

# Revue Tunisienne de BIOLOGIE CLINIQUE

المجلة التونسية للبيولوجيا السريرية

2018 - Volume 25, n°1

Organe de la Société Tunisienne de Biologie Clinique



## Editorial

*Ben Messaoud Taïeb*

## Report for the IFCC VLP - Tunisian Society of Clinical Biology (STBC), JNBC 2018

*Sunil Sethi*

## Prix A. Mebazza et prix posters

*Chaâbane Manel*

## Evaluation du risque cardiovasculaire chez des sujets obèses

*Maoudoud Ines, Aboulkacem Sana, Ayoub Manel, Zouaoui Chadia, Stambouli Najla, Zidi Borni, Ghazouani Ezzedine, Aouni Zied, Mazigh Chakib*

## PSA, toucher rectal et indication de la biopsie prostatique

*Ben Rejeb Nabila, Ben Hadj Salah Amir, Hidoussi Adnen, Hidoussi Sihem, Ben Hadj Salah Néjib, Omezzine Asma, Moshah Ali Faouzi, Bouzlama Ali*

## Etude biochimique et moléculaire chez une population mucoviscidose Tunisienne

*Sahli Ahlem, Hadj Fredj Sondess, Sahli Chaima, Dabboubi Rym, Siala Hajer, Ben Messaoud Taïeb*

[www.rtbc.org.tn](http://www.rtbc.org.tn)

# REVUE TUNISIENNE DE BIOLOGIE CLINIQUE

## SOMMAIRE

### Bureau Exécutif de la STBC

<b>Président :</b>	<i>Pr Taïeb Ben Messaoud</i>
<b>1<sup>er</sup> Vice-président :</b>	<i>Pr Brahim Nciri</i>
<b>2<sup>ème</sup> Vice-président :</b>	<i>Pr Farouk Barguellig</i>
<b>Secrétaire général :</b>	<i>Pr Ag Manel Chaabane</i>
<b>1<sup>er</sup> Secrétaire général adjoint :</b>	<i>Pr Asma Ghariani</i>
<b>2<sup>ème</sup> Secrétaire général adjoint :</b>	<i>Pr Khalthoum Kallel</i>
<b>Trésorier :</b>	<i>Dr Khalil Ben Abdallah</i>
<b>Trésorier adjoint :</b>	<i>Dr Leila Kallel</i>
<b>Archiviste :</b>	<i>Pr Amina Bibi</i>

### Comité de rédaction

**Rédacteur en chef**  
Pr Farouk Barguellig

**Attachés à la rédaction :**  
Pr Emna Chaker  
Pr Zied Aouni  
Pr Amina Bibi  
Pr Salima Ferchichi  
Pr Yousr Galai  
Pr Asma Ghariani  
Pr Ag Manel Chaabane  
Pr Ag Mouna Sassi  
Pr Ag Hajer Battikh

<b>Editorial .....</b>	<b>3</b>
<i>Ben Messaoud Taïeb</i>	
<b>Report for the IFCC VLP - Tunisian Society of Clinical Biology (STBC), JNBC 2018.....</b>	<b>4</b>
<i>Sunil Sethi</i>	
<b>Prix A. Mebazza et prix posters .....</b>	<b>5</b>
<i>Chaâbane Manel</i>	
<b>Evaluation du risque cardiovasculaire chez des sujets obèses.....</b>	<b>7</b>
<i>Maoudoud Ines, Aboulkacem Sana, Ayoub Manel, Zouaoui Chadia, Stambouli Najla, Zidi Borni, Ghazouani Ezzedine, Aouni Zied, Mazigh Chakib</i>	
<b>PSA, toucher rectal et indication de la biopsie prostatique.....</b>	<b>15</b>
<i>Ben Rejeb Nabila, Ben Hadj Salah Amir, Hidoussi Adnen, Hidoussi Sihem, Ben Hadj Salah Néjib, Omezzine Asma, Mosbah Ali Faouzi , Bouslama Ali .</i>	
<b>Etude biochimique et moléculaire chez une population mucoviscidique Tunisienne.....</b>	<b>22</b>
<i>Sahli Ahlem, Hadj Fredj Sondess, Sahli Chaima, Dabboubi Rym, Siala Hajer, Ben Messaoud Taïeb</i>	
<b>Activités de la STBC.....</b>	<b>29</b>
<b>Calendrier des Congrès 2018.....</b>	<b>30</b>

## EDITORIAL

### **La STBC et l'IFCC : une collaboration pour promouvoir la biologie clinique**

La Société Tunisienne de Biologie Clinique (STBC) a été créée en 1981 grâce à une équipe de biologistes dévoués. Au fil des années, la STBC a su acquérir une place importante auprès de ses adhérents, de ses partenaires industriels et des autorités de tutelle.

Compte tenu des avancées rapides de la biologie clinique et des responsabilités de plus en plus reconnues du biologiste, la STBC s'est rapidement positionnée en tant que membre de fédérations régionales et internationales et partenaire de sociétés savantes œuvrant pour la promotion et le développement de la biologie clinique.

C'est dans ce contexte que la STBC est devenue membre adhérent de l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) en 1990 et de l'AFCB (Arab Federation of Clinical Biology) en 1991. Elle est également membre fondateur de la Fédération Internationale Francophone de Biologie Clinique et Médecine de Laboratoire (FIFBCML) créée en 2007. Par ailleurs, la STBC entretient des collaborations avec plusieurs sociétés savantes comme l'ALAM (Algérie), la SMCC (Maroc), la SFBC (France) et le SDB (Liban).

La STBC participe activement aux manifestations scientifiques organisées par l'IFCC et l'AFCB. En plus de la participation de ses représentants aux différents congrès et rencontres organisés par les deux fédérations, la STBC compte à son actif deux congrès de la fédération arabe "AFCB" organisés en 1991 et en 2004.

La STBC a organisé en collaboration avec l'IFCC " IFCC General Conference" en 2004 et deux cours de biologie moléculaire destinés aux jeunes biologistes en 2007 et en 2018.

L'IFCC, fondée en 1955, est la première organisation professionnelle mondiale de biologie médicale et de médecine de laboratoire au service de la santé. Elle assure la promotion de la biologie médicale et collabore étroitement avec l'ensemble des biologistes médicaux des sociétés nationales de biologie médicale, l'industrie du diagnostic in vitro et les organisations gouvernementales et non gouvernementales de Santé.

L'IFCC réunit 89 sociétés savantes nationales. Elle est associée à six fédérations régionales: la fédération arabe (AFCB), la fédération des pays latino américains (Latin-American Confederation of Clinical Biochemistry (COLABIOCLI)); la dfédération des pays

## SUITE EDITORIAL

de l'Asie-Pacifique (Asia-Pacific Federation of Clinical Biochemistry (APFCB)); la fédération européenne (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM)), la fédération africaine (African Federation of Clinical Chemistry (AFCC)) et la fédération nord-américaine (North American Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (NAFCC)). Quarante neuf sociétés du diagnostic in vitro en sont membres «corporate» (associés) et huit sociétés scientifiques sont membres affiliés. Elle représente au niveau mondial plus de 45 000 biologistes.

Parmi ses axes stratégiques récents, l'IFCC développe des projets intégrés, renforce sa stratégie de communication et ses actions de formation médicale autour du globe tout en apportant son concours aux pays émergents dans leur démarche d'amélioration de la qualité.

C'est dans ce contexte que la STBC organise en collaboration avec l'IFCC une rencontre de biologie médicale portant sur des thèmes d'actualité avec la participation d'éminents conférenciers spécialistes dans le domaine et membres du bureau exécutif de l'IFCC et ce le 1er février 2019 à Hammamet-Tunisie. Les interventions porteront notamment sur le rôle de la vitamine D dans la prise en charge des pathologies humaines, les nouveaux biomarqueurs dans le diagnostic des maladies cancéreuses et le rôle des POCT pour la mesure de l'HbA1C dans le diagnostic et la prise en charge du diabète type 2 en Afrique. La technique SHERLOCK, une nouvelle alternative à la PCR et la variation biologique seront également présentées au cours de cette journée. La standardisation et l'harmonisation en biologie clinique et l'expérience de l'accréditation des laboratoires de biologie médicale en Amérique Latine seront également abordées.

Afin de mettre en avant les compétences tunisiennes dans le domaine de la recherche en biologie clinique, les lauréates du prix Abderraouf Mebazaa édition 2018 seront invitées à présenter l'essentiel de leurs travaux portant sur la mucoviscidose et les syndromes lymphoprolifératifs autoimmuns.

Une réunion du bureau exécutif de l'IFCC est programmée du 02 au 03 février 2019 et aura lieu à Hammamet - Tunisie. A travers cette collaboration, la STBC vise à renforcer des liens déjà tissés avec l'IFCC. Nous espérons que nos adhérents tireront profit de cette rencontre et qu'elle sera un point de départ pour élaborer des projets communs avec l'IFCC. Outre l'apport scientifique de cette journée, nous espérons mettre en avant les atouts de la Tunisie en tant que terre d'accueil.

***Pr BEN MESSAOUD Taieb***  
***Président de la STBC***



## Report for the IFCC VLP - Tunisian Society of Clinical Biology (STBC), JNBC 2018



Hammamet, Tunisia  
8-12 May 2018

by *Sunil Sethi*

*IFCC Executive Board Member  
Department of Laboratory Medicine  
National University Hospital, Singapore*

***The Tunisian Society of Clinical Biology held its 2018 Annual Meeting in Hammamet, Tunisia. Hammamet is a beach resort about one hour by road from the airport and the capital city, Tunis. The conference was held in a five-star resort hotel which had excellent facilities to manage the conference. I was informed that there was a total of close to one thousand participants from all fields of biological science.***

The main conference program was over a three day period and I was involved in multiple activities over the period of my stay in Tunisia:

1. Visit to the Tunisian Minister of Health. The IFCC Visiting Lecturers were honoured to be hosted by the Minister and we spent the time explaining the work of the IFCC and how we could cooperate with the Tunisian professional societies in order to raise the level of laboratory practice. The Minister was supportive and looked forward to hosting future IFCC events and activities in Tunisia.
2. Participated in the IFCC Symposium and presented on my topic "*Clinical Laboratory Informatics and Automation*". The symposium and presentation was well received and well attended with an interesting Q&A session on all the topics which were presented.

The IFCC Symposium comprised:

- a. Clinical Laboratory Informatics and Automation - Sunil Sethi
- b. Managing Clinical Laboratory Variability- Sergio Bernardini
- c. Clinical Laboratory Accreditation -David Kinniburgh

3. Participated in a panel discussion on government legislation and biomedical act requirements. Shared the latest revisions of the Singapore Healthcare Act and participated in the Questions & Answers session.

4. I was part of the judging panel for the best poster Award. There were seven high-quality posters and the eventual winner was a paper entitled "*Contribution of the molecular and functional study of lymphoproliferative syndrome with autoimmunity in highly consanguineous populations*". This was a very good paper, with a high level of science.

I would like to congratulate the two main organisers of the event: Professor Taib Ben Massoud and Professor Abderrazak Hedhili. All administrative arrangements for travel, accommodation and hospitality were carefully managed for the IFCC speakers. We were met at the airport and thereafter very well looked after throughout our stay. The hotel and conference venue was excellent. The participation from registrants and the scientific program was exciting and contemporary. The language for the conference was French, but translation support was provided.

Overall, I would like to put on record my thanks and appreciation to all those who contributed to the success of the conference and for looking after the IFCC contingent.

Finally, my sincere thanks to the IFCC and to the VLP scheme, without which I would not have been able to participate and share in this wonderful conference experience.



## Cérémonie d'hommage à Feu le Professeur Abderraouf Mebazaa

La Société Tunisienne de Biologie Clinique (STBC) a organisé une cérémonie en hommage à Feu le Professeur Abderraouf Mebazaa en marge des XXXIIèmes Journées Nationales de Biologie Clinique (JNBC) qui ont eu lieu à Hammamet du 10 au 12 mai 2018.

Feu, Abderraouf Mebazaa était professeur en médecine et titulaire d'une maîtrise en sciences et d'un doctorat Es sciences obtenus à Paris. Spécialiste en biochimie clinique, il était un des pionniers dans ce domaine en Tunisie. Il a dirigé le laboratoire de biochimie du CHU La Rabta de Tunis de **1973 à 2002** où il a développé des techniques de diagnostic biologique notamment celles du diagnostic des maladies métaboliques. Par ailleurs, il a occupé plusieurs fonctions hospitalières et universitaires qui lui ont permis de former des générations de médecins et de pharmaciens biologistes. Connu pour son sens de la rigueur, il a dirigé et publié des dizaines de travaux qui ont contribué à l'amélioration des connaissances en biochimie et au rayonnement scientifique de la biologie tunisienne à l'étranger. Il était membre fondateur de la STBC et premier rédacteur en chef de la Revue Tunisienne de Biologie Clinique (RTBC).

Au cours de cette cérémonie, ses proches collaborateurs, Professeur Naziha Kaabachi, Professeur Moncef Feki et Docteur Mohamed Ali Memmi, ont rendu un vibrant hommage au défunt Maître, en évoquant ses qualités scientifiques et humaines et en soulignant son engagement pour les grands projets dans le domaine de la biologie médicale dont il était l'initiateur.

L'épouse du défunt a reçu un trophée en reconnaissance pour sa contribution aux actions de la STBC dont il était membre fondateur, à la création de la Revue Tunisienne de Biologie Clinique (RTBC) dont il était le premier rédacteur en chef et à la promotion de la biologie clinique et de la recherche dans ce domaine.



Cérémonie d'hommage à Feu le Professeur A. Mebazaa en présence de (de gauche à droite) : Dr C. Bahri, président du syndicat des biologistes de libre pratique de Tunisie ; Pr A. Trabelsi, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Monastir ; Pr T. Ben Messaoud, président de la STBC ; Pr A. Hedhili, ancien président de la STBC et membre du bureau exécutif de l'IFCC, Pr D. Kinniburgh, membre du bureau exécutif de l'IFCC et membre du jury du prix A. Mebazaa, Pr S. Beallazoug, président de la FIFBCML.

**STBC** : Société Tunisienne de Biologie Clinique,  
**IFCC**: International Federation of Clinical Chemistry,  
**FIFBCML** : Fédération Internationale Francophone de Biologie Clinique et de Médecine de Laboratoire



Remise du trophée à l'épouse du feu le Professeur Abderraouf Mebazaa par le Professeur Taieb Ben Messaoud, président de la Société Tunisienne de Biologie Clinique (STBC)

### **Prix Abderraouf Mebazaa pour la Recherche en Biologie Clinique**

La STBC a décerné le prix Abderraouf Mebazaa pour la recherche en biologie clinique à Docteur Sondess Hadj Fredj (Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis) et à Docteur Imen Ben Mustapha (Institut Pasteur de Tunis) pour leurs travaux intitulés respectivement « Contribution à l'étude des marqueurs génétiques dans la variabilité de l'expression clinique de la mucoviscidose en Tunisie : Expérience sur une période de huit ans » et « Apport de l'étude moléculaire et fonctionnelle du syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité dans les populations fortement consanguines ».

Ce prix d'un montant de cinq mille dinars a été lancé par

## Revue Tunisienne de Biologie Clinique 2018

la STBC dans le but de promouvoir la recherche dans le domaine de la biologie clinique et d'encourager les jeunes chercheurs dans ce domaine.

Les deux travaux récompensés ont été sélectionnés par un jury composé d'experts nationaux et internationaux (Tunisie, Canada et Singapour) présidé par Professeur Ali Bouslama.

Le bureau de la STBC félicite les lauréates et leur souhaite encore plus de succès dans leurs travaux.



L'épouse de feu Le professeur Abderraouf Mebazaa remettant le prix portant son nom à Docteur Imen Ben Mustapha

#### Prix du meilleur poster

La STBC, en collaboration avec son partenaire Technolab a octroyé trois prix aux auteurs des meilleurs posters sélectionnés par un jury présidé par Professeur Mohamed Fadhel Najjar. Les auteurs ainsi que les intitulés de leurs travaux sont cités ci-dessous.

#### MECHAAL AMAL :

1er Prix du Meilleur Poster de Recherche Fondamentale en Biologie Clinique (mille dinars)

*Sujet Traité : Prognostic significance of EZH2 mutations in combination with FLT3-ITD, NPM1 and IDH2 in AML Tunisian patients*

#### LARGUECHE BEYA :

1er Prix du Meilleur Poster en Pratique Quotidienne en Biologie Clinique (mille dinars)

*Sujet Traité : Intérêt du test à la dihydrorhodamine dans le diagnostic de la Granulomatoze Septique Chronique*

#### KAZDAGHLI SOUMAYA :

2ème Prix du Meilleur Poster en Pratique Quotidienne en Biologie Clinique (cinq cents dinars)

*Sujet Traité : Mise au point et validation d'une méthode de dosage simultané de quatre antidépresseurs tricycliques (doxépine, imipramine, amitriptyline, clomipramine) dans le plasma par HPLC-UV*

[http : //www.rtbc.org.tn](http://www.rtbc.org.tn)

Le bureau de la STBC félicite les lauréates et leur souhaite beaucoup de succès dans leurs carrières.



Les lauréates des prix du meilleur poster recevant leurs prix de la part de Professeur A. Trabelsi, Doyen de la Faculté de Monastir, M. J. Douiri, Directeur Général de la société Technolab et Professeur T. Ben Messaoud, président de la STBC

*Dr Manel Chaâbane  
MCA en Hématologie Biologique  
Secrétaire générale de la STBC*

Rev Tun Biol Clin, 2018

## ARTICLE ORIGINAL

## Evaluation du risque cardiovasculaire chez des sujets obèses

## Assessment of cardiovascular risk in obese subjects

Maoudoud Ines<sup>1</sup>,  
Aboukacem Sana<sup>1</sup>,  
Ayoub Manel<sup>1</sup>,  
Zouaoui Chadia<sup>2</sup>,  
Stambouli Najla<sup>1</sup>,  
Zidi Borni<sup>2</sup>,  
Ghazouani Ezzedine<sup>3</sup>,  
Aouni Zied<sup>1</sup>,  
Mazigh Chakib<sup>1</sup>

1 Service de Biochimie, HMPIT.

2 Service d'Endocrinologie, HMPIT.

3 Service d'Immunologie, HMPIT.

**Résumé****Introduction**

L'obésité est devenue l'un des redoutables défis du système de santé en Tunisie qui se trouve actuellement en phase de transition épidémiologique marquée par l'extension des maladies cardiovasculaires.

**Objectif**

Etudier les facteurs de risque cardiovasculaires chez une population de sujets obèses.

**Patients et méthodes**

L'étude prospective a colligé 41 sujets obèses et 39 témoins. Un bilan biologique cherchant les facteurs de risque cardiovasculaire a été effectué. Les données anthropométriques ont été mesurées et une enquête alimentaire a été réalisée.

**Résultats**

Les taux sériques moyens de triglycérides, de lipoprotéine (a), de la protéine C réactive ultrasensible (CRPus), du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) et d'interleukine 8 étaient augmentés chez les sujets obèses par rapport aux témoins (respectivement ( $p < 10^{-3}$  ;  $p = 0,009$  ;  $p < 10^{-3}$  ;  $p = 0,028$  et  $p = 0,013$ ). L'apport nutritionnel journalier en protéides, lipides et en calories était augmenté dans le groupe des obèses (respectivement  $p < 10^{-3}$  ;  $p = 0,007$  et  $p = 0,003$ ).

L'étude des corrélations dans le groupe des sujets obèses montre une corrélation positive entre les taux sériques de LDL-cholestérol et ceux d'interleukine 8 ( $r = 0,39$  ;  $p = 0,016$ ) ainsi qu'entre l'apport nutritionnel journalier en lipides et les taux sériques d'interleukine 6. L'indice de masse corporelle corrélait positivement aux taux sériques de la lipoprotéine (a) ( $r = 0,33$  ;  $p = 0,026$ ).

**Conclusion**

Les anomalies métaboliques ont été multiples chez les sujets obèses et révèlent un terrain inflammatoire. La prise en charge de l'obésité doit tenir compte de l'ensemble des anomalies constatées.

**Mots clés :** Obésité, facteurs de risque cardiovasculaire, biologie, indice d'obésité, nutrition

**Abstract****Introduction**

Obesity has become one of the challenges of the health system in Tunisia, which is currently in epidemiological transition marked by the expansion of cardiovascular disease.

**Objective**

To study the cardiovascular risk factors in a population of obese subjects.

**Patients and methods**

The prospective study collected 41 obese subjects and 39 controls. Biological tests seeking the cardiovascular risk factors were performed. Anthropometric data were measured and nutrition surveys were conducted.

**Results**

Triglycerides, lipoprotein (a), CRPus, TNF alpha and interleukin-8 serum means were increased in obese subjects compared to controls ( $p < 10^{-3}$ ,  $p = 0.009$ ,  $p < 10^{-3}$ ,  $p = 0.028$  and  $p = 0.013$  respectively). The daily dietary intake of protein, fat and calories was increased in the obese group ( $p < 10^{-3}$ ,  $p = 0.007$  and  $p = 0.003$  respectively).

Correlations in the group of obese subjects showed a positive correlation between serum levels of LDL-cholesterol and those of interleukin-8 ( $r = 0.39$ ,  $p = 0.016$ ) and between daily nutritional intake of fat and serum levels of interleukin 6 ( $r = 0.72$ ,  $p < 10^{-3}$ ). The body mass index correlated positively with serum lipoprotein (a) ( $r = 0.33$ ,  $p = 0.026$ ).

**Conclusion**

Metabolic abnormalities were numerous in obese subjects and reveal an inflammatory field. The management of obesity should consider all abnormalities.

**Key words:** Obesity, cardiovascular risk factors, biology, obesity index, nutrition.



## INTRODUCTION

Depuis 1997, l'obésité est reconnue comme une maladie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui l'a définie comme «une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé» [1]. Le tissu adipeux des sujets obèses est un véritable organe endocrine qui contribue aux complications métaboliques et cardiovasculaires associées à l'obésité. Les liens entre l'obésité et la morbi-mortalité cardiovasculaire associée sont complexes et certains mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés.

Ceci n'épargne pas la Tunisie où on assiste à une régression de la part des maladies transmissibles au profit de maladies non transmissibles comme l'obésité et les maladies cardiovasculaires (MCV) [1,2]. Ainsi nous nous sommes proposés d'étudier certains facteurs de risque cardiovasculaire (biologiques, anthropométriques et nutritionnels) et d'évaluer le profil inflammatoire dans deux groupes de sujets : obèses et témoins.

## PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective menée au service de biochimie clinique en collaboration avec le service d'endocrinologie, à l'Hôpital Militaire Principal d'Instructions de Tunis entre Février et Juin 2015. Quatre-vingt sujets répartis en deux groupes : un groupe de 41 sujets obèses suivis dans le service d'endocrinologie pour prise en charge de l'obésité et un groupe de 39 témoins appariés en âge et en sexe ont été colligés dans cette étude.

Les critères d'inclusion parmi le groupe des sujets obèses ont été un âge  $\geq 18$  ans et un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Les sujets témoins ont été sélectionnés parmi des sujets bénévoles en bonne santé apparente chez qui l'examen clinique et les mesures anthropométriques ont éliminé le diagnostic d'obésité.

Les données cliniques étaient recueillies à partir des dossiers médicaux pour le groupe des patients et à partir d'un interrogatoire minutieux pour les témoins. Un examen clinique complet a permis de déterminer les paramètres anthropométriques (poids, taille, tour de taille et tour de hanches). Une enquête alimentaire a été établie pour les deux groupes.

### Détermination des paramètres biologiques

Pour le prélèvement sanguin, un jeûne de 12 heures a été respecté. Du serum recueilli sur héparinate de lithium a permis de réaliser les différents dosages. Du sang total recueilli sur EDTA et conservé dans la glace depuis le prélèvement jusqu'à la centrifugation a permis de réaliser le dosage de l'homocystéine. Les sérums et plasma

ont été conservés à -80°C jusqu'à réalisation du dosage sans dépasser une durée de conservation de quatre semaines.

Les dosages plasmatiques du cholestérol total (CT), du cholestérol associé aux lipoprotéines de haute densité (HDL-C), des triglycérides (TG), du glucose et de l'acide urique ont été effectués via l'automate Unicell DXC 800 Beckmann Coulter.

Le cholestérol associé aux lipoprotéines de basse densité (LDL-C) a été calculé selon la formule de Friedwald pour des valeurs de TG  $\leq 4,5$  mmol/L.

Les dosages de l'apolipoprotéine B (apo B), de l'apolipoprotéine A-I (Apo A-I), de la lipoprotéine (a) (Lp (a)) et de la protéine C réactive ultrasensible (CRP-us) ont été effectués par immunonéphélométrie (BN ProSpec, Dade Behring, Allemagne).

L'interleukine 6 (IL-6), l'IL-8, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) et l'homocystéine ont été dosés par méthode immunométrique avec détection par chimi-luminescence (Immulate, Siemens Medical Solutions Diagnostics GmbH, Allemagne).

### Détermination des indices de l'obésité

La taille, le poids, le tour de taille (TT) et le tour de hanche (TH) ont été mesurés.

En se basant sur les paramètres anthropométriques et biologiques, les indices de l'obésité suivants ont été déterminés :

- L'indice de masse corporelle (IMC) = Poids (Kg) / [Taille (m)]<sup>2</sup>
- Rapport Tour de taille / Tour de hanche (TT/TH) = TT (cm) / TH (cm)
- Rapport Tour de taille / Taille = TT (cm) / Taille (cm)
- Indice d'adiposité corporelle (IAC) = [TH (cm) / Taille (m)<sup>1,5</sup>] - 18 [3]
- Indice d'adiposité viscérale (IAV) = [TH (cm) / (39.68 + (1.88 × IMC (Kg/m<sup>2</sup>))) × (TG (mmol/L) / 1.03) × (1.31 / HDL-C (mmol/L))] pour le sexe masculin et IAV = [TH (cm) / (36.58 + (1.89 × IMC (Kg/m<sup>2</sup>))) × (TG (mmol/L) / 0.81) × (1.52 / HDL-C (mmol/L))] pour le sexe féminin [4].

### Analyse statistique

Les données ont été analysées via le logiciel Statistical Package for the Social Sciences dans sa version 21. L'étude comparative, sur séries indépendantes, a été effectuée à l'aide du test de Student pour les variables quantitatives et le test de Chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives. La corrélation de Pearson a permis d'étudier la liaison entre les variables quantitatives deux à deux. La valeur de  $p=0,05$  a été fixée comme valeur seuil de significativité.

## RÉSULTATS

Quarante et un sujets obèses et 39 sujets témoins ont participé à l'étude. Les deux groupes ne présentent pas de différence significative en matière d'âge et de sexe.

Les sujets obèses présentent tout de même plus d'antécédents familiaux de MCV et le pourcentage de tabagiques y est plus important que chez le groupe témoin. (Tableau 1).

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population**

	Obèses (N=41)	Témoins (N=39)	p
<b>Sexe ratio</b> (Homme/femme)	7/34	12/27	0,12
<b>Age*</b> (ans)	44,44 ± 10,34	41,35 ± 11,42	0,21
<b>IMC*</b> (Kg/m <sup>2</sup> )	39,17 ± 7,35	24,17 ± 3,6	<10 <sup>-5</sup>
• [30 - 34,9] (%)	35,7	NA	
• [35 - 39,9] (%)	35,7	NA	
• ≥40 (%)	28,6	NA	
<b>Antécédents familiaux de MCV</b> (%)	92,7	59,5	< 10 <sup>-3</sup>
<b>Tabagisme</b> (%)	17,1	31,6	<b>0,016</b>

\* moyenne ± écartype

NA : non applicable

### Les facteurs de risque cardiovasculaires retrouvés chez les obèses

*Les pathologies associées* : L'hypertension artérielle (HTA), la dyslipidémie et le diabète de type 2 (DT2) étaient plus fréquents parmi les sujets obèses par rapport au groupe témoin (tableau 2).

*Les paramètres biologiques* : Les concentrations plasmatiques moyennes des triglycérides, de l'apo A-I, de la Lp (a), du glucose et de l'acide urique étaient plus élevées chez les sujets obèses comparativement aux témoins (respectivement  $p < 10^{-3}$ ,  $p = 0,023$  et  $p = 0,009$ ). Le HDL-C et l'apo B plasmatiques étaient plus bas chez les obèses par rapport aux témoins ( $p = 0,04$  et  $p = 0,012$ ). (Tableau 3). Nous notons aussi qu'aucun sujet obèse n'avait un taux de HDL-C supérieur à la valeur de référence.

Les taux plasmatiques moyens de la CRP-us, du TNF- $\alpha$  et de l'IL-8 étaient plus élevés dans le groupe des sujets obèses ( $p < 10^{-3}$ ,  $p = 0,028$  et  $p = 0,013$  respectivement). Nous n'avons pas noté de différence significative de l'homocystéinémie entre les deux groupes ( $18,10 \pm 11,40$  pour les sujets obèses et  $18,60 \pm 10,39$  pour les témoins).

*L'apport nutritionnel journalier moyen* : L'apport journalier en protéides et en lipides est plus important chez les sujets obèses par rapport au groupe témoin. Il en est de même pour l'apport journalier en calories ( $2580$  Kcal/24h vs  $1704$  Kcal/24h,  $p = 0,003$ ). (Tableau 4)

*Les indices de l'obésité* : Les indices de l'obésité déterminés chez les sujets obèses figurent dans le tableau 5.

**Tableau 2 : Comparaison des comorbidités entre les deux groupes**

	Obèses (N = 41)	Témoins (N= 39)	p
HTA (%)	36,6	5,4	0,001
Dyslipidémie (%)	14,6	5,4	0,018
Diabète type 2 (%)	22	5,4	0,03

**Tableau 3 : Comparaison des paramètres biologiques entre les deux groupes**

Paramètre biologique	Obèses (N= 41)	Témoins (N=39)	<i>p</i>
<i>Bilan métabolique</i>			
Cholestérol total <sup>a</sup> (mmol/L)	4,86 ± 0,92	4,81 ± 0,79	0,87
Triglycérides <sup>a</sup> (mmol/L)	1,65 ± 0,72	1,12 ± 0,46	< 10 <sup>-3</sup>
LDL-C <sup>a</sup> (mmol/L)	2,94 ± 0,92	2,80 ± 0,81	0,93
HDL-C <sup>a</sup> (mmol/L)	1,15 ± 0,31	1,24 ± 0,43	<b>0,04</b>
Apo A-I <sup>a</sup> (g/L)	1,37 ± 0,39	1,32 ± 0,21	<b>0,023</b>
Apo B <sup>a</sup> (g/L)	0,75 ± 0,28	0,85 ± 0,23	<b>0,012</b>
Lp (a) <sup>b</sup> (g/L)	0.14 (0.02-1.09)	0.08(0.04-0.3)	<b>0,009</b>
Glycémie <sup>a</sup> (mmol/L)	6,44 ± 2,37	4,96 ± 1,28	<b>0,001</b>
Acide urique <sup>a</sup> (µmol/L)	342,39 ± 94,03	251,71 ± 66,33	<10 <sup>-3</sup>
<i>Bilan inflammatoire</i>			
CRP-us <sup>b</sup> (mg/L)	4.7 (0.66-18.6)	3.3(0.3-6.5)	< 10 <sup>-3</sup>
TNF α <sup>a</sup> (pg/ml)	6,99 ± 2,13	6,00 ± 1,60	<b>0,028</b>
IL-6 <sup>b</sup> (pg/ml)	2,09 (2-12,8)	2 (2-4,59)	0,37
IL-8 <sup>b</sup> (pg/ml)	7,58 (4,03-28)	6,79 (2,38-15)	<b>0,013</b>
Homocystéine <sup>b</sup> (µmol/L)	12,9 (5-50)	15 (8-50)	0,84

<sup>a</sup>Moyenne ± écartype<sup>b</sup>Médiane (minimum-maximum)**Tableau 4 : Estimation de l'apport journalier moyen en protéides, glucides, lipides et en calories chez les sujets obèses et les témoins**

	Obèses (N=41)	Témoins (N=39)	<i>p</i>
	Moyenne ± écartype		
Protéides (g/24h)	87,19 ± 36,18	55,9 ± 14,9	<10 <sup>-3</sup>
Glucides (g/24h)	298,5 ± 184,99	202,3 ± 61,4	0,1
Lipides (g/24h)	114,68 ± 82,68	70,5 ± 19,6	<b>0,007</b>
Calories (Kcal/24h)	2580 ± 1494,15	1704,4 ± 374,9	<b>0,003</b>



### Analyse descriptive bivariée des facteurs de risque cardiovasculaires chez les sujets obèses

Nous avons étudié les corrélations entre les différents paramètres biologiques, nutritionnels et anthropométriques déterminés chez les sujets obèses.

Les Taux sériques des cytokines pro-inflammatoires

corrélaient positivement avec ceux du LDL-C ( $r=0,39; p=0,016$ ) pour l'IL-8 (figure 1A) et avec les apports alimentaires en lipides pour l'IL-6 ( $r=0,70; p<10^{-3}$ ) (figure 1B).

Une association entre le profil nutritionnel et le profil lipidique des sujets obèses a été trouvée. En effet, une corrélation négative entre les apports alimentaires en

**Tableau 5 : Valeurs moyennes des indices de l'obésité pour le groupe des sujets obèses**

	Moyenne ± écartype
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	39,28 ± 7,41
<b>TT (cm)</b>	118,30 ± 15,49
<b>TT / TH</b>	0,98 ± 0,12
<b>TT/ Taille</b>	0,73 ± 0,11
<b>IAC</b>	40,89 ± 9,68
<b>IAV</b>	2,99 ± 1,92

**IMC :** Indice de masse corporelle

**TT :** Tour de taille

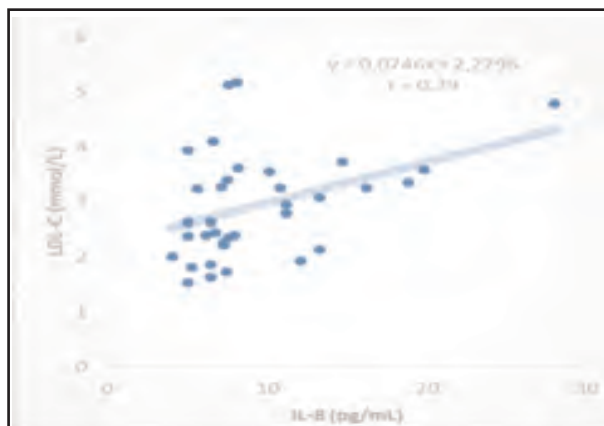
**TT/TH :** Rapport Tour de taille /Tour de hanche

**TT :** Taille: Rapport Tour de taille/Taille

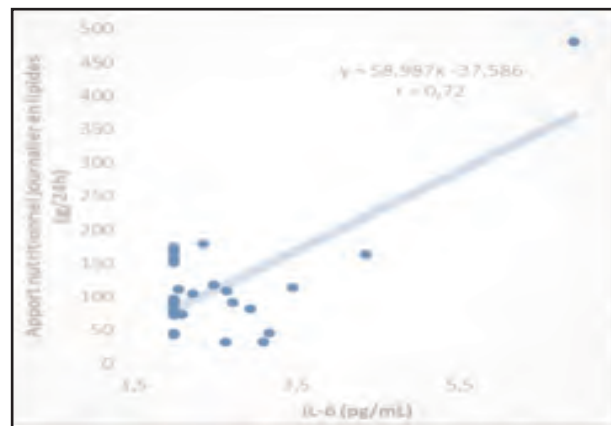
**IAC :** Indice d'adiposité corporelle

**IAV :** Indice d'adiposité viscérale

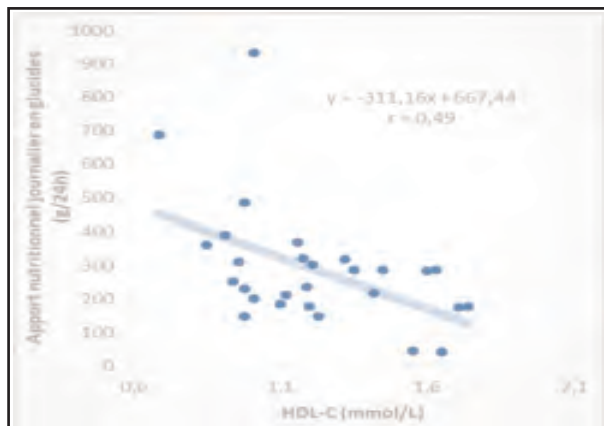
**A**



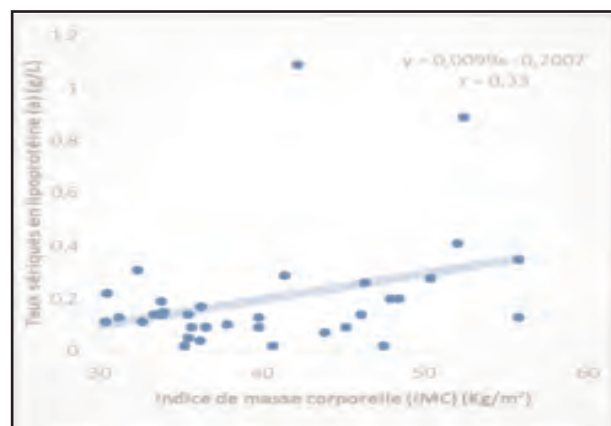
**B**



**C**



**D**



**Figure 1 :** Corrélations significatives observées dans le groupe des sujets obèses entre A. les taux sériques de LDL-C et d'IL-8 ( $p=0,016$ ), B. l'apport nutritionnel journalier en lipides et les taux sériques d'IL-6 ( $p<10^{-3}$ ), C. l'apport nutritionnel journalier en glucose et les taux sériques de HDL-C ( $p=0,08$ ), D. l'indice de masse corporelle et les taux sérique de lipoprotéine (a).

glucides et les concentrations plasmatiques du HDL-C a été observée ( $r = -0,49$  ;  $p=0,08$ ) (figure 1C).

Nous avons étudié l'association entre les indices de l'obésité et les paramètres lipidiques chez les sujets obèses. Une corrélation négative a été observée entre TT/TH et HDL-C ( $r = -0,39$  ;  $p=0,01$ ). Une corrélation positive a aussi été trouvée entre l'IMC et la valeur des TG ( $r=0,32$  ;  $p=0,003$ ) ainsi qu'entre l'IMC et la Lp (a) ( $r=0,33$  ;  $p=0,026$ ) (figure 1D).

## DISCUSSION

L'obésité constitue l'un des défis majeurs du système de santé du XXIème siècle. Considérée comme une épidémie mondiale par l'OMS, l'obésité est associée à plusieurs anomalies métaboliques qui augmentent le risque cardiovasculaire chez le sujet obèse et altèrent sa qualité de vie.

Dans notre étude, la prévalence de l'HTA était plus élevée chez les obèses, ce qui est en accord avec les résultats de certaines études [5,6]. L'HTA est un facteur de risque principal de MCV. Il est estimé que l'obésité est responsable de 60 à 70% de l'HTA chez les adultes. Les mécanismes incluent une activation du système nerveux sympathique, un défaut d'excrétion du sodium et une activation du système rénine angiotensine aldostérone [7].

A l'instar de ce qui a été rapporté par d'autres études [8, 9, 10], nos résultats nous ont permis de constater que la prévalence du DT2 était plus élevée dans le groupe des obèses. Actuellement, la résistance à l'insuline est reconnue comme étant le lien entre l'obésité et le DT2. Plusieurs hypothèses ont été avancées afin de comprendre les mécanismes complexes de l'insulinorésistance. L'équipe de Vidal [11] a proposé l'hypothèse de la limite d'expansion du tissu adipeux : en présence d'une balance énergétique positive, le dépassement des capacités de stockage des adipocytes entraînerait un dépôt de graisse ectopique dans des organes non adipeux. La surexposition de ces organes aux acides gras, ajoutée à un défaut de l'oxydation de ces acides et à la production de dérivés métaboliquement actifs, entraînerait une multitude d'effets délétères comme l'insulinorésistance, la lipotoxicité cellulaire et l'apoptose. A côté des anomalies du métabolisme des acides gras, l'altération de la signalisation insulinique est un élément clé menant au développement de la résistance à l'insuline. [12,13].

Dans notre étude, l'analyse du bilan lipidique a montré que les sujets obèses présentent des concentrations plasmatiques moyennes de triglycérides plus élevées par rapport aux témoins alors que les concentrations plasmatiques moyennes du HDL-C étaient significativement plus basses. Nos résultats rejoignent ceux rapportés par

Tamang et al. [14]. Selon Taskinen et al. [15], deux anomalies métaboliques combinées expliquent l'augmentation des concentrations sériques de TG chez les sujets obèses. D'autre part l'augmentation des taux sériques de l'apo C-III chez les obèses semble altérer la clairance des particules VLDL riches en triglycérides. D'autre part, la baisse de l'efflux du cholestérol à partir des adipocytes hypertrophiés et l'augmentation de l'afflux du cholestérol dans le tissu adipeux concourent à une diminution des taux sériques du HDL-C au cours de l'obésité. L'élévation de la libération adipocytaire de cytokines proinflammatoires chez les sujets obèses contribuerait également à un faible taux de HDL-C [16]. Les profils inflammatoires des participants montrent que les taux circulants de TNF- $\alpha$  et d'IL-8 sont significativement plus élevés chez les obèses. Nos résultats sont en accord avec les études d'Agarwal et al. [17] et de Straczkowski et al. [18]. Concernant l'IL-6, nous n'avons pas trouvé de variation significative. A l'inverse, Khaodhiar et al [19] ont rapporté dans leur étude que les sujets obèses présentent des taux d'IL-6 significativement plus élevés par rapport aux témoins. Le TNF- $\alpha$  est une cytokine proinflammatoire qui a été considérée comme une molécule faisant le lien entre l'inflammation et l'insulinorésistance chez les obèses [20] notamment par phosphorylation anormale des résidus sérine d'IRS (insulin receptor substrate-1), empêchant ainsi son interaction avec le récepteur de l'insuline [21]. Le TNF- $\alpha$  stimule la synthèse et la libération de l'IL-8 par différents types cellulaires y compris les adipocytes [22]. L'IL-8 intervient dans des processus inflammatoires via ses propriétés chimiotactiques [23]. Dans notre série, 58% des sujets obèses présentent une inflammation chronique attestée par une CRP-us $\geq 3$ mg/L, les plaçant ainsi à haut risque de maladies cardiovasculaires. Nos résultats sont confortés par ceux de Maria João Neuparth et al. [24] ayant rapporté des valeurs de CRP significativement plus élevées chez les sujets obèses par rapport au groupe témoin. Ces auteurs ont montré que les valeurs de CRP ont tendance à augmenter chez les sujets en surpoids. La CRP-us est produite par les hépatocytes en réponse aux cytokines proinflammatoires en particulier l'interleukine-6 [25]. Un taux de CRP-us élevé est un facteur de risque indépendant de maladies cardiovasculaires [26]. La CRP pourrait contribuer à la maladie cardiovasculaire en se liant aux membranes des cellules endommagées, en activant le complément ou en améliorant la production des agents thrombogènes. Ces mécanismes entraîneraient une inflammation chronique qui favoriserait l'insulinorésistance [27].

Dans la présente étude, nous n'avons pas noté de variation significative de l'homocystéinémie entre le groupe

des obèses et celui des témoins. Ces données sont en accord avec les résultats de Gara et al. [28] dans une étude menée chez des enfants tunisiens. Toutefois, les travaux de Rekha et al. [29] ainsi que ceux de Vayá et al. [30] ont mis en évidence une différence significative entre l'homocystéinémie des sujets obèses et celles des non obèses.

Le profil nutritionnel des obèses établi grâce à une enquête alimentaire a été caractérisé par un apport calorique moyen excessif. De plus, la répartition des nutriments énergétiques dans la ration calorique quotidienne est déséquilibrée au profit d'un excès de consommation lipidique et glucidique. Ces résultats sont en accord avec ceux de Fennira et al. [31]. Les effets des lipides alimentaires sur le risque d'athérosclérose dépendent de leur composition en acides gras et de la quantité consommée. Il a été démontré qu'une réduction de l'apport en acides gras saturés diminue de 14% le risque de survenue d'événements cardiovasculaires [32]. Concernant les glucides, un lien direct entre la consommation d'aliments hyperglucidiques et le risque cardiovasculaire a été établi. Une méta-analyse a montré qu'une alimentation riche en sucre augmente les risques de MCV, indépendamment du facteur poids. Ce type d'alimentation augmente les TG, le CT, le LDL-C et la pression artérielle [33].

Dans notre étude, nous avons constaté une corrélation positive entre l'IL-8 et la fraction LDL-C chez les obèses. Ces données sont en accord avec les résultats de l'étude de Straczkowski et al. [22]. En effet, Les LDL-oxydés sont capables de stimuler la production et la sécrétion de l'IL-8 à partir des macrophages de la plaque athéromateuse [22].

L'apport glucidique était inversement corrélé aux taux plasmatiques de HDL-C. Cette corrélation négative a été aussi trouvée par Foster et al. [34]. Ces auteurs ont montré qu'un faible apport alimentaire en glucides est associé à une amélioration des taux de HDL-C et des triglycérides. Les glucides pourraient diminuer la synthèse du HDL-C en inhibant la transcription de l'apolipoprotéine A-1, un composant principal des lipoprotéines HDL. Certains auteurs ont suggéré que les glucides pourraient accélérer le catabolisme des particules HDL-C en modulant la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires [35]. Dans notre étude, nous avons noté une corrélation positive chez les obèses entre l'apport alimentaire en lipides et les taux plasmatiques d'IL-6. Phillips et al. [36] ont constaté une augmentation des taux d'IL-6 chez des sujets obèses suite à la consommation d'un repas riche en graisses mixtes par rapport à des témoins. Dans leur étude, les dosages ont été effectués dans les 6h suivant la prise alimentaire. En effet, l'hyperlipémie postprandiale entraîne une sécrétion des cytokines pro-inflam-

matoires et altère la réponse insulínique. Une exposition répétée des cellules endothéliales aux cytokines pro-inflammatoires est responsable de la progression de maladies chroniques telles que le diabète et les MCV [37, 38]. Nos résultats ont montré une corrélation positive entre l'IMC et la Lp (a). En effet, Kiortsis et al. ont démontré que chez les sujets ayant des taux élevés de Lp(a), un abaissement du poids corporel s'accompagne d'une diminution de la Lp(a) [39]. Zamboni et al. n'ont par contre pas mis en évidence une variation de Lp (a) consécutive à une perte de poids [40]. Ces auteurs ont rapporté que l'obésité, l'adiposité viscérale et la perte de poids n'influencent pas la Lp (a). La Lp (a) est un facteur de risque indépendant de MCV et d'infarctus du myocarde [41]. Environ 75% des variations des concentrations de la Lp (a) sont expliquées génétiquement. D'autres facteurs non génétiques tels que le mode de vie, l'alimentation et l'exercice physique semblent déterminer partiellement les variations des taux sériques de la Lp (a) [42,44].

Dans notre étude, l'analyse des corrélations entre les indices de l'obésité et les paramètres lipidiques mesurés et calculés a montré une corrélation négative entre le TT/TH et la fraction HDL-C. Des résultats similaires ont été observés dans l'étude épidémiologique prospective sur l'infarctus du myocarde (PRIME) [45]. Stepien et al. [46] ont rapporté une corrélation négative entre l'IMC et CT, LDL-C et HDL-C. Dans notre étude l'IMC corrélait positivement avec les triglycérides.

Paniagua et al. attribuent les différences entre les résultats des études qui se sont intéressées à l'apport des indices de l'obésité dans l'évaluation du risque cardiovasculaire aux différences de race/ethnicité, d'âge et de sexe au sein des populations étudiées [47].

La présente étude comporte certaines limites. La plus importante est la taille relativement faible de l'échantillon. Les différences significatives entre les deux groupes d'étude par rapport au tabagisme et aux antécédents familiaux de MCV pourraient présenter des biais à l'étude, le tabagisme par exemple étant lui-même responsable de modifications cliniques ou biologiques non attribuables à l'obésité. De plus certains facteurs de risque cardiovasculaire n'ont pas été étudiés tel que l'activité physique. Des paramètres biologiques faisant partie des nouveaux facteurs de risque cardiovasculaire n'ont pas été déterminés en particulier l'adiponectine et la leptine.

## CONCLUSION

Les anomalies métaboliques sont fréquentes et multiples chez le sujet obèse majorant ainsi le risque cardiovasculaire. L'obésité s'accompagne d'une augmentation de la



prévalence du DT2 et de l'HTA, deux facteurs majeurs de risque cardiovasculaire.

Les sujets obèses présentent en plus un profil lipidique athérogène marqué par une hypertriglycéridémie et une hypoHDLémie. Un état inflammatoire marqué par une augmentation des taux de TNF- $\alpha$ , IL-8 et CRP-us, complique l'obésité.

Sur le plan nutritionnel, des déséquilibres alimentaires chez les obèses ont été observés se caractérisant par un

apport excessif en lipides et en glucides s'associant respectivement à une diminution du HDL-C et à une augmentation de l'IL-6.

La mise en place d'un plan d'action national de prise en charge de l'obésité ainsi que des stratégies de prévention de facteurs de risque cardiovasculaire est d'un grand intérêt. Cette prévention ne sera efficace qu'en adoptant des habitudes alimentaires saines et en luttant contre le style de vie sédentaire et l'inactivité physiques.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva : WHO; 1999.
- Ben Romdhane H, Khaldi R, Oueslati A, Skhiri H. Transition épidémiologique et transition alimentaire et nutritionnelle en Tunisie. *Options Mediterr.* 2002 ;41:7-27.
- Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A Better Index of Body Adiposity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19(5):1083-9.
- Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920-2.
- Maniecka-Bryla I, Szymocha M, Bryla M. Overweight and obesity as risk factors in hypertension-study of the working population. *Med Lav*. 2011;102(6):523-38.
- Ziyyat A, Ramdani N, Bouanani Nel H, Vanderpas J, Hassani B, Boutayeb A, et al. Epidemiology of hypertension and its relationship with type 2 diabetes and obesity in eastern Morocco. *Springerplus*. 2014;3:644-50.
- Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282:1523-1529
- Kuperstein R, Hanly P, Niroumand M, Sasson Z. The importance of age and obesity on the relation between diabetes and left ventricular Mass. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1957-62.
- Mandal A. Study of prevalence of type 2 diabetes mellitus and hypertension in overweight and obese people. *J Family Med Prim Care*. 2014;3(1):25-8.
- Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J*. 2006;82(966):280-4.
- Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome—an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(3):338-49.
- Capeau J. Insulin signaling: mechanisms altered in insulin resistance. *Med Sci (Paris)*. 2003;19(8-9):834-9.
- Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*. 2012;148(5):852-71.
- Tamang HK, Timilsina U, Singh KP, Shrestha S, Pandey B, Basnet S, et al. Assessment of adiponectin level in obese and lean Nepalese population and its possible correlation with lipid profile: A cross-sectional study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(7):349-54.
- Taskinen MR, Adiels M, Westerbacka J, Söderlund S, Kahri J, Lundbom N, et al. Dual Metabolic Defects Are Required to Produce Hypertriglyceridemia in Obese Subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(9):2144-50.
- Wang H, Peng DQ. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids Health Dis*. 2011;10 (1):176-209.
- Agarwal N, Chitrika A, Bhattacharjee J, Jain SK. Correlation of Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  and Interleukin-6 with Anthropometric Indices of Obesity and Parameters of Insulin Resistance in Healthy North Indian Population. *JIACM*. 2011;12(3): 196-204.
- Straczkowski M, Dzienis-Straczkowska S, Stępień A, Kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I. Plasma Interleukin-8 Concentrations Are Increased in Obese Subjects and Related to Fat Mass and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  System. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4602-6.
- Khaodhiar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrian BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004;28(6):410-5.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91.

21. Stagakis I, Bertias G, Karvounaris S, Kavousanaki M, Virla D, Raptopoulou A. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(3): 141-52.
22. Straczkowski M, Dzienis-Straczkowska S, Stępień A, Kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor- $\alpha$  system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4602-6.
23. Prochnau D, Straube E, Figulla HR, Rödel J. Supra-additive expression of interleukin-6, interleukin-8 and basic fibroblast growth factor in vascular smooth muscle cells following coinfection with *Chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus as a novel link between infection and atherosclerosis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2012;23(2):26-30.
24. Neuparth MJ, Proença JB, Santos-Silva A, Coimbra S. Adipokines, oxidized low-density lipoprotein, and C-reactive protein levels in lean, overweight, and obese portuguese patients with type 2 diabetes. *ISRN Obes*. 2013;2013:1-7.
25. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014 (1):1-22.
26. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342(12):836-43.
27. Semiz S, Rota S, Ozdemir O, Ozdemir A, Kaptanoğlu B. Are C-reactive protein and homocysteine cardiovascular risk factors in obese children and adolescents?. *Pediatr Int*. 2008;50(4):419-23.
28. Gara S, Boukthir S, Ben Becher S, Kaabachi N, B'chir F, Feki M, et al. C677t polymorphism of MTHFR and G80A polymorphism of RFC genes and their relation with homocysteine levels in obese Tunisian children. *Tunis Med*. 2011;89(6):565-8.
29. Rekha S, Patel ML, Pooja G, Pushpalata S, Natu SM, Pradeep Y. Correlation of Plasma homocysteine levels with BMI and Insulin Resistance, amongst Obese, Overweight and Non Obese Infertile Women. *IJSRP*. 2012;2(5):521-26.
30. Vayá A, Ejarque I, Tembl J, Corella D, Laiz B. Hyperhomocysteinemia, obesity and cryptogenic stroke. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011;47(1):53-8.
31. Fennira E, Mahjoub F, Abdesslem H, Chaari C, Gamoudi A, Amrouche C, et al. Alimentation de l'adolescent obèse tunisien : à propos de 108 cas. *Nutr Clin Metabol*. 2014;28 Suppl 1 : S155-S156.
32. Michas G, Micha R, Zampelas A. Dietary fats and cardiovascular disease: Putting together the pieces of a complicated puzzle. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):320-8.
33. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(1):65-79.
34. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2082-90.
35. Choi H, Song S, Kim J, Chung J, Yoon J, Paik HY, et al. High carbohydrate intake was inversely associated with high-density lipoprotein cholesterol among Korean adults. *Nutr Res*. 2012;32(2):100-6.
36. Phillips LK, Peake JM, Zhang X, Hickman IJ, Briskey DR, Huang BE, et al. Postprandial total and HMW adiponectin following a high-fat meal in lean, obese and diabetic men. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(4):377-84.
37. Gormsen LC, Nielsen C, Jessen N, Jorgensen JO, Moller N. Time-course effects of physiological free fatty acid surges on insulin sensitivity in humans. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;201(3):349-56.
38. Sanders TA, Filippou A, Berry SE, Baumgartner S, Mensink RP. Palmitic acid in the sn-2 position of triacylglycerols acutely influences postprandial lipid metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6):1433-41.
39. Kiortsis DN, Tzotzas T, Giral P, Bruckert E, Beucler I, Valsamides S, et al. Changes in lipoprotein(a) levels and hormonal correlations during a weight reduction program. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001;11(3): 153-7.
40. Zamboni M, Facchinetti R, Armellini F, Turcato E, Bergamo Andreis IA, Bosello O. Effects of visceral fat and weight loss on lipoprotein(a) concentration in subjects with obesity. *Obes Res*. 1997 ;5(4):332-7.
41. Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Malaguarnera G, Antic T, Malaguarnera L, et al. Lipoprotein(a) in Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int*. 2013;2013:1-9.
42. Brandstätter A, Lingenhel A, Zwiauer K, Strobl W, Kronenberg F. Decrease of Lp(a) during weight reduction in obese children is modified by the apo(a) kringle-IV copy number variation. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(10):1136-42.
43. Palmeira AC, Leal AA, Ramos NM, Neto JA, Simões MO, Medeiros CC. Lipoprotein (a) and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(4):531-7.
44. Safavi SM, Ziaei R, Maracy MR. Association of Serum Ceruloplasmin Level with Obesity: Some Components of Metabolic Syndrome and High-Sensitive C-Reactive Protein in Iran. *J Obes*. 2012; 2012: 1-5.
45. Gruson E, Montaye M, Kee F, Wagner A, Bingham A, Ruidavets JB, et al. Anthropometric assessment of abdominal obesity and coronary heart disease risk in men: the PRIME study. *Heart*. 2010;96(2):136-40.
46. Stepień A, Stepień M, Wlazel RN, Paradowski M, Banach M, Rysz J. Assessment of the Relationship between lipid parameters and Obesity Indices in Non-Diabetic Obese Patients: A Preliminary Report. *Med Sci Monit*. 2014;20 (1):2683-8.
47. Paniagua L, Lohsoonthorn V, Lertmaharit S, Jiamjarasrangsri W, Williams MA. Comparison of waist circumference, body mass index, percent body fat and other measure of adiposity in identifying cardiovascular disease risks among Thai adults. *Obes Res Clin Pract*. 2008; 2(3):215-23.

## ARTICLE ORIGINAL

## PSA, digital rectal examination and the indication of prostate biopsy

## PSA, toucher rectal et indication de la biopsie prostatique

Ben Rejeb Nabila\*<sup>1</sup>,  
 Ben Hadj Salah Amir<sup>1</sup>,  
 Hidoussi Adnen<sup>2</sup>,  
 Hidoussi Sihem<sup>3</sup>,  
 Ben Hadj Salah Néjib<sup>2</sup>,  
 Omezzine Asma<sup>1</sup>,  
 Mosbah Ali Faouzi<sup>2</sup>,  
 Bouslama Ali<sup>1</sup>.

1 Laboratoire de Biochimie  
 Clinique, CHU Sahloul de  
 Sousse, Tunisie

2 Service d'Urologie, CHU  
 Sahloul de Sousse, Tunisie

3 Laboratoire d'anatomopathologie,  
 CHU Farhat .Hached, Sousse,  
 Tunisie

**Abstract**

**Background:** Despite it is an invasive procedure with a limited detection efficiency, prostate biopsies remain the "gold standard" for prostate cancer diagnosis. Digital rectal examination (DRE) and prostate specific antigen (PSA) may be helpful to better indicate the biopsy. Objective: We studied the contribution of Digital rectal examination, prostate specific antigen and their combination with the indication of the biopsy.

**Patients and methods:** Our retrospective study included 122 patients aged between 52 and 95 years who underwent between 2010 and 2012, prostate biopsy because they presented clinical signs of prostate disease, a suspect Digital rectal examination (DRE+) and/or a total prostate specific antigen (tPSA)  $\geq 4$  ng/ml.

Outcome measurements and statistical analysis: Every patient underwent a transrectal ultrasound-guided 12-core prostate biopsy. Total prostate specific antigen was analyzed by micro-particle enzyme immunoassay technique.

**Results:** Only 69 of the 122 biopsies (56.55%) were positive. Digital rectal examination is more effective in predicting positive biopsy results with fewer false negatives than that of total prostate specific antigen. The combination between Digital rectal examination and total prostate specific antigen improves the biopsy efficiency but does not reduce false negatives. Prostate biopsies were negative in four cases with (DRE-) and Total prostate specific antigen  $< 4$  ng/ml.

**Conclusion:** Digital rectal examination and prostate specific antigen could, in some cases, limit the indication for prostate biopsy.

**Key words:** biopsy; digital rectal examination; prostate cancer; prostate specific antigen

**Résumé**

**But :** La biopsie prostatique qui est une procédure invasive, demeure le « gold standard » pour poser le diagnostic d'un cancer de la prostate. Le toucher rectal (TR) et l'antigène spécifique de la prostate (PSA) peuvent être utiles pour mieux indiquer la biopsie. Nous avons étudié l'apport du toucher rectal, de l'antigène spécifique de la prostate et de leur combinaison sur l'indication de la biopsie.

**Patients et méthodes :** Notre étude rétrospective compte 122 patients âgés de 52 à 95 ans ayant bénéficié d'une biopsie prostatique pour leur présentation de signes cliniques évocateurs d'une pathologie prostatique, d'un toucher rectal suspect (TR+) et/ou d'un antigène spécifique de la prostate total (PSAT)  $\geq 4$  ng/ml. Analyse statistique : Chaque patient avait subi une biopsie prostatique écho-guidée transrectale à 12 prélèvements. L'antigène spécifique de la prostate total a été dosé par technique immunoenzymatique microparticulaire.

**Résultats:** uniquement 69 biopsies sur les 122 (56.55%) se sont avérées positives. le toucher rectal est plus efficace dans la prédiction des résultats positifs de la biopsie avec un taux de faux négatifs moindre que celui des valeurs seuil 4 et 10 ng/ml de l'antigène spécifique de la prostate total. La combinaison entre toucher rectal et l'antigène spécifique de la prostate total améliore l'efficacité de la biopsie mais ne diminue pas les faux négatifs. Les biopsies étaient négatives et s'avéraient inutiles chez quatre patients ayant TR(-) et l'antigène spécifique de la prostate total  $< 4$  ng/ml.

**Conclusion :** Ainsi le toucher rectal et le dosage de l'antigène spécifique de la prostate pourraient dans certaines situations limiter l'indication de biopsie prostatique.

**Mots clés :** Biopsie ; Toucher rectal ; Cancer de la prostate; Antigène spécifique de la prostate



## INTRODUCTION

Prostate cancer is the fourth most common cancer in both sexes combined and the second most common cancer among men. An estimated 1.1 million men worldwide were diagnosed with prostate cancer in 2012, accounting for 15% of the cancers diagnosed in men, with almost 70% of the cases (759,000) occurring in more developed regions [1]. The diagnosis is based on a triad of digital rectal examination (DRE), biological analysis of the prostate specific antigen (PSA) and the anatomopathological examination of prostate biopsies which remains the "gold standard" for diagnosis of prostate cancer and also for its stratification [2].

Because it is the easiest to practice without any side effects, DRE is the first test to be used in the typical cases of prostate cancer. The DRE detected an irregular painless nodule with hard consistency which can distort the prostatic lobe (3).

However, DRE has some limitations since it depends on the practitioner's skill and on the fact that only the posterior and lateral portions of the prostate could be palpated [3].

Many blood and tissue diagnostic biomarkers of prostate cancer have been reported as: kallikrein 2 [4], insulin growth factor binding protein 3[5], prostate cancer antigen 3[6]. However, the PSA remains the most widely used tumor marker in the diagnosis of cancer prostate and PSA and DRE remain the main tests mentioned in the main international recommendations for prostate cancer screening.

The limits of sensitivity and specificity of these two tests are that they are not reliable enough for mass screening or even less to make the diagnosis of prostate cancer [7]. However, they can be useful to streamline the indication of prostate biopsy, which despite its technological evolution, remains invasive.

We conducted a retrospective study involving a group of patients who all underwent a prostate biopsy because of a strong suspicion of prostate cancer. Our object is to study the contribution of the PSA, the DRE and their contribution with the prostate biopsy indication

## MATERIAL AND METHODS

### Patients

In our retrospective study (from January till May 2012), we consulted the register of anatomopathological examinations from which we selected 122 cases of prostate biopsies. All patients had been referred by the urology department of Sahloul university hospital (Sousse, Tunisia) for presenting pronounced prostatic disease clinical signs (dysuria with pollakiuria especially at night),

and for having an abnormal DRE or a total PSA (tPSA) superior or equal to 4 ng/ml. Four of the 122 selected patients underwent a prostate biopsy despite normal DRE and tPSA <4 ng / ml.

We considered only the results of tPSA analyzed before any medical or surgical intervention on the prostate problem.

### DRE

DRE was practiced by an urologist. It was considered abnormal (DRE+) when faced with a firm or a hard consistency of the prostate or the presence of the stony nodules. In contrast, DRE was considered normal (DRE -).

### PSA analysis

Serum PSA analysis was performed in the clinical biochemistry laboratory of Sahloul University Hospital (Sousse, Tunisia). tPSA was analyzed by microparticle enzyme immunoassay technique (MEIA) on the AxSYM autoanalyzer (Abbott).

### Prostate biopsy

Every patient underwent 12 biopsies after a 48-hour intake of antibiotic prophylaxis. Biopsies were performed by a transrectal ultrasound probe system with a detachable needle holder and with needles using an automatic "Biopsy Gun" (18G). Sagittal plane was chosen to track the path of the needle.

### Statistic analysis

Positive and negative predictive values, sensitivities and specificities were determined for the 4 and 10 tPSA thresholds, for the DRE as well as for their combination. The chi-squared test and the odds ratio were performed by the SPSS (v16.0) software. The significance level was set at 0.05.

## RESULTS

### Population's characteristics

The characteristics of our population are summarized in Table 1.

The patient's ages range from 52 to 95 years old with a mean of  $72.36 \pm 8.04$ . Subjects with prostate cancer are older ( $73.6 \pm 7.74$  vs  $70.75 \pm 8.21$  years old,  $p = 0.053$ ) and exhibit a significantly higher tPSA [ $25.21 (0.58 - 3057)$  vs  $12.08 (0.40 \text{ to } 114)$  ng/ml,  $p < 10^{-3}$ ]

### Distribution of the prostate pathologies depending on age

We noted a significant difference in the distribution of prostate diseases on the basis of age ( $p = 0.016$ ) with a predominance of prostate adenoma

**Table 1 : Population characteristics**

<b>Characteristics</b>	<b>Size of the study population (n=122)</b>
<b>Age</b>	
52 – 59 years	5,73%
60 – 69 years	29,50%
70 – 79 years	46,72%
80 – 89 years	15,57%
90 – 95 years	2,45%
<b>Anatomopathological results</b>	
Prostate cancer	69 (56,56%)
Prostate adenoma	45 (36,88%)
Prostatitis	1 (0,82%)
Prostatitis + Prostate adenoma	3 (2,46%)
Non specific prostate chronic inflammation	3 (2,46%)
Absence of prostate pathologies	1 (0,82%)

among subjects aged between 50 and 59 years old (71.42%) while in elderly patients older than 60 years, the prostate cancer predominates to reach a frequency of 79% among subjects aged between 80 and 89 years old.

### **Role of DRE and PSA in assessing the efficiency of prostate biopsy**

We considered prostate biopsy as positive when it shows a prostate cancer and negative when it shows a normal prostate or a prostate pathology other than prostate cancer. The results are summarized in Table No2.

We noted that in four patients who had (DRE-) and a tPSA less than 4 ng / mL, the biopsy was negative whereas for 11 patients who had (DRE-) and a tPSA less than 10 ng / ml, three individuals had a positive biopsy.

### **Diagnostic performance of PSA and DRE in the detection of prostate cancer**

Table No3 summarizes the performance of DRE and of the two threshold values 4 and 10 ng/ml of the tPSA considered separately or in combination with the DRE.

For DRE and the two tPSA thresholds values of 4 and 10 ng/ml, considered separately, DRE is the most specific for the detection of the prostate cancer (61.11 vs 12.96 vs 37.04%) and has the highest positive and negative predictive values. However it is less sensitive than tPSA threshold value of 4 ng / ml (88.24 vs 95.59 %). We noted that the combination of DRE with tPSA improves specificity but decreases sensitivity.

### **DISCUSSION**

Although the imaging systems such as the magnetic resonance imaging (MRI) and more particularly the shear wave elastography appear to be promising in the diagnosis of prostate cancer [8, 9], they are not commonly used. This is not the case of the DRE and the PSA we were interested in, so we studied their contribution in streamlining the indication of prostate biopsy which remains the "gold standard" in prostate cancer diagnosis. Among the 122 biopsies of our study, only 69 (56.55%) were positive diagnosing a prostate cancer and 53 were negative (43.44%) diagnosing a normal prostate or the presence of prostate diseases other than prostate cancer

**Table 2 : Results of the prostate biopsies in function of the DRE and the tPSA levels**

	Results of the prostate biopsies		Chi square, p	Odds ratio, limits
	Biopsy (+) N (%)	Biopsy (-) N (%)		
<b>(DRE +) (N=81)</b>	60 (74.07)	21(25.92)	30.10 , p<10-3	10,15 (4,16 – 24,76)
<b>- tPSA (ng/ml)</b>				
≥4 ng/ml (N=112)	66 (58.9)	46(41.1)	3.127, p=0,077	3,34 (0,82 – 13,62)
≥ 10 ng/ml (N=92)	59 (64.13)	33(35.86)	8.733, p=0,003	3,57 (1,49 – 8,57)
<b>-DRE and tPSA (ng/ml )</b>	57 (76)	18(24)	29.952, p<10-3	9,23 (3,97 – 21,45)
(DRE+) +t PSA≥4 ng/ml (N=75)	53 (85.83)	9(14.52)	42.933, p<10-3	16,19 (6,52 – 40,20)
(DRE+) +tPSA≥10 ng/ml (N=62)				

DRE : digital rectal examination, tPSA : total prostate specific antigen

**Table 3 : Performance of the DRE and the tPSA in prostate cancer diagnosis**

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Negative predictive value (%)	Positive predictive value (%)	False positive cases (%)	False negative cases (%)
(DRE +) (N=81)	86.96	60.38	78.05	74.07	25.93	21.95
tPSA ≥4 ng/ml (N=112)	95.65	13.21	70	58.93	41.07	30
tPSA ≥ 10 ng/ml (N=92)	85.51	37.74	66.67	64.13	35.87	33.33
(DRE +) + tPSA≥4 ng/ml (N=75)	82.61	66.04	74.47	76	24	25.53
(DRE +) + tPSA≥10 ng/ml (N=62)	76.81	83.02	73.33	85.48	14.52	26.67

DRE: digital rectal examination, tPSA : total prostate specific antigen

(prostatic adenoma, prostatitis, non specific chronic inflammation) which may reflect the improper indication of this invasive procedure.

Chang et al had reported 44% of positive biopsies in 273 patients suspected of having prostate cancer and presenting abnormal DRE and/or a tPSA higher or equal to 4 ng/ml [10].

We noted that 74.07% of patients with (DRE +) had a positive biopsy so they were 10.15 times more likely to have prostate cancer ((4.16 - 24.76),  $p < 10^{-3}$ ).

We noted that positive biopsies were about 58.55% of 111 patients with tPSA  $\geq 4$  ng/ml and about 64.13% of the 92 patients with the tPSA  $\geq 10$  ng/ml. Thus DRE is more effective in predicting positive results for prostate biopsy with a false negative rate less than that threshold values 4 and 10 ng / mL of tPSA (21.95% vs 30% vs 33.33%).

These findings are consistent with the measure of performance of DRE and tPSA in the diagnosis of prostate cancer which revealed a better specificity of DRE than both tPSA threshold values 4 and 10 ng / ml (61.11 vs 12.96 vs 37.04), and a better negative (80.49 vs 70 vs 66.67) and positive (74.07 vs 58.04 vs 63.04) predictive values than tPSA. However, we noted that the threshold value of 4 ng / ml of tPSA, had better sensitivity for prostate cancer diagnosis than the threshold value of 10 ng / ml and than the DRE (95.59 vs 85.29 vs 88.24).

DRE is an important tool in the diagnosis of prostate cancer (3) in spite of some limitations due to the fact that some prostate cancers cause only very small changes in the prostate gland that cannot be detected by DRE. DRE palpates the posterior aspect of the prostate gland adjacent to the rectum while the anteriorly located part as well as median lobe of the prostate cannot be palpated during a DRE; so normal DRE does not completely exclude a prostate cancer (3). The literature reports variable DRE sensitivities between 45% and 82% and variable PPV ranges between 24 and 67% (10,11,12). We think that such variability in DRE performance is mainly due to the variability in knowledge and skills of the practitioner since DRE remains a subjective examination that requires training (3).

PSA is a specific organ tumor marker and could be elevated at any prostatic pathology. Its circulating level is influenced by the mass of the prostatic tissue and is elevated if membrane permeability of prostate cells is altered [11].

Hoffman et al reported that the threshold value of 4 ng/ml of the tPSA, gave a sensitivity of 86% and a spe-

cificity of 33%. The positive predictive value was about 41% and the negative predictive value about 81%.

The consideration of the threshold value of 10 ng/ml reduces the sensitivity to 38% and increases the specificity to 84%.

Moreover, the performance of tPSA in prostate cancer diagnosis depends on age. There is a gradual increase in sensitivity and a gradual decrease in specificity of tPSA depending on age [12].

The combination of the DRE and the tPSA improves the efficiency of the prostate biopsy indication. However, it does not decrease the false negative cases. Among the 75 patients with (DRE +) and tPSA  $\geq 4$  ng / ml, 57 (76%) had positive biopsy, so they were 9.23 times more likely to have prostate cancer ([3.97 to 21.45],  $p < 10^{-3}$ ). Among the 62 patients with (DRE +) and tPSA  $\geq 10$  ng / ml, 53 (85.83%) had a positive biopsy so they were 16.19 times more likely to have prostate cancer ([6.52 to 40.20],  $p < 10^{-3}$ ).

Improvements in the indication of the prostate biopsy efficiency could be explained by the improved specificity and positive predictive value that provides the combination of the DRE and the tPSA compared to the DRE and the tPSA considered separately. However, sensitivity has not been improved which may explain the rather high persistence of false negative results on biopsy.

In some cases, an indication of prostate biopsy is unnecessary. Indeed four of our patients having normal DRE and a tPSA less than 4 ng / ml, had a negative biopsy.

Therefore, the indication for prostate biopsy would be reviewed to avoid, as much as possible, an invasive procedure which is not well tolerated by the patient.

However, a study with a larger population size is needed to confirm such results since Catalona WJ et al reported in a cohort study of 368 men with all normal DRE and a tPSA less than 4 ng/ml, 54 cases (14.67% ) of prostate cancers confirmed by biopsy [13].

## CONCLUSION

We found that the combination of DRE with tPSA improves the efficiency of prostate biopsy. We also noted that biopsies were negative in patients with normal DRE and a tPSA less than 4 ng/ml. In such cases we only suggest the tPSA as a follow up test.

Thus DRE and PSA could in certain cases limit the indication of prostate biopsy.



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Prostate Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/prostate-new.asp> ;( accessed on 02/04/2018).
2. Nafie S, Mellon JK, Dormer JP, Khan MA. The role of transperineal template prostate biopsies in prostate cancer diagnosis in biopsy naïve men with PSA less than 20ng ml-1. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014; 17:170-73.
3. Ojewola RW, Jeje EA, Tijani KH, Ogunjimi MA, Anunobi CC. Clinico-pathological Correlation of Digital Rectal Examination Findings Amongst Nigerian Men with Prostatic Diseases: A Prospective Study of 236 Cases. *Niger J Surg* 2013; 19: 26–31.
4. Partin AW, Catalonac WJ, Finlayd JA, Darte C, Tindall DJ, Young CY et al. Use of human glandular kallikrein 2 for the detection of prostate cancer: preliminary analysis. *Urology* 1999; 54: 839–45.
5. Prager AJ, Peng CR, Lita E, McNally D, Kaushal A, Sproull M et al. Urinary aHGF, IGFBP3 and OPN as diagnostic and prognostic biomarkers for prostate cancer. *Biomark Med* 2013; 7:831-41.
6. Hessels D, Schalken JA. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2009; 6: 255.
7. Mistry K, Cable G. Meta-Analysis of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for Prostate Carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003;16:95–101
8. Correas J, Khairoune A, Audenet F, Timsit M, Mejean A, Helenon O. IRM multiparamétrique et élastographie ultra sonore par ondes de cisaillement dans le diagnostic du cancer de prostate : performances relatives. *Prog Urol* 2014 ;(24) : 814-15.
9. Di Campli E, Delli Pizzi A, Seccia B, Cianci R, d'Annibale M, Colasante A et al. Diagnostic accuracy of biparametric vs multiparametric MRI in clinically significant prostate cancer: Comparison between readers with different experience. *Eur J Radiol.* 2018; (101): 17-23
10. Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JC Jr. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J Urol* 1998; 160: 2111-14.
11. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol.* 1991; 145: 907-23.
12. Hoffman RM, Gilliland FD, Adams-Cameron M, Hunt WC, Key CR. Prostate-specific antigen testing accuracy in community practice. *BMC Fam Pract.* 2002; 3:19-26. .
13. Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA, Chan DW, Rittenhouse HG, Wolfert RL et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/mL and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. *Urology.* 1999; 54: 220–24.

## ARTICLE ORIGINAL

## Etude biochimique et moléculaire chez une population mucoviscidique Tunisienne

### Biochemical and molecular study in Tunisian cystic fibrosis population

Sahli Ahlem,  
Hadj Fredj Sondess,  
Sahli Chaima,  
Dabboubi Rym,  
Siala Hajer,  
Ben Messaoud Taïeb

Laboratoire de biochimie  
et de biologie moléculaire  
de l'Hôpital d'Enfants Béchir  
Hamza

#### Résumé

**Objectif :** Nous nous sommes intéressés dans le présent travail à l'étude biochimique et moléculaire chez des enfants atteints de mucoviscidose.

**Patients et méthodes :** Notre étude a été menée sur 22 patients mucoviscidosiques et 30 sujets témoins. Le test de la sueur a été effectué par la technique de l'Exsudose. L'étude moléculaire du gène responsable de la mucoviscidose a été menée par chromatographie liquide haute performance en conditions dénaturantes (DHPLC) suivie de séquençage. Les paramètres biochimiques ont été déterminés sur analyseurs Cobas c501 et Cobas e411. L'électrophorèse des protéines a été réalisée par électrophorèse capillaire sur Minicap (Sebia).

**Résultats et discussion :** Les 22 patients étudiés ont eu un test de la sueur positif avec une moyenne des chlorures de  $95,05 \pm 18,31$  mmol/L. L'analyse moléculaire nous a permis d'identifier 6 mutations différentes dont la plus fréquente est la F508del (40.9%). L'étude des paramètres biochimiques a montré une différence significative entre les patients mucoviscidosiques et le groupe témoin pour les transaminases (ASAT et ALAT), le fer sérique et l'alpha-1 globuline. Ces variations sont liées aux infections bactériennes observées chez les malades mucoviscidosiques, à l'inflammation chronique et à la malabsorption intestinale des micronutriments.

**Conclusion :** Les résultats obtenus nous ont permis d'évaluer le retentissement de la mucoviscidose sur la variation de certains paramètres biochimiques. Le diagnostic d'orientation repose sur le test à la sueur positif, c'est le test biologique le plus fiable pour le diagnostic de la mucoviscidose. Une étude moléculaire du gène CFTR permet d'identifier avec certitude la lésion moléculaire responsable de cette pathologie.

**Mots-clés :** *Mucoviscidose, test de la sueur, Exsudose, paramètres biochimiques, mutations.*

#### Abstract

**Objective:** We have been interested in the present work in the biochemical and molecular study in children with cystic fibrosis.

**Patients and methods:** Our study was conducted on 22 cystic fibrosis patients and 30 control subjects. The sweat test was performed by the Exsudose technique. The molecular study of the gene responsible for cystic fibrosis was conducted by Denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) followed by sequencing. The biochemical parameters analyzed were determined on Cobas c501 and Cobas e411 analyzers. Protein electrophoresis was performed on Minicap (Sebia).

**Results and Discussion:** The 22 patients studied had a positive sweat test with an average chloride ion of  $95.05 \pm 18.31$  mmol / L. Molecular analysis allowed us to identify 6 different mutations, the most common being F508del (40.9%). The study of the biochemical parameters showed a significant difference between the cystic fibrosis patients and the control group for transaminases (ASAT and ALAT), serum iron and alpha-1 globulin. These variations are related to bacterial infections observed in cystic fibrosis patients, chronic inflammation and intestinal malabsorption of micronutrients.

**Conclusion:** The obtained results allowed us to evaluate the impact of cystic fibrosis on the variation of certain biochemical parameters. The diagnosis of orientation is based on a positive sweat test which is the most reliable biological test for the diagnosis of cystic fibrosis. A molecular study of the CFTR gene makes possible the identification, with certainty, the molecular lesion responsible for this pathology.

**Keywords:** *Cystic fibrosis, sweat test, Exsudose, biochemical parameters, mutations*

## INTRODUCTION

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente en Europe à transmission autosomique récessive. Cette pathologie résulte d'une mutation du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) située sur le bras long du chromosome 7. Ce gène code pour une protéine dont la fonction principale est celle d'un canal à chlore régulant le transport de chlorure et de sodium dans les cellules épithéliales exocrines [1, 2]

L'absence ou le dysfonctionnement de la protéine CFTR entraîne des anomalies de transfert d'eau et d'électrolytes, d'où, la production d'un mucus épais et visqueux au niveau de l'appareil respiratoire et digestif [3]. Les manifestations cliniques débutent dès la naissance et sont dominées par l'atteinte respiratoire due à l'infection bronchique par *Pseudomonas aeruginosa* (PA), conduisant à des exacerbations aiguës et à une insuffisance respiratoire chronique. L'insuffisance pancréatique, le diabète, l'ostéoporose et l'agénésie bilatérale des canaux déférents constituent les complications majeures de la mucoviscidose [4].

La mucoviscidose ne semble pas être une pathologie rare en Tunisie [5, 6]. En effet, les premières études ont débuté en 1992, mettant en évidence l'existence de la maladie et l'implication de certaines mutations dans cette pathologie [7]. Cependant, peu de données sont disponibles concernant les variations des paramètres biochimiques dans la mucoviscidose. De ce fait, nous nous sommes intéressés d'une part au diagnostic moléculaire de la mucoviscidose et d'autre part à établir le profil des paramètres biochimiques dans cette population mucoviscidosique.

## Patients

Cette étude a concerné 22 patients, âgés de 1 mois à 29 ans, adressés au laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire de l'Hôpital d'enfants « Béchir Hamza » de Tunis pour suspicion d'une mucoviscidose. Tous les patients ont bénéficié d'un test de la sueur. Le groupe témoin est composé de 30 sujets dont l'âge varie entre 2 mois et 9 ans avec une moyenne de  $44 \pm 33$  mois. Les patients ont été sélectionnés sur la base de signes évocateurs de la mucoviscidose et d'un test de la sueur positif. Les patients présentant un test de la sueur négatif ont été exclus de cette étude. Les témoins ont été choisis selon des critères d'inclusions (âge  $\leq$  à 15ans) et des critères d'exclusions (antécédent de mucoviscidose ni de maladies inflammatoires ni respiratoires ni digestives ou hépatiques).

Ce travail est en conformité avec les lignes directrices éthiques de la Déclaration de l'Association médicale mondiale d'Helsinki et a été approuvé par le comité

d'éthique de l'Hôpital d'enfants « Béchir Hamza » de Tunis.

Un consentement éclairé a été obtenu par les parents de tous les sujets analysés.

## MÉTHODES

### Le test de la sueur

L'étude biologique a été effectuée par le biais du test de la sueur, selon la méthode semi-quantitative à l'Exsudose®, basée sur la détermination de la concentration des chlorures dans la sueur après stimulation des glandes sudoripares par iontophorèse à la pilocarpine. Elle comporte trois étapes: la stimulation des glandes sudoripares, le recueil de la sueur et le dosage des chlorures [8].

Les concentrations de chlorures supérieures à 60 mmol/L et contrôlées à deux reprises sont considérées comme pathologiques. Un test avec une concentration de chlorures comprise entre 40 et 60 mmol/L est considéré comme douteux et doit être répété. Une concentration inférieure à 40 mmol/L de chlorures est considérée comme normale.

Dans notre étude, le test de la sueur a été réalisé chez 108 enfants suspects être atteints de mucoviscidose. Le test n'a pas été effectué chez les nouveau-nés en raison des modifications physiologiques de la concentration en chlorures dans la sueur observées pendant la première semaine et en particulier les 24 premières heures ([Cl<sup>-</sup>] > 65 mmol/L).

### Etude moléculaire

L'étude moléculaire a été réalisée chez les 22 patients ayant un test de la sueur positif. Cette étude a comporté une extraction de l'ADN, une amplification génique par PCR, une chromatographie liquide haute performance en conditions dénaturantes (DHPLC) suivie de séquençage automatique de l'ADN

### Etude des paramètres biochimiques

Cette étude a été effectuée chez les enfants sélectionnés mucoviscidosiques (22 patients) ainsi que le groupe témoin (30 sujets).

Les paramètres biochimiques analysés sont : la calcémie (Ca), la magnésémie (Mg), les protéines sériques, le fer sérique, les transaminases, les phosphatases alcalines (PAL), la Gamma-glutamyl transférase (GGT), la bilirubine totale et directe, l'amylasémie, la protéine C-réactive (CRP), le cholestérol, les triglycérides et la glycémie. Les dosages ont été réalisés sur les analyseurs Cobas c501 et Cobas e411. L'électrophorèse des protéines (EPP) a été effectuée sur l'analyseur Minicap de type Sebia.

Le fer, les PAL, les protéines, le Mg et le Ca ont été dosés par méthodes spectrophotométriques. Les trans-

aminases ont été analysées par une méthode cinétique. L'albumine et la CRP ont été dosées par des méthodes immunoturbidimétriques. La vitamine D et la ferritine ont été déterminées respectivement par méthode immunologique compétitive et par électrochimiluminescence.

### Analyse statistique

L'étude statistique a été menée à l'aide du logiciel SPSS version v20.0 (Statistical Package for Social Sciences). Ce logiciel nous a permis de calculer les moyennes et les écarts-types de différents paramètres biochimiques ainsi que les médianes. Le test chi2 ( $\chi^2$ ) a été utilisé pour la comparaison des variables qualitatives et quantitatives. La comparaison des moyennes des différents paramètres biochimiques entre les témoins et les patients a été faite par le test t de Student. Le seuil de signification a été estimé à 5%.

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

### Résultats

#### Etude rétrospective

Notre étude a concerné 22 patients, avec un test de la sueur positif ( $[Cl^-] > 60$  mmol/L). Il existe une répartition inégale entre les deux sexes (14 garçons et 8 filles) avec un sex-ratio de 1,75. L'âge des patients varie de 1 mois à 29 ans avec une moyenne de  $44 \pm 33$  mois. La consanguinité a été notée dans 12 cas soit 54,54% des patients analysés.

#### Manifestations cliniques

Le tableau clinique de nos patients est très hétérogène. En effet, nous avons classé les patients en fonction du type de signes cliniques: respiratoires (27,3%), digestifs (27,3%) et mixtes (45,4%).

Les signes respiratoires se manifestent essentiellement par une bronchite récurrente, une bronchiolite, une bronchectasie ou une dyspnée respiratoire. Peu de cas d'asthme ont été observés (2 malades).

Les symptômes digestifs sont caractérisés par une diarrhée chronique avec des ballonnements abdominaux à l'origine des selles graisseuses.

#### Etude biochimique et moléculaire

##### Test de la sueur

Vingt deux patients ont eu un test de la sueur positif avec des concentrations de chlorures qui varient entre 62 et 156 mmol/L avec une moyenne de  $95,05 \pm 18,31$  mmol/L.

Deux enfants ayant un test à la sueur positif (84 et 55,3 mmol/L) réalisés dans d'autres laboratoires par la méthode thermique appelée également « méthode à la couverture », ont montré des concentrations normales de chlorures par le système de l'Exsudose.

#### Etude des paramètres biochimiques

Dans le présent travail, les paramètres biochimiques ont été dosés chez les 22 patients ayant un test de la sueur positif et chez les 30 sujets témoins (Tableau 1). Une différence significative a été notée entre les deux populations analysées concernant les transaminases (ASAT et ALAT), le fer sérique et l'alpha-1 globuline. Toutefois, aucune différence significative n'a été retrouvée pour le reste des paramètres biochimiques.

La détermination de la glycémie, de la CRP, des transaminases, des protéines et des bilirubines totale et directe chez les patients mucoviscidosiques a montré des concentrations normales pour 21 des patients analysés. Cependant, nous avons constaté une hyperglycémie et une augmentation de la CRP (115 mg/L) chez un de nos patients dues à une infection bactérienne par *Pseudomonas aeruginosa* avec des valeurs élevées des transaminases (ASAT (110 UI/L) et ALAT (102 UI/L)), de la GGT (109 UI/L), des alpha 1 globulines (6,79 g/L) et des gamma globulines (30,2 g/L). Il a également présenté une hypoprotidémie (46g/L).

Trois patients souffrant d'une hypo-albuminémie (albumine : 23,57 à 31,6 g/L) ont été observés. Cette diminution de la concentration de l'albumine pouvait être due à un état hypotrophique ou à un état œdémateux. Nous avons également noté 4 patients avec une hypoferritinémie, parmi eux, le patient diabétique (3.7 µg/L).

#### Etude moléculaire

Une étude moléculaire antérieure a été réalisée chez les 22 patients mucoviscidosiques analysés ayant un test de la sueur positif en utilisant la technique de chromatographie haute performance en conditions dénaturantes (DHPLC) suivie par la réaction de séquençage. Cette étude a permis d'identifier 6 mutations différentes (F508del, G85E, G542X, 2766del8, 718ins G et E1104X) dont la plus fréquente est la mutation F508del localisée au niveau de l'exon 10 du gène CFTR qui rend compte de 40.9% des cas (tableau 2).

## DISCUSSION

Etude épidémiologique, phénotypique et moléculaire

L'étude épidémiologique réalisée chez nos patients montre que les deux sexes sont touchés par la fibrose kystique. L'âge moyen de nos patients est estimé à  $44 \pm 33$  mois. Le début précoce des manifestations cliniques corrobore les publications Tunisiennes précédentes [9]. La mucoviscidose est une maladie multiviscérale complexe due à un dysfonctionnement de la protéine CFTR. Le diagnostic de cette pathologie est évoqué devant un tableau clinique caractérisé essentiellement par une atteinte digestive et/ou respiratoire.



**Tableau 1: Comparaison entre les moyennes des paramètres biochimiques des patients et des témoins analysés**

Paramètres	Témoins (n=30) (moyenne±écart-type) / Médiane [valeurs extrêmes]	Malades (n=22) (moyenne±écart-type) / Médiane [valeurs extrêmes]	P	
Glycémie (mmol/L)	4.01±0.61	4.2±1.55	0.964	
CRP (mg/L)	1.63±1.18	1 [1-115]	0.207	
Calcium (mmol/L)	2.52±0.115	2.56 [2.08-98.8]	0.353	
Phosphore (mmol/L)	1.79±0.37	1.72±0.38	0.491	
Magnésium (mmol/L)	0.84±0.09	0.92±0.05	0.125	
Phosphatases alcalines (UI/L)	199±80	221±82	0.661	
Gamma-glutamyl transférase (UI/L)	26 [5-240]	37±32	0.147	
ASAT (UI/L)	26±9	43±27	<b>0.046</b>	
ALAT (UI/L)	17±8	41±34	<b>0.042</b>	
Amylase (UI/L)	36±15	43±19	0.191	
Cholestérol (mmol/L)	3.21±0.79	2.40±0.53	0.340	
Triglycérides (mmol/L)	0.95±0.35	1.10±0.50	0.269	
Bilirubine directe (µmol/L)	2±1.38	2±0.92	0.965	
Bilirubine totale(µmol/L)	6.03±3.71	3.8±1.52	0.783	
Fer sérique (µmol/L)	15.68±2.31	9.13±6.47	0.023	
Ferritine (µg/L)	82.36±36.37	96.82±66.94	0.220	
Protides (mg/L)	67.33±6.47	72.54±8.53	0.306	
Vitamine D (nmol/L)	65.91±7.66	27.5 [11.5-153]	0.747	
EPP	Albumine (g/L)	38.15±4.79	37.95±17.12	0.856
	Alpha1-globulines (g/L)	1.51±0.55	3.07±1.65	<b>0.035</b>
	Alpha2-globulines (g/L)	7.73±2.06	10.34±1.67	0.061
	Béta-globulines (g/L)	8.88±1.97	8.18±3.04	0.398
	Gamma-globulines (g/L)	11.45±2.56	16.74±8.8	0.253

**Tableau 2: Les différentes mutations identifiées chez les 22 malades analysés**

Mutations	Localisation	Pourcentage (%)
F508del	Exon 10	40.9
G85E	Exon 3	9.09
2766del 8	Exon 14b	9.09
718ins G	Exon 6a	9.09
G542X	Exon 11	9.09
E1104X	Exon 17b	4.54
Indéterminées	-	18.2

Pour les malades étudiés, nous avons constaté la prédominance des symptômes mixtes (respiratoires et digestifs) avec un pourcentage de 45.4%. L'atteinte respiratoire est la forme classique de la maladie qui se traduit principalement par des broncho-pneumopathies récidivantes. Par ailleurs, l'atteinte digestive se caractérise par une diarrhée chronique, un ballonnement abdominal et un retard staturo-pondéral.

Le diagnostic de la mucoviscidose est confirmé par la suite par le test de la sueur. En Tunisie, les premiers travaux ont été effectués en 1992 en utilisant la méthode thermique [7]. Depuis 2001, une nouvelle technique a été mise au point dans le laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire de l'hôpital d'enfants « Bechir Hamza » de Tunis (Exsudose) et a permis d'obtenir des résultats fiables en moins d'une heure prenant en considération le contexte clinique des malades.

Les concentrations sudorales en chlorure des malades analysés varient de 62 à 156mmol/L avec une moyenne de  $95,05 \pm 18,31$  mmol/L. Nous avons constaté que ces valeurs ne reflètent pas le degré de sévérité de la maladie. D'autre part, nous avons remarqué que la concentration des chlorures dans la sueur est indépendante de la nature de la mutation mucoviscidose. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature [10].

Un test de la sueur positif nécessite un second test de confirmation. Cependant, chez la majorité des patients, le test de la sueur n'a pu être pratiqué qu'une seule fois pour des raisons géographiques et cliniques.

Par ailleurs, nous avons noté chez trois patients une absence de sudation qui peut être due à des causes pathologiques telles que la déshydratation, l'âge, les œdèmes.

Il est à noter que des cas de faux positifs, peuvent être observés chez les patients sous traitements médicamenteux ou souffrant de certaines pathologies comme le syndrome de Hurler, la Fucosidose et la mucopolysaccharidose I [11].

De plus, de nombreux cas de faux positifs, voire des faux négatifs, ont été rapportés dans la littérature lors de la stimulation des glandes sudoripares par la méthode thermique. Bien qu'elle soit peu coûteuse. Cette technique présente des résultats assez décevants. Ces résultats sont comparables à notre étude où deux cas de faux positifs ont été observés lors d'un test à la sueur effectué dans d'autres laboratoires par la méthode thermique. Devant un second test par la technique de l'Exsudose, le diagnostic de la mucoviscidose a été éliminé. Cette technique d'analyse à l'Exsudose permet d'avoir des résultats rapides et fiables, en évitant le risque de déshydratation du patient. La sensibilité du test par iontophorèse à la pilocarpine est supérieure à 90%, et la spécificité est de 83% [12].

Toutefois, le diagnostic moléculaire est le complément

nécessaire du test de la sueur qui représente le seul critère diagnostique objectif à l'heure actuelle. Ainsi, les sujets testés positifs pour le test de la sueur ont bénéficié d'une étude moléculaire afin d'identifier la mutation mucoviscidose en cause.

L'étude moléculaire menée chez nos sujets mucoviscidosiques, nous a permis d'identifier 6 mutations déjà rapportées dans notre population (F508del, G85E, G542X, 2766del8, 718ins G et E1104X) dont la plus fréquente est la mutation délétionnelle F508del localisée au niveau de l'exon 10 du gène CFTR avec une fréquence de 40.9% (Tableau 2). Cette fréquence est comparable à celle rapportée auparavant dans la population tunisienne (47%) [13], la population italienne (49%) [14] et la population espagnole (48%) [15]. Cependant, elle est inférieure de celle rapportée dans certains pays européens tels que le Danemark (87.5%), la grande Bretagne (75.3%) et la France (67.7%) [16]. Cette différence peut être expliquée par l'existence d'un gradient Nord-Sud pour cette mutation. En effet, la mutation F508del est plus fréquente au Nord de l'Europe qu'au Sud. Comparée à certains pays arabes, la présente fréquence de la mutation F508del est au-delà de celle rapportée en Algérie (16.7%) [17] et l'Emirats Arabes Unis (26.9%) [18].

Le pourcentage des mutations indéterminées est de l'ordre de 18.2%. Ces mutations peuvent être localisées dans les régions régulatrices ou dans les introns, qui ne sont pas explorés en routine. Elles peuvent également correspondre aux grands réarrangements géniques qui échappent aux techniques de DHPLC et de séquençage.

### Etude biochimique

L'étude des paramètres biochimiques nous a permis d'évaluer l'impact de la mucoviscidose sur la variation de certains micronutriments et leurs conséquences sur l'état nutritionnel des patients. Sa gravité varie du déficit pondéral à des carences protéiques et énergétiques due à la malabsorption des graisses, des oligoéléments et même des vitamines.

Dans notre étude, une hyperglycémie a été observée chez un patient atteint de diabète de type 1 dû à la destruction des îlots de Langerhans pancréatiques par la fibrose et aggravée par d'autres perturbations fonctionnelles de la sécrétion d'insuline. La fréquence du diabète dans la mucoviscidose augmente avec l'âge, son apparition s'accompagne d'une détérioration de l'état nutritionnel et respiratoire. L'infection par *Pseudomonas aeruginosa* a également été observée chez notre patient diabétique avec une diminution de la concentration du fer sérique et de la ferritinémie. En effet, il a été décrit que la carence en fer est liée à la sévérité de l'atteinte pulmonaire et à l'infection par *Pseudomonas aeruginosa*. En outre, ce germe utilise le fer comme substrat et serait responsable de l'aggravation de la carence en fer [19, 20].

Par ailleurs, il a été démontré chez les patients mucoviscidosiques que l'infection bactérienne est favorisée par plusieurs facteurs tels que l'inflammation chronique et la malabsorption des micronutriments et des vitamines. L'inflammation chronique est une caractéristique physiopathologique majeure de la mucoviscidose [21].

Cette colonisation bactérienne est également traduite par des valeurs élevées de la CRP, des alpha et des gammaglobulines. Une hypoprotidémie a été notée chez le patient diabétique souffrant également d'une atteinte digestive et rénale. Cet enfant a été diagnostiqué à un âge précoce (18 mois) suite à des broncho-pneumopathies récidivantes et son état clinique s'est aggravé au cours des années.

En ce qui concerne l'évaluation de la fonction hépatique, une différence significative de la concentration des transaminases a été notée entre les patients mucoviscidosiques et les témoins. Il est à signaler que la lésion hépatique se manifeste par une cirrhose biliaire touchant généralement 20 à 25 % des patients atteints de mucoviscidose. Elle se caractérise par l'accumulation d'un matériel granuleux éosinophile dans les canalicules biliaires intra-hépatiques, associée à des infiltrats de cellules inflammatoires. L'anomalie hépatique est la conséquence de l'absence d'expression de la protéine CFTR dans les membranes des cellules épithéliales.

Lors de la mucoviscidose, certains paramètres biochimiques subissent des fluctuations aberrantes. En effet, il a été démontré dans la littérature la présence d'une ostéopénie, d'une hypomagnésémie observée chez 57% des patients, d'une hypophosphorémie et d'une hypoprotidémie souvent due à la présence d'œdèmes ou suite à la fuite plasmatique de ces substances [22]. Ces résultats sont similaires à une étude antérieure Tunisienne qui s'est intéressée également à l'étude du profil des paramètres biochimiques chez 13 patients mucoviscidosiques en étudiant seulement 6 paramètres (les protéines, le calcium, le magnésium, le zinc, le fer et le cuivre) où une hypoprotidémie ainsi qu'une concentration en fer inférieure à la normale ont été rapportées chez certains patients [23].

Une malnutrition est souvent observée chez les mucoviscidosiques associant une malabsorption intestinale, un trouble du métabolisme hépatique, ou même des atteintes digestives ou rénales. Cependant, dans notre étude aucune variation par rapport à notre population témoin n'a été notée pour la calcémie, la phosphorémie et de la magnésémie.

L'étude des paramètres lipidiques chez notre population mucoviscidosique n'a montré aucune variation dans les concentrations du cholestérol et des triglycérides par rapport au groupe témoin. Certaines études ont rapporté des variations significatives liées à une malabsorption intestinale des graisses observée chez les patients muco-

viscosidosiques [23]. Ces résultats contradictoires peuvent être expliqués par l'effectif réduit des malades analysés. L'ictère cholestatique, observé chez certains nouveaux nés atteints de mucoviscidose se traduit par une élévation de la viscosité de la bile puis par une obstruction à l'évacuation de cette dernière dans les canaux hépatiques vers la vésicule biliaire. Cet ictère est le reflet de l'élévation de la bilirubine totale et directe [24]. Toutefois, aucun cas d'ictère cholestatique n'a été noté chez nos malades.

Il a été démontré que le dosage de l'amylasémie est d'une grande importance dans le diagnostic des affections pancréatiques qui constituent un caractère physiopathologique majeur de la mucoviscidose. Cependant, dans notre série, les 22 patients étudiés avaient des concentrations normales d'amylasémie.

Des études antérieures ont démontré que la mucoviscidose avec une insuffisance pancréatique peut entraîner la malabsorption des vitamines telle que la vitamine D entraînant des carences vitaminiques. Ces résultats concordent bien avec nos résultats ; en effet, trois patients, souffrant d'une insuffisance pancréatique, ont présenté des concentrations faibles en vitamine D. Cette dernière joue un rôle primordial dans la régulation du métabolisme phosphocalcique [25].

## CONCLUSION

La mucoviscidose, est caractérisée par des sécrétions visqueuses dans plusieurs organes, principalement les poumons et le pancréas. Elle se manifeste dès l'enfance et progresse avec des épisodes d'aggravation. Elle est le plus souvent diagnostiquée dès le jeune âge. Le test de la sueur, simple, rapide et pratique reste le test biologique le plus fiable pour le diagnostic de cette pathologie.

L'étude des paramètres biochimiques nous a permis d'évaluer l'impact de la mucoviscidose sur la variation des concentrations de certains micronutriments et de leur influence sur l'état nutritionnel des patients atteints de mucoviscidose. Par ailleurs, nous avons noté des variations pour certains paramètres étudiés qui sont liées essentiellement à la malabsorption, la malnutrition ou à l'inflammation chronique. L'augmentation du nombre de patients étudiés ainsi que l'étude d'autres paramètres biochimiques permettraient une meilleure évaluation du profil biochimique au cours de la mucoviscidose.

Le diagnostic génotypique de la mucoviscidose occupe actuellement une place prépondérante en matière de conseil génétique et de diagnostic prénatal. Vu le développement de la recherche sur les approches pharmacologiques, la connaissance du défaut moléculaire et des mécanismes en cause est essentielle puisqu'elle pourrait permettre de proposer des traitements en fonction des mutations identifiées chez les patients.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tsui LC. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med.* 1985; 151: 47-53.
2. Federici S, Iron A, Reboul MP, Desgeorges M, Claustres M, Bremont F, Bieth E. CFTR gene analysis in 207 patients with cystic fibrosis in southwest France. *Arch Pediatr.* 2001; 8: 150-7.
3. Girodon-Boulandet E, Costa C. Genetics of cystic fibrosis. *Therapeutic Medicine Pediatr.* 2005; 8: 126-34.
4. Hubert D. Cystic fibrosis. *EMC-Medicine.* 2005; 2: 34-41.
5. Messaoud T, Bel Haj Fredj S, Bibi A, Elion J, Férec C, Fattoum S. Molecular epidemiology of cystic fibrosis in Tunisia. *Ann Biol Clin.* 2005; 63: 627-30.
6. Fredj SH, Messaoud T, Templin C, des Georges M, Fattoum S, Claustres M. Cystic Fibrosis Transmembrane conductance regulator mutation spectrum in patients with Cystic Fibrosis in Tunisia. *Genet Test Mol biomarkers.* 2009; 13: 577-81.
7. Messaoud T, Verlingue C, Denamur E, Pascaud O, Quéré I, Fattoum S, Elion J, Férec C. Distribution of CFTR mutations in cystic fibrosis patients of Tunisian origin: identification of two novel mutations. *Eur J Hum Genet.* 1996; 4: 20-4.
8. Rota M, Nguyen-Khoa T, Marchand M, Feldmann D, Dumont J, Khalfon D, Vassault A, Borgard JP. Recommandations pour l'exécution et l'interprétation du test de la sueur. *Ann Biol Clin.* 2008 ; 66 (2) : 221-7.
9. Halioui-Louhaichi S, Ben Chehida A, Hassouna R, Massaoud T, Ben Dridi MF, Barsaoui S, Gharbi-Sammoud A, Tebib N, Maherzi A. la mucoviscidose chez l'enfant tunisien : à propos de 33 observations. *Tunis Med.* 2015; 93: 8-9.
10. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, Hoffman G, Laessig RH, Splaingard ML. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics.* 2001; 107: 1-13.
11. Rosenstein BJ, Cutting GR. For the Cystic Fibrosis Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr.* 1998; 132: 589-95.
12. Sermet-Gaudelus I, Munck A, Rota M, Roussey M, Feldmann D, Nguyen-Khoa T. French recommendations for the implementation and interpretation of the sweat test as part of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Pediatr.* 2010; 17: 1349-58.
13. Fredj SH, Messaoud T, Templin C, des Georges M, Fattoum S, Claustres M. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation spectrum in patients with cystic fibrosis in Tunisia. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2009; 13 (5): 577-81.
14. Bossi A, Casazza G, Padoan R, Milani S. What Is the Incidence of Cystic Fibrosis in Italy? Data from the National Registry (1988-2001). *Hum Biol.* 2004; 76 (3): 455-67.
15. Casals T, Nunes V, Palacio A, Gim-Nez J, Gaona A, Lbfifiez N, Mortal N, Estivill X. Cystic fibrosis in Spain: high frequency of mutation G542X in the Mediterranean coastal area. *Hum Genet.* 1993; 91: 66-70.
16. Bobadilla JL, Macek M, Fine J P, Farrell P M. Cystic Fibrosis: A worldwide analysis of CFTR mutations. correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat.* 2002; 19: 575-606.
17. Loumi O, Férec C, Mercier B, Creff J, Fercot B, Denine R, Grangaud JP. CFTR mutations in the Algerian population. *J Cyst Fibros.* 2008; 7: 54- 9.
18. Frossard PM, Lestringant G, Girodon E, Goosens M, Dawson KP. Determination of the prevalence of cystic fibrosis in the United Arab Emirates by genetic carrier screening. *Clin Genet.* 1999; 55: 496- 97.
19. Reid DW, Lam QT, Schneider H, Walters EH. Airway iron and iron-regulatory cytokines in cystic fibrosis. *ER J.* 2004; 24: 286-91.
20. Laube BL, Sharpless G, Benson J, Carson KA, Mogayzel PJ Jr. Mucus Removal Is Impaired in Children with Cystic Fibrosis Who Have Been Infected by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatr.* 2014; 164: 839-45.
21. Scheid P, Kempster L, Griesenbach U, Davies JC, Dewar A, Weber PP, Colledge WH, Evans MJ, Geddes DM, Alton EW. Inflammation in cystic fibrosis airways: relationship to increased bacterial adherence. *Eur Respir J.* 2001; 17: 27-35.
22. Di Sant'Agnese PA. Cystic fibrosis of the pancreas. *Am J Med.* 1956; 21: 406-22.
23. Belhaj R, Souissi W, Hadj frej S, Bibi A, Messaoud T. Profile of biochemical markers in cystic fibrosis. Prospective study about 13 cases. *Tunis Med.* 2011; 89: 544-7.
24. Locaille F. Foie et mucoviscidose. *Gastroenterol Clin Biol.* 1997; 21: 607-18.
25. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2014; 14: 5.



## ACTIVITES DE LA SOCIETE TUNISINNE DE BIOLOGIE CLINIQUE

### Manifestations scientifiques

La STBC a organisé des journées de formation au profit des médecins et pharmaciens biologistes et des résidents en biologie clinique :

- A Tunis
- Marqueurs biologiques viraux des hépatites B et C et VIH : le 09 février 2018
- Les troponines ultra-sensibles: le 16 mars 2018
- Analyse automatisée en spermologie : le 16 avril 2018
  - A Sousse
- Exploration thyroïdienne : nécessité d'un dialogue clinico-biologique: le 23 février 2018
  - A Zaghouan
- Validation de l'hémogramme : le 20 avril 2018

### Les XXXII<sup>èmes</sup> Journées Nationales de Biologie Clinique (JNBC)

Les XXXII<sup>èmes</sup> JNBC ont eu lieu les 10,11 et 12 mai 2018 à Hammamet.

Des thèmes d'actualité ont été présentés par des conférenciers tunisiens et étrangers :

- Lutte contre l'antibiorésistance : Etat des lieux en Tunisie
- Ethique en biologie clinique
- Les microangiopathies thrombotiques
- Le déficit en hormone de croissance chez l'enfant
- La génétique : Futur et défis
- Les infections fongiques invasives
- La contamination alimentaire par les micro-organismes
- Le passé, futur et présent du diagnostic bactériologique
- Exploration biologique des maladies inflammatoires démyélinisantes du système nerveux central

Une session anglophone a été organisée en collaboration avec la fédération internationale de chimie clinique et de médecine de laboratoire (IFCC) autour des thèmes suivants :

- Clinical laboratory informatics and automation
- Managing clinical laboratory variability
- Clinical laboratory accreditation

Une session « Technicien supérieur en biologie » a permis d'aborder deux sujets :

- Rôle du technicien biologiste dans la phase pré-analytique
- Automatisation des analyses de biologie médicale et rôle du technicien biologiste à l'ère de l'accréditation

La session professionnelle organisée en collaboration avec le syndicat des biologistes de libre pratique de Tunisie (SBLPT) a eu comme objet de discussion le projet de révision de la loi 2002.

Au cours de la session «Groupes de travail de la STBC», les recommandations sur l'utilisation des tests rapides et sur la standardisation des marqueurs sériques maternels ont été présentées.

Au cours de la cérémonie d'ouverture, le prix Abderaouf Mebazaa pour la recherche en biologie clinique a été décerné pour la première fois. Les travaux ayant mérité le prix sont :

- Apport de l'étude moléculaire et fonctionnelle du syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité dans les populations fortement consanguines (Dr Imen Ben Mustapha, Service Cyto-Immunologie, Laboratoire de recherche : LR11IPT02/Institut Pasteur de Tunis)
  - Contribution à l'étude des marqueurs génétiques dans la variabilité de l'expression clinique de la mucoviscidose en Tunisie (expérience sur une période de 8 ans) (Dr Sondess Hadj Fredj, Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire  
Laboratoire de recherche : Hémoglobinoopathies et Mucoviscidose - LR 00SP03,  
Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis)

Deux ateliers ont été organisés en pré-congrès :

- La validation des méthodes en biologie clinique
- AntibioGramme : Nouvelles approches

Le X<sup>ème</sup> cours de biologie moléculaire, organisé en pré-congrès les 07 et 08 mai 2018, a eu comme thème « Hémoglobinoopathies : Aspects moléculaires ».

*Manel Chaâbane  
SG de la STBC*

## AGENDA CONGRES RTBC 2018

Nom du congrès	Pays	Date Début	Date Fin
Virtual Postgraduate Course in Control of Analytical Quality in the Clinical Laboratory - MODULE I - VIII	Online	May 28, 2018	Oct 11, 2018
Santorini Conference "Systems medicine and personalised health & therapy" - "The odyssey from hope to practice".	Santorini, GR	Sep 30, 2018	Oct 03, 2018
IV Russian Congress of Laboratory Medicine	Moscow, RU	Oct 03, 2018	Oct 05, 2018
26th BCLF Meeting and 6th National Congress of MSMBLM	Skopje, MK	Oct 03, 2018	Oct 05, 2018
5th EFLM UEMS European Congress in Laboratory Medicine	Antalya, TR	Oct 10, 2018	Oct 13, 2018
16th EEKX-KB National Congress of Clinical Chemistry	Alexandroupoli, GR	Oct 11, 2018	Oct 13, 2018
7th ACCN Biennial Scientific International Conference	Lagos, NG	Oct 15, 2018	Oct 20, 2018
2èmes Journées Francophones de Biologie Médicale	Paris, FR	Oct 16, 2018	Oct 17, 2018
50th National Congress of S.I.Bio.C. – Laboratory Medicine Innovation in Laboratory Medicine	Naples, IT	Oct 16, 2018	Oct 18, 2018
Journées de l'innovation en biologie (JIB 2018)	Paris, FR	Oct 18, 2018	Oct 19, 2018
XIII Ecuadorian Congress of Clinical Biochemistry and IX International Congress of Clinical Biochemistry	Riobamba, EC	Oct 18, 2018	Oct 20, 2018
Patologia e Medicina di Laboratorio 4.0	Acicastello, IT	Oct 23, 2018	Oct 25, 2018
X Congreso Argentino de la Calidad en el Laboratorio Clínico - CALILAB	Buenos Aires, AR	Oct 24, 2018	Oct 27, 2018
XII National Congress of Clinical Laboratory	Bilbao, ES	Oct 24, 2018	Oct 26, 2018
International Biochemistry Congress 2018/29th National Biochemistry Congress of TBS	Bodrum, TR	Oct 26, 2018	Oct 30, 2018
5th Congress on eCardiology and eHealth	Moscow, RU	Oct 29, 2018	Oct 30, 2018
International Conference on Laboratory Medicine "LABORATORY MEDICINE: 25 YEARS ON"	Padova, IT	Oct 30, 2018	Oct 30, 2018
LMCE 2018 and KSLM 59th Annual Meeting	Seoul, KR	Nov 01, 2018	Nov 03, 2018
2nd International Cell Death Research Congress	Izmir, TR	Nov 01, 2018	Nov 04, 2018
18° Congreso Internacional del Colegio Nacional de Bacteriología	Barranquilla, CO	Nov 09, 2018	Nov 12, 2018
Workshop on Alzheimer's disease "Making the point"	Prague, CZ	Nov 13, 2018	Nov 13, 2018
26th AMBICON Annual Conference	New Delhi, IN	Nov 15, 2018	Nov 18, 2018

## AGENDA CONGRES RTBC 2018

Réunion LABAC	Paris, FR	Nov 21, 2018	Nov 21, 2018
II International Conference of the Bolivian Society of Clinical Biochemistry	La Paz, BO	Nov 28, 2018	Dec 01, 2018
Place and role of the medical biology and lab medicine in the Health System Transformation Strategy	Paris, FR	Nov 29, 2018	Nov 29, 2018
International Scientific Meeting of the Centre of Metrological Traceability in Laboratory Medicine (CIRME) "Standardization in Laboratory Medicine and Patient Safety"	Milan, IT	Nov 29, 2018	Nov 29, 2018
4th Annual Meeting Saudi Society for Clinical Chemistry	Riyadh, SA	Dec 05, 2018	Dec 06, 2018
JBP 2018 -Journées de Biologie Praticienne	Paris, FR	Dec 07, 2018	Dec 08, 2018
38ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse	Paris, FR	Dec 17, 2018	Dec 18, 2018
ICB 2018 - 2nd International Congress on Biomedicine	Teheran, IR	Dec 24, 2018	Dec 27, 2018
International Congress on Quality in Laboratory Medicine	Helsinki, FI	Feb 07, 2019	Feb 08, 2019
5th EFLM European Conference on Preanalytical Phase "Preanalytical Challenges - time for solutions"	Zagreb, HR	Mar 22, 2019	Mar 23, 2019
10th European Symposium on Clinical Laboratory and In Vitro Diagnostic Industry 'THE CLINICAL LABORATORY IN THE PREGNANCY MONITORING'	Barcelona, ES	Apr 04, 2019	Apr 05, 2019
29th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases	Amsterdam, NL	Apr 13, 2019	Apr 16, 2019
VII International Symposium Laboratory Medicine and Quality-Satellite Meeting IFCC-EFLM EUROMEDLAB 2019	Barcelona, ES	May 18, 2019	May 18, 2019
International Symposium : Breast Cancer and Environment-Satellite Meeting IFCC-EFLM EUROMEDLAB 2019	Barcelona, ES	May 19, 2019	May 19, 2019
International Symposium: Standardization and Recommendations in the Laboratory of Haematology - Satellite Meeting IFCC-EFLM EUROMEDLAB 2019	Barcelona, ES	May 19, 2019	May 19, 2019
XXIV Congreso Latinoamericano de Bioquímica Clínica (COLABIOCLI) and XIV Congreso Nacional de Laboratoristas Clínicos de Panamá	Panama City, PA	Sep 11, 2019	Sep 13, 2019
4ème Congrès international francophone de Biologie Clinique	Alger DZ	Octobre 2019	
3èmes Journées Francophones de Biologie Médicale	Monaco	Nov 6, 2019	Nov 8, 2019
JIB 2019 - Journées de l'Innovation en Biologie	Paris FR	Nov 21, 2019	Nov 22, 2019
30th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases	Paris FR	Apr 18, 2020	Apr 21, 2020
XXXVII Nordic Congress in Medical Biochemistry	Trondheim, NO	Jun 09, 2020	Jun 12, 2020

# INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

## Introduction

La Revue Tunisienne de Biologie Clinique (RTBC) est publiée par la Société Tunisienne de biologie Clinique. Les sujets publiés se rapportent à tous les aspects et toutes les disciplines de la Biologie Clinique.

La revue accepte les articles revue générale, les articles de recherche, les articles originaux, les présentations de cas pratiques, les notes de formation continue, les revues de presse ou de livres et les lettres à l'éditeur.

Les manuscrits soumis à la RTBC ne doivent pas avoir fait l'objet de publication antérieure. Tous les documents reçus sont sujets à une révision éditoriale à des fins de conformité avec le style adopté par le Journal.

Les principes éthiques doivent être pris en considération dans la préparation et la publication des manuscrits.

Les auteurs doivent clairement déclarer tout conflit d'intérêt en rapport avec le sujet.

Tous les articles sont examinés par au moins deux lecteurs anonymes sélectionnés par le comité de rédaction. Les noms des auteurs ne sont pas déclarés aux lecteurs. Le comité de rédaction s'assurera qu'il n'y a pas de conflit d'intérêts dans l'attribution des lecteurs.

Les seules exceptions à la règle de double lecture anonyme sont :

- les éditoriaux sollicités, qui peuvent dans certains cas n'être évalués que par le seul Comité de Rédaction ou par un seul lecteur extérieur ;
- les textes validés par des sociétés savantes (recommandations, consensus, etc.), et de façon générale les textes officiels, qui sont publiés sous leur forme originale sans aucune modification. Les modalités d'évaluation sont simplifiées et peuvent varier pour les numéros supplémentaires et spéciaux.

Les articles et tous les autres documents imprimés et publiés dans la RTBC représentent les opinions de leurs auteurs et ne reflètent nullement les idées de l'éditeur ou du bureau exécutif de la Société Tunisienne de Biologie Clinique.

## La langue de soumission

Les manuscrits publiés par la RTBC peuvent être rédigés en français, en anglais ou en arabe. Le titre, le résumé et les mots clés doivent être fournis dans deux langues dont obligatoirement l'anglais.

Les noms et les unités des substances chimiques ou biologiques devraient suivre les recommandations de l'IUPAC-IUBMB et de l'IFCC.

## Les types de manuscrits

**Les articles originaux :** Ils ont pour objet de présenter un travail original se rapportant à la biologie clinique pour la résolution de problèmes en pathologie humaine.

Les manuscrits soumis devraient présenter des informations concises et bien organisées et ne doivent pas dépasser les 20 pages (illustrations, références et résumé compris). Ils doivent comporter les sections suivantes dans l'ordre : une page titre, une page résumé et mots clés, les pages tableaux et figures et les pages comportant notamment les chapitres: introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion et références.

**Les articles de revue générale :** ce sont des articles de synthèse ayants pour objet de présenter une mise au point des connaissances ou de souligner les acquisitions récentes. Ils sont rédigés par des experts ayant effectué des recherches sur le sujet s'y rapportant et sont souvent publiés sur la base d'invitation par le comité de rédaction. Des suggestions au rédacteur en chef peuvent toutefois être avancées. Les mises au point ne doivent pas comporter plus de 70 références; Les recommandations pour la rédaction sont identiques à celles concernant les articles originaux.



Revue Tunisienne de Biologie Clinique 2018

**Communication courte :** c'est un espace réservé à des articles consacré à l'exercice quotidien de la biologie (évaluation technique et réactovigilance, cas clinique, valeurs sémiologiques des analyses, management des laboratoires, informations utiles pour la formation continue ...). Ces communications doivent comporter moins de 2000 mots, deux tableaux ou figures et moins de 20 références.

**La Lettre à l'éditeur :** Cette rubrique vous permet de réagir et d'envoyer vos questions ou commentaires sur les articles publiés par la RTBC. La lettre à l'éditeur peut aussi concerner une nouveauté ou un évènement en biologie clinique. La lettre doit être concise et peut inclure une figure ou un tableau. La pertinence et la compatibilité éthiques des lettres seront examinées par le comité de rédaction. Les lettres à la rédaction ne doivent pas excéder 2 pages ni comporter plus d'un tableau ou figure et 5 références bibliographiques.

### Préparation des manuscrits

Les manuscrits doivent être rédigés en format Word avec une interligne de 1,5, une police Times News Roman de 12 avec 1 marge de 2,5 cm des 4 côtés de la page avec une pagination.

La page de titre : Cette page doit contenir les éléments suivants:

- Le titre en français ou arabe et le titre en anglais,
- Le type du manuscrit,
- Les Noms et Prénoms dans l'ordre des auteurs suivi chacun par le numéro (mis entre parenthèse) de son adresse professionnelle
- Les numéros et adresses professionnelles de chaque auteur.
- Les coordonnées du correspondant : nom de l'auteur, titre, adresse professionnelle, et adresse e-mail.
- Les remerciements éventuels.

Le titre doit clairement refléter le contenu du manuscrit et ne doit pas dépasser 15 mots.

Le résumé : les résumés en Français ou Arabe et en anglais doivent être composés de 180 à 220 mots et comporter l'introduction, les objectifs, les méthodes, les résultats et les conclusions de l'étude. Le résumé ne doit contenir aucune abréviation ni référence.

Les mots clés : sont mis dans la page des résumés. 3 à 8 mots clés doivent être fournis dans deux langues (dont obligatoirement l'anglais). Il est de première importance que les mots clés soient en conformité avec le MeSH (accessible notamment par la page principale de PubMed).

Les unités et les abréviations : Les données numériques doivent être déclarées en unités SI. L'utilisation des unités locales non SI est autorisé sous réserve de mettre entre parenthèse l'équivalent en SI.

Dans le manuscrit les abréviations doivent être explicitées (données entre parenthèses) à leur première apparition dans le texte. Toutes les abréviations doivent être au format internationalement reconnu.

Les tableaux : Ils doivent être présentés sur des pages séparées du texte et numérotés consécutivement en chiffres romains dans l'ordre d'apparition dans le texte. Chaque tableau doit comporter un titre au-dessus. Les notes de bas de page peuvent être insérées lorsque c'est nécessaire.

Les figures : elles sont numérotées en chiffres arabes par ordre d'apparition dans le texte. Les numéros, les titres et les légendes des figures doivent être mis en dessous et sur une même page.

Les références : Les références doivent être classées par ordre numérique à la fin de l'article en fonction de l'ordre de citation dans le texte. Les noms abrégés des revues doivent être conformes aux recommandations de MEDLINE disponibles à l'adresse suivante [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/).

Seuls les articles publiés ou sous presse peuvent être inclus.

• *Exemples de références:*

o *Article d'une revue :*

Panteghini M, Forest JC. Standardization in laboratory medicine: new challenges. Clin Chim Acta 2005;355:1-12.

Revue Tunisienne de Biologie Clinique 2018

o *Article d'un Livre*

Panteghini M, Bais R, Van Solinge WW. Enzymes. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2006:597-643.

**Pour Soumettre un article :**

Pour soumettre un article vous devez accéder au site <http://www.rtbc.org.tn> /.

Pour commencer la soumission d'un manuscrit il faudrait tout d'abord vous connecter à votre compte. Si vous n'êtes pas membre du site de la RTBC il faudra créer un compte.

La soumission se fera en 10 étapes successives et vous devez préparer les fichiers suivants :

- le titre en français et en anglais
- une seule page contenant uniquement le titre de l'article, les auteurs et leurs institutions ainsi que le nom et l'adresse complète (avec email, n° de tel mobile et adresse) de l'auteur correspondant
- le résumé en français et en anglais
- les mots clés
- le fichier principal de votre article ne doit comporter ni titre, ni auteur ni aucun signe permettant de reconnaître son origine (afin de garantir le maximum d'impartialité dans le processus d'évaluation)
- un document à part contenant les tableaux et figures avec leurs numéros et titres
- les images à insérer doivent être au format imprimable Jpg (300 pixels/pouce), .PSD, .Tiff ou AI)..
- le formulaire de cession de Copyright : Le manuscrit doit être accompagné d'une lettre indiquant que:
  - o Tous les co-auteurs ont accepté de soumettre le manuscrit à la revue,
  - o Les conclusions n'ont pas été publiées ailleurs;
  - o Le manuscrit n'est pas actuellement à l'étude par une autre revue,
 Les droits d'auteurs du manuscrit sont cédés à la Société Tunisienne de Biologie Clinique.  
 Le formulaire de consentement est téléchargeable sur le site de la revue ([www.rtbc.org.tn](http://www.rtbc.org.tn))

Les Caractères accentués ne doivent pas être utilisés dans les noms des documents. Evitez d'utiliser MS Power Point pour les textes, tableaux et figures.

La soumission en ligne se fait en 10 étapes. Tant que vous n'avez pas validé définitivement votre soumission qui se trouve à la dernière étape vous aurez toujours l'occasion de la modifier. Vous pouvez à tout moment interrompre la soumission. Les étapes déjà saisies ne seront pas perdues et vous aurez la possibilité de la continuer en accédant à l'espace «Mes Soumissions».

**Principes éthiques** applicables aux recherches in vivo impliquant des sujets humains et animaux : Tous les manuscrits rapportant des études impliquant des sujets humains ou des animaux doivent être accompagnés d'une lettre d'approbation obtenue du comité d'éthique de l'institution où le travail est accompli. Le comité de rédaction se réserve le droit de demander des rapports similaires pour les études in vitro.

Les adresses postales et email de la revue et du comité de rédaction sont accessibles sur le site web de la STBC : <http://www.stbc.org.tn>

*Ces instructions aux auteurs sont conformes aux «Exigences uniformes pour les manuscrits présentés aux revues biomédicales», préparé par le Comité international des rédacteurs de revues médicales (<http://www.icmje.org>) .*

*Dernière mise à jour : Mars 2015*



