# SOMA NEWS

2ème trimestre 2022 | www.somadiag.com

# L'AUTO-IMMUNITÉ ET MALADIES AUTO-IMMUNES ET AUTO-INFLAMMATOIRE

PARTIE 1

L'**AUTO-IMMUNITÉ** ET MALADIES AUTO-IMMUNES

LA MALADIE DE **GOUGEROT-SJÖGREN** ET LE SYNDROME SEC

**LUPUS ÉRYTHÉMATEUX** SYSTÉMIQUE : ARCHÉTYPE DES MALADIES AUTO-IMMUNES

LA MALADIE DE **BEHÇET**
(UN EXEMPLE DE MALADIE AUTO-INFLAMMATOIRE)

SOMADIAG ACADEMY
Ensemble vers l'excellence

# PCR en TEMPS RÉEL

et Kits d'amplification pour des analyses de qualité

### Infections respiratoires

SARS CoV 2, FluA/FluB/RSV,
B. pertussis/HMPV/Cornonavirus
Bocavirus/Adenovirus, C. pneumonie
M. pneumonie, Aspergillus, Adenovirus,
M. tuberculosis, Legionella pneumophila

### Transplantation

BK, VSV, EBV, B19, ASP, CMV, HHV8,
HSV12, BKV/JCV, HHV 6/7, Parvovirus, HLA

### Neuro-infections

VZVn HSV, CMV, Borrelia

## SYSTÈMES DE PURIFICATION DES ACIDES NUCLÉIQUES

**MagPurix 12 EVO/24 EVO**

### Infections transmissibles par le sang

HVB, HVC, HIV

### Mutations thrombotiques

MTHFR C677T, Factor V Leiden,
Factor XIII V34L, Factor II Prothrombin

### Résistance antibiotique

VRE, MRSA

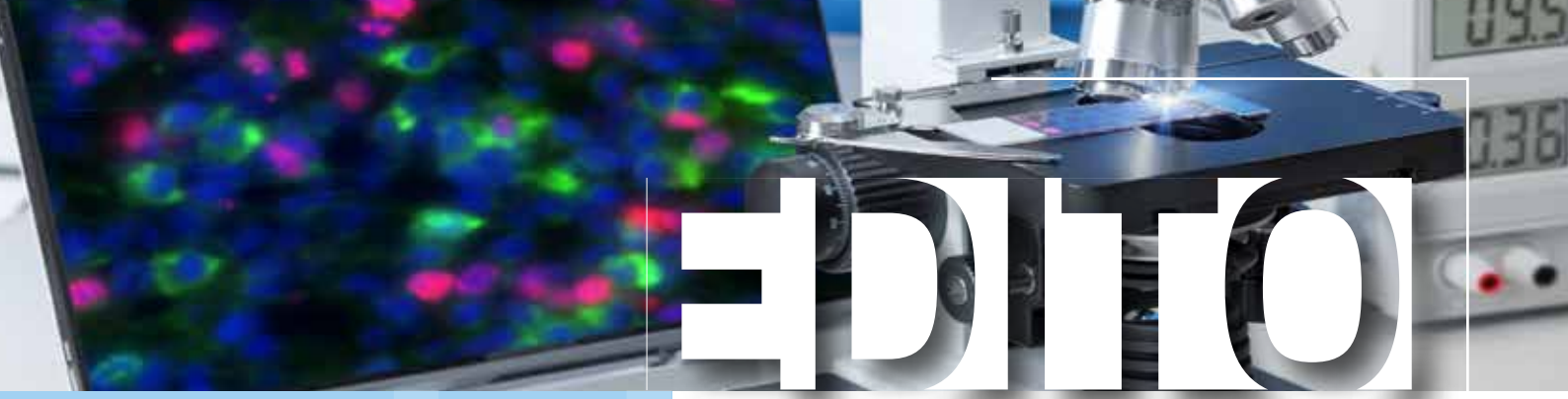
### Infections sexuellement transmissibles

HPV, HIV, HSV 1/2, T. viginal, G. vaginal,
T. pallidum, CT/NG/MG, MH/UU/UP

## THERMOCYCLEUR DE PCR EN TEMPS RÉEL

**croBEE-CBRT 4/5-96**

20 ans
SOMADIAG
LE SPÉCIALISTE DES LABORATOIRES



# EDITO


## ÉDITORIAL 03

## DOSSIER SCIENTIFIQUE 04

- L'AUTO-IMMUNITÉ ET MALADIES AUTO-IMMUNES ..... 04
- LA MALADIE DE GOUGEROT-SJÖGREN ET LE SYNDROME SEC ..... 07
- LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE : ARCHÉTYPE DES MALADIES AUTO-IMMUNES... 11
- LA MALADIE DE BEHÇET (UN EXEMPLE DE MALADIE AUTO-INFLAMMATOIRE) ..... 15

SOUFFLE SPIRITUELLE ..... 18

## VUE SUR LA COVID-19 20

- COVID-19 ET MALADIES AUTO-IMMUNES ..... 20
- LA PROBLÉMATIQUE DES DAS LIÉS À LA COVID-19 ..... 21

## LE MONDE DU LABORATOIRE 23

- LES ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES (AAN) : LA CARTOGRAPHIE DES CIBLES NUCLÉAIRES, MÉTHODES DE DÉPISTAGE ET D'IDENTIFICATION ..... 23
- LA BIOTINE : UNE INTERFÉRENCE ANALYTIQUE À NE PAS MÉCONNAÎTRE ..... 27

## QUOI DE NEUF SOMADIAG ? 33

- RETOUR DES CONGRÈS ..... 33



**DIRECTEUR SCIENTIFIQUE & PRÉSIDENT DE SOMADIAG ACADEMY** : Pr. Gérard DINE
**DIRECTEUR DE LA PUBLICATION ET RÉDACTEUR EN CHEF** : Dr. Brahim TAKOURT
**COORDINATRICE DE PROJET** : Kenza BERRADA
**RESPONSABLE DE COMMUNICATION & MARKETING** : Karima JERRADI
**DIRECTION ARTISTIQUE & INFOGRAPHIE** : Abdelwafi ECHIKHY

**COMITÉ DE RÉDACTION** : G. DINE, B. TAKOURT, K. MOUSSAYER, T. NAJI, M. MOUKADEM, K. CHNAOU, Y. TOUFIK, H. KHALKI.

**COMITÉ SCIENTIFIQUE** : Pr. G. DINE, Dr. B. TAKOURT, Pr. K. NESSAR, Pr. A. BADOU, Pr. B. OUKKACHE, Pr. K. ZEROUALI, Pr. H. CHEMSSI, Pr. J. EL BAKKOURI, Pr. M. ETOUMI, Dr. A. BENNANI, Dr. C. MOUNDIR, Dr. W. BAHA, Dr. J. TAOUFIK, Dr. Y. TAOUFIK, Pr. H. KHALKI.


Au cours du vingtième siècle les progrès de la biologie ont permis d'identifier les rouages du Soi et du Non Soi chez l'être humain en clair les mécanismes immunologiques. La progression des connaissances nous a autorisés à comprendre mais aussi à proposer des outils diagnostiques et thérapeutiques qui pour certains ont pu dépasser aujourd'hui l'imagination des pionniers.

Parmi les évidences médicales identifiées le concept d'auto-immunité a été longtemps délicat à explorer de façon pratique. La nécessité pour un organisme humain en développement d'acquérir des mécanismes immunologiques bien régulés afin d'obtenir l'équilibre entre défense et tolérance n'a pas été simple à définir. Avec les outils de la biologie moderne les maladies auto immunes de fait une réaction de l'individu contre tout ou partie de lui-même ont lentement été classifiées mais la tâche est loin d'être terminée.

Parmi celles-ci le lupus érythémateux systémiques (LES) a constitué longtemps un modèle référent à explorer. D'autres pathologies plus subtiles et non moins graves sont aujourd'hui mieux comprises comme le syndrome de Gougerot-Sjögren et la maladie de Beçhet aux confins de la mécanique auto-immune et de la spirale inflammatoire.

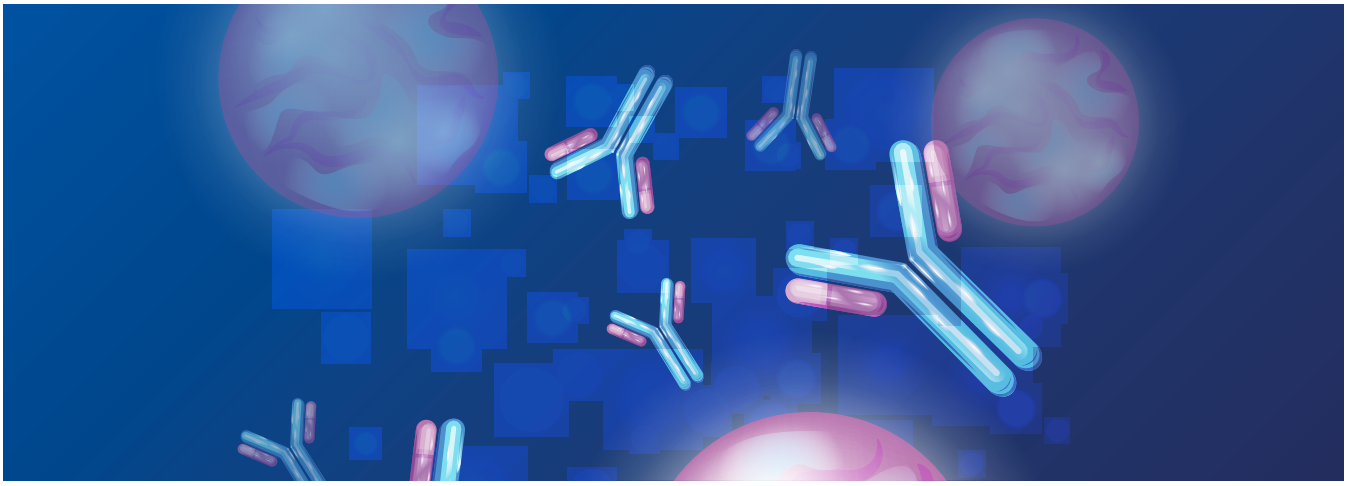
Le rôle de certains agents infectieux dans la genèse de l'erreur auto-immune n'est plus à démontrer. Le virus de la Covid 19 n'échappe pas à ce cousinage malencontreux. Les biologistes médicaux jouent donc un rôle prépondérant dans le diagnostic des maladies auto-immunes. Les techniques utilisées ont longtemps été proches de l'artisanat ! Heureusement l'introspection moléculaire, la standardisation des méthodes et l'automatisation des tests ont apporté un environnement moins contestable en vue d'affirmer des avis aboutissant à la mise en place de thérapeutiques parfois conséquentes.

La prudence doit rester de mise dans l'utilisation de toutes techniques biologiques. Force est en effet de constater que même des tests de grande diffusion utilises dans de nombreuses indications médicales moins complexes peuvent être l'objet d'interférences analytiques polluant les résultats comme celles provoquées par la biotine composant très employé au sein de nombreux réactifs immuno- enzymologiques.

Pr. Gérard DINE
**Président de SOMADIAG ACADEMY**

# AUTO-IMMUNITÉ

## (MALADIES AUTO-IMMUNES & AUTO-INFLAMMATOIRES)



**Dr. BRAHIM TAKOURT**
Enseignant à l'Université Mohamed VI
des Sciences de la Santé.

L'AUTO-IMMUNITÉ EST LA CONSÉQUENCE D'UN SYSTÈME IMMUNITAIRE QUI S'EMBALLE ET DÉPASSE SON RÔLE DE DÉFENSE CONTRE LES AGENTS EXTÉRIEURS OU INTRUS POUR S'ATTAQUER AUX PROPRES CELLULES DE L'ORGANISME. UNE MALADIE AUTO-IMMUNE EST DUE À UNE HYPERACTIVITÉ DU SYSTÈME IMMUNITAIRE QUI SE RETOURNE CONTRE SES PROPRES CELLULES.

Le concept de maladies auto-immunes (MAI) regroupe un ensemble d'au moins 80 maladies caractérisées par une réaction inappropriée du système immunitaire vis-à-vis des constituants du soi (rupture de la tolérance au soi), passant par exemple par la production d'auto-anticorps qui attaquent ses propres tissus. On distingue classiquement les maladies auto-immunes spécifiques d'organes, et les maladies auto-immunes non spécifiques d'organes également appelées maladies auto-immunes systémiques, qui peuvent comporter de nombreuses manifestations. Les maladies auto-immunes sont souvent inflammatoires, mais doivent être distinguées des maladies auto-inflammatoires, dont les mécanismes sont très différents.

### 1- AUTOIMMUNITE

Des effecteurs de l'immunité - anticorps ou cellules- engendrent alors des lésions cellulaires ou tissulaires responsables de symptômes plus ou moins sévères. Selon la nature de ces effecteurs, les lésions touchent un organe particulier (foie, pancréas, neurones...) ou différents tissus au sein de l'organisme.

Un certain degré d'auto-réactivité du système immunitaire existe naturellement. Il permet aux lymphocytes B producteurs d'anticorps et aux lymphocytes T - cytotoxiques ou producteurs de molécules favorisant l'inflammation (cytokines) - de cibler nos cellules et leurs composants (ADN, protéines, noyaux cellulaires...).

Mais au cours du développement, l'organisme développe une tolérance immunitaire vis-à-vis des constituants du soi. Ainsi, deux mécanismes de contrôle vont progressivement éduquer nos défenses et éviter qu'elles ne s'attaquent à nos tissus :

- **un mécanisme central** qui permet d'éliminer les lymphocytes T fortement autoréactifs au niveau du thymus, et les lymphocytes B autoréactifs dans la moelle osseuse
- **un mécanisme périphérique** qui, parallèlement, permet le contrôle des lymphocytes autoréactifs qui auraient échappé au mécanisme central

Plusieurs types de médiateurs assurent l'élimination ou le contrôle des effecteurs autoréactifs, comme les cytokines anti-inflammatoires ou les lymphocytes T régulateurs. Cependant, si ces processus sont imparfaits ou absents, l'autoréactivité est entretenue et conduit à l'apparition de la maladie auto-immune.

Les cellules dendritiques et les macrophages jouent également un rôle important dans le phénomène. Ces cellules assurent la présentation d'antigènes aux cellules de l'immunité, mais elles peuvent parfois enclencher une rupture de tolérance du soi en présentant des autoantigènes.

Dans leur grande majorité, les maladies auto-immunes sont multifactorielles : cela rend difficile - pour ne pas dire impossible - d'en déterminer l'origine exacte. A quelques exceptions près, on estime qu'elle repose sur l'association de facteurs génétiques, endogènes, exogènes et/ou environnementaux :

**Facteurs génétiques**

Quelques très rares maladies auto-immunes ont une origine monogénique : dans ce cas, la mutation d'un seul gène est responsable de la pathologie, qui adopte alors le plus souvent une forme sévère. La majorité des maladies auto-immunes est considérée comme dépendante d'une susceptibilité génétique. Des variations de la séquence de gènes non-HLA, peuvent également être impliquées.

**Facteurs endogènes**

L'influence des hormones féminines sur les mécanismes de contrôle de l'auto-immunité pourrait expliquer pourquoi les femmes sont plus souvent affectées par ces maladies. D'autres facteurs, tels que l'inflammation chronique ou la libération d'autoantigènes séquestrés (c'est-à-dire non présentés au système immunitaire en condition normale), peuvent aussi avoir une influence sur le risque de développer une maladie auto-immune.

Enfin, les études expérimentales ou les données épidémiologiques décrivent clairement une association entre le microbiote intestinal, qui se situe à l'interface entre le système immunitaire et l'environnement, et la survenue d'une maladie auto-immune

**Facteurs exogènes et environnementaux**

L'exposition à certains composants ou certains pathogènes semble être associée au risque de maladies auto-immunes, sans qu'un lien de causalité soit parfaitement établi

### De l'auto-immunité aux symptômes...

Les deux familles d'effecteurs impliqués dans l'auto-immunité – anticorps et lymphocytes T – engendrent des lésions tissulaires qui leurs sont spécifiques.

### Les auto-anticorps

Les auto-anticorps sont souvent les effecteurs dont l'impact lésionnel est prépondérant. En effet, ils favorisent la mort de la cellule cible (ex : anémies hémolytiques) et forment des complexes dits immuns avec l'antigène, provoquant des lésions vasculaires ou rénales (ex : néphropathie glomérulaire, lupus érythémateux disséminé). En se fixant sur des structures membranaires extracellulaires (récepteurs, antigènes...), ces anticorps peuvent aussi perturber le mécanisme biologique normal auquel ces cellules participent habituellement (ex : dysthyroïdie). Ces effecteurs peuvent, dans certains cas, être transmis de la mère à l'enfant par voie placentaire (ex : anticorps ciblant l'acétylcholine dans la myasthénie).

### Les lymphocytes T auto-réactifs

Les lymphocytes T autoréactifs jouent également un rôle significatif, en favorisant la lyse des cellules cibles, directement par cytotoxicité, ou indirectement par la production de cytokines. Pour exemple, ces cellules sont principalement responsables de la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans dans le diabète de type 1, ou de la destruction des gaines de myéline dans la sclérose en plaques.

### Les médiateurs de l'inflammation

Enfin, la composante inflammatoire, quasi-systématique en cas de maladie auto-immune, joue un rôle important : souvent asymptomatique au début de la maladie, elle a tendance à se chroniciser et devenir cliniquement significative (rougeur, gonflement, douleur...). Petit à petit, l'inflammation favorise des modifications locales de l'organisation cellulaire et tissulaire (granulome inflammatoire, destruction et réparation tissulaires, fibrose...) qui peuvent devenir difficiles à normaliser.

### Du symptômes au diagnostic

Le diagnostic d'une maladie auto-immune repose sur des éléments cliniques et biologiques, parfois complétés de données génétiques et d'imagerie. Des symptômes ou signes cliniques font généralement suspecter un diagnostic particulier et incitent le médecin à réaliser ou prescrire des examens. Beaucoup de maladies auto-immunes se manifestent par des phases de poussées, durant lesquelles les symptômes s'intensifient, entrecoupées par des périodes de rémission. Mais d'autres sont associées à des symptômes constants, pouvant évoluer avec le temps. Outre l'examen clinique, une imagerie médicale peut être nécessaire pour observer les lésions des organes touchés.

Si la piste semble solide, des examens biologiques spécifiques sont prescrits : ils permettent de rechercher des biomarqueurs propres à l'auto-immunité, comme des complexes immuns circulants, des autoanticorps spécifiques (anticorps anti-insuline, anti-ADN, APL, ANCA, CCP, facteur rhumatoïde… selon la pathologie). La recherche de biomarqueurs propres à l'inflammation est également conduite, notamment en évaluant la vitesse de sédimentation, le taux de protéine C réactive (CRP) ou la présence de fractions du complément. Lorsqu'un gène de susceptibilité est connu comme étant fortement corrélé au risque de développer la maladie suspectée, un test génétique complète le diagnostic.

Chaque maladie auto-immune répond à une prise en charge spécifique. Des traitements permettant de contrôler ou d'inhiber l'auto-immunité offrent aussi un moyen de limiter les symptômes et la progression des lésions tissulaires afin de contrôler les symptômes de la maladie. L'identification des effecteurs de l'auto-immunité permet de disposer de biomarqueurs favorisant à la fois le diagnostic, le développement de nouveaux traitements et le suivi de l'efficacité thérapeutique. Les autoanticorps peuvent revêtir un rôle crucial dans ce cadre, chacun d'entre eux pouvant offrir une aide au diagnostique spécifique d'un phénotype de maladie.

### Théorie de l'hygiène ou théorie du mimétisme ?

Notre susceptibilité à développer des maladies auto-immunes découlerait en partie de l'évolution récente des interactions entre immunité et exposition aux micro-organismes viraux ou bactériens. Pour expliquer ce phénomène, deux théories non exclusives sont avancées :

- **La première** correspond à la théorie hygiéniste qui suggère que la diminution de l'exposition naturelle aux agents infectieux (hygiène, alimentation…) et le recours croissant aux antibiotiques réduisent les capacités d'apprentissage et d'adaptation de l'immunité.
- **La seconde**, dite du mimétisme moléculaire, repose sur l'idée que les antigènes présentés par les pathogènes peuvent présenter des similitudes structurelles avec les antigènes du soi, favorisant les réactions croisées lors d'un épisode infectieux : cela permettrait l'initiation puis le maintien d'une réaction immunitaire chronique.

## 2- MALADIES AUTO-IMMUNES (MAI)

Les MAI correspondent toutes à des maladies chroniques déclenchées par la perte de tolérance immunologique de l'organisme face à ses propres constituants. On distingue classiquement les maladies auto-immunes spécifiques d'organes, qui touchent un organe en particulier (comme par exemple les maladies auto-immunes de la thyroïde), et les maladies auto-immunes systémiques, qui peuvent toucher plusieurs organes, le tableau ci-après présente ces deux types de maladies.

| Maladies auto-immunes spécifiques d'organes | Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes (maladies auto-immunes systémiques) |
|---|---|
| **Glandes endocrines :**<br>✓ thyroïdites : maladie de Hashimoto et maladie de Basedow ;<br>✓ maladie d'Addison ;<br>✓ diabète de type 1 ;<br>✓ Ovarite auto-immune. | **Connectivites :**<br>✓ Polyarthrite rhumatoïde<br>✓ Lupus systémique<br>✓ Sclérodermie systémique.<br>✓ Syndrome de Gougerot-Sjögren.<br>✓ Myopathies inflammatoires (dont syndrome des antisynthétases)<br>✓ Connectivite mixte |
| **Foie et tube digestif :**<br>✓ hépatites auto-immunes ;<br>✓ cirrhose biliaire primitive ;<br>✓ maladie de Biermer ;<br>✓ maladie coeliaque. | **Vascularites primitives :**<br>✓ Artérite à cellules géantes<br>✓ Maladie de Takayasu<br>✓ Maladie de Kawasaki<br>✓ Périartérite noueuse<br>✓ Granulomatose avec polyangéite (anciennement maladie de Wegener)<br>✓ Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement maladie de Chung-Strauss)<br>✓ Polyangéite microscopique<br>✓ Vascularite à IgA (anciennement purpura rhumatoïde)<br>✓ Vascularite à Ac anti-MBG<br>✓ Maladie de Behçet |
| **Système nerveux :**<br>✓ Myasthénie ;<br>✓ Lambert-Eaton ;<br>✓ Guillain-Barré ;<br>✓ Sclérose en plaques. | **Autre :**<br>✓ Polychondrite atrophiante<br>✓ Syndrome des antiphospholipides. |
| **Œil :**<br>✓ Ophtalmie sympathique. | |
| **Peau :**<br>✓ Pemphigus ;<br>✓ Pemphigoïdes ;<br>✓ Pelade ;<br>✓ Vitiligo. | |

## 3 -MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES

Les maladies auto-inflammatoires sont des maladies caractérisées par une inflammation survenant volontiers sous la forme de poussées ou de crises associées à une fièvre et/ou une inflammation systémique non liée à une infection (augmentation de la CRP, VS).

Une maladie auto-inflammatoire fait partie d'un groupe hétérogène de maladies qui se manifeste par une réaction inflammatoire dans sa phase initiale (immunité innée) qui est activée de façon inadéquate : soit parce que la réaction est trop forte, soit parce qu'elle n'est pas justifiée (ex : en l'absence d'infection). Le concept d'auto-inflammation est apparu, en opposition aux maladies auto-immunes (comme le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type 1 etc.) car, à l'inverse de ces dernières, on ne retrouve pas chez les malades d'anticorps dirigés contre les constituants du soi (auto-anticorps). Bien souvent, et dans leur description initiale, les maladies auto-inflammatoires ont une origine génétique (et sont donc héréditaires ou familiales) et touchent préférentiellement les enfants ou les jeunes adultes. C'est le cas par exemple de la Fièvre Méditerranéenne Familiale, des syndromes **TRAPS** ou **CAPS**. Néanmoins, un nombre important d'autres maladies est venu élargir ce champ nosologique du fait de la prépondérance de l'auto-inflammation pour rendre compte des symptômes. C'est le cas notamment de la maladie de Still, de la maladie de Behçet ou encore du syndrome de Schnitzler. Parfois, la maladie auto-inflammatoire peut aussi rester « inclassée ».

### Références :

1- Glaichenhaus N. Une nouvelle vision de l'auto-immunité. Med Sci (Paris) Volume 24, Number 11, Novembre 2008
2- Maladies auto-immunes. https :www.inserm.fr ; Juillet 2018.
3- Leung-Theung-Long S, Guerder S. Les cellules Th17, une nouvelle population de cellules T CD4 effectrices pro-inflammatoires. Med Sci (Paris) 2008; 24 : 972–6.
4- Cho JH, Weaver CT. The genetics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2007; 133 : 1327–39.
5- Izcue A, Hue S, Buonocore S, et al. Interleukin-23 restrains regulatory T cell activity to drive T cell-dependent colitis. Immunity 2008; 28 : 559–70.
6- Maladies auto-inflammatoires. https :www.chulyon.fr ; Aout 2021

# LA MALADIE DE GOUGEROT-SJÖGREN ET LES SYNDROMES SECS LE RÔLE DE LA BIOLOGIE DANS LEUR DIAGNOSTIC

**Dr Khadija MOUSSAYER**
Spécialiste en médecine interne et en gériatrie
PRESIDENTE DE L'ALLIANCE MALADIES RARES MAROC
Présidente de l'association marocaine des maladies auto-immunes et systémiques (AMMAIS

LA MALADIE DE GOUGEROT-SJÖGREN EST UNE PATHOLOGIE AUTO-IMMUNE QUI SE MANIFESTE PRINCIPALEMENT PAR UNE SÉCHERESSE DES MUQUEUSES, NOTAMMENT BUCCALES ET OCULAIRES, APPELÉE SYNDROME SEC. CE DERNIER, PEUT AVOIR D'AUTRES CAUSES DONT L'ATROPHIE DES GLANDES EXOCRINES LIÉE À L'ÂGE ET L'UTILISATION DE CERTAINS MÉDICAMENTS.

Toutes les maladies auto-immunes peuvent s'accompagner d'un syndrome de Gougerot-Sjögren faisant de ce dernier un véritable carrefour au sein de l'auto-immunité. Ainsi, il est présent dans 30% des cas de polyarthrite rhumatoïde et peut s'associer au lupus systémique, à la polymyosite ou à la sclérodermie ou encore à d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organes comme les thyroïdites. Quand le syndrome de Gougerot-Sjögren est isolé, on parle de maladie de Gougerot-Sjogren.

La biologie joue un rôle incontournable dans le diagnostic de la maladie.

La sécheresse des muqueuses est un problème de santé souvent négligé alors que ses conséquences peuvent être graves : la sècheresse oculaire est à risque d'ulcération de la cornée, tandis que la sècheresse salivaire a des répercussions catastrophiques au niveau buccal, provoquant rapidement une détérioration des dents, des lésions douloureuses, des troubles de l'élocution, de la déglutition ...

Cette sécheresse des muqueuses encore appelée «syndrome sec » (SS) a de très nombreuses causes. Le travail prolongé devant un écran d'ordinateur donne une sécheresse oculaire. La bouche peut s'assécher suite à la consommation de tabac ainsi que par de nombreux médicaments.

Le syndrome de Gougerot–Sjögren (SGS) est une de ses causes les plus emblématiques, il touche entre 0,1 et 0,3 % de la population, principalement des femmes autour de la cinquantaine.

## 1- LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DU SYNDROME SEC

Au-delà de la sécheresse oculo-salivaire, le syndrome sec concerne toutes les autres muqueuses et la peau, à l'origine d'une toux sèche persistante avec hyperactivité bronchique (1), irritation nasale et rhinite crouteuse, prurit vulvo-vaginal et dyspareunie, érythème et prurit avec une peau sèche (2).

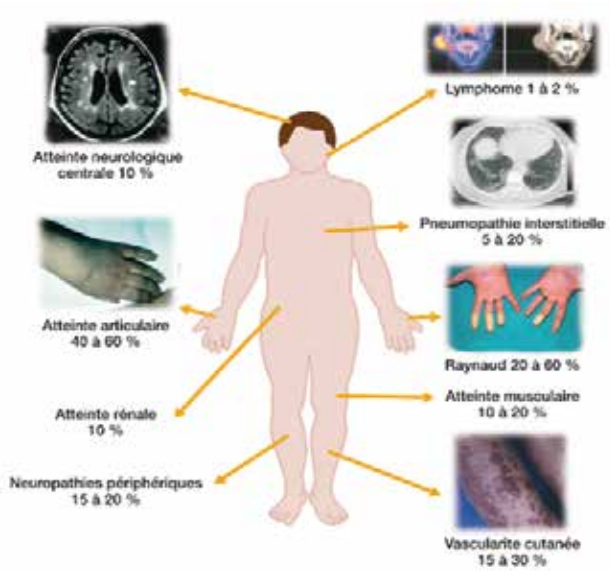
**La sécheresse buccale ou xérostomie**

Elle se traduit par une sensation de bouche sèche, une soif accrue avec polyurie, des difficultés à la mastication, une ingestion répétée de liquides lors des repas, des problèmes dentaires ou des douleurs de la bouche, ainsi qu'une fissuration de la bouche ou des lèvres, avec un aspect dépapillé de la langue et vernissé de la bouche (3,4). Dans les cas extrêmes, les aliments adhèrent à la langue, nécessitant la prise d'eau pour les décoller, ou la langue en se collant au palais entrave l'élocution (5).

**La sécheresse oculaire ou xérophtalmie**

Elle se révèle (6) par une sensation de corps étranger, de brûlures, rougeur oculaire, sensibilité à la lumière vive, trouble visuel intermittent ou même larmoiement excessif paradoxal. Cette sécheresse est aggravée par l'exposition à l'air climatisé, au vent ou à une atmosphère sèche. Elle s'accentue dans le travail prolongé devant un écran d'ordinateur. La cadence du clignement tombe en effet à 3 à 4 fois par minute contre 15 en moyenne normalement, ce qui fait évaporer les larmes et fragilise ainsi davantage la qualité du film lacrymal de la personne atteinte. Dans certains cas, on constate une difficulté à mouvoir les paupières ou à ouvrir spontanément les yeux le matin au réveil. Ce déficit en larmes expose à la survenue d'une kérato- conjonctivite lésant la cornée ou à des ulcères cornéens susceptibles de se perforer (7).

## 2 -LES MANIFESTATIONS DU SYNDROME DE GOUGEROT - SJÖGREN (SGS)




Outre le syndrome sec, les autres manifestations du SGS sont diverses. L'hypertrophie récidivante des glandes parotidiennes est très fréquente (observée dans 50% des cas), et dans une moindre mesure des glandes sous maxillaires et lacrymales. La maladie se manifeste également par une asthénie, des douleurs articulaires ou musculaires, voire une polyarthrite.

Un phénomène de Raynaud est rencontré dans 20% des cas (8), et des manifestations pulmonaires sous la forme d'une trachéo-bronchite sèche (9).

Un purpura vasculaire est rencontré dans 10 à 30% des cas, une neuropathie périphérique dans 8 à 30% des cas, de présentation très protéiforme (10) avec notamment des atteintes du nerf trijumeau ou centrale (<5% des cas). Une splénomégalie observée dans 19% des cas, ou encore des signes respiratoires en relation avec une pneumopathie interstitielle ou une fibrose pulmonaire.

## 3 - LE DIAGNOSTIC DU GOUGEROT - SJÖGREN

Le diagnostic repose sur des éléments cliniques, biologiques, histologiques et radiologiques, après exclusion d'autres causes. Des critères consensuels ont été établis à l'échelon international en 2002 pour aider à cette détermination (11). Une révision de ces critères a été proposée au printemps 2012 (cf. tableau) par un groupe de travail international (12).

**Tableau**

| De nouveaux critères proposés en 2012 |
|---|
| Un groupe de travail international, le SICCA (Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance) a proposé en avril 2012 de nouveaux critères de classification du syndrome de Gougerot-Sjögren. Ces critères ont été approuvés par l'American College of Rheumatology.<br>Le diagnostic de la maladie serait retenu si au moins deux des trois critères suivants sont présents :<br><br>**1/** positivité des auto-anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB ou positivité du facteur rhumatoïde et des autoanticorps anti-nucléaires (dont le titre doit être supérieur à 1/ 320) ;<br><br>**2/** tests de coloration oculaire (Vert de Lissamine) avec un score supérieur à 3 ;<br><br>**3/** infiltrat lymphocytaire avec un focus score >1 focus/4 $mm^2$ dans la biopsie des glandes salivaires. |

L'origine auto-immune du SS est confortée par la mise en évidence, à côté d'une hypergammaglobulinémie assez habituelle dans le SGS, des auto-anticorps anti-SSA ou anti-SSB (présents uniquement chez 50 à 80 % des patients). En fait, un tiers des malades n'ont pas d'auto-anticorps, un autre tiers possède les 2 types d'auto-anticorps et le dernier tiers possède seulement les anti-SSA.

L'examen anatomopathologique des glandes salivaires accessoires (13) apporte un soutien précieux en mettant en évidence une infiltration lymphoïde : son importance est évaluée en 4 stades dont, seuls, les 3 et 4 sont retenus pour le diagnostic. Néanmoins, un résultat positif ne signe pas à lui seul la maladie : de faux positifs s'observent au cours du vieillissement des glandes, et, à l'inverse, un véritable SGS peut présenter des glandes salivaires d'aspect normal.
La fréquence exacte de ces résultats discordants n'est pas encore bien connue.

## 4 - LES COMPLICATIONS DU GOUGEROT - SJÖGREN

**Les conséquences digestives**

Les troubles digestifs sont fréquents (14), on constate couramment des aphtes, des atteintes œsophagiennes : dyspepsie, dysphagie, œsophagite atrophique, des atteintes gastriques : atrophie gastrique, voire des cas d'achalasie ou de gastroparésie, intestinales (malabsorption) pancréatiques, hépatiques. Sans oublier des infections par H. pylori

**SGS et risques de survenue d'un lymphome**

Le danger principal réside dans la survenue d'un lymphome malin non hodgkinien, dont le risque, certes relativement faible (<5%), est tout de même de 44 fois supérieures à celui de la population générale Les localisations extranodales exclusives sont fréquentes (au niveau des glandes salivaires, de l'estomac, du nasopharynx, de la peau ou du poumon).

Sa venue serait plus élevée en cas de parotidomégalie, d'adénopathies ou d'une splénomégalie au diagnostic. L'apparition d'une cryoglobuline mixte ainsi que la baisse de la fraction C4 du complément, une lymphopénie CD4 et la présence d'anti SSA en sont des facteurs prédictifs.

**Les risques au cours de la grossesse**

Au cours de la grossesse, le passage des auto-anticorps peut être délétère pour le cœur du fœtus, un bloc auriculo-ventriculaire in utéro en découlera éventuellement, nécessitant alors d'abord l'emploi de corticoïdes qui traversent la barrière placentaire et, ensuite, en cas d'inefficacité, la mise en place d'un pacemaker à la naissance.

## 5 - LES AUTRES CAUSES DU SYNDROME SEC

Parmi les principales causes, on trouve l'atrophie des glandes du fait de l'âge et les médicaments. Plus de 400 spécialités pharmaceutiques sont concernées dont l'atropine, la morphine, les antihistaminiques, certains antidépresseurs et neuroleptiques, les antiparkinsoniens, les diurétiques, les alpha et bétabloquants, les inhibiteurs calciques, la toxine botulinique de type A...., la carence oestrogénique post ménopausique, un diabète décompensé, les états de stress ou de dépression ou encore après une radiothérapie cervico-faciale et la réaction du greffon contre l'hôte.

Ailleurs, de la sarcoïdose, de l'amylose, de l'infection par les virus de l'hépatite C ou du SIDA... ou il révélera encore l'hémochromatose et le scorbut.

## 6 - LES SOLUTIONS THÉRAPEUTIQUES DU SYNDROME SEC ET DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

Le traitement du SGS reste symptomatique, aucune thérapeutique ne s'étant à ce jour avérée capable de modifier son évolution].

La prise en charge de la sécheresse oculaire passe par l'utilisation de substituts lacrymaux, de viscosité variable, allant de simples larmes artificielles à base de chlorure de sodium aux gels de carbomères synthétiques ou à l'acide hyaluronique. Les formes monodoses à usage unique sans conservateurs sont à privilégier de même que les flacons spécifiques qui filtrent les conservateurs. D'autres solutions sont disponibles, Il s'agit en particulier de l'occlusion des canaux lacrymaux qui a pour but de préserver ce qui reste de film lacrymal. On peut enfin limiter l'évaporation des larmes par des lunettes à chambre humide ou par massage des paupières (15).

La sécrétion salivaire peut être suppléée par des substituts salivaires et stimulée par des mouvements de mastication (prise de chewing-gums sans sucre, en évitant les dentifrices riches en peroxyde qui aggravent la sécheresse), ou encore par divers autres médicaments appelés sécrétagogues dont la bromhexine (Bisolvon®), l'Anétholtrithione (Sulfarlem S25®), la Pilocarpine (Salagen® 5mg) et la ciméveline (Evoxac) (16).

Les manifestations articulaires se traitent en première intention par les antipaludéens de synthèse (Plaquénil).

En cas de complication viscérale grave, on peut recourir à la corticothérapie à forte dose, à des médicaments immunosuppresseurs. Une biothérapie utilisée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou de certains lymphomes (Rituximab, Mabthéra) peut être proposée dans certaines complications viscérales de la maladie.

### Références :

1/ Crestani B, Schneider S. Les atteintes respiratoires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren. Rev Mal Respir 2006;23:751-3
2/ Roguedas AM, Misery L, Sassolas B, et al. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome are underestimated. Clin Exp Rheumatol 2004 ; 22 : 632-6.
3/ Fox RI. Sjögren's syndrome. Lancet 2005 ; 366 : 321
4/ Venables PJW. Sjögren's syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004 ; 18 : 313-293
5/ Hochberg MC, Tielsch J, Munoz B, et al. Prevalence of symptoms of dry mouth and their relationship to saliva production in community dwelling elderly: the SEE project. J Rheumatol 1998; 25: 486-91
6/ Pfugfelder S.C., Witcher J.P., Daniels T.E. 1996. Sjögren's syndrome. In : Pepose J.S., Holland G.R., Wilkhemus K.R. Ocular infection and immunity. Mosby Ed. : 313-333
7/ Kruize A.A., van Bijsterveld O.P., Hene R.J., et al. 1997. Long-term course of tear gland function in patients with keratoconjunctivitis sicca and Sjögren's syndrome. Br J Ophthalmol 81 : 435-438
8/ Youinou P, Pennec YL, Katsikis P, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Br J Rheumatol 1990; 29: 205
9/ Hatron PY, Wallaert B, Gosset D, et al. Subclinical lung inflammation in primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 1987; 30: 1226-31
10 / Griffin JW, Comblath DR, Alexander E, et al. Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome. Ann Neurol 1990 ; 27 : 304-15
11/ Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002; 61: 554-8.
12/ ShiboskiSC et coll. A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64(4):475-87.
13/ Zandbelt MM, Wentink JR, de Wilde PC, et al. The synergistic value of focus score and IgA% score of sublabial gland biopsy for the accuracy of the diagnosis of Sjögren's syndrome: a ten-year comparison. Rheumatol 2002; 41: 819-23.
14/ Andrès Emmanuel, Mustapha Mecili, Khalid Serraj, Laure Federici, Michel Doffoel - les atteintes digestives du syndrome de Gougerot-Sjögren primaire Médecine thérapeutique. Vol 13, N° 2, 107-10, Mars-avril 2007
15/ Baudouin C. et al. Traitements actuels de la xérophtalmie dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. La revue de médecine interne 25(2004) 376-382.
16/ Mariette X. Traitement actuel de la xérostomie au cours du syndrome de Sjögren. La revue de médecine interne 25(2004)287-293.

MilliSentials™ Lab Labeling System
Complete laboratory designed labeling system.

MilliSentials™ Aliquoting Pipette Controller
Pipette Controller with added aliquoting function.

MilliSentials™ Vortexer
Compact high powered vortexer

# LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE :

## ARCHÉTYPE DES MALADIES AUTO-IMMUNES

**Dr. Tarik NAJI**
Spécialiste en Médecine Interne
Medical Translator
Trésorier AMICA

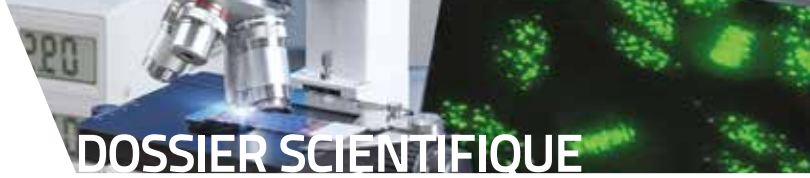
LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE (LES) EST UNE MALADIE AUTO-IMMUNE SYSTÉMIQUE, NON SPÉCIFIQUE D'ORGANE, CHRONIQUE ET PARTICULIÈREMENT INVALIDANTE. IL EST MARQUÉ PAR UNE SUCCESSION DE POUSSÉES S'ACCOMPAGNANT D'UNE ALTÉRATION DE L'ÉTAT GÉNÉRAL ET DE PÉRIODES DE RÉMISSION SANS SYMPTÔME. IL EST CARACTÉRISÉ PAR LA PRODUCTION D'AUTO-ANTICORPS DIRIGÉS CONTRE DES ANTIGÈNES, PRINCIPALEMENT DU NOYAU, AVEC LA FORMATION DE COMPLEXES IMMUNS [1]. LA MALADIE EST COMPOSÉE D'UNE PHASE ASYMPTOMATIQUE POUVANT DURER PLUSIEURS ANNÉES PENDANT LAQUELLE DES AUTO-ANTICORPS SE DÉVELOPPENT.

LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE (LES) PEUT AFFECTER DE NOMBREUX ORGANES ET TISSUS. LES SIGNES CLINIQUES SONT AINSI MULTIPLES, VARIABLES D'UN SUJET À UN AUTRE, ET CHANGENT AU COURS DE L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE.

BIEN QU'UNE FIÈVRE, UNE ÉRUPTION CUTANÉE ET UNE ARTHRITE SOIENT LES MANIFESTATIONS CLINIQUES INITIALES LES PLUS CLASSIQUES, UN DÉBUT BRUTAL AVEC UNE ATTEINTE DES ORGANES CIBLES PEUT ÉGALEMENT ÊTRE OBSERVÉ, EN PARTICULIER CHEZ LES HISPANIQUES (61 %) ET LES AFRO-AMÉRICAINS (45 %) PAR RAPPORT AUX SUJETS DE RACE BLANCHE (41%) [2].

### ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence du LES a été estimée à 30-50 pour 100000 habitants, ce qui équivaut à environ 500000 patients en Europe et 250000 aux États-Unis [3, 4]. Une analyse publiée en 2017 a fourni des preuves que l'ascendance, la race et l'ethnie ont des impacts majeurs sur les manifestations cliniques et la gravité du LES [5]. L'incidence et la prévalence du LES sont plus élevées chez les patients asiatiques, hispaniques, et de race noire qui ont tendance à développer le lupus plus tôt et à avoir une maladie plus sévère et plus active, avec des lésions à long terme et une mortalité accrue, par rapport aux patients de race blanche [5]. Les disparités observées sont en grande partie liées à des différences génétiques et à des expositions à des facteurs environnements locaux. Le LES touche essentiellement les femmes (sex-ratio de 9/1) entre l'adolescence et la quatrième décennie d'âge. Il est rare chez l'homme et son pronostic est souvent péjoratif, en raison de la fréquence des manifestations viscérales graves.




## PHYSIOPATHOLOGIE COMPLEXE

La physiopathologie du LES est extrêmement complexe et loin d'être parfaitement connue. Classiquement, il est admis que la survenue d'un lupus est liée à la conjonction de facteurs génétiques (déficit en complément C1q, C2, ou C4, en récepteur du complément, polymorphisme du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) avec les HLA-A1, B8, et DR3), environnementaux (exposition aux rayons X, ultraviolets, au virus Epstein-Barr ou aux virus à ARN), hormonaux (prévalence féminine, rôle des œstrogènes), médicamenteux (bêtabloquants, isoniazide, D-pénicillamine) et/ou immunologiques (réaction cytotoxique des auto-anticorps dépendant du complément, réaction à complexe immun circulant) [1].

Les différents modèles animaux de lupus spontané (comme la souris New Zealand black (NZB)) ont montré que leur dénominateur commun était une hyperactivité intrinsèque des cellules B. Cette hyperactivité des lymphocytes B se caractérise in vitro par une activité auto-anticorps et une activité anti-haptène. La réponse au mitogène ou au stimulant des lymphocytes T est excessive. En revanche, l'activité immunitaire primaire des lymphocytes B est souvent défectueuse.

L'origine de l'hyperactivité des lymphocytes B est probablement mixte avec une hyperactivité intrinsèque et une hyperactivité en réponse à des sollicitations excessives du lymphocyte T conduite par l'antigène. Les lymphocytes B hyperactifs internalisent des auto-antigènes puis les présentent par le CMH aux lymphocytes T helper spécifiques d'auto-antigènes nucléaires (pouvant provenir d'une perte de régulation/éducation du thymus, encore appelée perte de la tolérance au soi). Les lymphocytes B n'étant plus contrôlés, ou trompés par une parenté antigénique entre auto-antigène et antigène extrinsèque, une surproduction d'anticorps dirigés contre des auto-antigènes est observée. Ces auto-anticorps pourraient avoir un rôle direct antigénique (comme les anticorps contre le récepteur de la N-méthyl-d-aspartate dans le neurolupus, les anti-Ro dans le lupus cutané ou les antiphospholipides dans les thromboses) ou indirecte par la formation de complexes immuns circulants et leur dépôt tissulaire [1].
Certains auto-anticorps vont « interagir » avec des antigènes différents de leur auto-antigène comme les anti-ADN anti-actine qui se complexent aux protéines α-actinine présentes dans les podocytes rénaux [6]. Du terrain génétique va dépendre la réponse de l'hôte à cette hyperactivité lymphocytaire B : taux de production d'anticorps, capacité d'épuration de l'excès d'anticorps par le système réticuloendothélial et rôle du complément dans l'élimination des complexes immuns circulants. L'activation du complément et la sécrétion de cytokines (IL10 et IFNγ) aboutissent à la réaction inflammatoire et à la libération de protéases à l'origine de la plupart des lésions tissulaires observées.
Au niveau génétique, l'augmentation majeure du risque de développer un lupus chez les jumeaux (RR 316) et même chez les apparentés est un argument décisif pour affirmer que la susceptibilité génétique a un poids important dans la physiopathologie du LES (héritabilité estimée à 43,9 %) [7]. Ces dernières années, les études de « séquençage à haut débit » ont permis de mettre en évidence chez les patients lupiques une association avec certains variants génétiques intervenant dans des voies moléculaires majeures de l'immunité innée et adaptative :
- Des altérations de la clairance et la régulation des acides nucléiques du soi
- Une réponse interféron (IFN) inadaptée
- Une altération de régulation de la présentation antigénique par les molécules CMH et un défaut de régulation de l'activation cellulaire (défaut de « balance activatrice/régulatrice ») menant à la production d'autoanticorps.
- Un défaut de réparation tissulaire entraînant des dommages tissulaires potentiellement irréversibles.

Il a été ainsi récemment mis en évidence que les individus ayant des anticorps antinucléaires positifs avaient significativement plus de risques de progresser vers un lupus clinique avéré s'ils avaient également une signature IFN ou s'ils avaient des antécédents familiaux de maladie auto-immune [8].

## DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION

L'hétérogénéité clinique et sérologique du LES constitue un vrai défi diagnostique. Les critères de classification offrent une orientation, mais la décision finale quant au diagnostic revient au clinicien. Il existe de nombreux critères de classification pour le LES, et tous ont des performances équivalentes.
Un effort multinational conjoint de l'ACR (American College of Rheumatology) et de l'EULAR (European League Against Rheumatism) a conduit à l'élaboration de nouveaux critères de classification pour le LES [9] (Tableau 1). Dix domaines hiérarchiques (sept cliniques et trois immunologiques), comprenant un total de 22 critères avec des pondérations distinctes, ont été identifiés avec l'exigence d'un score total de 10 ou plus pour qu'un patient réponde aux critères de classification du LES [9]. Ces critères ont permis de garder une sensibilité de 96 % (meilleure que les critères de l'ACR 1997 mais comparable aux critères SLICC - Systemic Lupus International Collaborating Clinics - de 2012) et d'améliorer la spécificité à 93 % (meilleure que les critères SLICC 2012 et comparable à ceux de l'ACR 1997) [9].
Il n'est pas surprenant que les anticorps anti-nucléaires soient le principal biomarqueur et critère d'entrée dans la classification EULAR/ACR du LES.

**Tableau 1 : Nouveaux critères EULAR/ACR de classification du LES**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Anticorps antinucléaires ≥ 1/80 | | | | | | | | |
| Néphrite | Classe III/IV | 10 | Peau | Lupus cutané aigu | 6 | Hématologique | Anémie hémolytique auto-immune | 4 |
| | Classe II/V | 8 | | Lupus cutané chronique/ Lupus discoïde | 4 | | Thrombopénie | 4 |
| | Protéinurie > 0,5 g/24 h | 4 | | Ulcérations buccales | 2 | | Leucopénie | 3 |
| Anticorps | Anti-Sm | 6 | | Alopécie | 2 | C3/C4 | C3 ET C4 bas | 4 |
| | Anti-DNA db | 6 | | Crises convulsives | 5 | | C 3 OU C4 bas | 3 |
| Sérite | Péricardite | 6 | SNC | Psychose | 3 | * | Fièvre inexpliquée | 2 |
| | Pleurésie | 5 | | Tableau délirant | 2 | * | Anticardiolipides/Anti-B2Gp1 | 2 |
| | | | * | Arthrite | 6 | | | |

## PRONOSTIC

En dépit de l'amélioration des stratégies diagnostiques et thérapeutiques dans le LES ces deux dernières décennies, le bénéfice en termes de mortalité liée au lupus n'est pas connu à l'heure actuelle. En revanche, il existe des différences entre les continents avec un taux de mortalité significativement plus élevé en Afrique en comparaison à l'Europe (p = 0,004). On notait également une augmentation importante de la mortalité liée au LES en Afrique à travers les années.

L'absence d'amélioration de la mortalité dans les pays développés au cours des dernières décennies est particulièrement préoccupant [10]. La probabilité globale de survie est de 95 % 5 ans après le diagnostic, de 91 % après 10 ans, de 85 % après 15 ans et de 78 % après 20 ans [11]. Le décès au début de l'évolution de la maladie est souvent attribué à la maladie active et à l'infection, tandis que la mortalité ultérieure est souvent due aux effets secondaires de la corticothérapie et aux maladies cardiovasculaires. Au moins 10% des patients atteints de néphropathie lupique évolueront vers une insuffisance rénale terminale [12], avec une augmentation spectaculaire de la mortalité et un impact majeur sur la qualité de vie. Des rechutes surviennent chez presque 50 % des patients et, dans la plupart des études [13,14] seule la moitié des patients obtiennent une rémission rénale complète à 12 mois.

## SUIVI IMMUNOLOGIQUE

L'un des principaux inconvénients liés à l'utilisation des paramètres immunologiques « classiques » (anti-ADN natif, C3, C4 et CH50) dans le suivi du LES est la faible valeur prédictive de ces derniers pour la poussée lupique et surtout leur manque de spécificité pour l'atteinte rénale glomérulaire. D'autres marqueurs, dits « modernes » ont été proposés, tels que les anticorps anti-C1q. Ce dernier constitue un marqueur potentiel d'évolutivité de la GNL. Il présente une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité pour une poussée rénale que l'anti-ADN natif, qui constitue plutôt un marqueur de l'activité globale de la maladie. Les fractions C3 et C4 du complément, de même le MAC soluble, ne sont pas corrélés à l'activité de la maladie chez les patients lupiques sans atteinte rénale [15].

## STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Les stratégies de prise en charge doivent être personnalisées en fonction de l'organe atteint, en plus des approches thérapeutiques générales recommandées dans le LES. Le principe du traitement ciblé doit être appliqué dans la prise en charge du LES. Cette approche nécessite une définition précise des objectifs thérapeutiques, qu'il s'agisse d'une rémission ou d'un état de faible activité de la maladie. La rémission, un concept très débattu dans le LES, surtout pour l'atteinte rénale et l'activité globale de la maladie, peut être considérée en cas de quiescence clinique et sérologique de la maladie [16]. Pour l'activité globale de la maladie, qui reflète souvent l'atteinte de plusieurs organes avec de nombreuses anomalies sérologiques, des scores composites sont souvent utilisés, à l'instar du BILAG (British Isles Lupus Assessment Group), du SLEDAI (SLE Disease Activity Index), du ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measure), et du PGA (Physician Global Assessment). La rémission clinique globale devait être caractérisée par une activité de la maladie nulle ou faible en utilisant les scores composites (score SLEDAI à 0, score BILAG 2004 à D et E uniquement, score ECLAM à 0 et score PGA de 0-5 ou moins), tandis que la rémission complète nécessite également des sérologies négatives [17].

Le traitement de fond du LES repose sur l'utilisation d'hydroxychloroquine, dont les propriétés anti-inflammatoires exercent un effet préventif sur les rechutes et permettent un contrôle de la maladie au long cours.
Le traitement des poussées doit être adapté à leur gravité et aux organes atteints. Il se base sur l'utilisation, seuls ou en association, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.

La maladie et la prise de traitements au long cours pouvant avoir des conséquences sur la vie au quotidien, le patient doit respecter une hygiène de vie stricte (régime alimentaire, arrêt du tabac, pratique d'une activité sportive dans les phases de rémission, protection vis-à-vis du soleil).
Les patients lupiques sont souvent traités de manière prolongée par immunosuppresseurs après l'obtention de la rémission, afin d'éviter les rechutes et ainsi les séquelles lésionnelles. Les données sur le risque de poussée lupique après arrêt du traitement sont en effet peu nombreuses.
Le traitement de fond du LES repose sur l'utilisation d'hydroxychloroquine, dont les propriétés anti-inflammatoires exercent un effet préventif sur les rechutes et permettent un contrôle de la maladie au long cours.

Le traitement des poussées doit être adapté à leur gravité et aux organes atteints. Il se base sur l'utilisation, seuls ou en association, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.

## CONCLUSION

Malgré les progrès thérapeutiques, le LES continue à être associé à de mauvais résultats. La nature hétérogène, récurrente et rémittente de la maladie, les toxicités des schémas thérapeutiques actuels, et la mortalité inchangée (malgré les progrès thérapeutiques), impose la recherche de nouveaux médicaments efficaces et ciblés. Avec une meilleure compréhension de la pathogenèse du LES, il pourrait être possible de corréler les phénotypes moléculaires et les anomalies sérologiques avec des voies pro-inflammatoires distinctes, qui peuvent ensuite être concernées par des thérapies ciblées.

### Références :

1. Rahman A, Isenberg DA : Systemic lupus erythematosus. N Eng J Med 2008 ; 358 : 929-39.
2. Alarcó´n GS, Friedman AW, Straaton KV, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. LUpus in MInority populations: NAture vs. Nurture. Lupus. 1999;8:197-209. [PMID: 10342712]
3. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis 2008; 67: 195–205.
4. Lim SS, Drenkard C, McCune WJ, et al. Population-based lupus registries: advancing our epidemiologic understanding. Arthritis Rheum 2009; 61: 1462–66.
5. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2017; 56 (suppl 1): i67–77.
6. Mostoslavsky G, Fischel R, Yachimovich N, Yarkoni Y, Rosenmann E, Monestier M, Baniyash M, Eilat D : Lupus anti-DNA autoantibodies cross-react with a glomerular structural protein: a case for tissue injury by molecular mimicry. Eur J Immunol 2001 ; 31 : 1221-7.
7. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH, et al. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. JAMA Intern Med 2015;175:1518-26.
8. Md Yusof MY, Psarras A, El-Sherbiny YM, Hensor EMA, Dutton K, Ul-Hassan S, et al. Prediction of autoimmune connective tissue disease in an at-risk cohort: prognostic value of a novel two-score system for interferon status. Ann Rheum Dis 2018;77:1432-9.
9. Aringer M, Costenbader KH, Daikh DI, et al. 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis
10. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev 2004; 3: 423–53.
11. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. Medicine (Baltimore) 2006; 85: 147–56.
12. Hanly JG, O'Keeffe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. Rheumatology 2016; 55: 252–62.
13. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res 2012; 64: 797–808.
14. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. Ann Rheum Dis 2010; 69: 2074–82.
15. Tahiat A, Djenouhat K, Boucelma M, Haddoum F, Salah SS, Aitkaci A, Abbadi MC. Suivi immunologique du lupus érythémateux systémique: quels marqueurs pour quel lupus? Rev Med Int 2013, 34,Suppl 1 :A71-A72
16. van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). Ann Rheum Dis 2017; 76: 554–61.
17. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. Lancet. 2019 Jun 8;393(10188):2332-2343.

kaliSil

**KALISIL est une solution performante de gestion d'activités des laboratoires d'analyses médicales**

kaliLab

**KALILAB est un système de gestion de la qualité auprès des laboratoires d'analyses médicales**

SOMADIAG
Le spécialiste des laboratoires

# LA MALADIE DE BEHÇET
## (UN EXEMPLE DE MALADIE AUTO-INFLAMMATOIRE)

**Mr. Moukadim MOSTAFA**
Président de l'Association
des Malades et Handicapés de Behçet

CETTE PATHOLOGIE AUTO-IMMUNE, A ÉTÉ DÉCRITE SOUS FORME D'UNE TRIADE : APHTOSE BUCCALE, APHTOSE GÉNITALE ET UVÉITE. ELLE DOIT SON NOM À UN DERMATOLOGUE TURC HULUCI BEHÇET QUI L'A DÉCRITE EN 1937.
LA MALADIE DE BEHÇET EST UNE VASCULARITE MULTISYSTEMIQUE D'ORIGINE INCONNUE. ELLE SE MANIFESTE ESSENTIELLEMENT PAR DES SIGNES MUQUEUX (APHTES BUCCAUX, APHTES GÉNITAUX) ET CUTANÉS (FOLLICULITE NÉCROTIQUE, ÉRYTHÈME NOUEUX) AINSI QUE PAR DES MANIFESTATIONS SYSTÉMIQUES NOTAMMENT OCULAIRES (UVÉITE, VASCULARITÉ RÉTINIENNE), NEUROLOGIQUES ( ENCÉPHALOMYÉLITE, MÉNINGITE, HYPERTENSION INTRACRÂNIENNE) ET VASCULAIRES (THROMBOSES, ANÉVRYSMES), LE TUBE DIGESTIF PEUT ÉGALEMENT ÊTRE INFLAMMÉ..

Les handicaps qui peuvent en résulter sont surtout dus à l'atteinte neurologique et à celle des yeux, dont le pronostic est sévère. La maladie peut dans de rares cas être mortelle (5% environ) en raison de l'atteinte des vaisseaux, du système nerveux ou d'une infection. Cette maladie semble avoir une composante génétique. Plus précisément, une personne qui a un parent proche atteint de la maladie de Behçet sera à risque accru de développer la maladie.
Sa définition repose sur des critères cliniques. L'atteinte thrombotique veineuse de la maladie de Behçet est de nature inflammatoire. Elle justifie le recours à un traitement anti-inflammatoire par corticoïdes par voie systémique et éventuellement un immunosuppresseur (azathioprine, cyclophosphamide) ou un immunomodulateur (anti-TNFα), ainsi qu'un recours à un centre expert. Le suivi de la maladie deverait être assurer par un médecin interniste ou rhumatologue, en lien avec le médecin traitant. En fonction des atteintes, les patients peuvent aussi être suivis par un ophtalmologue, un dermatologue, un neurologue...

جمعية مرضى ومعاقي داء بهجت

**ASSOCIATION DES MALADES ET HANDICAPES DE BEHCET**

## CRITÈRES DE LA MALADIE DE BEHÇET

-Critères majeur : Aphtose buccale survenue au moins à 3 reprises et observée par un clinicien

Autres critères :
1- Aphtose génitale
2- Uvéite ou vascularite retienne
3-Erythème noueux, rash pustuleux ou folliculite nécrotique
4-Hypersensibilité aux points de piqure (objective par un pathergy test avec solutions saline , lu à 48 heures)

## POURQUOI L'ASSOCIATION DES MALADES ET HANDICAPÉS DE BEHÇET

- La maladie de behçet est une maladie unique et singulière
- L'association a été crée le 14 juillet 2000, et c'est une association nationale qui vise l'intérêt général.
- L'association a pour but d'aider la médecine en coopérant aux études pour mieux comprendre la cause de la maladie et la mieux traiter.
- L'association a pour but d'informer, d'orienter de Soutenir et de regrouper les maladies de behçet.
- Nos actions s'adressent à toute la population, mais nous insistons particulièrement sur les milieux scolaires.

Ainsi, nous avons organisé des séances de sensibilisation dans plusieurs collèges, lycées et facultés pour expliquer aux élèves et aux étudiants les symptômes de la maladie de Behçet et les inciter à consulter un médecin en cas de suspicion de la maladie.
- Mais sans le soutien des medias, la portée de nos actions reste limitée, surtout pour la sensibilisation du grand public.
- Comment améliorer la qualité de vie des patients ?

Tout d'abord, en leur facilitant l'accès aux soins et aux médicaments. Il faut savoir que la majorité des malades au Maroc sont démunis et ont beaucoup de mal à effectuer les examens permettant de suivre l'évolution de la maladie. Certains abandonnent le traitement faute de moyens et s'exposent aux complications handicapantes voir fatales.
La rupture de certains médicaments vitaux est une autre problématique à laquelle il faudrait remédier car elle compromet grandement la prise en charge globale des personnes malades.

Nous avons constate ces dernières années une amélioration des connaissances sur la maladie dans certaines grandes villes, notamment à Casablanca et à Fès, où notre Association a créé antenne. Grâce aux efforts de sensibilisation.

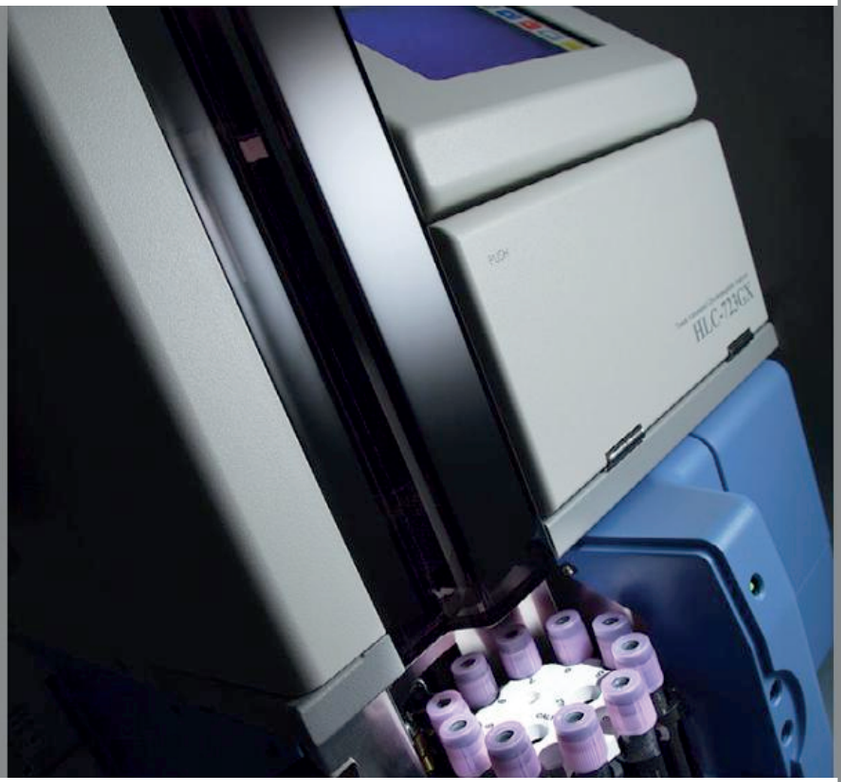
Mais dans les autres régions du Royaume, cette pathologie, comme beaucoup d'autres maladies de système est largement méconnue chez la population générale.

L'un des problèmes majeurs que rencontrent les malades est le retard de diagnostic qui complique grandement la prise en charge globale de la maladie. Car, en l'absence de traitement, les personnes malades sont exposées au risque de développer des complications parfois très graves, à savoir la cécité, les méningites et les méningo-encéphalites. Les atteintes vasculaires sont d'autres complications qui peuvent, dans certains cas, engager le pronostic vital du patient et elles demeurent la principale cause de décès chez les personnes souffrant de la maladie de Behçet.

TOSOH

# GX

## LA PERFORMANCE DE **L'HbA1c** AUTOMATISÉE



### PRÉCISION

Détermination immédiate du dosage de l'HbA1c stable, avec un CV inférieur à 1%.

### RAPIDITÉ

Résultat du dosage de l'HbA1c stable avec détection des variants de l'hémoglobine en 2,2 minutes.
Temps d'attente avant l'obtention du premier résultat : 6,6 minutes

### SIMPLICITÉ DE FONCTIONNEMENT

Grâce au dispositif de perçage du bouchon, à l'identification positive de l'échantillon et à la maintenance automatisée, le GX est un chef-d'œuvre de simplicité.

### ABSENCE D'INTERFÉRENCES

Les résultats de l'HbA1c ne sont pas affectés en présence des variants d'hémoglobine les plus communs, l'HbF ou les dérivés de l'hémoglobine tels que l'hémoglobine labile et l'hémoglobine carbamylée ou acetylée.

www.somadiag.com

# SOUFFLE SPIRITUEL

## LES TROIS COMPOSANTES DE L'ÊTRE HUMAIN

**Dr. Younes TAOUFIK**
Chirurgien pédiatre
Enseignant universitaire
Conférencier international et chercheur en spiritualité et études islamiques

L'HOMME EST UNE CRÉATURE EXCEPTIONNELLE GRÂCE AUX CARACTÉRISTIQUES FABULEUSES QUE DIEU EXALTÉ SOIT-IL LUI A OFFERT. CES DERNIÈRES LUI PERMETTRONT D'ENTAMER SON MAGNIFIQUE VOYAGE SUR TERRE ET QUI N'EST AUTRE QUE SA PROPRE QUÊTE SPIRITUELLE.

L'ÊTRE HUMAIN VA CHEMINER DONC AVEC LES TROIS COMPOSANTES QUI LE CONSTITUENT ET CE SERA L'OBJECTIF DE NOTRE DISCUSSION AUJOURD'HUI.

### VIE TERRESTRE ET CORPS ARGILEUX

Cette première composante de l'être humain a été citée plusieurs fois dans les livres de Dieu : l'ancien et nouveau testament. Il en est de même dans le dernier testament qui n'est autre que le Saint Coran « *Nous avons certes créé l'Homme d'un extrait d'argile* » (les croyants (12))

Et on retrouve aussi « *Et parmi ses signes, Il vous a créé de terre, puis vous voilà des hommes qui se dispersent (dans le monde)* » (les Romains (20))

C'est cette première composante argileuse qui nous rattache à tout ce qui est terrestre et matériel.

Elle est aussi à l'origine de notre caractère bestial qui ne pense qu'à ses propres plaisirs et à sa propre satisfaction. Si jamais cette composante prend le dessus, alors l'être humain se retrouvera en train de courir comme un animal derrière ses caprices, ses envies et ses désirs licites ou illicites.

## L'ÂME SACRÉE

Quand Dieu exalté soit-Il créa l'Homme avec Ses propres mains, Il le laissa corps d'argile pendant quarante ans avant de souffler en lui de Son âme (Ibn Katir le début et la fin p 202). Le souffle divin a eu lieu dans le monde céleste, le monde angélique, le monde des lumières divines.

Et c'est avec cette deuxième composante qui est l'âme que l'Homme peut retourner vers ses origines célestes et effectuer cette ascension spirituelle tout en vivant sur terre. Ceci sera possible à travers la purification du cœur et de l'âme par le biais d'un cheminement spirituel qui va nous permettre d'accomplir et de vivre notre propre expérience spirituelle.

L'égo facilite ou gêne le cheminement spirituel :
L'égo est :
- Une créature spéciale.
- De nature, pleine d'orgueil, d'envies et de désirs licites ou illicites.
- Tout le temps à la recherche du pouvoir, de la suprématie et de l'éternité.
- Un véritable test pour l'être humain par rapport à son cheminement spirituel.

Déjà, avec le conflit qui existe entre la force emprisonnante du corps et l'âme qui est prisonnière à l'intérieur, l'empêchant ainsi de s'élever vers les hauteurs, vers ses origines célestes, s'ajoute en plus la force de l'égo qui rend cet emprisonnement encore plus difficile.

**La bonne nouvelle : L'égo peut être éduqué**

Dieu exalté soit – Il dit : « *Et par l'égo et Celui qui l'a harmonieusement façonné, et lui a alors inspiré son immoralité, de même que sa piété. A réussi, certes celui qui le purifie. Et est perdu, certes, celui qui le corrompt* » Le Soleil : 7-10.

C'est nous donc qui devrions choisir quel côté nourrir pour profiter de ce magnifique voyage sur terre.
Une formule qui regroupe un peu de tout ce qui est matériel pour permettre au corps de subvenir à ses besoins, et beaucoup de spiritualité fera bien l'affaire.

**L'égo tout au long de son éducation**

Ibn Al Kayim Que Dieu l'accepte dans sa miséricorde rapporte dans son livre « MADARIJE ASSALIKINE » que l'égo durant son éducation passe par trois étapes :
**1-** L'égo instigateur au mal : purement matériel, bestial, plein d'envies et de caprices. Ce type d'égo aide le corps matériel à bien maintenir l'âme emprisonnée.
**2-** L'égo qui blâme : Dans ce cas, l'égo commence à goutter de la nourriture spirituelle et laisse de temps à autre l'âme se détacher de l'emprise du corps.
**3-** L'égo apaisé : C'est un égo qui a bénéficié d'une bonne éducation spirituelle, et est devenu un véritable facilitateur pour l'âme. « *O, Ego apaisé, retourne vers ton Seigneur, satisfait et agrée, entre donc parmi Mes serviteurs, et entre dans Mon Paradis* » Al fajr : 27-30.

# LA COVID-19 DANS UN CONTEXTE AUTO-IMMUN

## (MALADIES AUTO-IMMUNES ET AUTO-INFLAMMATOIRES)

**Dr. Brahim TAKOURT**
Enseignant à l'Université Mohamed VI des Sciences de la Santé.
Consultant scientifique : Somadiag Academy

LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES AUTO-IMMUNES (MAI) ET AUTO-INFLAMMATOIRES PRÉSENTENT CLASSIQUEMENT UN RISQUE ACCRU D'INFECTIONS, QUI EST ATTRIBUÉ À LA MALADIE EN ELLE-MÊME, MAIS AUSSI AUX TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS (IS) ET AUX COMORBIDITÉS. DURANT L'ÉPIDÉMIE COVID-19, L'ATTITUDE À ADOPTER PAR RAPPORT À CES MALADIES ET À LEUR TRAITEMENT RESTE INCERTAINE. LES DONNÉES CONCERNANT LES MALADIES AUTO-IMMUNES (MAI) ET L'IMMUNOSUPPRESSION (IS) DANS LE CONTEXTE DU COVID-19 RESTENT TRÈS LIMITÉES.

Les MAI ainsi que l'IS sont traditionnellement associées à un risque augmenté d'infection sévère, avec des évolutions compliquées rapportées par exemple lors de certains infections virales (grippe saisonnière) Néanmoins, ni MAI ni traitements IS n'ont été jusqu'à présent rapportés comme facteur de mauvais pronostic dans le cadre de COVID-19 ni comme facteur de risque. . Chez les patients avec MAI, l'utilisation au long cours d'une IS pourrait d'une part favoriser la propagation du virus dans l'organisme en raison d'un contrôle immunitaire bridé, mais à l'inverse pourrait limiter une stimulation excessive du système immunitaire, tenue responsable des complications sévères pulmonaires. Les données physiopathologiques actuellement à disposition restent insuffisantes pour décrire le risque/bénéfice avéré d'une IS au long cours.

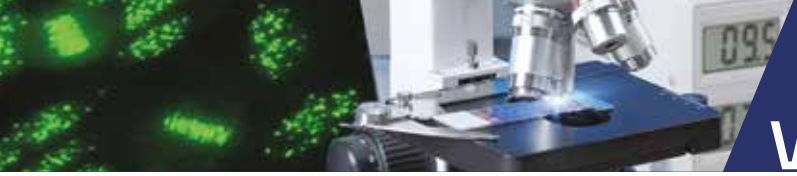
Les antipaludéens de synthèse (notamment l'hydroxychloroquine et la chloroquine) étaient utilisés depuis des décennies dans le traitement de MAI et se sont avérés particulièrement précieux dans le lupus érythémateux systémique (LES). Dans le cadre de la pandémie actuelle, ils suscitent un intérêt considérable en raison de leur effet anti-inflammatoire ainsi que de leur potentiel effet antiviral démontré dans le cadre d'études in vitro sur le SARS-CoV et le SARS-CoV-2. L'effet antiviral serait attribué d'une part à l'augmentation du pH endosomiale, perturbant ainsi le processus d'internalisation et de réplication virale intracellulaire, et d'autre part à l'inhibition de la glycosylation de l'ECA2, essentielle à la pénétration du virus dans la cellule.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun travail scientifique concluant que la survenue de COVID 19 sur les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires favoriserait l'aggravation ou la reprise de l'activité de la maladie. Par contre l'impact de COVID 19 sur les lésions préexistantes pouvant compliquées les maladies auto-immunes et auto-inflammatoire. Certains aspects physiopathogéniques de COVID 19 sont similaires à ceux des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires bien que les facteurs étiologiques soient différents : SARS COV 2 pour COVID 19, auto-antigènes pour les maladies auto-immunes, dérégulation du système immunitaire innée pour les maladies auto-inflammatoires. Les manifestations cliniques de COVID 19 mimant celles des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires sont nombreuses et diverses. La susceptibilité des malades souffrant de maladies auto-immunes et auto-inflammatoires à faire la COVID 19 n'est pas bien élucidée et l'aggravation des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires par l'infection à SARS COV 2 n'est pas encore démontrée, le traitement immunosuppresseurs n'est pas un facteur de susceptibilité et/ou de progression vers les formes graves du COVID 19.

Au vu de ces considérations, durant la pandémie actuelle il est recommandé aux patients atteints de MAI de respecter les mesures de protections individuelles adressées à l'ensemble de la population, et de ne pas interrompre ou réduire les traitements immunosuppresseurs, à moins que ceci soit jugé nécessaire par leur médecin traitant.

### Référence :

1- ALICE HORISBERGER et al .Maladies autoimmunes dans le contexte de la pandémie COVID-19. Rev Med Suisse 2020 ; 16 : 827-30
2- Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2008;35(3):387-93.
3- Tektonidou MG, Wang Z, Dasgupta A, Ward MM. Burden of Serious Infections in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A National Population-Based Study, 1996-2011. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67(8):1078-85.
4- Chang CC, Chang YS, Chen WS, Chen YH, Chen JH. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. Sci Rep. 2016;6:37817.
5- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020;368:m1091.
6- 5 Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virol J. 2005;2:69.
7- Keita K et al. Auto-immune and auto-inflammatory diseases in the context of the COVID 19 pandemic: A literature review. Health Sci. Dis: Vol 23 (4) April2022 pp97-105





# LA PROBLÉMATIQUE DES DÉCHETS DES ACTIVITÉS DE SOINS LIÉS À LA COVID-19

**Dr. Brahim TAKOURT**
Enseignant à l'Université Mohamed VI des Sciences de la Santé.
Consultant scientifique : Somadiag Academy

LA PANDÉMIE DE COVID-19 A GÉNÉRÉ DE NOMBREUX DÉGÂTS À SAVOIR : DES DÉCÈS, DES SÉQUELLES LIÉES AUX FORMES LONGUES DE LA MALADIE, DES TENSIONS HOSPITALIÈRES, AINSI QU'UNE IMPRESSIONNANTES ACCUMULATION DES DÉCHETS LIÉS À CETTE PATHOLOGIE (BLOUSES, MASQUES, KIT DE TESTS ...).

Les déchets d'activités de soins (DAS) issus des activités de diagnostic, de suivi et de traitement préventif, curatif ou palliatif durant cette pandémie ; représentent des enjeux sanitaires et écologiques envahissant l'atmosphère. En plus d'avoir atteint des centaines de millier de personnes et engendré des milliers de décès dans le monde, cette pandémie devient aussi délétère sur le plan environnemental, en conduisant à une surproduction de déchets d'activité de soins à risque infectieux (DASRI).

Plusieurs questions se posent sur la gestion des DAS non perforants comme les équipements de protection individuels (EPI), le linge à usage unique, ainsi que sur la valorisation de la matière plastique des masques jetables, sans oublier les masques des professionnels des déchets.

Cette pandémie a généré et génère encore des milliers tonnes de déchets de kits (déchets non infectieux principalement du plastique et des milliers de litres de déchets chimiques), en plus des tests de diagnostiques, des milliaires de doses de vaccin ont été administrées, produisant des milliers de tonnes de déchets supplémentaires (seringues, aiguilles ...). Cette situation a obligé le monde à revoir sa stratégie de traitement des déchets d'une manière globale en installant de nouvelles recommandations pour de meilleures pratiques de gestion des déchets. Parmi ces recommandations figurent :

- l'utilisation d'emballage et des moyens d'expédition écologiques, d'EPI (gants et masques médicaux) sûrs et réutilisables et de matériaux recyclables ou biodégradable
- L'investissement dans les technologies de traitement des déchets sans incinération, comme les autoclaves
- La logistique inverse pour faciliter le traitement centralisé et les investissements dans le secteur du recyclage pour que les matériaux, comme les plastiques, puissent être réutilisés.

Selon les spécialistes de l'OMS, peu d'attention et mois de ressources ont été consacrées à la gestion sûre et durable des déchets d'activités liées à la COVID-19. L'utilisation de matériel recyclable ou biodégradable et l'investissement dans les technologies de traitement des déchets sans incinération sont à encourager. Aujourd'hui peu de pays sont dotés de moyens et de ressources nécessaires pour assurer la sélection et le tri des déchets. Cette situation expose potentiellement les acteurs de la santé à des piqûres d'aiguille accidentelles, à des brûlures et à des infections graves, de même pour les populations à proximité des sites d'enfouissement et d'élimination des déchets mal gérés, en raison de la pollution de l'air, de la mauvaise qualité de l'eau et de la présence de porteurs des maladies.

Devant cette situation l'OMS lance un appel d'urgence, pour un changement systémique sur la façon de gérer les déchets de soins en générale ainsi que ceux liés à la covid-19. Il est d'extrême importance que les investissements en faveur de la santé doivent tenir compte des conséquences environnementales et climatiques et il faut exiger de plus en plus du secteur de la santé qu'il réduise son empreinte carbone et limite la quantité de déchets mis en décharge, notamment en raison de la grande inquiétude suscitée par la prolifération des déchets plastiques et leur impact sur l'eau, les systèmes alimentaires et la santé des personnes et des écosystèmes.

**Références :**

- Organisation mondiale de la Santé. Les tonnes de déchets des activités de soins liées à la COVID-19 montrent qu'il est urgent d'améliorer les systèmes de gestion des déchets. https://www.who.int, 01-02-2022
- La dépêche. Tris des déchets médicaux... quand la pandémie de covid-19 pollue. https://www.ladepeche.fr, 01-02-2022.
- Haut Conseil de la santé publique. Covid-19 : gestion des déchets d'activités de soins. https://www. Hcsp.fr, 01-12-2020.
- Les Echos. Covid : l'OMS s'inquiète de la quantité colossale de déchets médicaux. https://www.lesechos.fr, 15-03-2022.
- Fabien SQUINAZI. Gestion des déchets d'activités de soins dans le conteste de l'épidémie de COVID-19. https://www.techniques-ingenieur.fr, 10-12-2021.
- webLex. Coonavirus (COVID-19) : l'elimination des déchets de soins médicaux. https://www. Weblex-actualite.1/-04-2020.

# Test rapide NADAL COVID-19Ag

Test rapide pour la détection des antigènes viraux du SARS-CoV-2
par prélèvements nasopharyngés ou oropharyngés

## CARACTÉRISTIQUES DU TEST

- Haute spécificité
- Très sensible
- Facile à utiliser
- Résultats de test rapides et fiables en seulement 15 minutes
- Les tests peuvent être effectués à l'aide d'échantillons naso et oropharyngés
- Peut être conservé à température ambiante
- Tous les éléments de test - y compris les cotons-tiges stériles - sont inclus
- Aucune réactivité croisée avec les coronavirus humains pathogènes (tels que hCoV 229E, HKU1, NL63 et OC43) ou les virus de la grippe (tels que la grippe A / B)
- Sensibilité 97,53% (Ct 20-30)
- Spécificité > 99,9%

**DÉTECTION DU VARIANT OMICRON BA.5**
**PAR LES TESTS COVID-19 Ag DE NAL VON MINDEN GMBH**

# GSD NovaLisa® SARS-CoV-2 (COVID-19) IgG quantitatives (96 tests)

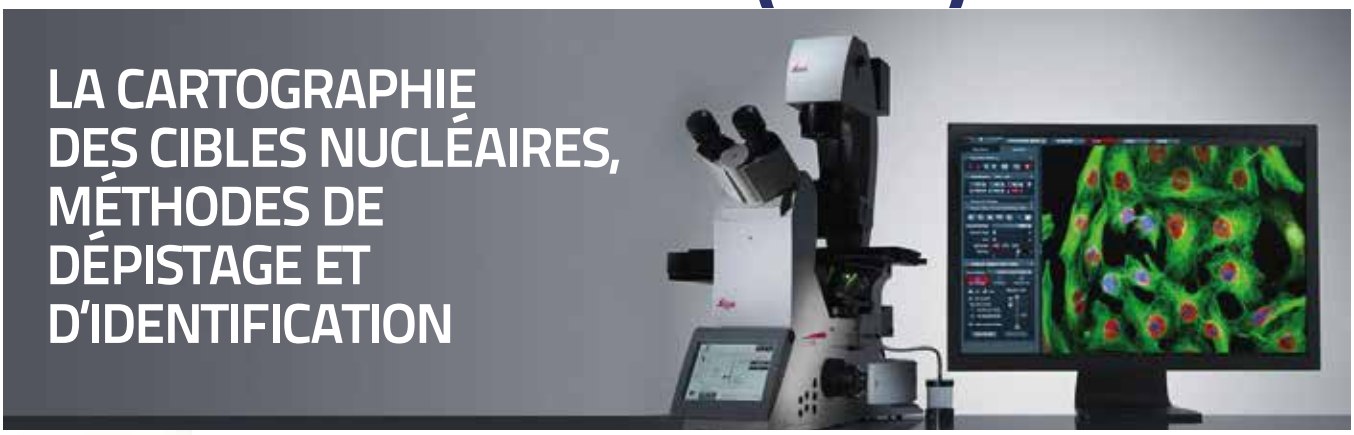
## CARACTÉRISTIQUES TECHNIQUES :

- Détermination quantitative des anticorps dirigés contre la protéine du pic (S) du SRAS-CoV-2
- Antigène du pic du SRAS-CoV-2 trimérique
- **Destiné à aider à évaluer le statut immunitaire des patients et à déterminer l'efficacité du vaccin**
- Les calibrateurs sont corrélés aux premiers standards internationaux de l'OMS pour le SRAS -CoV-2
- Sensibilité et spécificité diagnostiques de 99,94% et 99,49% respectivement
- Validé pour les échantillons de sérum, plasma et piqûre au doigt (sérum de sang capillaire)
- CE-IVD

20 ans
SOMADIAG
LE SPÉCIALISTE DES LABORATOIRES

# LES ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES (AAN) :

## LA CARTOGRAPHIE DES CIBLES NUCLÉAIRES, MÉTHODES DE DÉPISTAGE ET D'IDENTIFICATION



**Dr. CHNAOU Khalid**
Résidant en Biologie Médicale CHU Ibn Rochd.
Doctorant en sciences de médicament.

LES AAN SONT DES AUTOANTICORPS (IMMUNOGLOBULINES SPÉCIFIQUES) QUI PRENNENT COMME CIBLES ANTIGÉNIQUES LES DIFFÉRENTS CONSTITUANTS CELLULAIRES. CE GROUPE HÉTÉROGÈNE D'AUTOANTICORPS EST ÉLARGI POUR LES DIFFÉRENTES STRUCTURES CELLULAIRES AUTRES QUE NUCLÉAIRES À SAVOIR LES CIBLES MEMBRANAIRES (NOYAU) MAIS AUSSI LES CIBLES CYTOPLASMIQUES. DEVANT TOUTES SUSPICIONS DE MALADIES AUTO-IMMUNES OU CONNECTIVITES LA DEMANDE PAR LE CLINICIEN DANS UN PREMIER TEMPS D'UNE RECHERCHE DE CES AAN PERMET D'AVOIR CUMULÉ ASSEZ D'ARGUMENTS POUR BIEN HIÉRARCHISER LA SUITE DES INVESTIGATIONS PERTINENTES PERMETTANT DE POSER LE BON DIAGNOSTIC. AU NIVEAU DU LABORATOIRE, LA DÉMARCHE DIAGNOSTIC S'ARTICULE SUR DEUX ÉTAPES : DONT LA PREMIÈRE EST DITE DE DÉPISTAGE PAR LA MISE EN ÉVIDENCE DE LA PRÉSENCE DE CES FAMEUX AAN, LA DEUXIÈME ÉTAPE QUI EST L'IDENTIFICATION DU OU DES TYPES D'AUTOANTICORPS EN CAS DE POSITIVITÉ DU TEST DE DÉPISTAGE, CEPENDANT DANS LES CAS CLINIQUES ÉVOCATEURS ON PEUT ESSAYER D'IDENTIFIER CES AAN MÊME DANS LE CAS D'UN DÉPISTAGE NÉGATIF.

LA CONNAISSANCE DES CIBLES POTENTIELLES DE CES AAN PAR LE BIOLOGISTE LUI PERMETTRA DE BIEN S'ORIENTER PAR LES ASPECTS DE FLUORESCENCE SUR LAMES ET PAR LE CONTEXTE CLINIQUE MOTIVANT LA PRESCRIPTION MÉDICALE POUR ÉTABLIR UNE APPROCHE RATIONNELLE AU COURS DE L'ÉTAPE D'IDENTIFICATION DE CES AAN.

### I. LA CARTOGRAPHIE DES CIBLES NUCLÉAIRES :

Les AAN regroupent une famille hétérogène d'anticorps qui peuvent prendre comme cible toute structure cellulaire ayant un caractère antigénique : noyau, organite cytoplasmique (mitochondrie), membrane nucléaire. Les auto-anticorps anti-nucléaires sont dirigés contre les antigènes du noyau cellulaire. Ces auto-antigènes sont nommés d'après leurs caractéristiques biochimiques (ADN, histones, ribonucléoprotéines : RNP), la maladie associée à l'auto-anticorps correspondant (SS-A, SS-B : syndrome de Sjögren, antigènes A et B ; PM-Scl : polymyosite, sclérose systémique progressive) ou, parfois, chez le patient chez qui l'anticorps correspondant a été détecté pour la première fois (Sm « Smith », Jo « John », Ro, La).

**a- Les principales cibles des AAN au niveau nucléaire :**

**1 –** La membrane nucléaire : formée de deux feuillets qui fusionnent par des endroits formant ainsi des pores nucléaires qui présentent le contact de continuité entre le nucléoplasme et le cytoplasme, dans cette zone on trouve deux cibles des AAN : une glycoprotéine gp120 (210kDa) au niveau du pore, et une autre protéine au niveau du feuillet interne de la membrane nucléaire appelée Lamine (Lamine A, B et C).

**2-**La chromatine : la cible pourra être l'ADN natif double brin (ADNdb) ou simple brin, ainsi les autres constituants annexes (histones, nucléosomes). Les protéines du centromère ou du kinétochore (site de fixation des chromatides aux fibres du fuseau mitotique) sont des cibles potentielles pour les AAN (CENP A, CENP B, CENP C sont les plus couramment recherchées).

**3-** Le Nucléole : c'est une structure riche en ARN et lieu de synthèse des ribosomes avec une omniprésence des protéines régulatrices qui peuvent présenter une cible des AAN par exemple : ARN polymérase I, topo-isomérase, nucléoplasmine.

**4-** Le Nucléoplasme : c'est la fraction soluble du noyau contenant la chromatine et divers ARN de faible poids moléculaire et riche en Uridine, d'où l'appellation smal nuclear RNA (snRNA) et numérotés de 1 à 10 avec le préfixe U, à ces structures sont associées d'autres protéines ; les plus fréquemment identifiés sont les antigènes Sm et U1-RNP.

**b- Les principales cibles des AAN au niveau cytoplasmique :**

On peut citer les mitochondries, ribosomes, lysosomes, le réticulum endoplasmique, l'appareil de golgi, mais aussi de nombreuses protéines à activité enzymatique ou non, liées ou non à de l'ARN pour former des RNP appelées human cytoplasmic ribonucleoprotein (hYRNP). Certaines structures cytoplasmiques sont issues du noyau comme les ARN de transfert (ARNt) et les enzymes qui leur sont associées (synthétase). L'histidyl-ARNt synthétase ou Jo1 est la plus connue et recherchée. Les éléments du cytosquelette (actine, vimentine, tubuline, cytokératines, etc.) pour être considéré comme cibles aussi.

**c- Autres cibles des AAN cycle cellulaire dépendant :**

Ne sont décelables qu'au cours de la mitose. C'est le cas par exemple du (PCNA) proliferating cell nuclear antigen dont l'expression est corrélée à la synthèse d'ADN ; il est identifié comme une protéine auxiliaire de l'ADN polymérase delta. D'autres sont liées à l'appareil mitotique, principalement constitué de trois structures : Les centrioles, les centromères, et le fuseau mitotique. Parmi les antigènes liés au fuseau mitotique, les plus représentés sont les nuclear mitotic apparatus (NUMA), d'autres sont liées à la formation de la plaque équatoriale tels que les centromères et les mitotic spindle antigen (MSA). A noter que dès la prophase, la membrane nucléaire disparait, pour ne se reconstituer qu'en fin de télophase.

## II. LES MÉTHODES DE DÉPISTAGE ET D'IDENTIFICATION :

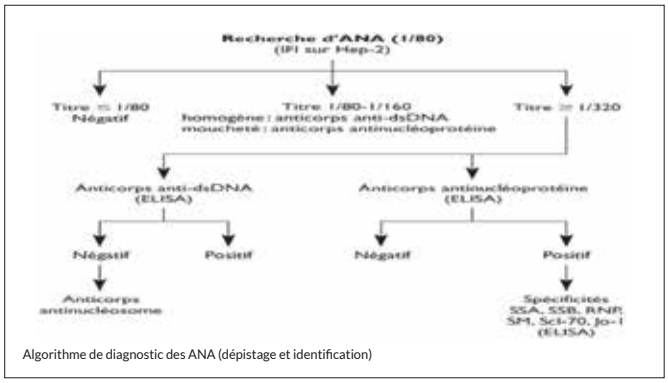
Les maladies auto-immunes affecteraient 5 à 6 % de la population mondiale et constitueraient le troisième processus pathologique après les maladies cardiovasculaires et les cancers. On dénombre à ce jour plus de 80 maladies auto-immunes. Elles sont très polymorphes au niveau clinique et graves pour certaines, car très invalidantes. Il est indispensable de diagnostiquer ces pathologies précocement afin d'adapter au mieux le traitement des patients. Le diagnostic biologique des AAN s'effectue en deux étapes : le dépistage et l'identification.

### 1-Méthode de dépistage :

La recherche des AAN est un examen clé dans la démarche diagnostique des connectivites ou maladies rhumatismales chroniques systémiques ; leur recherche doit se faire par L'immunofluorescence indirect sur les cellules Hep-2 (le Gold standard). Les cellules Hep-2 sont des cellules épithéliales humaines. Le résultat devait comporter à la fois le titre (80 ; 160 ;...) et le ou les aspects de fluorescence (homogène, moucheté, nucléolaire,....).

La détection des AAN peut être réalisé en phase solide (SPA) permettra ainsi de compenser certaines lacunes de l'IFI : personnel avec une expertise confirmée, la facilité d'automatisation avec une adaptation aux activités de grandes cadences, et une amélioration de la sensibilité vis-à-vis de certains AAN dont la performance de l'IFI à les détecter reste faible voire absente.

Une association systématique entre les deux techniques ou la présence de taux élevé d'AAN augmentent les performances. Dans le cas d'association la SPA sera une technique de screening et l'IFI en second intention pour orienter les recherches et valider les spécificités identifiées par SPA. En conclusion l'IFI sur Hep-2 reste la méthode de référence pour la recherche d'AAN et permet d'orienter le biologiste sur l'exploration sérologique à entreprendre en se basant sur les renseignements cliniques et les aspects de fluorescence.



Algorithme de diagnostic des ANA (dépistage et identification)

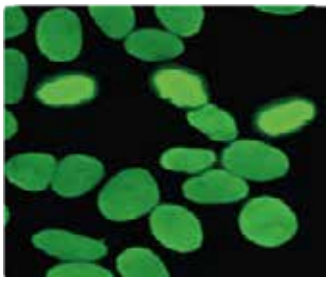
### 2-Méthode d'identification :

De nombreuses techniques ont été développées pour la détection des anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles : immunodiffusion double d'Ouchterlony, électrosynérèse, Elisa, immunoblot. La sensibilité et la spécificité de chaque technique doivent être évaluées et connues par l'utilisateur. Le terme ENA est l'abréviation anglaise signifiant «antigènes extractibles du noyau des cellules». Les anticorps anti-ENA sont donc des anticorps dirigés contre des composants qu'on peut extraire des noyaux de cellules des tissus riches en collagène. La technique la plus utilisé c'est l'ELISA avec plusieurs kits commercialisés et une tendance à l'automatisation malgré une absence de standardisation.

## III. QUELQUES ASPECTS DE FLUORESCENCES ET LEURS ASSOCIATIONS CLINIQUES :

Autoanticorps négatif (AC-0) :

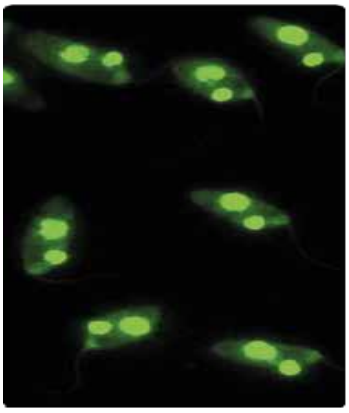
Les cellules HEp-2 ne présentent aucune fluorescence spécifique.



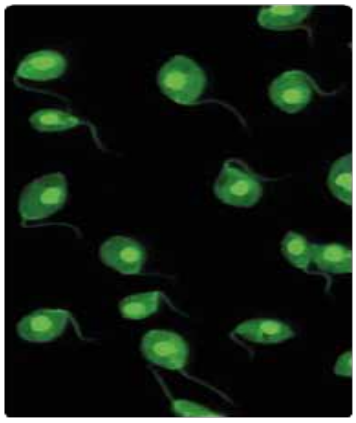
Autoanticorps antinucléaires, homogène (AC-1)

Les cellules HEp-2 présentent une fluorescence homogène des noyaux cellulaires. Les chromosomes condensés des cellules mitotiques sont positifs. La zone entourant les chromosomes est sombre. Antigènes cibles connus : ADNdb, ADNsb, nucléosomes et histones.
Association Clinique : LES, LES induit par des médicaments la polyarthrite juvénile idiopathique.

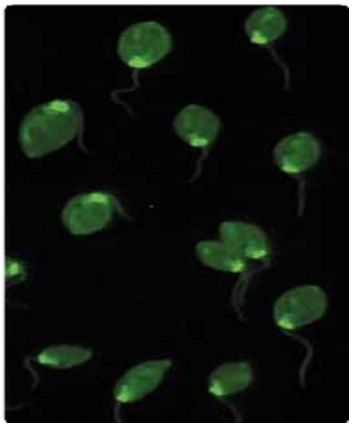
Autoanticorps anti ADNdb (ADN natif)



Ac anti ADNdb pos.
(Kinétoplaste)



Ac anti ADNdb nég.
(Noyau cellulaire)



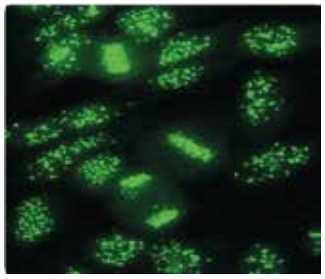
Ac anti ADNdb nég.
(Corps basal)

Le substrat standard pour le test d'immunofluorescence est l'hémoflagellé Crithidia luciliae. Il possède une mitochondrie géante (kinétoplaste) contenant de l'ADNdb qui, à l'exception de l'ADNdb, ne présente essentiellement aucun antigène présent également dans le noyau de la cellule.

Les anticorps qui réagissent avec le kinétoplaste sont donc exclusivement dirigés contre l'ADNdb. Avec C. luciliae, ils produisent une fluorescence homogène du kinétoplaste à accentuation partielle des bords. Toute réaction dans le noyau de la cellule n'est pas évaluée ; La fluorescence dans le corps basal du flagelle est sans signification.

Les anticorps anti-ADNsb ne peuvent pas colorer le kinétoplaste.

Association Clinique : Les auto-anticorps anti-ADNdb se retrouvent exclusivement dans le LES dans 60 à 90% des cas, en fonction de la méthode d'enquête et de l'activité de la maladie.

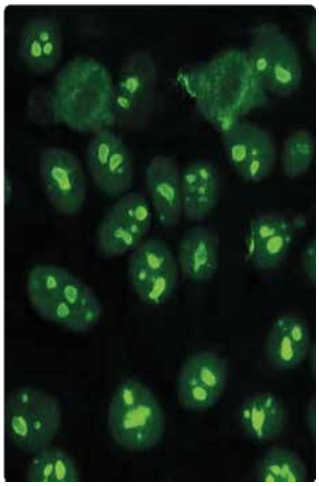


Autoanticorps anticentromères (AC-3)

Les cellules HEp-2 présentent un motif de fluorescence très spécifique, caractérisé par de fins granules de taille égale (généralement 46 ou 92 centromères par noyau de cellule). Les granules dans les cellules d'interphase sont répartis uniformément sur le noyau, tandis que dans les cellules mitotiques, ils sont disposés soit en ruban sur le plan équatorial (métaphase), soit en deux rubans parallèles approchant des centrioles (anaphase)

Antigènes cibles connue : CENP-A et -B.

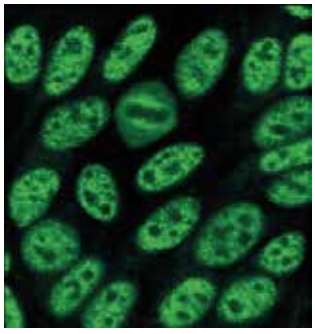
Association Clinique : Avec une spécificité élevée et une prévalence de 80 à 95%, les anticorps contre les centromères sont pathognomoniques pour la forme limitée de sclérose systémique progressive. Dans la forme limitée, les extrémités sont favorisées et les organes internes moins touchés.



### Autoanticorps anti PM-Scl (AC-8)

Dans le test d'immunofluorescence avec des cellules HEp-2, les auto-anticorps dirigés contre PM-Scl présentent une fluorescence homogène des nucléoles avec une réaction simultanée plus faible et plus tachetée du nucléoplasme. Les chromosomes condensés des cellules mitotiques ne sont pas affectés ; une fine fluorescence mouchetée apparaît à l'extérieur des chromosomes.

Association Clinique : Les anticorps anti-PM-Scl peuvent être détectés chez 24 à 55% des patients atteints du syndrome de chevauchement polymyosite / sclérodermie. Ici, les auto-anticorps sont généralement dirigés contre les deux antigènes principaux : PM-Scl75 et PM-Scl100. Si la sclérose systémique progressive est exclusivement présente, les anticorps anti-PM-Scl75 présentent une prévalence de 10% et les anticorps anti-PM-Scl100, de 7%. À l'aide de systèmes de test ne détectant que l'anti-PM-Scl100, certains patients atteints de sclérodermie généralisée restent non identifiés.

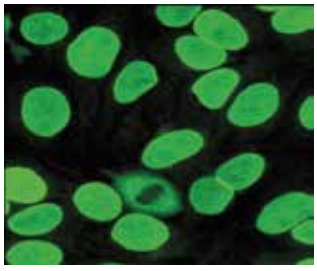


### Autoanticorps antinucléoplasmes, Moucheté grossier (AC-5)

Les cellules HEp-2 présentent généralement une fluorescence mouchetée grossière, parfois moyenne à fine, qui s'étend sur tout le noyau de la cellule, laissant les nucléoles libres. Dans les cellules mitotiques, les Chromosomes condensés sont sombres, tandis que la périphérie présente une fluorescence presque homogène et lisse.

Antigènes cibles connus : hnRNP, U1-nRNP, Sm et ARN polymérase III.

Association Clinique : LES et maladie mixte du tissu conjonctif (connectivite mixte)

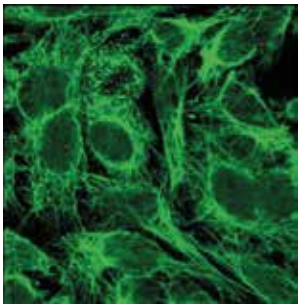


### Autoanticorps anti membrane nucléaire (AC-11 / AC-12)

Sur les cellules HEp-2, les cellules en interphase présentent une fluorescence homogène des noyaux cellulaires, les rebords des noyaux étant accentués. Les chromosomes des cellules mitotiques sont sombres.

Antigènes cibles connus : gp210, lamine A, lamine B et C, ainsi que le récepteur de la lamine B.

Association Clinique : Les anticorps contre la membrane nucléaire se produisent dans la Cholangite biliaire primitive (CBP).

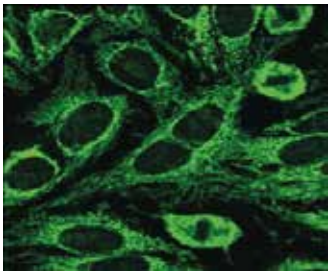


### Autoanticorps anti vimentine (AC-16)

Cellules HEp-2

Les anticorps contre la vimentine provoquent la coloration d'un fin réseau de fibres dans le cytoplasme des cellules HEp-2. Le réseau est particulièrement dense près des noyaux cellulaires. Dans les cellules mitotiques, de nombreuses gouttelettes rondes fluorescentes peuvent être vues à l'extérieur des chromosomes sombres. Ce sont probablement de la vimentine condensée.

Association Clinique : La pertinence diagnostique des auto-anticorps anti-vimentine reste aussi claire que celle des auto-anticorps beaucoup plus rares contre la cytokératine, la tropomyosine, etc. Ils sont considérés comme associés à différentes réactions inflammatoires et infections.



### Autoanticorps anti mitochondrial (AC-21)

Les cellules HEp-2 contiennent les antigènes M2, M3, M5 et M9 ; les anticorps produisent ici une fluorescence grossière tachetée du cytoplasme qui n'inclut pas le noyau (auparavant, les points nucléaires également importants pour la CBP et réagissant étaient également soupçonnés d'être des mitochondries égarées).

Association Clinique : Les auto-anticorps dirigés contre les mitochondries peuvent être détectés dans diverses maladies. Ils se produisent souvent avec d'autres auto-anticorps, par exemple. Avec des Autoanticorps dirigés contre les noyaux cellulaires. Les anticorps anti-mitochondries revêtent une importance particulière pour le diagnostic de la cholangite biliaire primitive (CBP). La prévalence va jusqu'à 95%.

**Références :**

1- M. Fusaro, L. Musset, Autoanticorps antinucléaires : cibles antigéniques et méthodes d'identification, EMC-Biologie médicale 2016 ; 11(3) : 1-9.
2- T. Belmondo, S. Hüe, Autoanticorps antinucléaires : tests de dépistage par immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2. EMC-Biologie médicale 2017 ; 12(3) : 1-11.
3- Guide de diagnostic des AAN par l'immunofluorescence indirect, Euroimmun.
4- K. Chnaou, B. Takourt, J. El Bakkouri Etude comparative de deux trousses de diagnostic sérologique des anticorps anti-nucléaires, Journal de Biologie Médicale / Volume 11-Numéro 41 / Avr-Juin 2022.

# LA BIOTINE :
## UNE INTERFÉRENCE ANALYTIQUE À NE PAS MÉCONNAÎTRE

**Pr. KHALKI Hanane**
Biochimie - Toxicologie, CHU Tanger

**KHALKI Hanane1, ABDELKHALED Ilias1, AMMOR Abdesselam1, KOUAM Tasnim1 , et El BOUKHRISSI Fatima2**
1- Laboratoire de biochimie - Toxicologie centre hospitalier universitaire Tanger-Tetouan-Al Hoceima,
2- Laboratoire de biochimie – toxicologie Hôpital Militaire My Ismail Meknès - Maroc

EN IMMUNODOSAGE, LA BIOTINE PEUT INTERFÉRER DANS LES TECHNIQUES METTANT À PROFIT LA LIAISON AVIDINE-BIOTINE OU STREPTAVIDINE-BIOTINE POUR LIER DES ANTICORPS OU DES ANTIGÈNES DES RÉACTIONS. LES MÉDICAMENTS CONTENANT DE LA BIOTINE SONT AINSI SUSCEPTIBLES D'INTERFÉRER AVEC LES RÉACTIFS UTILISANT LA CHIMILUMINESCENCE COMME PRINCIPE DE DOSAGE. PLUSIEURS COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES POUR LES CHEVEUX, LES ONGLES OU ENCORE LA PEAU, ET DES COMPLEXES MULTIVITAMINÉS MÊME POUR LES NOURRISSONS MIS SUR LE MARCHÉ CONTIENNENT DE LA BIOTINE À DES DOSES SUSCEPTIBLES D'INTERFÉRER. LE RISQUE ENCOURU, EN PRÉSENCE DE HAUTES OU TRÈS HAUTES DOSES DE BIOTINE, EST LA SOUS-ESTIMATION DES PARAMÈTRES MESURÉS PAR MÉTHODE « SANDWICH » ET LA SURESTIMATION DES RÉSULTATS DES PARAMÈTRES MESURÉS PAR « COMPÉTITION », CE QUI PEUT MIMER DES TABLEAUX PATHOLOGIQUES. DEVANT L'UTILISATION ACCRUE DE CES MÉDICAMENTS LES MÉDECINS ET LES BIOLOGISTES SONT APPELÉS À PLUS DE VIGILANCE VIS-À-VIS DE CETTE INTERFÉRENCE.

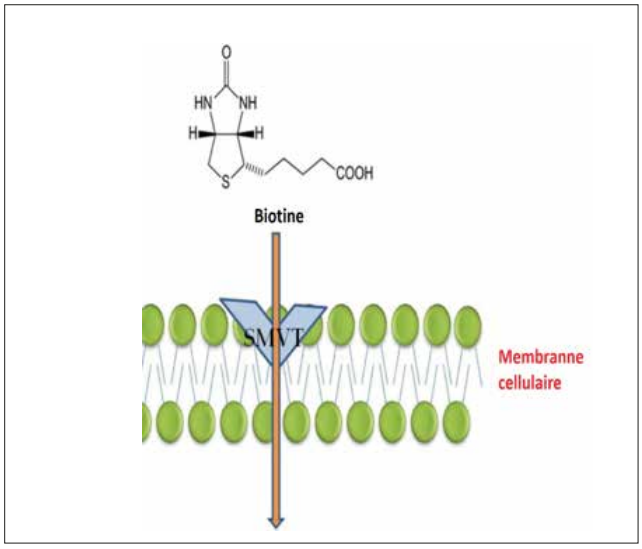
### I. INTRODUCTION

L'interférence est un phénomène qui se produit lorsqu'une substance ou un processus faussent les résultats d'un test, ces interférences ont plusieurs effets néfastes sur le test réalisé. Ainsi elles peuvent conduire à une ou plusieurs erreurs, des diagnostics erronés et à des traitements qui peuvent être inappropriés pour les patients. Ces interférences en général peuvent être subdivisés en deux groupe, endogène qui sont le fruit d'une substance qui existe normalement dans le prélèvement du patient, et exogène c'est-à-dire des substances qui n'existent pas naturellement dans les prélèvements. En biochimie clinique, Les techniques d'immunodosage, bien que généralement robustes, sont parfois enclins à des interférences analytiques.

Une des substances exogènes qui a été identifiée comme une source potentielle de telles interférence est la biotine. Cette vitamine a été identifiée comme interférence dans les dosages de plusieurs paramètres, surtout hormonaux dont la TSH, FT3 et FT4(1). Et aussi des paramètres non hormonaux comme la troponine(2). Ceci lorsqu'elle est présente à des doses supra physiologiques dans le sang. Cette revue a été conçue pour répondre à un certain nombre de questions, parmi lesquelles, quels sont les mécanismes de ces interactions ? Quels sont les dosages et les techniques susceptibles d'être sujet à ces interférences ? Et quelle conduite à tenir pour éviter ces interférences ?

## II. PHYSIO-PATHOLOGIE

La biotine aussi appelée vitamine H ou B7 ou B8 est une vitamine du groupe B, hydrosoluble, d'apport exogène qui est présente dans plusieurs aliments : poissons, viandes, œufs, céréales, noix, certains légumes (brocolis, épinards)(3). Elle est absorbée au niveau du duodénum à travers deux types de récepteurs spécifiques : électro-neutres dans la bordure en brosse de la membrane apicale et électro-dépendant dans la membrane basolatérale(4,5). La biotine est intégrée dans les cellules via un transporteur de vitamines dépendant du sodium (SMVT : Sodium-dependent vitamin transporter), qui est exprimé dans le cytoplasme et les membranes mitochondriales (Fig. 1). Ce SMVT est présent dans le tractus gastro-intestinal, le foie, les reins, la rétine, le cœur, le cerveau et la peau(6). Les cellules des différents cancers (l'ovaire, le côlon, le mastocytome, le poumon, le rein le sein, et aussi hématologiques lors des leucémies), présentent une expression élevée du SMVT et une capacité accrue d'absorption de la biotine afin de soutenir leur croissance cellulaire rapide et leur prolifération accrue(7). Apres avoir été absorbé la biotine est stockée dans le foie et son élimination se fait par le rein (5).




La biotine permet le transfert d'un groupement carboxyle dans cinq carboxylase: l'acétyl-CoA carboxylase 1 (ACC1), acétyl-CoA carboxylase 2 (ACC2), méthylcrotonyl-CoA carboxylase (MCC), pyruvate carboxylase et propionyl-CoA carboxylase (PCC)(8). Ces carboxylases dépendantes de la biotine sont initialement synthétisées sous forme de protéines apocarboxylases inactives sur le plan enzymatique, qui deviennent des holocarboxylases actives après la fixation covalente de la biotine, cette fixation est catalysée par l'holocarboxylase synthétase (HLCS). Une liaison amide est formée entre le groupe carboxyle de la chaîne latérale de l'acide valérique de la biotine et le groupe ε-amino d'un résidu Lysine spécifique dans chacune des 5 apocarboxylases(8). Ces régions contiennent des séquences d'acides aminés (par exemple, Met-Lys-Met au niveau du site d'attachement) qui sont hautement conservées pour les carboxylases individuelles, et les extrémités N et C de l'holocarboxylase synthétase sont importantes pour la reconnaissance des apocarboxylases(9). Quatre de ces cinq carboxylases sont situées dans les mitochondries et, par conséquent, les carences en biotine entraînent des anomalies de structures et des fonctions mitochondriale(10). A part sa fonction principale dans la carboxylation, il a aussi été démontré que la biotine joue un rôle dans l'épigénétique notamment dans la régulation des gènes à travers la biotynilation et la débiotinylation des histones (11). La biotine, mais aussi, ses catabolites jouent en l'occurrence un rôle dans l'expression des gènes (un peu plus de 2000 gènes dépendants de la biotine ont été identifiés à ce jour), et aussi dans la transcription(11).

## III. INTERACTION DE LA BIOTINE AVEC LES DOSAGES

### 1. Circonstances d'interférences :

Les apports quotidiens recommandés de la biotine sont de 30 µg par jour(3). Au-dessous de concentration plasmatiques de 0.12 nmol/L, la biotine n'est pas responsable d'interférences au cours des immunodosages (12). Par contre des doses de biotine élevées (supra-physiologiques) sont susceptible de causer des interférences analytiques, et peuvent être retrouvées chez des patients traités par la biotine dans le cadre de :

- Maladies métaboliques héréditaires rares: l'acidémie propionique ou encore le déficit en biotinidase, où les patients prennent des supplémentations en biotine à des doses pouvant atteindre 20mg par jour(13).
- Maladies neurologiques comme la maladies des noyaux gris centraux sensibles à la biotine et à la thiamine (une maladie génétique due à une mutation du gène qui code pour le transporteur de la thiamine(14)) qui reçoivent des doses de biotine de 5 à 10 mg/kg/jour.

▪ La sclérose en plaque où des essai de traitement à la biotine à des doses de 300mg par jour ont donné de bon résultats dans de récentes études (15).

Le cas de figure le plus important reste celui de l'utilisation de la biotine dans le cadre de l'automédication à des fins purement esthétiques : pour le traitement des phanères sous forme des suppléments ou des topiques contenant des doses importantes de biotine. Ces traitements pris souvent sans prescription médicale sont disponibles en vente libre dans les pharmacies et sur des sites internet ce qui explique leurs utilisations de plus en plus fréquente. Cette automédication n'est souvent pas mentionnée au médecin traitant la rendant difficile à détecter lors de l'interrogatoire. L'association américaine de biochimie clinique et la FDA (association des aliments et médicaments américaine) ont mis l'accent sur le problème de la biotine en publiant des communiqués ciblant les consommateurs, les professionnels de la santé, le personnel du laboratoire et les fabricants de test susceptibles d'être concernés par cette interférence (16).

**2. Des immunodosages susceptibles d'interférences à la biotine :**

L'interaction de la biotine intéresse surtout les immunodosages qui utilisent la technique d'interaction streptavidine-biotine. Ces techniques sont de plus en plus répandues et utilisées par plusieurs laboratoires du fait de la haute affinité de la streptavidine pour la biotine, la stabilité de ce complexe et la disponibilité de diverses méthodes pour la biotinylation des molécules qui se fait en gardant intacte les propriétés de la molécule à doser. Cette interaction a été décrite pour la première fois en Arabie saoudite où la biotine a été la source d'interférence dans le dosage de la TSH et FT4 chez un nouveau-né qui a été mis sous un « cocktail de vitamine » (20 mg thiamine, 10 mg biotine et 10 mg riboflavine)(17). Par la suite, plusieurs études se sont penchées sur le sujet de l'interférence de la biotine dans les dosages immunologiques qui se basent sur la technique streptavidine-biotine. Ce n'est qu'à partir de 2010 que le sujet de la biotine a pris de plus de plus d'ampleur en raison de l'augmentation de l'utilisation de compléments alimentaires contenant de la biotine à des doses supra physiologiques et l'apparition de nouveaux protocoles de traitements de maladies neurologiques à bases de biotine.

La biotine présente à forte dose dans le plasma, a été identifiée dans la littérature comme source d'interférence d'une part dans les dosage hormonaux à savoir la TSH, la FT3, la FT4(12), la 25OH vitamine D(18), le Peptide C, l'hormone de croissance (GH)(19), la parathormone (20) et l' hormone folliculostimulante (FSH) (21). Et d'autre part des dosages non hormonaux comme la ferritine, la vitamine B12(22), la troponine(2)et les tests de diagnostic rapide du VIH (POCT)(8). D'autre immunodosages qui utilisent la méthode de conjugaison streptavidine-biotine que ce soit de type compétition ou de type sandwich sont théoriquement susceptibles d'interférence comme l'IGF1 (Insuline like growth factor) l'HCG (hormone chorionique gonadotrope) ou encore l'insuline mais aucune étude n'est disponible à l'heure actuelle pour confirmer cette hypothèse.

## IV. MECANISME DE L'INTERFERENCE DANS LES IMMUNODOSAGE

Le risque d'erreur analytique due à l'interférence de la biotine peut varier considérablement d'un test à l'autre et dépend de plusieurs facteurs à savoir : la concentration de biotine et la concentration de l'analyte dans l'échantillon, ainsi que de la spécificité du test en question(23).

**1. Types d'immunodosages :**

Pour la mesure des grandes molécules comme par exemple la TSH, l'insuline, le peptide C ou encore IGF1 la technique principale est l'immunodosage en sandwich. Cette technique utilise deux épitopes : le premier pour un anticorps de capture qui reconnait l'antigène à doser, anticorps qui est lié à une phase solide. Le deuxième épitope pour un anticorps muni d'un marqueur qui va émettre un signal (fluorescent, luminescent…). Dans cette méthode et contrairement aux immunodosages par compétition plus la concentration de l'analyte est forte plus le signal le sera aussi. Les immunodosages en sandwich ne sont pas adaptée pour les petites molécules, leurs structures étant trop petites pour lier deux anticorps c'est le cas de la T3, T4 et 25 hydroxy vitamine D (25OH D), pour qui on a recours aux techniques par compétition. Les immunodosages par compétition sont basés sur des réactions immunochimiques dans lesquelles le nombre de sites de liaison à l'antigène est limité. L'antigène d'intérêt et un analogue marqué sont incubés avec une quantité connue d'anticorps, et le signal produit est basé sur la compétition entre l'analyte et le marqueur correspondant pour les sites de liaison de l'anticorps, ainsi la quantité d'antigène marqué lié à l'anticorps est inversement proportionnelle à la quantité d'analyte dans l'échantillon à doser.

**2. Mécanisme :**

Dans les deux types de dosage l'analyte à doser (lié à l'anticorps) dois être séparé du milieu réactionnel à la fin de l'incubation pour que le signal produit par ce complexe immun puisse être mesuré. Toute substance interférente qui empêche la séparation des complexes immuns affectera potentiellement plusieurs immunodosages, en fonction de la dose de biotine, de la conception du test et du seuil d'interférence du test.

Le choix de la méthode de séparation varie selon le fabriquant de réactif et l'analyte à doser. Une méthode de séparation efficace et pratique qui est répandue est la liaison streptavidine-biotine. La biotine couplée à un anticorps (anticorps biotynilé) ou à un antigène sera séparée sur une phase liquide liée à la streptavidine. Tous les immuno-dosages basés sur la technique de séparation biotine-streptavidine peuvent être sujet à l'interférence de la biotine.

**3. Immunodosage par compétition :**

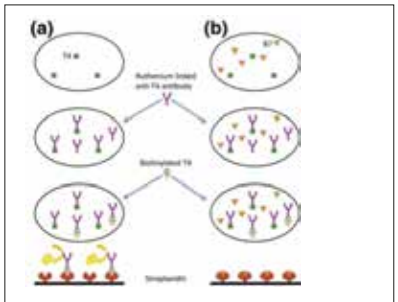


FIGURE 2 : EXEMPLE D'INTERACTION DE LA BIOTINE DANS L'IMMUNODOSAGE PAR COMPÉTITION DE FT3 ET FT4(24)

L'excès de la biotine plasmatique dans les tests de compétition entraîne généralement une surestimation de l'analyte. Cette biotine en excès va se lier à la phase solide et empêcher la liaison de l'anticorps endogène et des analytes marqués, les anticorps non marqués sont éliminés, ce qui conduit à des signaux faussement réduits et donc à des résultats de test faussement élevés (fig. 2).

**4. Immunodosage « sandwich » :**

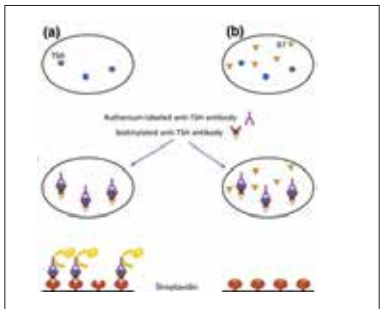


FIGURE 3 : EXEMPLE D'INTERACTION DE LA BIOTINE DANS L'IMMUNODOSAGE TYPE SANDWICH DE LA TSH(24)

Dans les tests de détection et de capture immunologique " sandwich " à double épitope, la présence biotine exogène entraîne une sous-estimation car la présence la biotine en excès va saturer les sites de liaison de streptavidine empêchant la fixation de l'analyte à doser et conduisant à des résultats faussement abaissés (fig. 3).

Dans certains cas l'interférence de la biotine peut aboutir à des erreurs d'analyses positives et négatives pour le même patient ce qui pourrait mimer un tableau pathologique. C'est le cas du bilan des hormones thyroïdiennes où l'on peut trouver des taux élevés de FT3 et FT4 avec des taux faibles de TSH. L'interférence à la biotine peut aussi être à l'origine de faux positifs des anticorps anti-récepteur de la TSH ce qui pourrait conduire au diagnostic erronée de la maladie de basedow (22). Ou encore des concentration élevées de l'hydroxy vitamine D associé à un taux bas de PTH (25). Ces résultats erronés et ne correspondant pas, dans la plupart des cas, à la présentation clinique peuvent entraîner un retard thérapeutique ou des explorations inappropriées.

## V. RECOMMANDATIONS SELON LA FDA(16) :

A l'heure actuelle, des études ont tenté de résoudre ce problème d'interférence de la biotine dans les immunodosages utilisant la technique de conjugaison streptavidine-biotine, et ont sortis des recommandations pour pallier à ce problème :

1. Pour les médecins traitants :

- Reconnaitre l'éventualité d'interférence à la biotine dans plusieurs tests immunologiques au laboratoire en cas d'administration de doses supra physiologiques de biotine.
-Savoir que plusieurs compléments alimentaires pour les cheveux, les ongles ou encore la peau, et des complexes multivitaminés même pour les nourrissons mis sur le marché contiennent de la biotine à des doses susceptibles d'interférer avec plusieurs immunodosages.
-Chercher activement à identifier les patients qui prennent de la biotine et les mettre en garde contre les potentiels effets sur les tests immunologiques.
- Arrêter la supplémentations par la biotine 24h avant un test immunologiques au laboratoires pour des doses inferieures à 30mg (25) et prévenir le laboratoire d'analyses.
- Communiquer avec le médecin biologiste et penser à une interférence à la biotine pour toute discorcordance entre les résultats d'immunoanalyses et l'état clinique du patient.

2. Pour le personnel de laboratoires :

- Savoir que pour des doses inferieures à 30 µg/j chez l'adulte la biotine n'interfère pas avec les immunodosages utilisant la streptavidine-biotine (16). Des doses supérieures se trouvent dans plusieurs compléments alimentaires et complexes multivitaminés et sont pourvoyeur d'erreur.
- Communiquer avec les médecins traitants pour prévenir les erreurs analytiques quand il s'agit de test immunologique utilisant la technique utilisant la streptavidine-biotine.
-Idéalement, prélever les patients dans un centre de prélèvements au laboratoire et demander aux patients s'ils prennent des médicaments contenant de la biotine.
-Utiliser des techniques ne se basant pas sur la biotine pour les patients sous traitement par biotine.
-Garder en tête que tous les dosages se basant sur la technologie de la biotine sont susceptible d'interférences même pour les tests pour lesquelles aucun cas d'interférences n'a encore été décrit.
-Eduquer le personnel de santé sur le problème d'interférence de la biotine.

## VI. METHODES DE RESOLUTION DES INTERACTIONS BIOLOGIQUES :

Quand de fortes doses de biotine ont été consommées moins de 24h, ou lors de suspicion d'interférence à la biotine, il est possible d'utiliser soit d'autres techniques de dosage pour les mêmes analytes ou choisir des méthodes d'atténuation de la biotine qui peuvent être appliquées,é parmi lesquelles :

- La technique proposée par Yan et Wieneck :

Pour un exemple d'immunodosage du péptide C et GH utilisant trois conteneurs de réactifs : des billes de streptavidine (M), des anticorps de capture biotinylés (R1) et des anticorps ruthénylés (R2), les coffrets de réactifs résiduels ont été collectés et le volume de réactif restant a été mesuré et soustrait du volume total d'un nouveau coffret des réactifs pour déterminer la quantité approximative de réactif utilisée dans chaque réaction. Il a été déterminé que l'essai immunologique peptide C utilise environ 32 µl de M et 76 µl de R1, tandis que le dosage immunologique de la GH utilise environ 39 µl de M et 67 µl de R1. Les réactifs M et R1 ont été pré mélangés dans le même rapport. Les billes de streptavidine ont été centrifugées à 300g pendant 10 minutes et le surnageant a été conservé. Les billes ont ensuite été incubées avec R1 pendant 30 min avec une rotation constante. Ce matériel a été centrifugé et le surnageant a été replacé dans le conteneur de R1. Nous avons ensuite remis en suspension les billes dans le M-Sup et avons replacé ce mélange dans le conteneur M. Les réactifs originaux et modifiés ont été calibrés selon le protocole du fabricant et le contrôle de qualité (CQ) a été effectué avant de commencer les tests (19). Cette méthode qui consiste à pré mélanger la streptavidine et la biotine des anticorps biotinylés avant d'ajouter du sérum qui contient de la biotine, a permis d'éliminer l'interférence pour les dosage du peptide C et les réduire significativement pour le dosage de GH (19).

- La technique proposée par Pittkey :

Elle consiste d'abord à calculer le rapport optimal entre le plasma et le réactif streptavidine… Ce ratio est de 5 : 1 … La procédure suivante a été adoptée : centrifuger cinq volumes de réactif de streptavidine pendant 10 minutes (3000 g) ; jeter soigneusement le surnageant ; déposer un volume d'échantillon de sérum/plasma sur le culot de microparticule et laisser secouer pendant 1 heure à température ambiante (100 rpm), centrifuger pendant 10 min (3000 g), recueillir soigneusement le surnageant et procéder au dosage. Différentes quantités de microparticules de streptavidine chez un patient et un témoin sain, qui recevaient tous les deux une dose élevée de biotine ont également été testées (26). Cette technique a permis d'éliminer la biotine du sérum des patients sur 10 test hormonaux incluant la T3, T4, TSH, PTH, 25OH vitD, FSH, LH, Prolactine, Cortisol et Peptide C(26).

## VII. CONCLUSION :

Tous les immunodosages utilisant la streptavidine-biotine peuvent être sujets à des interférences, les résultats de ceux-ci peuvent être faussement abaissés ou au contraire faussement élevés selon le type de test. Actuellement cette interférence est confirmée pour les dosages hormonaux TSH FT3 FT4, 25OH vitamine D, Peptide C, l'hormone de croissance (GH), la parathormone, la follicule-stimulating hormone (FSH), et des dosages non hormonaux comme la ferritine, la vitamine B12, la troponine et les tests Point of care du diagnostic du VIH. Des études émergent pour confirmer cette interférence pour d'autres tests. Le dialogue clinico-biologique est d'une importance capitale dans la lutte contre ce type d'interférence. Les biologistes doivent en informer les médecins et être vigilent lors de validation des bilan hormonaux et de la troponine. Quant aux médecins traitants, leur rôle est l'éducation des patients sur l'utilisation des compléments alimentaires.

## Références :

1. Bouillet B, Rouland A. La prise de biotine à fortes doses : une cause d'hyperthyroïdie biologique factice. Rev Médecine Interne. févr 2020;41(2):123 5.
2. Health C for D and R. Biotin Interference with Troponin Lab Tests - Assays Subject to Biotin Interference. FDA [Internet]. 20 déc 2019 [cité 2 mai 2021]; Disponible sur: https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/biotin-interference-troponin-lab-tests-assays-subject-biotin-interference
3. Office of Dietary Supplements - Biotin [Internet]. [cité 4 juin 2021]. Disponible sur: https://ods.od.nih.gov/factsheets/Biotin-Consumer/
4. Bongarzone S, Sementa T, Dunn J, Bordoloi J, Sunassee K, Blower PJ, et al. Imaging Biotin Trafficking In Vivo with Positron Emission Tomography. J Med Chem. 13 août 2020;63(15):8265 75.
5. Zempleni J, Wijeratne SSK, Hassan YI. Biotin. BioFactors. janv 2009;35(1):36 46.
6. Balamurugan K, Ortiz A, Said HM. Biotin uptake by human intestinal and liver epithelial cells: role of the SMVT system. Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol. juill 2003;285(1):G73 7.
7. Ren WX, Han J, Uhm S, Jang YJ, Kang C, Kim J-H, et al. Recent development of biotin conjugation in biological imaging, sensing, and target delivery. Chem Commun. 2015;51(52):10403 18.
8. Haleyur Giri Setty MK, Lee S, Lathrop J, Hewlett IK. Biotin Interference in Point of Care HIV Immunoassay. BioResearch Open Access. 1 nov 2020;9(1):243 6.
9. Hassan YI, Moriyama H, Olsen LJ, Bi X, Zempleni J. N- and C-terminal domains in human holocarboxylase synthetase participate in substrate recognition. Mol Genet Metab. avr 2009;96(4):183 8.
10. Ochoa-Ruiz E, Díaz-Ruiz R, Hernández-Vázquez A de J, Ibarra-González I, Ortiz-Plata A, Rembao D, et al. Biotin deprivation impairs mitochondrial structure and function and has implications for inherited metabolic disorders. Mol Genet Metab. nov 2015;116(3):204 14.
11. Rodriguez-Melendez R, Zempleni J. Regulation of gene expression by biotin (review). J Nutr Biochem. déc 2003;14(12):680 90.
12. Kwok JS-S, Chan IH-S, Chan MH-M. Biotin interference on TSH and free thyroid hormone measurement. Pathology (Phila). avr 2012;44(3):278 80.
13. Zane Robinson Wolf. Editorial. Int J Hum Caring. 1 févr 2013;17(1):6 6.
14. Wolf B. High doses of biotin can interfere with immunoassays that use biotin-strept(avidin) technologies: Implications for individuals with biotin-responsive inherited metabolic disorders. Mol Genet Metab. août 2019;127(4):321 4.
15. Cree BAC, Cutter G, Wolinsky JS, Freedman MS, Comi G, Giovannoni G, et al. Safety and efficacy of MD1003 (high-dose biotin) in patients with progressive multiple sclerosis (SPI2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 1 déc 2020;19(12):988 97.
16. Health C for D and R. UPDATE: The FDA Warns that Biotin May Interfere with Lab Tests: FDA Safety Communication. FDA [Internet]. 13 janv 2020; Disponible sur: https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/update-fda-warns-biotin-may-interfere-lab-tests-fda-safety-communication
17. Henry JG, Sobki S, Arafat N. Interference by Biotin Therapy on Measurement of TSH and FT 4 by Enzymeimmunoassay on Boehringer Mannheim ES700 Analyser. Ann Clin Biochem Int J Lab Med. mars 1996;33(2):162 3.
18. Carter G, Berry J, Cavalier E, Durazo-Arvizu R, Gunter E, Jones G, et al. Biotin supplementation causes erroneous elevations of results in some commercial serum 25-hydroxyvitamin d (25OHD) assays. J Steroid Biochem Mol Biol. juin 2020;200:105639.
19. Yang J, Wiencek JR. Mitigating biotin interference in two Roche immunoassays by premixing biotinylated capturing molecules with streptavidin coated beads. Clin Chim Acta. juin 2020;505:130 5.
20. Li D, Radulescu A, Shrestha RT, Root M, Karger AB, Killeen AA, et al. Association of Biotin Ingestion With Performance of Hormone and Nonhormone Assays in Healthy Adults. JAMA. 26 sept 2017;318(12):1150.
21. li jieli. Comprehensive assessment of biotin interference in immunoassays. oct 2018;
22. Elston MS, Sehgal S, Du Toit S, Yarndley T, Conaglen JV. Factitious Graves' Disease Due to Biotin Immunoassay Interference—A Case and Review of the Literature. J Clin Endocrinol Metab. sept 2016;101(9):3251 5.
23. Bowen R, Benavides R, Colón-Franco JM, Katzman BM, Muthukumar A, Sadrzadeh H, et al. Best practices in mitigating the risk of biotin interference with laboratory testing. Clin Biochem. déc 2019;74:1 11.
24. Figure 2. Mechanisms of biotin interference in competitive thyroxine... [Internet]. ResearchGate. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Mechanisms-of-biotin-interference-in-competitive-thyroxine-T4-assay-a-The-serum_fig2_316260775
25. Piketty M-L, Polak M, Flechtner I, Gonzales-Briceño L, Souberbielle J-C. False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: the problem of biotin intake and related interferences. Clin Chem Lab Med CCLM. 1 juin 2017;55(6):780 8.
26. Piketty M-L, Prie D, Sedel F, Bernard D, Hercend C, Chanson P, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. Clin Chem Lab Med CCLM. 1 juin 2017;55(6):817 25.

TOSOH

SOMADIAG
LE SPÉCIALISTE DES LABORATOIRES

# AIA-CL1200

## PERFORMANCE DE LA CHIMILUMINESCENCE

La CL AIA-Pack® twin cup

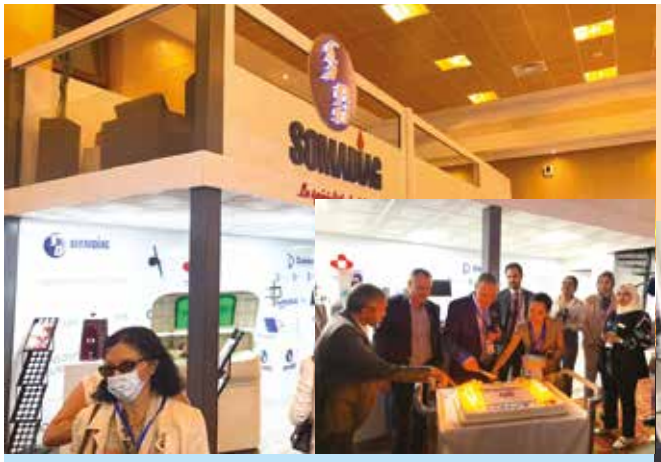
## Interférence de la biotine dans les immuno-dosages

| Tests | Beckman Coulter ( Acces, DXi, DxC ) | Immuno diagnostic system (Isys) | Ortho Clinical Diagnostic (Vitros) | Roche (Cobas, Elecsys, Modular) | Siemens (Dimension, Vista, Exl | TOSOS AIA-Pack |
|---|---|---|---|---|---|---|
| T3 libre | biotine | indisponible | No biotine | biotine | biotine | No biotine |
| T4 libre | biotine | indisponible | No biotine | biotine | biotine | No biotine |
| Total T3 | No biotine | indisponible | No biotine | biotine | indisponible | No biotine |
| Total T4 | No biotine | indisponible | No biotine | biotine | No biotine | No biotine |
| TSH | No biotine | indisponible | biotine | biotine | biotine | No biotine |
| Ac anti TR | indisponible | indisponible | indisponible | biotine | indisponible | indisponible |
| SHGB | biotine | indisponible | indisponible | biotine | indisponible | No biotine |
| Thyroglobuline | biotine | indisponible | indisponible | biotine | indisponible | indisponible |
| PTH | No biotine | indisponible | biotine | biotine | indisponible | No biotine |
| Vit D25 OH | No biotine | biotine | biotine | biotine | indisponible | No biotine |
| Cortisol | No biotine | biotine | biotine | biotine | indisponible | No biotine |
| ACTH | indisponible | indisponible | biotine | biotine | indisponible | No biotine |
| Testostérone | No biotine | indisponible | biotine | biotine | indisponible | No biotine |
| Estradiol | No biotine | indisponible | biotine | biotine | biotine | No biotine |
| FSH | No biotine | indisponible | biotine | biotine | biotine | No biotine |
| LH | No biotine | indisponible | biotine | biotine | biotine | No biotine |
| Prolactine | No biotine | indisponible | biotine | biotine | biotine | No biotine |
| IGF1 | indisponible | indisponible | indisponible | indisponible | indisponible | indisponible |
| GH | No biotine | indisponible | indisponible | biotine | indisponible | No biotine |
| Peptide C | indisponible | biotine | indisponible | biotine | indisponible | No biotine |
| Insuline | No biotine | biotine | indisponible | biotine | indisponible | No biotine |

Tableau : immuno-dosages hormonales utilisant l'interaction stréptavidine-Biotine par Piketty M L et al. Clin Chem Lab Med -2016-0606

# LA SAISON DES **CONGRÈS** EST DE **RETOUR**.

APRÈS DEUX ANS D'ABSENCE DEPUIS LE DÉBUT DE LA CRISE SANITAIRE.
L'ANNÉE 2022 A FAIT LE PLEIN D'ÉVÉNEMENTS DURANT LE MOIS DE MAI ET DE JUIN.
DE CE FAIT SOMADIAG A PARTICIPÉ À PLUSIEURS ÉVÈNEMENTS :




## AMBM

**8 ÈME JOURNÉES NATIONALES DE BIOLOGIE PRATICIENNE**
Le 12, 13 et 14 mai 2022
Palais des congrès Palmeraie à Marrakech

**JOURNÉE SCIENTIFIQUE SOUS LE THÈME : BIOTECHNOLOGIES MODERNES EN BIOMÉDECINE**
Le 31 mai 2022
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca

## MÉDICAL EXPO

Le 19, 20 et 21 mai 2022
Parc d'Exposition Mohammed VI à El Jadida

**JOURNÉE ANNUELLE DU DÉPARTEMENT DES SCIENCES BIOMÉDICALES SOUS LE THÈME : L'INFECTION AU SARS-COV-2 : ZOOM SUR LES LABORATOIRES DU CHU IBN ROCHD DE CASABLANCA**
Le 02 juin 2022
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca

## SMMR

**5TH INTERNATIONAL CONGRESS ; HUGE STEPS AND INNOVATIONS ON ART**
Le 9, 10 et 11 juin 2022
Hayat Regency Casablanca

TRS BIOLOGISTIC
Transport Réglementé de Santé

## DES SOLUTIONS DE TRANSPORT SÉCURISÉES POUR LIVRER VOS PRODUITS THERMOSENSIBLES DANS LE RESPECT DES CONDITIONS RÉGLMENTAIRES

**COUVERTURE NATIONALE**

**SERVICE D'URGENCE DISPONIBLE**
**24H/24 7J/7**

### NOS SERVICES

**TRANSPORT DES PRODUITS NÉCESSITANT DES TEMPÉRATURES SÉPCIFIQUES**

- Poches de sang
- Produits sensibles
- Produits sanguins labiles
- Médicaments et vaccins
- Réactifs de laboratoires et produits industriels

### NOS ENGAGEMENTS

**UN PARC DE VÉHICULES ÉQUIPÉS :**

- Système mono, bi ou tri-températures
- Système de traçabilité et de géolocalisation en temps réel

**UN PERSONNEL FORMÉ ET QUALIFIÉ**

### NOS RÉFÉRENCES

INH, INSTITUT PASTEUR, EUROFINS BIOMNIS, HÔPITAL MOHAMMED VI, HÔPITAL CHEIKH KHALIFA, CNTS RABAT, CRTS CASA, CNRT, COOPER PHARMA, PHARMAPROM, PROMAMEC, LES LABORATOIRES D'ANALYSES MÉDICALES PRIVÉS, ASTILINEA & TTAM

**46, BD. ANOUAL, 20 330, CASABLANCA, MAROC, TÉL : +212 (0) 522 657 133 - FAX : +212 (0) 522 910 745**