

Toxicologie

- NPS : un nouvel outil automatisé, par imagerie numérique sur biopuce
- Suivi d'intoxications aiguës aux IEC : apport de la spectrométrie de masse
- Chemsex, ou l'abus de drogues de synthèse lors de l'activité sexuelle
- Opiacés concentrés dans les urines : et si c'était les graines de pavot ?



STANDARD E

TB-Feron ELISA

VOTRE NOUVELLE SOLUTION

- Corrélation excellente avec d'autres tests IGRA commercialisés
- Hautes sensibilité et spécificité
- Adapté à tout type de laboratoire
- Automatisable



 SD BIOSENSOR





La toxicologie en 2019

Discipline de la biologie médicale à part entière, la toxicologie a beaucoup évolué ces vingt dernières années. Reposant autrefois sur des dépistages urinaires de stupéfiants en immunoanalyse, ou des recherches de produits pharmaceutiques dans le sang, cette spécialité utilise désormais des technologies de pointe telles que la chromatographie liquide ou gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (MS pour *Mass Spectrometry*).

Les dépistages restent toutefois nécessaires, de par la rapidité de leurs résultats. Mais ils peuvent nécessiter des confirmations par des techniques de référence notamment dans un cadre médico-légal ; par exemple face au résultat positif d'un dépistage urinaire d'opiacés, qui peut être engendré par une prise de codéine, de morphine ou même d'héroïne.

Ces trois alcaloïdes sont issus de l'opium stocké sous forme de latex dans les capsules du pavot somnifère ou pavot bleu. Pourtant, les graines de ces pavots, également utilisées dans l'alimentation, peuvent parfois être contaminées par du latex. Une faible quantité est tolérée par l'Agence Européenne de Sécurité des Aliments mais il existe des situations où cette quantité est totalement dépassée. Un cas de contamination est présenté dans les articles suivants, montrant le risque induit par ces graines lorsque les méthodes préconisées par l'EFSA ne sont visiblement pas correctement effectuées. Il confirme par ailleurs l'obligation de confirmation des dépistages urinaires positifs à des drogues surtout si une sanction est possible.

Les dépistages en immunoanalyse ont par ailleurs évolué, et il existe aujourd'hui des tests rapides capables de dépister des molécules peu conventionnelles comme la kétamine ou les nouveaux produits de synthèse (NPS). Ces NPS connaissent une diffusion importante et aisée, mais sont relativement peu recherchés dans les analyses classiques. Or, selon deux études récentes, leur prévalence équivaut au moins à celle des amphétamines ou de la cocaïne (1,2). Ils regroupent plusieurs classes de produits. Les plus utilisées en France sont les cathinones (psychostimulants), puis viennent les cannabinoïdes de synthèse (CS), 200 fois plus fort que le THC, les nouveaux opioïdes synthétiques (NOS), essentiellement dérivés du fentanyl, et les benzodiazépines. Malheureusement, ces NPS ne sont pas détectés par les anticorps dirigés contre les molécules dont ils dérivent. Un exemple de kits nouvellement commercialisés permettant de réaliser des dépistages spécifiques de ces substances est présenté dans les articles suivants. Leurs résultats intéressants sont très proches de ceux obtenus en chromatographie couplée à la MS.

Ces NPS, considérés comme peu toxiques par leurs utilisateurs, sont pourtant capables d'engendrer des toxicités aiguës importantes. Un exemple d'overdose dans un cadre de chemsex, pratique en expansion conjuguant relations sexuelles et drogues stimulantes ou désinhibitrices, est également présenté.

Enfin, la toxicologie spécialisée doit également permettre de mettre en évidence des intoxications plus rares, notamment à des médicaments à visée cardiovasculaire, de toxicité élevée. Il existe en fait peu de méthodes permettant d'identifier et de quantifier ces composés dans les matrices biologiques. Une méthode en chromatographie liquide couplée à de la MS permettant le dosage simultané de 7 IEC et de 3 de leurs métabolites actifs est présentée *via* deux cas cliniques.

Ces différents articles démontrent s'il en était besoin l'intérêt de la toxicologie actuelle dans la prise en charge des patients dans les services d'urgences ou de réanimation. En toxicologie spécialisée, la MS est devenue un atout majeur. Les laboratoires équipés de cette technologie et la maîtrisant correctement ont par ailleurs la possibilité d'effectuer de la toxicologie médico-légale, une discipline très diversifiée, hautement spécialisée, qui peut amener à aller régulièrement déposer aux assises, et qui requiert une expérience particulièrement importante et ne devrait pouvoir être exercée qu'après au moins 10 ans d'expérience dans ce domaine.

1. LARABI *et al.*, *Toxicol Anal Clin*, 2017; 29(2) suppl., S23-S24

2. ALVAREZ JC *et al.*, *Toxicol Anal Clin*, 2018; 30(2), suppl., S45-46

Jean Claude Alvarez

Professeur de Pharmacologie, Chef de service
du laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie de Garches

WELCOME TO THE COLLABORATORY*

EN ABATTANT LES CLOISONS, L'ENSEMBLE DU SYSTÈME DE SANTÉ FONCTIONNE MIEUX

* Bienvenue au laboratoire collaboratif

77%

des médecins déclarent qu'ils apprécieraient de bénéficier d'une aide à l'interprétation par le laboratoire pour établir leur diagnostic**

93%

des décideurs de la santé pensent que les laboratoires doivent être précurseurs dans l'analyse des données médicales**

Le Collaboratory, ou laboratoire collaboratif, est une manière innovante de réfléchir à la manière d'obtenir de meilleures performances mesurables en matière de santé. [Contactez Abbott Diagnostics et découvrez comment construire le vôtre !](#)

CHOOSE TRANSFORMATION***



Photo : © Shutterstock / Pavel Klimenko

ABONNEMENTS

Pages 41 et 80

NOTES AUX AUTEURS

Page 79

LISTE DES ANNONCEURS

Page 80

SPECTRA DIAGNOSTIC

Une publication de la société

Presse Diagnostic

4 Rue du Lieutenant Colonel Victor Parizet

17200 Royan - Tél : +33 6 89 46 39 28

SASU - RCS Saintes : 848 458 410

SIRET : 848 458 410 00018

TVA : FR 85 848458410 : - Code APE : 5814Z

Directrice de publication et commerciale

Catherine Leclercq

catherine.leclercq@spectradiagnostic.com

Tél. : +33 6 89 46 39 28

Rédactrice en chef

Edwina Morisseau

edwina.morisseau@spectradiagnostic.com

Direction artistique

Jérémie Mourain

pao@spectradiagnostic.com

Imprimeur : IMPRIM'TON ID - Jean-Yves Charrier

Route de Royan - 17260 GÉMOZAC

Tél : +33 5 46 94 21 85

www.imprimtonid.fr

Prix au numéro 30€

Cette publication peut être utilisée dans le cadre de la formation permanente.
Tous les droits de reproduction réservés. En application du Code de la propriété intellectuelle, toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'éditeur est interdite.

01 — **TRIBUNE**
La toxicologie en 2019
JEAN CLAUDE ALVAREZ

04 — **ACTUALITÉS**
04 — Vie des sociétés
36 — Profession
36 — Sciences
42 — Manifestation
44 — Point Bourse & Biotechs : Rapprochement entre Bristol Myers Squibb et Celgene
ARSIA AMIR-ASLANI, ALEXANDRE TRICHIES

46 — **TECHNOLOGIE APPLIQUÉE**
Analyse des nouvelles substances psychoactives par imagerie numérique sur biopuce :
Nouvel outil automatisé pour la toxicologie clinique et médicolégal
AMINE LARABI, ISABELLE ETTING, VICTORIA ANDERSON, DEBORAH CAHIR, CHARLOTTE MAYER, NICOLAS FABRESSE, JEAN-CLAUDE ALVAREZ

54 — **CAS BIOCLINIQUES**
Un nouveau phénomène basé sur l'usage de drogues de synthèse lors de l'activité sexuelle : le Chemsex
ALICE AMELINE, NADIA ARBOUCHE, PASCAL KINTZ

57 — **MISE À JOUR DES CONNAISSANCES**
Opiacés à fortes concentrations dans les urines : et si c'était les graines de pavot ?
ADELINE KNAPP-GISCLON, NICOLAS FABRESSE, INGRID FUSS-OHLEN, PAMELA DUGUES, MARIE MARTIN, ISLAM AMINE LARABI, ISABELLE ETTING, CHARLOTTE MAYER, JEAN-CLAUDE ALVAREZ

63 — **TECHNOLOGIE APPLIQUÉE**
Apport de la spectrométrie de masse dans le suivi d'intoxications aiguës aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion : A propos de deux cas
PAMELA DUGUES, NICOLAS FABRESSE, BRUNO MEGARBANE, JEAN-CLAUDE ALVAREZ, ISLAM AMINE LARABI

68 — **INNOVATIONS**

Medasys change de nom et devient Dedalus France

Medasys, partenaire clé des établissements de santé dans les domaines de l'échange et du partage de données, du dossier patient, de la production de soins et des plateaux techniques (laboratoire, imagerie, pharmacie), change de dénomination sociale et se nommera désormais Dedalus France. Cette modification, validée lors de l'AG Mixte du 8 mars 2019, amènera à l'harmonisation de son identité visuelle avec celle du Groupe Dedalus. Medasys et ses filiales (Netika, DL Santé, Dedalus C&G, Mexys, Medasys Africa, Medhealth Maroc, Medasys Japan) communiqueront dorénavant d'une seule et même voix. Membre à part entière du Groupe Dedalus depuis juillet 2016, Medasys a, sous l'impulsion du Groupe, renforcé sa stratégie, optimisé son offre, augmenté ses investissements en R&D et doublé de taille pour apporter des réponses concrètes aux établissements de santé. Ce changement de nom témoigne des ambitions du Groupe, à savoir : renforcer son positionnement sur le marché et soutenir, en véritable partenaire, les établissements de santé dans la construction de nouveaux modèles de soins. Cette identité impulse une nouvelle dynamique, au service de la stratégie du Groupe, et une nouvelle approche basée sur les 5 axes suivants :

- Une marque commune pour l'ensemble du groupe ;
- DxCare Evo, la transformation du Dossier Patient Informatisé grâce à une installation modulaire selon les besoins des établissements de santé. DxCare Evo est la pierre angulaire de la stratégie D4 (D-for) du Groupe centrée sur la rétrocompatibilité et l'interopérabilité ;

- Des réponses adaptées aux problématiques des GHT et aux besoins de coordination des parcours de soins ;
- Une offre enrichie de solutions fonctionnelles dernière génération ;
- Des investissements pour compléter son offre dédiée aux plateaux techniques (imagerie, biologie, anatomopathologie, génétique, pharmacie)

Ainsi, Dedalus se dote d'une nouvelle identité visuelle illustrant l'univers du Groupe orienté technologie et innovation. Le logo arbore la forme d'un « D » pour Dedalus, mais également pour « Dimension ». En effet, tandis que l'informatique traditionnelle est basée sur une architecture à trois niveaux, Dedalus innove en ajoutant une 4^e dimension : celle où il s'agit de considérer le patient à 360° mais aussi d'anticiper les évolutions futures du système de santé.

« *Bien plus qu'un simple changement de nom, c'est une véritable évolution pour Medasys qui se traduit notamment par un fort partage d'expertise au service de nos clients. Face aux objectifs de rationalisation et de mutualisation du marché français (GHT, groupements de laboratoires, etc.), il était nécessaire de créer un acteur majeur capable d'avoir une approche globale dédiée aux SIH, à la centralisation des plateaux techniques et à l'interopérabilité* » a déclaré Frédéric Vaillant, DG de Dedalus France.

Le Groupe Dedalus (Florence, Italie) compte 1 900 collaborateurs et est présent dans 25 pays.

Medasys / Dedalus France - www.dedalus-france.fr

SeqOne lève 3 millions d'euros pour sa plateforme de génomique

La start-up de bio-informatique SeqOne a réussi une levée de fonds de 3 millions d'euros menée par Elaia avec la participation de l'Irdi-Soridec et de BPI France. SeqOne souhaite ainsi accélérer le développement de sa plateforme d'analyse et d'interprétation des données issues du séquençage du génome, et en promouvoir l'accès auprès des établissements hospitaliers et des laboratoires de biologie médicale. Alors que les progrès technologiques autour de la médecine génomique s'accroissent et font naître de grands espoirs dans la prévention et le traitement des cancers, des maladies rares et des maladies chroniques, le fossé entre le potentiel offert par le séquençage du génome et son usage en tant qu'outil opérationnel de diagnostic ne cesse de se creuser, dans l'attente d'outils d'interprétation efficaces face à cette masse de données génomiques.

La société montpellieraine s'est fixée comme mission de mettre à disposition une telle solution, simple, économique et accessible dans le cloud.

SeqOne est dirigé par Nicolas Philippe, titulaire d'un doctorat en bio-informatique et auteur de certains des outils *open source* les plus populaires au sein de la communauté. Il est également lauréat de plusieurs prix dont le prix Hélène Starck pour la recherche contre le cancer et le prix d'entrepreneuriat iLab. L'équipe possède plus de vingt ans d'expérience combinée dans l'analyse des données génomiques NGS (*Next Generation Sequencing*) ainsi qu'une expérience reconnue dans la gestion de systèmes sécurisés, à haut débit et à haute disponibilité basés dans le Cloud.

Développée depuis cinq ans en partenariat avec l'iRMB et le CHU de Montpellier et soutenue en Occitanie par la SATT AxLR et l'incubateur BIC de Montpellier Méditerranée Métropole, cette solution combine un ensemble de technologies innovantes (intelligence

artificielle, *big data*) et est actuellement utilisée dans cinq CHU et trois laboratoires privés d'analyse génétique partout en France. La solution est également en évaluation dans une dizaine d'autres CHU.

Pour Nicolas Philippe, fondateur-directeur général de SeqOne : « *L'adoption de notre technologie par les plus grands CHU français et les laboratoires de biologie médicale démontre non seulement l'intérêt de l'analyse génomique pour la médecine de précision mais encore la performance et l'utilité de notre solution analytique.* »

« *Depuis la généralisation du séquençage génomique, les professionnels de santé sont confrontés à un besoin urgent d'outils efficaces pour analyser et gérer un énorme volume de données médicales avec précision, réactivité et productivité. Par son expertise reconnue en Intelligence Artificielle, SeqOne permet de répondre à ce besoin. Chez Elaia, nous adorons le fait que les techniques numériques les plus avancées permettent de faire progresser la qualité des soins médicaux* » déclarent Marc Rougier et Franck Lescure, Partners chez Elaia.

SeqOne - <https://seq.one>



BIOFIRE® FILMARRAY® Pneumonia Panel *plus*

APPROCHE SYNDROMIQUE EN 1H
pour un meilleur diagnostic.
De meilleurs décisions thérapeutiques.



Panel
Pneumonia
plus

34
cibles

Résultats
en 1 h



JN 20^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Participez au Symposium bioMérieux
Centre de Congrès de Lyon, le 6 Juin de 16h45 à 18h
dans l'auditorium Lumière, niveau -1.

**Quel rôle pour
le diagnostic biologique
dans le bon usage
des antibiotiques ?**

- ➔ L'approche syndromique pour optimiser l'antibiothérapie dans les infections respiratoires
Dr Solen Kernéis (Equipe mobile d'infectiologie – Hôpital Cochin, Paris)
- ➔ L'innovation diagnostique au service de l'*Antibiotic Stewardship*
Pr Pierre Tattevin (Service des Maladies Infectieuses & Réanimation Médicale – CHU Rennes)
- ➔ Impact du logiciel APSS Lumed sur la gestion des antibiotiques à l'hôpital : une expérience canadienne
Pr Louis Valiquette (Department of Microbiology & Infectious Disease Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Canada)

**STAND
41-42**

- ➔ Dernière génération de cartes d'antibiogramme VITEK® 2 OPUS
- ➔ Système expert interdisciplinaire permettant d'optimiser des prescriptions aux antibiotiques incluant l'ensemble des données cliniques des patients (**APSS LUMED**)
- ➔ Identification rapide (en 1h) de pathogènes et de gènes de résistance impliqués dans les pneumonies avec **BIOFIRE® FILMARRAY® Pneumonia plus**



BioFire Diagnostics, filiale détenue à 100% par bioMérieux.
Ces produits sont destinés aux professionnels de santé.
Pour usage diagnostic in-vitro FDA Cleared | Certifié CE-IVD
Lire les instructions figurant sur la notice d'utilisation et/ou l'étiquetage du/des produit(s).

PIONEERING DIAGNOSTICS

www.biomerieux.fr

Baxter et bioMérieux à la recherche de nouveaux biomarqueurs de l'IRA

Baxter International Inc., un acteur américain leader des soins intensifs, et bioMérieux ont conclu un accord de collaboration pour le développement de futurs biomarqueurs permettant d'identifier rapidement l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et de donner des informations pour le traitement. Cette annonce a été rendue publique lors du Symposium international sur les soins intensifs et la médecine d'urgence (ISICEM - *International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine*) qui s'est tenu en mars dernier. Les termes détaillés de l'accord n'ont pas été communiqués.

« Nous sommes déterminés à améliorer l'état de santé des patients gravement malades tout au long de leur parcours de soins. Cela consiste notamment à saisir les opportunités de diagnostiquer l'IRA plus précocement afin que le patient bénéficie de la meilleure thérapie », a déclaré Reaz Rasul, directeur général de l'activité Acute Therapies de Baxter. « En collaborant avec les équipes de bioMérieux, nous pourrions conjuguer leur expertise dans le domaine du diagnostic avec notre expérience en matière d'avancées médicales les plus récentes apportées aux unités de soins intensifs. »

« En tant que leader des solutions pionnières de diagnostic, nous

nous réjouissons de collaborer avec Baxter pour relever les défis importants de la médecine en soins intensifs tels que l'IRA. Pour y parvenir, les équipes d'Astute, société récemment acquise par bioMérieux, sont engagées dans le développement de nouveaux biomarqueurs à forte valeur médicale pour améliorer la prise en charge des patients », a déclaré Mark Miller, directeur exécutif, Affaires médicales de bioMérieux.

L'IRA est une diminution soudaine de la fonction rénale qui intervient sur une période de quelques heures à quelques jours. Elle est souvent la conséquence d'une maladie, d'un traumatisme ou d'une infection. La perte soudaine de la fonction rénale entraîne l'accumulation de toxines et de liquides dans le sang qui, si elle n'est pas traitée, peut entraîner la mort. Le stade le plus sévère de l'IRA nécessite une dialyse pour remplacer la fonction de purification du sang assurée par les reins. L'IRA est une complication de plus en plus fréquente des maladies aiguës au sein des unités de soins intensifs et des hôpitaux. Son diagnostic précoce est donc essentiel.

- Baxter International Inc - www.baxter.fr
- bioMérieux - www.biomerieux.com

La SATT Sud-Est transfère à Diasys un biomarqueur pour sélectionner les embryons de FIV

La SATT Sud-Est a annoncé une licence exclusive sur un brevet en copropriété d'Aix-Marseille Université, de l'Inserm, de l'AP-HM, du CHU de Nîmes et de l'Université de Montpellier, à la société DiaSys Technologies, filiale occitane du Groupe DiaSys Diagnostics Systems (Allemagne), spécialisé dans le développement et la fabrication de solutions de diagnostic de haute qualité. La licence porte sur la protéine CD146, un biomarqueur de sélection des embryons ayant le meilleur potentiel d'implantation pour la fécondation *in vitro* (FIV). L'action du pôle de compétitivité santé du sud de la France Eurobiomed a été déterminante dans la mise en relation de son adhérent, DiaSys Technologies, et la SATT Sud-Est. C'est le partenariat historique entre Eurobiomed et la SATT Sud-Est qui a permis ce rapprochement entre la sphère privée et la recherche publique.

Jusqu'à présent, les embryons sont sélectionnés par microscopie

selon des critères morphologiques imparfaits, conduisant à des grossesses multiples voire à des échecs de grossesse. Les travaux de plusieurs laboratoires de recherche proposent un nouvel outil non invasif permettant de déterminer avec précision les embryons présentant les meilleures chances de succès dans une FIV sur la base du niveau d'expression de la protéine CD146 dans le milieu de culture de l'embryon. La SATT Sud-Est assure la gestion d'un brevet et des contrats de co-maturation et de sous-licence ont été signés avec DiaSys Technologies. Objectifs : valider les résultats sur une cohorte étendue et adapter le dosage du biomarqueur à la technologie propriétaire de la société. DiaSys développera et proposera un nouveau kit pour l'analyse des chances de succès de l'implantation embryonnaire aux services d'assistance médicale à la procréation.

DiaSys Technologies - www.diasys-diagnostics.com

Merck choisit l'Alsace pour son premier M Lab™ européen

Merck, entreprise leader en science et technologie, a inauguré son nouveau M Lab™ Collaboration Center à Molsheim, près de Strasbourg. Ce centre est le premier de Merck en Europe et fait partie d'un réseau mondial de neuf centres. Il offre aux fabricants biopharmaceutiques un environnement d'exploration partagé, dans lequel ils peuvent collaborer étroitement avec les scientifiques et les ingénieurs de Merck.

Ce tout nouveau laboratoire d'une surface de 4 000 m², représente un investissement important dans la région. D'un montant de 10 M€, il met à la disposition des clients venus de la région EMEA un laboratoire entièrement équipé dans un environnement non-GMP et un centre de réunion. Aux côtés

des experts de Merck, ils pourront y travailler pour résoudre leurs problèmes de développement de procédés les plus urgents sans impacter leurs lignes de production. Les clients bénéficieront d'un accès direct à l'offre de produits et à l'expertise technique de l'activité Life Science de Merck.



Merck - www.merckgroup.com

NOVODIAG

CarbaR+

ANTIBIOTIC RESISTANCE

Détecte
plus de
200 variants



Novodiag® CarbaR+

Pour le dépistage rapide des carbapénèmases et résistance
aux antibiotiques les plus pertinentes cliniquement

- √ Panel complet incluant >200 variants
pour KPC, NDM, IMP, VIM, OXA et MCR-1
- √ Test compatible avec le système automatisé Novodiag®
- √ Résultats en 80 minutes
- √ A la demande, test au coup par coup

Contactez-nous pour plus d'information
ou visitez www.mobidiag.com

MOBIDIAG

Mobidiag France
+33 1 55 25 17 00
adv@mobidiag.com

Sebia : de nouveaux arrivants au service de son développement



Laurent PINAULT



Cyrille SCHREIDER

Sebia, acteur majeur dans le domaine de l'électrophorèse, s'appuie désormais sur l'expérience et l'expertise de Laurent Pinault comme nouveau vice-président Europe, Moyen-Orient et Afrique et de Cyrille Schreider en tant que nouveau directeur marketing global.

Laurent Pinault est double diplômé de l'École de Management de Lyon et certifié coach professionnel au Centre International du Coach. Il a débuté sa carrière dans le DIV chez Biomérieux en 1993, puis dans l'imagerie médicale entre 2000-2006 au sein de Eastman Kodak.

En 2006, il prend la direction commerciale France de Tosoh, puis en devient le DG pour la France/Benelux et l'Afrique du Nord. En 2015, il intègre Becton Dickinson comme DG France pour le diagnostic puis pour tout le segment Life Science en Afrique de l'Ouest/centrale.

Laurent Pinault devra accélérer le développement de la zone EMEA par la prise de parts de marché sur des domaines clés comme le diabète, et par sa participation active aux stratégies marketing et opérationnelles de Sebia. La diversité de ses expériences, son dynamisme et sa capacité à fédérer doivent contribuer au succès de Sebia sur ses marchés actuels et futurs. Il vise notamment de développer Sebia à l'international (nouvelle filiale au Portugal en 2019) et de devenir le leader du marché en HbA1c d'ici 3 ans en EMEA.

D'autre part, depuis janvier 2019, Cyrille Schreider a rejoint le groupe Sebia au poste de Directeur Marketing Global. Il est sous la responsabilité directe du PDG, Jean-Marc Chermette, et membre du Comité de Direction du Groupe. Titulaire d'un Doctorat en biologie cellulaire et moléculaire à l'Inserm, Cyrille Schreider affiche près de 18 ans d'expérience en marketing et ventes dans l'industrie du diagnostic *in vitro*. Auparavant, il travaillait chez Bio-Rad et occupait le poste de Directeur Marketing Diagnostic Médical de la zone EMEA, ayant pour la première fois intégré cette société en 2012. Il a précédemment occupé diverses fonctions chez Seegene et Werfen au niveau européen, et développé des alliances dans le domaine du diagnostic moléculaire notamment avec Cepheid.

Cyrille Schreider a pour mission de définir la stratégie marketing de Sebia dans le domaine du myélome, du diabète et d'autres maladies chroniques puis d'accompagner la forte croissance du Groupe dans ses actions internationales.

Sebia – www.sebia.com

L'union fait la force : Accord entre AstraZeneca et Transgène en Oncologie

Les alliances stratégiques dans le monde de l'industrie pharmaceutique ont toujours existé. Néanmoins une structure inadaptée ou le mauvais choix d'un partenaire peuvent menacer l'aboutissement et la réussite d'un projet.

La coopération par le biais des alliances favorise le maintien des efforts de R&D tout en favorisant le partage de technologies et de savoir-faire en termes de gestion. Afin d'augmenter d'une manière considérable l'efficacité de certains nouveaux médicaments d'immunothérapie et pour augmenter le nombre de patients susceptibles d'en bénéficier, une des pistes explorées par AstraZeneca consiste à les combiner avec d'autres traitements. C'est dans cette optique que le géant pharmaceutique AstraZeneca, acteur majeur du domaine, vient de signer avec la société de biotechnologie française Transgene, filiale du groupe Mérieux, un accord de recherche collaborative, avec options de licence exclusive.

Cette alliance valide la plateforme technologique de virus oncolytique de deuxième génération de la société de biotechnologie française par un acteur majeur dans le secteur pharmaceutique. Transgene dispose déjà d'un produit oncolytique de première génération actuellement en cours d'essai en collaboration avec l'Opdivo® (nivolumab) de Bristol-Myers Squibb (phase II) et d'autre part, avec le Nexavar® sorafénib du coréen SillaJen (phase III) contre le cancer de foie.

Grace à cette collaboration AstraZeneca espère accroître

l'efficacité de ces deux produits d'immunothérapie, l'Imfinzi® (durvalumab) et le tremelimumab, en rendant les tumeurs mieux visibles par le système immunitaire grâce aux virus oncolytiques. Les virus oncolytiques ont pour spécificité de se multiplier uniquement dans les cellules cancéreuses avec pour conséquence un double effet bénéfique. D'une part, ils sont en mesure de détruire les cellules cancéreuses et d'autre part, cette destruction causée par les virus provoque à son tour des changements dans l'environnement de la tumeur favorisant ainsi son repérage et sa destruction.

Cette seconde génération de produits a commencé déjà depuis peu les essais de phase I contre le cancer colorectal. Par ailleurs, la société française envisage d'initier deux autres essais cliniques des produits de seconde génération d'ici la fin 2019.

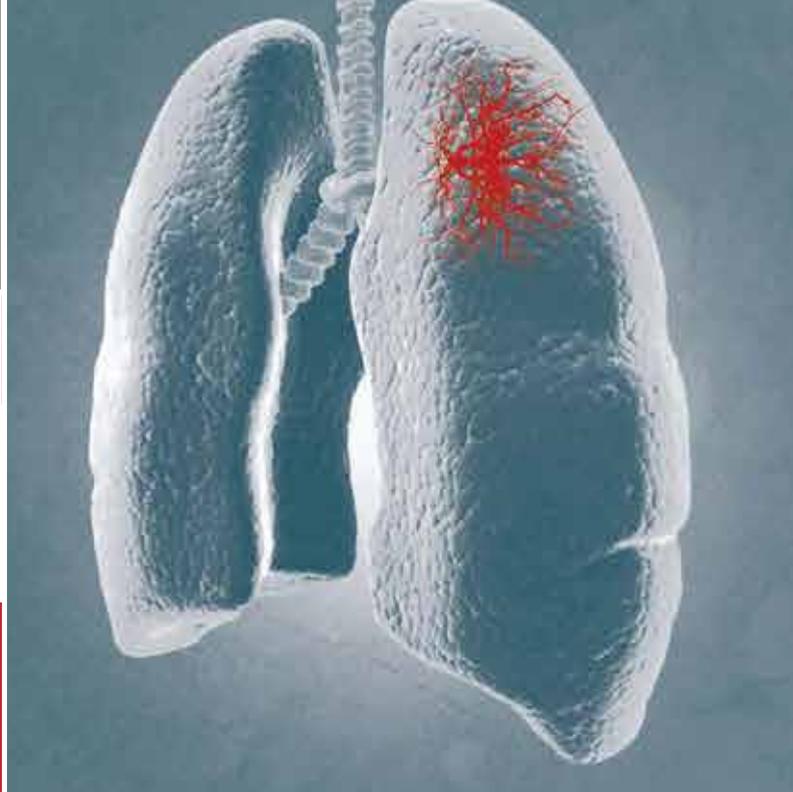
Bien que la société française ait toujours bénéficié du soutien infaillible de sa société mère, cet apport financier est non négligeable. En effet, Transgène à l'instar de l'immense majorité du secteur ne commercialise encore aucun produit, et ne disposait que d'une trésorerie de 19 millions d'euros seulement fin 2018, assez pour tenir juste 18 mois sans soutien financier.

Arsia AMIR-ASLANI
Grenoble Ecole de Management
arsia.amir-aslani@grenoble-em.com

LAUNCH

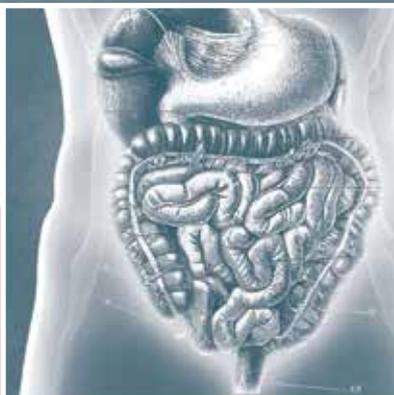
DIAGNOSTICS

Fast Track 
DIAGNOSTICS
A Siemens Healthineers Company

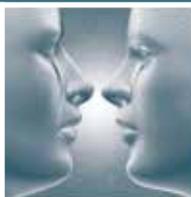


**Votre partenaire de
diagnostic moléculaire**

**Approche
syndromique**



CE



**PCRs
multiplexes**

15µl et c'est prêt

- » Panel élargi de plus de 150 pathogènes adaptables sur la plupart des thermocycleurs, kits en format liquide ou lyophilisé
- » Développement continu de la gamme de kits **lyophilisés**
 - Rapide et facile d'utilisation
 - Réduction des coûts et gain de temps
- » Programme unique pour plus de 80 kits
- » Prochainement : Interprétation automatique de vos résultats avec le logiciel **FastFinder™**

- » 19 kits dédiés aux **pathologies hivernales**
- » Resp 21 & Flu/RSV (format liquide et lyophilisé)
- » CAP, PCP et Bordetella (format liquide)

Pour plus d'informations, contactez-nous au

0805 11 94 82

LAUNCHDIAGNOSTICS.FR



LAUNCH DIAGNOSTICS FRANCE SAS

6 Avenue Franklin Roosevelt,
75008 Paris France

E: info@launchdiagnostics.fr

BIOPEPS (Programme d'Éducation et de Prévention pour la Santé par les Biologistes) valorise la relation Patient-Biologiste dès la salle d'attente.

Nous avons rencontré Julien GARNIER, biologiste et créateur de BIOPEPS.



Julien GARNIER

Spectra Diagnostic : Bonjour Julien Garnier, pouvez-vous nous rappeler votre concept ?

Julien Garnier : BIOPEPS est un service d'affichage dynamique en salle d'attente conçu pour accompagner et promouvoir la communication des biologistes médicaux auprès de leurs patients.

Notre programmation vidéo à la fois apaisante, pédagogique et sans publicité est spécifiquement adaptée pour capter l'attention des patients en les sensibilisant sur la Santé. Grâce à ce nouveau canal de communication, les biologistes peuvent profiter du temps passé dans leurs salles d'attente pour informer efficacement leurs patients, relayer des campagnes de prévention et renforcer leurs conseils.

Spectra Diagnostic : D'autant que le temps d'attente est un des principaux facteurs pouvant altérer l'appréciation d'un laboratoire

Julien Garnier : C'est exact ! La limitation du temps d'attente est un axe d'amélioration qui ressort très souvent des enquêtes menées auprès des patients. Le délai d'attente est toujours jugé trop long en plus d'être anxiogène du fait de la « peur » de la prise de sang. Il faut savoir qu'en général, l'attente est perçue 2,5 fois supérieure au temps d'attente réel. Concrètement, une personne qui attend 10 mn a l'impression d'avoir attendu 25 mn. Mais les patients expriment également leur besoin d'informations et leur souhait de devenir sujet de leur propre santé. C'est en partant de ces deux constats que nous avons créé BIOPEPS. La diffusion de notre programme vidéo moderne et varié permet ainsi de limiter la perception d'attente et de la transformer en un moment « d'infodivertissement de santé ». C'est une nouvelle expérience d'attente que nous proposons. Une expérience enrichissante, ludique, utile et qui valorise l'expertise médicale du biologiste tout en dynamisant l'image du laboratoire.

Spectra Diagnostic : Pouvez-vous nous présenter votre produit ?

Julien Garnier : BIOPEPS est un service d'affichage dynamique santé « clé en main » comprenant :

- La mise à disposition, l'installation et la maintenance d'un écran professionnel avec player intégré
- La diffusion d'un programme vidéo varié et renouvelé tous les mois
- La programmation et le monitoring de l'écran
- La possibilité de personnaliser le programme en diffusant des contenus propres au laboratoire

Notre offre présente l'avantage d'être très confortable pour les biologistes qui n'ont pas à se soucier du bon fonctionnement des écrans tout en étant assurés de diffuser un programme dynamique et réactualisé régulièrement.

Spectra Diagnostic : Vous avez lancé le programme BIOPEPS l'an dernier, pouvez-vous nous dresser un bilan de ce lancement ?

Julien Garnier : Depuis le lancement en mars 2018, nous avons déployé plus de 120 écrans partout en France métropolitaine et à la Réunion. Cela représente plus de 250 000 patients qui sont informés chaque mois par leurs biologistes via notre réseau d'écrans connectés en salle d'attente.

Notre ambition d'impliquer plus efficacement les biologistes dans la prévention en relayant des campagnes de santé publique s'est également confirmée à travers des partenariats développés avec Santé Publique France, l'Assurance Maladie, l'EFS, la CGSS Réunion, la Fédération Française de Cardiologie ainsi que le SDB et le SJBM.

C'est donc un bilan très positif. Les biologistes montrent un grand intérêt pour notre service et ceci pour plusieurs raisons. La qualité et la variété de nos vidéos qui abordent des sujets d'actualités en lien direct avec la biologie médicale. Les biologistes ont pris conscience de l'importance de mieux communiquer avec leurs patients en leur proposant un service d'information moderne, pertinent et à forte valeur ajoutée. La fiabilité de notre offre ainsi que la réactivité de notre accompagnement contribuent également à notre succès. Toutes les installations que nous avons effectué « à l'essai » chez nos clients ont été transformées, puis suivies de déploiements élargis à d'autres sites.

Spectra Diagnostic : Allez-vous développer de nouveaux produits cette année ?

Julien Garnier : Nous venons de finaliser le développement de 2 nouvelles offres :

1- GESTION DE FILE D'ATTENTE, un module offrant la possibilité d'intégrer dans nos écrans la solution digitale éditée par Qmatic. La complémentarité de nos 2 systèmes permet ainsi de combiner la diffusion du programme BIOPEPS et l'affichage des numéros de tickets appelés, dans un seul et même écran, avec un résultat particulièrement moderne et efficace.

2- PEPSTREAM, notre plateforme de streaming et téléchargement vidéo qui répond à une forte demande de laboratoires possédant déjà un écran connecté ou un écran de gestion de file d'attente, et souhaitant bénéficier de notre catalogue de contenus. Avec PEPSTREAM les biologistes peuvent ajouter leurs vidéos, programmer des playlists et les diffuser simplement depuis n'importe quel écran ou smart TV connectée, en affichant l'url de la chaîne qu'ils ont créé.

Et puis BIOPEPS devrait très prochainement s'exporter donc nous commençons à travailler sur la déclinaison de nos contenus en Anglais. ■



BIOPEPS – 68 rue Joseph de Maistre – 75018 Paris
www.biopeps.fr

RÉINVENTE LE TEMPS D'ATTENTE DE VOS PATIENTS

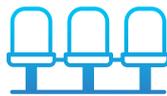


Profitez du moment passé en salle d'attente
pour informer efficacement vos patients et renforcer vos conseils



OPTIMISEZ LE TEMPS D'ATTENTE

L'impatience et l'anxiété laissent place
à l'originalité d'une expérience
enrichissante et divertissante



VALORISEZ VOTRE EXPERTISE MÉDICALE

Un contenu éditorial sans publicité
adapté à vos salles d'attente pour
informer et sensibiliser sur la Santé



DYNAMISEZ VOTRE COMMUNICATION

Un programme santé ludique qui
capte l'attention et vous permet de
mieux communiquer sur vos services

VOTRE DISPOSITIF D'AFFICHAGE DYNAMIQUE SANTÉ

Le confort d'un service « clé en main » complet et personnalisable



Disposez d'un écran d'affichage LED professionnel installé et maintenu sur site
Diffusez sans contraintes un programme vidéo varié, moderne et renouvelé
Bénéficez de notre accompagnement pour personnaliser votre chaîne TV



Lionel BARRAND

Bonjour Lionel BARRAND, vous êtes médecin biologiste et Président du syndicat : SJBM

Spectra Diagnostic : Vous venez de clôturer votre congrès, quelles tendances scientifiques se sont dégagées ?

Lionel BARRAND : Les axes qui ont eu le plus de succès sont incontestablement liés à l'innovation biotechnologique, l'utilisation des big data et l'intelligence artificielle en biologie. Demain ce ne doit pas être les GAFAs (Google, Apple, Facebook etc.) qui contrôlent ces outils et les données médicales mais les biologistes !

Le décryptage des nouvelles missions des biologistes médicaux auprès des patients dans la prévention et le dépistage de pathologies chroniques (IRC, maladies cardio-vasculaires etc.) ont beaucoup plu puisque des expérimentations locales actuelles étaient présentées.

Chacun pouvait s'inspirer de ces expériences pour modifier ses pratiques auprès des patients et des prescripteurs dès le lendemain.

Les conférences microbiologiques avec la recherche syndromique de pathogènes, la maladie de Lyme et les agents émergents d'IST ont également eu beaucoup de retours positifs.

Enfin, moins scientifique mais tout aussi intéressant, la table ronde avec des interlocuteurs de renom sur les autres pays francophones – Belgique, Luxembourg, Suisse, Algérie – était passionnante pour situer le modèle français dans un contexte international, notamment en ce qui concerne la particularité de l'accréditation obligatoire à 100%.

Nos consœurs et confrères sont manifestement très friands d'informations permettant de rester à la pointe de l'actualité scientifique et technique et d'anticiper l'avenir, c'est rassurant !

Spectra Diagnostic : Comment voyez-vous le rôle du biologiste dans les 5 années à venir ?

Lionel BARRAND : Un transfert des tâches administratives vers les tâches médicales, c'est ce que l'on demande et ce que l'on doit obtenir, dans l'intérêt des patients !

Une implication dans la médecine prédictive avec un renforcement des entretiens patients sur les grandes pathologies et la mise en avant de notre expertise biologique auprès des prescripteurs, c'est ça l'avenir !

Demain, le médecin prescrira une recherche de syndrome ou donnera un contexte clinique (recherche d'anémie, de douleurs articulaires etc.) et le biologiste décidera des examens à réaliser selon la clinique, le résultat d'autres examens tout en suivant évidemment les recommandations. Cela doit aboutir à une rationalisation, une meilleure pertinence des actes tout en libérant un peu de temps au prescripteur.

De même les biologistes du secteur privé, du secteur public ET les internes devront travailler ensemble à la réalisation de nouvelles recommandations à travers un

partenariat privé – public et grâce à la quantité de données médicales que nous sous-utilisons actuellement.

Enfin la « télé expertise » entre biologistes et médecins prescripteurs (conseils en antibiothérapie, stratégie d'investigation de maladies auto-immunes etc.) et le développement d'une ROSP – rémunération sur objectifs de santé publique – doivent aussi voir le jour.

Le SJBM bouscule les instances et les idées préconçues sur ces sujets : le biologiste n'est pas, et ne doit pas être, un personnage invisible qui réalise des protocoles abscons et valide automatiquement les résultats !

Spectra Diagnostic : Votre syndicat négocie au niveau du premier ministre une nouvelle stratégie ?

Pouvez-vous nous en parler ?

Lionel BARRAND : Notre syndicat négocie avec les différentes instances et le gouvernement. Suite au discours du 1er ministre le 5 mars 2019 nous avons réagi en rédigeant et cosignant une lettre avec les autres représentants de la profession : libéraux, hospitaliers et internes.

Cette lettre précisait notre incompréhension de l'approche ultralibérale du discours du premier ministre concernant notre spécialité. Nous avons argumenté l'utilité d'assouplir les contraintes comme il le préconise mais les contraintes d'accréditation et non pas les règles prudentielles instaurées dans la loi du 30 mai 2013.

Le SJBM a toujours été dans une stratégie d'union avec les autres représentants de la profession pour mettre en avant une volonté commune de faire évoluer le métier auprès des instances. L'union fait partie de notre ADN puisque les trois collèges du SJBM représentent les internes, les hospitaliers et les libéraux.

Face aux enjeux il faut cesser toute guerre d'égo car le gouvernement profite de nos divisions ; nous rappellerons au gouvernement les positions de toutes les composantes de la profession sur l'avenir de notre spécialité.



Hichem ASSAMI

Bonjour Hichem ASSAMI, vous êtes Pharmacien biologiste et Vice-Président du SJBM, organisateur des

BIOMED-J et membre de la cellule communication - partenariats du SJBM.

PUBLI-INTERVIEW

Spectra Diagnostic : Quel partenariat souhaitez-vous organiser et avec qui dans le futur proche ?**Hichem Assami** : Vaste sujet !

Nous souhaitons élargir notre stratégie partenariale à tous les acteurs et changer de paradigme. Nos partenaires ne doivent pas être des partenaires économiques sur des congrès, ce sont aussi nos interlocuteurs qui nous aideront à transformer le métier et à faciliter la vie au quotidien de nos adhérents.

Plusieurs types de partenariats sont en construction en parallèle :

- Sur la reconnaissance de l'expertise du biologiste et l'avenir de nos missions avec le SIDIV – syndicat du diagnostic in vitro –, les instances telles que Santé Publique France, les syndicats de médecins, la CNAM etc.
- Sur le versant de la prévention avec certains industriels du diagnostic in vitro et boîtes de com' afin de réaliser par exemple des grandes campagnes de communication et des vidéos sur le meilleur dépistage et prévention de l'insuffisance rénale chronique, des maladies cardio-vasculaires, du cancer du col de l'utérus qui sont des thèmes particulièrement d'actualité !
- Sur l'innovation biotechnologique et des projets de recherche croisés ville - hôpital
- Sur la notion d'indépendance du biologiste, notamment avec nos Ordres des pharmaciens et des médecins ainsi qu'avec le conseil national professionnel et la fédération nationale des jeunes avocats.
- Sur ce qui touche notre quotidien avec l'UNAPL et le cercle des indépendants, avec les organismes assurantiels etc.
- Sur le versant scientifique avec les journalistes en santé (dont Spectra bio !) et les revues médicales

Mais la stratégie partenariale s'organise évidemment sur nos prochaines journées qui seront beaucoup plus ambitieuses !

Spectra Diagnostic : Quand aura lieu vos prochaines journées ?**Hichem Assami** : Le 12 et 13 mars 2020 à Paris .


**BIO
MED**



Syndicat des Jeunes
Biologistes Médicaux

Contact : SJB – 2 rue des celtes – 68510 Sierentz
sjbiomed@gmail.com – Tél. : 06 67 20 81 88 – www.sjbm.fr

SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MÉDICAL



NOUVEAU

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MÉDICAL

PRESSE DIAGNOSTIC

4 Rue du Lieutenant Colonel Victor Parizet
17200 Royan - Tél : + 33 6 89 46 39 28
SASU - RCS Saintes : 848 458 410
SIRET : 848 458 410 00018
TVA : FR 85 848458410
Code APE : 5814Z



Syndicat des Jeunes
Biologistes Médicaux

Congrès Syndicat des Jeunes Biologistes Médicaux 2019



VIE DES SOCIÉTÉS

IntegraGen s'appuie sur Google Cloud pour fournir ses outils de big data à grande échelle

IntegraGen, société spécialisée dans la transformation de données issues d'échantillons biologiques en information génomique et en outils de diagnostic pour l'oncologie, a débuté une collaboration avec Google Cloud pour la mise en ligne de ses outils avancés d'analyse génomique, Sirius™ et Mercury™ sur la Google Cloud Platform. Ce partenariat permet le transfert et le traitement accéléré des données ainsi qu'une amélioration de leur sécurité pour les utilisateurs, cliniciens ou chercheurs.

« Collaborer avec Google Cloud nous permet de fournir à nos clients des solutions intégrées et puissantes, comme Sirius et Mercury, pour analyser rapidement des données de génomiques à grande échelle », déclare Bérengère Génin, Directeur de la bio-informatique chez IntegraGen.

« Comme nous l'avons présenté lors du Paris Google Cloud Summit en juin dernier, la disponibilité de nos logiciels d'analyse génomique sur le cloud fait désormais de la médecine personnalisée une réalité ».

Cette collaboration facilite la réalisation d'importants projets de recherche et aide l'analyse de données de séquençage de façon à déployer les approches de soins personnalisés. Contribuer ainsi à rendre ces outils disponibles est non seulement une opportunité de marché très significative, mais également une avancée majeure pour favoriser l'accès aux soins.

Cette collaboration inclut un support technique de Google Cloud et de son partenaire Sfeir pour l'intégration de Sirius et

de Mercury sur la plateforme. Les utilisateurs de ces logiciels peuvent désormais effectuer, en parallèle, leurs projets d'interprétation et accéder aux résultats rapidement. IntegraGen continue d'ajouter des fonctionnalités à chacun de ces outils en s'appuyant sur l'expertise et les outils de Google pour le big data et l'IA. Par ailleurs, les deux sociétés continuent de travailler en étroite coopération pour se conformer aux plus stricts standards de sécurité et de confidentialité de traitement des données en Europe, et de se conformer aux réglementations HIPAA aux États-Unis.

« Cela rend Mercury et Sirius très largement disponibles et fait bénéficier nos clients des avantages de la Google Cloud Platform, considérée comme l'une des plus avancées au monde » indique Bernard Courtieu, Directeur Général d'IntegraGen.

Mercury est un outil d'interprétation biologique en oncologie destiné à assister les biologistes et les oncologues dans la transformation de données brutes obtenues par séquençages à haut débit en un rapport d'analyse pour le diagnostic et l'utilisation clinique.

Sirius permet aux chercheurs d'analyser les jeux de données de séquençage de plusieurs individus ou de familles de façon intuitive et rapide pour identifier les variants d'intérêt en testant toutes les hypothèses de transmission, même les plus complexes.

IntegraGen – www.integragen.com/fr

Cambridge lance Start Codon un accélérateur avec son propre fonds d'investissement

Plus que jamais le technocluster de Cambridge accentue encore son *leadership* dans le secteur des sciences vivantes à enjeux économiques et sociaux. Aujourd'hui, la région Cambridgeshire est considérée comme la troisième technopole dans le monde (après Boston et San Francisco). Cet écosystème (université, entreprises, investisseurs) a également contribué à attirer des géants industriels, notamment pharmaceutiques. C'est le cas d'Astra Zeneca, dont le centre de R&D précédemment situé à Manchester a été relocalisé à Cambridge en 2016. Le modèle de Cambridge est sans conteste une adaptation très réussie du modèle d'innovation académique américain dont l'accès au financement reste un enjeu principal. D'autres pôles en Europe et notamment en France, à l'instar du Génopôle d'Evry ou de GIANT à Grenoble ou de Sofia Antipolis à Nice, sont aujourd'hui tentés de l'imiter. Mais ils font face à un obstacle majeur : trouver les moyens nécessaires au développement d'un tel écosystème, élément central de la *success story* du campus britannique.

Pour tenter encore plus de combler le fossé entre la recherche et la commercialisation, le site de Cambridge a lancé en avril 2019 autour de son pôle d'excellence universitaire un nouvel accélérateur pour les startups de biotechnologie appelé Start Codon. Cet accélérateur, en plus de disposer des différents éléments nécessaires à l'instauration d'un contexte de gestion de l'innovation et de la technologie, comme des structures d'accueil de *start-ups* à l'instar de l'institut de Babraham, présente la spécificité d'être en mesure d'accompagner le financement

des entreprises pour un premier tour de table à hauteur de 324 000 US dollars et ceci avec le soutien financier de la société de biotechnologie Genentech, filiale de Roche. À l'instar d'autres sociétés pharmaceutiques, Roche est confrontée à une faible productivité R&D et doit désespérément regarder vers l'extérieur en vue de compenser une recherche interne peu créative. Ainsi, grâce à cette initiative prise par sa filiale biotechnologique, elle est en bonne posture pour accéder à de nouvelles technologies lui permettant de maintenir un avantage concurrentiel dans le long terme.

Cette capacité de financement est un vrai plus pour le site de Cambridgeshire. En effet, l'accès aux capitaux constitue un facteur primordial du succès modèle économique d'innovation dans les biotechnologies. Des fonds importants sont nécessaires pour un avancement rapide de ces entreprises dont la trajectoire est jalonnée d'incertitudes, de risques, de ruptures et de mutations, de succès et d'échecs, avec un taux de mortalité des projets R&D très élevé. Ainsi, Start Codon propose le « networking » et « mentoring » nécessaires pour permettre à des startups d'accéder à des fonds « intelligents » en vue de leur permettre de mieux surmonter les risques spécifiques au secteur de biotechnologie.

Arsia AMIR-ASLANI
Grenoble Ecole de Management
arsia.amir-aslani@grenoble-em.com



Dominique DESCAMPS

Apport de l'approche syndromique en pratique courante dans la prise en charge des diarrhées aiguës communautaires en pédiatrie. Évaluation du panel BIOFIRE® FILMARRAY® Gastro-Intestinal

par Dr. Dominique DESCAMPS, Chef du service de Microbiologie du CH de Béthune.

Le Centre Hospitalier de Béthune comporte 621 lits et places et enregistre environ 36 000 passages par an aux urgences. Notre étude a été réalisée en collaboration avec le Service de Pédiatrie et notre secteur Microbiologie-Hygiène du Laboratoire de Biologie médicale.

Méthodologie de l'évaluation du panel BIOFIRE® FILMARRAY® Gastro-Intestinal

Nous avons conduit une étude prospective monocentrique du 1^{er} décembre 2017 au 30 mars 2018. Nous avons inclus tous les examens de selles prescrits par le service de pédiatrie durant cette période, soit 182 échantillons. Cette évaluation s'est faite en plusieurs étapes. Avant d'intégrer le test BIOFIRE® FILMARRAY® GI, nous avons cartographié le flux de la prise en charge des selles au niveau du laboratoire. Nous avons ensuite réalisé une étude comparative pour évaluer les performances du panel BIOFIRE® FILMARRAY® GI versus nos techniques conventionnelles (phase 1, du 1^{er} décembre 2017 au 15 janvier 2018). Enfin, nous avons mené une étude interventionnelle pour analyser l'impact clinique du panel GI sur la prise en charge des gastroentérites aiguës en pédiatrie (phase 2, du 1^{er} au 30 mars 2018). En termes de nombre d'inclusions, nous avons inclus 91 enfants en phase 1 et 86 en phase 2. Plus de 83 % d'entre eux avaient moins de 5 ans et plus de 93 % ont été admis en hospitalisation.

Cartographie des flux

L'analyse des flux a comporté 3 jours d'observation et de mesures au laboratoire, l'analyse des documents descriptifs des modes opératoires et l'analyse statistique de nos données extraites du système d'information du laboratoire. L'extraction de données a concerné 530 examens de selles venant du service de pédiatrie, sur une période de 8 mois, du 1^{er} janvier 2017 au 31 août 2017. Nous avons analysé les délais médians des différentes étapes (Tableau 1).

Tableau 1.

Analyse statistique de prise en charge des selles pédiatriques (N=530): délais médians des différentes étapes.

Etape	Temps médian
Acheminement des prélèvements (Pédiatrie => laboratoire)	43m30s
Réception => Enregistrement	7m06s
Rendu des résultats Rotavirus/Adénovirus après enregistrement	1h10m20s
Rendu des résultats pour une coproculture négative après enregistrement	2j02h09m14s
Rendu des résultats pour une coproculture positive après enregistrement	4j03h01m40s

Nous avons cartographié le processus complexe du flux de travail en pièce technique (Figure 1).

Il comporte 31 étapes, dont une vingtaine sans valeur ajoutée et 11 avec valeur ajoutée, apportant une transformation utile à l'obtention du résultat. Certaines étapes sont potentiellement chronophages (8), comportent des risques d'erreurs (2) et/ou nécessitent du personnel qualifié (4). Le temps technique représente moins de 1 % des étapes à valeur ajoutée du processus, avec un temps technicien moyen de 10 mn 52 s pour le traitement d'une selle alors que le temps d'incubation représente plus de 88 %, notamment pour les coprocultures. **Pour améliorer la prise en charge des examens de selles au laboratoire, il faut donc une évolution technologique, d'où notre décision de tester le panel BIOFIRE® FILMARRAY® Gastro-Intestinal.**

Phase 1 : étude de performances du panel FILMARRAY® GI

Les performances du panel BIOFIRE® FILMARRAY® GI ont été évaluées sur 93 échantillons de selles en comparant les résultats du BIOFIRE® FILMARRAY® GI avec les résultats des examens prescrits réalisés en techniques conventionnelles. La moyenne d'âge des enfants était de 2,4 ans (de 22 jours à 13 ans), 75 % des enfants ayant moins de 3 ans. Nous avons pris en charge, selon la prescription médicale, 68 demandes de coprocultures « standard », 92 demandes de recherche de virus entéro-pathogènes (dont seulement 2 demandes de norovirus) et 1 demande de parasitologie des selles. Nos techniques conventionnelles, classiques en laboratoire d'un

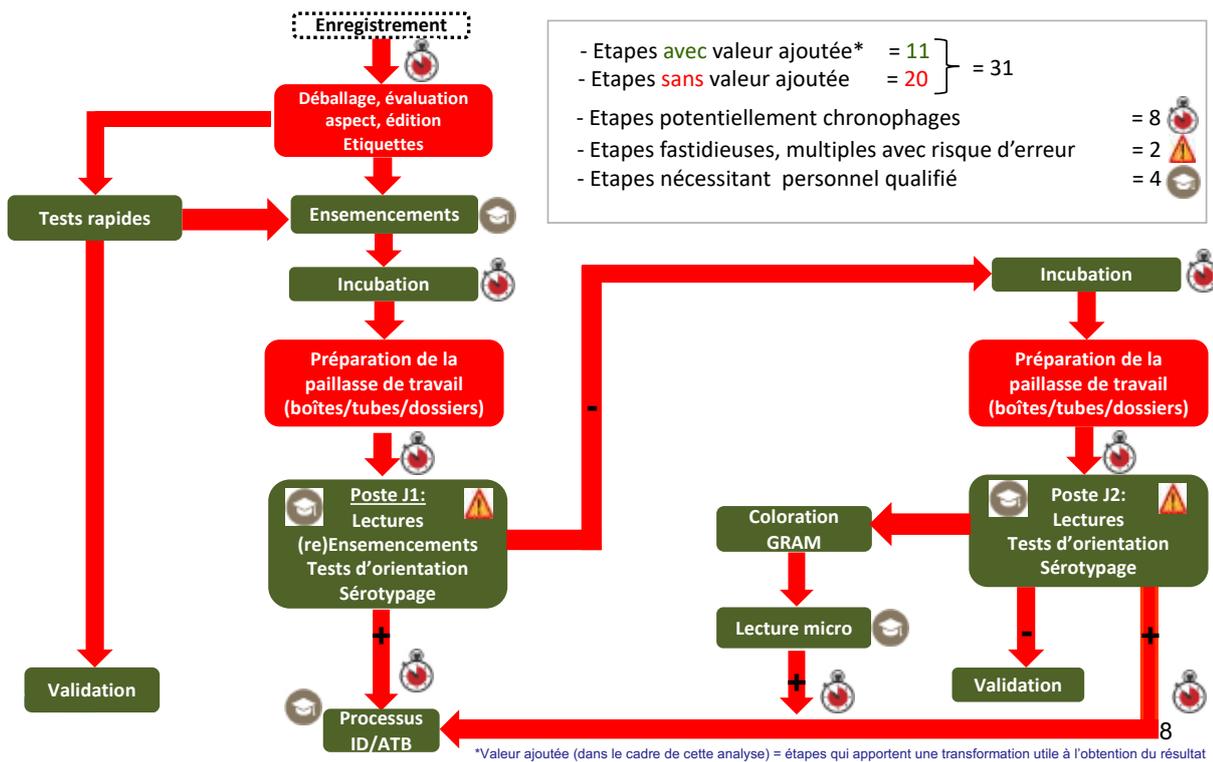


Figure 1. Cartographie du flux de travail avec les méthodes conventionnelles pour la prise en charge des selles au laboratoire de microbiologie.

hôpital général, sont des tests immunochromatographiques pour les recherches virologiques (Rotavirus/Adénovirus, Norovirus), la coproculture standard selon les bonnes pratiques, sur des milieux sélectifs, des milieux d'enrichissement avec 48 h d'incubation, et une analyse par microscopie après concentration pour la parasitologie des selles. Il s'agit d'un processus complexe. En comparaison, BIOFIRE® FILMARRAY® GI détecte, en 1 seul test, 22 pathogènes (13 bactéries, 5 virus, 4 parasites) en 1 heure, directement à partir des selles dans un milieu de transport Cary Blair (200 µl) (Figure 2). La technologie FILMARRAY® emploie la PCR nichée.

Figure 2. BIOFIRE® FILMARRAY® GI panel : composition

Bactéries

Campylobacter (jejuni, coli et upsaliensis)
Clostridium difficile
Plesiomonas shigelloides
Salmonella
Yersinia enterocolitica
Vibrio (parahaemolyticus, vulnificus et cholerae)
Vibrio cholerae

E. coli diarrhéogène/
Shigella :
E. coli entéroaggrégative (EAEC)
E. coli entérotoxigène (EPEC)
E. coli entérotoxigénique (ETEC) lt/st
E. coli producteurs de Shigatoxines (STEC) stx1/stx2
E. coli O157
Shigella/E. coli entéroinvasive (EIEC)

Virus

Adénovirus F 40/41
 Astrovirus
 Norovirus GI/GII
 Rotavirus A
 Sapovirus (I, II, IV et V)

Parasites

Cryptosporidium
Cyclospora cayetanensis
Entamoeba histolytica
Giardia lamblia

Sur 93 selles reçues, 68 ont été testées en coproculture selon la prescription médicale et le total de 93 a été analysé avec le test syndromique BIOFIRE® FILMARRAY® GI. Pour les bactéries, le taux de positivité des techniques conventionnelles a été de 5,9 %, contre 24,7 % pour le test BIOFIRE® FILMARRAY® GI. Nous n'avons pas pris en compte les

résultats positifs du panel pour *Clostridium difficile*, observés chez des enfants de moins de 2 ans, comme le portage asymptomatique est fréquent dans cette tranche d'âge. Concernant les virus, sur 93 selles reçues, 92 ont été testées avec les tests immunochromatographiques Rotavirus/Adénovirus et 2 avec le test Norovirus, selon les prescriptions. Les techniques conventionnelles ont eu un taux de positivité de 20,6 % contre 57 % pour le test BIOFIRE® FILMARRAY® GI. Les 2 virus les plus prévalents étaient le rotavirus (dans 21,5 % d'échantillons) et le norovirus (19,3 %) alors que pour ce dernier sa recherche n'a été prescrite que dans 2 cas. Concernant la parasitologie, le test BIOFIRE® FILMARRAY® GI a détecté *Giardia* dans un échantillon.

Sur l'ensemble des pathogènes détectés dans 93 échantillons analysés (Figure 3), il y a une majorité de virus, puis des *E.coli* entérotoxigènes (EPEC) et des *E.coli* entéroaggrégatifs (EAEC). Les EPEC et les Adénovirus ont été détectés majoritairement en coinfections par le test BIOFIRE® FILMARRAY® GI (Figure 4). En synthèse de cette analyse de performances, 62 échantillons ont été trouvés positifs avec le panel BIOFIRE® FILMARRAY® GI sur 93 testés (taux de positivité global de 66,7 %). Le panel BIOFIRE® FILMARRAY® GI a rapporté des détections multiples dans 21 échantillons. Cela représente 33,8 % des échantillons positifs (21/62) et 22,5% de l'ensemble des échantillons (21/93). La majorité des coinfections contenait 2 pathogènes.

En techniques conventionnelles, réalisées selon prescriptions médicales, le taux global de positifs a été de 24,7 % seulement contre 66,7 % (hors *Clostridium difficile*) avec le test BIOFIRE® FILMARRAY® GI. Tous les pathogènes détectés en méthodes conventionnelles ont été également détectés

Figure 3. Pathogènes détectés par FILMARRAY® GI du 01/12/17 au 15/01/18

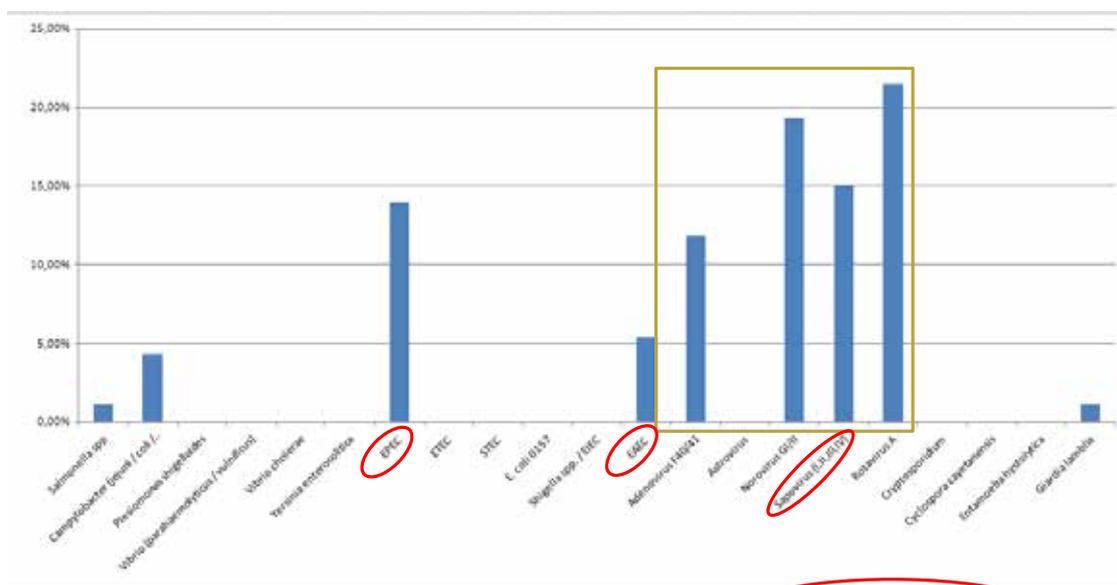
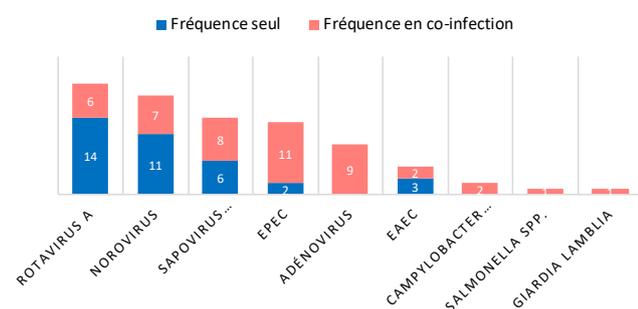


Figure 4. Pathogènes détectés en coinfection.



par le test BIOFIRE® FILMARRAY® GI. Aucune coinfection n'a été détectée en techniques conventionnelles alors que le taux de co-infections a été de 22,5 % (21/93) avec le test BIOFIRE® FILMARRAY® GI.

Analyse des résultats discordants FILMARRAY® versus techniques conventionnelles et confirmation des pathogènes non recherchés

Nous avons vérifié les résultats rendus positifs avec BIOFIRE® FILMARRAY® GI dans 36 échantillons par les

techniques moléculaires indépendantes (PCR, séquençage). Des selles conservées à -80°C (pendant 3 à 4 mois) ou des aliquots en milieu de transport (Fecalswab®) à +4°C (pendant 3 à 4 mois) ont été analysés. Sept paramètres ont été ré-testés, soit pour cause de résultats discordants BIOFIRE® FILMARRAY® GI positifs/techniques conventionnelles négatifs (3 Norovirus, 3 Rotavirus, 8 Adénovirus, 2 Campylobacter), soit pour confirmer les résultats du test BIOFIRE® FILMARRAY® GI lorsque les paramètres n'avaient pas été recherchés par les techniques conventionnelles (14 Sapovirus, 5 EAEC, 12 EPEC). La majorité des résultats du test BIOFIRE® FILMARRAY® GI ont été confirmés (Tableau 2).

Phase 2 : évaluation de l'impact clinique du panel BIOFIRE® FILMARRAY® GI

Pendant la période du 1^{er} au 30 mars 2018, nous avons remplacé les techniques conventionnelles par le panel BIOFIRE® FILMARRAY® GI. Nous avons analysé 89 échantillons de selles. La moyenne d'âge des enfants était de 2,6 ans (de 10 jours à 15 ans), 71,9% d'entre eux ayant moins de 3 ans. Nous avons évalué l'impact clinique du panel GI via un questionnaire mis en place dans le service de pédiatrie pour tout examen de selles

Tableau 2. Analyse des discordants BIOFIRE® FILMARRAY® GI positifs versus méthodes conventionnelles négatifs ou non analysés. Confirmation des résultats FILMARRAY® GI positifs par techniques moléculaires indépendantes (PCR, séquençage).

RESULTATS	Sapovirus	Norovirus	Rotavirus	Adenovirus	Campylobacter	EAEC	EPEC
N° de tests confirmés	8 /14*	3/3	0/3*	8/8	2/2	5/5	12/12

*Les échantillons non-confirmés : la discordance peut être expliquée par une dégradation de l'ARN suite au long stockage de l'échantillon (hors Fiche Technique) et parfois la faible charge virale proche de la limite de détection de l'essai de comparaison.

prescrit. Les pédiatres remplissaient ce questionnaire lors de la réception du résultat. Il leur était demandé s'ils avaient reçu les résultats du test avant la sortie du patient, si le résultat avait eu un impact sur le diagnostic clinique, sur les précautions complémentaires mises en place, sur l'orientation du patient, sur l'instauration d'un traitement infectieux, etc.

Le taux global d'échantillons positifs en FILMARRAY® a été de 88,7 % (79/89) et le taux de coinfections de 23,6 % (21/89). Nous étions en période de gastro-entérite aiguë, ce qui explique une large majorité de Rotavirus détectés dans 76,40 % (68/89) des échantillons.

Nous avons comparé les délais de rendu de résultats entre la phase 1 et 2 de l'étude. Le délai médian des coprocultures est de 59h58 (phase 1), le délai des tests immunochromatographiques pour les virus est de 2h40 (phase 1), versus 6h45 pour le test BIOFIRE® FILMARRAY® GI (du prélèvement au rendu de résultats ; phase 2). Précisons que le laboratoire fonctionne 7 jours/7 mais pas 24h/24, et que le personnel technique est habilité à rendre les résultats des recherches de virus dans les selles.

Nous avons ensuite analysé le nombre d'enfants sortis de l'hôpital avec les résultats complets, soit 45,9 % lorsqu'ils étaient obtenus par les méthodes conventionnelles et 92,5 % avec le test BIOFIRE® FILMARRAY® GI.

En termes d'impact sur le diagnostic clinique, les réponses à notre questionnaire ont montré que dans 84 % des cas (72/86), le résultat a permis de faire un diagnostic de certitude, dans 8 % des cas de modifier le diagnostic (7/86) et l'absence d'impact n'a été relevé que dans 8 % des cas (7/86). Dans 16,2 % des cas (14/86), les résultats du test BIOFIRE® FILMARRAY® GI étaient inattendus, incluant des pathogènes non suspectés (*Campylobacter spp.* ou *Giardia*), un résultat négatif chez un patient suspect de gastro-entérite aiguë ou un résultat positif chez un patient non suspecté de gastro-entérite aiguë. Un traitement anti-infectieux a été instauré pour 4,6 % des patients (2 infections à *Campylobacter*, 1 *Giardia* et 1 *E.coli* enteroaggrégatif). Durant cette phase, la détection des *E.coli* diarrhégeniques en association avec un virus n'a pas conduit à l'instauration d'un traitement.

Nous avons enfin analysé l'impact des résultats FILMARRAY® sur l'adaptation des mesures d'hygiène. Pour les 10 résultats rendus négatifs sur les 89 échantillons testés avec BIOFIRE® FILMARRAY® GI, des précautions complémentaires avaient été instaurées dans 2 cas, la levée d'isolement a été effective pour un seul cas. Parmi les 79 cas positifs, 39 avaient le questionnaire renseigné de manière à pouvoir analyser l'impact sur les précautions d'hygiène. Dans ces 39 patients, les résultats FILMARRAY® ont permis une mise en place de précautions complémentaires contact dans 3 cas et le maintien des précautions déjà en place dans 24 cas.

Conclusion

Le test BIOFIRE® FILMARRAY® GI est plus performant que les techniques conventionnelles dans le diagnostic des gastro-entérites aiguës. Il améliore le taux de positivité et le taux de détection des coinfections, fréquentes chez les enfants de moins de 5 ans.

Ce test a permis de détecter les pathogènes non suspectés (Sapovirus, Astrovirus, EPEC, EAEC) ou non recherchés systématiquement en pratique courante (Norovirus, *Giardia*). Les pathogènes les plus fréquemment rencontrés durant la phase 2 de notre étude ont été les Rotavirus, Norovirus, Adénovirus, Sapovirus, EPEC, EAEC.

Pour le laboratoire, le panel BIOFIRE® FILMARRAY® GI est un véritable saut technologique. Le processus est simplifié en 1 seule étape contre 31 avec les méthodes conventionnelles. Une seule analyse permet la détection rapide (en 1h) d'une diversité de pathogènes. Le panel est bien adapté au diagnostic de gastro-entérite aiguë en pédiatrie (hors recherche de *Clostridium difficile* toxigène chez les enfants en bas âge).

En ce qui concerne l'impact clinique, le délai de rendu des résultats est nettement diminué par rapport à celui d'une coproculture. La proportion d'enfants sortant de l'hôpital avec un résultat définitif est nettement améliorée, plus de 90 %. Grâce au FILMARRAY®, nous avons pu instaurer le traitement anti-infectieux ciblé et adapter les précautions complémentaires contact.

Il ne faut toutefois pas oublier qu'il s'agit d'une technique génotypique qualitative, qui ne nous donne pas d'information sur la viabilité du pathogène.

Le taux de détection des *E.coli* diarrhégeniques est un peu surprenant. Quelle est leur signification clinique ? Le plus souvent détectées en coinfections, elles sont fréquentes chez les enfants de moins de 5 ans.

L'approche syndromique est un outil diagnostique performant. Il doit s'accompagner d'une adaptation du laboratoire et d'une prescription ciblée. Nous avons décidé de réserver le test BIOFIRE® FILMARRAY® GI aux enfants présentant des symptômes de diarrhée invasive ou atypique, ou des signes cliniques de sévérité, nécessitant un diagnostic rapide. ■

REMERCIEMENTS

- Dr Anne Martinet Chef de service de pédiatrie CH Béthune
- Antoine Hilmoine : interne en biologie
- Biologistes et techniciens du secteur microbiologie du laboratoire de biologie médicale du CH Béthune
- Mme Martina Hnatova (Chef de marché BIOFIRE®, BIOMERIEUX)
- M. Cédric Delaire (consultant BIOMERIEUX certifié Lean)
- Équipe R&D Grenoble (BIOMERIEUX) : Isabelle Sothier, Pauline Pinel, Coralie Mousset, Stéphane Magro (pour analyse des discordants)



- Contact : Martina Hnatova
BIOMERIEUX France – Chef de Marché BIOFIRE
5 rue des Aqueducs – BP 10 – 69 290 Craponne
martina.hnatova@biomerieux.com



Pr Pierre TATTEVIN

Approche syndromique FILMARRAY® pour les encéphalites : au-delà de la simplification du diagnostic, quelle pertinence médicale ?

par Pierre TATTEVIN, PU-PH, Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU de Rennes.

Les infections du système nerveux central (SNC) sont une des meilleures indications pour une approche syndromique. La qualité de la prise en charge de ces infections a un impact majeur sur le pronostic des patients. Les règles de prise en charge ne sont pas évidentes, du fait de l'hétérogénéité des tableaux cliniques, de la diversité des étiologies, de la difficulté de distinguer méningites et encéphalites et de l'importance des mesures initiales, dès les premières heures. De plus, la quantité du LCS est en général limitée, une des raisons principales pour prescrire l'approche syndromique.

Les recommandations sur les encéphalites

Sur les 10 dernières années, 5 pays (Royaume-Uni, États-Unis, Australie, Nouvelle Zélande et France) ont refait des recommandations de prise en charge des encéphalites infectieuses. Toutes se rejoignent sur un point : dans les premières heures, il faut mettre en place un traitement empirique avec aciclovir et suivre les recommandations de méningites quand on n'arrive pas à distinguer encéphalite et méningite. Dans les recommandations françaises, l'amoxicilline a été ajoutée au traitement initial, justifié par la place de la listériose en France.

Le test BIOFIRE® FILMARRAY® Méningite / Encéphalite

Le panel BIOFIRE® FILMARRAY® Méningite / Encéphalite permet de tester 14 pathogènes (*Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. agalactiae*, cytomégalovirus, entérovirus, HSV1, HSV2, HHV6, Parechovirus, VZV et *Cryptococcus neoformans/gattii*). Il cible les méningites et les encéphalites. On y retrouve les bactéries habituelles des méningites (notamment pneumocoques, méningocoques), y compris celles de l'enfant (streptocoque B, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* K1), les virus fréquemment associés aux encéphalites et le cryptocoque. Parmi les causes potentielles d'encéphalites, il faut garder en mémoire que la tuberculose, la rougeole, le VIH, la syphilis ne sont pas recherchés par ce panel.

En pratique

Une équipe de l'Hôpital Saint Louis à Paris a modélisé comment et dans quels délais on parvient au diagnostic, avec une approche classique comparée au test BIOFIRE® FILMARRAY® Méningite / Encéphalite (1). Le test BIOFIRE® FILMARRAY® ME simplifie le flux du laboratoire, en diminuant le nombre d'étapes dans la prise en charge du LCS. Le temps de rendu des résultats est inférieur à 2h avec le test BIOFIRE® FILMARRAY® ME, contre un temps médian supérieur à 4h pour le test PCR ciblé entérovirus, supérieur à 25h pour PCR HSV1/HSV2/VZV. La recherche des virus en 2^{ème} intention (CMV, HHV6) engendre un délai supplémentaire dans le rendu des résultats. Pour les bactéries, les résultats des techniques conventionnelles peuvent être obtenus entre 3h et 3 jours environ.

En termes d'évaluations cliniques, l'étude la plus importante a été publiée en 2016 par Leber. Il s'agit d'une évaluation prospective multicentrique réalisée aux États-Unis sur une période de 8 mois (2). Le total de 1560 LCS provenant des patients avec des suspicions de méningite et d'encéphalite ont été testés avec le panel BIOFIRE® FILMARRAY® ME. 136 échantillons parmi les 1560 testés ont été positifs pour au moins 1 pathogène, ce qui représente un taux de positivité global de 8,7%. En comparaison avec les méthodes de référence (culture pour les bactéries, PCR pour les virus), le panel ME a démontré un pourcentage de concordance positif (sensibilité) de 100 % pour la majorité de

pathogènes, à l'exception de l'Entérovirus, (sensibilité de 95,7%) et de l'HHV6 (85,7%). La sensibilité n'a pas pu être calculée pour *Listeria* et méningocoque, absents dans cette étude prospective. Le pourcentage de concordance négatif (spécificité) était de $\geq 99.2\%$ pour tous les pathogènes.

En 2018, deux études ont montré des résultats similaires en termes de spécificité et sensibilité, l'une provenant de l'hôpital pédiatrique de Los Angeles (3) et l'autre de la Mayo Clinic (4).

L'étude de Green (5) montre qu'à la relecture des dossiers médicaux de 15 patients trouvés positifs en HHV6 avec le test BIOFIRE® FILMARRAY® ME, un seul avait un tableau clinique d'une encéphalite à HHV6. Le résultat positif pour HHV6 chez d'autres patients peut être expliqué par l'intégration chromosomale du virus ou la réactivation du virus latent.

Étant donnée la prévalence de latence du virus HHV6, les résultats positifs en HHV-6 doivent être interprétés attentivement en association avec les symptômes cliniques et les autres explorations biologiques. Cette note s'applique à tous les tests PCR HHV6.

A la RICA 2016, Jérôme Le Goff a présenté une étude rétrospective (6) réalisée sur une collection de 200 LCR congelés de 4 hôpitaux parisiens : Saint-Louis, Saint-Joseph, Lariboisière et Bichat. La comparaison du test BIOFIRE® FILMARRAY® ME avec les tests de routine (biologie moléculaire pour les virus, coloration de Gram, culture, Spectrométrie de Masse pour les bactéries), et une analyse des discordances par une 3^{ème} méthode a donné les résultats suivants : la sensibilité pour les bactéries est de 100 % (*Listeria* – non-analysée), la sensibilité pour les virus est de 100 % avec deux exceptions : le CMV (57,9 %) et le HHV6 (61,5%).

L'expérience de l'Hôpital Saint Joseph à Paris, a été présentée par Alban Le Monnier au Congrès de la Société Française de Microbiologie en 2017. Ils ont mis en place des conditions pour une juste prescription du test BIOFIRE® FILMARRAY® ME, incluant la séniorisation des prescriptions et une discussion clinico-biologique sur le dossier patient. Sur cette sélection des LCS éligibles au FilmArray, le taux de positivité constaté a été de 20 % (34/167 LCS). Sur les 133 LCS négatifs, un seul cas de discordance avec les tests classiques a été observé, portant sur une détection de *Cryptococcus neoformans*. Ils ont aussi réalisé une évaluation médico-économique sur une période de 12 mois. Du point de vue médical, 28 cas avec des étiologies différentes ont été diagnostiqués dès leur arrivée, à J0. Le diagnostic étiologique a été avancé en moyenne de 3,6 jours, en comparaison à la pratique courante. Du point de vue économique, 13 jours d'hospitalisation ont été évités, soit un gain d'environ 13 280 euros de coûts

d'hospitalisation. 75 % d'examen supplémentaires et 32 jours cumulés de traitements anti-infectieux non nécessaires ont été évités sur cette période de 12 mois.

L'expérience du CHU Rennes avec le panel BIOFIRE® FILMARRAY® ME : Cas cliniques.

Sur les 92 patients qui ont été testés sur la période de Juillet-Décembre 2017, 16 ont été trouvés positifs avec FilmArray ME, ce qui représente le taux de positivité de 17,4%.

Cas cliniques :

Un enfant de 6 ans, sans antécédent, avec un calendrier vaccinal incomplet (un seul ROR, 2 infanrix penta manquants, pas de vaccin méningocoque ni pneumocoque) développe en octobre 2017 une otite sur otorragie et otalgie, sans avoir eu d'examen du tympan. Elle a eu une prescription d'augmentin mais les prises ont été irrégulières. Six jours plus tard, elle arrive aux urgences avec céphalées, vomissements (depuis 48 h), obnubilée. Les constantes sont normales, à part une température à 39°C. La ponction lombaire n'est pas facile à réaliser, l'échantillon de LCS est trouble et de faible volume. Le laboratoire parvient à faire un examen direct qui révèle 750 éléments nucléés/mm³ (92 % PN); 380 hématies, avec une hypoglycorachie (1,8 mmol/L, glycémie 5), une hyperprotéinorachie (1,4 g/L) et un Gram qui ne met pas en évidence de bactéries. Que faire avec le fond de tube restant ? **Nous avons fait un test BIOFIRE® FILMARRAY® ME qui a confirmé *Streptococcus pneumoniae* rapidement sans nécessiter plus d'examen.**

Le deuxième cas est celui d'un patient de 30 ans, sans antécédents. En novembre 2017, il a développé en quelques jours des paresthésies au niveau des mains, des lombalgies et une dysurie. Il est arrivé aux urgences d'un autre centre hospitalier avec une température de 38,3°C et une paraplégie flasque qui s'est installée dans les premières heures. Une IRM médullaire réalisée dans un autre hôpital montrait une myélite aiguë transverse. Le LCS était inflammatoire, 250 éléments nucléés/mm³ (85% PN); 30 hématies, la glycorachie normale - 4 mmol/L (glycémie 4.5). Les médecins du premier centre avaient investigué les causes de myélite et commencé un traitement à base d'aciclovir, de céfotaxime et de méthylprednisolone. Le patient nous a été transféré avec les résultats des examens réalisés et un tube de LCS. A ce stade nous savions que les recherches HSV, VZV, EBV, entérovirus, CMV, sérologies VIH, syphilis, mycoplasmes, lyme étaient négatives. Les recherches des maladies non infectieuses n'avaient rien détecté non plus (FAN neg, Ac anti-NMO, Ac anti-MOG neg). Le test BIOFIRE® FILMARRAY® ME se révèle positif pour le CMV, contrairement à une PCR spécifique CMV négative. Nous avons mis le patient sous ganciclovir. En fait, le patient a séroconverti le CMV. Il s'agissait probablement d'une myélite aiguë

transverse à l'occasion d'une primo-infection à CMV. Le patient a reçu un traitement à ganciclovir pendant 21 jours. Une nouvelle PCR spécifique CMV est encore revenue négative. La formule sanguine s'est améliorée. Il n'y avait pas de méningite mais le patient n'a pas récupéré.

Le troisième cas est un homme de 47 ans avec comme antécédents une hypertension et une dyslipidémie. Lorsqu'il s'est présenté le 29 juin 2017, il était décrit comme « bizarre ». Le lendemain, des troubles du comportement sont apparus, avec désinhibitions et hallucinations et le jour suivant, fièvre et céphalées. Confus, agité et aphasique aux urgences, un examen d'IRM est demandé. Il fournit des images temporales et latérales caractéristiques. L'examen de la ponction lombaire révèle une méningite plutôt lymphocytaire (125 éléments nucléés/mm³, 82% lymphocytes ; 30 hématies), sans grosse anomalie biochimique (Glycorachie 3,8 mmol/L, glycémie 5) ; Protéinorachie 1,1 g/L), avec un examen de coloration Gram qui n'a pas mis en évidence des bactéries. Nous n'avons pas fait de test BIOFIRE® FILMARRAY® ME pour ce cas, le diagnostic d'une encéphalite herpétique étant très probable. Nous avons directement fait une PCR ciblée HSV, qui est revenue positive.

L'approche syndromique FilmArray dans le système nerveux central : il s'agit d'un progrès

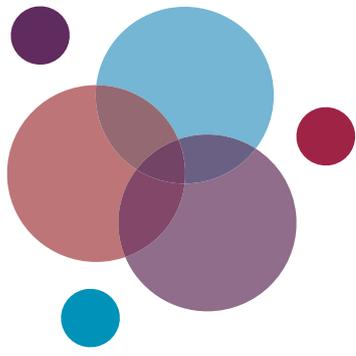
Nous obtenons un diagnostic étiologique pour plusieurs pathogènes en moins de 2h ce qui répond à nos besoins pour la prise en charge des infections du système nerveux central. Les atouts du test BIOFIRE® FILMARRAY® ME sont sa rapidité, sa simplicité, l'obtention d'une « check-list », sa faible exigence de volume de prélèvement (200 µL). Beaucoup d'études ont confirmé sa robustesse, ses bonnes performances diagnostiques. La couverture des pathogènes proposée par le test nous permet d'adresser les frontières entre méningites et méningo-encéphalites. Les risques sont plutôt au niveau du coût et du mésusage. L'implémentation du test syndromique nécessite une discussion et un accord entre cliniciens et biologistes médicaux pour y remédier. Il faut poursuivre notre réflexion clinico-biologique pour réaliser correctement notre processus de diagnostic clinique. Si nous testons systématiquement les patients fébriles présentant des signes neurologiques avec le test syndromique, nous risquons de manquer la tuberculose, les maladies émergentes, celles liées à l'hésitation vaccinale, les infections sexuellement transmissibles, etc. Il faut donc préserver le bon usage de ces tests multiplex, comme pour les anti-infectieux. ■

RÉFÉRENCES

- (1) BOUSSIOUX *et al.*; Poster ECCMID 2016. Comparison of FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel assay and conventional techniques on the TurnAroud Time of cerebrospinal fluid microbiological testing
- (2) LEBER *et al.*; J Clin Microbiol 2016. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens.
- (3) NACCACHE *et al.*; J Clin Microbiol 2018. One Year in the Life of a Rapid Syndromic Panel for Meningitis/Encephalitis: a Pediatric Tertiary Care Facility's Experience
- (4) LIESMAN *et al.*; J Clin Microbiol 2018. Evaluation of a Commercial Multiplex Molecular Panel for Diagnosis of Infectious Meningitis and Encephalitis
- (5) GREEN *et al.*; CID 2018. Clinical Significance of Human Herpesvirus 6 Positivity on the FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel
- (6) LE GOFF; P.O. RICAI 2016. Evaluation du panel FilmArray méningite/encéphalite pour la détection dans les LCS des étiologies infectieuses les plus fréquentes
- (7) LE MONNIER ; P.O. SFM 2017. Retour sur l'implémentation du panel FilmArray Méningite/Encéphalite à l'Hôpital Paris Saint-Joseph



• Contact : Martina Hnatova – bioMérieux France – Chef de Marché FilmArray
5 rue des Aqueduc – BP 10 – 69 290 Craponne – France martina.hnatova@biomerieux.com



JFBM

3^{ÈMES} JOURNÉES FRANCOPHONES DE BIOLOGIE MÉDICALE



CENTRE DE CONGRÈS
SEA CLUB
MONACO

06 • 07 • 08
NOVEMBRE
2019

www.jfbm.fr

ASSOCIATION
ACNBH

Virogates importe en France un biomarqueur prometteur pour le tri aux urgences



Jérôme BOUFFEL

La société ViroGates A/S a été fondée en 2001 suite à une découverte réalisée à l'Hôpital Hvidovre à Copenhague (Danemark). L'inventeur et co-fondateur Jesper Eugen-Olsen a mis en évidence l'utilité du biomarqueur suPAR (*soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor*) dans le HIV. Depuis, plus de 500 publications sur ce paramètre confortent le suPAR comme un des biomarqueurs les plus prometteur dans différents domaines de la santé.

L'année 2018 marque un tournant important pour la société, puisque pour répondre à l'intérêt grandissant des hôpitaux déjà convaincus, la société est introduite en bourse sur le marché NASDAQ Nord Européen dès le 26 juin. Ces levées de fonds permettent alors de développer une unité de production et de passer à l'échelle internationale.

L'effectif passe alors rapidement de 4 à 10 personnes pour conforter le développement et rendre le dosage facilement ac-

cessible et adaptable aux automates de chimie en turbidimétrie et mettre en place une structure commerciale en Europe. Depuis le 1^{er} janvier 2019, Jérôme Bouffel, en tant que Directeur du Développement Commercial en France est en charge de la commercialisation du suPARnostic® sur le territoire national.

Le positionnement principal du test est aux urgences : grâce à sa valeur pronostique le suPAR apporte un facteur de tri supplémentaire pour les patients sans diagnostic évident de manière à assurément les renvoyer chez eux sans risque de réadmission et/ou de mortalité à cours/moyen/long terme grâce à la valeur prédictive négative ou au contraire afin de justifier une hospitalisation pour surveiller les complications et investiguer sur leurs origines pour les patients ayant des valeurs élevées.

ViroGates S/A – Contact : Jérôme BOUFFEL
Tél. +33 (0)6 17 25 06 93 – jeb@virogates.com
<https://www.virogates.com/>

Mobidiag : des accords internationaux pour distribuer ses solutions diagnostiques

Mobidiag Ltd., société de diagnostic moléculaire proposant des solutions pour la détection des maladies infectieuses et des résistances aux antibiotiques, a signé plusieurs accords avec des partenaires internationaux pour la distribution de ses produits Amplidiag® et Novodiag® en Europe et au Moyen-Orient.

Les accords exclusifs de distribution signés avec Helix2 et Interlab Interatomatika UAB portent respectivement sur la Grèce d'une part et sur la Lettonie et la Lituanie d'autre part. La société a également conclu son premier accord au Moyen-Orient avec Ibn Rushd Medical & Scientific Equipment Co. pour la distribution de Novodiag® au Koweït. Les accords

entrent en vigueur immédiatement et sont prévus pour une période de deux ans.

Tuomas Tenkanen, PDG de Mobidiag, a déclaré : « Nous sommes ravis d'avoir étendu notre présence commerciale sur de nouveaux territoires internationaux, incluant notre premier accord au Moyen-Orient. Mobidiag continue de voir la demande croître pour nos solutions et nous sommes en discussion avec plusieurs autres partenaires de distribution internationaux, les clients recherchant des solutions de diagnostic complètes pour un large éventail de maladies infectieuses dans des laboratoires centralisés et décentralisés. »

Mobidiag - www.mobidiag.com

PUBLI-COMMUNIQUE

Binding Site, 35 ans d'expertise au service du patient dans le monde entier

Depuis plus de 35 ans, Binding Site recherche, développe et distribue des tests pour le diagnostic *in vitro* et des instruments spécialisés, dédiés à l'analyse des protéines spécifiques. Notre catalogue est destiné aux professionnels des laboratoires du monde entier. A travers notre expertise clinique nous visons l'amélioration de la vie des patients, en proposant des solutions médicales novatrices qui optimisent le diagnostic et la gestion des hémopathies et des troubles du système immunitaire.

Une étroite collaboration avec nos clients nous permet de développer une meilleure compréhension de leurs objectifs spécifiques et de réagir à leurs demandes, tout en apportant des solutions qui ne cessent d'améliorer les performances. Notre Service Technique Groupe dédié fournit une assistance continue et des conseils aux clients en veillant à ce qu'ils tirent le meilleur de nos produits.

Chez Binding Site, nous proposons également un système d'assurance qualité, IMMPROVE™, en permettant aux clients de surveiller et de comparer leur utilisation et les performances de nos produits.

Nous nous engageons à travailler d'une manière responsable, en satisfaisant à nos propres normes strictes afin de veiller à poursuivre notre développement en tant qu'organisation durable. Nos systèmes et nos processus respectent, protègent et protègent tous nos employés, nos clients, les communautés et les environnements dans lesquels nous exerçons. La filiale française (cf. photo) vient de s'installer dans une zone d'activité éco-responsable.



Binding Site - www.fr.bindingsite.com/fr-fr

BIOPATH Laboratoires se dote de la solution BioManager pour son département de microbiologie

Le groupe de biologie médicale indépendant des Hauts-de-France, créé en 1995, prend en charge plus de 6 500 patients quotidiennement, avec un réseau de plus de 2 000 partenaires. Le Docteur Nicolas CAPRON, biologiste polyvalent avec une spécialité microbiologie, et associé du groupe depuis 2004, revient sur le choix de BioManager.



L'équipe de Microbiologie se compose de 5 biologistes médicaux, 17 techniciens et un cadre de santé.



« Nous traitons environ 700 dossiers par jour avec de la bactériologie variée, de ville mais aussi spécialisée avec l'activité de cliniques partenaires. Pour faire face à ce niveau d'activité, nous avons dû reconsidérer notre équipement et notre organisation, car nous étions limités par nos outils » explique le Dr Capron.

Un cahier des charges a donc été rédigé pour réunir toutes les données utiles de microbiologie sur une seule interface, pouvant aussi piloter une chaîne automatisée de microbiologie.

« Très vite l'idée d'un MiddleWare s'est imposée. Le choix de BioManager Microbio également. »

Choisir un MiddleWare est toujours un challenge. « Il est vrai qu'au début BioManager ne paraissait pas le plus attractif, ergonomiquement parlant. Mais il offrait des atouts répondant à nos attentes, dont celle de l'intégration du Système d'Information de Laboratoire (SIL) avec le MiddleWare » précise le Dr Capron. « L'un des avantages était effectivement la synchronisation totale avec notre SIL Odancio, que ce soit pour les données d'entrée ou pour les résultats issus des différents automates. »

Concernant l'installation, « Elle s'est très bien passée, l'information circulait bien entre les différents prestataires. Notre cahier des charges a été respecté. Nous sommes entrés en production fin 2018, soit 1 an après le début du paramétrage. Le processus a bien été automatisé en passant la quasi-totalité des examens sur la chaîne. »

« Notre seule limite avec BioManager, c'est notre imagination ! »

Au quotidien, le groupe de laboratoires a 3 interlocuteurs privilégiés au sein de l'équipe de BioManager.

« Pour une demande de routine, nous contactons le service de connexion. Pour des demandes plus poussées, nous sommes en contact directement avec le référent



Chaîne automatisée WASPLAB™ BioMérieux/COPAN

produit. Enfin, pour des demandes de développement ou d'évolution, nous nous adressons au chef produit. Nous sommes ravis de ce mode de fonctionnement qui permet de faire évoluer le logiciel en fonction de nos besoins. » D'ailleurs, le Dr Capron a fait une demande d'évolution bien spécifique sur le thème des antibiogrammes ciblés. Thème qui lui tenait à cœur.

« Les antibiogrammes sont de plus en plus résistants et je pense que les laboratoires ont un réel levier pour agir. D'autant que le Ministère de la Santé nous y incite ! » explique le biologiste.

Pour influencer sur le sujet, le groupement a mis à contribution ses patients pour connaître le contexte clinique et le mettre en parallèle avec l'expertise de BioManager.

« Nous pouvons désormais adapter nos antibiogrammes pour rendre les molécules les plus pertinentes au médecin et écarter celles qui génèrent le plus de résistance. Nous rendons, en plus, un commentaire thérapeutique adapté au contexte du patient selon les dernières recommandations de la SPILF. Nous espérons apporter notre pierre dans la lutte contre l'antibiorésistance ! » conclut le Dr Capron.

BIOPATH Laboratoires

620 collaborateurs
42 sites de prélèvements
10 plateaux techniques
2 centres d'Assistance à la Procréation
Service de garde 24h/24 et 7j/7 pour les établissements de soins



DL Santé – 52, boulevard Rodin – 92137 Issy-Les-Moulineaux
Tél. : +33 (0)1 46 11 03 00 – commercial@dlsante.fr








SFIL
 CONGRÈS
 » MONTPELLIER / CORUM «
 28 - 29 mars
2019

18^e
**JOURNÉES DE L'INFORMATIQUE
 EN BIOLOGIE MÉDICALE**

DONNÉES DE SANTÉ : évolutions, perspectives et révolutions
 Renseignements & inscriptions : sfil.asso.fr - sfil@asso.fr





Panther Fusion® : Une approche entièrement automatisée par mini panels respiratoires

A l'occasion du Congrès RICAI 2018, la société HOLOGIC a organisé un atelier consacré aux performances des panels respiratoires du Système Panther Fusion®.



Sylvie PILLET, modératrice, Adeline BARON, Maxime PICHON, Benoît VISSEAU, modérateur, et Benjamin GROBARCZYK

Évaluation des performances analytiques des panels Panther Fusion® FluA/FluB/VRS - ADVH/MPV/RV - PIV 1 à 4

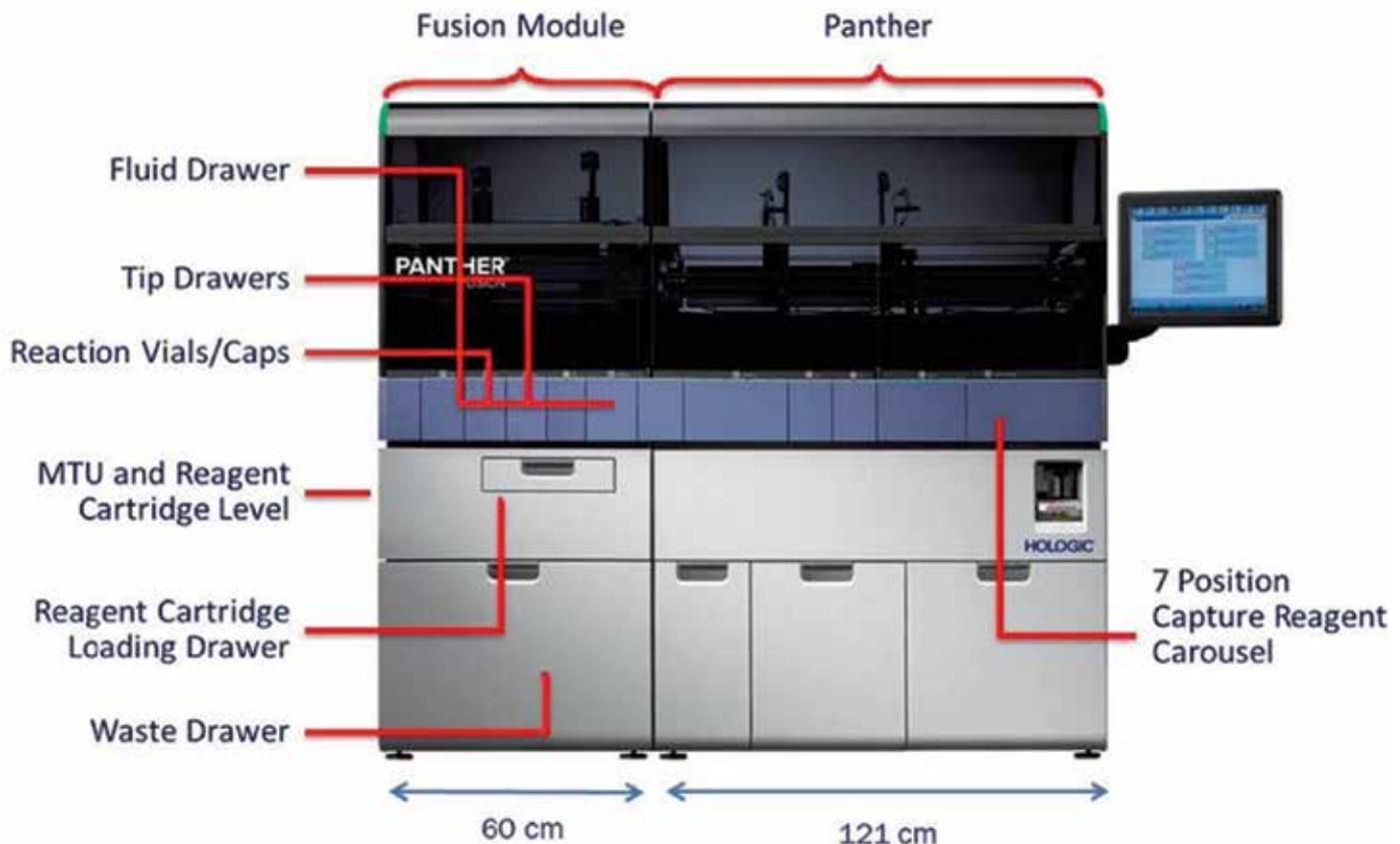
par le Dr Maxime PICHON, CNR des Virus Respiratoires,
Hospices Civils de Lyon.

Un poids important

Les infections respiratoires humaines sont souvent associées à des taux dramatiques de morbidité et de mortalité et à un coût économique majeur. Une publication récente (Kramer R. et al. Vaccine 2018) étudiant la circulation du VRS au sein des Hospices Civils de Lyon montre que ce virus concerne majoritairement les enfants dans leur première année de vie et génère des coûts directs médicaux considérables.

Une présentation hétérogène

Les infections respiratoires virales sont des infections aux présentations très variées. L'exemple de la grippe montre que les trois principaux signes cliniques, asthénie, fièvre et frissons, sont présents seulement dans 85 % des cas. Il y a ensuite un véritable éventail de symptômes : toux, expectorations, céphalées, myalgies, symptômes digestifs, ... Devant ce large panel de symptômes possibles, il est nécessaire de



Le Système Panther Fusion®

mettre en place des définitions claires pour considérer la présence d'une imputabilité clinique avant même de raisonner biologiquement. Les trois définitions classiques principales de la grippe, ont été énoncées par l'ECDC (Centre Européen de prévention et de Contrôle des Maladies), l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et le CDC (Center for Disease Control and prevention). Chacune d'elle prend en compte des symptômes systémiques différents et des symptômes respiratoires. Le CDC prenant aussi en compte l'élimination des diagnostics différentiels, les panels syndromiques, larges ou ciblés, présentent beaucoup d'intérêt.

Les pathogènes impliqués

Les pathogènes impliqués dans les maladies respiratoires sont extrêmement diversifiés. Dans une étude portant sur les pathogènes liés aux pneumonies communautaires requérant une hospitalisation (Jain S *et al*, N Engl J Med 2015;373:415-427), un virus est détecté dans plus de 2/3 des cas étiquetés. Le quatuor de tête est constitué des Rhinovirus, des virus grippaux (FluA et FluB), des Metapneumovirus ou du VRS. Leur proportion varie au cours de l'année, ce qui rend leur prédiction très complexe.

L'urgence du diagnostic

Dans ce contexte, un diagnostic rapide et fiable est essentiel pour identifier efficacement les pathogènes en cause. Un délai de 24 heures avant une prise en charge hospita-

lière et thérapeutique adaptée augmente de 5,5 % le taux de mortalité imputable aux infections respiratoires virales. L'exemple type est l'utilisation de l'Oseltamivir (Tamiflu®), seule molécule antigrippale utilisée en France. Ce traitement doit être introduit dans les 72 premières heures après apparition de la symptomatologie, afin obtenir une réponse thérapeutique antivirale rapide et satisfaisante. Les adultes consultant en moyenne 4 à 5 jours après le début des symptômes, il est difficile de respecter ce délai et il est important de ne pas ajouter de contraintes technologiques. (Zhang G. *et al*. PloS One 2012 - Campbell A. *et al*. CMAJ 2010)

Des outils performants

De nombreuses études ont prouvé le bénéfice à utiliser les PCR multiplexées pour détecter en routine les infections respiratoires virales (Gharabaghi A. *et al*. Clin Microbiol Infect. 2011). Si de nombreux tests sont disponibles, ils diffèrent par le panel viral détecté, le temps technique nécessaire (« hands-on-time »), le système (Hardware-Software), la cadence (nombre de résultat par unité de temps), la nécessité d'une extraction en dehors de l'automate et les performances analytiques.

Evaluation du Système Panther Fusion®

Nous avons évalué le Système Panther Fusion® avant sa mise en place aux Hospices Civils de Lyon dans le cadre de

la recherche des pathogènes respiratoires majeurs. Nous avons donc travaillé sur les 3 kits respiratoires pertinents dans le contexte : Influenza virus A (FluA), B (FluB) et Virus Respiratoires Syncytiaux (VRS) pour le premier, Adenovirus (ADVH), Metapneumovirus (MPV) et Rhinovirus (RV) pour le deuxième et Parainfluenzavirus (PIV) pour le troisième. Le Système Panther Fusion® permet un chargement en continu des échantillons et des réactifs. Il possède 60 positions de thermocycleur, permettant de réaliser jusqu'à 12 protocoles différents au même instant. De plus, il est d'utilisation aisée grâce à ses réactifs prêts à l'emploi, lyophilisés, conditionnés en cartouches permettant 12 tests chacune. Il est possible de charger jusqu'à 28 cartouches de tests, avec une stabilité des réactifs à bord de 60 jours.

Processus analytique de notre étude

Nous avons inclus des échantillons respiratoires cliniques des HCL en deux phases successives : une phase rétrospective pré-épidémique et une phase prospective per-épidémique. Les échantillons ont été aliquotés pour être analysés par trois techniques différentes au maximum (200 µl par aliquots). Ils ont tout d'abord été inclus dans la routine de notre laboratoire avec une extraction automatisée (EasyMag, bioMérieux) et une détection de la cible virale par RT-qPCR multiplexée (kit MWS r-gene, bioMérieux) sur ABI7500 (Applied biosystem). Un autre aliquot était directement chargé sur le Système Panther Fusion®. En cas de discordance entre ces deux techniques, le troisième aliquot était analysé par une troisième méthode selon la cible virale considérée (IAV-IBV : protocole RT-qPCR, RSV : protocole Gaymard et al., EV : protocole Nix et al. et séquençage).

Phase rétrospective

Nous avons inclus au moins 30 échantillons d'un volume suffisant par cible virale considérée. Ce nombre d'échantillons a été porté à 50 pour le PIV afin de balayer la diversité des génotypes circulants. Nous avons travaillé sur des échantillons congelés (-20°C) des 5 saisons épidémiques successives de 2012 à 2017. Les résultats montrent une corrélation tout à fait satisfaisante entre les charges virales semi-quantifiées (Ct) des kit MWS r-gene (bioMérieux) et Panther Fusion®.

Phase prospective

Pour cette phase, nous avons inclus 463 patients sur une période de 15 semaines consécutives (30 échantillons par semaine au minimum), de novembre à mars, 2/3 d'adultes (plus de 16 ans) et 1/3 d'enfants. Il s'agissait de patients hospitalisés, incluant la réanimation ou consultants des services d'accueil des urgences. Nous avons sélectionné 2/3 d'aspiration naso-pharyngée et 1/3 d'écouvillon nasal. Les résultats de cette phase sont tout aussi intéressants. Les performances sont très satisfaisantes pour les gripes, les VRS et les Rhinovirus, satisfaisantes pour les PIV, les Metapneumovirus et les Adénovirus.

Bilan de notre évaluation

Le Système Panther Fusion® est une solution extrêmement prometteuse. Elle est totalement automatisée, incluant l'extraction et les RT-qPCR. Elle simplifie l'organisation en indiquant, par exemple les délais avant l'obtention des résultats (permettant de fluidifier la cadence du laboratoire). Le logiciel est très simple d'utilisation. La solution est compatible avec les laboratoires quel que soit leur volume d'activité. Si les premiers résultats sont obtenus en 145 minutes, le système peut produire jusqu'à 500 résultats par période de 8 heures.

Autres résultats dans la littérature

Deux études ont été publiées, dont les résultats sont concordants avec les nôtres. La première (Benerjee D. et al. JCM 2018) a été réalisée sur 225 échantillons pédiatriques répartis sur la grippe et le VRS. Elle a montré des performances extrêmement satisfaisantes pour le Système Panther Fusion®. La seconde (Sam. SS. et al. JCM 2018) a inclus 500 échantillons, exclusivement de patients adultes. Sa conclusion montre qu'avec le Système Panther Fusion®, on obtient moins de faux négatifs pour le VRS, quel que soit le tractus échantillonné (supérieur ou inférieur), ainsi qu'une amélioration des performances pour le Metapneumovirus au niveau du tractus respiratoire supérieur. On observe aussi moins de faux positifs, à tous les niveaux pour les Rhinovirus, et sur les échantillons du tractus respiratoire inférieur pour le Metapneumovirus.

Les améliorations attendues du screening moléculaire

Le screening moléculaire, en améliorant ses performances, peut nous permettre d'optimiser la qualité de notre diagnostic biologique. Plusieurs problèmes restent associés à la détection moléculaire des virus respiratoires comme la variabilité des séquences virales, la nécessité de faire une discrimination fine entre Rhinovirus et Entérovirus, la détection des acides nucléiques chez les patients asymptomatiques, l'imputabilité des coinfections et la couverture des virus émergents. Nous attendons aussi une approche de la quantification et également, des analyses phylogéniques pour pouvoir diagnostiquer une épidémie nosocomiale dans nos services.

Conclusion

Le Système Panther Fusion® développé par Hologic est parfaitement utilisable dans le cadre de la détection des virus respiratoires. Ce système est particulièrement adapté pour la routine clinique des laboratoires au turn-over moyen à élevé. Nous l'avons implémenté en routine aux HCL. Les réactifs, avec une longue stabilité à bord du système, ainsi que la traçabilité des paramètres de qualité, sont d'un apport crucial pour assurer des performances analytiques satisfaisantes. ■

Mise en place de la PCR grippe/VRS sur l'automate Panther Fusion® au CHU de Rouen par le Dr Adeline BARON, biologiste médical au Laboratoire de Virologie

Le CHU Rouen a une capacité de 2 420 lits et places, répartis sur 5 sites. Le Laboratoire de Virologie est organisé en 3 secteurs : Sérologie infectieuse, Biologie moléculaire et Séquençage VIH et VHC. Il a réalisé 151 434 actes en 2017. 64% des examens du laboratoire sont accrédités, soit 84% des actes qu'il réalise. Il est en activité sur une plage horaire de 8h30 à 17h du lundi au vendredi et de 8h30 à 13h le samedi et n'assure pas de service de garde.

Contexte de mise en place du Système Panther Fusion®

L'épidémie grippale en Normandie a été précoce et très longue. Le niveau d'alerte pré-épidémie a commencé en semaine 49 et le niveau d'alerte épidémie a été instauré dès la semaine 51 (du 18 au 24/12), jusqu'en semaine 10 de 2018, date de fin de l'alerte. Le taux d'hospitalisation parmi les passages aux urgences pour une grippe était de 9,5%. Le CHU de Rouen a été Hôpital « sous tension » dès la semaine 52. Les services cliniques, notamment le service de maladies infectieuses et les urgences, nous ont réclamé des rendus plus rapide des résultats de PCR Grippe pour trier leurs patients. Nous avons dû mettre en place une astreinte de virologie samedi, dimanche et jours fériés durant un mois et demi. Entre le 27/10/2017 et le 1/04/2018, nous avons réalisé 2810 PCR Grippe, dont 1041 demandées par les urgences. L'automate Panther avait été mis en place au laboratoire en juillet 2017 pour la recherche des charges virales VIH / VHC / VHB et la détection des CT-NG. Début janvier 2018, nous avons installé en urgence de la partie Fusion du Panther. Nous avons commencé la réalisation des PCR Grippe dès le 11 janvier. Nous avons pu accréditer tous nos examens réalisés sur le Panther et sur le Panther Fusion® en novembre 2018. Avant cette mise en place, nous réalisions les PCR Grippe et VRS avec un Seegene Allplex Panel Respiratory, en série de 1 ou 2 par jour, avec un délai de réalisation d'environ 4 h pour 14 échantillons et une entrée manuelle des résultats avant validation. En janvier, nous avons basculé sur le Système Panther Fusion®, avec un temps de préparation extrêmement court, inférieur à 20 mn le matin pour charger les réactifs et consommables. Le temps analytique pour 1 échantillon est de 2h40 et nous bénéficions d'une connexion bidirectionnelle entre l'automate et notre SIL. La validation biologique peut commencer en fin de matinée et être réalisée au fil de l'eau. Nous fonctionnons en continu de 8h30 à 16h30. Le premier résultat sort 3h après l'ouverture du laboratoire et ensuite, nous pouvons produire un résultat toutes les 5 mn.

Les réactifs virus respiratoires du Système Panther Fusion®

Le Kit Fusion se présente sous forme de cartouches prêtes à l'emploi contenant chacune 12 tests, avec une stabilité de 60 jours à bord. Ce format nous permet une utilisation le week-end par tous les techniciens. Le technicien du poste charge le vendredi le Système Panther Fusion® afin qu'il soit facilement utilisable le lendemain. Les contrôles sont configurables entre 8h et 30 jours. Nous avons décidé de les configurer pour 1 semaine. Un CQI panel est passé tous les jours. Deux autres panels sont disponibles sur le Système Panther Fusion®, utilisables sur le même tube de lyse Aptima : Panel Parainfluenza virus 1, 2, 3 & 4 et Panel Adénovirus, Metapneumovirus, Rhinovirus.

Comparaison des 2 workflow

Nous avons comparé, sur un mois, les délais moyens de rendu de résultats, calculés entre la date et heure d'enregistrement du prélèvement et la date et heure de validation biologique. Avec notre ancienne technique Allplex, sur la période du 15/11/17 au 21/12/17, nous avons traité 257 échantillons avec un délai moyen de rendu de résultats de 33h28. Avec le Système Panther Fusion®, le délai moyen de rendu de résultats est passé à 12h54 sur la période du 01/02/18 au 02/03/18 pour 546 échantillons.

Vérification de méthode

Afin d'être accrédité en novembre 2018, nous avons procédé à la vérification de méthode dès la mise en place de la PCR Grippe. Nous avons réalisé les essais de répétabilité à l'aide du panel Grippe A, B et VRS fourni par Hologic, que nous avons passé 5 fois dans la même série. Nous avons retenu un coefficient de variation de 5 % pour toutes les techniques qualitatives qui rendent un Ct. Pour les 3 marqueurs, nous avons obtenu un CV inférieur à 5 %, également inférieur au CV du fournisseur. Nous avons réalisé des essais de reproductibilité sur 30 échantillons passés sur plusieurs jours. Les résultats obtenus ont été conformes pour les 3 marqueurs. Aucune contamination inter-échantillons n'a été mise en évidence en alternant des positifs et des négatifs. Enfin, nous avons procédé à une comparaison de méthodes entre Allplex Grippe A/B/VRS et Panther Fusion®, à partir de 26 écouvillons naso-pharyngés et 3 LBA. 11 échantillons étaient négatifs et 18 positifs. Nous avons observé seulement 3 discordances : 1 échantillon négatif en Allplex a été trouvé positif sur le Panther Fusion®, en Grippe B à 39,3 Ct, et 2 positifs Allplex (Grippe A à 40,5 Ct et VRS A à 39,4 Ct) ont été trouvés négatifs sur le Panther Fusion®. Les Ct très élevés peuvent expliquer les discordances. Les 3 LBA étaient concordants.

Contrôles Qualité

Nous avons passé les QCMD 2017 en rétrospectif sur le Système Panther Fusion®, sans observer de discordance entre les résultats attendus par le QCMD, la technique Allplex et la technique du Panther Fusion®. Les QCMD 2018 passés sur le Panther Fusion® ont tous été conformes.

Comparaison avec l'ePlex (Genmark)

La comparaison a été faite avec la solution ePlex de Genmark à partir de 186 échantillons d'enfants de moins de 3 ans, dont 150 écouvillons naso-pharyngés et 36 aspirations naso-pharyngée. 22 échantillons négatifs et 119 positifs avec un seul virus avaient été recueillis sur le mois de décembre 2017. Nous avons également passé 45 échantillons positifs avec plus de 2 virus recueillis sur toute la saison 2017-2018. Ce travail nous a aussi permis de valider nos milieux de transports (Sigma-Virocult) pour le Système Panther Fusion®.

La concordance globale a été établie à 83,3% (155 échantillons sur 186). 31 échantillons étaient discordants : 13 échantillons positifs avec un virus (11 %) et 17 positifs avec plusieurs virus (38 %). 16 discordances concernaient des résultats positifs avec le Panther Fusion® et négatifs en

ePlex. La moyenne des Ct pour ces échantillons était de 38,83 [33,4 – 42,9]. Les résultats étaient tout à fait satisfaisants. Les discordances les plus nombreuses concernaient les Adénovirus et les Rhinovirus, cela peut s'expliquer par grande diversité génotypique de ces 2 genres et également par le fait que l'ePlex détecte à la fois les Rhinovirus et les Entérovirus alors que le Panther Fusion® a une détection spécifique des Rhinovirus.

Conclusion

Le Système Panther Fusion® est un automate en random access, ce qui permet un chargement au fil de l'eau des échantillons. La partie Fusion® du Panther est conviviale et facile d'utilisation, ce qui a permis à tout le personnel technique du laboratoire de l'utiliser en période d'astreinte. Le Système Panther Fusion® nous a permis d'améliorer grandement

nos délais de rendu de résultats, pour une meilleure gestion des patients dans les services cliniques et aux urgences. Ses performances analytiques sont très satisfaisantes et comparables à la technique Allplex Seegene et l'ePlex. ■

Performances du nouveau kit de détection Panther Fusion® Bordetella par Benjamin Grobarczyk, Sté Diagenode Diagnostics à Seraing, Belgique



Kit de détection Panther Fusion® Bordetella

Le kit de détection Panther Fusion® Bordetella a été développé par Diagenode, en collaboration avec HOLOGIC. C'est le deuxième projet collaboratif sur lequel nous travaillons. Il a nécessité deux ans de travail avec plus de 20 000 tests réalisés en recherche et développement.

Il permet la détection qualitative de *Bordetella pertussis* (Bp) et *parapertussis* (Bpp), dans des écouvillons naso-pharyngés. La séquence répétée IS481 permet la détection de Bp dans le canal FAM et l'amplification de la séquence répétée IS1001 permet la détection de Bpp dans le canal HEX. A chaque échantillon sur le Panther Fusion® est ajouté un contrôle interne du bon déroulement du processus. Ce kit est basé sur la technologie de PCR en temps réel. L'extraction se déroule dans le module Panther et la PCR se déroule dans le module Fusion. Ce nouveau kit est compatible avec l'ensemble des panels respiratoires développés par Hologic.

Le pathogène

Bordetella pertussis et *parapertussis* sont des bactéries à Gram négatif responsables de la coqueluche. Il s'agit d'un pathogène exclusivement humain avec un réservoir chez l'homme adulte. Il n'y a pas de portage asymptomatique. Le risque majeur de santé publique est la contamination aux jeunes enfants chez qui la coqueluche peut être fatale. La prévalence combinée de Bp et Bpp est en Europe de moins de 2 %, avec 40 000 nouveaux cas par an. La coqueluche est une maladie cyclique, avec des épidémies tous les 3 à 4 ans, pour des raisons encore incertaines à ce jour. La dernière épidémie date de 2012. Seule la vaccination des bébés et des femmes enceintes permet de se protéger de cette maladie infectieuse qui se transmet par voie respiratoire aérosol. Une personne infectée va contaminer 80 % d'une population sensible.

Les performances du kit de détection Panther Fusion® Bordetella

Pour déterminer la sensibilité analytique, ou limite de détection, du kit, nous avons réalisé des dilutions sériées de souches Bp et Bpp, inoculées séparément dans de la matrice clinique négative. Nous avons réalisé 60 répétitions par point de dilution, et ensuite appliqué une analyse Probit, pour déterminer la concentration à laquelle le test était capable de détecter 95 % des échantillons positifs. La limite de détection a été déterminée à 20 CFU/mL pour Bp et à 163 CFU/mL pour Bpp.

Nous avons également démontré la réactivité à d'autres isolats cliniques de ces deux pathogènes en testant 5 isolats Bp et 4 Bpp, à 3 fois leur limite de détection respective. L'ensemble des répliquats a été détecté pour tous les isolats testés, démontrant ainsi la réactivité du kit.

Nous avons ensuite étudié la spécificité analytique du kit en testant la réaction potentiellement croisée avec 68 micro-organismes, testés en pool, avec une forte concentration d'un minimum de 10⁶ CFU/mL pour les bactéries et de 10⁵ TCID₅₀/mL pour les virus. La majorité des bactéries testées en pool n'engendrent pas de réaction croisée. Seuls 2 pathogènes du genre *Bordetella*, *holmesii* et *bronchialis*, réagissent de manière tout à fait attendue.

Validation clinique du kit de détection Panther Fusion® Bordetella

Au total, nous avons récolté 290 écouvillons naso-pharyngés. Parmi eux, 70 étaient supposés Bp positifs, 20 Bpp positifs auxquels nous avons ajouté 50 échantillons artificiels, c'est à dire 50 échantillons négatifs dans lesquels nous avons inoculé Bpp à des concentrations variables et cliniquement pertinentes de souches. A ces 140 échantillons potentiellement positifs, nous avons ajouté 150 négatifs. L'ensemble de ces 290 échantillons ont été anonymisés. Chaque échantillon a ensuite divisé en 2 pour être testé de manière aléatoire avec le kit Panther Fusion® Bordetella sur le Système Panther Fusion® et avec le kit Diagenode Diagnostics R-DiaBorM™ sur un automate Roche Diagnostics par des opérateurs séparés. Les résultats ont été consolidés pour calculer les performances cliniques. Sur les 290 échantillons, le kit Panther Fusion® Bordetella a détecté 79 Bp positifs, 72 pour le kit Diagenode Diagnostics R-DiaBorM™, avec des Ct moyens comparables de 28,5 et 27,3. Le croisement de l'ensemble des résultats positifs et négatifs permet de calculer une performance clinique : la PPA (Positive Percent Agreement) qui correspond à la sensibilité et la NPA (Negative Percent Agreement) qui correspond à la spécificité. Pour Bp, nous avons donc obtenu une sensibilité de 100 % et une spécificité de 96,8 %. Le kit Panther Fusion® Bordetella a détecté 69 Bpp positifs, 68 pour le kit Diagenode Diagnostics R-DiaBorM™, malgré une différence de Ct. Le croisement des résultats donne une sensibilité de 100 % et une spécificité de 99,6 % pour Bpp.

Synthèse des performances du kit de détection Panther Fusion® Bordetella

Le kit est validé CE. Nous n'avons pas observé d'interférence chimique avec les 14 interférents testés. Sur 180 échantillons testés sur 12 jours par 3 opérateurs sur 3 instruments, avec 3 lots de réactifs différents, nous avons démontré une excellente reproductibilité avec un coefficient de variation d'un maximum de 2,6. Le kit est capable de détecter de faibles concentrations d'un pathogène en présence d'une forte concentration de l'autre pathogène. Nous avons validé 6 milieux de transport qui permet à ce kit d'être compatible avec l'ensemble des milieux de transport validés pour les autres panels respiratoires de la gamme HOLOGIC. Nous avons évalué la contamination croisée sur 270 échantillons sans en observer aucune. Une fois transféré dans le « Panther Fusion Lysis Tube », l'échantillon est stable 6 jours à température ambiante et 3 mois à 4°C, ce qui permet d'intégrer le kit Bordetella de manière assez flexible dans n'importe quel workflow clinique.

QCMD Bordetella 2018

Après avoir validé le kit de détection Panther Fusion® Bordetella, nous avons testé le QCMD Bordetella 2018 par comparaison avec le kit Diagenode Diagnostics R-DiaBorM™. En termes de Ct, les résultats sont comparables entre les deux méthodes. En termes de statut d'échantillon clinique, le kit Panther Fusion® Bordetella détecte toutes les espèces Bordetella.

Conclusion

Nous avons démontré l'excellente performance analytique et clinique du kit de détection Panther Fusion® Bordetella. Nous avons aussi validé le kit pour qu'il soit compatible avec toute la gamme des panels respiratoires HOLOGIC. De manière pratique, le temps de manipulation d'un échantillon clinique est extrêmement réduit, moins de 2 mn. Il est possible de lancer jusqu'à 500 tests en 8 heures sur le Système Panther Fusion®. Toute la traçabilité est très bien assurée par l'instrument et le temps d'obtention du résultat est de 2h50. ■

diagenode

Performances summary

Experiment	Summary
Analytical sensitivity/LoD	Bp 20 - Bpp 163 CFU/mL in specimen
Reactivity/Inclusivity	Demonstrated on 5 Bp and 4 Bpp isolates
Analytical specificity	No cross reaction for 68 non-Bordetella pathogens tested
Interference	No interference
Assay precision/reproducibility	100% agreement – max CV 2,6%
Clinical Validation	Bp: 100% of PPA – 96,8% of NPA Bpp: 100% of PPA – 99,6% of NPA

Performances du nouveau kit de détection Panther Fusion® Bordetella

HOLOGIC®
The Science of Sure

HOLOGIC France

11 allée des cascades – BP 48042 – Villepinte 95912 ROISSY CDG Cedex
Tél. : +33 1 48 17 83 70 – france@hologic.com – www.hologic.fr

Résultats de la Global-PPS 2018 sur l'utilisation des antibiotiques et les résistances

Lors de l'ECCMID (*European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*) bioMérieux et le Laboratoire de Microbiologie Médicale de l'Université d'Anvers ont annoncé les résultats 2018 de la *Global Point Prevalence Survey* (GLOBAL-PPS), étude portant sur l'utilisation des antibiotiques et la résistance bactérienne dans les hôpitaux du monde entier. Depuis son lancement en 2015, cette étude a été menée dans près de 800 hôpitaux de 80 pays et a recueilli les données de plus de 200 000 patients hospitalisés.

D'une envergure sans précédent, la GLOBAL-PPS est renouvelée chaque année. Elle rassemble des informations cruciales sur la prescription d'antibiotiques et la résistance des bactéries à ces traitements. Elle permet aux hôpitaux participants de faire évoluer leurs pratiques. La qualité des données collectées permet de comparer les résultats au sein d'un établissement et entre établissements et peut conduire à élaborer des plans d'amélioration au niveau de l'hôpital, voire au niveau national. « Nous avons été surpris de constater dans la GLOBAL-PPS 2018 que les antibiotiques à large spectre continuent d'être aussi largement utilisés et prescrits principalement en traitement empirique, ce qui illustre le recours insuffisant à des tests de diagnostic pour qualifier les infections. Des directives sur les antibiotiques manquent toujours dans de nombreux hôpitaux de pays à ressources limitées et, si elles existent, elles ne sont pas assez respectées. Un autre résultat frappant est la durée de la

prophylaxie antibiotique péri-opératoire : plus d'un jour chez environ 80 % des patients ayant subi une intervention chirurgicale dans ces pays. Le besoin de formation est important et nous allons développer en 2019 un cours spécifique en e-learning, permettant de mettre en place des actions conduisant à un usage approprié des antibiotiques, sur la base des résultats de la GLOBAL-PPS », déclare le professeur Goossens, responsable du projet GLOBAL-PPS.

La GLOBAL-PPS a fait l'objet de plusieurs publications majeures, dont une dans la revue scientifique *The Lancet Global Health**, et est désormais reconnue par des organismes internationaux de référence (OMS, Médecins Sans Frontières, CDDEP, IDSA, BSAC...). En 2019, elle a été le sujet de 10 posters et de 2 présentations orales par des hôpitaux participants lors du Congrès ECCMID.

En 2019, la GLOBAL-PPS est renouvelée pour la cinquième année consécutive. Elle comprendra un nouveau module sur les infections liées aux soins, qui sera un outil d'aide supplémentaire pour permettre aux hôpitaux de développer leurs plans d'actions afin d'améliorer l'utilisation des antibiotiques.

- bioMérieux - www.biomerieux.com
- Global PPS - www.global-pps.com

* [www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(18\)30186-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(18)30186-4/fulltext)

Cancer du poumon métastatique : une thérapie ciblée pour améliorer l'efficacité du traitement

Les nouveaux traitements disponibles pour certaines populations atteintes de cancer du poumon présentent une réelle efficacité, mais celle-ci est limitée dans le temps et des rechutes successives sont courantes. Accroître l'efficacité des traitements et trouver de nouvelles thérapies reste donc une priorité.

C'est sur cette problématique qu'a travaillé une équipe Inserm/AP-HP/Université Paris Descartes menée par Patricia Forgez pour développer une thérapie ciblée pour augmenter la sensibilité des tumeurs les plus agressives aux sels de platine, chimiothérapie incontournable contre le cancer du poumon.

Dans de précédents travaux, Patricia Forgez et ses collaborateurs ont montré que les tumeurs pulmonaires et surtout celles à un stade métastatique surexpriment le récepteur à la neurotensine. Cette petite molécule produite dans les intestins et le cerveau se trouve également anormalement surexprimée dans les tumeurs, où en se liant à son récepteur, elle déclenche de manière continue une cascade de signaux stimulant la croissance, la survie et la migration des cellules tumorales. Celles-ci sont ainsi beaucoup plus agressives et peu ou pas sensibles aux sels de platine. En corrélant la surexpression du récepteur à la neurotensine avec un plus mauvais pronostic observé chez les malades, les chercheurs ont démontré que ce récepteur est un acteur de la progression tumorale.

Ils ont donc développé un anticorps neutralisant spécifiquement la forme de neurotensine produite par les tumeurs. Un

test chez plusieurs modèles de souris a montré que la tumeur régressait de 40 à 65 % en taille et perdait en agressivité. Les souris traitées présentaient ainsi moitié moins de métastases ganglionnaires et pulmonaires que les animaux non traités. Les chercheurs ont également montré que l'administration concomitante de l'anticorps avec un sel de platine permettait de restaurer ou d'améliorer l'efficacité du traitement en améliorant l'accès de la molécule thérapeutique à sa cible.

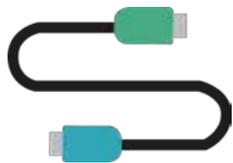
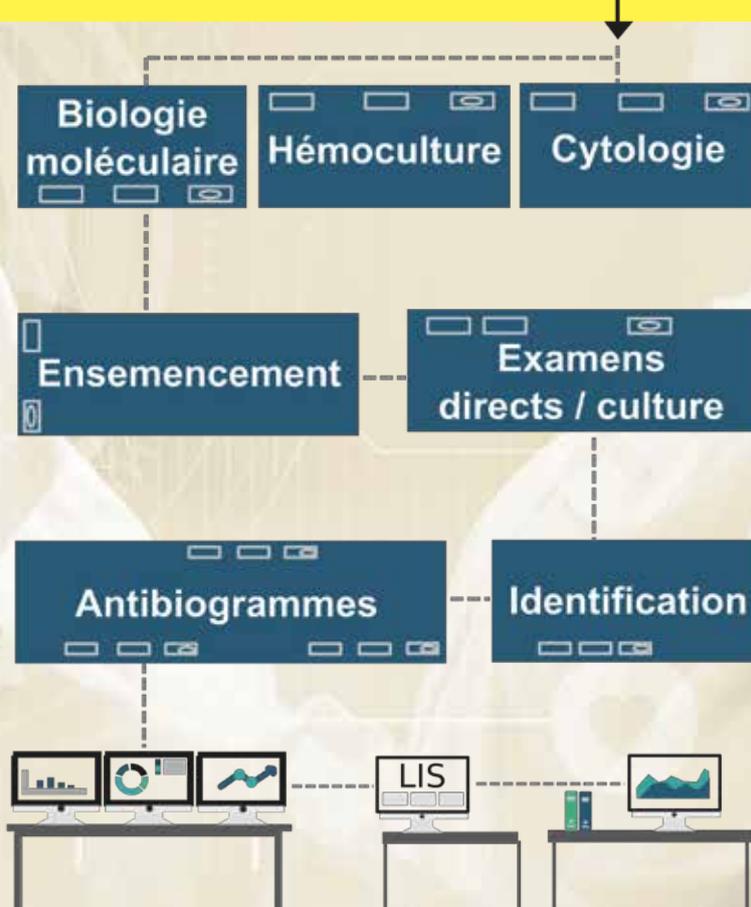
L'objectif à terme est le développement d'une thérapie ciblée permettant de bloquer le récepteur à la neurotensine afin d'affaiblir les cellules tumorales et d'améliorer leur sensibilité aux sels de platine. Les sels de platine sont toxiques pour l'organisme et il n'est donc pas possible d'augmenter les doses en cas de résistance. Administrer cet anticorps permettrait de rendre la tumeur plus sensible au traitement. En outre, chez la souris, il a été très bien toléré sur le long terme.

Des résultats encourageants sur le cancer du poumon chez l'homme permettraient d'étendre cette thérapie aux autres cancers exprimant la neurotensine et son récepteur : cancer du sein, de l'ovaire, de l'endomètre, de la prostate, du pancréas, de l'estomac et du côlon.

WU Z *et al.*, *Modulation of lung cancer cell plasticity and heterogeneity with the restoration of cisplatin sensitivity by Neurotensin antibody*, *Cancer Letters*, 2019; 444(1):147-161

L'éditeur de logiciels de microbiologie
qui booste votre plateau technique

Solutions d'interopérabilité | Tous automates | Tous SIL



Connexion



Middleware



Epidémiologie



www.partner4lab.com

ISO 13485

Tél. (+33) 3 83 27 27 70

information@partner4lab.com

11 rue d'Amsterdam VANDOEUVRE-LES-NANCY 54500



L'identification des germes optimisée grâce au VITEK® MS bioMérieux au laboratoire du Centre Hospitalier de Roanne

Nous avons rencontré Caroline BRECHET, biologiste médical Chef de Service, et Ghislaine MAUPETIT, technicienne référente sur la solution VITEK® MS au laboratoire de biologie médicale du CH de Roanne. Elles nous ont fait part de leur expérience d'intégration du VITEK® MS dans leur organisation.



Caroline BRECHET (2e à gauche) et Ghislaine MAUPETIT (3e) avec une partie de l'équipe technique du laboratoire

Spectra Diagnostic : Dr Caroline BRECHET, pouvez-vous nous présenter votre structure hospitalière, votre laboratoire et son activité ?

Caroline BRECHET : Notre laboratoire du CH de Roanne (42) a une activité de 28 millions de B, avec plusieurs secteurs : biochimie, hématologie-hémostase, microbiologie, sérologie et une petite activité de biologie moléculaire. Notre hôpital est au service d'un bassin de population de 160 000 habitants, et est membre du Groupement Hospitalier de Territoire (GHT) Loire, avec comme établissement support le CHU de Saint-Etienne. Le GHT Loire inclut 5 laboratoires, ceux du CHU de Saint-Etienne (42), le CH d'Annonay (07), le CH de Montbrison (42), le CH de Firminy (42) et le nôtre. Au sein du GHT, notre laboratoire est plus particulièrement engagé

dans une démarche de création d'un laboratoire unique multi-sites. Notre effectif dépasse les 50 personnes : : 5 biologistes, 39 techniciens, 4 aides de laboratoire et 5 secrétaires. Il fonctionne 24h/24, 7jours/7. Nous prenons en charge l'activité provenant des patients hospitalisés, des consultants à l'hôpital et des patients accueillis dans notre centre de prélèvement ouvert sur la ville. Nous prenons aussi en charge la biologie d'une maison de retraite.

Spectra Diagnostic : Comment sont organisées vos activités de bactériologie ?

Caroline BRECHET : Je suis pharmacien biologiste, responsable du secteur de microbiologie pour une activité d'environ 7 millions de B. Notre activité est répartie sur 3 paillases

: la première pour les hémocultures et les urines, la deuxième pour les prélèvements des voies respiratoires et de gynécologie, la troisième pour le reste, à savoir les pus profonds, les LCR, les coprocultures, les dispositifs intra vasculaires. En journée, un technicien est en charge des ensemencements, un technicien est en poste sur chaque paillasse et un seul biologiste biomédical est responsable de la validation des trois paillasses. En termes d'équipements, les hémocultures sont traitées avec un automate BACT/ALERT®, la cytologie urinaire sur un UF500, nos identifications sur un VITEK® MS. Nos antibiogrammes sont réalisés en première intention sur VITEK® 2 et en seconde intention sur milieux gélosés. Nous recevons des prélèvements ostéo-articulaires en provenance d'un service de chirurgie orthopédique. Les services de néonatalogie de niveau 2 B et de réanimation (une douzaine de lits) comptent parmi nos gros prescripteurs. Enfin, nous avons une activité d'hygiène conséquente concernant les eaux de dialyse, les eaux de soins standards, air et surfaces pour le contrôle de l'hygiène de l'établissement et du service de stérilisation. Le personnel technique de microbiologie est regroupé avec celui du secteur d'hématologie-hémostase. Les pics d'activité se situent le matin de 7h30 à 10h pour tous les examens, la bactériologie étant plus répartie sur la journée.

Spectra Diagnostic : Début 2016, vous avez fait l'acquisition d'un système automatisé d'identification en spectrométrie de masse VITEK® MS de la société bioMérieux. Vous étiez utilisatrice d'un système de spectrométrie différent dans votre poste précédent. Quels sont les points clés qui ont motivé et acté votre choix pour VITEK® MS ?

Caroline BRECHET : Le cahier des charges a été établi par l'équipe qui m'a précédée au CH de Roanne. J'ai repris ce dossier à mon arrivée et nous l'avons défendu auprès de notre direction. Après approbation du projet d'investissement, nous avons fait notre choix parmi les systèmes référencés à l'UGAP. Nous avons effectué des visites sur sites pour apprécier le fonctionnement des appareils. Pour le VITEK® MS, nous avons échangé avec le biologiste du CH de Nevers. Je connaissais déjà cette méthode d'identification, avec un autre système, pour l'avoir utilisée plus de deux ans dans le cadre du poste que j'occupais précédemment. J'exerçais alors dans un CHU, au sein d'une équipe spécialisée en bactériologie. Cette expérience antérieure m'a permis de pouvoir avoir un modèle de comparaison, et le VITEK® MS m'a paru mieux adapté à l'organisation d'un laboratoire de CH avec des techniciens polyvalents. En effet, une validation basée sur des données brutes, à base de scores, est plus difficile à maîtriser pour des personnels non spécialisés. Le VITEK® MS a l'avantage de proposer des pourcentages et des codes couleurs pour faciliter les tâches de validation. Un autre avantage du VITEK® MS est d'utiliser des cibles à usage unique. Cela évite de mettre en place des procédures de nettoyage. La connexion de l'instrument avec notre système d'information était aussi un critère de choix déterminant.

Spectra Diagnostic : Comment s'est déroulée la mise en place de VITEK® MS ?

Ghislaine MAUPETIT : Le VITEK® MS nous a été livré le 10 mai 2016. Trois référents ont été formés sur site en 2 jours. Nous avons ensuite pris en charge la formation des autres techniciens utilisateurs du VITEK® MS, avec l'appui d'une personne de bioMérieux durant une semaine. La vérification de méthode a été réalisée, incluant une comparaison avec un VITEK® 2 et un ATB Expression.

Caroline BRECHET : Pour cela, nous avons utilisé une collection d'une centaine de souches congelées. Leur passage sur le VITEK® MS nous a donné un score de 99 % de concordance d'identification au genre, moins bon à l'espèce à cause de la moindre qualité des techniques utilisées antérieurement.

Ghislaine MAUPETIT : Nous avons ensuite fonctionné quinze jours en passant tous les échantillons en double sur les différents outils d'identification, VITEK® MS d'une part, VITEK® 2 ou ATB Expression d'autre part. Cela nous a permis de procéder aux habilitations, de valider les dépôts, pour une bonne prise en main par tout le personnel. Nous avons mis le VITEK® MS en routine mi-juin 2016.

Spectra Diagnostic : Quels sont les bénéfices du VITEK® MS en pratique quotidienne ?

Ghislaine MAUPETIT : Nous réalisons environ 50 identifications par jour avec le VITEK® MS. Le technicien, selon son appréciation, a la possibilité de faire un premier dépôt et de le doubler si le premier ne le satisfait pas. Il peut donc ajouter un puits, souvent lorsque les colonies sont muqueuses ou rugueuses, ce qui est susceptible de se produire dans quelques cas. C'est très pratique de pouvoir le faire à la demande, même si un seul dépôt est programmé dans la grande majorité des cas.

Spectra Diagnostic : Comment les équipements sont-ils interconnectés dans votre solution ?

Caroline BRECHET : Le VITEK® MS est connecté sur un concentrateur MYLA®, solution de bioMérieux, qui est aussi relié au VITEK® 2. Les données sont ensuite envoyées vers notre Système d'Information du Laboratoire (SIL) Technidata dans le logiciel TD Micro qui gère le module « bactério sans papier ». La solution MYLA® reçoit du SIL les demandes d'identification destinées au VITEK® MS et la validation des résultats du VITEK® MS est faite sur la solution MYLA® avant de les transmettre au SIL et à VITEK® 2.

Spectra Diagnostic : Quels sont les avantages de l'outil de validation MYLA® ?

Caroline BRECHET : Grâce à cet outil de validation, basé sur l'expression de pourcentages et de code de couleurs (vert, orange ou rouge), nous sommes confrontés à beaucoup moins de cas de figures qu'avec une expression de scores. Notre interprétation personnelle n'a pas d'influence sur le choix du résultat. Seuls les résultats accompagnés d'une

icône carrée de couleur verte sont acceptés. Les icônes triangulaires de couleur orange signalent les faibles discriminations, offrant une possibilité de choix entre 4 germes au maximum. Si le nombre de choix significatifs est supérieur au seuil de faible discrimination (supérieur ou égal à 5), ou si aucun choix significatif n'est possible, l'icône est un cercle rouge. Cette solution convient parfaitement à notre personnel polyvalent, afin de maintenir une bonne standardisation de notre pratique. Nous disposons ainsi d'un arbre décisionnel de validation simplifié.

Spectra Diagnostic : Quels sont les avantages apportés par VITEK® MS dans votre organisation ?

Caroline BRECHET : Le principal avantage par rapport aux méthodes traditionnelles et d'obtenir les résultats le jour même. Nous n'envoyons toutefois pas nos résultats immédiatement aux prescripteurs de manière systématique. Nous attendons d'avoir le résultat de l'antibiogramme correspondant avant de rendre l'identification (seul le Service de Réanimation reçoit les identifications de certains prélèvements avant le résultat de l'antibiogramme). Cependant, en fonction des identifications, nous allons directement alerter par téléphone les services cliniques, dès qu'une décision urgente doit être prise. Les résultats des hémocultures sont systématiquement téléphonés dès l'identification. Dès qu'elles sortent positives, une coloration de Gram est réalisée, et elles sont ensemencées en milieu assez riche sur une gélose pour obtenir une identification en 4 heures. L'antibiogramme est lancé dans la foulée. Une identification est systématiquement confirmée le lendemain, sur colonies âgées de 18 à 24h, sans jamais avoir constaté de discordance jusqu'ici.

Spectra Diagnostic : Quels bénéfices ont été constatés par les cliniciens ?

Caroline BRECHET : Pour le Service de Réanimation, nous organisons un suivi des patients plus rapproché. Les cliniciens de ce service sont très vigilants sur les questions d'antibiothérapie, de la prise en charge infectieuse. Pour tous les prélèvements respiratoires (LBA, aspirations trachéales, fibroscopies), d'un commun accord, soit on ne rend pas de résultat préliminaire, lorsque la culture est provisoirement stérile, soit l'identification du germe est rendue avec une quantification sous la forme d'un dossier partiel. Cette transmission est automatisée entre nos systèmes d'information, sans échange par téléphone. Notre but est d'étendre ce fonctionnement, à la fois à d'autres types de prélèvements et à d'autres services cliniques. Nous avons des échanges quotidiens avec les cliniciens, les Infectiologues, la Pharmacie et l'équipe d'Hygiène. Les cliniciens ont nettement perçu une différence de délai de rendu pour les hémocultures. Les deux exemples les plus significatifs pour lesquels les délais d'identification ont une forte influence sur la prise en charge, sont la présence ou non d'un *S.aureus*, et parmi les bacilles Gram négatif, s'il s'agit d'une entérobactérie ou non, car l'antibiothérapie probabiliste est très différente.

Spectra Diagnostic : Comment avez-vous procédé dans votre processus d'accréditation pour intégrer le VITEK® MS ?

Caroline BRECHET : Notre démarche est en cours. Nous avons ouvert la première ligne de portée en 2016 avec le *Clostridium difficile*. En 2017, nous voulions présenter urines et hémocultures mais nous avions un UF500 qui devait être renouvelé. Avec la constitution du GHT, tous les projets d'investissement ont pris du retard, ce qui a eu pour effet de décaler notre processus d'accréditation. Nous avons présenté notre dossier pour urines et hémocultures pour une évaluation en mai 2019. Nous avons préparé un dossier spécifique pour la ligne de portée « identification de germes » avec le VITEK® MS.

Spectra Diagnostic : Au-delà de l'automate VITEK® MS, qu'appréciez-vous particulièrement à travers la relation avec bioMérieux ?

Caroline BRECHET : Nous avons de très bonnes relations avec la Société bioMérieux. Nous apprécions beaucoup la réactivité des équipes de service après-vente. Les réponses à nos questions sont soit directes lors de notre appel, soit nous sommes rappelés dans l'heure ou la journée en fonction de l'urgence. Pour ces automates que nous utilisons au quotidien, la qualité de service est très importante.

Ghislaine MAUPETIT : Pour le VITEK® MS, nous avons un contrat de maintenance préventive. Il inclut un suivi permanent du bon fonctionnement de l'automate par le service après-vente de bioMérieux. La bonne mesure des masses est ainsi sous contrôle. Le contrat de suivi prévoit des interventions de calibration régulières, en moyenne tous les deux mois, pour maintenir la qualité des mesures effectuées par le VITEK® MS.

Spectra Diagnostic : En conclusion, que diriez-vous du choix de votre VITEK® MS ?

Caroline BRECHET : Nous sommes très satisfaits de notre choix et de notre collaboration avec la Société bioMérieux. ■



• Contact laboratoire : Caroline BRECHET

caroline.brechet@ch-roanne.fr

• Contact bioMérieux : Jacques SAINT FELIX

jacques.saint-felix@biomerieux.com

SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MEDICAL

Abonnez-vous gratuitement !

1 an = 6 numéros



Nom : Prénom :

Société : Fonction :

Adresse : Tél. :

..... Code Postal : | | | | | Ville :

E-mail (**indispensable**) :

Je retourne mon bulletin d'abonnement à PRESSE DIAGNOSTIC
Service abonnement – 4 rue du Lieutenant Colonel Victor Parizet - 17200 Royan
ou bien par mail à contact@spectradiagnostic.com

Date :

Signature :

PRESSE DIAGNOSTIC

4 Rue du Lieutenant Colonel Victor Parizet - 17200 Royan - Tél : + 33 6 89 46 39 28

SASU - RCS Saintes : 848 458 410 - SIRET : 848 458 410 00018 - TVA : FR 85 848458410 - Code APE : 5814Z

MANIFESTATION

Un succès pour le Congrès 2019 de la SFIL !

Le congrès de la SFIL qui s'est tenu les 27 et 28 mars au Corum de Montpellier a été, encore une fois, un succès. La participation en hausse par rapport au précédent congrès de Chambéry en 2017, a permis de franchir la barre des 200 congressistes. Les industriels étaient au rendez-vous avec 22 exposants du monde de l'édition informatique. Les distributeurs traditionnels de logiciel de gestion de l'informatique de laboratoire, en ville ou à l'Hôpital, ont côtoyé des entreprises proposant des solutions originales, dans les domaines pré-analytique, post-analytique, ou encore en lien avec les processus RH, entre autres. Ce congrès a aussi été l'occasion de mieux faire connaître 9 start-up gravitant autour des secteurs de la médecine et de la biologie, invitées à présenter leurs solutions dans le domaine des données de santé, de la médecine et de la biologie médicale. La première matinée du congrès a été dédiée à l'impact du règlement général sur la protection des données personnelles (RGPD) sur les différents acteurs, notamment grâce à la participation de la CNIL et du service juridique de l'ASIP Santé. L'après-midi a été consacré aux ateliers thématiques et à l'assemblée générale annuelle. La seconde journée a été l'occasion de faire un point sur les outils innovants dans le traitement des données de santé et sur les perspectives ouvertes par ces nouvelles pratiques.

Eric LAINE,

Président de la Société Française d'Informatique de Laboratoire

Société Française d'Informatique de Laboratoire - www.sfil.asso.fr

3^{es} Journées Francophones de Biologie Médicale du 6 au 8 novembre 2019 - Monaco

À l'heure où la Biologie Médicale est en pleine révolution, ces 3^{es} Journées sont une nouvelle occasion de renforcer les liens entre les biologistes français et leurs amis francophones.

Toujours fidèles à l'esprit qui anime le comité d'organisation, nous proposerons aux congressistes un programme préparé par un comité scientifique renouvelé dans sa diversité avec des représentants du CNBH, du COL BVH, du CHH, de la SFBC, de la FIFBCML, de la SFIL, de LABAC, de l'AFCB, de l'IFCC, du SNMBCHU et du SNBH. Des conférenciers de renom aborderont les grands thèmes d'actualité de la Biologie Médicale des secteurs public et libéral, à travers une session professionnelle, une session DPC, une session E Posters, une trentaine d'ateliers et conférences et des communications parrainées.

De très belles journées qui rassembleront les biologistes médicaux francophones de tous les horizons autour de leurs partenaires du diagnostic *in vitro* pour vivre une nouvelle expérience aussi riche que conviviale !

Le Comité d'Organisation des JFBM

Journées Francophones de Biologie Médicale

<http://jfbm.fr/index.php>


Le seul et unique système
d'expertise **combinatoire**
(biologique et médicale)
pour valider vos dossiers

+ 1500 laboratoires
+ 400 000 d/j
Multilingue



Expertise
depuis 1991

- ✓ Accréditation
- ✓ Accompagnement
- ✓ Harmonisation
- ✓ Sécurisation
- ✓ T.A.T.

Tél : +33(0)5 31 08 34 99 / contact@valab.com / www.valab.com

MANIFESTATION

Journée de l'Innovation en Biologie du 21 au 22 novembre 2019 Palais des Congrès de Paris

Nous sommes la vitrine de l'innovation en biologie médicale. Nous accueillons tout l'écosystème de la biologie médicale et tous ceux qui le composent en France ; avec une ouverture internationale plus grande en 2019. Nous sommes également un événement soutenu par tous les décideurs de la profession, leaders hospitaliers et libéraux ainsi que les entreprises visionnaires, qui créent la biologie médicale de demain et croient au progrès. Grâce à votre engagement et investissement, nous allons construire ensemble une édition 2019 toujours plus dynamique, en développant plus de contenus scientifiques, en créant de nouvelles opportunités de prise de parole et de présentations d'innovations pour animer notre communauté de biologistes médicaux et construire une discipline forte et soudée pour demain.

Le Comité d'Organisation des JIB

JIB 2019 - https://jib-innovation.com/fr_FR/

24^{es} Journées d'Ingénierie Biomédicale (AFIB) du 2 au 4 octobre 2019 Centre des Congrès de Reims

Ville pétillante de tradition et de prestige, REIMS accueillera les 24^{es} Journées d'Ingénierie Biomédicale initiées par l'AFIB : le plus grand congrès d'Ingénierie Hospitalière organisé en France.

Installées au Centre des Congrès, un espace contemporain alliant fonctionnalité et élégance, les journées d'Ingénierie Biomédicale ouvrent leurs portes à l'Intelligence Artificielle, thématique qui augure d'une évolution sans précédent et dont l'impact en santé risque d'être majeur.

Face à ce nouveau changement de paradigme, l'AFIB invite l'ensemble des acteurs de l'écosystème de l'ingénierie biomédicale à échanger sur les enjeux du développement numérique dans la sphère technologique et médicale.

L'accélération exponentielle du traitement des informations numériques modifie les approches techniques, scientifiques et devient progressivement un outil incontournable des équipes de chercheurs et de l'industrie médicale. Dans ce contexte, certains outils d'Intelligence Artificielle pourraient même à terme seconder voire bouleverser le diagnostic médical.

Les Journées d'Ingénierie Biomédicale seront l'occasion de prendre acte des enjeux de l'IA sur l'évolution des compétences et des responsabilités des Ingénieurs Biomédicaux.

Rendez-vous annuel incontournable pour les Ingénieurs Biomédicaux et leurs partenaires Industriels, Constructeurs et Fournisseurs, les journées AFIB 2019 seront une nouvelle fois un lieu d'échange et de convivialité. Plus de 500 congressistes et visiteurs et plus de 120 exposants dont plusieurs start up y sont attendus.

L'Association Française des Ingénieurs Biomédicaux (AFIB)

Journées d'Ingénierie Biomédicale (AFIB) - www.afib.asso.fr

eurobio
SCIENTIFIC

NOUVEAUTÉ+
CE IVD



PCR MULTIPLEXE

ALLPLEX™ GI HELMINTHES¹



VOTRE PARASITOMOLÉCULAIRE®
ENTIÈREMENT AUTOMATISÉE²
à partir d'un tube primaire unique³

ALLPLEX™ GI HELMINTHES¹

- *Strongiloides* spp.
- *Necator americanus*
- *Ancylostoma* spp.
- *Ascaris* spp.
- *Enterocytozoon* spp./ *Encephalitozoon* spp.
- *Trichuris trichiura*
- *Enterobius vermicularis*
- *Hymenolepis* spp.
- *Taenia* spp.

ALLPLEX™ GI PARASITES¹

- *G. lamblia* • *E. histolytica* • *Cryptosporidium* spp
- *B. hominis* • *D. fragilis* • *C. cayetanensis*

Nos autres kits Allplex™ GI¹

GI Bactéries I ¹	GI Bactéries II ¹	GI Virus ¹
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Salmonella</i> spp • <i>Campylobacter</i> spp • <i>C. difficile</i> toxine B • <i>Shigella</i> spp/ <i>E. coli</i> EIEC • <i>Vibrio</i> spp • <i>Yersinia enterocolitica</i> • <i>Aeromonas</i> spp 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>E. coli</i> stx1 / stx2 (EHEC) • <i>E. coli</i> ETEC • <i>E. coli</i> EAEC • <i>E. coli</i> EPEC • <i>E. coli</i> O157 • <i>C. diff</i> hypervirulent 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Norovirus</i> GI • <i>Norovirus</i> GII • <i>Rotavirus</i> A • <i>Adenovirus</i> • <i>Astrovirus</i> • <i>Sapovirus</i>

* Concerne le panel ALLPLEX™ GI HELMINTHES

1. Seuils de détection, spécificités et sensibilités : se reporter au chapitre « Performances » des différentes notices d'utilisation.
2. Sur les sur les plateformes Nimbus™ ou STARlet™ : pour plus d'informations se référer aux différentes notices d'utilisation.
3. Pour plus d'informations, se référer au paragraphe « domaine d'utilisation » des différentes notices d'utilisation.

Eurobio Scientific
7 Avenue de Scandinavie
ZA de Courtaboeuf
91 953 LES ULIS CEDEX B
marketing@eurobio-scientific.com
www.eurobio-scientific.com
France

Seegene Inc.
CE IVD Ces dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, sont des produits de santé réglementés qui portent au titre de cette réglementation le marquage CE. A destination des professionnels de santé.
Lire attentivement les instructions figurant sur la notice d'utilisation.
Code NABM : non applicable

EUR0319-SEE-01

Arsia AMIR-ASLANI¹, Alexandre TRICHIES¹

Rapprochement entre Bristol Myers Squibb et Celgene

Regain d'intérêt pour l'identification et le rachat des *blockbusters* par les laboratoires pharmaceutiques : ces derniers misent sur ces médicaments qui, même en nombre réduit, sont capables d'assurer la viabilité d'un groupe pharmaceutique tout entier.

I - L'immuno-oncologie a le vent en poupe

L'année 2019 commence fort avec un méga-rapprochement entre le géant pharmaceutique Bristol-Myers Squibb (BMS) - qui comptabilisait en 2017 19,3 milliards de dollars de chiffre d'affaires et 4,82 milliards de dollars de dépenses en R&D - et le géant des biotechnologies Celgene - 13 milliards de dollars de chiffre d'affaires et 3 milliards de dollars de dépenses R&D en 2017. C'est la naissance d'un puissant groupe spécialisé en cancérologie. Ce rapprochement estimé à un montant de 74 milliards de dollars va unir deux entités ayant des portefeuilles très complémentaires dans les domaines de l'oncologie, de l'immunothérapie mais également des maladies cardiovasculaires. Cet accord permet à BMS de s'octroyer un avantage compétitif dans le monde en plein essor de l'immuno-oncologie. D'autant plus que cette annonce vient tout juste un an après le rachat de Juno Therapeutics par Celgene, autre spécialiste dans le domaine de l'immuno-oncologie grâce à sa plateforme technologique de CAR-T, pour un montant d'environ 9 milliards de dollars.

Aujourd'hui, les grandes entreprises pharmaceutiques figurent comme des sociétés en phase de maturité. La croissance des ventes de leurs produits stagne et subit une concurrence vive de la part des produits similaires. Ce rapprochement devrait apaiser les attentes à court/moyen-terme de la communauté financière. En effet, selon le géant pharmaceutique, le flux de trésorerie combiné des deux entités grâce aux produits déjà commercialisés est en mesure de contribuer à des marges plus élevées mais surtout d'accroître le résultat net par action de plus de 40 % et ceci dès la première année. Cet indicateur est très prisé de la part des investisseurs dans le cadre des opérations de fusions et acquisitions.

II - Consolider pour anticiper

Les anticancéreux Opdivo® (nivolumab) de BMS (3,77 milliards de dollars de ventes) et Revlimid® (légalidomide) de Celgene (8,18 milliards de dollars de ventes) réalisent à eux deux pratiquement un tiers du chiffre d'affaires de la nouvelle entité. Dans le secteur pharmaceutique, ce pourcentage est relativement courant chez les autres acteurs du secteur. En effet,

une part considérable de leurs revenus peut ne dépendre que de deux, voire d'un seul produit. Jusqu'à leur passage dans le domaine public, ces médicaments les plus vendus, ou *blockbusters*, constituaient parfois la plus grande part des bénéfices de certaines firmes pharmaceutiques. Ces *blockbusters* ont occupé une part extrêmement importante du portefeuille des produits de nombre de laboratoires, permettant par leur commercialisation le financement de besoins croissants en recherche et développement.

Ce rapprochement résulte également de la forte pression exercée par les investisseurs institutionnels sur le potentiel de création de valeur actionnariale des entreprises, ce qui les contraint à déployer des stratégies de croissance externe. Force est de constater que le secteur financier voit dans ce rapprochement une tentation de deux acteurs de maximiser la rentabilité de leurs portefeuilles produits, afin de maintenir leurs résultats face à la faible productivité de leurs R&D, à la stagnation des ventes sur certains médicaments et à la perte prochaine de certains brevets. Ceci se reflète dans le cours de bourse de BMS car, après une période d'euphorie boursière, le titre est sanctionné à partir du mois de mars 2019. D'importants moyens de R&D (7,8 milliards de dollars cumulés) seront ainsi affectés au renouvellement permanent de la gamme des *blockbusters* du portefeuille de façon à financer de futurs revenus. Ce travail de renouvellement est désormais un impératif du modèle des *blockbusters*.

Pour faire face à ces inquiétudes, Bristol-Myers Squibb met en avant le pipeline en phase avancé (produits en Phase III) résultant de la nouvelle entité qui présente un potentiel élevé puisque six lancements de produits sont prévus dans les années à venir. Ces lancements pourraient représenter un potentiel de revenus de plus de 15 milliards de dollars. Le problème principal pour les investisseurs réside dans le fait qu'il existe un fossé très grand entre le potentiel et la réalité. A plus long-terme, ce rapprochement pourrait permettre au nouveau groupe de disposer d'un pipeline de candidats médicaments situés plus en amont du développement et qui devrait assurer un potentiel de création de valeur pour les années à venir.

Outre les pertes de brevets sur ses médicaments *blockbuster*, le secteur pharmaceutique doit également faire face à une baisse de sa productivité R&D dans un contexte de complexité grandissante tant opérationnelle que technologique et réglementaire. Il est à noter que ce rapprochement est en mesure de réaliser pratiquement 2,5 milliards de dollars de synergies opérationnelles prévues d'ici 2022.

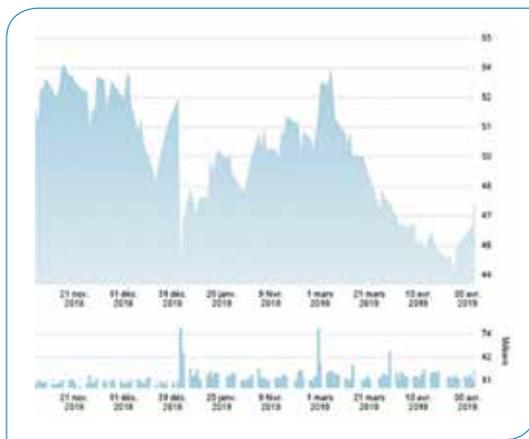


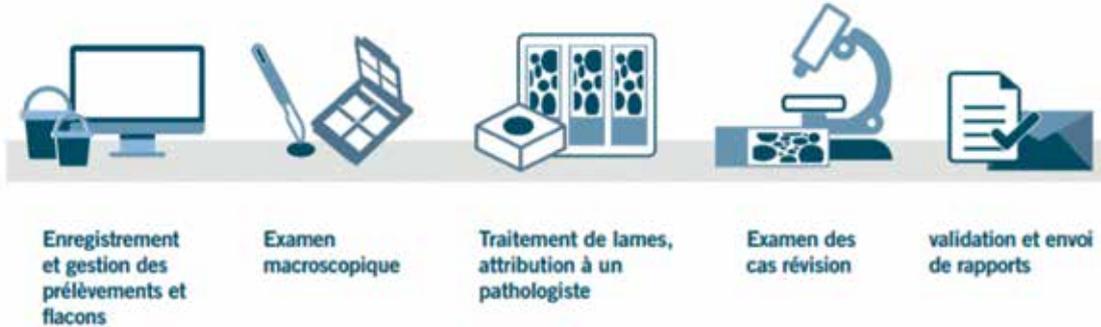
Figure 1
La performance boursière de Bristol-Myers Squibb (BMS) d'octobre 2018 au 30 avril 2019



Figure 2
La performance boursière de Celgene d'octobre 2018 au 30 avril 2019

¹ Grenoble Ecole de Management - 12 Rue Pierre Sépard - 38000 Grenoble - Tél. : +33 (0)4 76 70 60 60 - www.grenoble-em.com

Gestion des processus et du travail pour l'anatomie pathologique



DaVinci est le système de gestion des processus et du travail en pathologie de MIPS. Fruit d'années de coopération entre pathologistes et informaticiens, il apporte les outils de gestion des flux de travaux et des processus propres au monde de la pathologie.

Ces outils allient efficacité, automatisation et inter connectivité et permettent une utilisation intégrée de la pathologie numérique.

DaVinci intègre les démarches d'accréditation en particulier grâce à sa traçabilité exhaustive et son ergonomie permet une réduction des manipulations, saisies manuelles et étapes de gestion administratives. L'audit trail complet ainsi généré est accessible dans son ensemble ou peut être filtré, apportant une visibilité simple et complète sur les processus en cours dans le laboratoire.

Tout échantillon (prélèvement / flacon / bloc / lame /

aliquot etc.) et document se voit doté d'un identifiant unique et d'un code-barres sur lesquels toute la traçabilité et l'ergonomie sont fondées.

La connexion des automates de préparation (enrobage / mono-couches etc.), de coloration (IHC, Spéciales ou HE) et d'analyse de Biologie Moléculaire / screening est garantie, permettant au laboratoire de profiter d'une intégration optimale.

Les outils de requêtage intégrés au système garantissent un accès facile, rapide et exhaustif à toutes les informations. Ces outils statistiques ouvrent la porte à une analyse complète de l'activité, exportable sous Excel.

MIPS France – Tél. : + 33 (0)1 80 51 65 25 – Fax : + 33 (0)1 80 51 45 24
Contact : nicolas.blanc@mips.be – www.mips.be

LA BIOLOGIE AU COEUR DU SYSTEME D'INFORMATION



De la prescription aux résultats

Système de Gestion de
Laboratoires

**MIPS Leader Européen du Système d'Information de
Laboratoires**

Amine LARABI^{1,2*}, Isabelle ETTING¹, Victoria ANDERSON³, Deborah CAHIR³, Charlotte MAYER¹,
Nicolas FABRESSE^{1,2}, Jean-Claude ALVAREZ^{1,2}

Analyse des nouvelles substances psychoactives par imagerie numérique sur biopuce : Nouvel outil automatisé pour la toxicologie clinique et médico-légale

RÉSUMÉ

Les nouveaux produits de synthèse désignent des dérivés des drogues d'abus réglementées telles que les amphétamines ou la cocaïne, obtenus par modification chimique de ces dernières afin d'échapper à la législation en matière de contrôles des stupéfiants. Leur émergence ne cesse d'augmenter et ils représentent actuellement un réel risque de santé publique. Le dépistage de ces nouvelles drogues demeure difficile : il nécessite l'emploi de techniques de pointe en spectrométrie de masse traditionnellement cantonnées aux laboratoires spécialisés, ce qui complique le diagnostic des intoxications qu'elles engendrent. Le but de cette étude est de présenter une technique automatisée de détection des NPS et d'autres substances psychoactives dans le sang et les urines par imagerie numérique sur biopuces, permettant ainsi de répondre à des contextes cliniques et médico-légaux divers, particulièrement en situations d'urgence dans des laboratoires ne disposant pas de la spectrométrie de masse.

MOTS-CLÉS

Nouveaux produits de synthèse, NPS - Technologie sur biopuces - Imagerie numérique - Spectrométrie de masse - Chimiluminescence

The analysis of new psychoactive substances by Biochip Array Technology: a new automated tool in clinical and forensic toxicology

SUMMARY

New psychoactive substances (NPS) derived from conventional drugs of abuse, like amphetamines or cocaine, and are obtained by a chemical alteration to make new substances that are not prohibited and to escape the legislation regarding controlled drugs.

Their emergence is increasing and they present a public health concern. Screening for these designer drugs remains difficult because it requires the use of advanced techniques in mass spectrometry confined to specialized laboratories, which complicates the diagnosis of intoxications they cause.

The aim of this study is to present the detection of NPS in the blood and urine by biochip array digital imaging, which makes it possible to respond to various clinical and forensic contexts, particularly in urgent situations where confirmation techniques by mass spectrometry are not available.

KEYWORDS

New psychoactive substances, NPS - Biochip Array Technology - Digital imaging - Mass spectrometry - Chemiluminescence

¹ Laboratoire de pharmacologie et de toxicologie, CHU Raymond Poincaré, 92380 Garches, France

² Plateforme de spectrométrie de masse MasSpecLab, Inserm U 1173, Faculté de Médecine Paris Ile-de-France Ouest Université de Versailles Saint Quentin En Yvelines (UVSQ)

¹ et ² : Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Inserm U-1173. Hôpital Raymond Poincaré, AP-HP, 104, Boulevard R. Poincaré, 92380 Garches (France) - Tél. : +33 (0)1 47 10 79 20 Fax : +33 (0)1 47 10 79 23 - Email : islamamine.larabi@aphp.fr, isabelle.etting@aphp.fr, c.mayer@aphp.fr, nicolas.fabresse@aphp.fr, jean-claude.alvarez@aphp.fr

³ Randox solution. United Kingdom (UK). Tél. : +44 (0)28 9442 2413 - Victoria.Anderson@randotoxicology.com Deborah.Cahir@randox.com

* Pour correspondance : Dr Amine LARABI

I - INTRODUCTION

1. ETAT DES LIEUX

Les nouveaux produits de synthèse (NPS, dérivé de l'acronyme : *New or Novel Psychoactive Substances*) sont des dérivés des drogues d'abus réglementées telles que les amphétamines, la cocaïne, les opioïdes ou la kétamine. Ils sont obtenus par modification chimique structurelle de ces dernières afin de bénéficier d'un statut légal et d'échapper ainsi à la législation en matière de contrôle des produits stupéfiants. Ils sont de plus en plus disponibles sur internet sous différents noms masqués - tels que « sels de bain », « produits de

recherche », etc. - et leur utilisation pose actuellement un réel problème de santé publique. L'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) surveille actuellement plus de 670 NPS, et en moyenne un nouveau NPS est signalé chaque semaine en Europe, illustrant la complexité de ce marché (1).

Les NPS comprennent plusieurs groupes différents sur les plans chimique et pharmacologique, mais 4 classes requièrent une importance primordiale : les cannabinoïdes de synthèse (CS), les cathinones, les nouveaux opioïdes synthétiques (NOS) et les benzodiazépines synthétiques (2). Les molécules appartenant à ces classes miment les effets des stupéfiants dont ils dérivent. Par exemple, les CS exercent les mêmes effets sur les récepteurs centraux CB₁ que le tétrahydrocannabinol (THC), principe actif du cannabis, les cathinones miment les effets de la MDMA (*ecstasy*) et/ou de la cocaïne, les NOS ceux de la morphine et les benzodiazépines de synthèse ceux des benzodiazépines de prescription. Leur particularité réside dans la puissance des effets qu'ils engendrent, parfois plus importants que ceux des molécules mères, notamment pour les NOS.

Figure 1
MultiSTAT Evidence (Randox®)



2. STRATÉGIE ET DÉPISTAGE

Afin de réglementer leur utilisation, plusieurs pays ont adopté diverses stratégies, soit en ciblant les producteurs et les vendeurs, soit en appliquant des interdictions génériques à un grand nombre de composés structurellement similaires ; c'est le cas de la France qui a interdit tous les composés dérivés des cathinones par exemple. Une partie du problème du contrôle de la propagation de ces substances réside dans leur diversité, leur facilité de synthèse et d'achat, leur faible coût et le fait que la plupart sont indétectables par les méthodes de dépistage classiques (3, 4). Seuls les laboratoires spécialisés disposant de techniques spécifiques et sensibles telles que la chromatographie couplée à la spectrométrie de masse sont en mesure de les identifier et de les doser (5-8). Le nombre de cas d'intoxications ou de décès liés aux NPS ne cesse d'augmenter d'où la nécessité de les détecter, particulièrement devant un toxidrome inexplicable associé à un dépistage standard (opiacés, cocaïne, cannabis, amphétamines) négatif.

Le but de ce travail est de présenter une technique automatisée de détection des NPS et d'autres substances psychoactives dans le sang et les urines par imagerie numérique sur biopuces, permettant ainsi de répondre à des situations cliniques et médico-légales diverses, particulièrement en situations d'urgence dans des laboratoires ne disposant pas de la technologie de spectrométrie de masse.

II - MÉTHODE

1. PRINCIPE

L'analyse est réalisée sur un automate de type Evidence MultiSTAT de chez Randox® (UK) (Figure 1). Ce système entièrement automatisé effectue une détection simultanée de plusieurs analytes à partir

Figure 2

Cartouche préremplie pour l'identification des NPS et des drogues d'abus dans le sang et les urines
* seuls l'échantillon biologique et l'échantillon « seuil de positivité » sont à rajouter par l'opérateur avant l'analyse.



d'un seul échantillon biologique. La technologie de base est la biopuce (appelée BAT pour « *Biochip Array Technology* »), un dispositif solide composé d'un ensemble de régions sur lesquelles sont greffés des anticorps spécifiques de chaque classe de drogues (9), le tout positionné dans une cartouche préremplie des réactifs nécessaires à l'analyse. Un dosage immunologique de type ELISA (« *enzyme-linked immunosorbent assay* ») est ainsi réalisé par chimiluminescence avec compétition pour les sites de liaison à l'anticorps entre l'analyte contenu dans l'échantillon biologique et le même analyte marqué à la peroxydase. La présence de l'analyte dans un échantillon biologique s'accompagne d'une diminution de la liaison de l'analyte marqué à la peroxydase aux anticorps, et donc une diminution du signal de chimiluminescence émis. Ce signal

lumineux généré à partir de chacune des régions sur la biopuce est ensuite détecté et quantifié à l'aide d'une caméra numérique embarquée, puis comparé à celui provenant d'un échantillon utilisé comme seuil de positivité (appelé *cut-off*) et analysé sur la même cartouche (Figure 2).

2. PRÉPARATION DE L'ÉCHANTILLON

2.1 Sang

Les échantillons de sang total ou de plasma doivent être centrifugés à 13 000 tr/min (11 000 G) pendant 10 minutes avant la dilution au quart dans le diluant dédié à cet effet. Une centrifugation à 4000 tr/min (1000 G) pendant 20 minutes est aussi envisageable. 200 µL du surnageant peuvent être chargés dans la cartouche et analysés. Les échantillons non analysés immédiatement doivent être conservés à -20 °C jusqu'à analyse.

2.2 Urines

Les urines doivent être centrifugées dans les mêmes conditions que les échantillons sanguins. Aucune dilution n'est par contre requise, les 200 µL d'urines sont directement déposés dans la cartouche. En cas d'analyse différée, les mêmes consignes de conservation s'appliquent (-20 °C).

2.3 Echantillon « seuil »

Des flacons comportant un lyophilisat aux seuils des concentrations considérées comme positives sont fournis pour chaque kit (sang ou urine) et doivent être reconstitués et analysés au même titre que les échantillons biologiques. Le signal obtenu d'un échantillon donné sera comparé au seuil analysé dans les mêmes conditions et lors de chaque analyse.

2.4 Contrôles de qualités

Des contrôles de qualités sanguins et urinaires lyophilisés sont fournis dans chaque kit, accompagnés du tampon de reconstitution correspondant. Le

Tableau I

Provenance des échantillons biologiques analysés

Circonstances de prélèvement	Sang	Urines
- Décès (échantillon <i>post mortem</i>)	48	4
- Conduite sous l'influence de produits stupéfiants	18	1
- Soumission chimique	3	0
- Intoxications médicamenteuses	6	18
- Addiction aux drogues	3	21
- Suivi thérapeutique pharmacologique (STP)	2	0
- Contrôle en milieu professionnel	0	25
- Exploration clinique	0	18

Tableau II

Détection des NPS et d'autres drogues d'abus : par imagerie numérique sur biopuce versus par CL-SM/SM

MultiSTAT +/- : nombre d'échantillons dépistés « positifs » ou « négatifs » par imagerie numérique sur biopuce

CONFIRM +/- : nombre d'échantillons confirmés « positifs » ou « négatifs » par spectrométrie de masse en tandem (CL-SM/SM)

Molécules	Sang			Urine		
	CONFIRM +	CONFIRM -	Concordance (en %)	CONFIRM +	CONFIRM -	Concordance (en %)
Fentanyl			100			100
MultiSTAT+	1	0		3	0	
MultiSTAT-	0	52		0	56	
AB-PINACA			100			100
MultiSTAT+	0	0		0	0	
MultiSTAT-	0	79		0	64	
JWH18			N/A			100
MultiSTAT+	N/A	N/A		0	0	
MultiSTAT+	N/A	N/A		0	64	
UR 144			N/A			100
MultiSTAT+	N/A	N/A		0	0	
MultiSTAT-	N/A	N/A		0	64	
Alpha-PVP			100			85
MultiSTAT+	0	0		4	8	
MultiSTAT-	0	73		0	46	

Tableau II suite et fin

Molécules	Sang			Urine		
	CONFIRM +	CONFIRM -	Concordance (en %)	CONFIRM +	CONFIRM -	Concordance (en %)
AMP						
MultiSTAT+	3	13	79	4	3	92
MultiSTAT-	2	54		2	52	
MAMP						
MultiSTAT+	3	1	99	3	0	97
MultiSTAT-	0	67		2	56	
THC						
MultiSTAT+	15	0	95	27	0	100
MultiSTAT-	4	57		0	39	
BZE/cocaïne						
MultiSTAT+	15	0	100	15	0	98
MultiSTAT-	0	58		1	44	
Opiacés						
MultiSTAT+	25	0	92	22	0	100
MultiSTAT-	6	42		0	40	
Héroïne/6-MAM						
MultiSTAT+	0	0	100	2	0	100
MultiSTAT-	0	73		0	59	
Oxycodone						
MultiSTAT+	1	4	94	3	7	89
MultiSTAT-	0	68		0	52	
Tramadol						
MultiSTAT+	13	0	100	10	6	90
MultiSTAT-	0	50		0	45	
Méthadone						
MultiSTAT+	5	0	100	5	0	100
MultiSTAT-	0	59		0	61	
Buprénorphine						
MultiSTAT+	2	0	97	6	0	100
MultiSTAT-	2	55		0	55	
Phencyclidine						
MultiSTAT+	0	0	100	N/A	N/A	N/A
MultiSTAT-	0	77		N/A	N/A	
Barbituriques						
MultiSTAT+	2	0	100	0	1	97
MultiSTAT-	0	55		0	36	
Benzodiazépines						
MultiSTAT+	30	2	97	21	0	98
MultiSTAT-	0	26		1	40	
Antidépresseurs						
MultiSTAT+	5	7	87	0	3	94
MultiSTAT-	1	50		0	48	
Prégabaline						
MultiSTAT+	3	1	98	N/A	N/A	N/A
MultiSTAT-	0	54		N/A	N/A	

fournisseur recommande de contrôler l'analyseur à un rythme mensuel étant donné que d'autres contrôles sont inclus dans chaque cartouche pour la validation de chaque analyse.

3. ANALYSE

Afin d'évaluer les performances de cette nouvelle méthode, nous avons élaboré le plan expérimental suivant : 161 échantillons biologiques (80 échantillons de sang et 81 échantillons d'urines) prélevés dans différentes circonstances clinique ou médico-légale sont sélectionnés (*Tableau I*). Ces échantillons sont analysés sur l'Evidence MultiStat puis confirmés par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CL-SM/SM), considérée comme la technique de référence (*gold standard*).

Le pourcentage des résultats concordants entre la méthode « BAT » versus CL-SM/SM, ainsi que la sensibilité et la spécificité de cette nouvelle méthode ont été calculés en se basant sur les seuils donnés par le fournisseur puis sur ceux de la technique de référence (CL-SM/SM) :

Pourcentage de concordance (%) = rapport du nombre d'échantillons pour lesquels les résultats des deux techniques sont identiques sur le nombre total d'échantillons analysés.

III - RÉSULTATS

Les résultats des analyses sanguines et urinaires délivrés grâce à la biopuce et le pourcentage de

concordance par rapport aux résultats fournis par la CL-SM/SM sont retranscrits dans le *Tableau II*. Le *Tableau III* résume l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité de la nouvelle méthode au regard des seuils fournis par le constructeur puis de ceux de la technique de référence (CL-SM/SM).

IV - DISCUSSION

Au total, 38 paramètres toxicologiques ont été évalués dans le sang et les urines. Les résultats obtenus avec l'imagerie numérique sont comparables à ceux obtenus avec la méthode de référence, la concordance des deux méthodes étant supérieure ou égale à 90 % pour 34 paramètres parmi les 38 étudiés, soit 89 % des analyses réalisées. La moitié des paramètres étudiés (19/38) présentent un résultat concordant pour tous les échantillons analysés (100 % de concordance).

Le dépistage des nouvelles drogues de synthèse inclut les principales familles de NPS : les **cannabinoides de synthèse (CS)**, de structures différentes (**JWH18**, **AB-PINACA** et **UR-144**) mais mimant tous les effets du cannabis (THC), les **cathinones** de types pyrovalerone avec un anticorps dirigé contre le chef de file « l'α-PVP », les **nouveaux produits de synthèse (NOS)** dérivés du fentanyl et les **benzodiazépines de synthèse** détectées à l'aide des mêmes anticorps anti-benzodiazépines classiques. L'activité croisée des anticorps choisis permet d'identifier des molécules ayant des structures similaires ce qui confère à

Tableau III

Sensibilité et spécificité de la méthode de détection par imagerie numérique sur biopuce évaluées sur la base des seuils de positivité du fournisseur versus les seuils de la CL-SM/SM

Molécules	N	Sensibilité (en %)	Spécificité (en %)	Seuils (ng/mL)	Sensibilité (en %)	Spécificité (en %)	Seuils (ng/mL)
		Selon les seuils du fournisseur			Selon les seuils de la CL-SM/SM		
Fentanyl							
Sang	53	100	100	1	100	100	0,1
Urines	59	100	100	2	100	100	0,1
AB-PINACA							
Sang	79	N/A	100	2	N/A	100	5
Urines	64	N/A	100	2,5	N/A	100	5
JWH18							
Sang	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Urines	64	N/A	100	20	N/A	100	5
UR 144							
Sang	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Urines	64	N/A	100	10	N/A	100	5
Alpha-PVP							
Sang	73	N/A	100	5	N/A	100	5
Urines	58	100	85	5	100	85	5

Tableau III suite et fin

Molécules	N	Sensibilité (en %)	Spécificité (en %)		Sensibilité (en %)	Spécificité (en %)	
		Selon les seuils du fournisseur		Seuils (ng/mL)	Selon les seuils de la CL-SM/SM		Seuils (ng/mL)
AMP							
Sang	73	75	81	50	60	81	10
Urines	61	100	95	200	67	94	10
MAMP							
Sang	71	100	98	50	100	98	10
Urines	61	100	100	200	60	100	10
THC							
Sang	76	100	100	10	79	100	0,1
Urines	66	100	100	20	100	100	0,1
Cocaïne							
Sang	73	100	100	25	100	100	5
Urines	60	100	100	150	94	100	5
Opiacés							
Sang	73	100	100	80	81	100	10
Urines	62	100	100	200	100	100	10
Héroïne							
Sang	73	N/A	100	10	N/A	100	10
Urines	61	100	100	10	100	100	10
Oxycodone							
Sang	73	100	94	10	100	94	10
Urines	62	100	88	50	100	88	10
Tramadol							
Sang	63	100	100	5	100	100	5
Urines	61	100	88	5	100	88	5
Méthadone							
Sang	64	100	100	5	100	100	5
Urines	66	100	100	300	100	100	5
Buprénorphine							
Sang	59	67	100	2	50	100	0,1
Urines	61	100	100	1	100	100	0,1
Phencyclidine							
Sang	77	N/A	100	5	N/A	100	5
Urines	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	5
Barbituriques							
Sang	57	100	100	50	100	100	10
Urines	37	N/A	97	200	N/A	97	10
Benzodiazépines							
Sang	58	100	93	20	100	93	1
Urines	62	100	100	150	95	100	1
Antidépresseurs							
Sang	63	89	100	60	83	88	10
Urines	51	N/A	94	150	N/A	94	10
Prégabaline							
Sang	58	100	98	1000	100	98	100
Urines	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	100

cette méthode un aspect très pratique. Pour les CS, aucun échantillon biologique n'a été dépisté ou confirmé positif à l'une des classes recherchées (n=143). Bien que les cannabinoïdes de synthèse constituent la classe de NPS la plus répandue (1), ce résultat n'est pas surprenant car d'après les données épidémiologiques, leur utilisation reste très limitée en France (10).

L'imagerie numérique sur biopuce a permis d'identifier 4 échantillons urinaires positifs à l' α -PVP. L'analyse par spectrométrie de masse a confirmé l'identité de 5 NPS de structures similaires à la pyrovalerone : l' α -PHP, la 3,4-MDPHP, la N-ethylpentylone, le pentedrone et l'hexedrone. Des réactions croisées au test de l' α -PVP ont été constatées dans les urines en présence de concentrations très élevées (> 2000 ng/mL) de tramadol (n = 5) ou de venlafaxine et/ou de son métabolite, la norvenlafaxine (n = 3). Aucune donnée de littérature n'a été retrouvée concernant ce type d'interférence. L'analyse des structures chimiques de ces 3 composés suggère une similitude structurelle (épitope) reconnue par l'anticorps anti- α -PVP pouvant expliquer ces résultats faussement positifs (Figure 3). Par ailleurs, aucun échantillon sanguin n'a été identifié ou confirmé positif aux cathinones de type « pyrovalerone » (n = 73). Trois dérivés opioïdes (3-fluorofentanyl < 1 ng/mL, ocfentanyl à 284 ng/mL et fentanyl à 3,3 et 4,2 ng/mL) ont été dépistés positifs dans les urines (n = 3). Pour le 3-fluorofentanyl, il s'agit de la première identification de ce composé en Europe. Enfin, l'étizolam, une benzodiazépine de synthèse, a été identifiée puis quantifiée dans un échantillon urinaire à la concentration de 125 ng/mL.

Concernant le dépistage des drogues dites classiques ou conventionnelles, le THC est dépisté par imagerie numérique avec une concordance des résultats par rapport à la CL-SM/SM dans plus de 94 % des échantillons. Néanmoins, des concentrations de THC-COOH (métabolite carboxylé du THC)

inférieures à 7 ng/mL dans 4 échantillons sanguins n'ont pas été détectées car inférieures au seuil de positivité de la nouvelle méthode (20 ng/mL). La benzoylecgonine (BZE), principal métabolite de la cocaïne, a été détectée dans 30 échantillons avec une concordance des résultats supérieure à 98 %. Seul un échantillon d'urines comportant une concentration de BZE (18 ng/mL) inférieure au seuil de positivité (150 ng/mL) n'a pas été détectée. Tous les échantillons urinaires positifs aux opiacés ont été correctement identifiés par la méthode BAT (n = 62), et 6 prélèvements de sang en dessous du seuil de positivité (80 ng/mL) n'ont pas été détectés (sensibilité : 81 %). La 6-MAM (6-monoacétylmorphine), un métabolite spécifique de l'héroïne a été détecté et confirmé dans 2 échantillons urinaires. L'oxycodone, un analgésique opioïde puissant et souvent détourné, a été identifié dans 4 prélèvements (1 de sang, 3 d'urines) avec 4 faux positifs (FP) dans le sang (spécificité : 94 %) et 7 FP dans les urines (spécificité : 88), dus à la présence confirmée d'autres opiacés interférant avec le test. La recherche de méthamphétamine ou de la MDMA (*ecstasy*) a révélé des résultats concordants dans plus de 97 % des échantillons. Deux urines positives à ces deux molécules avec des concentrations inférieures à 200 ng/mL (seuil) n'ont pas été détectées par la méthode BAT. Le dépistage de l'amphétamine dans le sang présente une similarité des résultats à 79 % par rapport à la spectrométrie de masse. Ce chiffre plus faible que ceux obtenus avec les autres tests peut s'expliquer par le fait que l'amphétamine présente de multiples interférences, notamment quand il s'agit du sang prélevé *post mortem* où la présence d'amines putréfactives de type phénylamine, et donc de structures similaires à l'amphétamine, peut engendrer des résultats faussement positifs (11, 12). C'est le cas dans notre étude où 12 des 13 résultats rendus faussement positifs à l'amphétamine dans le sang (92 %) proviennent d'un prélèvement *post*

Figure 3

Similitude structurelle à l'origine probable des réactions croisées entre l' α -PVP, le tramadol et la venlafaxine au niveau des sites de liaison à l'anticorps anti- α -PVP



mortem (décès) et sont tous contrôlés négatifs à l'amphétamine par spectrométrie de masse.

Le dépistage d'autres médicaments psychotropes était satisfaisant et concordant avec la spectrométrie de masse dans plus de 87 % des cas.

Les couples sensibilité/spécificité de la nouvelle méthode montrent des résultats satisfaisants pour l'ensemble des paramètres étudiés quels que soient les seuils utilisés (*Tableau III*).

V - CONCLUSION

Les résultats de dépistage des drogues par imagerie numérique sur biopuce, qui est à la fois une méthode

simple d'utilisation et complètement automatisée, sont prometteurs et permettent de répondre à des situations cliniques ou médico-légales très diverses, particulièrement en toxicologie d'urgence. L'emploi de ce type d'approche analytique pourrait permettre d'améliorer la qualité de la prise en charge médicale quand il s'agit d'une cause toxique, notamment aux nouveaux produits de synthèse, plus fréquents actuellement et indétectables par les tests de dépistages classiques. Cette méthode trouve aussi son intérêt en toxicologie médico-légale afin d'orienter l'analyse en cas de positivité à l'une des drogues, ou d'épargner des analyses spécialisées par spectrométrie de masse souvent longues et coûteuses sur des échantillons négatifs. ■

RÉFÉRENCES

(1) EMCDDA, 2018, European Drug Report 2018: Trends and Developments, EMCDDA, http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2018_en (consulté le 11/04/2019)

(2) UNODC, <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Groups/GroupDashboard?testType=NPS>, (Consulté le 11/04/2019)

(3) ALVAREZ JC, FABRESSE N, LARABI IA, Prevalence and surveillance of synthetic cathinones use by hair analysis: an update review, *Curr Pharm Des*, 2017; 23(36):5487-5495

(4) KHALED SM, HUGHES E, BRESSINGTON D *et al.*, The prevalence of novel psychoactive substances (NPS) use in non-clinical populations: a systematic review protocol, *Syst Rev*, 2016; 5(1):195

(5) ABE E, RICARD F, DARROUZAIN F, ALVAREZ JC, An automated method for measurement of methoxetamine in human plasma by use of turbulent flow on-line extraction coupled with liquid chromatography and mass spectrometric detection, *Anal Bioanal Chem*, 2013; 405(1):239-245

(6) FABRESSE N, LARABI IA, STRATTON T *et al.*, Development of a sensitive untargeted liquid chromatography-high resolution mass spectrometry screening devoted to hair analysis through a shared MS2 spectra database: A step toward early detection of new psychoactive substances, *Drug Test Anal*, 2018; doi: 10.1002/dta.2535

(7) ALVAREZ JC, ETTING I, ABE E, VILLA A, FABRESSE N, Identification and quantification of 4-methylethcathinone (4-MEC) and 3,4-methylenedioxypropylone (MDPV) in hair by LC-MS/MS after chronic administration, *Forensic Sci Int*, 2017; 270:39-45

(8) LARABI IA, MARTIN M, ETTING I, PENOT P, FABRESSE N, ALVAREZ JC, Drug-facilitated sexual assault (DFSA) involving 4-methylethcathinone (4-MEC), 3,4-Methylenedioxypropylone (MDPV), and doxylamine highlighted by hair analysis, *Drug Test Anal*, 2018; doi: 10.1002/dta.2377

(9) <http://www.randox.com/wp-content/uploads/delightful-downloads/2015/10/LT313.pdf> (consulté le 11/04/19)

(10) LARABI IA, ETTING I, KNAPP A *et al.*, Prévalence des NPS en Île-de-France évaluée par l'analyse des cheveux : évolution sur 5 ans, *Toxicologie Analytique et Clinique*, 2017; 29(2):S23-S24

(11) APOLLONIO LG, WHITTALL IR, PIANCA DJ, KYD JM, MAHER WA, Matrix effect and cross-reactivity of select amphetamine-type substances, designer analogues, and putrefactive amines using the Bio-Quant direct ELISA presumptive assays for amphetamine and methamphetamine, *J Anal Toxicol*, 2007; 31(4):208-213

(12) KUPIEC T, DECICCO L, SPIEHLER V, SNEED G, KEMP P, Choice of an ELISA assay for screening postmortem blood for amphetamine and/or methamphetamine, *J Anal Toxicol*, 2002; 26(7):513-518

Alice AMELINE^{1*}, Nadia ARBOUCHE¹, Pascal KINTZ¹

Un nouveau phénomène basé sur l'usage de drogues de synthèse lors de l'activité sexuelle : le Chemsex

RÉSUMÉ

Le Chemsex désigne le fait de consommer des produits psychotropes pendant des activités sexuelles pour les rendre plus intenses, plus longues et faciliter la désinhibition des partenaires. Ce terme anglais provient de la contraction de « chemical » et « sex ». Depuis quelques années, l'augmentation de cette pratique a été observée, notamment dans la population des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH). Le GHB ou la GBL, les cathinones de synthèse (de type méphédronne, 4-MEC ou encore 3-MMC) ainsi que la cocaïne et les médicaments de la performance sexuelle (sildénafil et analogues) sont les substances les plus souvent utilisées lors de cette pratique. Cet article retrace le cas d'un décès d'origine toxique dans un contexte de Chemsex qui permettra d'illustrer le phénomène. Ce décès fait suite à une poly-intoxication (concentration sanguine) associant alcool éthylique (0,58 g/L), GHB (172 mg/L) et 4-méthyléthylcathinone (507 ng/mL). Au regard du résultat négatif de l'analyse des cheveux, il pourrait s'agir d'une primo-exposition à ces substances. Plusieurs études décrites dans la littérature permettent de faire un état des lieux de la situation du Chemsex en France et ainsi d'alerter les instances de santé publique et d'appuyer les programmes de réduction des risques et de prise en charge.

MOTS-CLÉS

Chemsex - Polyconsommation - HSH - 4-MEC - GHB - Alcool éthylique

Chemsex: a booming phenomenon based on the use of NPS during sexual activity

SUMMARY

Chemsex refers the use of psychotropic drugs during sexual activities to make them more intense, longer and to facilitate relaxation between the participants. This English term comes from the contraction of «chemical» and «sex». Over the past few years, the increase of this practice was observed, in particular in the population of men who have sex with men (MSM). GHB/GBL, synthetic cathinones (mephedrone, 4-MEC and 3-MMC), in addition to narcotics and usual drugs are the substances most frequency used. In order to explain this phenomenon, this article report a case of toxic death, in a context of Chemsex, due to poly-intoxication involving ethyl alcohol, GHB and 4-MEC. Peripheral blood analysis showed a potentially lethal concentration of 4-MEC at 507 ng/mL, the presence of GHB at 172 mg/L, a highly toxic concentration, and ethyl alcohol at 0.58 g/L. According to the negative result of the capillary analysis, it could be a first exposure to these substances. Several studies published in the medical literature make it possible to make an inventory of the situation of Chemsex in France and thus to alert the public health authorities. This allows supporting the programs of reduction of the risks and assumption of responsibility.

KEYWORDS

Chemsex - Poly-drug consumption - MSM - 4-MEC - GHB - Ethyl alcohol

¹ Institut de médecine légale, 11 rue Humann, 67000 Strasbourg, France

*Pour correspondance : ameline.alice@gmail.com

I - INTRODUCTION

L'utilisation de substances psychotropes licites ou illicites à des fins sexuelles n'est pas un phénomène nouveau. Depuis une dizaine d'années on observe une augmentation de cette pratique, notamment dans la population des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH). Le Chemsex désigne le fait de consommer des produits psychotropes pendant des activités sexuelles pour les rendre plus longues, plus intenses et faciliter la désinhibition des partenaires (1). Ce terme anglais provient de la culture gay anglo-saxonne et de la contraction de « chemical » et « sex ». En France, comme dans d'autres pays d'Europe, cette tendance a entraîné l'émergence de nouvelles modalités de rencontres, telles que les sites internet et les applications mobiles géolocalisées, et a favorisé la

consommation de nouveaux produits, notamment les nouveaux produits de synthèse (NPS) (2). L'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) et la gamma-butyrolactone (GBL), les cathinones - tels que la méphédronne (4-MMC), la 4-méthyléthylcathinone (4-MEC), la 3-méthylméthcathinone (3-MMC), etc. -, la cocaïne, les médicaments de la performance sexuelle - sildénafil (Viagra®), tadalafil (Cialis®), etc. - et plus rarement la kétamine et la méthamphétamine, sont les substances les plus fréquemment associées à cette pratique.

Alors que le GHB était la substance la plus répandue jusqu'à présent, elle a largement été remplacée par la GBL, puisque cette dernière est moins chère et plus facilement disponible (3). Les cathinones sont fréquemment utilisées puisqu'elles sont très facilement accessibles sur Internet, peu onéreuses (entre 10 et 20 euros le gramme), et possèdent des caractéristiques proches de celles de l'amphétamine. Très souvent, plusieurs substances sont

consommées simultanément. Cette association de produits stimulants a pour effet de provoquer des sensations d'euphorie et d'augmenter l'excitation et l'endurance sexuelle. Sur le plan des effets secondaires, la poly-consommation peut causer à court terme des nausées, des vomissements, des troubles du rythme cardiaque, des vertiges, voire une perte de connaissance (4). A long terme, un risque d'addiction peut être observé. En cas de surdosage, l'intoxication aiguë peut entraîner la mort (2). Cet article présente un cas fatal de Chemsex qui sert de base à la présentation du phénomène.

II - CAS CLINIQUE

Le corps sans vie d'un homme âgé de 31 ans, vêtu uniquement d'un string, a été découvert au domicile d'un de ses amis. Les manœuvres de réanimation, entreprises par son ami, seraient restées vaines. Des stupéfiants (4-MEC et GHB), du matériel pour sniffer, des bouteilles d'alcools et des sextoys ont été découverts sur les lieux. Les opérations de scanner et d'autopsie médico-légale ont permis de mettre en évidence, d'une part, une absence de lésion traumatique suspecte évocatrice de l'intervention d'un tiers ou de nature à expliquer le décès, et d'autre part, un syndrome asphyxique et une congestion multiviscérale marqués, non spécifiques d'une cause de décès.

A l'issue de ces opérations, la cause exacte du décès n'a pu être clairement établie. En vue d'investigations toxicologiques, le médecin légiste a effectué des prélèvements de sang cardiaque, de sang périphérique, de contenu gastrique, d'urine, de bile et de cheveux. Les échantillons ont été stockés à + 4 °C jusqu'aux analyses, à l'exclusion des cheveux, conservés à température ambiante.

III - ANALYSES TOXICOLOGIQUES ET RÉSULTATS

Les analyses ont été réalisées dans le cadre de l'expertise toxicologique de référence, en utilisant les méthodes validées du laboratoire (5-6).

Le dosage de l'éthanol dans le sang périphérique a révélé une alcoolémie à 0,58 g/L. Ce résultat confirme une consommation d'alcool peu de temps avant le décès. L'analyse des solvants et des substances volatiles dans les urines n'a pas révélé de xénobiotique autre que l'éthanol. Le dosage de la carboxyhémoglobine a donné une valeur de 6,4 % qui est comprise dans la limite des valeurs normales. Le GHB sanguin était à concentration toxique, soit 172 mg/L (7), bien supérieure aux concentrations endogènes (7-8).

La recherche exhaustive des médicaments inscrits à la Pharmacopée française, des stupéfiants usuels, des NPS et des produits de substitution a permis de caractériser un usage de 4-MEC, un analogue de synthèse de la cathinone. La présence de 4-MEC a été confirmée par la méthode spécifique d'identification (chromatographie liquide couplée à

la spectrométrie de masse en tandem) de ce composé. Dans le sang périphérique, la concentration était de 507 ng/mL. Cette concentration est potentiellement létale (9), mais ne reflète pas la concentration réelle au moment du décès. En effet, comme cela a déjà été décrit pour la méphédronne (4-MMC), la 4-MEC est un composé instable qui se dégrade spontanément dans le temps, même dans des prélèvements conservés au réfrigérateur. La 4-MEC peut devenir indétectable dans le sang total après 14 jours (10-11). Ainsi, la concentration mesurée dans cette expertise représente une valeur minimale d'exposition à la 4-MEC, les analyses ayant été réalisées environ 4 semaines après l'autopsie.

L'analyse des cheveux, de couleur noire et d'une longueur d'environ 1 cm, n'a pas permis de mettre en évidence la 4-MEC. L'absence de 4-MEC dans les cheveux montre l'absence de consommation dans le mois qui précède le décès et peut être en faveur d'une primo-exposition à la molécule lors de la soirée entre amis.

IV - DISCUSSION

Compte tenu des résultats toxicologiques, des observations lors de l'autopsie, des produits retrouvés à proximité du corps et du contexte de Chemsex, le médecin légiste a conclu que « le décès de Monsieur X. est d'origine toxique, secondaire à une poly-intoxication associant alcool éthylique, GHB et 4-MEC, vraisemblablement dans un contexte de Chemsex ».

Pour les auteurs, ce cas est intéressant puisqu'il souligne une pratique émergente et dangereuse, alors même que le phénomène de Chemsex se banalise. Il ne s'agit plus d'une situation marginale, comme en atteste l'augmentation des cas de décès.

Les données de prévalence des pratiques de Chemsex demeurent néanmoins faibles (2). Le Centre d'addictovigilance de Paris a récemment analysé tous les cas de Chemsex extraits des bases de données NotS, DRAMES et soumission chimique, entre janvier 2008 et août 2018 (12). Une comparaison des données avant et après l'année 2014 a été réalisée afin d'établir l'évolution de cette pratique. Selon les données, 235 cas de Chemsex dont 24 décès (10,2 %) ont été collectés et analysés. Il s'agit exclusivement d'hommes, âgés de 28 à 50 ans. Une augmentation significative du nombre de cas a été observée au fil des ans (1 cas en 2008, contre 50 au cours des 8 premiers mois de l'année 2017), avec une diffusion à l'ensemble des régions de France et une extension à toutes les tranches d'âge. 345 substances psychoactives ont été recensées et concernent principalement des dérivés de la cathinone, en perpétuelle évolution. En 2014, la méphédronne, la naphyrone (NRG-3), la 4-MEC et la méthylènedioxypropylvalérone (MDPV) étaient les substances les plus retrouvées. Une poly-consommation est retrouvée dans 64 % des cas, principalement en association avec le GHB (dans 19 % des cas). En parallèle de cette étude, le Centre d'addictovigilance a également développé

un programme d'analyse des produits consommés par les pratiquants de Chemsex. De janvier 2016 à décembre 2017, 66 échantillons ont été collectés, ainsi que 39 questionnaires remplis de façon anonyme. Les échantillons sont principalement des NPS psychostimulants de type cathinones de synthèse - alpha-pyrrolidinopentiophenone (alpha-PVP), 4-fluoro-alpha-pyrrolidinopentiophenone (4F-PVP), 3-MMC, 4-MEC, etc. - et amphétamines de synthèse - 2-fluoro-méthamphétamine (2-FMA), méthamphétamine, 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine (MDMA), 3-fluorophenmetrazine (3-FPM), 3,4-dichlorométhylphenidate (3,4-CTMP) et bk-4-Bromo-2,5-diméthoxyphenethylamine (BK-2CB). 88 % des résultats sont en adéquation avec les substances annoncées dans les questionnaires. Concernant la quantité de principe actif, une très grande variabilité a été observée, ce qui tend à favoriser le risque de surdosage. Par exemple, sur les 18 échantillons de 4-MEC collectés, la pureté médiane était de 70 %, variant entre 13 % et 100 %, rendant la consommation très aléatoire.

Une autre étude, menée par le service de Pharmacologie-Toxicologie du CHU de Garches, a mesuré la proportion de consommation de substances contrôlées dans la population HSH par analyse capillaire, au décours de l'étude ANRS Ipergay (13). Quinze NPS ont été identifiés chez 27 sujets, soit 39 % de prévalence. La 4-MEC a été identifiée 11 fois et arrive en deuxième position par ordre de fréquence. Aucun cas de consommation de NPS seule n'a été observé; les NPS étaient associées à la cocaïne dans 25 cas (93 %), à la MDMA dans

20 cas (74 %) et à la kétamine dans 19 cas sur les 27 cas positifs (70 %).

V - CONCLUSION

Alors que les produits psychotropes sont utilisés de longue date en contexte sexuel, l'usage des nouvelles substances psychoactives (NPS) par des homosexuels masculins semble se développer ces dernières années. Une augmentation des cas de décès liés au phénomène Chemsex est rapportée dans la littérature, essentiellement à l'étranger, mais aussi en France, en général sous forme d'études épidémiologiques. Une revue complète de la littérature a été récemment publiée sur ce sujet (14). Comme le démontre le cas décrit, la polyconsommation peut avoir des conséquences dramatiques. Une première consommation de 4-MEC peut être fatale, en association avec du GHB et de l'alcool éthylique. Dans ce type de cas, l'autopsie n'apporte pas d'élément spécifique permettant de conclure à la cause exacte du décès et c'est l'analyse toxicologique qui devient prépondérante. Les instances de santé publique et les professionnels en contact avec des HSH doivent rester vigilants et développer des programmes de réduction des risques et de prise en charge. ■

CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

- (1) EDMUNDSON C, HEINSBROEK E, GLASS R, HOPE V, MOHAMMED H, WHITE M, DESAI M, Sexualised drug use in the United Kingdom (UK): a review of the literature, *Int J Drug Policy*, 2018; 55:131-148
- (2) «Chemsex, Slam. Renouveau des usages de drogues en contextes sexuels parmi les HSH» MILHET M, NEFAU T, Observatoire français des drogues et des toxicomanies, 2017; 32 pages, disponible sur le site de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies <http://www.ofdt.fr>
- (3) BUSARDO FP, GOTTARDI M, TINI A, MINUTILLO A, MARINELLI E, ZAAMI S, Replacing GHB with GBL in recreational settings: a new trend in chemsex, *Curr Drug Metab*, 2018; doi: 10.2174/1389200219666180925090834
- (4) KARILA L, MEGARBANE B, COTTENCIN O, LEJOYEUX M, Synthetic cathinones: a new public health problem, *Curr Neuropsychopharmacol*, 2015; 13:12-20
- (5) KINTZ P, AMELINE A, WALCH A, FARRUGIA A, RAUL JS, Murdered while under the influence of 3-MeO-PCP, *Int J Legal Med*, 2018; doi: 10.1007/s00414-018-1901-x
- (6) AMELINE A, DUMESTRE-TOULET V, RAUL JS, KINTZ P, Determination of a threshold fatal 3-MMC concentration in human: mission impossible, *Psychopharmacology*, 2018; doi: 10.1007/s00213-018-4941-5
- (7) BUSARDO FP, JONES AW, GHB pharmacology and toxicology: acute intoxication, concentrations in blood and urine in forensic cases and treatment of the withdrawal syndrome, *Curr Neuropsychopharmacol*, 2015; 13:47-70
- (8) THOMSEN R, RASMUSSEN BS, JOHANSEN SS, LINNET K, Postmortem concentrations of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in peripheral blood and brain tissue - Differentiating between postmortem formation and antemortem intake, *Forensic Sci Int*, 2017; 272:154-158
- (9) SMITH PR, COLE R, HAMILTON S, WEST K, MORLEY SR, MASKELL PD, Reporting two fatalities associated with the use of 4-methylethcathinone (4-MEC) and a review of the literature, *J Anal Toxicol*, 2016; 40:553-560
- (10) JAMEY C, KINTZ P, MARTRILLE L, RAUL JS, Fatal combination with 3-methylmethcathinone (3-MMC) and gamma-hydroxybutyrate (GHB), *J Anal Toxicol*, 2016; 40:546-552
- (11) SOH YN, ELLIOTT S, An investigation of the stability of emerging new psychoactive substances, *Drug Test Anal*, 2014; 6:696-704
- (12) BATISSE A, PEYRIERE H, CAZANAVE C, DONNADIEU-RIGOLE H, «Chemsex», consommation en contexte sexuel: quelles substances? Quelle prévention? Données du réseau français d'addictovigilance, 10^e atelier de pharmacodépendance et addictovigilance, *Thérapie*, 2018, 73:559
- (13) ALVAREZ JC, BAUER R, ROUX P, CAPITANT C, MOLINA JM, PIALOUX G, ETTING I, LARABI IA, FABRESSE N, CHAS J, Consommation de drogues identifiées par analyse capillaire parmi les HSH lors de l'étude ANRS Ipergay: relation avec les pratiques à risque, *Toxicol Anal Clin*, 2018; 30(supl.):S45-46
- (14) TOMKINS A, GEORGE R, KLINER M, Sexualised drug taking among men who have sex with men: a systematic review, *Perspect Public Health*, 2018; doi: 10.1177/1757913918778872

Adeline KNAPP-GISCLON^{1*}, Nicolas FABRESSE^{1,2}, Ingrid FUSS-OHLEN³, Pamela DUGUES¹, Marie MARTIN¹,
Islam Amine LARABI^{1,2}, Isabelle ETTING¹, Charlotte MAYER¹, Jean-Claude ALVAREZ^{1,2}

Opiacés à fortes concentrations dans les urines : et si c'était les graines de pavot ?

RÉSUMÉ

Lors de contrôles urinaires réguliers de médecine du travail pour des personnes occupant des postes à risque, nous avons observé de nombreux résultats positifs aux opiacés avec présence de morphine et de codéine. Certaines personnes testées affirmaient ne pas prendre d'opiacés, mais la notion de consommation de sandwich aux graines de pavot revenait régulièrement. Nous avons donc décidé de mener une étude afin d'évaluer la teneur en opiacés des sandwiches aux graines de pavot commercialisés dans certaines boulangeries ainsi que les concentrations urinaires et salivaires observées après consommation de ces produits. L'ensemble des analyses réalisé par chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem (CL-SM/SM), a permis de mettre en évidence la contamination de graines de pavot par des concentrations importantes de morphine et de codéine.

MOTS-CLÉS

Graines de pavot - Pain - CL-SM/SM - Morphine - Thébaïne

Opiates with high concentrations in the urine: what if it was poppy seeds?

SUMMARY

During regular occupational health check-ups for people in high-risk positions, we have seen many positive opioid results with presence of morphine and codeine. The people tested claimed they did not take opiates, but the notion of poppy seed sandwich consumption came back frequently. We therefore decided to carry out a study to evaluate the opiates content of poppy seed sandwiches marketed in certain bakeries as well as the urinary and salivary concentrations observed after consumption of these products. All the analyzes were carried out by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and revealed the contamination of poppy seeds by significant concentrations of morphine and codeine.

KEYWORDS

Poppy seeds - Bread - LC-MS/MS - Morphine - Thebaine

¹ Laboratoire de Pharmacologie - Toxicologie, Centre Hospitalier Universitaire Raymond Poincaré, AP-HP - 104 boulevard Raymond Poincaré - 92380 - Garches

² Plateforme de Spectrométrie de Masse MassSpecLab, INSERM UMR 1173, UFR des Sciences de la Santé Simone Veil, Université Versailles Saint-Quentin - 2 avenue de la source de la Bièvre - 78180 Montigny le Bretonneux

³ Laboratoire de Biologie Médicale SNCF - 114 rue de Maubeuge - 75010 Paris

*Pour correspondance : Dr Adeline KNAPP - Tél. : +33 (0)1 47 10 79 79 - Fax : +33 (0)1 47 10 79 23 - Email : adeline.knapp@aphp.fr

I - INTRODUCTION

Le pavot à opium, *Papaver somniferum* L. contient de nombreux alcaloïdes dont la morphine, la codéine, la thébaïne, la papavérine, la noscapine ou la laudanosine. Parmi ces alcaloïdes, seules la morphine et la codéine présentent des propriétés psychoactives. La papavérine est utilisée pour ses propriétés spasmolytiques, musculotropes et vasodilatatrices, la noscapine pour ses propriétés antitussives et la thébaïne est utilisée comme précurseur pour la synthèse d'antalgiques opiacés semi-synthétiques comme la buprénorphine, l'oxycodone et la naltrexone (1, 2). Aujourd'hui, malgré la possibilité de synthétiser de la morphine, *Papaver somniferum* L. reste la première source de production de morphine en raison d'un coût beaucoup plus faible. Les alcaloïdes sont surtout abondants dans le latex ou opium ainsi que dans la paille de pavot (morphine, codéine et thébaïne). L'utilisation du pavot ne se limite pas aux propriétés pharmacologiques de ses alcaloïdes, et l'emploi des graines de pavot en cuisine est très répandu. Les graines de pavot (Figure 1) sont très appréciées en boulangerie pour leurs propriétés gustatives et décoratives.

Ces graines ne contiennent en principe pas d'alcaloïdes. Cependant, lors de la récolte des graines, il est possible que ces dernières subissent une contamination par la paille et/ou le latex.

L'Agence Européenne de Sécurité des Aliments (*European Food Safety Authority*, ou EFSA) a publié en 2011 un rapport évaluant la teneur en alcaloïdes des graines de pavot et différentes techniques permettant de les décontaminer (3). La « concentration de morphine la plus faible pouvant être responsable d'effet » (*lowest-observed-effect-level*, ou LOEL) chez l'homme retenue dans ce rapport était de 30 µg/kg de poids corporel chez un sujet adulte, soit environ 2 mg de morphine pour un sujet de 70 kg. En prenant un facteur 3 d'incertitude, le rapport préconise que la quantité de morphine à ne pas dépasser dans les graines de pavot devrait être de 10 µg de morphine par kg de poids corporel du sujet ingérant ces graines. Cependant, il n'existe aucune législation européenne ou française fixant la teneur en alcaloïdes à ne pas dépasser pour les graines de pavot utilisées à des fins alimentaires.

La contamination des graines de pavot par la morphine et la codéine est bien documentée (4). Elle a donné lieu à la « *poppy seed defense* ». Dans les années 90, la *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* (SAMHSA) aux Etats-Unis a même proposé d'augmenter le seuil de positivité de 300 ng/mL à 2000 ng/mL lors des dépistages urinaires aux opiacés sur les lieux de travail pour éviter ce problème, et de rajouter la présence de 6-monoacétylmorphine à plus de 10 ng/mL pour caractériser une prise d'héroïne (5).

Dans le cas présent, lors de contrôles urinaires de routine dans un cadre de médecine du travail, plusieurs personnes ont été dépistées positives aux opiacés avec présence de concentrations importantes de morphine et des concentrations plus faibles de codéine. Ces résultats pouvaient faire évoquer une prise de morphine associée à de la codéine mais également une prise d'héroïne. En effet, lors d'une prise d'héroïne, qui est en fait de la diacétylmorphine, on retrouve dans les urines le métabolite terminal, la morphine, à forte concentration, ainsi que de la codéine à plus faible concentration qui provient de l'impureté de synthèse toujours présente dans la poudre d'héroïne, l'acétylcodéine. Il existe un métabolite intermédiaire, la 6-monoacétylmorphine, spécifique d'une prise d'héroïne, mais que l'on ne retrouve dans les urines que durant les 12 heures suivant la consommation. Les personnes concernées ont nié toute consommation d'opiacés et certaines ont déclaré avoir ingérées récemment des sandwichs aux graines de pavot. Une étude a donc été menée afin de vérifier la quantité réelle d'alcaloïdes présente sur ces sandwichs et de confirmer ou non la possibilité de positiver les tests urinaires mais également les tests salivaires pour la recherche d'opiacés après consommation de tels sandwichs.

II - MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. CONSTRUCTION DE L'ÉTUDE

Dans un premier temps, une analyse qualitative et quantitative a été réalisée par chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem (CL-SM/SM) sur les graines de pavot prélevées sur une baguette achetée auprès du fournisseur identifié par le personnel de l'entreprise. Puis neuf sujets adultes volontaires parmi le personnel du laboratoire ont ingéré un sandwich aux graines de pavot, correspondant

Figure 1
Graines de *Papaver somniferum* L.



approximativement à une demi-baguette. Des prélèvements de salive ont été réalisés à partir de 30 min et jusqu'à 10 h après ingestion du sandwich. Les prélèvements ont été réalisés avec des écouvillons FLOQSwabs™ (Copan, Italie) utilisés par les forces de l'ordre en France pour la confirmation du dépistage salivaire des stupéfiants. Un sujet n'a pas participé au recueil de salive. Des prélèvements d'urine ont également été réalisés jusqu'à 48 h après ingestion du sandwich chez les 9 participants.

2. ANALYSE DES GRAINES DE PAVOT

Une prise d'essai de 50 mg de graines a été mise en solution dans 50 mL de méthanol et laissée aux ultra-sons pendant 4 h puis analysée par CL-SM/SM.

3. ANALYSE DES URINES

3.1 Dépistage immunochimique dans l'urine

Un dépistage urinaire a été réalisé chez 5 sujets. L'analyse a été effectuée sur un automate d'immuno-analyse Dimension® EXL™ (Siemens, Allemagne) avec le réactif Flex® OPI (Siemens, Allemagne). Le seuil de positivité est fixé à 300 ng/mL.

3.2 Confirmation et quantification en spectrométrie de masse dans l'urine

L'analyse est réalisée sur CL-SM/SM après dilution de l'échantillon urinaire et ajout d'étalon interne deutéré. Les molécules recherchées et quantifiées sont la morphine, la morphine- β -glucuronide, la codéine, la codéine- β -glucuronide, la noscapine, la papavérine, la laudanoline et la thébaine. La limite de quantification est de 5 ng/mL avec une gamme linéaire jusqu'à 5000 ng/mL. La morphine totale a été déterminée par cumul de la morphine- β -glucuronide et de la morphine libre en prenant en compte les ratios molaires des deux molécules. De même, la codéine totale a été déterminée par cumul de la codéine- β -glucuronide et de la codéine libre.

4. RECHERCHE SALIVAIRE

Les écouvillons sont déchargés dans 2 mL de tampon Quantisal® (Immunalysis, USA) en présence d'un mélange d'étalons internes deutérés. Une extraction sur phase solide est ensuite réalisée et les extraits sont analysés sur un système CL-SM/SM. Il s'agit d'une méthode uniquement qualitative. La limite de détection est de 1 ng/mL.

III - RÉSULTATS

1. ANALYSE DES GRAINES DE PAVOT

Un sandwich contient approximativement 7,5 g de graines de pavot. L'analyse des graines a montré la présence de morphine, codéine, thébaine, laudanoline et noscapine (Figure 2). Il n'a pas été retrouvé de papavérine. Les concentrations sont indiquées dans le Tableau I.

2. ANALYSE DES URINES

2.1 Dépistage immunochimique dans l'urine

L'ensemble des sujets a été dépisté positif après avoir consommé un sandwich aux graines de pavot. La durée de la positivité du dépistage est variable selon les sujets, la moyenne est présentée sur la Figure 3.

2.2 Confirmation en spectrométrie de masse dans l'urine

Les concentrations moyennes d'alcaloïdes observées dans l'urine après ingestion d'un sandwich sont présentées dans le Tableau II. La papavérine et la noscapine n'ont pas été détectées dans les urines (limite de détection de 1 ng/mL).

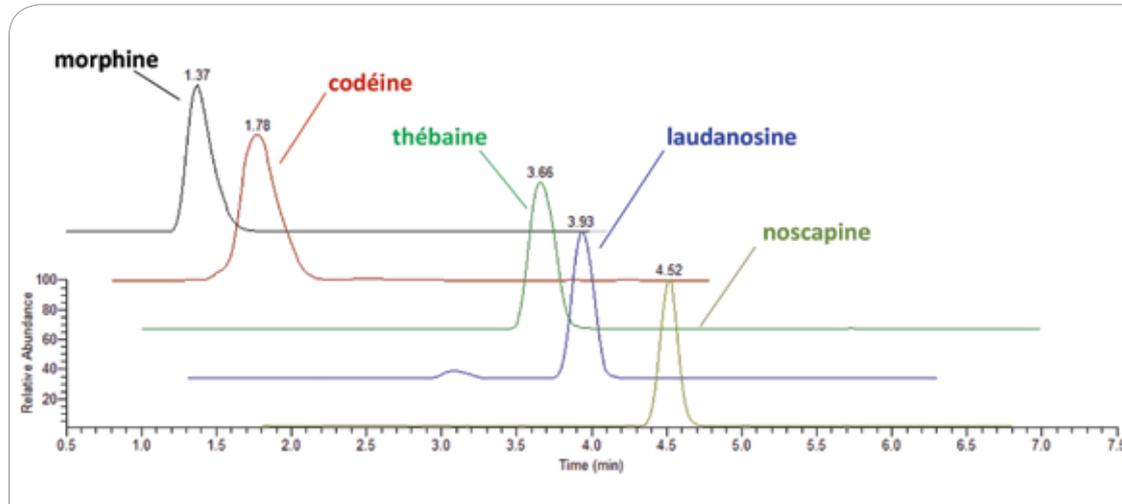


Figure 2

Chromatogramme des graines de pavot

Tableau I

Concentrations en alcaloïdes retrouvées dans les graines de pavot et les sandwiches (ND : non détecté)

Alcaloïde	Concentration dans les graines (mg/kg graines)	Quantité évaluée sur un sandwich (mg)
Morphine	530	4,0
Codéine	80	0,60
Thébaine	300	2,25
Laudanosine	10	0,07
Noscapine	< 10	< 0,07
Papavérine	ND	ND

Figure 3

Durée moyenne de positivité du dépistage immunochimique aux opiacés dans les urines (seuil de positivité de 300 ng/mL)

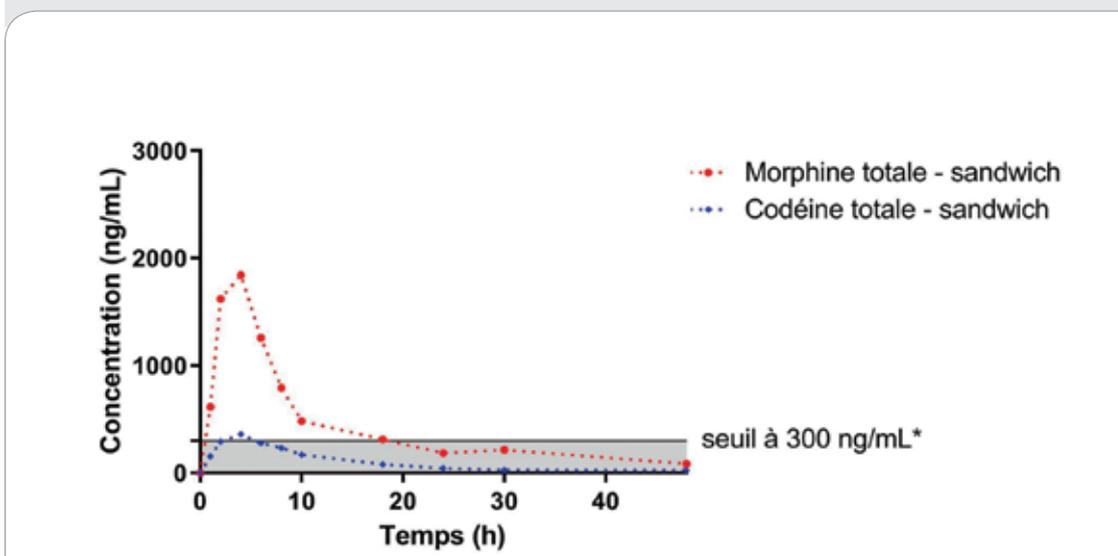


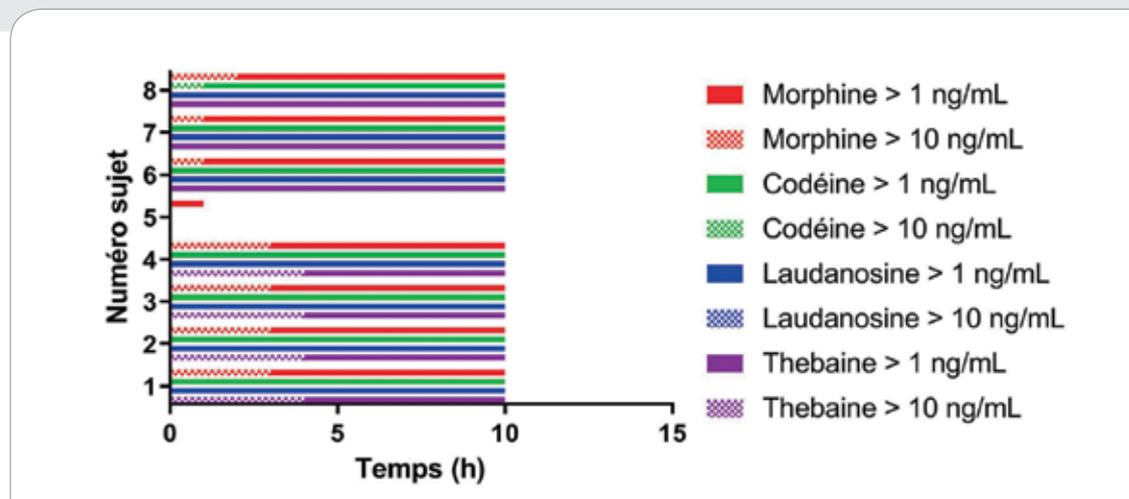
Tableau II

Concentrations urinaires en alcaloïdes après ingestion d'un sandwich aux graines de pavot en ng/mL : moyenne, écart-type, valeur minimale-valeur maximale – Papavérine et noscapine non détectées (ND)

Temps (h)	Morphine totale	Codéine totale	Thébaïne	Laudanosine
1	617 ± 715 (91-2763)	156 ± 196 (13-548)	18 ± 18 (<5-36)	<5
2	1620 ± 1273 (67-5844)	295 ± 221 (25-876)	35 ± 28 (<5-97)	6 ± 1 (<5-8)
4	1843 ± 1507 (86-5269)	361 ± 285 (29-954)	30 ± 22 (<5-65)	8 ± 1 (<5-9)
6	1259 ± 993 (30-3663)	278 ± 227 (21-697)	48 ± 44 (<5-202)	20 ± 0 (<5-20)
8	794 ± 589 (35-2280)	234 ± 147 (<5-474)	44 ± 25 (<5-101)	7 ± 0 (<5-7)
10	484 ± 354 (48-1071)	171 ± 106 (<5-404)	46 ± 53 (<5-204)	12 ± 0 (<5-12)
18	313 ± 196 (15-667)	81 ± 34 (<5-138)	26 ± 19 (<5-61)	<5
24	187 ± 107 (<5-405)	43 ± 17 (<5-73)	10 ± 10 (<5-35)	<5
30	215 ± 101 (<5-367)	29 ± 6 (<5-37)	24 ± 2 (<5-26)	<5
48	86 ± 29 (<5-129)	26 ± 14 (<5-40)	<5	ND

Figure 4

Durée de positivité salivaire des opiacés, en fonction du seuil de détection de notre méthode (1 ng/mL) pour chacun des 4 alcaloïdes recherchés. Papavérine et noscapine non détectées.



3. ANALYSES SALIVAIRES

La durée de positivité des échantillons aux seuils de 1 ng/mL et 10 ng/mL pour les 4 alcaloïdes testés est présentée en Figure 4. Les différents alcaloïdes sont restés détectables jusqu'à 10 h chez tous les sujets sauf pour un où seule la morphine était détectable uniquement durant la première heure. La papavérine et la noscapine n'ont pas été détectées dans la salive (limite de détection de 1 ng/mL).

IV - DISCUSSION

Notre étude a permis de mettre en évidence la présence de morphine et de codéine à concentration significative dans les graines de pavot retrouvées sur des sandwiches issus du commerce. Plusieurs études ont montré une grande variabilité de la quantité d'alcaloïdes dans les graines de pavot ou dans des thés de pavot (6, 7, 8). Cependant, les concentrations retrouvées dans notre étude demeurent élevées en comparaison de celles retrouvées dans la littérature (morphine : 530 mg/kg, codéine : 80 mg/kg). Après consommation d'un sandwich aux graines de pavot, la dose de morphine absorbée est d'environ 4 mg, correspondant donc à une dose de 57 µg/kg de poids corporel chez un sujet de 70 kg, soit une dose pratiquement 6 fois supérieure à la dose maximale de 10 µg/kg de poids préconisée par l'EFSA.

Dans la salive, la concentration de morphine reste supérieure à 1 ng/mL - la limite de détection de notre méthode utilisée en routine dans un cadre médicolegal -, jusqu'à 10 heures après ingestion (dernier temps de l'expérimentation) chez 7 des 8 sujets de l'étude. L'arrêté du 13 décembre 2016 - fixant les modalités du dépistage des substances témoignant de l'usage de stupéfiants, et des analyses et examens prévus par le code de la route (9) - a fixé à 10 ng/mL le seuil que doivent déceler les laboratoires pour considérer le dépistage comme positif. Cependant, des concentrations plus faibles peuvent être estimées positives selon la méthode utilisée par le laboratoire effectuant l'analyse, d'autant que les résultats exigés ne sont que qualitatifs (positif ou négatif). Un individu pourra donc être considéré comme positif aux opiacés lors d'un contrôle routier jusqu'à 10 heures après l'ingestion d'un sandwich aux graines de pavot selon la sensibilité de la technique utilisée par le laboratoire.

Plusieurs études ont montré des résultats différents, liés à la grande variabilité de la teneur en alcaloïdes des différentes graines. Une étude similaire chez 6 volontaires, avait montré que la morphine n'était détectable que 5 minutes après ingestion de deux muffins au pavot chez 5 des 6 participants, à des concentrations estimées entre 0,5 et 0,8 ng/mL (10). Une seconde étude a évalué les concentrations salivaires après ingestion de 15 g de graines de pavot (3,2 mg de morphine) chez 6 sujets. Les concentrations observées en morphine variaient de 7 à 600 ng/mL et restaient

supérieures à 7,5 ng/mL jusqu'à 3 h (11). Ces derniers résultats sont en accord avec nos observations (> 10 ng/mL à 3 h chez 3 sujets), mais notre seuil de détection plus bas permet de détecter la morphine salivaire jusqu'à 10 h. La limite de détection du test DrugWipe® 5S (Securetec, Munich, Germany), utilisé pour le dépistage salivaire des stupéfiants par les forces de l'ordre en France, est de 10 ng/mL pour la morphine (12). Compte tenu des réactions croisées avec les autres alcaloïdes présents, notamment la codéine, on peut s'attendre à ce que le dépistage reste positif 2 à 3 heures après la consommation d'un sandwich au pavot, entraînant la réalisation d'un prélèvement salivaire par les forces de l'ordre et une confirmation du résultat du dépistage par une technique en chromatographie couplée à de la spectrométrie de masse.

Des concentrations importantes de morphine et de codéine ont également été mises en évidence dans les urines des participants de l'étude. Ces concentrations sont supérieures au seuil légal de 300 ng/mL défini pour le dépistage des opiacés et peuvent être à l'origine d'erreurs d'interprétation sur la consommation d'opiacés, et notamment d'héroïne des personnes dépistées (9).

Il existe dans la littérature plusieurs cas d'intoxication à la suite de l'ingestion de graines de pavot, notamment sous forme d'infusion (13). Un cas d'intoxication sévère a été décrit chez un enfant à qui la mère avait donné une infusion de graine de pavot dans du lait pour l'aider à dormir (14). L'enfant présentait une symptomatologie typique d'intoxication aux opiacés avec diminution de la conscience et dépression respiratoire ayant nécessité une ventilation au masque. Il existe d'autres cas ayant eu des conséquences néfastes : en 2018, aux États-Unis, une femme sur le point d'accoucher est dépistée positive aux opiacés suite à l'ingestion d'un bagel aux graines de pavot, ce qui a généré une enquête des services sociaux ; en 2013, une mère s'était vue retirée son enfant dans les mêmes conditions (17). En 2011, un triathlète se voit suspendu pour dopage après avoir consommé du pain aux graines de pavot (18).

La présence de ces alcaloïdes à forte concentration peut donc avoir des conséquences importantes sur la santé - malaise, diminution de la capacité à effectuer des tâches nécessitant une attention particulière telle que la conduite automobile, etc. - mais aussi des conséquences médico-légales et sociales : retrait de permis, inaptitude à des postes de sécurité dans les entreprises suite à des contrôles sur le lieu de travail, enquêtes sociales familiales...

Afin d'éviter ce type de contamination, L'EFSA préconise soit de laver les graines de pavot avant utilisation, soit de cuire les graines pour en détruire les alcaloïdes. Les sociétés commercialisant les sandwiches testés dans notre étude se sont engagées à modifier leurs procédures de fabrication dans le but d'éliminer les éventuelles traces d'alcaloïdes qui pourraient avoir souillé ces graines lors de leur récolte.

V - CONCLUSION

Notre étude a montré la présence de morphine et de codéine en quantité anormalement importante dans certains sandwiches aux graines de pavot trouvés dans le commerce. Ces concentrations, bien supérieures aux recommandations de l'EFSA, peuvent avoir des conséquences majeures pour le patient, notamment dans un cadre médico-légal ou

de médecine du travail, mais également présenter des risques pour la santé sur les populations les plus fragiles telles que les jeunes enfants, les personnes âgées ou les femmes enceintes. ■

CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

- (1) BEAUDOIN GAW, FACCHINI PJ, Benzylisoquinoline alkaloid biosynthesis in opium poppy, *Planta*, 2014; 240(1):19-32
- (2) BERENYI S, CSUTORAS C, SIPOS A, Recent developments in the chemistry of thebaine and its transformation products as pharmacological targets, *Curr Med Chem*, 2009; 16(25):3215-3242
- (3) Opium alkaloids in poppy seeds [Internet], European Food Safety Authority, 2011 [cité 6 mars 2019], disponible sur : <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/2405>
- (4) MEADWAY C, GEORGE S, BRAITHWAITE R, Opiate concentrations following the ingestion of poppy seed products--evidence for « the poppy seed defence », *Forensic Sci Int*, 1998; 96(1):29-38
- (5) VERSTRAETE A, DEVEAUX M, Historique du dépistage des conduites addictives en milieu professionnel en Europe et aux États-Unis, *Ann Toxicol Anal*, 2002; 14(1):3-9
- (6) LOPEZ P, PEREBOOM-DE FAUW DPKH, MULDER PJJ, SPANJER M, DE STOPPELAAR J, MOL HGJ *et al.*, Straightforward analytical method to determine opium alkaloids in poppy seeds and bakery products, *Food Chem*, 2018; 242:443-450
- (7) PELDERS MG, ROS JJ, Poppy seeds: differences in morphine and codeine content and variation in inter- and intra-individual excretion, *J Forensic Sci*, 1996; 41(2):209-212
- (8) POWERS D, ERICKSON S, SWORTWOOD MJ, Quantification of Morphine, Codeine, and Thebaine in Home-Brewed Poppy Seed Tea by LC-MS/MS, *J Forensic Sci*, 2018; 63(4):1229-1235
- (9) Arrêté du 13 décembre 2016 fixant les modalités du dépistage des substances témoignant de l'usage de stupéfiants, et des analyses et examens prévus par le code de la route et abrogeant l'arrêté du 5 septembre 2001 modifié fixant les modalités du dépistage des substances témoignant de l'usage de stupéfiants, et des analyses et examens prévus par le code de la route, Journal Officiel n°0291, 15 décembre 2016
- (10) CARLIN M-G, DEAN J-R, LANGFORD A-M, PERRY J-J, ROUSSEL O, SALLE S, Ingestion de graines de pavot et dépistage salivaire des opiacés : résultats d'une étude pilote, *Toxicol Anal Clin*, 2017; 29(2, Supplement):S65-66
- (11) SAMANO KL, CLOUETTE RE, ROWLAND BJ, SAMPLE RHB, Concentrations of morphine and codeine in paired oral fluid and urine specimens following ingestion of a poppy seed roll and raw poppy seeds, *J Anal Toxicol*, 2015; 39(8):655-661
- (12) WILLE SMR, SAMYN N, RAMIREZ-FERNANDEZ M del M, DE BOECK G, Evaluation of on-site oral fluid screening using Drugwipe-5+®, RapidSTAT® and Drug Test 5000® for the detection of drugs of abuse in drivers, *Forensic Sci Int*, 2010; 198(1):2-6
- (13) HABER I, PERGOLIZZI J, LEQUANG JA, Poppy seed tea: a short review and case study, *Pain Ther*, 5 févr 2019, Epub, doi: 10.1007/s40122-019-0113-5
- (14) Bundesinstitut für Risikobewertung, Cases of poisoning reported by physicians [Internet], 2005 [cité 8 mars 2019], disponible sur: https://mobil.bfr.bund.de/cm/364/cases_of_poisoning_reported_by_physicians_2005.pdf
- (15) MULE SJ, CASELLA GA, Rendering the « poppy-seed defense » defenseless: identification of 6-monoacetylmorphine in urine by gas chromatography/mass spectroscopy, *Clin Chem*, 1988; 34(7):1427-1430
- (16) MAAS A, MADEA B, HESS C, Confirmation of recent heroin abuse: accepting the challenge, *Drug Test Anal*, 2018; 10(1):54-71
- (17) Une femme testée positive aux opiacés après avoir mangé un bagel au pavot [Internet], RTL.fr, [cité 15 avr 2019], disponible sur: <https://www.rtl.fr/actu/international/etats-unis-une-femme-testee-positive-aux-opiaces-a-cause-d-un-bagel-au-pavot-7794376090>
- (18) Dopé à son insu par un pain au pavot [Internet], [cité 15 avr 2019], disponible sur: <http://www.lefigaro.fr/flash-actu/2011/03/25/97001-20110325FILWWW00319-dope-a-son-insu-par-un-pain-au-pavot.php>

Paméla DUGUES^{1,2*}, Nicolas FABRESSE^{1,2}, Bruno MEGARBANE³, Jean-Claude ALVAREZ^{1,2}, Islam Amine LARABI^{1,2}

Apport de la spectrométrie de masse dans le suivi d'intoxications aiguës aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion : A propos de deux cas

RÉSUMÉ

Les intoxications aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, notamment prescrits lors d'insuffisance cardiaque, et souvent associées à d'autres médicaments à visée cardiaque, restent peu décrites dans la littérature. En fait, ces composés ne sont que très rarement recherchés lors des intoxications, car il n'existe aucun kit de dépistage. L'objectif de cette étude a été de développer une méthode simple et rapide permettant la détermination de sept inhibiteurs de l'enzyme de conversion et de trois métabolites actifs dans le plasma par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem. Cette méthode a été appliquée à deux cas d'intoxications aiguës au ramipril et périmdopril après ingestion de 60 fois la dose journalière recommandée de ramipril et de 8 fois celle de périmdopril. Les concentrations de ramipril et de son métabolite actif, le ramiprilate, étaient au moins 7 et 86 fois plus élevées que celles décrites comme thérapeutiques dans la littérature ; et celles du périmdopril et de son métabolite, le périmdoprilate, au moins 4 et 8 fois plus élevées.

MOTS-CLÉS

IEC, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion - Intoxication - Ramipril - Périmdopril - CL-SM/SM

Contribution of mass spectrometry in the follow-up of acute poisonings to angiotensin converting enzyme inhibitors: About of two cases

SUMMARY

Intoxications to angiotensin converting enzyme inhibitors, particularly prescribed in heart failure, and often associated with other cardiotropic drugs, remain poorly described in the literature. In fact, these compounds are sought very rarely because no immunoanalysis kits are available. The objective of this study was to develop a fast and simple method for quantification of seven angiotensin converting enzyme inhibitors and three active metabolites by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry in plasma. This method was applied to two acute intoxications with ramipril and perindopril after ingested amounts of ramipril and perindopril respectively 60 and 8 times higher than the daily recommended dose. The concentrations of ramipril and its active metabolite ramiprilate were respectively at least 7 and 86 times higher than those described as therapeutic in the literature; and those of perindopril and perindoprilat minimum 4 and 8 times higher.

KEYWORDS

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors - Poisoning - Ramipril - Perindopril - LC-MS/MS

¹ Laboratoire de pharmacologie et de toxicologie, CHU Raymond Poincaré, 92380 Garches, France

² Plateforme de spectrométrie de masse MasSpecLab. INSERM U 1173, Faculté de Médecine Paris Ile-de-France Ouest Université de Versailles Saint Quentin En Yvelines (UVSQ)

¹ et ²: Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Inserm U-1173. Hôpital Raymond Poincaré, AP-HP, 104, Boulevard R. Poincaré, 92380 Garches (France) - Tél. : +33 (0)1 47 10 79 20 Fax : +33 (0)1 47 10 79 23 - Email : pamela.dugues@aphp.fr, nicolas.fabresse@aphp.fr, jean-claude.alvarez@aphp.fr, islamamine.larabi@aphp.fr

³ Réanimation Médicale et Toxicologique, Inserm U 705 CNRS UMR 7157. CHU Paris-GH St-Louis Lariboisière F. Widal Hôpital Lariboisière. 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France - Tél. : +33 (0)1 49 95 84 42 - Fax : +33 (0)1 49 95 65 78 Email : bruno.megarbane@aphp.fr

* Pour correspondance : Paméla DUGUES

I - INTRODUCTION

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont des molécules qui agissent sur le système rénine-angiotensine, jouant un rôle clef dans la régulation de l'homéostasie des électrolytes et la volémie. Initialement introduites dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA) elles sont également largement prescrites dans l'insuffisance cardiaque. Leur mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la formation de l'angiotensine II, un puissant vasoconstricteur, à partir de l'angiotensine I (1,2). La plupart des IEC sont métabolisés en métabolites actifs, à l'exception du captopril et du lisinopril (3), et leur élimination est essentiellement rénale pour le captopril, l'énalapril, le lisinopril, le périmdopril et le quinapril, les autres ayant

également une élimination biliaire.

Les intoxications aiguës par les IEC sont peu décrites dans la littérature. Une étude observationnelle avait montré que le périmdopril, le ramipril et le lisinopril étaient les molécules les plus impliquées dans ces intoxications (2). 37 % des patients n'avaient présenté aucun symptôme alors qu'une hypotension était relevée dans 32 % des cas, la majorité ayant présenté un critère de gravité. Néanmoins, le pronostic des intoxications par IEC est habituellement favorable avec une prise en charge hospitalière et un traitement symptomatique (2). Les données pharmacocinétiques relatives aux IEC sont rares. Le Tableau I résume les concentrations thérapeutiques et toxiques décrites dans la littérature des IEC inclus dans cette étude ainsi que leurs demi-vies d'élimination (temps nécessaire pour que la concentration sanguine diminue de moitié (4-11)). L'objectif de ce travail a été de mettre au point le dosage simultané de sept IEC et de trois métabolites actifs dans le plasma et de l'appliquer à deux cas d'intoxications présumées à deux de ces composés.

II - MÉTHODES

Les échantillons de plasma sont déprotéinisés avec du sulfate de zinc après l'ajout d'étalon interne

(EI). Après centrifugation, le surnageant est analysé par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (CL-SM/SM), la séparation chromatographique est réalisée sur une colonne Kinetex C₁₈ Polar de Phenomenex® (Le Pecq, France) et la détection sur un appareil de type TSQ Vantage (ThermoFisher Scientific, Les Ulis, France).

La méthode de dosage est validée selon les critères de validation de l'European Medicines Agency (EMA) (12).

1. APPLICATIONS CLINIQUES : CAS N° 1

Un homme âgé de 51 ans a été admis en réanimation pour bradycardie sinusale suite à une intoxication médicamenteuse. Il aurait ingéré 16 comprimés de 10 mg de bisoprolol, 45 comprimés de 10 mg d'amlodipine et 15 comprimés de 10 mg de ramipril et aurait bu 5 bières. Le patient se serait fait vomir afin d'éliminer les comprimés avant de prévenir son fils. A l'arrivée des pompiers, le patient était conscient (score de Glasgow : 15) et ne présentait aucune détresse vitale : fréquence cardiaque : 60 battements par minutes (bpm) [N : 60-100], pression artérielle : 120/70 mmHg [N < 160/90] et fréquence respiratoire : 16 cycles/min [N : 12-20]. Aux urgences, le bilan biologique montrait cependant une insuffisance rénale chronique modérée (probable atteinte chronique de stade 3A) avec une créatininémie à 133 µmol/L [N : 45-84] et un débit de filtration glomérulaire (DFG) à 60 mL/min/1,73 m² [N ≥ 90]. Une heure environ après l'admission, le patient présentait une bradycardie sinusale associée à un choc vasoplégique (hypotension à 73/51 mmHg) justifiant un remplissage, l'administration de chlorure de calcium et une perfusion continue de noradrénaline à 0,5 mg/h. Le patient était alors transféré en réanimation pour la suite de la prise en charge avec réalisation de dosages plasmatiques du ramipril et de son métabolite, le ramiprilate, de 3 heures à 34 heures et demi post-ingestion.

Le bisoprolol, l'amlodipine et l'alcool avaient été préalablement quantifiés dans un laboratoire de proximité. L'évolution était favorable avec résolution du choc vasoplégique (ayant nécessité une perfusion maximale de 4 mg/h de noradrénaline) et traitement par amoxicilline d'une pneumopathie d'inhalation. Trois jours après son admission, le patient sortait de réanimation avec un suivi en cardiologie et en psychiatrie.

2. APPLICATIONS CLINIQUES : CAS N° 2

Un homme âgé de 93 ans a été admis en réanimation pour intoxication polymédicamenteuse volontaire. Il était traité pour hypertension artérielle et présentait une dépression secondaire possiblement liée à une hypothyroïdie de découverte récente. Le patient aurait été retrouvé par son fils allongé au sol à son domicile, conscient (score de Glasgow : 15) avec une lettre d'adieu à ses côtés. Il aurait ingéré 4 comprimés de 10 mg d'une association de périndopril/amlodipine (Coveram®), 3 comprimés de 10 mg de lercanidipine et 5 comprimés de 20 mg de fluindione.

A l'arrivée aux urgences, le patient présentait une hypothermie (32,8 °C), des signes de choc avec une hypotension artérielle (64/32 mmHg) sans élévation de la fréquence cardiaque (72 bpm) ni signes de localisation neurologique et un ECG décrit comme électro-entraîné. La prise en charge initiale a consisté en un remplissage par NaCl 0,9 % et en l'administration de noradrénaline en perfusion continue jusqu'à 2 mg/h. Le patient présentait alors deux crises convulsives ayant nécessitant l'administration en intraveineuse de 10 mg de diazépam. Il était alors intubé, sédaté (étomidate, midazolam, sufentanil) et transféré en réanimation pour la suite de la prise en charge. A l'admission, l'hypotension persistait (77/40 mmHg) malgré les traitements entrepris. L'état clinique se dégradait rapidement avec mise en évidence d'une pneumopathie d'inhalation, d'un syndrome de

Tableau I

Données pharmacocinétiques : demi-vies (T_{1/2}), concentrations thérapeutiques, toxiques et mortelles décrites dans la littérature pour les IEC étudiés

Molécules	T _{1/2} (h)	Concentrations thérapeutiques (ng/mL)	Concentrations toxiques/mortelles (ng/mL)	Références
Bénazépril	0,6	-	- / -	(5,7)
Captopril	1 - 6	[50 - 500]	> 6 000 / > 60 000	(5,6,8)
Enalapril	0,5 - 2	[0,2 - 0,4]	- / -	(9)
Enalaprilate	6 - 55	[4 - 50]	- / > 8 000	(5,6,8)
Lisinopril	4,8 - 7,9	[1 - 140]	> 500 / -	(5,6,8)
Périndopril	0,7 - 4	[19 - 150]	- / -	(5,6,10)
Périndoprilate	8 - 50	[6 - 50]	- / -	(5,10)
Quinapril	0,6	[64 - 123]	- / -	(7,11)
Ramipril	1 - 5	[6 - 36]	- / -	(4)
Ramiprilate	9 - 27	[5 - 40]	- / -	(4-6)

détresse respiratoire aiguë sévère et d'une défaillance multiviscérale. Le bilan biologique montrait une insuffisance rénale avec une créatininémie à 103 $\mu\text{mol/L}$ [N : 45-84] et un DFG à 53 mL/min/1,73 m^2 [N \geq 90] dont au moins une part avait été considérée comme chronique (néphropathie de stade 3).

Une recherche toxicologique préliminaire n'incluant pas le dosage de lercanidipine et de fluindione était réalisée dans un laboratoire de proximité puis un dosage plasmatique du périmopril et de son métabolite, le périmoprilate, a été réalisée dans notre laboratoire de 7 heures et demi à 43 heures et demi post-ingestion.

Le patient décédait 2 jours plus tard des suites d'un choc vasoplégique réfractaire compliqué d'une défaillance multiviscérale, malgré le remplissage massif, la perfusion de noradrénaline jusqu'à 30 mg/h associée à de la dobutamine à 20 $\mu\text{g/kg/min}$, l'administration de chlorure de calcium, d'insuline euglycémique et de bleu de méthylène.

III - RÉSULTATS

L'analyse des dix composés est réalisée en 6 min. La Figure 1 représente les chromatogrammes et les structures chimiques correspondantes des différents IEC analysés et de leur EI.

Le dosage a été validé sur un intervalle allant de 1 à 1000 ng/mL.

APPLICATIONS CLINIQUES

La Figure 2 et la Figure 3 représentent les cinétiques d'élimination du ramipril et du ramiprilate et celles du périmopril et du périmoprilate au cours d'une intoxication.

On note une décroissance des concentrations, considérées comme toxiques, de bisoprolol et d'amlodipine mesurées dans le 1^{er} cas allant de 1265 ng/mL, 3 heures après ingestion, jusqu'à 107 ng/mL, 58 heures et demi après ingestion [N : 10-60] et de 53 à 27 ng/mL aux mêmes temps [N : 1-25 ng/mL] respectivement. L'alcoolémie mesurée à l'admission était de 0,98 g/L.

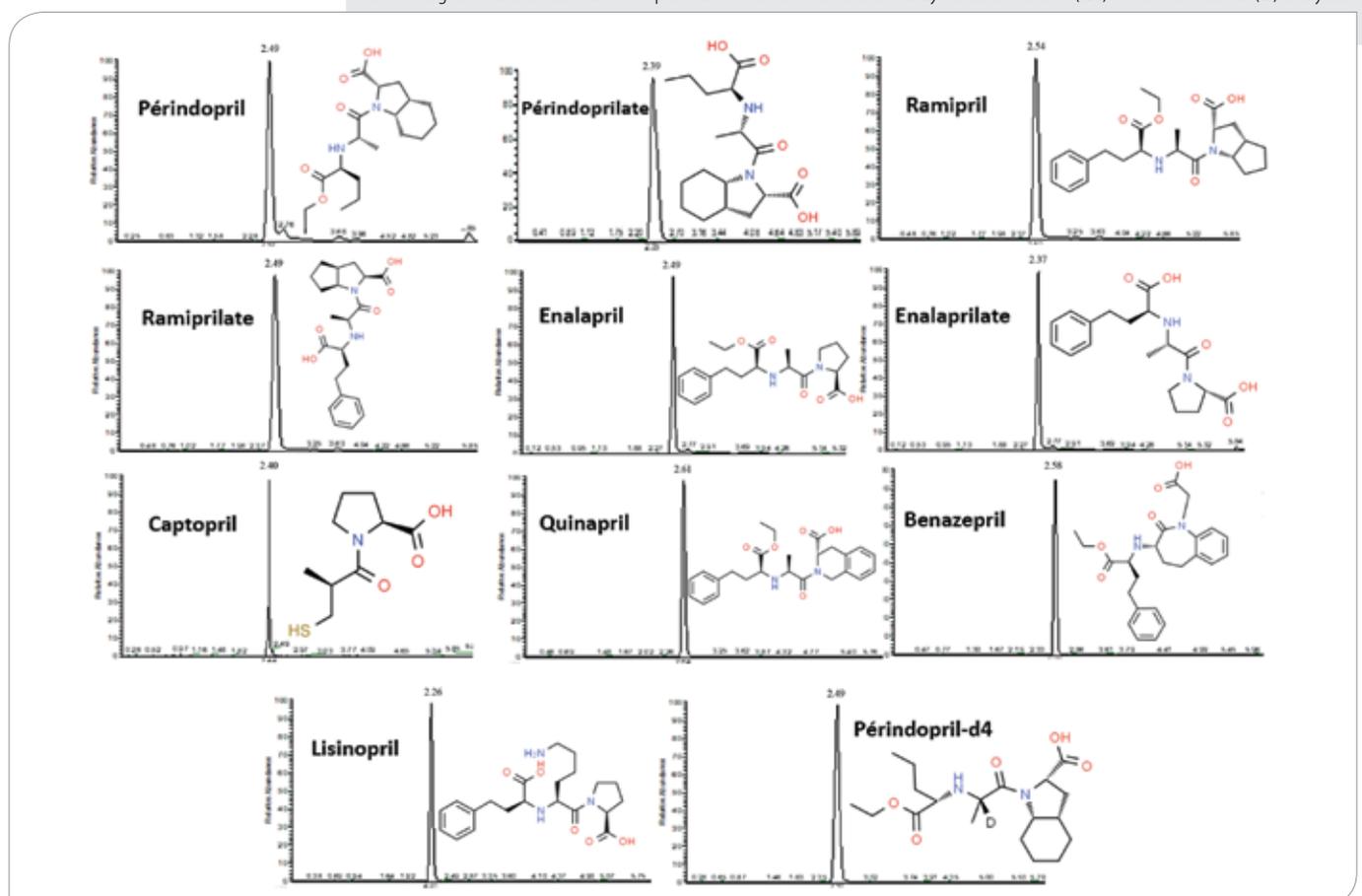
Dans le 2^e cas, en plus du dosage du périmopril/périmoprilate, seule l'amlodipine a été quantifiée. Les concentrations obtenues, considérées comme toxiques, variaient de 67 ng/mL, 7 heures et demi après ingestion, à 36 ng/mL, 56 heures et demi après ingestion [N : 1-25 ng/mL].

IV - DISCUSSION

Les intoxications aux IEC ne peuvent être détectées en immunoanalyse, aucun kit permettant de les rechercher n'ayant jamais été commercialisé. Plusieurs méthodes permettant le dosage des IEC dans le plasma par CL-SM/SM ont été décrites

Figure 1

Chromatogrammes et structures chimiques des différents inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et étalons internes (EI) analysés



dans la littérature. La préparation d'échantillon est souvent basée sur une précipitation des protéines avec du méthanol ou de l'acétonitrile. La plupart de ces méthodes comportent une étape supplémentaire de prétraitement d'échantillon : évaporation puis reconstitution de l'échantillon avant injection dans le système chromatographique. Elles permettent le dosage de 3 à 8 IEC, dont certains métabolites actifs (13 à 16).

La méthode que nous avons développée et validée selon les critères de l'EMA est simple et rapide, présentant l'avantage de n'avoir qu'une seule étape de précipitation des protéines sans recourir à l'évaporation et à la reconstitution du résidu final. Elle permet le dosage de 10 IEC dont 3 métabolites actifs en 6 minutes, et est de ce fait applicable aussi bien au suivi thérapeutique pharmacologique (STP) pour évaluer la compliance à un traitement qu'en toxicologie d'urgence pour le diagnostic et le suivi des intoxications aiguës. Nous l'avons appliquée pour le suivi des cinétiques de décroissance des concentrations de ramipril et de périndopril ainsi que de leur métabolite respectif (ramiprilate et périndoprilate) au cours de deux intoxications polymédicamenteuses aiguës dont une à issue fatale (intoxication au périndopril).

1. CAS N° 1

Il s'agit d'une intoxication polymédicamenteuse au ramipril, au bisoprolol, et à l'amlodipine associée à un usage d'alcool, prise en charge en réanimation médicale chez un patient ayant ingéré 150 mg de ramipril, soit 60 fois la dose journalière recommandée (2,5 mg). Les concentrations maximales de ramipril et de ramiprilate mesurées chez ce patient à 257 et 3459 ng/mL étaient respectivement 7 à 43 fois et 86 à 692 fois plus élevées que les concentrations au pic décrites dans la littérature (Figure 2).

Une décroissance de la concentration de ramipril à 1 ng/mL, soit en dessous de la zone thérapeutique [N : 6-36 ng/mL] et du ramiprilate à 25 ng/mL, soit une concentration dite thérapeutique [N : 5-40 ng/mL] a été observée 34 heures et demi post-ingestion, avec des demi-vies ($T_{1/2}$) d'élimination respectives calculées de 5 et 25 h (Figure 2). Cette intoxication massive intervenue chez un patient présentant une fonction rénale perturbée n'a donc pas eu

d'impact majeur sur l'élimination de ces composés avec des $T_{1/2}$ comparables à celles décrites dans la littérature [$T_{1/2} = 1-5$ h et 9-27 h, respectivement] (4-6). Il n'existe pas actuellement de données concernant les concentrations toxiques de ramipril et de ramiprilate. Les concentrations observées lors de cette intoxication sont largement supérieures aux concentrations dites thérapeutiques et ont été associées à des signes de toxicité tels qu'une bradycardie sinusale et un choc vasoplégique. Ces signes n'étaient probablement pas spécifiques de l'intoxication au ramipril car des concentrations très élevées de bisoprolol et d'amlodipine, deux molécules également à visée cardiaque, ont aussi été mesurées chez ce patient, ces deux molécules ayant nécessairement participé notamment à la bradycardie observée.

2. CAS N° 2

Il s'agit d'une intoxication polymédicamenteuse chez un patient ayant ingéré 40 mg de périndopril, soit 8 fois la dose journalière recommandée (5 mg), ainsi que de fortes quantités d'amlodipine, de lercanidipine et de fluindione. Les concentrations maximales de périndopril et de périndoprilate mesurées chez ce patient étaient respectivement de 579 et 386 ng/mL, soit 4 à 30 fois et 8 à 64 fois les concentrations au pic décrites dans la littérature. Une décroissance de la concentration de périndopril à 15 ng/mL, en dessous de l'intervalle thérapeutique [N : 19-150 ng/mL] a été observée 43 heures et demi post-ingestion, alors que plus de 50 % de la concentration initiale de périndoprilate était encore détectable (210 ng/mL) (Figure 3).

Les demi-vies très longue du périndoprilate (23 h) et longue du périndopril (11 h) associées à une fonction rénale perturbée chez ce patient pourraient expliquer en partie la dégradation de son état malgré la prise en charge initiale. En effet, après prise orale répétée, l'accumulation plasmatique du périndoprilate semble être environ 2 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale que chez des patients ayant une fonction rénale normale (17).

Toutefois, la défaillance cardiorespiratoire ayant causé le décès de ce patient n'était probablement pas uniquement liée au périndopril et/ou à son métabolite, mais reflétait les effets synergiques de

Figure 2

Cinétique d'élimination du ramipril et du ramiprilate au cours d'une intoxication

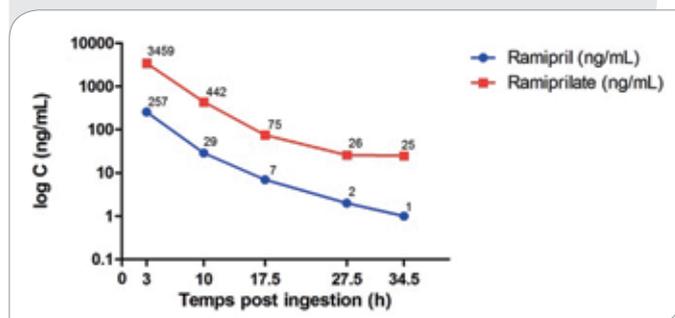
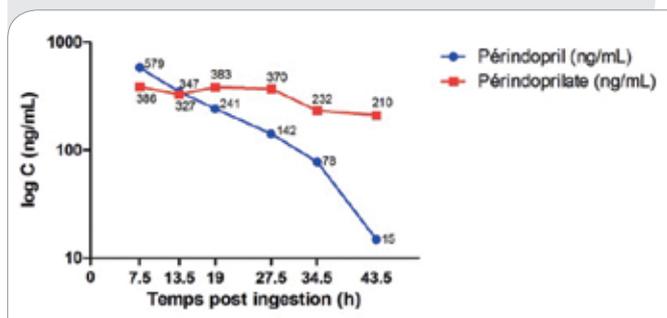


Figure 3

Cinétique d'élimination du périndopril et du périndoprilate au cours d'une intoxication



tous les médicaments à tropisme cardiaque ingérés par ce patient, notamment l'amlodipine retrouvée à des concentrations toxiques.

été appliquée à deux cas d'intoxications aiguës impliquant ces médicaments. A notre connaissance, il s'agit de la première étude toxicocinétique du ramipril, du pérendopril et de leurs métabolites actifs à doses toxiques. ■

V - CONCLUSION

Cette méthode, rapide et simple, permet la détermination de sept IEC et de trois métabolites actifs dans le plasma par CL-SM/SM. Elle a

CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

- (1) PAYEN C, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, *VIG/tox*, 2006; (32):6 [Consulté sur le site : <http://vigitox.cap-lyon.fr/revues/32/articles/150> le 06 Mars 2019]
- (2) PAYEN C, Intoxications aiguës par inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes de l'angiotensine II : Bilan de l'expérience du Centre Antipoison de Lyon, *Journal électronique de toxicologie*, 2008, [Consulté sur le site : https://www.researchgate.net/publication/293452395_Intoxications_aiguës_par_inhibiteurs_de_l%27enzyme_de_conversion_et_antagonistes_de_l%27angiotensine_II_Bilan_de_l%27experience_du_Centre_Antipoison_de_Lyon le 06 Mars 2019]
- (3) OGAWA R, STACHNIK JM, ECHIZEN H, Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: an update (part 2, drugs administered orally), *Clin Pharmacokinet*, 2014; 53(12):1083-1114
- (4) HEINTZ B, VERHO M, BROCKMEIER D, LUCKEL G, MAIGATTER S, SIEBERTH HG *et al.*, Multiple-dose pharmacokinetics of ramipril in patients with chronic congestive heart failure, *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993; 22 Suppl 9:S36-42
- (5) BASELT RC, Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 9th ed., Seal Beach, Ca: *Biomedical Publications*, 2011; 1877 p.
- (6) REGENTHAL R, KRUEGER M, KOEPEL C, PREISS R, Drug levels: therapeutic and toxic serum/plasma concentrations of common drugs, *J Clin Monit Comput*, 1999; 15(7-8):529-544
- (7) KELLY JG, O'MALLEY K, Clinical pharmacokinetics of the newer ACE inhibitors, A review, *Clin Pharmacokinet*, 1990; 19(3):177-196
- (8) REPETTO MR, REPETTO M, Therapeutic, toxic, and lethal concentrations in human fluids of 90 drugs affecting the cardiovascular and hematopoietic systems, *J Toxicol Clin Toxicol*, 1997; 35(4):345-351
- (9) SHIONOIRI H, MIYAZAKI N, YASUDA G, SUGIMOTO K, UNEDA S, KANEKO Y, Blood concentration and urinary excretion of enalapril in patients with chronic renal failure, *Nihon Jinzo Gak-kai Shi*, 1985; 27(9):1291-1297
- (10) LOUIS WJ, WORKMAN BS, CONWAY EL, WORLAND P, ROWLEY K, DRUMMER O *et al.*, Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of perindopril in hypertensive subjects, *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992; 20(3):505-511
- (11) BEGG EJ, ROBSON RA, BAILEY RR, LYNN KL, FRANK GJ, OLSON SC, The pharmacokinetics and pharmacodynamics of quinapril and quinaprilat in renal impairment, *Br J Clin Pharmacol*, 1990; 30(2):213-220
- (12) European Medicines Agency, Guideline on bioanalytical method validation, 2011; [Consulté sur le site : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf le 06 Mars 2019]
- (13) VAN DER NAGEL BCH, VERSMISSEN J, BAHMANY S, VAN GELDER T, KOCH BCP, High-throughput quantification of 8 antihypertensive drugs and active metabolites in human plasma using UPLC-MS/MS, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017; 1060:367-373
- (14) GUNDERSEN POM, HELLAND A, SPIGSET O, HEGSTAD S, Quantification of 21 antihypertensive drugs in serum using UHPLC-MS/MS, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2018; 1089:84-93
- (15) GONZALEZ O, ALONSO RM, FERREIROS N, WEINMANN W, ZIMMERMANN R, DRESEN S, Development of an LC-MS/MS method for the quantitation of 55 compounds prescribed in combined cardiovascular therapy, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2011; 879(3-4):243-252
- (16) DIAS E, HACHEY B, McNAUGHTON C, NIAN H, YU C, STRAKA B *et al.*, An LC-MS assay for the screening of cardiovascular medications in human samples, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2013; 937:44-53
- (17) SENNESAEEL J, ALI A, SWENY P, VANDENBURG M, SLOVIC D, DRATWA M *et al.*, The pharmacokinetics of perindopril and its effects on serum angiotensin converting enzyme activity in hypertensive patients with chronic renal failure, *Br J Clin Pharmacol*, 1992; 33(1):93-99

ALLERGOLOGIE

Marquage CE pour un nouvel instrument d'allergologie

Hycor Biomedical, fabricant californien de premier plan de produits de diagnostics *in vitro* pour les tests d'allergie et d'auto-immunité, a obtenu le marquage CE pour son système de test d'allergie Noveos™, ainsi que pour un menu de tests initial : IgE total et plus de 100 réactifs d'allergènes IgE spécifiques incluant des allergènes recombinants.

Noveos offre plusieurs caractéristiques innovantes :

- Un faible volume échantillon : seulement 4 µL de volume d'échantillon de patient est exigé. Ce qui peut être particulièrement important pour les échantillons pédiatriques et gériatriques où il est souvent plus difficile de prélever en quantité.
- Une grande capacité d'autonomie : les réactifs embarqués fournissent une capacité suffisante pour un maximum de 8 heures de travail en continu. Cela élimine le besoin de remplir continuellement l'instrument tout au long d'une journée de travail typique. Il permet un temps de fonctionnement maximum pour les techniciens de laboratoire en permettant jusqu'à 75 tests par allergène spécifique et jusqu'à 140 allergènes sur le système à tout moment.
- Utilisation d'extraits standardisés : la plupart des extraits non raffinés qui sont utilisés dans les tests cutanés et autres tests d'allergie génèrent des résultats moins fiables en raison de leur complexité. Au fur et à mesure, l'industrie des allergènes se dirige vers des extraits plus enrichis ou standardisés. Le système Noveos incorpore d'ores et déjà ces matériaux pour fournir des résultats plus cohérents et plus précis.

Fondé en 1981, Hycor est un fabricant et un distributeur mondial de produits de diagnostic *in vitro*. Depuis sa fondation,



Hycor a élargi sa présence dans les domaines de l'Allergie et Auto-immunité. En plus de Noveos, la société détient les marques Hytec® et Autostat®.

Hycor Biomedical Contact : Catherine Gall
 Tél. : +33 (0)6 43 18 27 47 – Email : cgall@hycorbiomedical.com
www.hycorbiomedical.com – <https://noveosdx.com>

HEMOSTASE

PUBLI-PRODUIT

HemoCell : une chaîne robotique dédiée à l'hémostase

Werfen avec sa marque Instrumentation Laboratory poursuit son innovation en Hémostase en adéquation avec les besoins du marché français : standardisation, automatisation et accréditation.

Fort du succès de sa famille d'instruments ACL TOP série 50, Werfen qui est aujourd'hui leader dans le management des interférences pré-analytiques, complété par sa gamme de réactifs HemosIL prêts à l'emploi, lance une chaîne robotique dédiée à l'hémostase : HemoCell.

La chaîne robotique HemoCell se propose de standardiser la paillasse d'hémostase en automatisant les différentes étapes pré-analytiques, analytiques et post-analytiques (tri des tubes, centrifugation, convoyage, analyse, validation des résultats...). Composée d'éléments modulaires, cette chaîne robotique est configurable à façon, de manière à s'adapter aux différentes contraintes des plateaux techniques qu'ils soient privés ou hospitaliers.

Le Data Management System (DMS) HemoHub spécialisé en hémostase permet le contrôle de cet ensemble.



La combinaison de la gestion centralisée des contrôles de qualité et des règles de routage du management des interférences pré-analytiques des ACL TOP série 50 (HIL : Hémolyse Ictère, Lipémie mais aussi remplissage du tube et détection de µ-caillots) permet d'obtenir des temps de rendus de résultats (TAT) réduits et une optimisation des temps opérateurs.

Werfen - Immeuble Ivoire, 88-94 Rue André Joineau
 93310 Le Pré-Saint-Gervais - Tél. : +33 (0)1 82 30 86 00
<https://fr.werfen.com>

CONTROLE QUALITE

Gamme de CIQ étendue au diabète

Immuno-Trol, la gamme de Contrôles Internes de Qualité (CIQ) multiparamétrique en auto-immunité de Theradiag comprend désormais 13 références. Pour accompagner la croissance de recherche d'auto-anticorps pour le diabète de type 1A et le diabète latent de l'adulte (LADA), Theradiag met en effet à disposition son nouveau Immuno-Trol Diabetes multiparamétrique : GAD, IA2 et ZnT8. Utilisable sur toute technique et à traiter comme un échantillon patient, Immuno-Trol est un outil pratique et simple à utiliser pour l'assurance de la qualité du produit et l'accréditation de la paillasse.

Theradiag SA – 14 rue Ambroise Croizat
CS 90136 Croissy Beaubourg – 77435 Marne-la-Vallée Cedex 2
Tél. : +33 (0)1 64 62 10 12 – Fax : +33 (0)1 64 62 09 66
Email : info@theradiag.com – www.theradiag.com/fr

GENETIQUE

Diagnostiquer les maladies rares à répétitions

Fort de son expérience sur le diagnostic de l'X Fragile, grâce au kit de PCR AmpliDeX™ FMR1 qui amplifie et détecte les répétitions CGG du gène FMR1, Theradiag agrandit sa gamme AmpliDeX™. Diagnostiquer les maladies à répétitions de triplets reste un challenge pour de nombreux laboratoires de génétique. Désormais grâce à son workflow simple et à sa technologie robuste et reconnue, AmpliDeX® permet d'estimer la taille des expansions répétées dans la dystrophie myotonique de type I (DM1, ou maladie de Steinert) et dans la maladie de Huntington, sans avoir recours au Southern Blot et en une seule étape. De plus, cette solution se développe également sur la quantification des copies du gène SMN dans le cadre des amyotrophies spinales proximales (SMA). AmpliDeX™ offre ainsi une unique technologie disponible pour diagnostiquer les maladies à répétitions et pour la quantification des copies de SMN.

Theradiag SA – 14 rue Ambroise Croizat
CS 90136 Croissy Beaubourg – 77435 Marne-la-Vallée Cedex 2
Tél. : +33 (0)1 64 62 10 12 – Fax : +33 (0)1 64 62 09 66
Email : info@theradiag.com – www.theradiag.com/fr

IMMUNOLOGIE

Monitoring de Cosentyx® marqué CE

Theradiag réaffirme sa position de leader : elle a obtenu le marquage CE pour le 12^e test de monitoring des biothérapies de sa gamme Lisa Tracker®, avec le kit de monitoring de Cosentyx® (secukinumab), utilisé dans le traitement du psoriasis, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante. En bloquant l'action des interleukines IL17A, l'anticorps monoclonal humain Cosentyx® diminue les processus inflammatoires susceptibles d'avoir un rôle dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante. Sur le seul deuxième trimestre 2018, Cosentyx a généré plus de 700 millions de dollars de recettes.

Theradiag SA – 14 rue Ambroise Croizat
CS 90136 Croissy Beaubourg – 77435 Marne-la-Vallée Cedex 2
Tél. : +33 (0)1 64 62 10 12 – Fax : +33 (0)1 64 62 09 66
Email : info@theradiag.com – www.theradiag.com/fr

HEMOSTASE

Nouveau paramètre D-Dimère pour appareils de toutes tailles

Le D-Dimère est une mesure essentielle et le test d'exclusion de référence pour le diagnostic de la thrombose veineuse profonde ou de l'embolie pulmonaire. Il peut également être utilisé pour le suivi de la coagulation intravasculaire disséminée.

Le nouveau kit de réactifs Yumizen D-Dimère est disponible pour les instruments d'hémostase Yumizen G, qu'ils soient entièrement automatisés (Yumizen G800, G1500 et G1550) ou semi-automatisés (Yumizen G200 et G400).

Sur les systèmes Yumizen G200 et G400, il offre une combinaison innovante de capacité de test immunoturbidimétrique et de réactif pré-étalonné prêt à l'emploi.

Ce nouveau kit de réactifs utilise des particules de latex revêtues d'anticorps et la mesure est effectuée par les canaux immuno-turbidimétriques des instruments Yumizen G, offrant ainsi une cohérence totale dans toute la gamme.

Il fournit aux laboratoires une solution économique, grâce à son format liquide prêt à l'emploi minimisant le temps de préparation, à son pré-étalonnage évitant un étalonnage long et coûteux et à sa grande stabilité et au volume optimisé pour éviter le gaspillage.

Il est également conforme aux performances gold standard : valeur prédictive négative de 99 %, absence d'effet crochet jusqu'à 25 µg FEU/mL, fonction de vérification de la pente et de post-dilution (sur les 2 types de systèmes), valeur seuil de 0,5 µg FEU/mL.

Horiba – Parc Euromédecine, 390 Rue du Caducée – BP 7290
34184 Montpellier Cedex 4 – Tél. : +33 (0)4 67 14 15 16
Fax : +33 (0)4 67 14 15 17 – www.horiba.com/medical

URGENCES

suPAR : un biomarqueur pronostic de l'inflammation pour le triage aux urgences

Le suPAR (*soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor*) est un biomarqueur de l'inflammation (cf. page 24).

Le niveau de suPAR reflète le niveau d'activation immunitaire et augmente dans de nombreuses maladies infectieuses (virales/bactériennes) et d'autres processus inflammatoires.

La protéine suPAR est la forme soluble de l'uPAR (*urokinase Plasminogen Activator Receptor* - agissant dans le processus de transformation Plasmin-Plasminogène) principalement exprimée à la surface des cellules immunitaires dont les neutrophiles, les cellules-T activées, les macrophages, les podocytes, les cellules endothéliales et les myéloïdes immatures.

Sa mesure permet d'estimer les chances de survie, et de surveiller l'évolution et la progression de la maladie. Sa valeur prédictive négative permet d'exclure une maladie grave.

Le dosage se fait sur plasma (EDTA/héparine) et le test suPARnostic® TurbiLatex est adapté en turbidimétrie sur canal ouvert. Le marquage CE est disponible sur les modules Cobas c500 et c700 series de la société Roche depuis mars 2019, et il est en cours de finalisation sur d'autres plateformes de turbidimétrie.

ViroGates S/A – Contact : Jérôme Bouffel – Tél. : +33 (0)6 17 25 06 93
jeb@virogates.com – www.virogates.com

EQUIPEMENT DE LABORATOIRE

Préparation et traitement automatisés des tubes

La solution Sarstedt Ivaro est un système de traitement d'échantillons pour les tubes, les micro-tubes à vis ou les cryo-tubes. La conception unique et la polyvalence de ce système permettent la réalisation automatisée de procédures variées de manière rapide et sûre.

Cet automate est un instrument idéal pour l'étiquetage, l'identification, le tri, la pesée et le pipetage de nombreux tubes au sein du laboratoire. La suppression d'étapes de travail jusque-là manuelles, soulage le personnel du laboratoire et permet de garantir une plus grande fiabilité des analyses. Le marquage clair des échantillons à l'aide d'un code-barres unique ainsi que l'enregistrement de toutes les étapes de travail améliorent aussi la clarté et la traçabilité du traitement des échantillons. Le concept breveté des deux bras de préhension fonctionnant en parallèle ainsi que les nombreuses options modulaires associées au design compact et fonctionnel

permettent le traitement rapide, reproductible et sûr des échantillons, même en cas d'applications complexes. Le logiciel de commande performant repose sur une puissante base de données et met

à la disposition de l'opérateur un grand nombre de fonctions. De nombreux ajustements personnalisés permettent une utilisation optimale dans les procédures de laboratoire existantes.



SARSTEDT France – Zoning Industriel, 70150 Marnay
Contact : Matthieu Boyer, Directeur ventes et marketing
Tél. : +33 (0)3 84 31 95 95 – Email : matthieu.boyer@sarstedt.com
www.sarstedt.com/fr

PUBLI-PRODUIT

La technologie capillaire Sebia connectée à la chaîne analytique Inpeco

Sebia élargit son offre et propose son système de nouvelle génération, le CAPILLARYS 3 TERA en version connectable sur la chaîne analytique Inpeco FlexLab.

Le fabricant français confirme sa volonté d'accompagner ses clients dans leurs projets de consolidation et d'automatisation en offrant d'avantage de flexibilité de ses solutions.

La solution CAPILLARYS 3 TERA TLA permet de réaliser le diagnostic et le suivi du myélome multiple et du diabète (HbA1c) sur tubes sérum et sang total, combinant simplification de prise en charge des prélèvements, productivité et traçabilité tout en bénéficiant des qualités analytiques reconnues de la technologie capillaire et de l'intégration du logiciel d'aide à l'interprétation des résultats PHORESIS CORE.

L'offre complète CAPILLARYS 3 TERA TLA accompagne ainsi les laboratoires dans leur recherche d'efficacité et d'amélioration du service rendu pour les services de soins et les patients. Sebia franchit ainsi une nouvelle étape dans l'automatisation et réaffirme sa position de leader et d'expert dans le diagnostic et le suivi du myélome et des maladies métaboliques.



Sebia – Contact : Sylvie Peret Tél. : +33 (0)1 69 89 80 80
speret@sebia.com – www.sebia.com

IMMUNO-HEMATOLOGIE

L'immuno-hématologie automatisée pour les petits et moyens laboratoires

Fabriqué par Immucor, L'Echo Lumena™ est un système entièrement automatisé permettant de réaliser des tests de routine en immunohématologie (groupe ABO-RH1, phénotypes RH-KEL1, recherche d'agglutinines irrégulières) et des tests plus spécialisés (identification d'agglutinines irrégulières sur plusieurs panels, tests de compatibilité...). Pour la recherche des anticorps anti-érythrocytaires (dépistage et identification), l'appareil utilise la technologie Capture® correspondant à un test indirect à l'antiglobuline en phase solide : les micropuits sont recouverts de membranes d'hématies immobilisées. La technologie Capture®, brevetée par Immucor, a démontré une excellente sensibilité notamment dans la détection des anticorps anti-D. L'Echo Lumena™ est un automate compact, adapté aux laboratoires de taille petite à moyenne. Le système est flexible grâce à l'accès continu aux échantillons, réactifs et consommables. Sa fonction de gestion de l'urgence permet de planifier à tout moment le lancement d'un échantillon à caractère urgent, optimisant ainsi les flux de travail.

Ce dispositif, couplé à la solution de gestion de données immuLINK®, permet de gérer facilement les données, comme la gestion des antécédents mais également de consulter et de valider les résultats à distance.

Pour les hospitaliers, une offre promotionnelle est actuellement en cours sur le site du resah.



Immucor France – 8 Rue de la Croix Jarry – 75013 Paris
Tél. : +33 (0)1 58 89 02 65 – Contact : Fra-Marketing@immucor.com
www.immucor.com

MICROBIOLOGIE

Nouvelle génération pour le diagnostic moléculaire infectieux

Abbott a annoncé en mars dernier le marquage CE de son nouveau système de diagnostic et de ses tests Alinity™ m. Cette nouvelle technologie a été conçue pour répondre à la demande croissante de tests pour les maladies infectieuses. En effet, elle doit offrir une plus grande flexibilité pour les tests de diagnostic moléculaire, afin de réaliser plus de tests dans des délais plus courts, tout en réduisant l'encombrement et le nombre d'instruments nécessaires pour effectuer de grandes quantités de tests.

« Pour concevoir Alinity m, nous avons passé d'innombrables heures avec des centaines de directeurs de laboratoires du monde entier à faire face aux défis auxquels ils sont confrontés, notamment des volumes de tests plus importants, la gestion de processus complexes exigeant une main-d'œuvre importante et ce, avec moins de temps et d'espace », a déclaré John Carrino, vice-président de la division R&D en diagnostic moléculaire d'Abbott. « Alinity m augmentera considérablement l'efficacité tout en fournissant des résultats précis auxquels les patients et les professionnels de la santé peuvent se fier pour aider à prendre des décisions concernant leur santé et leur traitement. »

Pour les personnes atteintes de maladies infectieuses, des résultats de tests moléculaires rapides et précis sont nécessaires pour aider à prévenir la propagation des maladies transmissibles. Les tests moléculaires avancés permettent également aux patients d'être correctement diagnostiqués, puis de surveiller leur réaction au traitement.

Ce système permet l'analyse de n'importe quel échantillon à tout moment, sans qu'il soit nécessaire de grouper les



échantillons, pour des décisions cliniques précises et opportunes. Il peut également réduire considérablement l'encombrement des équipements de laboratoire, ainsi que le nombre d'heures consacrées à la formation et à la maintenance des différents instruments.

Alinity m propose des tests initiaux comprenant des tests virologiques - VIH-1, VHB et VHC - des tests liés à la santé sexuelle - *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* et *Mycoplasma genitalium* ou un panel CT/NG/TV/MG - et le test du virus du papillome humain à haut risque.

Abbott Diagnostics – 12 rue de la couture – BP 50203 94518

Rungis Cedex – Tél. : +33 (0)1 45 60 25 50

Fax : 01 46 86 85 46 – www.fr.abbott - www.abbott.com/alinity

Base de données MS MALDI-TOF enrichie pour l'identification avec certitude d'un *Candida auris*

bioMérieux, après avoir reçu le marquage CE IVD en juin 2018, a lancé en mars 2019 la dernière base de données VITEK® MS V3.2.0 désormais approuvée par la FDA. Cette dernière contient d'importants agents pathogènes émergents. En plus de *Candida auris*, il s'agit de la première base de données CE IVD à inclure la bactérie *Brucella*.

Candida auris, est une levure multi-résistante

émergente qui peut provoquer de graves infections invasives, potentiellement mortelles, en particulier chez les patients immunodéprimés. Elle est hautement transmissible et présente un risque d'épidémies prolongées d'ILS (Infections Liées aux Soins).

« Certaines souches de *Candida auris* sont résistantes à de nombreux médicaments antifongiques. Nous ne l'avons pas vu avec d'autres espèces de *Candida* », explique le D^r Alexandre Alanio, Mycologue MD Ph.D. à l'Hôpital Saint Louis à Paris.

L'identification de *Candida auris* est particulièrement difficile car la plupart des autres systèmes d'identification ont de réelles difficultés à le distinguer de *C. haemulonii*. Le Vitek®

MS, système d'identification basé sur la spectrométrie de masse MALDI-TOF, propose des résultats fiables en quelques minutes, un processus particulièrement simple et des performances élevées.

Début 2018, la base de données Vitek® avait été mise à jour en version 3, permettant l'identification des mycobactéries, des *Nocardia*, et des moisissures (dont les dermatophytes et les champignons dimorphiques). Des protocoles et kits dédiés aux identifications de moisissures et de mycobactéries/*Nocardia* ont également été mis sur le marché dans le même temps. Vitek® MS est l'une des solutions intégrées d'identification antibiogramme (ID/AST) de la société. Tout comme leurs solutions d'hémocultures, Vitek® MS est conçu pour des tests de routine comme pour les tests les plus complexes. C'est la raison pour laquelle cette base de données est constamment mise à jour pour permettre une identification rapide des nouvelles menaces de résistance, incluant maintenant *Elizabethkingia anophelis*, *Brucella* et *Candida auris*.

Les équipes R&D de bioMérieux finalisent actuellement la prochaine mise à jour de la base de connaissance V3.3, qui étendra encore la capacité d'identification de bactéries aérobies et anaérobies, et de moisissures à forte valeur médicale, notamment pour les mycobactéries, les *Nocardia*, les *Aspergillus* et les *Rhizopus*.

bioMérieux – 376, chemin de l'Orme – 69280 Marcy l'Etoile

Contact : Jacques Saint-Felix, Chef de marché Identification/

Antibiogramme – Tél. : + 33 (0)4 26 03 86 28

jacques.saint-felix@biomerieux.com – www.biomerieux.com/fr

MICROBIOLOGIE

Helminthes : un premier test PCR multiplexe dans les selles en temps réel

Groupe français leader dans le diagnostic médical de spécialité *in vitro* et les sciences de la vie, Eurobio Scientific a lancé son nouveau panel Allplex™ GI Helminthes, marqué CE-IVD : le premier test de PCR multiplexe en temps réel pour la détection des helminthes dans les selles, directement à partir du tube primaire.

Ce kit, développé et fabriqué par Seegene™ (Séoul, Corée du Sud), permet la détection et la différenciation en un seul puits de PCR, des 9 pathogènes suivants : *Strongiloides spp.* ; *Necator Americanus* ; *Ancylostoma spp.* ; *Ascaris spp.* ; *Trichuris trichiura* ; *Enterobius vermicularis* ; *Hymenolepis spp.* ; *Taenia spp.* et *Enterocytozoon spp.* / *Encephalitozoon spp.*

Ce panel vient ainsi enrichir l'offre d'Eurobio Scientific en Parasitologie® et permet d'envisager une offre complète en parasitologie.

Le kit Allplex™ GI Helminthes est :

- automatisable sur les plateformes Nimbus™ ou STARlet™,
- complet (contrôles internes, négatifs et positifs inclus dans le kit),
- simple d'utilisation, notamment grâce à son logiciel *Seegene Viewer* permettant l'auto-interprétation des résultats,
- complémentaire au kit Allplex™ GI parasites, il permet la recherche complète des infections parasitaires du tube digestif (protozoaires et helminthes) à partir d'un tube primaire unique,
- efficace, la technologie Allplex™ donne l'opportunité de détecter simultanément les pathogènes gastro-intestinaux : « GI virus », « GI bactéries I » « GI bactéries II » et « GI Parasites/Helminthes ».

La biologie moléculaire permet de caractériser avec efficacité



et précision les parasites, bactéries et/ou virus responsables de gastro-entérites. Les cliniciens peuvent adapter plus rapidement les traitements, ce qui contribue ainsi à une meilleure prise en charge des patients.

**Eurobio Scientific – 7 avenue de Scandinavie
ZA de Courtabœuf – Les Ulis – 91953 Courtabœuf Cedex
Tél. : +33 (0)1 69 07 94 77 – Contact : Julie Konjek, chef produit
biologie moléculaire / BU maladies infectieuses
Email : marketing@eurobio-scientific.com – www.eurobio.fr
et www.ingen.fr**

Station de comptage en temps réel jusqu'à 300 boîtes de Petri

Interscience a élargi sa gamme phare ScanStation : la station de détection et de comptage des colonies en temps réel, déjà connue en version 100 boîtes de Petri, voit en effet deux nouveaux modèles arriver, en version 200 boîtes et 300 boîtes de Petri.

Avec cette station, les colonies sont détectées et comptées à un stade précoce de leur développement, dès le début du cycle d'incubation. Les 200 ou 300 boîtes de Petri sont comptées toutes les 30 minutes ou 1 heure, délivrant une vidéo de la croissance bactérienne.

Ces systèmes accélèrent les analyses microbiologiques en détectant et en énumérant les micro-organismes de manière anticipée, par exemple pour les laboratoires de contrôle qualité microbiologique des industries pharmaceutiques, agroalimentaires, cosmétiques et la recherche. « Avec cette nouvelle technologie nous permettons aux microbiologistes de constater en vidéo la croissance bactérienne sur leurs boîtes de Petri. C'est le mélange d'une technologie classique, la boîte de Petri, avec les dernières innovations de la robotique et de l'informatique. Cela permet d'obtenir les résultats d'analyse plus tôt et avec beaucoup plus de précision » a déclaré Emmanuel Jalenques, co-directeur d'Interscience.

Le résultat final est ainsi connu jusqu'à trois fois plus rapidement



par un comptage automatique des colonies, en supprimant le travail répétitif et en dissociant les artéfacts d'origine, et donc en offrant un résultat d'une précision inégalée.

ScanStation 100 a déjà été multi-récompensé : Trophée de l'innovation (Productivité / Rentabilité) et Prix Coup de Cœur des Visiteurs à Forum Labo 2017, Etoile 2018 pour l'Observateur du Design, Trophée des Entreprises Innovantes 2017 pour CCI/La Montagne.

**Interscience – 30 chemin du Bois des Arpents
78860 St Nom la Bretèche – Tél. : +33 (0)1 34 62 62 61
info@interscience.com – www.interscience.com**

3^{ème} Congrès de Biologie Praticienne

4^{ème} Congrès international Francophone de Médecine de Laboratoire

11 et 12
Octobre 2019
Alger (Hôtel El Aurassi)

Thèmes

Biologie et grossesse,
Bactériologie (H. pylori, légionellose),
Coprologie parasitaire,
Dermatophytes,
Immuno-Hématologie
Allergologie
Exercice de la biologie médicale
Biochimie pédiatrique

Novodiag

Solution automatisée de diagnostic moléculaire pour des tests à la demande ciblés et syndromiques

Développé, fabriqué et commercialisé par Mobidiag, Novodiag® est une solution innovante de diagnostic moléculaire permettant la détection de pathogènes multiples ou ciblés dans des échantillons cliniques en environ 1h. Combinant les technologies de qPCR et de microarray dans une cartouche à usage unique contenant tous les réactifs nécessaires, la solution Novodiag® permet un processus d'analyse extrêmement simplifié avec un temps de préparation minimum.

Tests disponibles

- Novodiag® *C.difficile* : détection de Clostridium difficile
- Novodiag® Bacterial GE+ : identification des bactéries responsables des infections gastro-intestinales
- Novodiag® CarbaR+ : dépistage des bactéries résistantes aux carbapénèmes et colistine

Tests à venir cette année

- Test dédié à la détection des parasites dans les selles (>20 cibles)
- Test dédié au diagnostic de la méningite

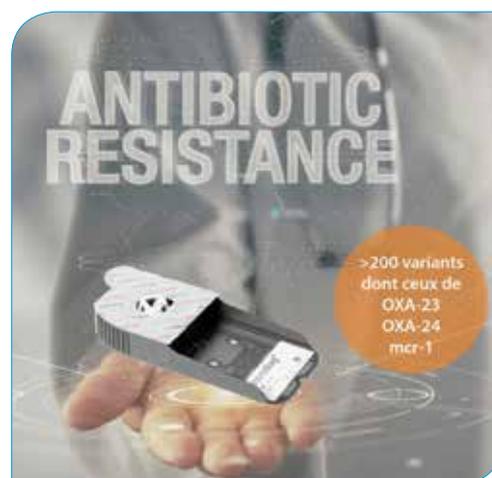


Focus : Novodiag CarbaR+

Le nouveau test Novodiag® CarbaR+ permet le dépistage rapide et efficient des EPC

Commercialisé depuis début 2019, Novodiag® CarbaR+ a pour but d'aider les établissements de santé dans leur stratégie de maîtrise de la diffusion des BMR/BHRe qui est un enjeu majeur de santé publique. En un seul test, il permet le dépistage efficient et rapide des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et du marqueur de résistance à la colistine le plus courant, mcr-1 directement à partir de colonies ou d'écouvillons rectaux. Plus de 200 variants des gènes suivants sont détectés :

- | | |
|----------|--------------|
| • KPC | • OXA-24 |
| • NDM | • OXA-48/181 |
| • VIM | • OXA-51 |
| • IMP | • OXA-58 |
| • OXA-23 | • MCR-1 |



Amplidiag

Solution de PCR multiplex pour la détection des pathogènes gastro-intestinaux et des gènes de résistances aux antibiotiques

Issus de la recherche Mobidiag, les tests Amplidiag® permettent la détection de pathogènes responsables d'infections gastro-intestinales (bactéries, parasites, virus) et des gènes de résistances aux antibiotiques (*H.pylori* résistant à la clarithromycine, EPC, ERV). La technologie de qPCR multiplex en temps réel assure une performance optimale avec un bon rapport coût-efficacité adaptée aux laboratoires de moyenne et de grande taille. Chaque test est fourni avec son propre Amplidiag® Analyzer, un logiciel intuitif minimisant le temps passé sur l'interprétation des résultats. Ces tests sont compatibles avec les équipements communément utilisés en laboratoires et avec la plateforme propriétaire Amplidiag® Easy. Celle-ci permet l'automatisation du processus depuis l'extraction des acides nucléiques jusqu'à la préparation de la plaque de PCR, assurant un suivi de l'échantillon pendant tout le processus et donc une parfaite traçabilité du résultat.



PUBLI-PRODUIT

Focus : Amplidiag CarbaR+VRE and Amplidiag CarbaR+MCR

Tests de diagnostic pour la détection des EPC et de la résistance à la vancomycine et la colistine



Amplidiag® CarbaR+VRE et Amplidiag® CarbaR+MCR sont des tests de qPCR multiplex temps réel permettant la détection rapide des bactéries productrices de carbapénémases (ciblage des gènes KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48, OXA-181, Acinetobacter OXA et +/-GES), des bactéries résistantes à la vancomycine (vanA, vanB) et des bactéries résistantes à la colistine (MCR) respectivement.

Ces tests donnent des résultats en quelques heures directement à partir d'échantillons de selles, d'écouvillons rectaux ou de colonies, contre plusieurs jours avec la méthode actuelle de culture. Leur format est particulièrement adapté aux gros volumes de dépistage ou à la vérification des patients contacts.

La colonisation par des bactéries multi-résistantes pouvant se produire sans aucun symptôme, les patients infectés deviennent alors des réservoirs passifs de transmission d'où l'intérêt d'une détection précoce.

MOBIDIAG

MOBIDIAG – 172 rue de Charonne – 75011 Paris
Tél. : 01 55 25 17 00 – adv@mobidiag.com
www.mobidiag.com

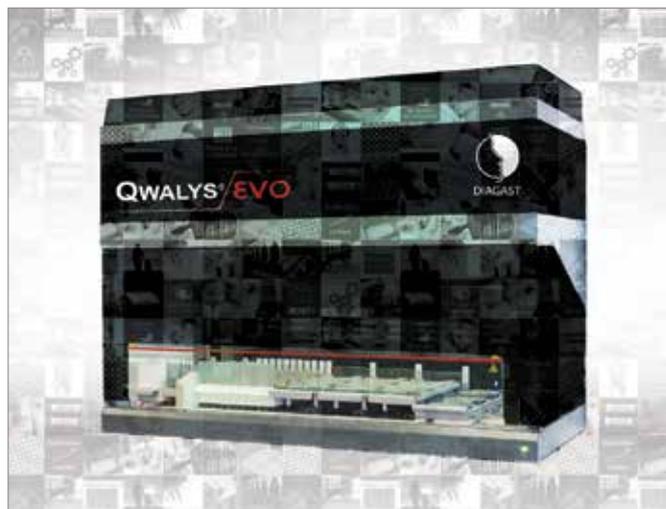
SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MÉDICAL



LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MÉDICAL

PRESSE DIAGNOSTIC
4 Rue du Lieutenant Colonel Victor Parizet - 17200 Royan - Tél : + 33 6 89 46 39 28
SASU - RCS Saintes : 848 458 410 - SIRET : 848 458 410 00018 - TVA : FR 85 848458410 - Code APE : 5814Z



LA NOUVELLE GÉNÉRATION QWALYS®

DIAGAST, expert mondial dans le diagnostic transfusionnel prend à cœur d'écouter vos besoins dans l'élaboration d'innovations en immuno-hématologie. Vous connaissez déjà la haute cadence et la capacité de chargement de QWALYS® ainsi que les avantages de l'EM® Technology.

QWALYS® se réinvente et intègre désormais :

- Position d'urgence
- Optimisation du planificateur
- Interface conviviale



Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro.
Lire attentivement le manuel d'utilisation.
DIAGAST - Numéro interne : DSC 2017-575
Photos non contractuelles

www.diagast.com
The blood matching company

MICROBIOLOGIE

Test de première intention identifiant 5 carbapénémases

Eurobio Scientific, groupe français leader dans le diagnostic médical de spécialité *in vitro* et les sciences de la vie, lance le NG Test® CARBA-5 : le premier et unique test de diagnostic rapide multiplexe pour l'identification de 5 carbapénémases : KPC, NDM, VIM, IMP et OXA-48-like.

Ce test est issu de la R&D française (CEA Saclay, AP-HP Université Paris-Sud, cf. *Spectra Diagnostique n°1*, page 4) et fabriqué en région rennaise par son concepteur, NG Biotech. Il est réalisé directement à partir d'une culture bactérienne et garanti des résultats rapides (moins de 15 minutes) et fiables (sensibilité et spécificité de 100%).

Le NG-Test® CARBA-5 est un outil diagnostique :

- utilisé et recommandé par le CNR,
- utilisable par tous les laboratoires,



- simple (protocole en 2 étapes),
 - complet : cassettes, tubes de recueil, pipettes de 100 µl et flacon de tampon d'extraction sont inclus.
- En caractérisant avec efficacité les bactéries productrices de carbapénémases, ce test relève les défis diagnostiques liés à l'antibiorésistance et contribue ainsi à une meilleure prise en charge des patients et à un meilleur contrôle des Infections Associées aux Soins (IAS).

**Eurobio Scientific – 7 avenue de Scandinavie
ZA de Courtabœuf – Les Ulis
91953 Courtabœuf Cedex
Tél. : +33 (0)1 69 07 94 77
Email : info@eurobio-scientific.com
www.eurobio.fr et www.ingen.fr**

Diagnostic rapide en biologie moléculaire des méningites et résistances

La solution eazyplex® (AmplexDiagnostics GmbH) combine l'amplification isotherme, technologie LAMP robuste et éprouvée, avec une détection efficace en temps réel, permettant d'obtenir un diagnostic rapide en temps réel, sans besoin d'extraire l'ADN de l'échantillon au préalable.

Cette solution est l'unique solution sur le marché à permettre un diagnostic d'urgences des méningites virales et bactériennes, par un panel de détection pertinent et une mise en place du test aisée, pour un résultat en 30 minutes (HSV1, HSV2, VZV, *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, *E. coli*, *H. influenza*)

Les autres tests eazyplex® disponibles sont dédiés à la recherche de carbapénémases dans les cultures, écouvillons et hémocultures, mais aussi des SARM (*mecA* & *mecC*), *vanA/vanB*, *mcr-1/2*, *C. difficile* (Tox A/B/AB), *Streptococcus B*, *AmpC* ainsi qu'un panel complet pour la détection des EHEC.

Le système Genie II associé est parfaitement adapté au diagnostic d'urgence : une interface tactile intuitive, une batterie autonome, 2 blocs indépendants pour plus de flexibilité, une lecture multiplexe pour une détection jusqu'à 7 cibles + contrôle d'inhibition. Enfin, les réactifs sont prêts à l'emploi



sous forme de barrette lyophilisée, les kits contenant 12 à 24 tests et se conservant à température ambiante pour une péremption supérieure à 1 an.

**Orgentec SASU – Domaine de Pissaloup
16, rue d'Alembert – Buroplus HTA2 – 78190 Trappes
Tél. : +33 (0)1 30 68 80 00 – Email: dgarcin@orgentec.fr
www.orgentec.fr**

TOXICOLOGIE

Dépistage urinaire des nouveaux opioïdes de synthèse

6 nouveaux réactifs destinés aux dépistages toxicologiques urinaires sont disponibles chez Abbott pour utilisation sur les modules de chimie de la famille Architect : 6-acétylmorphine, EDDP, buprénorphine, oxycodone, fentanyl et tramadol.

Les 3 dernières molécules sont des opioïdes de synthèse dont le mésusage ou l'addiction sont responsables d'un nombre considérable de décès ou d'intoxications aux USA depuis quelques années. L'usage croissant qui en est fait également en France depuis peu a conduit l'ANSM à publier en février 2019 un rapport intitulé : « État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques ».

Ces coffrets réactifs sont fabriqués par la société Immunalysis, spécialisée dans le développement de réactifs de toxicologie par méthode immuno-enzymologique en phase homogène. A noter qu'Immunalysis est le seul fabricant à proposer un

réactif EIA pour le dépistage du Tramadol. Les produits fabriqués par Immunalysis étaient auparavant distribués par Alere, racheté par Abbott en 2017.

Ces réactifs peuvent être utilisés en qualitatif, ou en semi-quantitatif. Ils sont liquides et prêts à l'emploi, et les seuils proposés sont conformes aux recommandations du CDC et de l'AACC. L'adaptation de ces réactifs sur les automates Alinity est prévue pour la fin de l'année 2019.

L'arrivée de ces paramètres porte à 20 le nombre de paramètres disponibles chez Abbott pour les dépistages toxicologiques sur Architect.

**Abbott Diagnostics – 12 rue de la couture – BP 50203
94518 Rungis Cedex – Tél. : +33 (0)1 45 60 25 50
Fax : 01 46 86 85 46 – Contact : francois.guder@abbott.com
www.fr.abbott**



Journées
de Biologie
Praticienne



DPC
2019



odpc
N° 1089
Organisme agréé par l'Agence nationale du DPC
Retrouvez toute l'offre du DPC sur www.odpc.fr

PROGRAMME

vendredi 6 & samedi 7 décembre 2019

Maison de la Chimie
28 bis, rue Saint-Dominique - 75007 Paris

VENDREDI 6 DÉCEMBRE

- | | | | |
|---------|--|---------|---|
| 8 h 30 | Accueil des participants | 13 h 00 | Déjeuner |
| 9 h 00 | Ouverture des 53^e Journées de Biologie Praticienne
Marie-Françoise GAUDEAU-TOUSSAINT | 14 h 30 | AUTOMATISATION DE LA MICROBIOLOGIE :
CONDUITE D'UN PROJET
Olivier DAUWALDER (Lyon)
Modératrice : Nadine LEMAITRE (Lille) |
| 9 h 05 | ALLERGIES ALIMENTAIRES, UN FLÉAU GRANDISSANT
Nhân PHAM-THI (Paris)
Modératrice : Sylvie CHOLLET-MARTIN (Paris) | 15 h 15 | SYPHILIS ET AUTRES IST
Nicolas DUPIN (Paris)
Modératrice : Beatrice BERÇOT (Paris) |
| 9 h 50 | PRISE EN CHARGE D'UN GANGLION PATHOLOGIQUE
CÉCILE BADOUAL (Paris)
Modératrice : Valérie BARDET (Paris) | 16 h 00 | Pause |
| 10 h 35 | Pause | 16 h 45 | DYSTHYROÏDIE ET GROSSESSE
Dominique LUTON (Paris)
Modérateur : Jean GUIBOURDENCHE (Paris) |
| 11 h 30 | LES MARQUEURS TUMORAUX CIRCULANTS...
LE RETOUR ?
Pierre-Jean LAMY (Montpellier)
Modérateur : Vincent SAPIN (Clermont-Ferrand) | 17 h 30 | NEUTRALISATION DES AOD : EST-CE NÉCESSAIRE ?
COMMENT ? PLACE DU SUIVI BIOLOGIQUE
Georges JOURDI (Paris)
Modérateur : Bernard CHATELAIN (Namur) |
| 12 h 15 | ANÉMIE HÉMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE,
« CERTAINS L'AIMENT CHAUD !... »
Mathilde ROUMIER (Suresnes)
Modérateur : Jean Emmanuel KHAN (Suresnes) | 18 h 15 | Fin des conférences de la journée |

SAMEDI 7 DÉCEMBRE

SÉANCE DPC

- | | | | |
|---|---|---------|--|
| SÉANCE DPC
PATHOLOGIES HÉPATIQUES : APPORT DE LA BIOLOGIE MÉDICALE | | 10 h 15 | DES INDISPENSABLES AUX SUPERFLUS,
QUELS MARQUEURS DES HÉPATITES VIRALES EN 2019 ?
Vincent THIBAUT (Rennes)
Modérateur : Jacques IZOPET (Toulouse) |
| 8 h 00 | Accueil des participants | 11 h 15 | ACTUALITÉS SUR LA STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE (NASH)
Laurent CASTERA & Katell PEOC'H (Clichy)
Modérateur : Didier BORDERIE (Paris) |
| 8 h 30 | CONDUITE À TENIR DEVANT UN BILAN HÉPATIQUE PERTURBÉ
Vincent MALLET (Paris)
Modératrice : Anne VASSAULT (Paris) | 12 h 15 | Clôture des 53^e Journées de Biologie Praticienne
Marie-Françoise GAUDEAU-TOUSSAINT |
| 9 h 30 | Pause | | |

Renseignements : editions-orion@orange.fr – Tél. : 09 71 57 75 65
www.revuebiologiemedicale.fr

Sous les auspices de :



Retrouvez votre revue
et sa newsletter en accès libre sur
www.spectradiagnostic.com



Inscrivez-vous à la newsletter dans la rubrique
Inscription Newsletter

PRESSE DIAGNOSTIC

4 Rue du Lieutenant Colonel Victor Parizet - 17200 Royan - Tél : + 33 6 89 46 39 28

SASU - RCS Saintes : 848 458 410 - SIRET : 848 458 410 00018 - TVA : FR 85 848458410 - Code APE : 5814Z

NOTE AUX AUTEURS

Spectra Diagnostic traite l'actualité du domaine de la biologie clinique, à la fois des aspects physiopathologiques et analytiques. Elle publie des articles originaux sur l'évolution des matériels, réactifs et méthodes de diagnostic, sur l'actualité du secteur et des synthèses par pathologie.

PRÉSENTATION DU MANUSCRIT

Le volume, en nombre de signes, de ces manuscrits devra correspondre aux caractéristiques indiquées ci-dessous.

NOMBRE DE SIGNES / PAGES (DE LA REVUE) – espaces compris		
OUVERTURE	PAGE SUIVANTE	
	Article avec photos, illustrations ou tableaux	Article sans photos, illustrations ou tableaux
2 200 signes	3 700 signes	5 600 signes

Exemple : Article (sans photos, illustrations ou tableaux) de 5 pages dans la revue = $1 \times 2\,200 + 4 \times 5\,600 = 24\,600$ signes

TEXTE

Dans la mesure du possible, le texte devra être soumis à une présentation uniforme comportant les rubriques suivantes : introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion, bibliographie, résumé. Les pages seront numérotées, les notes et les paragraphes à composer en caractères différents du reste seront indiqués de manière très précise.

Les titres et les sous-titres seront dactylographiés de façon identique et en minuscules tout au long du texte. Les notes sont à inscrire en bas de pages correspondantes avec un numéro de renvoi dans le texte, marqué en exposant.

PREMIÈRE PAGE

Elle doit comporter :

- les prénoms entiers (en minuscule) et les noms (en majuscule) des auteurs, avec un renvoi pour chacun d'eux détaillant leur adresse complète, leur numéro de téléphone, de fax et leur email. Il sera précisé quelle est l'adresse email à privilégier pour correspondance.
- un titre précis et concis rédigé en français ainsi que sa traduction en anglais ;
- les résumés en français et en anglais de 8 à 10 lignes dactylographiées sans abréviation, ni référence précisant les objectifs, les résultats et les conclusions de l'étude ;
- les mots-clés, en français et en anglais, choisis parmi ceux du medical subjects headings de l'index medicus disponible dans toutes les bibliothèques universitaires.

TABLEAUX ET FIGURES

Les tableaux (envoyés au format Excel, voire World) seront numérotés en chiffres romains et les figures (adressées dans leur format le plus originel, en pièce séparée : tiff, jpeg, PowerPoint), en chiffres arabes. Les tableaux et les figures seront appelés dans le texte et ne doivent pas faire double emploi.

Chaque figure sera adressée dans un format modifiable. A défaut, les caractères à l'intérieur des figures doivent être suffisamment grands pour une bonne lisibilité après réduction.

NOMENCLATURE, OBSERVATIONS, SYMBOLES, UNITÉS

Les manuscrits doivent comporter un minimum d'abréviations. Le respect des recommandations internationales pour la nomenclature et les symboles est impératif. Utiliser les unités S.I.

BIBLIOGRAPHIE

Les références doivent être **numérotées par ordre d'apparition dans le texte**. Les références d'articles parus dans des périodiques doivent comporter, dans l'ordre, et séparés par des virgules : le numéro de la référence entre parenthèses, **le nom en capitales des auteurs suivis des initiales de leurs prénoms** (jusqu'à 6 auteurs ; s'il y a plus de 6 auteurs, ne mettre que les 3 premiers, suivis de « et al. »), le titre complet de l'article dans sa langue d'origine, le nom du journal suivi de l'année de parution, du numéro du tome en gras et de l'indication de la première et de la dernière page ; les mentions « résumé » ou « lettre à l'éditeur » (respectivement « summary » ou « letter to the editor » lorsqu'ils ont été publiés dans des périodiques en langue anglaise) doivent figurer entre parenthèses à la suite du titre.

Les citations de livres doivent comporter les noms des auteurs, le titre du livre avec éventuellement le numéro du volume et de l'édition, la ville où il a été édité, le nom de la maison d'édition et l'année de publication. Les citations de chapitres de livre répondent au même principe, les noms des auteurs, et le titre de l'article étant suivis de la référence du livre, précédée de « in » ; les noms des « éditeurs » scientifiques de l'ouvrage doivent en outre être suivis de la mention « ed » ou « eds » ; les indications de pagination doivent être placées à la fin, après celle de l'année de publication. Les conférences et les communications à des congrès doivent être présentées de manière similaire, avec, à la suite du nom des conférenciers et du titre, le nom de la manifestation, son lieu et sa date, la ville où le compte rendu a été édité, le nom de la maison d'édition et l'année de parution.

BON À TIRER ET COPYRIGHT

L'auteur principal recevra, avant publication, des épreuves sous format PDF qu'il devra vérifier dans les détails indiqués. L'accord d'un des auteurs engage également les autres auteurs. Aucune modification ne pourra être apportée à ce stade de fabrication, où seules les erreurs pourront être rectifiées. Le premier auteur se verra offrir un abonnement d'un an à la revue, à partir du numéro contenant l'article.

Aucun texte ne peut être reproduit sans l'autorisation des auteurs et de l'éditeur. L'auteur cède également ses droits sur la version papier mais peut, au-delà d'un an après parution, publier l'article sur un site web en accès libre. Le cas échéant, l'auteur est invité à le signaler à l'éditeur et à préciser sur le site la revue dont est extrait l'article.

Informations brèves

La publication d'informations brèves et originales : lettre à l'éditeur, recommandations pratiques, tribune, compte-rendu de colloque, présentation de cas, notes techniques sur des produits, est encouragée sous forme de manuscrits comportant au maximum 6 pages dactylographiées (*Corps* : 12 pts, *Interligne* : 14 pts).

Envoyez vos manuscrits par e-mail sous fichier Word (.txt ou .doc) et Excel (.xls) pour les tableaux à : edwina.morisseau@spectradiagnostic.com. Vos images seront à transmettre en **300 dpi (ppp)** à la taille réelle, sur fichier séparé au format le plus originel et le plus modifiable possible : tiff, eps, jpeg ou Power Point.

LISTE DES ANNONCEURS

Abbott face sommaire

ALAM 3^e Congrès de Biologie Praticienne page 73

Biomed J page 12

bioMerieux pages 5, 16, 20 et 38

Biopeps pages 10 et 11

Diagast page 75

Eurobio page 43

Hologic page 30

JBP page 77

JFBM 2019 page 23

JIB 2019 3^e de couverture

Launch Diagnostics page 9

Mips page 45

Mobidiag pages 7 et 74

Netika page 25

Orgentec 2^e de couverture

Partner4lab page 37

Roche Diagnostics 4^e de couverture

Valab page 42

Contact Publicité

Catherine Leclercq

E-mail : catherine.leclercq@spectradiagnostic.com

Tél : + 33 6 89 46 39 28

SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANÇAISE DU DIAGNOSTIC MÉDICAL

Abonnez-vous gratuitement !

1 an = 6 numéros



Nom : Prénom :

Société : Fonction :

Adresse : Tél. :

..... Code Postal : Ville :

E-mail (**indispensable**) :

Je retourne mon bulletin d'abonnement à **PRESSE DIAGNOSTIC**
Service abonnement – 4 rue du Lieutenant Colonel Victor Parizet - 17200 Royan
ou bien par mail à contact@spectradiagnostic.com

Date :

Signature :

PRESSE DIAGNOSTIC

4 Rue du Lieutenant Colonel Victor Parizet - 17200 Royan - Tél : + 33 6 89 46 39 28

SASU - RCS Saintes : 848 458 410 - SIRET : 848 458 410 00018 - TVA : FR 85 848458410 - Code APE : 5814Z



62^e ÉDITION

JIB

JOURNÉES DE L'INNOVATION EN BIOLOGIE



21-22 NOVEMBRE 2019

LA BIOLOGIE AU SERVICE
DU PROGRÈS MÉDICAL

**L'ÉVÈNEMENT
DONT TOUT
LE MONDE PARLE !
EN 2018 :**

- 73 EXPOSANTS
- 3492 PARTICIPANTS
- 110 HEURES DE CONFÉRENCES

PALAIS DES CONGRÈS
DE PARIS - FRANCE

#JIBinnov19

INSCRIVEZ-VOUS SUR
WWW.JIB-INNOVATION.COM



NOUVEAU
cobas pro[®]
integrated solutions



NOUVELLE GÉNÉRATION
Nouvelles ambitions

Entrez dans une nouvelle ère avec le **cobas pro**[®] **integrated solutions**, la première plateforme ligne sérum d'une nouvelle génération d'analyseurs Roche, conçue pour atteindre l'excellence opérationnelle et simplifier le quotidien de vos techniciens⁽¹⁾.

Simplicity meets excellence*.

cobas[®]

Le cobas pro[®] integrated solutions est un dispositif de diagnostic in vitro utilisé pour la quantification en chimie clinique et en immunochimie de divers fluides biologiques. Dispositif médical de diagnostic in vitro. Mandataire : Roche Diagnostics GmbH (Allemagne) - Distributeur : Roche Diagnostics France. Lire attentivement les instructions figurant dans le manuel de l'utilisateur.

⁽¹⁾ Guide de l'utilisateur V1.0 - Déc 2018.

* Quand la simplicité rencontre l'excellence. Groupe 361 / RCS 432 136 166 - Crédit Photo: chacko amon chandra © Alamy © Poppermagis - Gettyimages-660331842 - PJ-ES-19/02/2019.