constipations, nausées, vomissements, et reflux gastro-œsophagien). On note également 2.4% présentant une forme infraclinique de découverte fortuite lors d'une fibroscopie oeso-gastroduodénale (**Figure 1**).

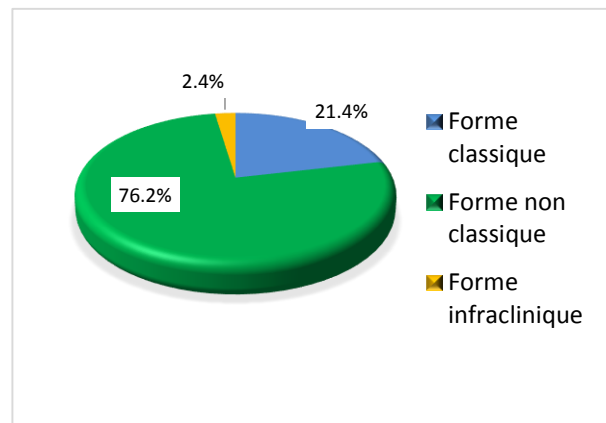


Figure 1 : Répartition des patients cœliaques selon le phénotype clinique. : Montre une prédominance de la forme non classique (76.20% des patients), suivie de la forme classique présente chez 21.4% tandis que la forme infraclinique est minoritaire, elle est observée chez uniquement 2.4% des patients).

Les manifestations digestives sont présentes chez 90.5% des patients. Ces manifestations sont de type : douleurs abdominales (71,4 %), diarrhées chroniques (59,5%), distension abdominale (52,4%), nausées et vomissements (40,5%), constipations (23.8%) et RGO (2,3%). Tandis que les manifestations extradigestives sont notées chez 88,1% des patients, le symptôme prédominant étant l'anémie avec une fréquence de 64,3%, on note également une perte de poids (59,5%), douleurs articulaires et osseuses et une chute de cheveux dans (52,4%), aphtoses buccales récurrentes (26,2%), œdèmes et crampes dans (07,1%), ainsi que des neuropathies périphériques (04,8%).

Il est à noter une différence statistiquement significative des phénotypes cliniques caractérisant les deux catégories de patients, à savoir ceux ayant été

diagnostiqués dès l'enfance (< 18ans) de ceux diagnostiqués à l'âge adulte (>18 ans) ($X^2=12.59$, $p=0.002$). On a constaté une prédominance de la forme classique chez les patients ayant développé la MC à l'enfance, avec 71% de ces patients présentent cette forme contre dans 29% des cas ayant la forme non classique. Tandis que 85.7% des patients diagnostiqués à l'âge adulte présentent la forme non classique contre 11.4% chez qui on observe la forme classique. On rapporte aussi 02.9% avec une forme infraclinique (**Figure 2**).

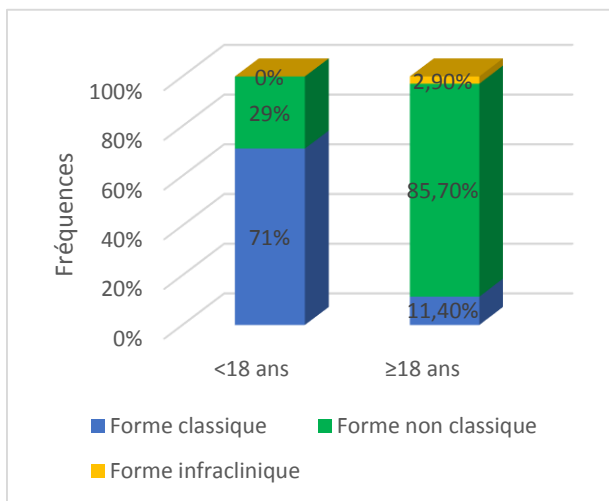


Figure 2 : Répartition des formes cliniques entre les deux catégories d'âge.

Pour les patients ayant développé la maladie dès l'enfance, 71% ont une forme classique de la maladie tandis que seulement 29% des patients ont une forme non classique et aucun patient n'a une forme infraclinique.

Tandis que pour les patients diagnostiqués à l'âge adulte, 85.7% des patients ont une forme non classique, contre 11.4% seulement ayant une forme classique et 2.9% ayant une forme infraclinique.

Les maladies auto-immunes et inflammatoires associées :

Dans notre population, 33.3 % des cas ont en moins une maladie auto-immune et/ou inflammatoire associée à la MC, avec une prédominance des hépatopathies de type cholangite biliaire primitive, cirrhoses de causes indéterminées et même d'hypertransaminasémie cryptogénétiques sont notées dans 14.3% des cas.

La thyroïdite d'Hashimoto ainsi que le syndrome de Sjogren sont retrouvés dans 4.7% des cas. Le DID, la maladie de Crohn, la sclérose en plaque, et le vitiligo sont notés dans 2.3% des cas.

Les aspects anatomopathologiques de la biopsie duodénale :

Les résultats de la biopsie duodénale rapportent trois aspects différents selon la classification de Marsh : (**Figure 3**).

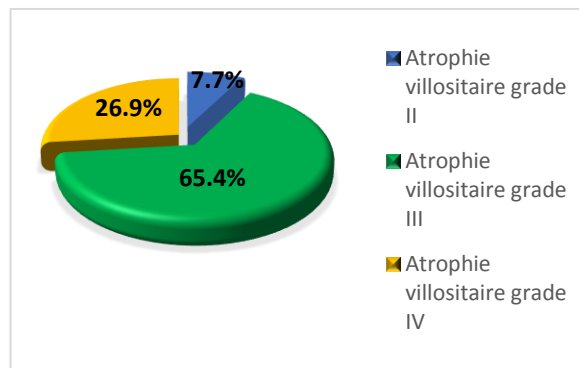


Figure 3 : Répartition des différents aspects anatomo pathologiques rapportés.

Tous les patients montrent des anomalies anatomopathologiques à des degrés variables. En effet 65.4% des patients ont une atrophie villositaire grade III, tandis que 26.9% des patients montrent une atrophie villositaire grade IV et seulement 7.7% des patients montrent une atrophie villositaire grade II selon la classification Marsh.

Les profils immunologiques :

Les auto-anticorps anti-tTG ont été détectés chez 78.6 % des patients ; les auto-anticorps d'isotype IgA sont présents chez 71.42 % des patients. Les titres calculés par rapport à la valeur seuil la plus élevée varient entre 01 et 30 ULN (upper limit normal). Le titre moyen est estimé à (9,06+/-7,21) ULN. Tandis que les auto-anticorps d'isotype IgG sont notés chez 07.1% des patients ; les titres varient entre 01 et 03 ULN avec un titre moyen égal a (1.86+/-0.27) ULN.

Les 21.4% des patients restants étaient déjà sous régime sans gluten pendant en moins une année et donc la recherche des auto-anticorps anti-transglutaminase tissulaire s'est révélée négative.

La recherche des anticorps anti-endomysium a été effectuée chez 22 patients des 30 ayant des titres positifs d'IgA ou IgG anti-transglutaminase, 27.27% des patients ont des anticorps anti-endomysium positifs alors que 72,73% des patients ne les présentaient pas.

Etude de corrélation entre la présence des auto-anticorps et le grade d'atrophie villositaire :

Le calcul du Rho de Spearman ($rs=0.59$, $P=0.002$) montre qu'il existe une corrélation entre le titre des anticorps anti-tTG (des deux isotypes IgA et IgG confondus) et le grade d'atrophie villositaire. Le test X^2 ne montre aucun lien entre la présence/absence des anticorps anti-endomysium et le grade d'atrophie villositaire ($X^2=39,16$, $p= 0.25$).

Discussion

La maladie cœliaque, anciennement considérée comme une entéropathie, comme une maladie à multi facettes avec une variabilité clinique extrême et particulièrement

chez l'adulte [12]. Devant cette hétérogénéité importante, les experts ont établi une classification et une nomenclature standardisée, révisées à Oslo lors du symposium international de la MC de 2011 [10]. Cette hétérogénéité est très remarquable dans notre étude de part les différents phénotypes cliniques rapportés ainsi que la multitude des signes cliniques décrits. De plus, la MC se développant à l'enfance est surtout de phénotype classique à l'encontre de celle se développant chez l'adulte. Ce que rapporte notre étude ainsi de multiples études antérieures [12-15].

Les formes infracliniques et les contextes auto-immuns fortement associés à la maladie coeliaque tels les hépatopathies et les thyroïdites auto-immunes constituent également d'autres facettes de cette pathologie. En effet, Les associations entre la MC et les maladies auto-immunes sont très fréquentes estimées entre 15 et 25% des cas. Ces associations peuvent être expliquées aussi bien la susceptibilité génétique partagée entre ces maladies que par l'altération de la barrière intestinale [16,17].

Le diagnostic de la MC est multidisciplinaire, reposant sur des preuves anatomopathologiques, immunologiques et même génétiques. La biopsie duodénale constitue le gold standard dans le diagnostic et particulièrement chez l'adulte selon les recommandations de plusieurs sociétés [18,19] où une AV stade II a III peuvent être évocatrices d'une MC. Mais ils ne sont pas pour autant spécifiques d'où l'intérêt du bilan immunologique. En effet, la recherche des auto-anticorps anti-tTG et anti-endomysium constitue un outil incontournable dans le diagnostic de par leur spécificité et sensibilité, les anticorps anti-tTG sont d'ailleurs recommandés en première intention [18,19]. Ces dernières montrent une très bonne corrélation avec le degré d'AV, plusieurs études ont évalué la possibilité de remplacer la biopsie duodénale qui reste un geste invasif par le dosage des anticorps anti-tTG mais qui se sont heurtées à la difficulté de définir un titre seuil à partir duquel la biopsie n'est pas indispensable à cause des variabilités inter-laboratoires et inter-tests rapportées [19-23].

Conclusion

La MC considérée pendant assez longtemps comme une maladie infantile, a été largement étudiée chez cette population tant sur le plan clinique, biologique que génétique. La meilleure connaissance de ces multiples facettes, a permis de dévoiler le modèle de l'Ice berg qui caractérise cette pathologie et de la détecter chez différentes tranches d'âge.

Au terme de notre étude, on est arrivé à confirmer les résultats antérieurement rapportés sur les profils clinicobiologiques de la MC de l'adulte.

Le profil clinique de la MC est de mieux en mieux compris, on sait actuellement qu'il ne s'agit pas uniquement d'une entéropathie mais plutôt d'une maladie systémique, ce qui est assez claire dans nos résultats et particulièrement chez la population adulte qui montre une nette prédominance de la forme non classique faite de manifestations extradigestives et digestives atypiques.

La composante génétique assez complexe de la MC qui se chevauche avec celle d'autres MAI, à laquelle s'ajoutent la perméabilité intestinale accrue, engendrent un tableau d'auto-immunité multiple qui accompagne la MC. Cette forte association avec d'autres MAI montre l'intérêt du screening d'une MC devant certaines MAI particulièrement les hépatopathies auto-immunes, les thyroïdites et le DID et vice versa. Le diagnostic de cette pathologie comporte plusieurs outils qu'ils soient histologiques, sérologiques ou génétiques. Chacun comportant des avantages et des inconvénients mais leur association permet d'assurer une meilleure sensibilité du diagnostic et d'éviter les faux positifs.

Les efforts fournis par plusieurs équipes afin d'éviter la biopsie duodénale (la stratégie « biopsy sparing ») et de la remplacer par la sérologie coeliaque se trouvent confrontés à de nombreuses contraintes de standardisation. Des études plus larges et une uniformisation des tests de détection pourront garantir une meilleure performance de la sérologie coeliaque qui pourra un jour remplacer la biopsie. Mais jusqu'aujourd'hui, cette dernière demeure le « le gold standard » dans le diagnostic de la MC de l'adulte.

Bibliographie

- [1] Husby ÅS, Koletzko S, Korponay-Szabo', IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. JPN [In. JPN. 2012; 54:136-60].
- [2] Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Nov;26(9):1217-25.
- [3] Petronzelli F, Bonamico M, Ferrante P, Grillo R, Mora B, Mariani P, et al. Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease. Ann Hum Genet. 1997 Jul;61(4):307-17.
- [4] Bruce S, Bjarnason I. Human jejunal transglutaminase: demonstration of activity, enzyme kinetics and substrate specificity with special relation to gliadin and coeliac disease. Portl Press Ltd.
- [5] Salvati V, M Macdonald TT, Bajaj-Elliott M, Borrelli M, Staiano A, Auricchio S, et al. Interleukin 18 and associated markers of T helper cell type 1 activity in coeliac disease. Gut. 2002; 50:186-90.
- [6] Alaedini A, Green PHR. Autoantibodies in celiac disease. Vol. 41, Autoimmunity. 2008. p. 19- 26.

- [7] Jabri B. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. 2006 nature.com.
- [8] Nilsen E, Jahnsen F, Lundin K, et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology* FJ-, 1998 Elsevier.
- [9] Meresse B, Chen Z, Ciszewski C et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* MT-, 2004 Elsevier.
- [10] Ludvigsson J, Leffler D, Bai J, Biagi F. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *gut.bmj.com*. 2013.
- [11] Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992 Jan;102(1).
- [12] Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: A 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol*. 2014 Nov 18;14(1).
- [13] D TAGZOUT. Profil de la maladie coeliaque de l'adulte. Thèse. 2017.
- [14] Boutaleb AF. Maladie coeliaque de l'adulte: formes atypiques et extraintestinales. Thèse. 2015.
- [15] Fernández A, González L, de-la-Fuente J. Coeliac disease: clinical features in adult populations. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010 Jul;102(8):466–71.
- [16] Kumar V, Wijmenga C, Withoff S. From genome-wide association studies to disease mechanisms: Celiac disease as a model for autoimmune diseases. Vol. 34, *Seminars in Immunopathology*. 2012. p. 567–80.
- [17] Zhernakova A, Van Diemen CC, Wijmenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases. Vol. 10, *Nature Reviews Genetics*. 2009. p. 43–55.
- [18] Rubio-Tapia A, Hill I. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. 2013.
- [19] Bai JC, Ciacci C. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2017.
- [20] Beltran L, Koenig M, Egner W, Howard M, Butt A, Austin MR, et al. High-titre circulating tissue transglutaminase-2 antibodies predict small bowel villous atrophy, but decision cut-off limits must be locally validated. *Clin Exp Immunol*. 2014 May;176(2):190–8.
- [21] Tortora R. The presence of anti-endomysial antibodies and the level of anti-tissue transglutaminases can be used to diagnose adult coeliac disease without duodenal biopsy. *Wiley Online Libr*. 2014.
- [22] Di Tola M, Marino M, Goetze S, Casale R, Di Nardi S, Borghini R, et al. Identification of a serum transglutaminase threshold value for the non-invasive diagnosis of symptomatic adult celiac disease patients: a retrospective study. *J Gastroenterol*. 2016 Nov 1;51(11):1031–9.
- [23] Efthymakis K, Serio M, Milano A, Laterza F, Bonitatibus A, Di Nicola M, et al. Application of the Biopsy-Sparing ESPGHAN Guidelines for Celiac Disease Diagnosis in Adults: A Real-Life Study. *Dig Dis Sci*. 2017 Sep 1;62(9):2433–9.
- [24] Holmes GKT, Forsyth JM, Knowles S, Seddon H, Hill PG, Austin AS. Coeliac disease: further evidence that biopsy is not always necessary for diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jun;29(6):640–5.



Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran
Docteur Amir Mohammed BENAÏSSA
**LA REVUE MÉDICALE DE
L'HMRUO**
B.P 35 AHMED MEDAGHRI ORAN Tel: 041.58.71.79-83
Fax: 041.58.71.90 Email: hmruo@mdn.dz



Article original

Allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les receveurs : Screening immunologique chez les transfusés de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran

I.KHACHAA⁽¹⁾, M.EL HORRI⁽¹⁾, Z.BELLAHOUEL⁽⁴⁾, K.CHIKH⁽²⁾, L. BENMAHDI⁽³⁾

(1) Unité Banque de Sang, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

(1) Unité d'Hémodiagnostic : Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

(3) Service Laboratoire Central, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

(4) Service de chirurgie vasculaire : Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.



Résumé

La RAI est un examen pré-transfusionnel primordial pour prévenir les accidents immuno-hémolytiques de la transfusion sanguine, tandis que son utilisation comme un test de surveillance post transfusionnel reste un sujet de discussion, malgré son application recommandée par les sociétés savantes.

Objectif : étudier l'incidence et les facteurs de risque de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les patients transfusés et l'importance du phénotypage Rhésus – kell dans la sélection de PSL compatible.

Matériels et méthode : Il s'agit d'une étude transversale descriptive effectuée sur une période allant du 15 janvier 2019 au 1er Mai 2019. L'étude a été effectuée au niveau de la banque du sang de l'HMRUO, elle a concerné 252 receveurs de sang dont 92 polytransfusés.

Le screening immunologique chez les receveurs a été effectué par la réalisation de RAI sur Card gel.

Résultats : 18 patients transfusés ont présenté un allo-anticorps anti-érythrocytaire. Le taux d'immunisation globale est de 7,14 %. La spécificité globale des anticorps retrouvés montre une nette prédominance des anticorps des systèmes Rh-Kell (77,77 %) suivi de Kidd (11,11 %) et Duffy (5,5 %) et S (5,5%). La poly-immunisation est évaluée à : 2 anticorps (11,11 % des patients), 3 anticorps (5,55% des patients).

Mots clés : Allo-anticorps, polytransfusé, RAI.

Abstract:

RAI is an essential pre-transfusion test to prevent immuno-haemolytic accidents of blood transfusion, while its use as a post-transfusion surveillance test remains a subject of discussion, despite its application recommended by scientific societies

Objective: study the incidence and risk factors of anti-erythrocytic alloimmunization in transfused patients and the importance of Rhesus - kell phenotyping in the selection of compatible labile blood products.

Materials and method: This is a descriptive cross-sectional study carried out over a period from January 15, 2019 to May 1, 2019. The study was carried out at the level of the HMRUO blood bank; it concerned 252 blood recipients including 92 polytransfused.

Immunological screening was carried out by performing RIA on Card gel.

Results: 18 transfused patients presented an anti-erythrocyte allo-antibody. The overall immunization rate is 7.14%. The overall specificity of the antibodies found shows a clear predominance of antibodies from the Rh-Kell systems (77.77%) followed by Kidd (11.11%) and Duffy (5.5%) and S (5.5%). Polyimmunization is assessed at: 2 antibodies (11.11% of patients), 3 antibodies (5.55% of patients).

Key words : Allo-antibodies, Polytransfused, AIR.

© 2020. HMRUO. MDN | Tous Droits Réservés.

Introduction

La recherche des agglutinines irrégulières (RAI) est un test permettant de révéler les anticorps (Ac) dirigés contre les antigènes (Ag) des systèmes érythrocytaires autres que le système ABO. Elle comporte une étape de dépistage suivie d'une identification d'Ac en cas de dépistage positif. Les Ac anti-érythrocytaires peuvent apparaître après une transfusion de produits sanguins labiles, une grossesse ou un avortement.

C'est un examen pré-transfusionnel obligatoire et fondamental pour la prévention des accidents immuno-hémolytiques de la transfusion sanguine, tandis que son utilisation comme un test de surveillance post-transfusionnel reste un sujet de discussion, malgré son application recommandée par les sociétés savantes.

Au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran, la RAI pré et post-transfusionnelle sont systématiques, mais cette stratégie est perturbée souvent à cause de la durée de validité du réactif qui ne dépasse pas 25 jours. Pour pallier ce problème, nous avons diversifié l'approvisionnement entre 02 marques de réactifs :

BIORAD ID et ORTHO BIOVU, où l'efficacité issue de cette planification n'a pas tardé à apparaître :

83 % des actes transfusionnels ont été analysés dans la période entre 15 janvier - 28 octobre.

Objectifs de l'étude

Objectif principal :

Etudier l'incidence de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les patients transfusés et l'importance du phénotypage Rhésus – Kell dans la sélection de PSL compatible.

Objectifs secondaires :

- Etudier les facteurs qui influencent l'apparition de l'alloimmunisation post-transfusionnelle et sa détection.
- Etudier l'intérêt de pratiquer la RAI post transfusionnelle.

Matériels et méthode

Il s'agit d'une étude transversale descriptive qui s'est déroulée entre le 15 janvier 2019 et le 1er Mai 2019

au niveau de l'unité banque du sang de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran et menée sur 252 receveurs de sang dont 92 polytransfusés, le screening immunologique chez les receveurs du sang a été fait par : RAI sur Carte gel - BIORAD SYSTEM.

Les échantillons ont été soumis à un témoin auto (pour éliminer l'interférence analytique avec les auto-anticorps), phénotype Rh + Kell et phénotype étendu avant chaque test de RAI.

Les techniques de RAI utilisées sont : le test Coombs indirect (CI) et /ou le test enzymatique avec des hématies traitées par la papaine.

Le matériel utilisé (ID-Incubateur 37 °C, ID-Centrifugeuse - BIORAD SYSTEM) et les réactifs consistent :

Cartes de micro-tubes remplis de gel neutre, pour la technique enzymatique (papaine) ou de gel contenant une antiglobuline polyvalente en milieu de basse force ionique (BFI) pour le Coombs indirect.

La RAI comporte une première étape de dépistage, avec une gamme de 3 hématies-tests de groupe O comportant des antigènes et des phénotypes obligatoires avec expression phénotypique homozygote respectée pour certains antigènes, en présence du sérum ou du plasma du patient, selon le principe du test indirect à l'antiglobuline (antiglobuline polyspécifique ou anti-IgG), en milieu de basse force ionique, en technique de gel de filtration ou immunoadhérence [1].

Si cette étape de dépistage s'avère négative, la RAI est rendue négative, en revanche, si le dépistage est positif, une identification est alors obligatoire.

L'identification est réalisée avec une gamme d'hématies-tests de groupe O, de répartition antigénique définie et réglementée également avec des antigènes et des phénotypes obligatoires, comportant au minimum 10 hématies ; le nombre d'hématies tests doit, le plus souvent, être complété par des hématies informatives de manière à effectuer l'identification dans les conditions réglementaires et en toute sécurité [2, 3].



Figure 1 : ID BIORAD SYSTEM.

D'après les protocoles de recherche des Ac anti-érythrocytaires qui ont conclu que l'apparition et la disparition de ces Ac n'obéissent pas à une règle bien définie, nous avons essayé d'appliquer ce test en 03 timings pour un meilleur screening de la période post-transfusionnelle :

- 1^{er} temps :** 1^{er} jour après la transfusion (Apparition rapide d'un Ac)
- 2^{ème} temps :** 8 – 21 jours après la transfusion .
- 3^{ème} temps :** ≥ 21 jours après la transfusion.

Résultats

Résultats épidémiologiques :

La population avec la tranche d'âge [35 – 50 ans] est majoritaire dans notre étude avec 36 % de l'ensemble de l'échantillon, tandis que la population avec la tranche d'âge >65 ans représente 10 % de notre échantillon d'étude. Le sexe masculin est plus représentatif dans notre étude avec un taux de 60 %, contre 40 % pour la population féminine.

Résultats analytiques :

Le dépistage des Ac anti-érythrocytaire s'est révélé positif chez **18 receveurs**, soit une fréquence de **7.14 %**, avec 10 femmes et 8 hommes, **sexe ratio F/H = 1.22**.

La population dont l'âge entre **35 ans a 65 ans** représente **72 %** de l'échantillon RAI + .

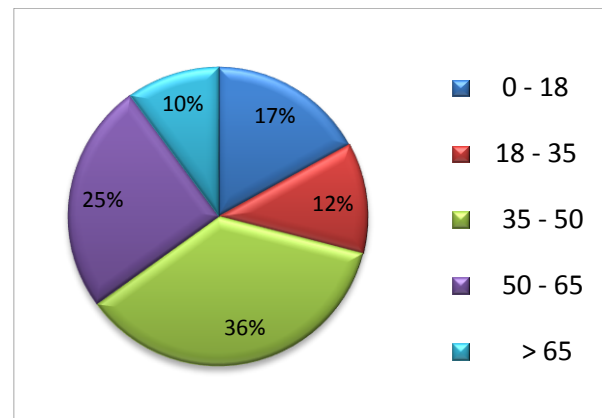


Figure 2 : La répartition des receveurs selon l'âge.

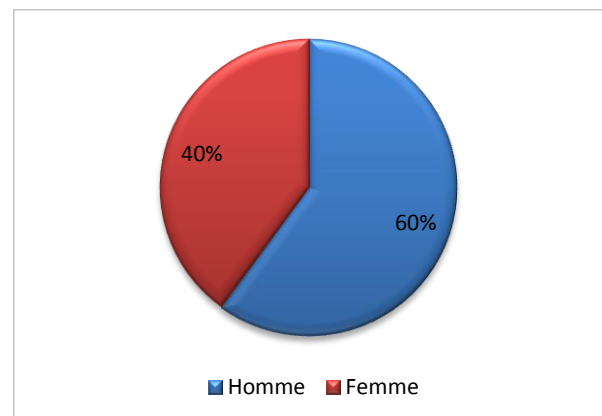


Figure 3 : La répartition des receveurs selon le sexe

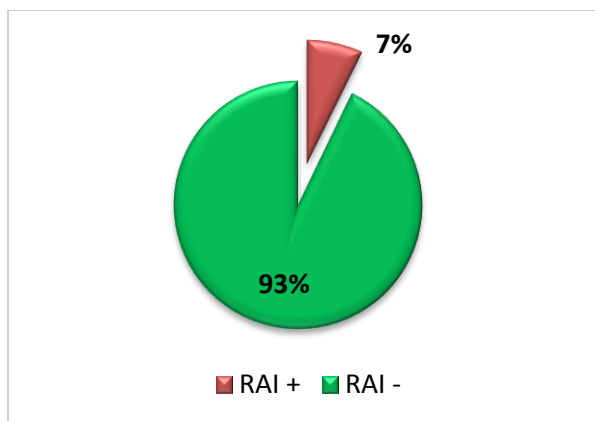


Figure 4 : Le taux de l'allo-immunisation.

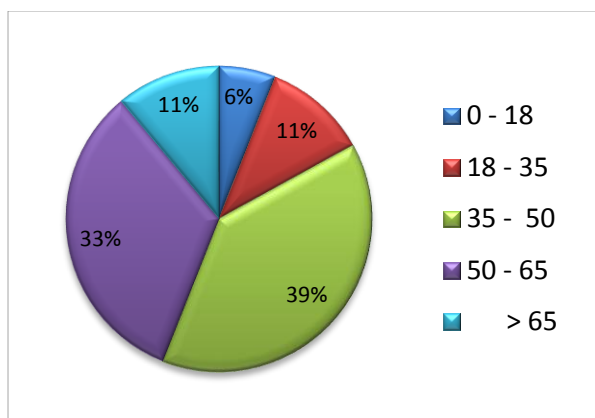


Figure 5 : La répartition des receveurs RAI+ selon l'âge.

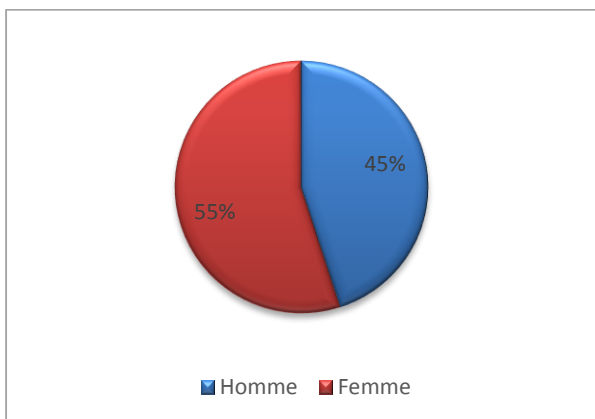


Figure 6 : La répartition des receveurs RAI+ selon le sexe.

La distribution de l'ensemble des dépistages positifs montre une fréquence de **39 % en technique enzymatique, 39 % en technique CI et 22 % dans les deux techniques.**

Les polytransfusés représentent une nette prédominance parmi la population RAI+.

Les patients d'onco-hématologie représentent **52 %** de notre population d'étude dont **3.10 %** montre une RAI+, tandis que les hémoglobinopathes ne représentent que **15.50 %** de la population générale dont **1.90 %** s'avère RAI+, **1.2 %** de sujets transfusés dans le service de gynécologie ont des complications immunitaires post-transfusionnelles.

L'analyse des résultats de la phase d'identification révèle que les Ac dirigés contre les Ag du système Rh constituent **63,49%** de la totalité des Ac détectés, la majorité des Ac a été identifiés par la technique enzymatique, l'anti K représente **13,63 %**, **13.63 %** pour l'anti JK1, **4.5 %** pour l'anti FY1 et le même taux pour l'anti MNS3.

3 sur 18 patients RAI+ ont présenté 2 ou 3 Anticorps, parmi les cas positifs, un n'était pas concluant, où nous avons remarqué une poly-agglutination avec tous le panel d'hématies d'identification associé avec un témoin auto négatif.

Discussion

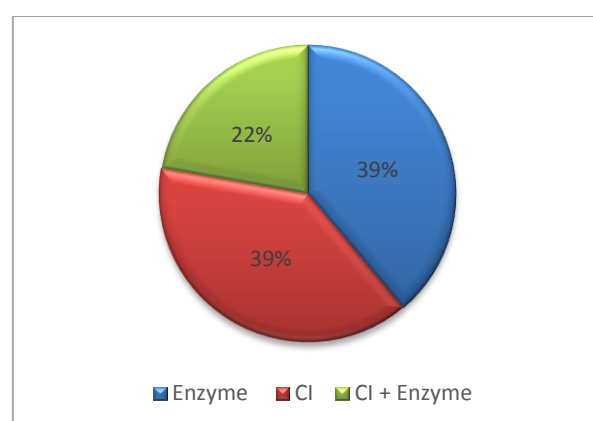


Figure 7 : La répartition des receveurs RAI+ selon la technique du Dépistage.

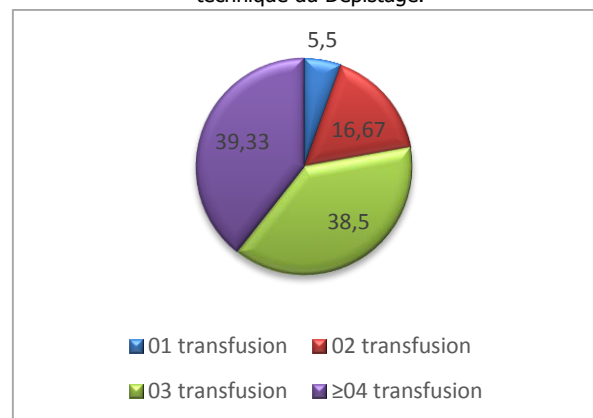


Figure 8 : La fréquence de transfusion chez les receveurs RAI+.

Les données épidémiologiques

Dans notre série, **72 %** des receveurs alloimmunisés ont une tranche d'âge entre 35 ans – 65 ans, ces malades sont généralement des polytransfusés, ou leur exposition aux transfusions est due au nombre potentiel d'indication médicales et/ou chirurgicales (**Figure 2**). La répartition de la population étudiée selon le sexe fait remarquer qu'il existe une prédominance féminine chez les receveurs alloimmunisés **ratio : 1,22 (Figure 3)**. Ceci traduit la fréquence d'immunisation plus élevée chez les femmes, comme l'a remarqué avant **ROUGER** dans **les bases de la Transfusion Sanguine** [5] et **SALMON** dans **l'immunisation par la Transfusion Sanguine** [6], mais cette hyper

immunisation chez la femme restait souvent liée à l'épisode obstétrical qui peut stimuler le système immunitaire, jusqu'aux études du **groupe scientifique japonais de la Tokyo Medical and**

Dental University qui apportent une réponse supplémentaire (Article publié dans la revue **FUTURA SANTE2013**)

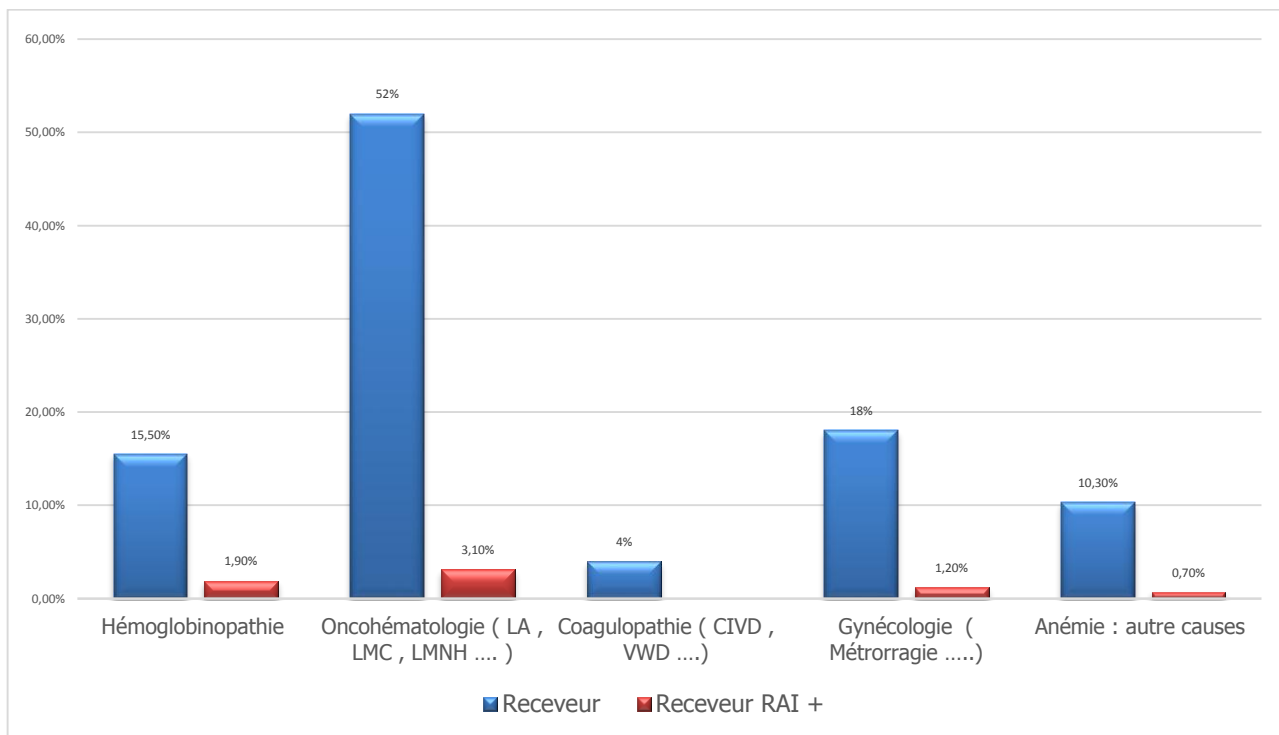


Figure 9 : La répartition des receveurs selon la pathologie.

Tableau 1 : L'identification des allo-anticorps.

Sys érythrocytaire	Ac identifiés	TCI	Enzyme	TCI + Enzyme	%
Rhésus	Anti-D	-	-	1	4.5
	Anti-C	2	3	2	31.81
	Anti-E	1	1	2	18.18
	Anti-c	-	1	1	9
	Anti-e	-	-	-	63.49
K	Anti-K	1	1	1	13.63
Duffy	Anti-Fy1	-	1	-	4.5
Kidd	Anti- JK1	-	2	1	13.63
MNS	Anti- MNS3	-	1	-	4.5
Total		4	10	8	100

Les données analytiques :

Le dépistage des Ac anti-érythrocytaires estimé dans notre étude à **7,14 %** est supérieur aux données de la littérature **3,1 %** suite à l'étude de **Ahrens et al** [7], et **2,6 %** selon l'étude de **Heddle et al** [8], notre série montre aussi une prédominance de dépistages positifs en technique enzymatique **38,88 %** (**Figure 4**).

La comparaison entre les différentes populations reste difficile à établir en raison de la fréquence variable des Ag érythrocytaires, des pathologies des patients receveurs potentiels de la transfusion ainsi que de l'évolution des techniques et des pratiques transfusionnelles.

Toutefois, les valeurs élevées observées dans notre étude peuvent s'expliquer d'une part, par le maintien de la technique enzymatique dans notre pratique quotidienne et d'autre part par l'impossibilité de transfuser des poches isophénotypes de façon systématique.

En France, l'abandon de l'obligation d'appliquer la technique enzymatique comme un outil de dépistage seul pour la transfusion sanguine suite à l'**arrêté 26 avril 2002** et mentionné dans GBEA [9] a entraîné une forte baisse du nombre de dépistages positifs sans conséquence d'hémolyse post-transfusionnelle liée à un Ac dépisté seulement en technique enzymatique, cela est en accord avec nos résultats si l'on ne considère que les dépistages en CI et CI+Enz est à **4,3 %**. (**Figure 7**).

Par ailleurs, il a été démontré que la stratégie utilisant la transfusion systématique des poches isophénotypes Rh-K permet de diminuer le risque d'alloimmunisation puisque les Ag de ces deux systèmes sont les plus immunogènes avec un taux d'alloimmunisation à **63,49 %** (**Tableau 1**).

La fréquence de transfusion montre que le taux d'alloimmunisation augmente proportionnellement avec le nombre de transfusions ou le taux de positivité est élevé chez les patients ayant reçu plus de deux transfusions antérieures et diminué chez ceux n'ayant reçu qu'une seule transfusion (**Figure 8**).

La répartition des receveurs RAI + selon les services et les affections montre que 8 sur 18 cas alloimmunisés sont des malades d'oncohématologie soit **44,44%**.

Ceci explique que ce type de pathologie représente le motif le plus important de transfusion (**52 %** dans notre série), le statut immunitaire de ces malades peut causer une sous-estimation du taux de l'alloimmunisation (Immunocompétence) (**Figure 9**).

Le profil des receveurs immunisés :

Patient 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 13, 14 et 18 ont développé des anticorps contre le système Rhésus et / ou le système Kel. Les expositions antigéniques

n'ont pas pu être retracées. Dans l'histoire transfusionnelle on retrouve une notion de transfusion non phénotypée pour tous ces patients. Pour 18/18 des allo-immunisations, des anticorps nouvellement formés ont été développés et identifiés : (**Tableau 2**).

Patient 2 a développé deux Ac, anti – D et Anti E ? Cette patiente âgée de 36 ans, dans l'historique obstétrical et transfusionnel, on retrouve une notion d'IFM et une transfusion plaquettaire non iso rhésus, ces facteurs peuvent provoquer une stimulation immunitaire.

Patient 11 a présenté une difficulté d'interprétation, ou nous avons observé une agglutination avec tous le panel des hématies d'identification, le témoin autologue s'est révélé négatif, mais à travers une anamnèse approfondie, une administration d'antibiotique a été signalée dans les 15 jours qui précèdent l'analyse " **Sulfaméthoxazol – Sulfamide** ", des cas d'interférence entre les Ac sérique et la solution de conservation de réactif qui contient des ATB ont été décrit.

Patient 7, 15, 17 ont développé un Ac anti – JK1, les expositions antigéniques n'ont pas pu être retracées.

Patient 9 a synthétisé l'Ac anti Fy 1 et **Patient 16** un Ac anti –MNS3, une manque d'information suite à un dossier transfusionnel incomplet a été signalé pour ces patients

L'Intérêt d'appliquer la RAI post transfusionnelle

- Pour un polytransfusé, le délai entre O2 transfusions est parfois très raccourci, ce facteur empêche le bon déroulement de contrôle post-transfusionnel par la RAI, ou nous remarquons dans certain situation un chevauchement de timing entre la RAI post et pré-transfusionnelle : **RAI post ↔ RAI pré**.

Le temps de l'apparition et la disparition des Allo-Ac peu ou non défini par les différentes études, a limité l'utilité de ce test comme une surveillance post-transfusionnelle, où plusieurs protocoles ont été élaborés pour cibler la période d'analyse, comme celui de **HAS et ANSM (10)** qui a limité cette période entre 1 à 3 mois après la transfusion, plus la difficulté d'assurer une surveillance post-transfusionnelle adéquate au long de cette période importante, **Le Niger C (CHU de Brest) dans son étude intitulée " La RAI post transfusionnelle est-elle pertinente ? " (4)** a indiqué que la RAI pouvait être négative et se positiver par la suite (> 3 mois) notamment avec le système KEL et FY, les anticorps anti-JK1 et JK2 étant eux détectables dès **14 jours** après transfusion. D'après l'étude, les anticorps étant apparus en moyenne après **145 jours**.

Tableau 2 : L'identification des allo-anticorps.

Ac	Anti-D	Anti-C	Anti- E	Anti- c	Anti- e	Anti- K	Anti - Fy 1	Anti - JK1	Anti- MNS3	OBS
P 1	-	-	+	-	-	+	-	-	-	
P 2	+	-	+	-	-	-	-	-	-	
P 3	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
P 4	-	-	-	+	-	-	-	-	-	
P 5	-	-	-	-	-	+	-	-	-	
P 6	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
P 7	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
P 8	-	-	+	+	-	+	-	-	-	
P 9	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
P 10	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
P 11	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Interference Ac anti ATB
P 12	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
P 13	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
P 14	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
P 15	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
P 16	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
P 17	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
P 18	-	+	-	-	-	-	-	-	-	

Conclusion

Les recommandations actuelles et les modalités de distribution des PSL exigent la nécessité de transfuser des PSL compatibles principalement pour les patients polytransfusés et les femmes en âge de procréer.

Les résultats retrouvés confirment cette nécessité de phénotyper tous les CGR même si on remarque que cette allo-immunisation aboutit rarement à des conséquences cliniques majeures.

Tandis que la RAI dans son utilité post-transfusionnelle englobe des remarques sur sa pertinence et son optimalité.

Références

- [1] MANNESSIER L., LE PENNEC P.Y. Evaluation externe de la qualité : étude de la sensibilité du procédé de filtration en test indirect à l'antiglobuline, *Transfus. Clin. Biol.*, 2005, 12, 399 – 400.
- [2] CHABRIERES C., LATAPIE N., ONODY C., LESTAGE P. Etude de nouveaux panels d'identification. Atelier présenté lors du Colloque National des Biologistes des Hôpitaux, La Baule, 2003.
- [3] CHABRIERES C., BOEDOZ J., LESTAGE P., Recherche d'anticorps anti-érythrocytaires, Taux d'informativité de 3 panels d'identification. Atelier présenté lors 33ème Colloque National des Biologistes des Hôpitaux, Pau, 2004.
- [4] Le Niger C et coll. : Is the research of post transfusional alloantibodies still relevant? *Transfus Clin Biol.*, 2018; 25 : 8-13. doi: 10.1016/j.tracli.2017.11.003. Epub 2017 Dec 19.
- [5] ROUGER P. Les bases de la Transfusion Sanguine INTS, Paris, 1989; 1-5.
- [6] SALMON C. L'immunisation par transfusion. *Transfusion* 1960; 3 :162-73.

- [7] AHRENS et al . Coexistence of autoantibody and alloantibody to red blood cells due to blood transfusion . *Transfusion* 2007.47.813.6.
- [8] Heddle, N.M., OHoski, P., Singer, J,, McBride, J.A., Ali. M.A.M. & Kelton, J.G. (1992) A prospective study to determine the safety of omitting the antiglobulin crossmatch from pretransfusion testing. *British Journal of Hematology*, 81, 579-584.
- [9] Py JY, Delamaire M,Roubinet F . L'évolution réglementaire en immunohématologie .*Spectra Biol* 2005 .146.24-7.
- [10] Haute autorité de santé, ANSM :Transfusion de globules rouges homologues : produits , indications alternatives .Novembre 2014 .

Disponible en ligne sur www.mdn.dz et sur www.atrss.dz / Revue Médicale de l'HMRUO, Volume 7, N°2.



Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran
Docteur Amir Mohammed BENAÏSSA
LA REVUE MÉDICALE DE
L'HMRUO
B.P 35 AHMED MEDAGHRI ORAN Tel: 041.58.71.79-83
Fax: 041.58.71.90 Email: hmruo@mdn.dz



Article original

Evaluation de l'intérêt de l'acidification et de l'alcalinisation pour le dosage urinaire du calcium, phosphate et acide urique

M.ZENDJABIL^(1,2), AS.SAADI^(1,3), LB.AHMED⁽¹⁾, I.CHOUITER⁽¹⁾, M.SEDDIKI⁽¹⁾, N.BOUCHERIT^(1,2), F.MEGDAD⁽³⁾, F.MRABET^(1,2).



1. Faculté de Médecine, Université d'Oran 1 Ahmed Benbella.
2. Service de Biochimie, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Oran.
3. Service de biochimie, Etablissement Hospitalier Universitaire (EHU) d'Oran.

Résumé :

Introduction : L'ajustement du pH urinaire est recommandé depuis longtemps pour le dosage du calcium, phosphate et acide urique. Cependant, plusieurs études récentes ont remis en question l'intérêt de ce pré-traitement. L'objectif de cette étude consiste à évaluer si réellement l'acidification ou l'alcalinisation constitue une nécessité pré-analytique.

Matériel et méthode : Nous avons collecté 38 échantillons urinaires appartenant à des patients atteints de lithiase rénale. Les échantillons ont été répartis en trois tubes. Le premier n'a subi aucune modification du pH pour le dosage des paramètres suivants : créatinine, calcium, phosphates et acide urique. Le second contient du HCL 6M pour le dosage du calcium et phosphates. Le troisième contient du NaOH 5% pour la détermination de l'acide urique. Au total, 266 dosages ont été réalisés sur un automate de biochimie générale Advia 1800® (Siemens®).

Résultats : Il n'y a pas de différence statistiquement significative pour chacun des trois paramètres (p varie de 0.74 à 0.98) entre les examens réalisés sans prétraitement par comparaison à ceux qui ont été acidifiés ou alcalinisés. La corrélation des résultats est excellente (r varie de 0.93 à 0.99) et l'analyse de Bland Altman montre uniquement deux valeurs qui sortent des limites acceptables.

Conclusion : Nos résultats indiquent que l'ajustement du pH n'est pas nécessaire pour la mesure de la calciurie, de la phosphaturie et de l'uricosurie.

Mots clés : Lithiase rénale, Phase pré-analytique, Biochimie des urines, Influence du pH.

Summary :

Modification of urine pH has always been recommended for the determination of calcium, phosphate and uric acid. However, several recent studies have questioned the value of this pre-treatment. The objective of this study is to assess whether acidification or alkalization is really a pre-analytical necessity.

Method: We collected 38 urine samples from patients with kidney stones. The samples were divided into three tubes. The first has not undergone any change in pH for the determination of the following parameters: creatinine, calcium, phosphates and uric acid. The second contains HCL 6M for measuring calcium and phosphate. The third contains 5% NaOH for the determination of uric acid. A total of 266 assays were performed on an Advia 1800® (Siemens®) general biochemistry automated system.

Results: There is no statistically significant difference for each of the three parameters (p varies from 0.74 to 0.98) between tests carried out without pretreatment compared to those which were acidified or alkalinized. The correlation of the results is excellent (r varies from 0.93 to 0.99) and Bland Altman's analysis shows only two values that go beyond acceptable limits.

Conclusion: Our results indicate that an adjustment of the pH is not necessary for the measurement of calciuria, phosphaturia and uricosuria.

Key words: Renal stones, pre-analytical phase, Urine biochemistry, Influence of pH.

© 2020. HMRUO. MDN | Tous Droits Réservés

Introduction

La mesure des concentrations du calcium, des phosphates et de l'acide urique dans les urines est essentielle pour l'exploration des calculs rénaux. Ces tests biochimiques sont également utiles dans plusieurs autres situations cliniques : détection d'hyperparathyroïdie, hypercalcémie hypocalciurique familiale, ostéoporose, tumeurs malignes avec métastases, sarcoïdose et goutte.

La phase pré-analytique est la partie la plus vulnérable du processus de l'analyse. En effet, 60 à 70% des erreurs rencontrées aux laboratoires surviennent au cours de cette phase [1].

Dans le cadre de la détermination du calcium, des phosphates et de l'acide urique dans les urines, un prétraitement est nécessaire par acidification de l'échantillon pour la calciurie et la phosphaturie ; et par alcalinisation pour l'acide urique.

L'intérêt de cette étape consiste à minimiser l'influence du pH sur la solubilité des éléments mesurés. Cette approche approuvée depuis longtemps [2,3] est recommandée par la plupart des fabricants tels que Roche®, Abbott®, Olympus® et Siemens®. Cependant, des études récentes remettent sérieusement en question l'utilité de ce prétraitement [4,5].

Devant ces résultats controversés, il nous a paru nécessaire de réaliser une étude afin d'évaluer si le pH a réellement un impact sur le dosage de la calciurie, de la phosphaturie et de l'uricosurie.

Matériels et méthode :

Il s'agit d'une étude prospective réalisée au service de biochimie de l'EHU d'Oran.

Collecte des échantillons et prétraitement

Nous avons recruté 38 patients atteints de lithiase rénale. Les données démographiques et cliniques des patients ont été recueillies et les deuxièmes urines du matin ont été collectées dans des récipients stériles de 60 ml. Les urines de chaque patient sont réparties sur 3 tubes secs : un premier tube ne subit aucun prétraitement, le second est acidifié avec du HCl 6M (100 μ l d'acide pour 3 ml d'urine) et un troisième tube alcalinisé avec du NaOH 5% (50 μ l de base pour 5 ml d'urine).

Le premier tube est utilisé pour mesurer le calcium, les phosphates, l'acide urique et la créatinine. Le second est utilisé pour mesurer le calcium et les phosphates ; tandis que le troisième sert au dosage de l'acide urique.

Le pH est mesuré initialement et après l'ajout d'acide ou de base par des bandelettes réactives afin de garantir respectivement un $pH < 2$ et un $pH > 8$ dans le deuxième et le troisième tubes. Les échantillons sont ensuite centrifugés à 3000 g pendant 5 min.

Méthodes de dosage

Un total de 266 dosages a été effectué sur un automate de biochimie générale Advia 1800® (Siemens®). Les caractéristiques analytiques des méthodes de dosage sont résumées dans (**Tableau 1**).

Tableau 1: les caractéristiques analytiques des méthodes de dosage utilisées.

Paramètre	Principe du dosage	Type de réaction	Longueur d'onde	Domaine de mesure	Valeurs de référence
Créatinine	Jaffé	Cinétique avec compensation	505-571 nm	0.133 - 26.250 mmol/l	H 7.1 - 17.7 mmol/l F 5.3-15.9 mmol/l
Calcium	Arsenazo III	Point final	658/694 nm	0.25 - 8.00 mmol/l	2.5 - 7.5 mmol/jour
Phosphate	Phospho-molybdate UV	Point final	340-658 nm	1.62 - 32.3 mmol/l	12.9 - 42.0 mmol/jour
Acide urique	Uricase/ peroxydase	Point final	545/694 nm	0 - 10.710 μ mol/l	1.5 - 4.4 mmol/jour

Analyses statistiques :

L'analyse statistique est effectuée sur les logiciels Excel 2013 et IBM SPSS Statistics 20®. Nous avons procédé au test de Mann-Whitney, à l'étude de corrélation et à l'analyse de Bland Altman dans le but de comparer les résultats obtenus avec et sans modification du pH.

Résultats

L'âge moyen de nos patients est de 50 ± 12 ans, avec des extrêmes allant de 23 à 75 ans. Le sex-ratio est de 0,80.

L'analyse de la cristallurie montre que 7 (18,42%) patients ont des cristaux d'oxalate de calcium, 4 (10,52%) des cristaux d'urate et 3 (7,89%) d'entre eux avaient des cristaux dont la nature n'a pas pu être déterminée. Le pH urinaire des patients variait entre 4,5 et 7,5. Il n'y a pas de différence statistiquement significative pour la calciurie, la phosphaturie et l'uricosurie avant et après prétraitement (**tableau 2**)

Il existe une excellente corrélation pour les trois paramètres étudiés (**figure 1**).

La corrélation entre le rapport calciurie/créatininurie (mmol/mmol) sans prétraitement (x) et avec acidification (y) fournit une droite de pente 0,9715 et d'origine 0,0003 avec un coefficient de corrélation $r = 0,9958$.

La corrélation entre phosphaturie/créatininurie (mmol/mmol) sans prétraitement (x) et avec acidification (y) fournit une droite de pente 0,9632 et d'origine 0,0056 avec un coefficient de corrélation $r = 0,9980$.

La corrélation entre uricosurie/créatininurie (mmol/mmol) sans prétraitement (x) et avec alcalinisation (y) fournit une droite de pente 0,9335 et d'origine 0,024 avec un coefficient de corrélation $r = 0,9649$

L'analyse de Bland Altman (**figure 2**) montre pour chacun des trois paramètres que les résultats se situent dans les limites acceptables, à l'exception de 2 variables. Paradoxalement, ces deux variables sont en dessous de la limite basse pour le calcium et le phosphate. En ce qui concerne, l'acide urique les deux points se trouvent au-delà de la limite haute.

Tableau 2 : Comparaison entre les résultats de dosages des différents paramètres sans et avec prétraitement.

Paramètre		Moyenne	Ecart-type	Valeur limite inférieure	Valeur limite supérieure	p	Biais
Calciurie	Sans prétraitement	0,35	0,24	0,025	1,029	0.80	+2.83
	Avec acidification	0,34	0,23	0,021	0.997		
Phosphaturie	Sans prétraitement	1,64	0,88	0,13	4.78	0.74	+3.46
	Avec acidification	1,58	0,84	0,091	4.53		
Uricosurie	Sans prétraitement	0,34	0,12	0,16	0.70	0.98	-0.4
	Avec alcalinisation	0,34	0,11	0,15	0.69		

Les résultats sont exprimés sous forme de rapport à la créatinine urinaire en mmol/mmol.

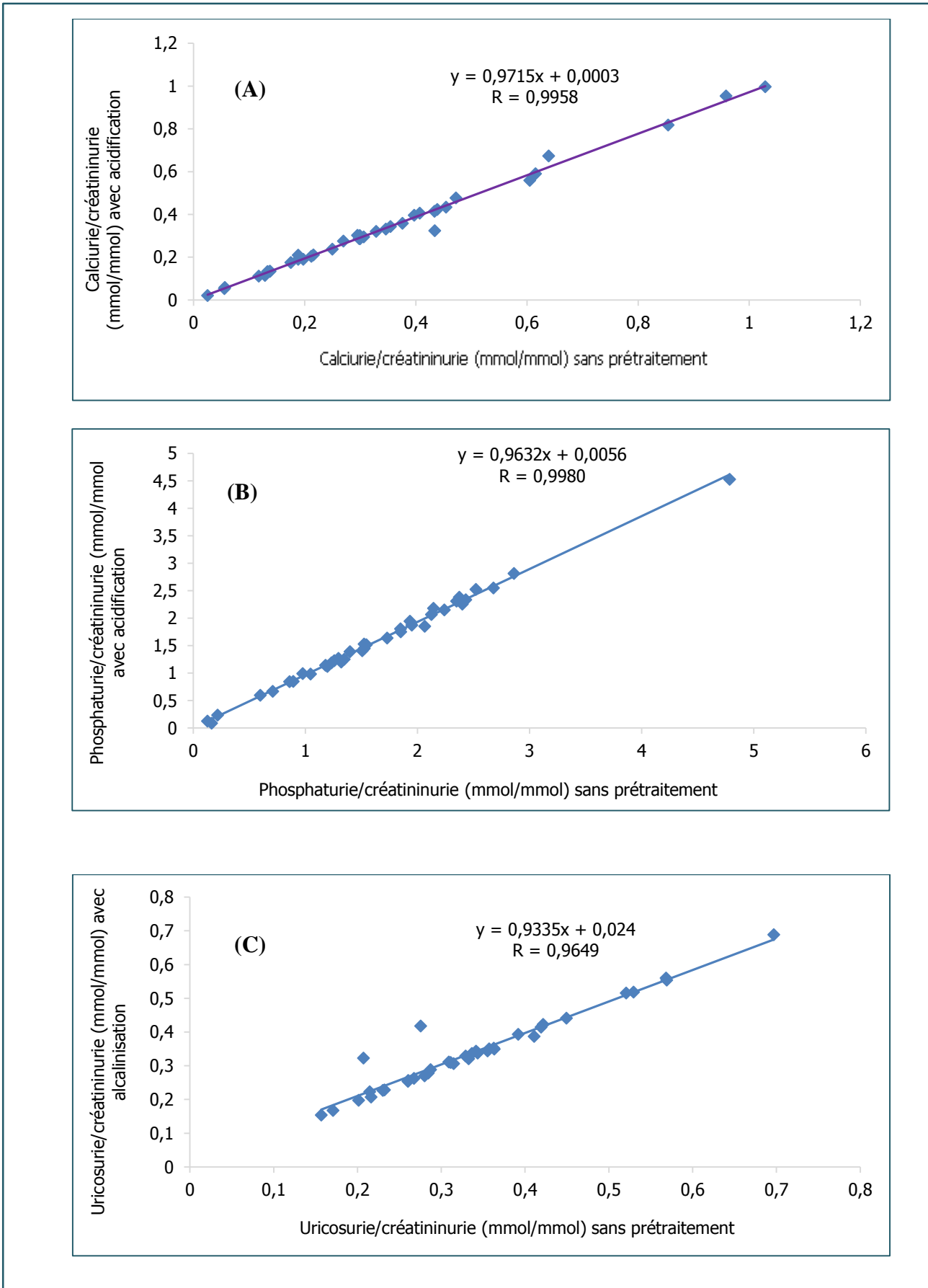


Figure 1 : Droites de corrélation comparant les résultats avec et sans changement de pH pour la calciurie (A), la phosphaturie (B) et l'uricosurie (C).

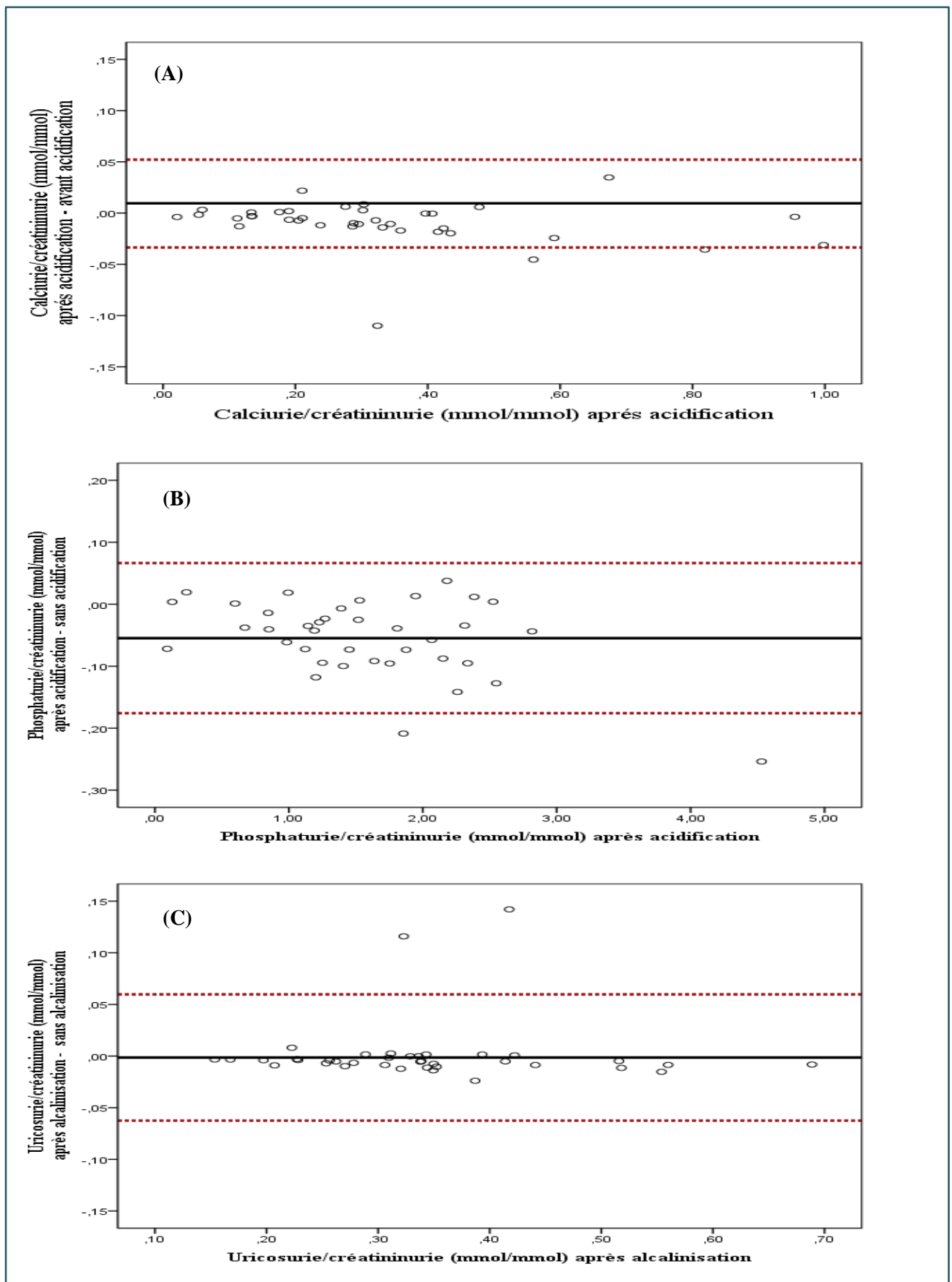


Figure 2 : Analyse de Bland Altman comparant les résultats expérimentaux avec et sans modification du pH pour : A/ la calciurie, B/ la phosphaturie et C/ l'uricosurie.

Discussion

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les concentrations urinaires de calcium, phosphate et acide urique avant et après prétraitement.

Le but de l'acidification est d'obtenir un pH inférieur au pKa du couple acide oxalique/oxalate et ainsi de favoriser la forme dissociée d'acide oxalique que l'on retrouve sous forme libre dans la matrice urinaire. De nombreuses études à travers le monde ont montré des résultats controversés. L'accentuation des travaux de recherche menés sur l'ajustement du pH s'avère de plus en plus indispensable notamment avec la récente automatisation de la phase pré-analytique. Ainsi, une étude réalisée sur un analyseur Roche Modular® montre qu'un pH <5,5 et un pH > 6,5 est souhaitable pour la détermination du calcium et de l'acide urique respectivement [6]. Alors que *Petit et al.* ont comparé les résultats obtenus sur 30 échantillons pour le calcium et le phosphate, ainsi que 30 autres échantillons pour l'acide urique sur l'Architect C16000® (Abbott Diagnostics®) sans trouver de différence, y compris pour les concentrations élevées. Les auteurs ont donc conclu qu'il n'était pas nécessaire d'ajuster le pH des urines [4]. Certains auteurs suggèrent que le prétraitement n'est nécessaire que dans des situations bien précises. Lorsque les concentrations sont très élevées ou quand le pH initial des urines se trouve à des valeurs usuelles. En ce qui concerne l'influence du pH initial, *Sodi et al.* n'ont trouvé aucune différence pour le calcium quel que soit le pH initial de l'urine [7].

À notre connaissance, notre étude est la première au monde à avoir évalué ce point de discordance pré-analytique sur un automate de type Siemens®, la concordance avec les résultats observés sur d'autres plateformes analytiques montre que la nature de l'automate ou de la méthode de dosage utilisée n'a aucune influence. Par ailleurs, nous avons pu clairement démontrer que cette étape d'acidification ou d'alcalinisation n'a aucune utilité y compris pour des concentrations élevées en calcium, phosphate et acide urique.

L'ajustement du pH urinaire pose de nombreuses difficultés en pratique courante. En effet, à l'heure où la biologie médicale connaît une automatisation quasi globale, l'ajout d'acide ou de base constitue une étape supplémentaire qui ralentit sérieusement le bon fonctionnement de la plateforme analytique. Au niveau du laboratoire, le stockage des acides et des bases réduit l'espace dédié préalablement au stockage des autres réactifs et constitue un danger nécessitant des précautions particulières. La manipulation de l'HCl 6M et du NaOH 5% n'est pas sans risque à la fois pour les manipulateurs à cause du risque chimique et pour l'automate dont les sondes et les tubulures peuvent être endommagées par ses pH extrêmes. De plus, un échantillon préalablement acidifié ou alcalinisé ne peut

pas servir au dosage de plusieurs paramètres ceci conduit à une multiplicité des échantillons et donc une dépense accrue en consommables. La saisie des données est également sujette à des confusions et le délai de la remise des résultats est plus important.

Cette étude est limitée par le petit nombre d'échantillons, même si le nombre total de dosage est considérable. En outre, elle ne permet pas de savoir si l'acidification ou l'alcalinisation a un impact sur la conservation des échantillons car les dosages ont été effectués très rapidement après prélèvement. Une étude de stabilité des échantillons permettra de préciser ce point.

Conclusion

L'acidification et l'alcalinisation des échantillons urinaires ne constituent pas une nécessité pré-analytique pour le dosage du calcium, des phosphates et de l'acide urique. Le fait de pouvoir s'affranchir de cette étape offre de nombreux avantages à l'instar de la diminution du délai de rendu des résultats.

Bibliographie

- [1] Lippi G, Chance JJ, Church S, Dazzi P, Fontana R, Giavarina D, et al. Preanalytical quality improvement: from dream to reality. *Clin Chem Lab Med.* juill 2011;49(7):1113-26.
- [2] Ng RH, Menon M, Ladenson JH. Collection and Handling of 24-Hour Urine Specimens for Measurement of Analytes Related to Renal Calculi. *Clin Chem.* 1 févr 1985;31(2):308-308.
- [3] Hodgkinson A. Sampling errors in the determination of urine calcium and oxalate: solubility of calcium oxalate in HCl-urine mixtures. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 22 janv 1981;109(2):239-44.
- [4] Petit M, Beaudoux J-L, Majoux S, Hennequin C. De la nécessité d'un traitement pré-analytique des urines pour les dosages de calcium, phosphate et acide urique? *Ann Biol Clin (Paris).* 1 sept 2017;75(5):519-24.
- [5] Chenevier-Gobeaux C, Rogier M, Dridi-Brahimi I, Koumakis E, Cormier C, Borderie D. Pre-, post- or no acidification of urine samples for calcium analysis: does it matter? *Clin Chem Lab Med.* 18 déc 2019;58(1):33-9.
- [6] Cohen R, Alkouri R, Tostivint I, Djiavoudine S, Mestari F, Dever S, et al. Impact of pH on Urine Chemistry Assayed on Roche Analyzers. *Clin Lab.* 1 oct 2017;63(10):1749-53.
- [7] Sodi R, Bailey LB, Glaysher J, Allars L, Roberts NB, Marks EM, et al. Acidification and urine calcium: is it a preanalytical necessity? *Ann Clin Biochem.* 1 nov 2009;46(6):484-7.



Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran

Docteur Amir Mohammed BENAÏSSA

LA REVUE MÉDICALE DE

L'HMRUO

B.P 35 AHMED MEDAGHRI ORAN Tel: 041.58.71.79-83

Fax: 041.58.71.90 Email : hmruo@mdn.dz

Article original

Les complications de l'hyperphosphatémie chez les Patients en insuffisance rénale chronique terminale

A.CHAALEL, M.MEHADJ, R.KINIOUAR, C.KHORCHEF, K.ARABI, A.BENGLIA, L.BENMAHDI

Laboratoire Central / HMRUO / 2°RM.



Résumé

Introduction : L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est une pathologie qui constitue un fléau mondial. Elle est définie par la perte progressive de plusieurs fonctions excrétrices et endocrines du rein, permanente et irréversible exposant les individus à des perturbations du métabolisme phosphocalcique, marquées par l'hyperphosphatémie qui a été récemment identifiée comme un nouveau biomarqueur non classique lié à la morbo-mortalité à ce stade de la maladie.

Objectifs : Notre objectif principal était d'observer et de décrire les complications de l'hyperphosphatémie dans l'IRCT.

Méthode : Nous avons réalisé une étude observationnelle à recueil rétrospectif sur les dossiers des malades suivis au service de néphrologie et d'hémodialyse de l'HMRUO, incluant 30 patients en IRCT hémodialisés ou non, des deux sexes et ayant bénéficié d'un bilan phosphocalcique.

Résultats : L'âge moyen de nos patients était de 56,77 ± 21,97 ans, une prédominance masculine a été notée avec un sex-ratio égal à 1,72. L'hyperphosphatémie a touché 60% de notre population d'étude selon les normes KDIGO 2009. On signale une prévalence de 76% des complications cardiovasculaires liées significativement à l'hyperphosphatémie ($P=0,003$). Les manifestations osseuses, cutanées et musculaires ont respectivement touché 53,3, 20 et 6,7% des patients et ne sont pas corrélées à l'hyperphosphatémie.

Conclusion : Bien que des défis restent encore à relever dans la recherche et l'évaluation de la prédictibilité du phosphate autant que biomarqueur de la morbi-mortalité de la MRC, un strict contrôle de la phosphatémie est recommandé afin de prolonger l'espérance de vie et d'en améliorer sa qualité.

Mots clés : Phosphate, Hyperphosphatémie, Toxicité, IRCT, Biomarqueur.

Summary

Background: End stage renal disease (ESRD) is a pathology which constitutes a global scourge. It is defined by the progressive loss of many excretory and endocrine functions of the kidney, permanent and irreversible exposing the individuals to perturbation of the phosphocalcic metabolism, marked by the

hyperphosphatémie which was recently identified as a new biomarker unconventional linked to the morbid-mortality at this stage of the disease.

Objectives: Our main objective was to observe and to describe the complication of the hyperphosphatemia in the ERSD so that we confirm their correlation and evaluate their prevalence .

Methods: We made an observational study with retrospective collection of the patients files followed up at the nephrology department and hemodialysis of the HMRUO including 30 patients in ESRD hemodialysis or non from both sex which has benefited from a phosphocalcic balance sheet.

Results:The average age of our patients was from $56,77 \pm 21,97$ years old, a male predominance was noted with a sex-ratio equal to 1,72. The hyperphosphatemia touched 60% of our study population according to standards KDIGO 2009 ,we report a prevalence of 76,7 of CV complications related significantly to the hyperphosphatemia ($P=0,003$) . The bone , skin and muscle manifestation touched respectively 53.3,20% ,6.7% of the patients and are not correlated with the hyperphosphatemia .

Conclusion: Although there are still challenges to remain in the search and the evaluation of the predicatability of the phosphate as a biomarker of the morbid-mortality of the CKD, a strict control of the phosphatemia is recommended to extend life expectancy and improve its quality.

Key words: Phosphate, Hyperphosphatemia , Toxicity, Chronic kidney disease(CKD) , ESRD, Biomarker.

© 2020. HMRUO. MDN | Tous Droits Réserés

Introduction

L'insuffisance rénale chronique est un problème de santé publique majeur qui atteint 5 à 10% de la population mondiale, sa prévalence est en constante augmentation. Elle expose à de nombreuses complications métaboliques et cliniques dévastatrices, principalement prédominées par des troubles du métabolisme minéral essentiellement phosphocalcique.

Le phosphore est considéré comme le second oligo-élément le plus abondant du corps humain indispensable à la vie, car il remplit de nombreuses fonctions importantes dont le métabolisme énergétique, osseux et la signalisation cellulaire.

Son homéostasie est principalement régulée par les reins, qui veillent à maintenir la phosphatémie dans une fourchette étroite, en excréant les excès des apports alimentaires malgré les fortes fluctuations. Par conséquent lors de l'insuffisance rénale chronique, les capacités des reins sont réduites, entraînant ainsi une importante accumulation du phosphate.

Cette hyperphosphatémie qui est une conséquence courante et inévitable de la maladie rénale chronique (MRC), a été considérée comme toxique. Elle est souvent associée à des dommages étendus et déplorables touchant différent systèmes et organes avec risque accru de morbi-mortalité.

Au cours des deux dernières décennies, l'intérêt pour le

phosphate s'est intensifié, en raison dans le diagnostic et le pronostic des complications de IRCT.

C'est un facteur prédictif de plusieurs conséquences cliniques défavorables, notamment l'incidence accrue de maladies cardiovasculaires et de mortalité toutes causes confondues dans la population générale et particulièrement chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC).

Devant la rareté d'études effectuées en Algérie ayant abordé ce sujet et dans un but d'amélioration de la prise en charge du patient insuffisant rénal chronique, on a entrepris cette étude, afin de rassembler et de répertorier toutes les complications cliniques et métaboliques corrélées à hyperphosphatémie et qui permettent d'alerter les cliniciens sur ces effets délétères qui ont en fait une cible thérapeutique permettant d'augmenter l'espérance de vie et d'en améliorer sa qualité.

Objectifs de l'étude :

Observation et description des complications de l'hyperphosphatémie au cours de l'insuffisance rénale chronique au stade terminal (IRCT) à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

Matériels et méthode

Type d'étude : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique. Elle s'est déroulée du 01/11/2018 au 25/02/2019 à l'HMRUO.

Critères d'inclusion

Étaient inclus tous les patients adultes des deux sexes présentant une IRCT d'étiologies diverses, hémodialysés ou non et ayant bénéficié d'un bilan phospho- calcique.

Critères d'exclusion

Ont été exclus les patients revenus en hémodialyse après échec de la transplantation rénale et les patients sous dialyse péritonéale.

Matériels

La réalisation des différents bilans biochimiques a été effectuée à l'unité de biochimie du laboratoire central de l'HMRUO, sur les automates Roch Cobas Integra 400 plus, Roch Cobas 6000 et Roch Cobas e 411.

Analyse statistique

Les données recueillies sur les dossiers des patients ont été saisies et codées sur Excel 2010. Après validation, des analyses statistiques ont été effectuées pour l'ensemble des données à l'aide du logiciel d'analyse SPSS version 25.

Résultats

La présente étude a inclus 30 patients insuffisants rénaux chroniques au stade terminal (19 hommes et 11 femmes) avec un âge moyen de 56,77 ± 21,97 ans et une durée moyenne d'hémodialyse de 8,72±6,83 ans. Trente six pour cent (36%) de nos patients avaient une dyslipidémie, 66,7% avaient une hypertension artérielle (HTA), 33,3 % avaient un diabète, 40% avaient une hyperthyroïdie et 30% avaient une anémie. L'IRCT chez nos patients a été liée à l'HTA dans 13,3 % des cas, au diabète dans 16,7% des cas, à une glomérulopathie dans 3,3% des cas et aucune cause n'a été déterminée chez 56,7% de nos patients. Les valeurs moyennes des paramètres biologiques de nos patients sont rapportées sur le **tableau 1**.

Tableau 1 : Les valeurs moyennes des paramètres biologiques de nos patients.

Paramètre biologique	Valeur moyenne ±ET
PTH (pg/ml)	475,8±194,37
Calcémie (mmol/l)	2,27±0,19
Phosphatémie (mmol/ml)	1,80±1,44
25 OH vit D (nmol/l)	27,48±9,34
Phosphatase alcaline (UI/l)	127,61±54,21

La conformité des indicateurs du bilan phosphocalcique chez nos patients par rapport aux recommandations Kidney disease improving global outcome (KDIGO) 2009 (**Figure 1**) est de l'ordre de 36,6% pour la phosphatémie, 80% pour la calcémie et seulement

50% pour la parathormone.

On a observé que la majorité des patients soit 60% étaient atteints d'hyperphosphatémie et 23,3% d'entre eux avaient des taux élevés de parathormone (PTH) tandis que seulement 3,3 % ont présenté une hypercalcémie. Les hypophosphatémies ont été notées à seulement 3,3 % des cas et des taux anormalement bas de la calcémie et de PTH ont touché respectivement 16,7 % et 26,7 % des malades.

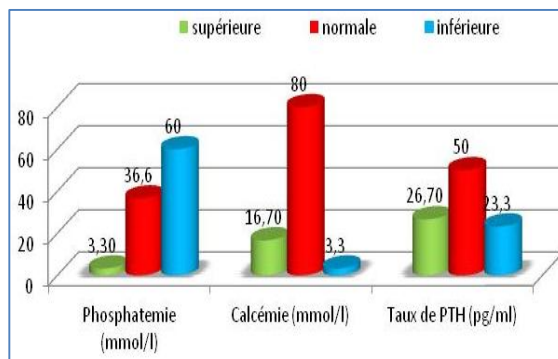


Figure 1 : Répartition des données biologiques phosphocalciques selon les cibles KDIGO 2009

Ces résultats se rapprochent de ceux rapportés par Benabdellah et al [1] et sont supérieurs à ceux cités par Mondé et al [2] dans une étude menée en Cote d'Ivoire.

On a observé une grande prédominance des complications cardiovasculaires soit 76,7% et environ la moitié des malades souffraient de complications osseuses (53,33%). Les complications cutanées et musculaires ont été notées respectivement chez 20% et 6,7%. Les autres complications étaient absentes dans notre échantillon de malades (**Figure 2**).

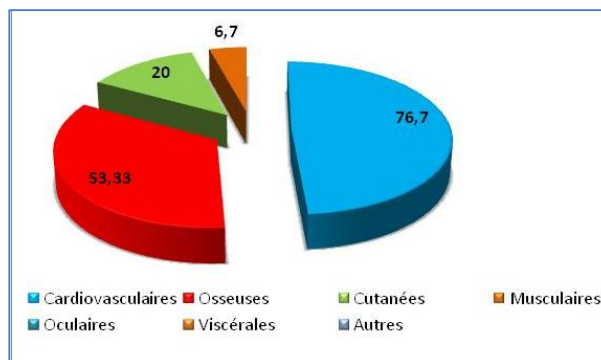


Figure 2 : Répartition des patients selon les complications de l'IRCT.

Discussion

Dans notre étude les patients répondant aux critères recommandés par les KDIGO sont de l'ordre 80% pour la calcémie et 50% pour la

PTH, ces grands chiffres s'expliquent par le fait que la fourchette des cibles est large, par contre le pourcentage des patients répondant à la cible de la phosphatémie recommandée n'est seulement que de 36,6% car sa fourchette est étroite et basse.

Concernant les complications cardiovasculaires ; une échographie cardiaque a été réalisée systématiquement chez tous nos patients. Les principales anomalies retrouvées : l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et les calcifications vasculaires à 24,1% qui sont tous les deux directement liées à l'hyperphosphatémie selon la littérature. Une étude réalisée par Vigan et al [3] a rapporté un pourcentage de 54% d'HVG, tandis qu'une étude menée par Moustapha et al [4] au Sénégal a cité un taux de 71,05 % qui correspond à nos résultats.

Notre prévalence des calcifications vasculaires (24,1%) est concordante aux résultats de Mr Marouane Jabrane (CHU Marrakech) [5], ces calcifications sont significativement associés au pronostic cardiovasculaire des patients en IRCT. Parmi la totalité de nos patients, 43,3 % ont présenté des douleurs osseuses, ceci rejoint les résultats de l'étude de Marouane Jabrane [5] ; l'ostéodystrophie rénale a touché 46,66% de nos patients, cette fréquence est inférieure par rapport aux séries de la littérature, ceci est dû probablement au nombre limité de nos patients par rapport à la série de Liach et de Sherrard [6].

Trente pour cent (30%) de nos patients ont présenté des arthralgies, essentiellement du genou, alors que Mostphaoui L. du CHU de Bejaia a rapporté une fréquence de 78,75% [7]. Les fractures et la déminéralisation osseuse ont respectivement touché 16,7% et 23,3% de nos patients alors que dans l'étude de Benabdellah N et al [1], les fractures étaient de 7,5% et la déminéralisation a touché 57% de la population. Au total, toutes ces manifestations osseuses qu'on a rapporté représentent une relation statistiquement significative avec l'âge ($P=0,002$) et avec l'ancienneté de la dialyse ($P=0,12$), ceci concorde avec les données de la littérature. Dans notre étude, 20% de nos patients ont présenté des complications cutanées de type prurit. La fréquence des manifestations musculaires de type atrophique dans notre population était de 6,7%. Une étude chinoise menée in vivo par Yue-yue Zhang et al [8] a rapporté qu'une concentration élevée en phosphate induit une atrophie des cellules musculaires par l'activation de l'autophagie.

Les limites de notre travail : On a été confronté à un ensemble de difficultés :

- La limitation du nombre de dossiers consultés.
- Le caractère rétrospectif de l'étude.
- Les bilans biologiques incomplets.

Conclusion

À l'issue de cette étude, il apparaît clairement que l'insuffisance rénale chronique est un événement relativement fréquent, dont l'arrivée au stade terminal est incontournable et que l'hyperphosphatémie est un syndrome distinct dans cette affection correspondant à un risque accru de complications mettant souvent en jeu le pronostic vital et nécessitant une prise en charge adaptée. Malgré le manque de données dans les dossiers

des malades consultés et la puissance statistique relativement faible de notre étude, nous pouvons néanmoins soulever quelques points importants et tirer certaines conclusions à savoir :

- L'hyperphosphatémie a touché plus de la moitié des patients au stade terminal de l'IRC, à savoir 60% des cas selon les cibles KDIGO 2009.
- Les complications liées à l'hyperphosphatémie sont prédominées par les manifestations cardiovasculaires dans 76,7% des cas, les manifestations osseuses dans 53,3% et les complications cutanées et musculaires dans 20% et 6,7% des cas respectivement.
- L'hyperphosphatémie a été corrélée uniquement aux complications cardiovasculaires ($P=0,003$) avec 74,4% d'HVG et 24,1% de calcifications vasculaires, comparables aux données de la littérature

D'autres études avec des effectifs plus grands seraient nécessaires pour explorer plus en profondeur l'association entre l'hyperphosphatémie et les différentes complications chez nos patients (notre population). Une meilleure connaissance de ces manifestations améliorera la prise en charge des patients IRCT. Ainsi le phosphate à lui seul pourrait être un bio marqueur qu'on peut utiliser dans un score ou logiciel pour le suivi de l'évolution de l'IRCT.

Bibliographie

- [1] Benbdellah N, Karim I, Bentata y, Yakoubi H, Haddiya I. Statut phosphor-calcique en hemodialyse chronique dans l'Oriental Maroncin :évaluation de l'adhésion aux recommandations K/DOQI et KDIGO. 19 sep 2013.
- [2] Mondé AA, Kouamé-Koutouan A, Lagou D A, Camara-Cissé M, Achy BO, Tchimo L, et al. Variation du calcium du phosphore et de la parathormone au cours de IRC en cote d'Ivoire. Médecine nucléaire. 1 oct 2013 ; 37 10
- [3] Vigan J, Ahoui S, Hounsou D, Goudoté ACK, Vehoukpe Sacca J. Hypertrophie ventriculaire gauche chez les hémodialysés chroniques du CNHU-hKM de Cotonou. Néphrologie & Thérapeutique. févr 2018 ; 14 1 :29-34.
- [4] Moustapha Cissé Mouhamadou, Lemrabott Ahmed Tall et Diouf Boucar. Evaluation des complications cardiaques chez les hémodialysés chroniques de Dakar. Pan African Medical Journal. 2016; 23:43 doi:10.11604/pamj.2016.23.43.7227. <http://www.panafrican-med-journal.com>
- [5] Merouane Jabrane, Troubles minéraux et osseux chez les hémodialysés du CHU Med de Marrakech.
- [6] Liach F, Felsenfeld Aj, Coleman MD, Keveney JJ, Pederson Ja, Medlock Tr. The natural course of dialysis osteomalacia. Kidney int Suppl. févr 1968; 18:S74-9.
- [7] Mostphaoui Lyes, Boudrah Sarah, Troubles minéraux et osseux chez l'hémodialysé. JUIN 2018 Université Abderrahmane Mira de Bejaia. Faculté de Médecine.
- [8] Zhang Y et al. Phosphate stimulates myotube atrophy autophagy activation. BMC Nephrology. dec 2018.

المصالح الطبية الجراحية

- الطب الداخلي
- علاج الأورام
- أمراض القلب
- أمراض السموات
- إعادة التأهيل الحركي والوظيفي
- طب الأطفال
- أمراض الكلى
- طب العيون
- أمراض المعدة والأمعاء
- أمراض الأذن، الأنف والحنجرة
- الأمراض الصدرية والسلى
- الطب الفرعي
- الأوتية و الطب الوقائي
- الطب النووي
- التصوير الطبي والأشعة
- الصيدلة والتعقيم



- العلاج بالأشعة
- التنقيح المرضي
- المخبر المركزي
- طب الأسنان
- الأمراض العقلية
- الأمراض المعدية
- أمراض النساء والتوليد
- مركز الفحوصات المتخصصة
- الاستعجات الطبية الجراحية
- الجراحة العامة
- جراحة الأعصاب
- جراحة الأطفال
- جراحة الصدر، القلب والأوعية
- جراحة المسالك البولية
- جراحة الفك والوجه
- جراحة العظام والرضوض
- التخدير والإنعاش
- قسم العمليات الجراحية



شروط و كفايات الاستفادة من العلاج

<ul style="list-style-type: none"> • بطاقة التعريف العسكرية • بطاقة الضمان الاجتماعي • أمر بمهمة، إجازة/ عطلة 	<ul style="list-style-type: none"> • العسكريون والعاملون والمتقاعون • المستخدمون المدنيون الشبيبون
<ul style="list-style-type: none"> • بطاقة التعريف الوطنية • بطاقة الضمان الاجتماعي • دفتر العائلي • شهادة الكفالة بالنسبة للأولاد أكبر من 18 سنة 	<ul style="list-style-type: none"> • العسكريون والمدنيون الشبيبون المتقاعدون أو أصحاب المعاشات التابعون لوزارة الدفاع الوطني، زوجاتهم، أولادهم وأصولهم المتكفل بهم قانونيا
<ul style="list-style-type: none"> • بطاقة التعريف الوطنية أو بطاقة إبيات الهوية • براءة المنحة الأصلية • شهادة التكفل المالي • بطاقة الشفاء • دفتر العائلي 	<ul style="list-style-type: none"> • المجاهدين و ذوي الحقوق • ذوي حقوق الشهداء
<ul style="list-style-type: none"> • بطاقة التعريف الوطنية • بطاقة الضمان الاجتماعي • دفتر العائلي • شهادة الكفالة بالنسبة للأولاد أكبر من 18 سنة 	<ul style="list-style-type: none"> • ذوي الحقوق (الزوجة الأولاد و الأصول المتكفل بهم قانونيا)



النظام الداخلي للمستشفى:

- عدم إدخال المأكولات والمشروبات والأفرشة
- عدم إدخال وإستعمال الأجهزة الكهرومنزلية (لوحة تسخين، مجفف الشعر...)
- عدم التقاط الصور
- المحافظة على النقاظة العامة
- المحافظة على الهدوء من أجل راحة المرضى
- عدم التدخين داخل المستشفى
- الدخول للمستشفى يكون بلباس لائق



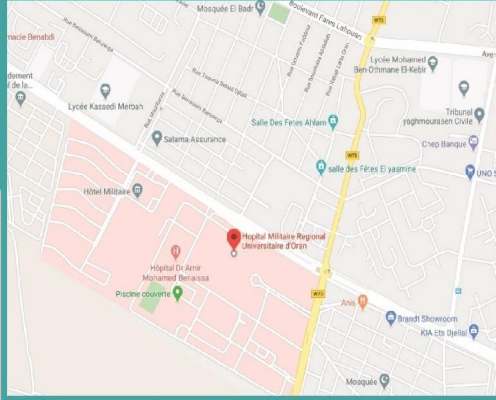
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة الدفاع الوطني
الناحية العسكرية الثانية
المستشفى العسكري الجهوي الجامعي بوهران
الدكتور أمير محمد بن عيسى



دليل المريض



2020



المستشفى العسكري الجهوي الجامعي بوهران ن ع / 2
الدكتور أمير محمد بن عيسى يقع في الحدود الغربية لمدينة بوهران على مستوى الطريق المؤدي إلى بلدية عين البيضاء - بوهران مقابل حي بفرمان

041 24 78 34
041 24 81 40
041 24 78 29
28310 - 28305
041 24 79 94
hmruo@mdn.dz



أوقات زيارة المرضى
يومي الاثنين والخميس من كل أسبوع
من سا 13:00 حتى سا 15:00

عبر المدخل رقم : 01 طريق عين البيضاء
مصلحة الإستعجاتات في خدمتكم خلال أيام الأسبوع 24/ سا 24
في حالة التوجه لمصلحة الإستعجاتات للتكفل الطبي يكون في الحين من قبل طاقم طبي جراحي
الحالات الاستعجالية لا تخضع لمواعيد طبية مسبقة



التقنيات الدقيقة المتحكم فيها

- زرع الكلى
- زرع الخلايا الجذعية
- زرع الغشاء الأميونيوسي



- الجراحة بالمنظار
- الأشعة التداخلية
- قسطرة القلب
- زرع الأسنان



الخدمات الإستشفائية التي يضمها المستشفى

- الإستقبال الجيد
- التكفل الطبي
- المساعدة الاجتماعية
- ضمان تغذية صحية و متوازنة وفق المعايير الإستشفائية
- ضمان خدمات فندقية إستشفائية
- خدمات الحلاقة للنساء والرجال
- خدمات موزعات آلية للمشروبات
- خدمات موزع آلي للنقود



Recommandations aux Auteurs

La Revue Médicale de L'HMRUO est une revue dite " avec comité de lecture", dont la langue exclusive est le Français. Les publications prennent en considération les articles scientifiques, les analyses d'ouvrages ou d'articles médico-militaires, les comptes rendus de réunions, congrès et événements scientifiques et les annonces, rédigés en français ou en anglais.

Conditions de Publication

Les articles originaux, ainsi que le texte intégral des communications ne peuvent être publiés qu'après avis d'un comité de Lecture. Les textes peuvent être rédigés en français ou en Anglais.

Un résumé en français et en anglais devra être obligatoirement associé.

Chaque résumé doit être suivi de mots-clés (français et anglais).

Seul le Comité de Rédaction peut décider de l'opportunité de cette publication.

Les articles doivent être adressés par e-mail au coordinateur de la revue à l'adresse Email : **conseil_scientifique_hmruo_2@mdn.dz**

Les articles ne doivent pas être soumis simultanément à une autre revue, ni avoir fait l'objet d'une publication antérieure.

Présentation des Textes

Page de titre

Le titre précis doit être indiqué sur une page spécifique qui doit comporter également les noms et prénoms de tous les auteurs, leurs titres et spécialités, leurs adresses postales et électroniques. Sur la page de titre figurera aussi le nom de l'université ou du centre de recherche et le nom et coordonnées complètes de l'auteur correspondant.

Les tirés à part lui seront envoyés au format pdf.

Références

Elles doivent être classées par ordre d'apparition dans le texte, numérotées. Il ne sera fait mention que des références qui sont appelées dans le texte ou dans les tableaux et figures, avec le même numéro que dans la page de références.

Les références bibliographiques dans le texte doivent être numérotées dans l'ordre dans lequel elles sont mentionnées pour la première fois. Elles doivent apparaître sous la forme de chiffres arabes en exposant, après la ponctuation s'il y a lieu, ou la dernière lettre d'un mot, mais sans espace.

Dans la liste en fin d'article, les références bibliographiques doivent apparaître en chiffres arabes (non exposant et sans point).

Les noms des journaux doivent être abrégés selon la systématique de l'US National Library of Médecine : www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html

Tous les auteurs doivent être mentionnés ; toutefois, si leur nombre dépasse trois, indiquer les trois premiers et ajouter « et al » (précédé d'une virgule).

Le nombre maximal de références est en principe de 15. Pour les articles de synthèse (revues de la littérature), ce nombre peut être plus important.

Pour les articles

Noms des auteurs suivis des initiales du ou des prénoms.

Titre du travail dans la langue originale ; nom de la revue si possible en utilisant les abréviations de l'index Medicus.

Année, tome (ou vol.), pages (première et dernière).

Pour les ouvrages

Noms des auteurs suivis des initiales du ou des prénoms.

Titre de l'ouvrage dans la langue originale avec mention éventuellement du numéro de l'édition.

Ville d'édition, nom de l'éditeur, année de parution.

Pour un chapitre dans un ouvrage

Noms des auteurs suivis des initiales du ou des prénoms.

Titre de l'article dans la langue originale. Ajouter In : nom de l'auteur, initiale du ou des prénoms, titre du livre, pages de l'article.

Ville d'édition, nom de l'éditeur, année de parution.

Abréviations

Pour les unités de mesure et de chimie, elles doivent être conformes aux normes internationales.

Pour les mots, l'abréviation doit être indiquée à leur premier emploi, entre parenthèses.

S'il y a trop d'abréviations, elles doivent être fournies sur une page séparée.

Figures et tableaux

Les illustrations doivent être limitées à ce qui est nécessaire pour la compréhension du texte. Les illustrations doivent être appelées dans le texte par leur numéro (en chiffre arabe pour les figures, en chiffre romain pour les tableaux).

Chaque tableau ou figure constitue une unité qui doit être compréhensible en soi, sans référence au texte.

Les figures doivent être incluses au texte ou adressées en pièces jointes (en fonction de leur poids). Si une figure est empruntée à un autre auteur ou à une autre publication,

l'autorisation de reproduction doit être obtenue auprès de l'éditeur et de l'auteur.

Les légendes des figures doivent être dactylographiées dans l'ordre sur une page spécifique. Les abréviations utilisées dans les tableaux, les figures ou leurs légendes doivent être définies à chaque tableau ou figure.

Acceptation des articles

Les articles peuvent être acceptés, acceptés après modifications ou refusés. Les modifications demandées peuvent concerner aussi bien la forme que le contenu.

C'est le Comité de lecture qui statue en dernier ressort.

Une fois les articles acceptés et composés, les seules corrections encore possibles sont celles concernant les erreurs typographiques ou les modifications mineures nécessaires à la bonne compréhension et à la validité scientifique de l'article (un remodelage du texte n'est pas accepté).

Relations avec les auteurs

Toute correspondance concernant les articles soumis à publication et les candidatures à l'intégration des comités de lecture doit être directement adressée au coordinateur du comité de lecture.

Demande d'informations sur les articles soumis

Seules les demandes complètes (titre de l'article + nom du premier auteur + date d'envoi) adressées par e-mail, seront traitées.

BEKKI Nassim +213661537000.

Tout document contenant des **insertions** sous forme de **zones de textes** ou des **figures groupées** sera renvoyé automatiquement à son auteur.

**Pour Plus d'informations, contactez-nous sur
conseil_scientifique_hmruo_2@mdn.dz**


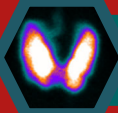


Infos

HMRUO/2° RM



17^{ème} JMC de l'HMRUO/2°RM
Médecine interne-Cardiologie
Médecine nucléaire- Ophtalmologie

21 Nov 2020

-  Table ronde : Diabète sucré
-  Table ronde : Cancer de la thyroïde ;
Diagnostic et traitement
-  Table ronde : Diabète et risque
cardio-vasculaire
-  Table ronde : Cornée et surface
oculaire. Actualités du traitement
médical de la rétinopathie diabétique



041 24 81 33 / 34 / 35



041 38 93 54 / 041 24 81 85



jst_hmruo@mdn.dz