

# 3<sup>ème</sup> Congrès de la Société Algérienne de Biologie Clinique

18,19, 20 octobre 2011 – Palais de la Culture Alger



**Ouverture du Congrès par le Pr. Arrada ,doyen de la faculté de médecine d'Alger**

La Société Algérienne de Biologie Clinique (SABC) a organisé les 18, 19 et 20 octobre 2010 son 3<sup>ème</sup> congrès national qui avait pour thèmes : les nouveaux marqueurs en biologie médicale , bactéries & antibiotiques et les maladies auto-immunes.

Dans son exposé introductif , la présidente de la SABC , le Pr. Akila Zenati précisera que les différentes interventions de ce congrès vont s'articuler autour des « biomarqueurs » dans divers domaines de la biologie médicale : cardio-vasculaire, hépatologie, infectiologie, remodelage osseux, processus néoplasiques et processus auto-immuns. Ce choix est basé sur le fait qu'un « biomarqueur » est un paramètre mesurable, indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une thérapeutique donnée. Ainsi un « biomarqueur », peut être utilisé pour le dépistage, le diagnostic, l'évaluation de la réponse et/ou de la tolérance à un traitement.

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

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



**Prs. M. Arrada & L. Abid**

Au cours de la 1<sup>ère</sup> séance consacrée aux **biomarqueurs en oncologie**,

Le Dr. **N. RAAF** du Laboratoire Central de Biologie, CHU Beni Messous, dans une conférence intitulée “ **Du bon usage des marqueurs tumoraux**”, fera une mise au point sur les marqueurs tumoraux plasmatiques dont certaines caractéristiques sont obligatoires pour leur conférer un intérêt sémiologique : libéré dans un liquide biologique facilement accessible, sensible, spécifique, permettant de localiser la tumeur, prévoir son extension, de dosage fiable, facile, rapide et peu onéreux. En fait l’orateur précisera qu’un marqueur tumoral idéal n’existe pas car en général il n’y a pas de spécificité d’organe, un même marqueur peut être exprimé par différents types de cancers, il n’y a pas, en général de spécificité tumorale.

Le Dr. **AÏTCHAFI TADLAOUI** du Laboratoire Central de Biologie, CHU N. Hamoud de Hussein Dey, traitera des **Nouveaux biomarqueurs en oncohématologie**, très nombreux par rapport à la fréquence et la complexité des anomalies géniques rencontrées. Dans tous les cas, la méthode d’analyse doit être reproductible et sur des échantillons totalement différents et de taille suffisante, il est souhaitable d’utiliser les marqueurs les plus caractéristiques et représentatifs en nombre le plus réduit possible et enfin, l’apport de ces différents marqueurs ne peut être confirmé que par des études portant sur des échantillons suffisants de plusieurs centaines de malades. **Leur utilisation a permis de fournir de nombreux renseignements pour le dépistage, le diagnostic et le suivi des Hémopathies malignes.**

Le Pr. **N. TERKI** et sa collaboratrice **A. BOUFENNARA** du Service d’Anatomie Pathologique, Centre Pierre et Marie Curie d’Alger traiteront de **l’Apport de l’Immunohistochimie et de la biologie moléculaire dans le diagnostic des tumeurs**. Les techniques immunohistochimiques utilisées en histopathologie et en cytopathologie ont permis de faire un progrès considérable dans le diagnostic des lésions tumorales. Son principe repose sur l’identification d’un constituant antigénique grâce à une réaction immunologique Ag-Ac. L’antigène qui sera détecté est membranaire ; cytoplasmique ou nucléaire. Cette immunohistochimie trouve son indication dans un but diagnostique par ces principales applications utilisées en routine ; et serait pronostique et prédictive dans la mise en évidence de cibles thérapeutiques. Celle –ci confirme un diagnostic évoqué sur la morphologie, et réduit l’éventail du diagnostic différentiel. Si l’immunohistochimie a été d’une grande aide au diagnostic morphologique ; le typage moléculaire et le développement de la biothérapie dans la pathologie cancéreuse trouve son intérêt dans la certitude diagnostique dans certains cas mais également pour identifier avec précision des cibles moléculaires de développement et /ou de progression tumorale. L’amplification d’un gène est recherchée par hybridation in situ de l’ADN tumoral grâce à une sonde marquée par un Fluorochrome(FISH) ou par un Chromogène (CISH) L’identification de ces bios marqueurs dans le cadre des thérapies ciblées permettrait de sélectionner au mieux les patients.



Dr. Raaf

Dr. Ait Chafa

Dr. Makrelouf

Pr. P. Ray

### Les nouveaux marqueurs en biologie médicale

Le Dr. M. MARTINOT PEIGNOUX du Service d'Hépatologie Hôpital Beaujon Clichy. France (INSERM U 733 - CRB3, Université Paris VII) présentera une conférence sur la **Quantification de l'antigène HBs : « Nouvelle vie pour un ancien marqueur »**. Depuis sa découverte en 1965 par Blumberg l'antigène HBs (AgHBs) est utilisé comme empreinte de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB). La récente mise sur le marché de tests quantitatifs a relancé l'intérêt pour ce « vieux » bio marqueur et son utilisation pour évaluer la réponse au traitement. Le titre de l'AgHBs est le reflet de l'activité transcriptionnelle du cccDNA plutôt que le nombre de copies de cccDNA disponibles. La quantification de l'AgHBs est un nouvel outil pour le suivi des patients atteints d'hépatite chronique B (HCB). Le titre de l'AgHBs est plus élevé chez les patients antigène HBe positif (HBe+) que chez les patients avec un virus mutant, (antigène HBe négatif hHBe-). Le titre de l'AgHBs est corrélé au titre d'ADN VHB chez les patients HBe+. Le titre de l'AgHBs n'est pas corrélé au titre d'ADN VHB chez les patients HBe-. Un ADN VHB < 2000UI/ml et un titre HBsAg < 1000 UI/ml permettent d'identifier les porteurs inactifs avec une valeur prédictive positive de 97%. Chez les patients recevant un traitement par interféron pégylé alfa 2a une diminution de titre de l'AgHBs < 1 log à 12 semaines de traitement pourrait être utilisée comme « stopping rule ». Chez les patients recevant un traitement par nucléoti(si) des analogues (NA), une diminution rapide (bien que rarement observée) pourrait être un facteur prédictif de la clairance à long terme de l'AgHBs chez les patients AgHBe positifs. Un titre < 100 UI/ml à la fin du traitement par NA pourrait être un bon marqueur de non-rechute et permettrait l'arrêt du traitement. Conclusions La quantification de l'AgHBs est simple, sensible et reproductible, c'est un outil intéressant pour classer les patients dans leurs différentes phases cliniques. Son utilisation semble prometteuse pour le suivi des patients pendant le traitement.

Le Dr. H. MAHIOU du service Gastro-entérologie, CHU Bab El Oued s'intéressera aux **Biomarqueurs de la fibrose hépatique**. Dans les maladies fibrosantes du foie la ponction biopsie hépatique est considéré comme l'examen de référence dans l'évaluation histologique à la recherche de la fibrose. Cette procédure présente de nombreux inconvénients : examen invasif avec un taux de morbidité et de mortalité, certes faible mais non négligeable, la répétition de l'examen est difficile a faire accepter par le patient, une grande variabilité d'échantillonnage dans la détection de la fibrose en raison des différences focales dans la distribution des lésions, un coût relativement élevé. Ces dernières années de nombreuses équipes ont développé des scores non invasifs de la fibrose hépatique en alternative a la biopsie hépatique dont les performances diagnostiques sont bien reconnues actuellement chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C dans le diagnostic de la fibrose significative (>F2) dans la classification de metavir et chez les patients co-infectés

hépatite C-HIV. Parmi ces tests non invasifs de la fibrose hépatique les marqueurs biologiques représentent une alternative réelle à la biopsie hépatique du fait de leur facilité de répétition et de leur fiabilité. Les dosages sériques de certains composants cellulaires et extracellulaires, de leurs produits de dégradations et de certaines enzymes impliquées dans le métabolisme hépatique permettent de calculer des scores biologiques pour estimer la fibrose hépatique. Actuellement, malgré la réalisation de nombreuses études, la place de ces marqueurs biologiques reste à préciser en les comparant aux autres méthodes non invasives.

Le Dr. S. ZEMIRLINE du Laboratoire de Biologie, Hôpital Birtraria traitera des **Biomarqueurs du tissu osseux Intérêt de la Procalcitonine dans le sepsis** .

Le Pr. D. AIT-CHAFA traitera du Laboratoire de Biologie, du CHU Parnet traitera des **D-Dimères et maladies thrombo-emboliques. Les marqueurs biologiques** de l'état pré thrombotique et de thrombose sont nombreux, le plus intéressant est le dosage des produits de la fibrine « **les D-Dimères** ». L'existence des fragments D sous forme dimérique dans le plasma témoigne de la dégradation de la fibrine stabilisée, ils signent une fibrinolyse secondaire à une activation de la coagulation. En urgence les D-D représentent un marqueur biologique de thrombose de grande valeur prédictive négative, de bonne sensibilité (90 à 100%) mais de faible spécificité. La valeur prédictive négative (reliée à la sensibilité) signifie qu'un résultat normal permet d'exclure le diagnostic. En effet, le dosage des D Dimères, quand il est prescrit chez un patient suspect de Maladie Thromboembolique Veineuse (MTEV) permet d'exclure rapidement dans environ 30% des cas, la présence de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire. Les D Dimères jouent un rôle important dans le diagnostic de la maladie thromboembolique, en effet, si le résultat est inférieur au seuil, il évite le recours à des examens très invasifs et coûteux, car il présente une valeur prédictive négative (VPN) supérieure à 98%. Les D Dimères permettent également la surveillance du traitement thrombolytique d'une embolie pulmonaire, et la recherche d'une éventuelle récurrence de MTEV, un taux au dessous du seuil chez un patient exclu la récurrence. En milieu hospitalier, une prescription régulée de ce dosage, permet d'optimiser son usage en contribuant ainsi en partie, à la démarche diagnostique des maladies thromboemboliques veineuses.

Le Dr. A. OTMANE du Laboratoire Central de Biologie du CHU BEO traitera par la suite de la **La Cystatine C et la NGAL : nouveaux marqueurs de l'insuffisance rénale**. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est primordial dans le dépistage et le suivi d'une insuffisance rénale chronique (IRC). La clairance à l'inuline ou les méthodes radio-isotopiques représentent le gold standard mais ne peuvent pas être utilisées en pratique clinique quotidienne, car ces procédures sont compliquées, coûteuses et donc inadéquates pour une utilisation en routine. Le DFG est classiquement évalué par la détermination de la créatinine plasmatique ainsi que la clairance mesurée de créatinine. Vu la difficulté de la récolte des urines, différentes formules utilisant la concentration plasmatique de la créatinine ont été proposées. Cette approche manque cependant de sensibilité en particulier pour détecter une atteinte rénale précoce, de plus elle n'est pas applicable dans certaines situations (obésité, amyotrophie, dénutrition, âge avancé..). Ces constatations ont motivé la recherche de nouveaux marqueurs plus fiables de l'insuffisance rénale, plusieurs molécules ont été proposées (B2 microglobuline, rétinol binding protein, cystatine C, la Neutrophil gelatinase-associated lipocalin,..). Le marqueur idéal est une substance endogène, librement filtrée, avec une concentration plasmatique non modifiée par des facteurs endo- ou exogènes et une variabilité inter- et intra-individuelle moindre.

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

Le Pr. M. MAKRELOUF du même laboratoire traitera quant à lui des **Biomarqueurs du diagnostic précoce de la Maladie d'Alzheimer**. La maladie d'Alzheimer (MA) constitue la forme la plus fréquente des maladies neurodégénératives. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), elle affecte plus de 18 millions de personnes à travers le monde. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer n'est malheureusement établi qu'au stade de démence, alors que la neurodégénérescence évolue probablement déjà depuis plusieurs années. Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif pour la MA mais on ne dispose de médicaments capables, s'ils sont administrés à temps, de retarder l'évolution de la maladie, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce. Plusieurs travaux ont étudié, ces dernières années, la variation des concentrations des protéines du SNC impliquées dans la physiopathologie de la MA, au niveau du LCR et au niveau du sang. En effet les taux sériques et au niveau du LCR du peptide  $\beta$  amyloïde et des protéines tau (totale et phosphorylée), subissent des modifications significatives permettant d'établir un diagnostic biologique précoce, avec une sensibilité et une spécificité avoisinant les 90%, y compris au stade prodromal de la maladie. Outre cela, l'analyse combinée de ces biomarqueurs permet aussi, de distinguer les patients atteints d'une MA de ceux présentant une pathologie apparentée à cette maladie. Le développement de ces biomarqueurs, associés à celui des marqueurs neuroradiologiques, contribuera à améliorer sensiblement le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Le Pr. P. RAY des Urgences-Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière. APHP. Paris **Les Biomarqueurs cardio-vasculaires "NT pro BNP et Troponine T»**. L'avènement des biomarqueurs en médecine d'urgence est venu de la pathologie cardio-vasculaire. La sécurisation de la prise en charge diagnostique par des procédures incluant la troponine (cTn T ou I) pour le syndrome coronarien aigu (SCA), et les D-dimères pour la maladie thromboembolique, a contribué à faire la publicité de stratégies combinant données cliniques, biologiques et iconographiques. L'amélioration du diagnostic de l'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) par le dosage du *B-type natriuretic peptid* (BNP) ou du NT-proBNP (fraction N terminale du BNP) a largement contribué à la diffusion des biomarqueurs dans les services d'urgence et en cardiologie, avec plusieurs études d'impact (ou dites interventionnelles) positives. Actuellement, l'avènement des cTn de haute sensibilité, dont la cTnT, permet de diagnostiquer plus précocement une nécrose myocardique et d'améliorer la prise en charge du patient avec douleur thoracique. A ce jour, la plupart des sociétés savantes, dont la société européenne de cardiologie, ont intégré l'utilisation de ces outils dans les recommandations de bonne pratique clinique. La diffusion des méthodes de dosage au lit du patient (point of care testing des anglo-saxons) a aussi pour objectif de gagner du temps et d'améliorer la prise en charge du patient avec douleur thoracique.



**Ben Halima M, Bouali F, Salah SS.**

Lors de la session consacrée aux **BACTERIES ET ANTIBIOTIQUES**, le Dr. Ammari du Laboratoire Central de Biologie. CHU Béni-Messous traitera de **L'antibiogramme : de la technique à la réponse au clinicien**. Sous le terme d'antibiogramme sont regroupées toutes les méthodes qui, en évaluant in vitro l'activité des antibiotiques sur une souche bactérienne responsable d'une infection, permettent d'en prédire l'efficacité clinique et de guider ainsi le clinicien dans ses choix thérapeutiques. La pratique et l'interprétation de l'antibiogramme font appel à de nombreuses connaissances techniques, cliniques, pharmaceutiques, bactériologiques, biochimiques et génétiques. Le choix des antibiotiques à tester doit prendre en considération l'ensemble de ces connaissances. L'interprétation se fait aujourd'hui selon les recommandations de comités d'antibiogramme (CLSI, CA-SFM,...).



**Pr. P Ray & Dr. Raaf**

Lors de la session consacrée aux **MALADIES AUTO-IMMUNES**, le Dr. Benidir du Laboratoire d'auto-immunité, Service d'Immunologie, Institut Pasteur d'Algérie traitera de la **Recherche et de l'identification des cibles antigéniques des AAN lors de l'exploration des connectivites**. Les connectivites sont des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe, dont la plus fréquente est la Polyarthrite Rhumatoïde suivie du Syndrome de Gougerot Sjogren, du Lupus Erythémateux Systémique, des Sclérodermies et la Dermato-polymyosite. Leur diagnostic immunologique se base sur : la recherche et le titrage des auto-anticorps anti-nucléaires (AAN), le dosage du Facteur Rhumatoïde (FR) et des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (ACPA) et la recherche et dosage des anticorps anti-phospholipides.

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

Ainsi, une bonne recherche et dépistage des AAN par IFI, permet de mettre en évidence plusieurs aspects de fluorescence du noyau qui, nous orientent vers la ou les cibles antigéniques des AAN. L'identification de ces cibles antigéniques revêt un fort intérêt diagnostic (anticorps anti-Sm, anti-ADN natif, anti-Scl-70, ...), et/ou un intérêt pronostic et de suivi des patients sous traitement (anticorps anti-ADN natif, anti-nucléosome, ...).

Outre les conférences lors de ce congrès, plusieurs dizaines de communications affichées (posters) ont été présentées..



#### Diner de cloture (Hôtel Sheraton)



