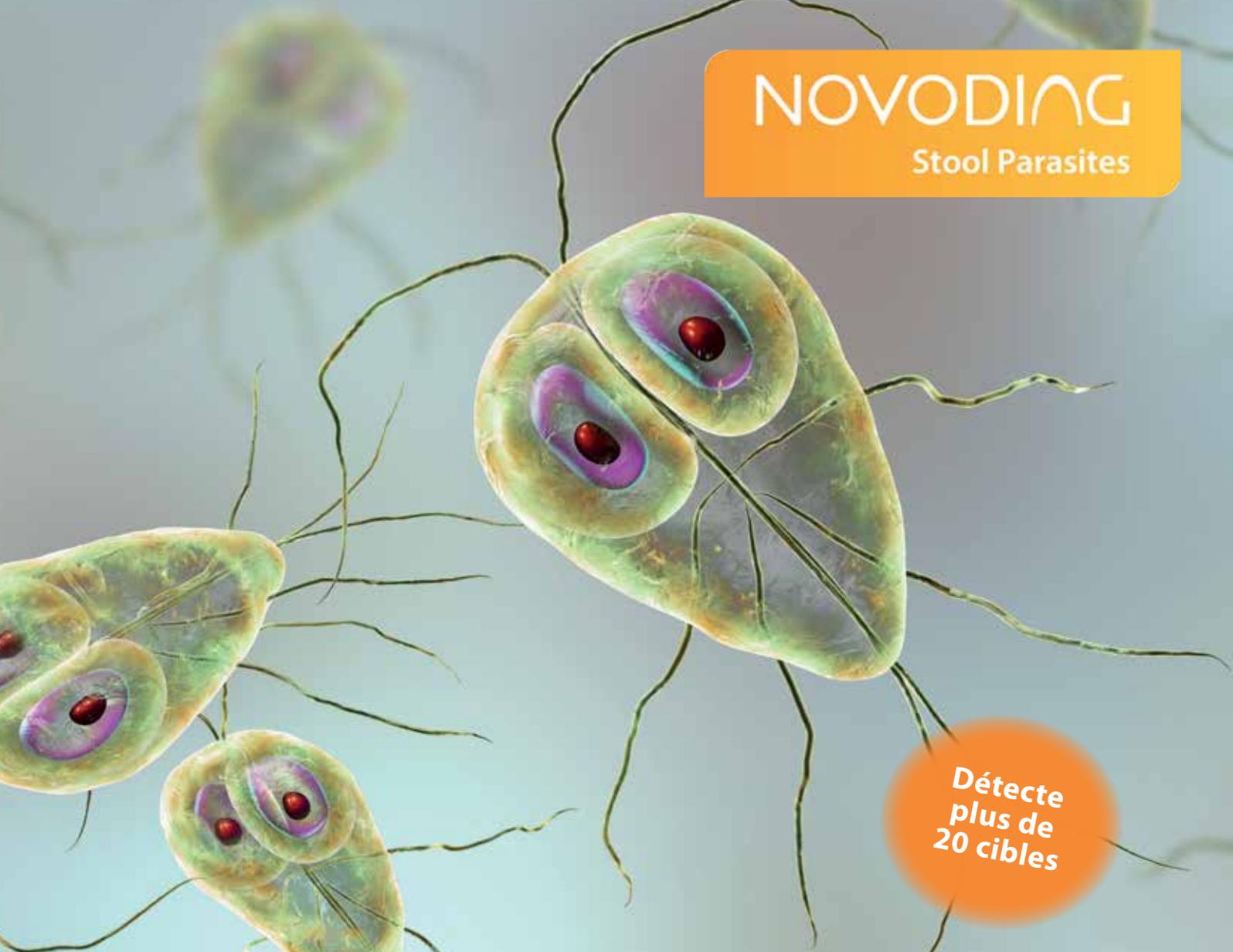




DPNI Trisomie 21

- DPNI de la T21 : seuils et incertitudes
- Vitamine D en LC-MS/MS : Validation de méthode
- Le crabe de cocotier : délicieux mais parfois toxique
- Envenimations très douloureuses : exemple à Mayotte



NOVODIAG

Stool Parasites

Détecte
plus de
20 cibles

Une révolution dans le diagnostic
de la parasitologie des selles

Novodiag[®] Stool Parasites

Un test complet, rapide et facile pour la détection
des protozoaires, helminthes et microsporidies.

MOBIDIAG

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



Chers amis biologistes,



La troisième édition des Journées Francophones de Biologie Médicale s'installe cette année en Principauté de Monaco du 6 au 8 novembre 2019.

Ville-état ouverte sur la Méditerranée et sur le monde, rassemblant 125 nationalités, la Principauté de Monaco s'étend le long d'une étroite bande côtière sur une superficie de 2 km². Les premières traces de vie y remontent à environ 300 000 ans avant JC et l'autorité des Grimaldi s'y perpétue depuis 1314.

Les biologistes médicaux des pays francophones, hospitaliers et libéraux, avec leurs partenaires de l'industrie du diagnostic *in vitro*, se retrouveront pour trois journées de travail dont la première, tout entière tournée vers les actualités professionnelles, sera suivie de 27 ateliers, traitant une vaste diversité de sujets, et d'une session DPC consacrée aux Maladies Cardiovasculaires. Des sessions dédiées à nos partenaires et la remise des prix aux lauréats des e-posters complètent le programme.

Aux côtés d'un comité scientifique élargi composé de membres de la FABC, de la FIFBCML, de l'IFCC, du LABAC, de la SFBC, de la SFIL, du SNBH, du SNMBCHU, et bien sûr de nos trois collèges historiques CNBH, CHH, et ColBVH, le comité d'organisation et le comité directeur vous souhaitent d'excellentes Journées et sont impatients de vous accueillir très nombreux à Monaco.

Dr Xavier PALETTE
Président des JFBM*

* JFBM - www.acnbh.fr

WELCOME TO THE COLLABORATORY*

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

* Bienvenue au laboratoire collaboratif



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



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***

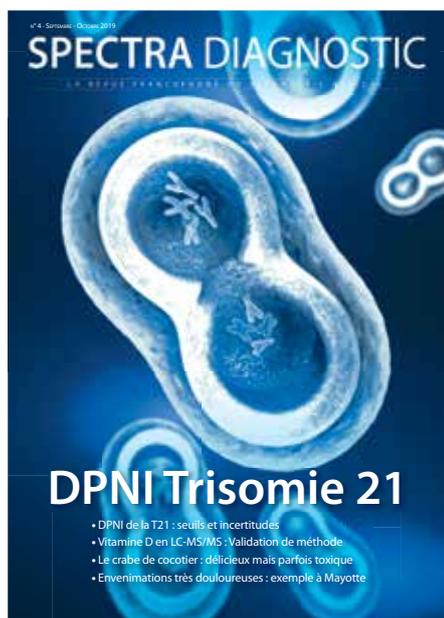


Photo : © Shutterstock

ABONNEMENTS

Pages 27 et 80

NOTES AUX AUTEURS

Page 52

Liste des Annonceurs

Page 80

SPECTRA DIAGNOSTIC

Une publication de la société

Presse Diagnostique

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

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 troisième édition des Journées
Francophones de Biologie Médicale
XAVIER PALETTE

04 — ACTUALITÉS
04 — Vie des sociétés
30 — Profession
32 — Sciences
50 — Manifestations

53 — QUALITÉ
Dépistage prénatal de la trisomie 21 fœtale :
nouveaux seuils de risques et incertitudes de mesures
ANTOINE LAUDAT, LAURENCE BURC-STRUXIANO

59 — QUALITÉ
Dosage de la vitamine D en LC-MS/MS :
Validation de méthode
ISABELLE PETIT, ANNE BEZOL, SYBILLE GHACHAM, SABINE HAVREZ,
SANDRA MERLIN, CAROLE EMILE

65 — MISE À JOUR DES CONNAISSANCES
Le crabe de cocotier :
un mets délicieux mais parfois très toxique
PATRICE BOUREE, FRANCINE BISARO ET ALIREZA ENSAF

69 — CAS BIOCLINIQUES
Envenimations très douloureuses :
poisson-pierre et scolopendre. Un exemple à Mayotte.
EMMANUEL BRANTHOMME, PATRICE BOUREE, CLAUDINE NYIRANSABIMANA,
YVES ALLIBERT

73 — INNOVATIONS

Sanofi se lie à Abbott ou Google et étend son champ d'action

Dans un contexte tendu pour les entreprises pharmaceutiques, Sanofi redéfinit ses axes d'orientation et nouent des partenariats avec d'autres leaders de secteurs afin de varier ses activités.

La glycémie connectée avec Abbott

En septembre, c'est avec Abbott que le géant a noué une collaboration pour intégrer les technologies de mesure de la glycémie et d'administration d'insuline afin de simplifier la prise en charge de la maladie par les patients. Les deux entreprises vont mobiliser leurs capacités d'innovation en matière de soins connectés pour développer des outils combinant la technologie FreeStyle Libre aux données sur le dosage de l'insuline dans de futurs stylos intelligents et applications de dosage de l'insuline, ainsi que dans un logiciel cloud.

Gustavo Pesquin, Senior Vice-Président, Franchise Globale Diabète et Cardiovasculaire de Sanofi, déclarait : « *Sanofi met un solide portefeuille de médicaments au service des personnes atteintes de diabète depuis près d'un siècle. Cette relation stratégique avec Abbott est emblématique de l'évolution que va connaître notre engagement en faveur de l'amélioration de la prise en charge du diabète et passera par l'intégration d'outils numériques dans la vie quotidienne des patients. [...] Cette collaboration avec Abbott représente un pas de plus vers la création d'un écosystème connecté qui devrait contribuer à améliorer le contrôle du diabète et le cycle de décisions en lien avec la qualité de vie des patients diabétiques, grâce à une prise en charge individualisée de leur glycémie.* »

Cette collaboration non-exclusive permettra dans un premier temps des échanges de données, moyennant le consentement des utilisateurs, entre l'application mobile FreeStyle Libre et le logiciel cloud d'Abbott, d'une part, et les stylos à insuline, les applications et le logiciel cloud de Sanofi actuellement en développement, d'autre part. Ces échanges de données devraient permettre aux patients et à leurs médecins de prendre des décisions thérapeutiques plus éclairées.

Le système FreeStyle Libre d'Abbott mesure le taux de glucose, sans piqûre au bout des doigts, grâce à un capteur placé sur le bras. L'application mobile dédiée, FreeStyle LibreLink, permet à ses utilisateurs de scanner et de visualiser directement sur leur smartphone leur taux de glucose en temps réel, leur taux de glucose des huit dernières heures, l'évolution de leur glycémie, ou encore aux aidants de surveiller à distance le taux de glucose de leurs proches.

« *En tant que leader mondial de la surveillance en continu de la glycémie, nous voyons dans le développement de nouveaux outils et de la connectivité avec Sanofi, un leader en matière d'insulines, une opportunité significative d'agir sur la santé de millions de personnes atteintes de diabète* », a précisé Jared Watkin, Senior Vice-Président, Diabetes Care d'Abbott. « *Avec son flux de données générées par de multiples dispositifs, le diabète peut être déroutant pour les patients. La mise en place d'un écosystème numérique bâti autour de FreeStyle Libre simplifie l'expérience des utilisateurs grâce à la consolidation des modalités d'obtention des données – à la fois en leur donnant accès aux outils de santé digitale d'Abbott et en collaborant avec d'autres leaders du diabète et de la technologie.* »

Sanofi s'emploie actuellement à développer des stylos connectés, des applications et un logiciel cloud compatibles avec cet écosystème.

Un nouveau laboratoire d'innovation en santé avec Google

En juin de cette année, Sanofi et Google annonçait la future création d'un nouveau laboratoire d'innovation avec l'ambition de transformer radicalement le développement des futurs médicaments et services de santé en tirant parti de la puissance des nouvelles technologies de données.

« *En combinant les innovations biologiques et données scientifiques de Sanofi avec les capacités de premier ordre de Google, de l'informatique en cloud jusqu'à l'intelligence artificielle de pointe, nous aspirons à donner aux patients les moyens de mieux prendre le contrôle de leur santé et à accélérer la découverte de nouvelles thérapies* » a précisé le docteur Ameet Nathwani, Chief Digital Officer, Chief Medical Officer et Vice-Président Exécutif, Affaires Médicales de Sanofi.

Cette collaboration vise à changer la manière dont Sanofi développe de nouveaux traitements et se concentrera sur trois grands objectifs : mieux comprendre les patients et les maladies, accroître l'efficacité opérationnelle de Sanofi, et améliorer l'expérience des patients et clients de Sanofi.

« *Les entreprises des sciences de la vie sont à la recherche d'innovations digitales fondées sur les échanges de données pour les aider à développer des solutions de santé accessibles* », expliquait Thomas Kurian, Directeur Général de Google Cloud. « *Nous sommes impatients de collaborer avec Sanofi et de contribuer à l'accélération du cycle de l'innovation en santé pour tous les patients dans le monde.* »

Le Laboratoire d'innovation aura pour mission de développer un ensemble de solutions scientifiques et commerciales : les deux leaders appliqueront des techniques d'analyse approfondie à de vastes ensemble de données pour mieux comprendre certaines maladies et en extraire les données patients correspondantes. Cela permettra à Sanofi de développer des approches thérapeutiques plus personnalisées et des technologies d'accompagnement. Les deux partenaires prévoient également d'appliquer les techniques d'intelligence artificielle (IA) à divers ensembles de données pour établir de meilleures projections des ventes et répercuter les enseignements qui en seront tirés sur les activités de marketing et la chaîne d'approvisionnement.

De plus, Sanofi va moderniser son infrastructure informatique et migrer certaines de ses applications existantes sur la plateforme Google Cloud (GCP, Google Cloud Platform).

- Abbott - www.fr.abbott
- Système FreeStyle Libre d'Abbott - www.freestylelibre.us
- Google - www.google.fr
- Sanofi - www.sanofi.fr

BIENTÔT DISPONIBLE!

Un nouvel automate
Un nouveau paradigme
Un bouleversement

Redefine. Reinvent.
Revolutionize.

UN MENU UNIQUE ET SANS ÉQUIVALENT

- ✓ Un menu conçu par pathologie et par symptôme
- ✓ Des marqueurs innovants qui réduisent le pourcentage de patients séronégatifs
- ✓ Plus de 60 paramètres

UN MEILLEUR DIAGNOSTIC POUR UN MEILLEUR SUIVI DU PATIENT

- ✓ Très bonne corrélation des résultats biologiques avec les données cliniques
- ✓ Réduction de la fenêtre sérologique

UN NOUVEL AUTOMATE QUI VIENT COMPLÉTER L'OFFRE GLOBALE

- ✓ Une complète intégration de l'automate dans l'offre globale en Auto-Immunité en association avec la préparation et la lecture automatique des lames IFI, connecté à la plateforme spécialisée QUANTA Link®



Cœliaque



Myosites



Connectivites



MICI



Syndrome
Anti Phospholipides



Polyarthrite
Rhumatoïde

AMÉLIORATION SIGNIFICATIVE DU WORKFLOW ET DE LA PRODUCTIVITÉ

- ✓ Grande capacité de chargement des échantillons: 50 tubes et jusqu'à 600 tests / heure

UN AUTOMATE COMPACT

- ✓ Un automate de paillasse peu encombrant : Temps de maintenance utilisateurs minimal

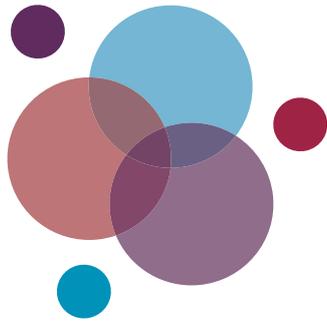


Vascularites



Foie





JFBM

3^{ÈMES} JOURNÉES FRANCOPHONES DE BIOLOGIE MÉDICALE



CENTRE DE CONGRÈS
SEA CLUB
MONACO

06 • 07 • 08
NOVEMBRE
2019

www.jfbm.fr

ASSOCIATION
ACNBH

MERCREDI 06 NOVEMBRE

9H-10H	ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU SNBH	
10H30-10H45	INAUGURATION DES JFBM MONSIEUR LE CONSEILLER DE GOUVERNEMENT DIDIER GAMERDINGER MINISTRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ DE MONACO	
10H30-13H	QUALITÉ DE PRISE EN CHARGE DU PATIENT ET EFFICACITÉ DES SOINS : PRIORITÉS DE MA SANTÉ 2022. COMMENT LE DIAGNOSTIC IN VITRO PEUT-IL ÊTRE MIS EN ŒUVRE PAR LES BIOLOGISTES ET LES CLINIICIENS POUR SERVIR CETTE DOUBLE AMBITION ? J.P Feugeas - SNMBCHU, F. Blanchecotte - SDB, J.P Brunet - SIDIV, P. Le Frapper - SIDIV, J.M. Woehl - Conférence Nationale des PCME de CH, B. Mas-Fraissinet - GPM, D. Guidoni - DGOS, P. Thebault - Alliance du Cœur, B. Vallet - Cour des Comptes Modérateur : X. Palette, SNBH	
14H-15H	NOUVELLES PROPOSITIONS DE VALEUR EN BIOLOGIE : PRÉDICTION ET INTÉGRATION F. Guerber - Vizille, B. Loquet - Marseille Modérateur : V. Sapin	
15H-15H30		COMMUNICATION INDUSTRIEL
16H-17H	BIOLOGIE MÉDICALE ET SANTÉ NUMÉRIQUE Démocratiser l'Intelligence Artificielle en Santé David Gruson - Paris Le Smart-Lab Damien Gruson - Louvain Modérateur : B. Gouget	
17H-17H30		COMMUNICATION INDUSTRIEL

JEUDI 07 NOVEMBRE

8H45-9H30	B1 PLACE DE LA PROTÉINE S100B DANS LA PRISE EN CHARGE DU TRAUMATISME CRÂNIEN LÉGER : ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUES CNBH YE. Claessens - Monaco V. Sapin - Clermont-Ferrand Modérateur : F. Schmitt	H1 D-DIMERS EN 2019 CHH F. Mullier - Namur Modérateur : P. Huchette	M1 ACTUALITÉS SUR LE DIAGNOSTIC DE CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLBVH F. Barbut - Paris Modérateur : M. Levast
9H45-10H30	D1 PERFORMANCES ET APPLICATIONS DE LA dPCR EN ONCOLOGIE SFBC F. Fina - Marseille, J. Denis - Paris Modérateur : K. Peoc'h	D2 ANALYSE DE RISQUE LABAC H. Portugal - Marseille Modérateur : T. Avelan	D3 GUERRE ET SANTÉ FIFBCLM Civilisation, conflits et défis M. Haddad - Beyrouth Le laboratoire Rodolphe Mérieux, partenaire des Organisations Internationales et Humanitaires J. Najjar-Pellet - Lyon Modérateur : C. Haddad
11H-11H45	D4 RIHN INNOVATION SNMBCHUSFBC H. Puy - K Peoch - Paris Modérateur : JP. Feugeas	B2 CHAÎNE LÉGÈRE KAPPA DANS LA SEP CNBH J. Boucraut - Marseille Modérateur : M. Rota	H2 PLACE DE LA CMF DANS LES LAM CHH T. Boyer - Lille Modérateur : A. Decambon
12H-12H45	M2 INFECTIONS MATERNO-FŒTALES À CMV : QUELLES RECOMMANDATIONS DE DÉPISTAGE ? COLBVH S. Alain - Limoges Modérateur : P. Lureau	D5 PROTECTION DES DONNÉES (RGPD) PLAN D'ACTION À METTRE EN ŒUVRE SRT B. Gauthier - Poitiers Modérateur : E. Laine	B3 BIOMARQUEURS PLASMATIQUES DE SCREENING ET DE SUIVI DES MALADIES DE SURCHARGE LYSOSOMALE CNBH M. Pettazzoni - Lyon Modérateur : L. Chabraoui
14H-14H45	H3 LES BONNES PRATIQUES D'UTILISATION DE L'HNF : UN PARTENARIAT ENTRE CLINIICIEN, PHARMACIEN ET BIOLOGISTE CHH F. Guerrero - Toulouse Modérateur O. Crepin	M3 HÉMOCULTURES : RACCOURCIR LE DÉLAI DE RENDU COLBVH C. Cattoën - Valenciennes Modérateur JM. Delarbre	D6 PROTÉINURIES : DE LA PRESCRIPTION À L'EXPRESSION DES RÉSULTATS SFBC C. Mariat - Saint-Étienne L. Pieroni - Montpellier Modérateur JP. Cristol
15H-15H45	B4 COMMENT L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE PEUT-ELLE AMÉLIORER L'UTILISATION DES MARQUEURS TUMORAUX CNBH N. Reix - Strasbourg Modérateur AG. Le Loupp	H4 THROMBOCYTOSE : QUAND ÉVOQUER UN SYNDROME MYÉLOPROLIFÉRATIF ? CHH V. Bardet - Boulogne Modérateur A. Plat	M4 ACTUALITÉS SUR LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS À ENTEROVIRUS ET PARECHOVIRUS COLBVH Modérateur : C. Cattoën A. Mirand - Clermont-Ferrand
16H30-17H15	D7 ÉDITION DES GÈNES PAR CRISPR IFCC JN. Octave - Louvain Modérateur : Damien Gruson	B5 REMODELAGE OSSEUX CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL CNBH P. Faure - Grenoble Modérateur : M. Annette Reisch	H5 CYTOPÉNIES AUTO-IMMUNES : QUELS APPORTS DU BIOLOGISTE POUR LE CLINIICIEN ? CHH M. Michel, O. Wagner-Ballon - Créteil Modérateur V. Esteve
17H30-18H15	M5 CA-SFM/EUCAS ; LA NOUVELLE CATÉGORISATION CLINIQUE DES ANTIBIOTIQUES EN 2019 - IMPLICATION COLBVH Modérateur JM Delarbre C. Cattoën - Valenciennes	D8 UTILISATION DE LA MÉTHODOLOGIE SIX SIGMA AU LABORATOIRE LABAC F. Scherrer - Roussillon Modérateur : M. Paris	D9 BIOLOGIE ET QUALITÉ DE VIE AU TRAVAIL SNBH J. Trevidic - Caudan E. Henry - Auray Modérateur : C. Poupon

VENDREDI 08 NOVEMBRE

9H15-10H	H6 GESTION DE L'IMMUNO-HÉMATOLOGIE EN URGENCE CHH C. Chabrières, Marseille Modérateur : L. Mouly	M6 DIAGNOSTIC SYNDROMIQUE COLBVH	D10 ENJEUX DU DOSAGE DES FRACTIONS DE BILIRUBINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ICTÈRE NÉONATAL AU QUOTIDIEN SFBC CNBH A. Mailloux, Paris - A. Cortey, Paris Modérateur : M. Vaubourdoille
10H-11H	PAUSE		
11H-11H30	COMMUNICATION INDUSTRIEL		
11H30-12H30	PRÉSENTATION ET PRIX POSTERS		
13H30-16H30	SESSION DPC : MALADIES CARDIO-VASCULAIRES		

Philippe Chêne, nouveau président du Snitem



Philippe CHÈNE

Succédant à Stéphane Regnault, Philippe Chêne a été élu président du Snitem (Syndicat National des Technologies Médicales) pour 2 ans renouvelables. Président de la société Winnicare (spécialiste des solutions offertes aux patients en perte d'autonomie et de mobilité), il est membre du CA et du bureau du Snitem depuis plus de 10 ans.

La priorité de Philippe Chêne est de développer les conditions, par le dialogue, d'une plus grande connaissance et

reconnaissance des entreprises du dispositif médical, partenaires de la transformation de notre système de santé en France. « Nos entreprises dans le secteur du dispositif médical (DM) contribuent non seulement à améliorer et sauver des vies, mais aussi au dynamisme économique de la nation. Le DM est le seul produit de santé qui aide à prévenir, diagnostiquer, traiter et, depuis le développement des solutions digitales, à connecter les patients. J'aimerais lors de ce mandat faire reconnaître toute la diversité et les apports du secteur du DM. J'en appelle à une nécessaire redynamisation du dialogue conventionnel. Je soutiendrai activement auprès des pouvoirs publics tout ce qui pourra renforcer l'indispensable visibilité des entreprises et la co-construction » a-t-il déclaré.

Il souhaite proposer aux pouvoirs publics des alternatives, afin de sortir d'une régulation purement comptable qui s'oppose à la logique de la pertinence des soins. A l'heure du plan « Ma Santé 2022 », qui redessine l'avenir du système de santé français, les entreprises du secteur ont toute légitimité pour être associées aux processus de décisions touchant directement et indirectement leurs activités. En tant que président du Snitem, Philippe Chêne compte bien mettre en avant les solutions proposées par les entreprises du DM pour répondre aux défis médicaux et sociétaux actuels.

Diplômé de l'EM Lyon, Philippe Chêne a effectué l'ensemble de sa carrière au sein d'entreprises de santé. Il a occupé successivement des fonctions de contrôle de gestion, responsable marketing, directeur des ventes et directeur de division au sein de sociétés internationales telles que l'*American Hospital Supply*, Medtronic et Baxter tant en France qu'en Europe.

Président de Baxter France entre 2002 et 2011, il a organisé le développement des activités de l'entreprise autour de médicaments issus des biotechnologies tels que les facteurs de la coagulation, les immunoglobulines et les vaccins contre les virus de la grippe produits sur culture cellulaire en parallèle des gammes historiques de dispositifs médicaux.

Président fondateur de l'APIDIM (Association pour l'innovation dans les dispositifs médicaux), administrateur puis vice-président du Snitem entre 2000 et 2010, vice-président de la Fondation Alliance Biosecure (fondation de recherche sur le prion) il est un interlocuteur reconnu des autorités de santé. Il a présidé entre 2012 et 2016, la plateforme innovation de Lyon BIOPOLE, Accinov.

Snitem – www.snitem.fr

Sysmex et CellaVision® DC-1 La cytologie complète pour tous



Sysmex et CellaVision®, c'est un partenariat historique fort d'une complémentarité apportant une expertise globale pour la paillasse de cytologie. Cette technologie d'expertise se déploie maintenant sur les laboratoires de faible volume mais nécessitant le même niveau d'exigence.

Le CellaVision® DC-1, nouveau microscope automatisé, permet de simplifier la lecture microscopique traditionnellement réalisée dans ces laboratoires de faible volume.

Une numération formule rendue par les analyseurs de la gamme XN peut être complétée par une morphologie leucocytaire et une pré-caractérisation de la morphologie érythrocytaire par le CellaVision® DC-1, standardisant ainsi tout le process.

Les outils de validation à distance CellaVision® permettent une collaboration des équipes ; ceci est notamment appréciable au moment des gardes, ou lors d'une expertise additionnelle sur des dossiers complexes.

Ce partage rapide et efficace réduit ainsi le temps de rendu du résultat et ainsi la décision de traitement, notamment en diminuant le temps imputable au transport routier nécessaire aux lames et nécessitant un examen par des biologistes sur un autre site.

Le CellaVision® DC-1 permet d'étendre la disponibilité de l'imagerie digitale à tous.

Le partenariat Sysmex CellaVision®, c'est la promesse d'une expertise de haute qualité pour votre organisation, depuis le laboratoire déporté jusqu'à l'expert sur le laboratoire central.

• Contact : Séverine JENN
Chef de Produits Hématologie SYSMEX France
01 48 17 87 84 – jenn.severine@sysmex.fr

La Cytologie complète pour tous Sysmex et CellaVision®



- Standardisation des process analytiques et cytologiques
- Réduction du temps de rendu de résultat en confirmant le résultat à distance
- Amélioration de la collaboration des équipes et des échanges
- Partage rapide et efficace dans la décision de traitement

Permet d'étendre la disponibilité de l'imagerie digitale pour tous



www.sysmex.fr

Maladies infectieuses : du nouveau dans le diagnostic moléculaire grâce aux solutions proposées par Mobidiag

Dans un contexte d'accélération des résistances aux antibiotiques, la détection des maladies infectieuses et leur traitement est au cœur des débats. Face à ce défi de santé mondial majeur, Mobidiag développe des solutions innovantes, simples et rapides : Amplidiag® et Novodiag®. Interview avec Yann Marcy, Président Mobidiag France.



Yann MARCY

Spectra Diagnostic : Monsieur Marcy, pouvez-vous nous parler de MOBIDIAG et de ses derniers faits marquants ?

Yann MARCY : Mobidiag est une société Franco-Finlandaise en pleine croissance qui développe et commercialise des solutions innovantes pour le diagnostic in vitro des maladies infectieuses et des résistances aux

antibiotiques. L'année 2019 a été une année riche en faits marquants : le lancement de notre test Novodiag® Carba R+ en janvier ; l'obtention de fonds de la Banque Européenne d'Investissement pour accélérer le développement et la commercialisation des solutions proposées par Mobidiag. Le lancement de *Automobi Molecular Diagnostics* ; un joint-venture entre Mobidiag et Autobio Diagnostics l'un des leaders du diagnostic en Chine, qui commercialisera notre solution Novodiag® sur le territoire. Et enfin, la signature de plusieurs accords internationaux pour la distribution des solutions de diagnostic Amplidiag® et Novodiag® sur les marchés en forte croissance.

Spectra Diagnostic : Selon vous, quels sont les prochains défis du monde du diagnostic et comment s'y prépare Mobidiag ?

Yann MARCY : De nombreux défis se posent au monde du diagnostic. Deux d'entre eux nous viennent particulièrement à l'esprit :

- la résistance aux antibiotiques : défi majeur pour l'ensemble du système de santé ;
- les changements organisationnels liés à la consolidation et leurs conséquences. La délocalisation doit couvrir l'ensemble des territoires, ce qui nécessite des produits automatisés et faciles d'utilisation.

À l'heure actuelle, les solutions disponibles ne répondent pas pleinement aux besoins des nouvelles organisations. Les méthodes traditionnelles sont généralement peu coûteuses mais requièrent beaucoup de main d'œuvre. Et à l'inverse, les nouvelles technologies de diagnostic moléculaire sont rapides, certaines faciles à utiliser mais le plus souvent onéreuses ; ce qui limite leur usage en dehors de situations particulières (urgentes ou critiques). Partant de ce constat, l'ambition de Mobidiag est d'apporter ses solutions au diagnostic de routine. D'ailleurs, en fournissant à un prix abordable, des solutions diagnostiques capables de détecter rapidement et avec précision les agents pathogènes et les résistances aux antibiotiques, Mobidiag est l'un des mieux placés pour relever le défi de l'antibiorésistance.

Spectra Diagnostic : Comment Mobidiag se distingue de ses concurrents ?

Yann MARCY : La différence majeure réside dans notre capacité à offrir des solutions adaptées et abordables, sans compromis sur la qualité et la performance. Ceci est possible grâce à deux facteurs essentiels. Premièrement, la combinaison de technologies et d'expertises uniques notamment en enzymologie, en optique et ingénierie et en technologies de fabrication ; des compétences détenues au sein de nos centres d'excellence en France et en Finlande. Deuxièmement grâce au fait d'avoir dès la conception, pris en compte la facilité d'utilisation et la capacité à produire en masse ; ce qui permet une rationalisation des coûts grâce à nos lignes de fabrications automatisées.

Spectra Diagnostic : Quelle est la stratégie à venir ?

Yann MARCY : Beaucoup d'opportunités se profilent pour Mobidiag. Tout d'abord l'expansion de notre capacité de fabrication ; ensuite une croissance continue du groupe à l'international, principalement de nos forces commerciales.

Nous allons également enrichir notre portefeuille avec un produit unique sur le marché qui permettra la détection de la majorité des parasites dans les selles. Enfin, nous comptons étendre nos indications au-delà de la sphère gastro-intestinale avec un premier test méningite et bien d'autres en perspectives.

Spectra Diagnostic : Quels sont les prochains événements où Mobidiag sera présent ?

Yann MARCY : Mobidiag sera présent en Europe lors de l'EMMD début octobre et participera aux congrès Français incontournables de cette fin d'année : SFM, JFBM, RICAI. Nous préparons également les événements de l'année prochaine ; notamment l'ECCMID à Paris pour lequel nous organiserons notre premier symposium. ■

MOBIDIAG

• Contact Mobidiag : Karine TEXEIRA LOPEZ
Marketing and Communication Project Manager
Mobidiag France, 172 rue de Charonne, B2 Le Dorian, 75011 Paris
Tel : +331 55 25 17 00 – Fax : +33 1 55 25 17 10
Karine.texeira-lopez@mobidiag.com – www.mobidiag.com

VIE DES SOCIÉTÉS

Nouvelles Présidente et Directrice Générale pour le SIDIV



Isabelle TONGIO

A l'issue de son Assemblée Générale du 24 juin dernier, le Bureau du SIDIV (Syndicat de l'Industrie du Diagnostic *in Vitro*) a élu Madame Isabelle Tongio, Directeur des Affaires Publiques et Gouvernementales de bioMérieux, à sa Présidence.

Sous son impulsion et avec l'aide du nouveau Bureau, le SIDIV poursuivra son ambition et sa feuille de route : faire que le diagnostic *in vitro* soit connu et reconnu pour sa valeur médicale, économique et industrielle. 70 % des décisions médicales s'appuyant sur le résultat d'analyses de biologie médicale, le diagnostic *in vitro* est essentiel pour une meilleure prise en charge des patients et une efficacité renforcée du système de santé. Au-delà, l'innovation diagnostique sera au cœur du parcours de soins de demain et de la médecine du futur, celle des 4P - prédictive, préventive, personnalisée et participative.

*« Je mesure toute la responsabilité qui m'est confiée et en suis particulièrement honorée. Je connais ce secteur depuis de nombreuses années et ai vu son évolution et son développement. Je suis convaincue de l'importance du diagnostic *in vitro* pour la qualité et la pertinence des soins, la politique de prévention et la soutenabilité de notre système de santé. Je remercie Patrice Ancillon pour le travail accompli et m'inscrirai dans la continuité de son mandat. Avec l'aide du Bureau et de l'équipe permanente du Syndicat, nous nous attacherons à ce que le SIDIV soit un partenaire privilégié des pouvoirs publics, aux côtés de la biologie médicale, dans l'exécution et le déploiement des réformes entreprises dans la santé, veillant en particulier à représenter et défendre les intérêts de tous nos adhérents, dans leur diversité - start ups, PME et entreprises de plus grande taille, et tous les domaines d'activité - R&D, production, accès au marché et commercialisation. »*



Pascale COUSIN

Pascale COUSIN,
nouvelle Directrice
Générale du SIDIV

Le 20 septembre, Isabelle Tongio et son Bureau ont annoncé l'arrivée et la prise de fonction de Pascale Cousin en tant que Directrice Générale.

Pascale Cousin est docteur en pharmacie, titulaire d'un diplôme d'étude spécialisée de pharmacie hospitalière et des collectivités, et d'un master en affaires réglementaires des industries de santé. Experte du secteur des dispositifs médicaux et de son environnement, elle dispose d'une grande expérience industrielle, syndicale et institutionnelle, acquise au sein du Groupe Johnson & Johnson, au SNITEM et plus récemment au Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens.

Ayant rejoint le SIDIV le 26 août dernier, elle a notamment pour mission de déployer la stratégie du SIDIV, de participer à la représentation et à la défense des intérêts de ses membres et d'apporter aux adhérents du Syndicat tout le support nécessaire au bon développement de leur entreprise dans tous les domaines d'activité - R&D, production, accès au marché et commercialisation.

Isabelle Tongio déclare : *« Je suis ravie d'accueillir Pascale. Son expertise et son professionnalisme seront des atouts majeurs pour la reconnaissance de la valeur médicale, économique et sociale que les solutions de diagnostic *in vitro* apportent aux patients, aux professionnels de santé et au système de soins ».*

Pascale Cousin ajoute : *« Le diagnostic *in vitro* sera un élément essentiel de la médecine de demain. Je suis fière de m'engager aux côtés du SIDIV et de ses adhérents, dans leur diversité - start-up, PME et grands groupes - et m'attacherai à fédérer notre action collective, notamment dans le contexte des réformes que le Gouvernement entreprend dans le domaine de la Santé ».*

La nouvelle composition du Bureau du SIDIV est la suivante :

- **Isabelle TONGIO, Présidente**, Directeur des Affaires Publiques et Gouvernementales bioMérieux
- **Patrice ANCILLON, Vice-Président**, Directeur Général Werfen France
- **Anne-Sophie DEGRYSE, Secrétaire Générale**, Directrice France Diagnot
- **Bruno BOMBARDE, Trésorier**, Directeur exécutif régional Cepheid
- **Jean-Philippe BRUNET**, Directeur Diagnostic France Siemens Healthineers
- **Patrick KORMAN**, Vice-Président International & Directeur France Myriad
- **Pascal LE FRAPPER**, Directeur Diagnostic France Bio-Rad
- **Sandrine LESAGE**, Directrice Marketing France DiaSorin
- **Yann MARCY**, Président Mobidiag France
- **Christian PARRY**, Vice-Président Affaires publiques Stago
- **Antoine VIMONT**, Directeur HealthCare Development Roche Diagnostics France

Le SIDIV fédère la majorité des acteurs industriels du secteur (88 sociétés adhérentes). Les propositions du SIDIV pour l'avenir sont exposées dans un Livre Blanc, « Le diagnostic biologique au cœur de la santé de demain », disponible en ligne sur le site du syndicat.

SIDIV - www.sidiv.fr

Pasteur - Mérieux : une alliance internationale contre les maladies infectieuses

L'Institut Pasteur et la Fondation Mérieux ont formé une alliance pour renforcer les systèmes de santé publique des pays à ressources limitées et la préparation à la réponse aux épidémies face à une menace infectieuse qui prend de nouvelles formes. L'accord signé par Christian Vigouroux, président du conseil d'administration de l'Institut Pasteur, et Alain Mérieux, président de la Fondation Mérieux, en présence de Stewart Cole, directeur général de l'Institut Pasteur et Bernard Sinou, directeur général par intérim de la Fondation Mérieux, réunit deux acteurs majeurs en matière de recherche et de santé publique.

Forts d'une longue expérience de terrain liée à la relation privilégiée qu'ils entretiennent respectivement avec le Réseau International des Instituts Pasteur et le réseau GABRIEL de la Fondation Mérieux, les deux partenaires ont déjà une dizaine de collaborations internationales à leur actif, démontrant une véritable complémentarité d'expertises. Cet accord permettra de renforcer les synergies entre ces réseaux qui fédèrent, ensemble, une cinquantaine de centres sur cinq continents.

Constituant une plateforme reconnue des pouvoirs publics et des organisations internationales, l'alliance sera force de proposition pour la mise en œuvre de projets partenariaux, pouvant associer des financements publics et privés, au bénéfice de l'amélioration de la santé publique dans les régions les plus vulnérables.

Elle contribuera ainsi à soutenir la mise en œuvre des objectifs de développement durable (ODD) dans le domaine de la santé mondiale.

L'alliance, portant le nom d'Alliance Pasteur Mérieux International, s'appuiera sur une fondation créée par les deux partenaires et placée sous l'égide de l'Institut Pasteur, permettant de piloter les projets communs et d'être l'interlocuteur des bailleurs de fonds publics et privés, français et internationaux.

« L'Institut Pasteur incarne l'excellence scientifique et une tradition pasteurienne qui a porté la médecine française partout dans le monde, » a déclaré Alain Mérieux, président de la Fondation Mérieux. « Notre fondation, quant à elle, apporte une très bonne connaissance du terrain et la force de son réseau de laboratoires sentinelles, créés en partenariat avec les responsables locaux de santé publique. »

« L'engagement de l'Institut Pasteur dans cette alliance est fondé sur son expertise dans la réponse aux crises sanitaires en termes de recherche, de renforcement des capacités via la formation et la coopération avec les parties prenantes locales, permettant ainsi de contribuer à l'amélioration des systèmes de surveillance et d'alerte dans les pays concernés » a pour sa part déclaré Christian Vigouroux, président du conseil d'administration de l'Institut Pasteur.

- Fondation Mérieux - www.fondation-merieux.org
- Institut Pasteur - www.pasteur.fr



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



Un outil généraliste est-il vraiment adapté ?

PILOT.4lab, le logiciel métier dédié à la microbiologie.

Middleware évolutif permettant le pilotage coordonné des différents automates du laboratoire et reposant sur les capacités de son moteur d'expertise intrinsèque : ExAct Manager.



partner4lab 
FOR MORE VALUE

Connexion - Middleware - Epidémiologie
Plus de valeur pour le plateau technique de votre laboratoire

RDM et RDIV de l'UE : l'impact sur les produits combinés et les tests diagnostiques compagnons

Le nouveau livre blanc de Maetrics met en évidence les mises à jour réglementaires et les défis prévisibles auxquels seront confrontés les fabricants de produits combinés et de tests diagnostiques compagnons

Cet été, Maetrics, un cabinet conseil international de premier plan en réglementation et conformité dans le domaine des sciences de la vie, a publié un nouveau livre blanc sur les adaptations et les ajouts apportés au Règlement de l'UE relatif aux dispositifs médicaux (RDM), en ce qui concerne les dispositifs médicaux combinés. Le livre blanc examine de près les changements apportés au règlement et met en évidence ce que les fabricants doivent savoir pour continuer de commercialiser leurs produits. Il étudie également les nouveaux éléments du Règlement de l'UE relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (RDIV) ayant une incidence sur les tests diagnostiques compagnons. Les fabricants ont jusqu'au 26 mai 2020 (et jusqu'au 26 mai 2022 pour les tests diagnostiques compagnons) pour se conformer, sous peine de perdre leur accès au marché européen.

Les produits combinés peuvent être constitués de toute combinaison de médicaments auxiliaires, de dispositifs ou de produits biologiquement actifs. Le RDM de l'UE aura un impact sur les dispositifs médicaux qui sont utilisés pour administrer des médicaments, conduisant les fabricants de produits pharmaceutiques à devoir solliciter une surveillance réglementaire inégale tant pour la partie dispositif que la partie médicament du produit. Les fabricants doivent être prêts à se concerter avec un Organisme notifié en vue d'une conformité au lieu de compter exclusivement (comme exigé précédemment) sur l'Autorité compétente nationale pour une autorisation du produit.

Ce nouveau livre blanc a été publié pour sensibiliser les fabricants de produits combinés aux changements et à ce que le paysage réglementaire leur réserve au cours des mois à venir.

Parmi les points clés abordés par Maetrics dans ce livre blanc figurent :

- Les fabricants de produits pharmaceutiques sont désormais soumis à une surveillance réglementaire pour la partie dispositif et la partie médicament de leurs produits combinés, et doivent se concerter avec des organismes notifiés pour la composante dispositif auxiliaire ;
- Concernant les produits réglementés comportant un dispositif, les entreprises doivent s'assurer de prévoir du temps pour la consultation entre les organismes notifiés et une autorité compétente nationale ou l'Agence européenne des médicaments (AEM) pour évaluer la fonction du médicament auxiliaire ;
- La réglementation des tests diagnostiques compagnons relève du RDIV de l'UE et exige que le dispositif de diagnostic *in vitro* soit co-développé avec le médicament cible. Elle exigera également que l'organisme notifié DIV se concerte avec une autorité compétente médicale ;

- Les exigences du RDIV de l'UE renforcent la surveillance réglementaire des sociétés pharmaceutiques produisant des tests diagnostiques compagnons, tout en nécessitant un engagement plus important de la part des organismes notifiés si la société pharmaceutique a l'intention de développer elle-même le test diagnostique compagnon ;
- Les organismes notifiés tardent à recevoir leur propre désignation en vertu des deux nouveaux règlements, entraînant une capacité réduite et générant une accumulation de sociétés en liste d'attente pour évaluations de conformité.

Le livre blanc peut être téléchargé dans son intégralité sur le site de Maetrics*.

Elizma Parry, directrice, pratiques cliniques mondiales chez Maetrics, a déclaré : « *Le principal défi pour les sociétés pharmaceutiques relève des changements sans précédent apporté par le RDM de l'UE, exigeant que les sociétés pharmaceutiques se concertent avec des organismes notifiés pour l'élément dispositif. Si l'on ajoute à cela le nombre insuffisant d'organismes notifiés désignés en vertu du RDM de l'UE, les sociétés pharmaceutiques pourraient prendre un retard considérable pour garantir la conformité réglementaire des produits combinés.* »

« *Nous voulons que les fabricants de produits combinés comprennent les changements et les défis auxquels ils sont confrontés, ainsi que les contraintes de temps associées, afin qu'ils entreprennent le plus tôt possible les démarches nécessaires auprès de leurs organismes notifiés. Des défis majeurs doivent être relevés, et de nombreuses sociétés peuvent manquer l'expertise interne nécessaire pour exécuter le processus de conformité. Les professionnels qualifiés étant fortement demandés, je ne saurais trop insister sur l'importance pour les fabricants et les sociétés pharmaceutiques d'aborder la conformité au RDM de l'UE de front et sans tarder.* »

Fondé en 1984, Maetrics est un cabinet conseil mondial dans le domaine des sciences de la vie, qui se concentre exclusivement sur des solutions réglementaires, de qualité et de conformité pour les sociétés de dispositifs médicaux, de tests de diagnostic, de produits pharmaceutiques et de biotechnologie. Comptant des bureaux à travers l'Europe et l'Amérique du Nord, Maetrics peut contribuer à répondre aux besoins locaux, régionaux ou mondiaux en matière de conformité.

Maetrics – Tél. : +44 (0)7 757 724 942

media@maetrics.com – www.maetrics.com

*Télécharger le livre blanc : <https://maetrics.com/whitepaper/combo-combination-products-and-companion-diagnostics/>

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**

Gaz du sang délocalisés à l'APHM avec les solutions de la société Werfen : l'accréditation participe à l'amélioration du parcours de soins du patient

Nous avons rencontré le Dr Flore DI GIOVANNI, biologiste médicale, responsable des examens de biologie médicale délocalisés à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, et le Pr Bruno LACARELLE, Chef du Pôle de Biologie-Pathologie. Ils nous ont fait part de leur expérience et de leur stratégie concernant la délocalisation des examens de biologie médicale.



Dr Flore DI GIOVANNI

Spectra Diagnostic : Vous êtes responsable des examens de biologie médicale délocalisés à l'APHM. Comment s'est structurée cette activité au sein de l'APHM ?

Dr Flore DI GIOVANNI : En 2016 j'étais responsable de l'activité de biologie délocalisée du service de Chirurgie Cardiaque de L'Hôpital de la Timone qui dépendait direc-

tement du Pôle Cardio-Vasculaire et Thoracique. Le Professeur Bruno Lacarelle, Chef du Pôle Biologie, m'a confié la mission d'initier et d'étendre la démarche d'accréditation des examens de biologie médicale délocalisés à toute l'AP-HM. Nous avons conduit une réflexion commune avec notre Chef de Pôle et un Ingénieur Biomédical en charge des services de Biologie à la Direction des plateaux médico-techniques suite à la réalisation d'un état des lieux des différents examens pratiqués dans les services cliniques, des équipements permettant de les réaliser et des besoins exprimés par les médecins et tout en tenant compte de l'aspect médico-économique. D'autre part un certain nombre d'équipements en service depuis une dizaine d'années devaient être renouvelés. Nous avons pris la décision de rationaliser notre parc d'instruments et d'harmoniser les pratiques entre les laboratoires de Biochimie et la Biologie Délocalisée notamment pour les gaz du sang afin de conduire au mieux notre projet d'accréditation. L'ampleur du déploiement à l'APHM était importante du fait de notre configuration géographique : 4 sites hospitaliers, certains distants de 30 km du nord au sud de l'agglomération. Nous avons en fait très peu modifié l'architecture de la biologie délocalisée. Nous n'avons ajouté que 2 instruments à la demande des services.

Spectra Diagnostic : Quels examens sont concernés ?

Dr Flore DI GIOVANNI : Les gaz du sang bien sûr, dans les blocs opératoires, les salles de réveil, les réanimations, les urgences, les EFR, les services de néo-natalité. La notion d'urgence y est primordiale et ce type de prélèvement est difficile à acheminer au laboratoire dans des conditions qui permettent de garantir de bons résultats. Ensuite, les hémoglobines glyquées

dans les consultations d'endocrinologie et de diabétologie. Le circuit des patients y était organisé autour de ce prélèvement. Nous avons maintenu cette pratique. Nous avons aussi des Hemochron® pour piloter l'héparinothérapie sur les circuits de circulation extracorporelle et les flashes d'héparine en neuro et cardio interventionnelle. Pour ces derniers examens, il n'y a pas de méthode de laboratoire de substitution. Il existe également un parc de 78 instruments de mesure de l'hémoglobine sur 1 goutte de sang, l'accréditation de ces dispositifs étant encore en cours de discussion.

Spectra Diagnostic : Quels types d'instruments avez-vous privilégiés ?

Dr Flore DI GIOVANNI : Pour les gaz du sang, nous avons fait le choix stratégique d'appareils fixes de la société Werfen, les GEM® Premier™ 5000, adaptés aux grosses cadences. Nous avons également choisi de compléter ce réseau d'instruments par des dispositifs mobiles, adaptés à de petits volumes d'activité (160 échantillons par an), notamment sur le site SUD composé de l'Hôpital Sainte Marguerite et du Centre Pénitentiaire des Baumettes sur lequel il n'y a plus de service de Biologie. Nous avons pu ainsi adapter notre offre aux besoins spécifiques de ce secteur notamment le dosage de la troponine grâce à l'échantillonnage de cartouches tests du fournisseur. Il est également prévu d'en équiper les lignes armées du SAMU. Un projet d'acquisition d'un viscoélastomètre est en cours suite à la participation au protocole IMOTEC de l'équipe d'anesthésie -réanimation de chirurgie cardiaque du Dr C. Guidon. Nous espérons poursuivre cette activité et l'étendre à d'autres spécialités comme la greffe hépatique, l'épargne sanguine étant un sujet.

Spectra Diagnostic : Après votre état des lieux, par quoi avez-vous commencé pour mener à bien votre démarche d'accréditation des EBMD selon la norme EN ISO 22870 ?

Dr Flore DI GIOVANNI : Nous avons commencé en 2016 avec les gaz du sang. Après notre état des lieux, du parc des analyseurs existant, nous en avons fait le bilan médico-économique : le coût réactifs/consommables s'élevait alors aux environs de 600.000 euros par an sans compter l'amortissement des automates.

En fonction du service clinique de réalisation, le coût de production d'un échantillon pouvait revenir entre 1,70 et 30 euros. Les objectifs qui ont guidé notre démarche ont été les suivants :

- en priorité le contrôle continu de la qualité
- la connexion obligatoire des automates de biologie délocalisée au Système d'Information du Laboratoire (SIL) et au Système d'Information Hospitalier (SIH) pour valider biologiquement cette activité et rendre possible la consultation de ces résultats dans le Dossier Patient Informatisé.
- peu ou pas de maintenance des dispositifs
- l'amélioration de la gestion des réactifs et consommables
- bien sûr une diminution du coût global de l'activité Gaz du Sang

La facturation de l'échantillon au Coût Patient Paramètre Rendu nous a permis d'intégrer tous ces facteurs:

- coût de location
- coût de fonctionnement
- connexion informatique

Après une année 2018 de fonctionnement à 100% avec la « solution globale Werfen » nous constatons une économie globale de plus de 30% et tous les objectifs atteints grâce au système Intelligent de Management de la Qualité (iQM2), au GEMweb®Plus⁵⁰⁰, plateforme numérique de gestion des EBMD de la société Werfen, et à la cartouche laboratoire unique conservée à température ambiante.

Spectra Diagnostic : Outre l'aspect économique, quels critères ont guidé votre choix lors de cette consultation ?

Dr Flore DI GIOVANNI : Notre principal objectif était d'inscrire la biologie délocalisée dans le projet du Biogénopole de l'AP-HM. Pour cela, en collaboration avec mes confrères des services de biochimie nous avons souhaité harmoniser nos pratiques « Laboratoire-Biologie Délocalisée » pour assurer un résultat de gazométrie identique pour un même patient tout au long de son parcours hospitalier.

D'autre part nous avons un problème de métrologie dans les services avec les instruments installés pour les gaz du sang. Les cartouches devaient alors être conservées à 2-8°C et les services ne disposaient que d'enceintes domestiques non contrôlées. Si nous ne renouvelions pas les matériels d'analyse, il aurait fallu installer dans chacun des 25 services concernés des enceintes réfrigérées et les équiper de sondes thermométriques raccordées.

Spectra Diagnostic : Fin 2016, vous avez donc choisi la société Werfen à l'issue de cette consultation. Les déploiements ont commencé en mars 2017. C'est le véritable point de départ de votre démarche d'accréditation ?

Dr Flore DI GIOVANNI : Nous avons eu la chance de pouvoir commencer notre démarche d'accréditation avec le déploiement de nouveaux dispositifs. Cela nous a permis de justifier les actions de formation et d'habilitation de tous les utilisateurs des gaz du sang. Nous leur avons présenté les objectifs de l'accréditation et les

garanties que nous allions leur apporter sur le suivi des instruments et sur la sécurité des résultats. Nous avons formulé par écrit, sous la forme d'un courrier aux chefs de service et aux cadres de santé, les exigences de la norme et notre proposition de méthodologie de formation. Une heure de temps, hors de toute contrainte, devait être dédiée à toute personne venant se former. Pour le personnel de nuit, la formation devait avoir lieu une heure avant leur prise de service, charge aux cadres de santé de compenser ce temps supplémentaire. Des plannings ont été établis avec des listes nominatives de participants pour chaque session de formation. Nous avons été très disponibles, pour choisir les meilleurs horaires adaptés à toutes les contraintes inhérentes à chaque spécialité. Tout s'est très bien passé. Les chefs de services cliniques se sont bien impliqués dans la démarche, et ainsi une bonne adhésion des personnels. Toute l'année 2017 a été consacrée au déploiement de 32 analyseurs, en totale collaboration avec un ingénieur d'application de la société Werfen. La centralisation sur la plateforme GEMweb®Plus de la gestion des opérateurs a été déterminante pour notre réussite. Nous avons formé 100 % : 1500 IDE, IADE, IAC et médecins utilisateurs, des équipes lors de la mise en œuvre des GEM® Premier™ 5000, avec la société Werfen. Aujourd'hui, nous poursuivons de façon autonome les actions de formation : turn-over important du personnel dans les Réanimations. Les nouvelles recrues bénéficient d'un mois de tutorat avant leur autonomisation. Je suis prévenue à l'avance des recrutements et j'interviens pendant cette période pour les former/habiller à travailler sur les analyseurs Gaz du Sang le plus tôt possible. En 2018, cela a représenté une soixantaine de séances supplémentaires. Cela nous permet de maintenir une relation permanente avec les équipes cliniques, et de faire évoluer le contenu de la formation en fonction des besoins de chaque service. Dans tous les cas la phase pré-analytique prend une place prépondérante dans les thèmes abordés. Je peux aussi répondre à des questions complémentaires concernant l'utilisation des instruments. Depuis le redéploiement des analyseurs réalisé sous la responsabilité du pôle de Biologie, l'activité gaz du sang a diminué dans les laboratoires de Biochimie au profit de la Biologie Délocalisée; cependant l'activité globale est restée stable. Nous avons pu ainsi optimiser le parc en transférant un appareil en double d'un laboratoire vers une réanimation.

Spectra Diagnostic : De quand date votre première accréditation ?

Dr Flore DI GIOVANNI : Notre première visite d'évaluation a eu lieu le 27 juin 2018, sur un GEM® Premier™ 5000 dans le service de Réanimation de Néonatalogie de l'Hôpital Nord. Nous n'avons pas eu de Non-Conformité. Nous avons eu trois pistes d'amélioration. La première concernait les valeurs de références, la seconde, les renseignements cliniques qui ne remontaient pas

dans le dossier patient informatisé, et la troisième, ma suppléance, écrite mais non effective. Les valeurs de références pour les sangs de cordon et les scalps n'étaient pas paramétrées. Les corrections sont en cours de réalisation sur les différents logiciels concernés pour les valeurs de référence et la transmission des renseignements cliniques.

Spectra Diagnostic : Quelles attentes avez-vous de vos fournisseurs ?

Dr Flore DI GIOVANNI : Suite à l'implication de la société Werfen à nos côtés dans notre démarche, nous demandons maintenant systématiquement un accompagnement des fournisseurs dans tous nos appels d'offres pour les déploiements, les formations et les vérifications de méthodes.

Spectra Diagnostic : Quel bilan faites-vous de cette démarche sur la relation établie avec les services cliniques ?

Dr Flore DI GIOVANNI : Les services cliniques ont été soulagés que nous prenions en charge la biologie délocalisée. Nous ne nous attendions pas à cette réaction de leur part. La garantie des résultats que nous leur apportons par cette démarche était un point déterminant. Cette année, en revue de direction, j'ai mis en valeur la plus-value de l'action et de la maîtrise des risques des biologistes sur la qualité des résultats des EBMD. Les services cliniques ont ainsi pu prendre conscience du travail réalisé par les biologistes pour garantir cette qualité (courbes de tendances, exploitation des contrôles de qualité).

Spectra Diagnostic : Quels sont pour vous les bénéfices de la biologie délocalisée à l'APHM ?

Dr Flore DI GIOVANNI : C'est tout d'abord beaucoup d'implication de la part des biologistes en charge de la biologie délocalisée.

- L'application immédiate de nos résultats sur le diagnostic posé par les médecins et sur la prise en charge de nos patients !

- L'amélioration du patient dans la plus part des cas

- Une équipe pluridisciplinaire autour du patient

C'est sans doute aussi lié à mon expérience de chirurgie cardiaque. Il est très important de bien connaître le fonctionnement des services : les rotations de patients, les liaisons avec les blocs opératoires, les arrivées aux urgences. Notre démarche est en synergie totale avec les axes recommandés d'amélioration du parcours de soins de nos patients.

Spectra Diagnostic : Quelle sera la suite de votre démarche d'accréditation ?

Dr Flore DI GIOVANNI : Nous allons utiliser les dispositions du COFRAC contenues dans le SH INF 33. Ainsi, nous avons comme objectif une accréditation à 100% des gaz du sang en 2019. Nous avons donc sélectionné un appareil à accréditer par pôle clinique et par site hospitalier. Nous allons avoir 11 instruments en tout à accréditer dans les prochains mois. En 2020, nous allons terminer l'accréditation des appareils, dont certains comme les Hemochron® ne sont pas encore connectés. Nous attendons aussi le choix des appareils délocalisés pour les HbA1c, suite à un appel d'offres, qui seront installés au sein d'un même pôle clinique multisites. Nous aurons également 4 i-STAT® à accréditer en 2020. ■



Pr Bruno LACARELLE

Spectra Diagnostic : Quelle est pour vous la place de la biologie médicale dans notre système de soins ?

Pr Bruno LACARELLE :

La biologie médicale est de plus en plus présente. Il est habituel de dire qu'aujourd'hui, 70 % des diagnostics médicaux reposent sur des examens de biologie médicale. C'est un domaine qui est en forte croissance.

Spectra Diagnostic : Comment doit-elle s'organiser pour répondre aux attentes des cliniciens et des patients ?

Pr Bruno LACARELLE : Compte tenu de sa part croissante dans la prise en charge des patients, et de la

nécessaire maîtrise des dépenses de santé, il existe à l'échelon européen une pression forte pour optimiser la biologie médicale. Il faut donc faire plus de biologie médicale avec des moyens constants. Ceci impose des réorganisations profondes, tant dans le secteur privé que public. A l'hôpital, il s'agit de mutualiser les ressources pour continuer à innover, à contribuer fortement à la recherche, tout en diminuant nos coûts. C'est aujourd'hui notre défi. Il est aussi important dans cette démarche, de se préoccuper de la qualité de vie au travail de nos personnels. Biologie privée et biologie hospitalière n'ont pas exactement la même mission, ni la même typologie de prise en charge des patients, ni le même éventail de prestations à réaliser. Toutefois, dans les deux cas de figure, la concentration est inéluctable.

Spectra Diagnostic : Quelle doit être la place de la biologie délocalisée dans cette perspective ?

Pr Bruno LACARELLE : On imagine assez bien que,

dans un avenir proche, les gros établissements concentreront l'activité de biologie médicale, et que la biologie délocalisée occupera une grande place dans les hôpitaux de petite taille. En parallèle, la biologie délocalisée a toute sa place dans les gros établissements pour la réponse à l'urgence vitale, comme par exemple les gaz du sang au lit du malade. Elle est aussi une solution pour l'urgence organisationnelle. Nous avons par exemple des demandes pour des créatinines en biologie délocalisée dans les services d'urgences, pour accélérer le passage au scanner. Les contraintes logistiques du circuit des prélèvements ne nous permettent pas de fournir un résultat en moins d'une heure. La délocalisation des créatinines, pour ce cas de figure, est une solution plus facile à mettre en œuvre qu'une adaptation du transport des échantillons à la demande des services.

Spectra Diagnostic : Vous avez été accrédité selon la norme EN NF ISO 15189 et plus récemment, selon la norme EN NF ISO 22870. Quels en sont pour vous les bénéfices ?

Pr Bruno LACARELLE : En premier lieu, notre accréditation concrétise la reconnaissance internationale de la qualité du service que nous rendons. Ensuite, nous sommes responsables des examens de biologie médicale délocalisés et le système d'assurance qualité mis en place les concernant nous sécurise. L'encadrement de cette activité est déterminant pour en pérenniser la qualité. Nous avons du bon travail avec la société Werfen. Cela démontre auprès de nos confrères la faisabilité de cette démarche. C'est pour nous une condition indispensable à la réalisation d'examens délocalisés, sous notre responsabilité, dans d'autres établissements que l'APHM. Pour les EHPAD par exemple, des troponines réalisées sur place peuvent éviter les déplacements des patients vers les services d'urgences, pour un meilleur confort du patient et une bonne qualité de diagnostic. Nous avons déjà déployé ces solutions dans les établissements pénitentiaires. Le développement de la télémédecine permet aussi d'envisager des tests délocalisés réalisés dès le prélèvement du patient.

Spectra Diagnostic : La biologie médicale délocalisée peut-elle concourir à une meilleure garantie d'égalité d'accès aux soins ?

Pr Bruno LACARELLE : Le sujet d'égalité de l'accès aux soins existe et la biologie médicale en fait partie. Plusieurs solutions peuvent être mises en œuvre, dont la biologie délocalisée. Elle est aussi en concurrence avec l'acheminement des échantillons par les drones. Dans le cas d'un patient habitant dans un lieu isolé sans présence médicale, soit les infirmiers pourront réaliser des examens délocalisés, soit ils pourront envoyer les

prélèvements via un drone. Des offres sont présentes sur le marché et des projets sont actuellement initiés. C'est une piste que nous explorons également.

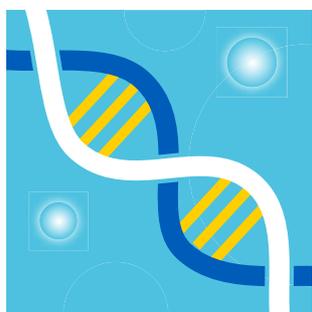
Spectra Diagnostic : Plusieurs solutions peuvent accompagner l'évolution de la biologie médicale. Les choix devront se faire en collaboration avec tous les acteurs du secteur médical. Le déploiement de la biologie délocalisée à l'APHM a-t-il favorisé les relations entre le laboratoire et les services cliniques ?

Pr Bruno LACARELLE : Des enquêtes montrent que dans certains CHU, les laboratoires n'ont pas connaissance des dispositifs existants dans les services cliniques. A l'APHM, le service biomédical a toujours correctement recensé le parc existant, ce qui a facilité le démarrage de notre démarche. Les biologistes ont aussi toujours joué leur rôle de régulateur des déploiements, ce qui est bien accepté par les cliniciens. Nous sommes systématiquement contactés lorsqu'un besoin s'exprime. Notre collaboration est très efficace et nous permet de respecter les besoins des patients et la qualité des services rendus. ■



• Contact laboratoire : Dr Flore DI GIOVANNI
Flore.DIGIOVANNI@ap-hm.fr

• Contact Werfen : Maryline Do Van
Assistante Département Marketing – Immeuble Yvoire
88-94 rue André Joineau – 93315 Le Pré Saint Gervais Cedex
Tél : +33 1 82 30 86 38 – mdovan@werfen.com – www.werfen.com



JIB

JOURNÉES DE L'INNOVATION EN BIOLOGIE

21-22 NOVEMBRE 2019

UN PROGRAMME TOUJOURS PLUS RICHE ET INNOVANT

Quel que soit votre mode d'exercice de la biologie médicale, le contenu du programme des JIB vous permettra d'actualiser vos connaissances, de découvrir les innovations qui accompagnent notre profession qui se transforme, de promouvoir cette biologie de demain et d'installer le biologiste médical au cœur des prises en charge et de l'équipe de soin.

3 PARCOURS THÉMATIQUES

1. PARCOURS SCIENTIFIQUE

- Diabète : vers un nouveau monitoring pour le laboratoire de biologie médicale ?
- AntibioGramme ciblé
- Le diagnostic in vitro au cœur de Ma Santé 2022
- Accident cérébral vasculaire : diagnostic, prise en charge et nouveaux marqueurs
- Médecine personnalisée : dosage du médicament
- La révolution diagnostique et thérapeutique en cancérologie
- Terrorisme et urgence de masse : place de la biologie
- Approche syndromique et forfait
- Rôle du laboratoire dans le diagnostic des maladies hépatiques
- Toxicologie environnementale et professionnelle
- Nouveaux biomarqueurs dans la fibrogénèse rénale
- Les allergies alimentaires du nourrisson et du jeune enfant
- La gestion des incidentalomes
- Façonner le futur de la médecine de laboratoire
- Dépistage du déficit en DihydroPyrimidine Déshydrogénase (DPD) : génotypage, phénotypage et nouvelles recommandations
- Car T Cells - Leucémies
- L'approche syndromique en microbiologie
- Marqueurs Alzheimer : du diagnostic à l'innovation
- L'intérêt des nouveaux marqueurs biologiques en cardiologie
- Surveillance et prévention via les laboratoires de ville : la dématérialisation en pratique
- Suivi biologique post-chirurgie bariatrique
- Le microbiote
- Prédispositions des femmes au cancer du sein et thérapies ciblées
- Place des laboratoires dans l'épidémiologie et la lutte contre les cancers
- La médecine occidentale en Chine
- Les tests compagnons

2. PARCOURS TECHNIQUE

- Le vrai impact du biologiste médical sur la pertinence des soins et de la qualité
- Rôle et formation des techniciens de laboratoire
- Hôpital de proximité - laboratoires privés : l'amour impossible ?
- Les stratégies diagnostiques et la situation actuelle des bactéries multirésistantes
- Biologistes médicaux : quelles interactions avec quels professionnels de santé pour la médecine de proximité ?
- Le jeune biologiste, manager indépendant ou simple salarié ? Etat des lieux en milieu public et privé
- Intelligence artificielle et impact sur les professions paramédicales
- Développement durable au laboratoire : quelle gestion des déchets ?
- Séquençage et bioéthique technique
- Nouvelles rémunérations : un levier pour replacer le biologiste au centre du jeu médical ?
- Les biologistes peuvent-ils modifier les ordonnances : quelles interactions avec le prescripteur ?
- Les innovations numériques au service du diagnostic biologique
- Réorganisation territoriale, la biologie médicale en milieu hospitalier (GHT)
- Clinique privée -LBM : quel partenariat demain ?
- Homologation des accréditations européennes

3. PARCOURS ORGANISATIONNEL

- La biologie humanitaire dans les dispensaires
- Révision de la loi bioéthique et éthique biomédicale : place de la France en Europe
- Nouvelles missions : quel avenir pour le biologiste médical ?
- Biologie délocalisée
- RGPD - nouveau code de conduite
- Le regroupement des laboratoires : nécessité ou contrainte ?
- La terminologie LOINC au cœur de la transformation numérique des laboratoires de biologie médicale
- Surveillance et prévention : apport du réseau LBM
- Les premiers projets d'innovation organisationnelle ont été sélectionnés. Comment s'en inspirer ?
- Évolution des métiers, de la relation duelle à la relation plurielle : exemple de la génétique
- Health data hub : quelle articulation avec les DATA de biologie médicale ?
- RGPD - PIAF (Private Impact Assessment Framework)



62^e ÉDITION

LA BIOLOGIE AU SERVICE DU PROGRÈS MÉDICAL

INSCRIVEZ-VOUS POUR ASSISTER AU PROGRAMME

Biologistes médicaux libéraux et hospitaliers, technicien(ne)s de laboratoires et ingénieurs biomédicaux, infirmier(e)s, internes et étudiant(e)s, saisissez l'opportunité de vous inscrire dès aujourd'hui et bénéficiez de tarifs préférentiels.



Merci à nos
partenaires institutionnels



NE MANQUEZ PAS LA DERNIÈRE FORMATION DPC DE L'ANNÉE !

MERCREDI 20 NOVEMBRE DE 14H À 18H

Participez aux trois sessions disponibles :

- 1 • Infections urinaires et antibiogramme ciblé**
 - Pr Karine Faure, Infectiologue au Centre Hospitalier de Lille
 - Dr Frédérique Canis, Biologiste au Centre Hospitalier Universitaire de Valenciennes
 - Dr Thierry Guffond, Biologiste, Microbiologiste et Membre URPS Biologistes Hauts de France
- 2 • Auto-immunité, anticorps anti-nucléaires et vascularités**
 - Dr Laurence Guis, Biologiste Eurofins Biomnis
- 3 • Bilan électrolytique couplé à l'exploration et suivi rénal**
 - Dr Christophe Buffat, Biologiste au Laboratoire de Biochimie, Endocrinologie à l'Hôpital de la Conception de Marseille
 - Dr Thomas Robert, Néphrologue au Centre de Néphrologie et Transplantation rénale à l'Hôpital de la Conception de Marseille

Couplez votre inscription au dernier DPC de l'année à votre inscription aux JIB

Plus d'informations sur
www.jib-innovation.com

Sous les Auspices et le Haut Patronage de



RENDEZ-VOUS SUR WWW.JIB-INNOVATION.COM POUR VOUS INSCRIRE

Rencontre avec Jean-Michel Carle, Président d'Eurobio Scientifc



Jean-Michel CARLE

Spectra Diagnostic : **Pouvez-vous nous** **présenter votre société ?**

Jean-Michel CARLE : Eurobio Scientific compte plus de 55 années d'histoire dans l'environnement du Life Sciences et du Diagnostic. Le Groupe développe, fabrique et distribue aux laboratoires de biologie des réactifs de biologie moléculaire, culture cellulaire, auto-immunité, allergie,

contrôles de qualité et sérologie, ainsi que les instruments associés.

La société est aujourd'hui le 1^{er} distributeur indépendant français.

Eurobio Scientific est implantée en région parisienne et aux Etats-Unis avec un effectif total de 120 collaborateurs expérimentés dont plus de 70 au service direct de nos clients. Le site de production pour la culture cellulaire, la biologie moléculaire et le diagnostic biomédical, est établi aux Ulis, sur la zone industrielle de Courtabœuf. Nous avons construit de nouveaux locaux et une nouvelle zone de production sur un peu plus de 5 200m². Notre expérience de producteur, respectant des exigences de qualité élevées, nous permet de proposer également un service de production à façon en accord avec les standards pharmaceutiques.

Spectra Diagnostic : Quels sont les chiffres clés 2018 ?

Jean-Michel CARLE : Eurobio Scientific c'est 120 collaborateurs, CA de 50,6M€ en progression de 18 % par rapport à l'année précédente, et un EBITDA de 5M€.

Spectra Diagnostic : Quelles sont vos gammes de produits ?

Jean-Michel CARLE : Nous proposons des gammes de produits dans les domaines suivants pour la partie Diagnostic in vitro (IVD) ou (DIV) : le HLA, l'oncologie, la microbiologie (incluant la PCR multiplexe, l'immunologie, le Contrôle de Qualité, l'allergie pour le Diagnostic In Vitro (DIV). Concernant le Life Sciences : la culture cellulaire, la biologie moléculaire, l'immunologie et l'anatomopathologie.

Dans les 2 domaines, nous proposons les machines associées.

Spectra Diagnostic : Quelle est votre stratégie à 2 ans ?

Jean-Michel CARLE : Notre développement en Europe fait partie des objectifs prioritaires, que ce développement

se fasse grâce à la diffusion soutenue de produits propriétaires ou partenaires ou par le biais d'acquisition.

En Juin 2019, Eurobio Scientific est entrée en négociation exclusive avec Vivo Medical Group, pour l'acquisition des sociétés Pathway Diagnostics Ltd (« Pathway ») et Personal Diagnostics Ltd (« Personal »), deux sociétés britanniques spécialisées respectivement dans le développement et la distribution de tests de DIV au Royaume-Uni et en Irlande, et d'auto-tests à destination des professionnels et des particuliers via une plateforme d'e-commerce.

Cette acquisition s'inscrit parfaitement dans la stratégie de développement européen d'Eurobio Scientific. L'intégration sera facilitée par la relation commerciale déjà ancienne avec Pathway et permettra également la mise en oeuvre immédiate de processus de commercialisation des produits propres d'Eurobio Scientific (Gamme EBX, milieux Cornea, etc...) mais aussi des produits de distribution (RCPQA), réciproquement des produits propriétaires de Pathway (réactifs de contrôle PathTROL, kits PKA). Avec l'acquisition de Personal, Eurobio Scientific se renforce aussi dans le domaine des auto-tests et entre sur le marché des particuliers avec une offre disponible sur le web.

Spectra Diagnostic : Quel est votre livre préféré et votre film préféré ?

Jean-Michel CARLE : Mon film et mon livre préférés sont : Excalibur et le seigneur des anneaux.

Spectra Diagnostic : Où peut-on trouver Eurobio Scientific cette année ?

Jean-Michel CARLE : Cette année, vous pouvez trouver Eurobio Scientific à l'ECCMID, à Forum Labo, au Carrefour de pathologie et à la RICAI. ■

eurobio
SCIENTIFC

• Contact : Eurobio Scientific

7 Avenue de Scandinavie – ZA de Courtaboeuf

91 953 LES ULIS CEDEX B – France

Tél. : +33 1 69 79 64 80 – Fax : +33 1 69 79 05 35

marketing@eurobio-scientific.com – www.eurobio-scientific.com

VIE DES SOCIÉTÉS

Pharma : Panorama 2018

La plupart des sociétés pharmaceutiques multinationales ont communiqué leurs résultats pour 2018 : selon l'analyse effectuée par Hardman & Co., les ventes ont progressé de 7,5 % pour atteindre 219 milliards de dollars, soit 25 % du marché, et ont été tirées par la croissance des médicaments dérivés des anticorps. Le marché mondial des médicaments de prescription a connu une croissance de plus de 4 % en 2018, pour atteindre 865 Mds de dollars, contre 825 Mds de dollars en 2017. D'où le taux de croissance de 5 % de plusieurs sociétés pharmaceutiques.

Les dépenses consacrées aux médicaments classés dans les produits biopharmaceutiques ont augmenté de 7,5 % (219 Mds de dollars) en 2018, soit environ 25 % du marché. Dans cette catégorie, les médicaments basés sur les anticorps ont augmenté de 16,7 % (116 Mds de dollars).

Le médicament le plus vendu reste Humira® (AbbVie) ; ses ventes approchent les 20 Mds de dollars (+ 8,2%). Les 10 principaux médicaments au monde cumulaient des ventes de 82,1 Mds de dollars en 2018, soit 9,5 % du marché total. Sur une base cumulative, il reste six médicaments dans le club de 100 Mds de dollars. Entreprises présentées: AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Gilead Sciences, GlaxoSmith-Kline, Johnson & Johnson, Eli Lilly, Merck & Co, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Sanofi, Takeda, Teva.

Hardman & Co – www.hardmanandco.com

Accélérer la découverte de médicaments via le Machine Learning

Un nouveau consortium de partenaires pharmaceutiques, technologiques et universitaires européens annonce le lancement du projet MELLODDY (*Machine Learning Ledger Orchestration for Drug Discovery*). Objectif : utiliser les méthodes d'apprentissage automatique dans les chimiothèques de 10 sociétés pharmaceutiques pour créer des modèles plus précis pour déceler des composés prometteurs dans la recherche de médicaments.

Représentant un nouveau modèle de collaboration entre des concurrents traditionnels, le projet implique un volume sans précédent de données concurrentielles. Via MELLODDY, une plateforme sophistiquée est en cours de développement pour préserver la sécurité et la confidentialité des datas, tout en permettant suffisamment d'échange d'informations pour améliorer les performances prédictives.

MELLODDY implique 17 partenaires* de toute l'Europe et reçoit un financement de l'Innovative Medicines Initiative dans le cadre d'un partenariat public-privé. Janssen Pharmaceutica NV est le responsable du projet et Owkin le coordinateur. Le projet durera trois ans avec un budget estimé à 18,4 millions d'euros.

*10 pharma (Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, GSK, Janssen Pharmaceutica NV, Merck KGaA, Novartis, et Institut de Recherches Servier), 2 universités (KU Louvain et Budapest), 4 experts (Owkin, Fondation Substra, Loodse, Iktos) 1 une grande entreprise d'AI computing : Nvidia.

MELLODDY

Communication : Kim ROTONDO – Janssen (KRotondo@its.jnj.com) ; Michèle BENTATA – OWKIN - michele.bentata@owkin.com

eurobio
SCIENTIFIC



BACTÉRIOLOGIE

NG CARBA-5

Test rapide multiplexe de 1^{ère} intention
pour la détection des EPC¹
à partir d'une colonie suspecte²

KPC, NDM, IMP, VIM et OXA-48-LIKE



PERFORMANT :

Recommandé et utilisé par le CNR³

Sensibilité ^{4,5}	100 %
Spécificité ^{4,5}	100 %

ÉTENDU : Détection des variants⁴

RAPIDE : Résultat en 15 minutes⁶

Seuils de détection⁴ : KPC 600 pg/mL ; NDM 150 pg/mL ; IMP 200 pg/mL ; VIM 300 pg/mL ; OXA 300 pg/mL

1. Entérobactéries Productrices de Carbapénémases.
2. Dortet, Jousset, Gauthier, Bonnin, Naas. 2018. Détection des souches d'entérobactéries productrices d'une carbapénémase. Le Kremlin-Bicêtre, France : CNR.p32 (Version 6.2).
3. CNR de la résistance aux antibiotiques, Hôpital Bicêtre, APHP.
4. Pour plus d'informations consulter le paragraphe « Performances et caractéristiques » de la notice d'utilisation.
5. Boutal H., Vogel A, Bernabeu S., Creton E., Cotellon G., Oueslati S., Devilliers K., Plaisance M., Baratte Q., « Naas T., Simon S., Volland H. Development of a multiplex immunochromatographic assay for a rapid detection of the five main carbapenemases in enterobacteriaceae ». Poster présenté au congrès ANSM Microbe 2017 – American Society for Microbiology, 1-5 juin 2017, La Nouvelle-Orléans.
6. Pour plus d'informations consulter le paragraphe « Mode opératoire » de la notice d'utilisation.

NG BIOTECH (Fr)
CE (VD) Ce dispositif de diagnostic *in vitro*, est un produit de santé réglementé qui porte 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 : en fonction de l'examen pratiqué.

Eurobio Scientific
7 Avenue de Scandinavie ZA de Courtabouef
91 953 LES ULLIS CEDEX B France
Tél. : +33 1 69 79 64 80 Fax : +33 1 69 79 05 35
marketing@eurobio-scientific.com www.eurobio-scientific.com

EUR0519-NGB06

LABORATOIRE PRIVE DE BIOLOGIE MEDICALE – CENTRALE D'ACHATS - FOURNISSEUR :

une spirale vertueuse de compétences, de services et d'interactions au service du Patient

L'activité des biologistes évolue, et le « *Business model* » a changé : nous avons interrogé des acteurs d'aujourd'hui, le laboratoire privé Maymat de Moulins et le réseau des biologistes indépendants LBI, pour comprendre les enjeux de ce nouveau modèle économique, les challenges des jeunes Biologistes de demain, et notre rôle en tant que fournisseur et partenaire.

Dominique Maymat-Lunte, Médecin biologiste à Moulins



Dominique MAYMAT-LUNTE

Grifols : Madame Lunte, pouvez-vous nous parler de votre rôle au sein du laboratoire MAYMAT, du métier de Biologiste en général et de son évolution ?

Madame Lunte : Nous sommes très attachés à garder notre indépendance puisque nous faisons partie des laboratoires indépendants fondateurs du réseau LBI. Mon rôle à

Moulins est celui de pilote de direction, c'est-à-dire que je m'occupe à la fois de la gestion de l'entreprise, du développement, et de la stratégie. Tous les associés ont des responsabilités transverses sur les différents processus du laboratoire (Responsable informatique, pré-analytique, analytique, prestations conseil, urgences, qualité etc...) en plus de leur métier de biologiste. Les laboratoires se transforment : c'est une nouvelle facette du métier qui oblige les biologistes à devenir des gestionnaires tout en restant attachés à la biologie. C'est une vraie problématique, les jeunes diplômés pharmaciens ou médecins ne sont pas préparés à cela. Non seulement les études ne les forment pas à cette partie du métier de biologiste mais les jeunes qui s'engagent dans les filières de médecine ou de pharmacie veulent avant tout être des soignants pas des managers. Pour autant je rencontre aussi de plus en plus de jeunes biologistes tentés par l'aventure entrepreneuriale, qui veulent être partie prenante des décisions, et pas seulement des « valideurs / préleveurs » : avoir davantage de responsabilités devient de plus en plus difficile au sein des mégas structures. Le réseau des biologistes indépendants leur permet d'y parvenir.

Grifols : Parlez-nous du modèle économique du laboratoire aujourd'hui en France, et du positionnement de LBI dans ce contexte

Madame Lunte : Nous observons aujourd'hui deux types de modèles de laboratoires : un modèle « intégré » plutôt financier, et un modèle unique « le LBI », où chaque structure garde son autonomie juridique et financière où chaque biologiste, chaque associé reste au cœur de ses choix, qu'ils soient techniques, organisationnels ou stratégiques.

LBI est le réseau qui a la plus grande surface géographique et humaine sur le territoire, et qui continue de se développer. En effet en 2019 nous intégrons de nombreux laboratoires multi sites bien structurés avec des biologistes ayant fait depuis longtemps le choix de l'indépendance. Ils trouvent chez LBI une organisation, des outils et surtout un ADN commun. Ils intègrent immédiatement les différents groupes de travail du réseau et se reconnaissent dans notre devise Liberté – Humanité – Proximité.

Grifols : Dans votre cas, qu'est ce qui fait que cela fonctionne ?

Madame Lunte : C'est avant tout l'esprit entrepreneurial dont nous venons de parler qui fait la différence.

Grifols : Vous parlez de la nouvelle génération des biologistes, mais comment les cursus universitaires suivent-ils le changement ?

Madame Lunte : La formation des biologistes reste très hospitalière et le cursus universitaire leur apporte peu de compétences en management. Mais la tendance est au changement puisque nous allons être par exemple le premier laboratoire en Auvergne à accueillir un interne au semestre prochain. Cela nous donnera l'occasion de leur montrer à quel point le métier de biologiste privé indépendant est passionnant et de permettre ainsi de les embarquer dans l'aventure.

Les jeunes biologistes qui viennent dans notre laboratoire travaillent en moyenne un an avec nous avant de s'associer. Cela nous laisse le temps de nous connaître et de garantir ce qui fait notre force : l'entente de l'équipe dirigeante.

Grifols : Vous vous intitulez Laboratoire Indépendant : Comment gardez-vous au sein du réseau LBI le pouvoir décisionnel ?

Madame Lunte : Un exemple de processus à la fois très structuré et partagé est l'appel d'offre technique régional. Les biologistes des LBI régionaux se réunissent pour partager tous les aspects investigués chacun dans leur domaine de compétences pour au bout du processus délibérer et voter. L'indépendance de chaque laboratoire reste intacte

dans ce contexte, dans la mesure où chaque structure a le même droit de vote. Autre exemple le Conseil d'administration de LBI est exclusivement composé de biologistes exerçant dans le réseau.

En conclusion, le laboratoire indépendant assimilable à une « PME », est un très beau modèle d'efficacité et d'humanité, qui permet de ne pas perdre de vue la réalité du terrain, et au bout de la chaîne, celle du patient. ■

Monsieur Sylvain Gabuthy, Directeur du développement chez Les Biologistes Indépendants



Sylvain GABUTHY



Grifols : Monsieur Gabuthy, pouvez-vous nous décrire l'organisation de LBI et votre valeur ajoutée dans ce modèle économique ?

Monsieur Gabuthy : Deux entreprises au service du réseau, LBI Coopérative et LBI développement. Leurs rôles sont les suivants :

LBI Coopérative a un rôle triple :

- La veille technologique, permettant d'identifier les solutions les plus pertinentes et d'anticiper les futures évolutions du marché sur les différentes gammes de produit,
- Le maintien, au vu des volumes gérés par la coopérative, d'un niveau de prix équipements et service très compétitif,
- et enfin la gestion administrative (facturation)

LBI Développement, créée il y a plus de trois ans, vient en complément de la Coopérative pour fournir aux laboratoires un environnement de performance et de développement propice à leur croissance dans des domaines tels que la gestion organisationnelle, l'accompagnement à l'accréditation, la communication, l'approche commerciale de la clientèle, et le service apporté aux patients, aux médecins, au personnel, et aux organisations satellites.

En résumé, nous avons l'ambition d'aider les biologistes à gérer leur quotidien, leur permettant ainsi de pouvoir se consacrer pleinement à la biologie et à l'avenir du laboratoire. De belles réalisations ont déjà été faites, et la relève est assurée par les jeunes biologistes que nous accompagnons à leur sortie d'université, et qui pourront demain rejoindre le réseau pour pérenniser une biologie française de qualité la plus adaptée au Patient. ■



ACTIVITE DU LABORATOIRE MAYMAT

- 7900 groupes – 10200 RAI par an. Pas d'identifications
- 24heures / 24 – 7 jours / 7
- Patients externes et patients de la clinique - 10 sites autour du site de Moulins
- Tubes du site de Moulins le matin et arrivée des tubes en provenance des autres sites au cours de la journée
- Tests au fil de l'eau
- Activité de nuit rare correspondant plus aux urgences – il n'y a pas d'urgence en tant que telle mais davantage dans un contexte de chirurgie programmée
- 7 opérateurs polyvalents – 2 par jour (1 matin et 1 soir)
- Astreinte sur site en cas de besoin la nuit
- Des entrées parfois le dimanche

Rencontre avec Marc Belabed, Biologiste et Eloïse Garçon, LABORATOIRE MAYMAT, Moulins



De gauche à droite, Marc Belabed, Dominique Lunte, Eloïse Garçon

Grifols : Quels sont les critères de choix qui ont donné sa place à L'Erytra dans le laboratoire :

Marc Belabed : Notre choix s'est porté sur cet automate d'immunohématologie de grande cadence pour sa robustesse et ses fonctionnalités : la gestion de l'urgence, même si elle n'est pas fréquente dans notre laboratoire, faisait également partie des critères de choix incontournables ; Nous n'avons jamais eu de grosse panne sur l'Erytra ; cet automate s'est intégré rapidement au sein de l'organisation de notre laboratoire, et nous sommes sereins au niveau sécurité grâce aux back up intégrés (2 centrifugeuses, 4 incubateurs 2 aiguilles). Mais je vais laisser la parole à Eloïse Garçon notre technicienne référente, qui en connaît les moindres détails.

Grifols : Comment gérez-vous l'ERYTRA d'une façon générale au quotidien ?

Eloïse Garçon : La gestion de l'Erytra est simple et pratique : la gestion des réactifs est optimale grâce aux dates de péremption longues et à la stabilité à bord qui nous permettent d'utiliser les flacons sans perte. Pour les contrôles, le logiciel DIANA E nous prévient 7 jours avant l'expiration de notre coffret CQI (Contrôle de Qualité Interne), permettant ainsi d'anticiper le changement de lot ; En ce qui concerne les cartes gel, nous passons les CQI à réception de la commande, ce qui permet de les utiliser à tout moment, le changement de lot se faisant automatiquement par la suite en toute sécurité. L'accès permanent aux tiroirs pendant le fonctionnement permet de réapprovisionner à tout moment. Les fluides sont chargés tous les matins, et éventuellement en cours de journée si besoin.

Grifols : L'Erytra est-il un appareil autonome dans le laboratoire ?

Eloïse Garçon : Oui, l'Erytra une fois chargé permet vraiment d'avoir d'autres activités, et les feux verts/rouge et autres alarmes sonores permettent de s'assurer du bon fonctionnement à distance.

Grifols : En quoi consiste la maintenance de l'automate, au niveau opérateur et fournisseur ?

Eloïse Garçon : Nous faisons la maintenance d'une heure trente une fois par mois ; chez nous, le technicien vient tous les 6 mois.

Grifols : Votre retour d'expérience avec Grifols au niveau formation, accréditation, accompagnement d'une façon générale :

Marc Belabed : Bien, la formation a été faite au laboratoire de façon rapide et facile, l'accompagnement à l'accréditation était intéressant – le classeur est très bien fait – et la version papier reste pour nous encore indispensable. Nous avons eu exceptionnellement l'occasion d'appeler la hotline en « mode panique », et avons été pris en charge rapidement de façon satisfaisante !

Grifols : Que changeriez-vous ?

Marc Belabed & Eloïse Garçon : Un accès plus facile aux centrifugeuses, au niveau middleware, plus de possibilités de règles de blocages (phénotype rare par exemple), et enfin tracer des commentaires – la recherche par patient reste délicate*.

**Grifols : ces deux dernières fonctionnalités sont améliorées par notre nouveau middleware EVM IH, Grifols.*

Grifols : Votre « TOP 3 » sur Erytra ?

Marc Belabed & Eloïse Garçon : La sécurité apportée par des solutions de back up intégrées, la gestion simplifiée des réactifs, et en troisième position la qualité des photos pour la validation technique, avec un zoom plus fiable que l'œil. ■

A PROPOS DE GRIFOLS :

Grifols conçoit, développe et fabrique une gamme complète d'automates d'immunohématologie entièrement automatisés utilisés par des milliers de laboratoires à travers le monde.

Pour plus d'informations, vous pouvez nous contacter au 01 53 53 08 70 ou consulter www.grifols.com



Lire attentivement les instructions figurant dans le manuel d'utilisation du système et sur les notices d'utilisation des réactifs.

Diagnostic Grifols S.A. – Pg. Fluvial – 24 08150 Parets del Vallès, Barcelone – Espagne – Tél. (34) 935 710 400

• GRIFOLS FRANCE S.A.R.L. – 24 rue de Prony – 75017 Paris FRANCE – Tél. : 01 53 53 08 70 – Fax : 01 53 76 39 06 france@grifols.com

Cet équipement est conforme à la directive 98/79/CE du parlement européen et du conseil sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Marquage de certification CE.

Date de Révision : 26 Août 2019

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

Avec SEBIA, le laboratoire BIOXA automatise les Électrophorèses des Protéines et les HbA1c

Nous avons rencontré Jacques GUIMO, médecin biologiste, co-associé du Laboratoire BIOXA, Responsable du plateau technique, et Valérie RITAINE, Cadre Technique. Maîtres d'œuvre de leur partenariat avec SEBIA, ils partagent leur expérience.



Valérie RITAINE et Jacques GUIMO, entourés des deux Capillarys 3 TERA TLA® connectés sur la chaîne robotisée

Spectra Diagnostic : Pouvez-vous nous présenter le Laboratoire BIOXA ?

Jacques GUIMO : Le Laboratoire BIOXA est le résultat de la fusion de plusieurs SELAFA du département de la Marne (51). Il comprend actuellement 11 sites. Le plateau technique principal est situé en périphérie de Reims, à Bezannes, depuis 2018. Il regroupe les activités antérieures de plusieurs sites techniques : deux déjà automatisés, l'un en charge des cliniques et de tous les examens d'hématologie, d'hémostase et d'immunohématologie, l'autre en charge de la biochimie et de l'immuno-enzymologie, et deux sites alors non automatisés, l'un de bactériologie et l'autre dédié aux électrophorèses des protéines. Notre projet de consolidation de nos activités techniques a été initié lors de la construction de la nouvelle Polyclinique Reims Bezannes. Nous avons ouvert ce nouveau plateau en juin 2018, en commençant par l'activité des cliniques. Nous avons ensuite géré une montée en charge progressive de toute notre routine sur ce site jusqu'en février 2019.

Spectra Diagnostic : Quel est le volume d'activité du Laboratoire BIOXA ?

Jacques GUIMO : Nous traitons sur le plateau technique environ 2800 dossiers par jour, dont 500 dossiers d'activité clinique, 24h/24 et 7 jours/7. Les premières tournées importantes sont réceptionnées vers 10h30. Nous avons trois autres pics d'activité à 12h, 13h30 et 15h30. Nous recevons la dernière tournée vers 19h. Nous avons aussi un triple agrément Trisomie 21 DPNI Cytogénétique, qui génère l'activité d'un plateau hyper spécialisé, localisé dans l'un de nos sites périphériques.

Spectra Diagnostic : Combien de personnes travaillent dans votre structure ?

Jacques GUIMO : Au total, nous avons 250 personnes, toutes à temps plein. 27 techniciens et 6 biologistes médicaux, dont 2 pour la PMA, sont sur le plateau technique automatisé, dans les équipes de jour et de nuit. D'autres biologistes médicaux viennent régulièrement sur le plateau technique pour y apporter leur expertise dans leurs domaines de compétences.

Spectra Diagnostic : Sur quelles bases a démarré votre projet de plateau technique automatisé centralisé ?

Jacques GUIMO : Notre plateau a été conçu totalement en fonction de nos besoins. Notre postulat de départ était l'automatisation complète. Nous avons étudié les offres de chaînes robotisées présentes sur le marché. Dans le même temps, la société SEBIA nous a fait part de son projet de connecter ses solutions d'électrophorèse sur les chaînes. Nous avons donc inclus cette option d'équipement dans notre cahier des charges. Nous avons ensuite fait le choix de la solution mise en œuvre par Siemens Healthineers, qui faisait déjà partie de nos fournisseurs.

Spectra Diagnostic : Avant ce projet d'automatisation, vous étiez déjà conquis par les solutions de SEBIA. Pour quelles raisons ?

Jacques GUIMO : Nous sommes clients de SEBIA depuis 1997. Nous utilisons des Capillarys depuis 2003 pour les électrophorèses, convaincus alors qu'il s'agissait d'une solution d'avenir. Nous avons mis en place les dosages de CDT (Carbohydre Deficient Transferrin) sur les Capillarys dès 2004, ce qui nous a permis de gagner des parts de marché, étant les seuls à réaliser ce test dans la région. En 2013, nous avons démarré l'HbA1c sur ces mêmes équipements, en toute transparence pour nos prescripteurs. Qualité analytique et cadence sont toujours au rendez-vous. Aujourd'hui, nous produisons en moyenne quotidienne 250 HbA1c et 130 ELP.

Spectra Diagnostic : Que vous a proposé SEBIA pour être partie prenante de votre projet d'automatisation ?

Jacques GUIMO : SEBIA avait rédigé son cahier des charges pour la connexion de la chaîne robotisée. Les équipes étaient à pied d'œuvre et les premiers tests étaient réalisés lorsque nous avons confirmé notre choix. SEBIA et Siemens Healthineers se sont engagés à finaliser.

Spectra Diagnostic : Comment s'est déroulée l'installation ?

Jacques GUIMO : Nous avons reçu les deux Capillarys 3 TERA TLA® en octobre 2018. Ce furent les premiers installés par SEBIA. Nous avons bénéficié d'un très fort investissement de SEBIA pour mener à bien notre projet. Les équipes de développement ont accompagné sur site les équipes d'installation pour cette première mondiale. Dans un premier temps, nous avons connecté les instruments à notre système d'information et ils ont fonctionné en « stand alone ». Dès le premier jour, nous avons rendu nos résultats sans retard. Ils ont ensuite été reliés à la chaîne en mai 2019, avec la même forte implication des équipes de SEBIA, y compris les personnes en charge du futur SAV de la solution qui ont assisté à la mise en œuvre. Après le démarrage, le support a été plus que réactif, au service d'un partenariat qui a toujours été très étroit avec SEBIA. Depuis lors, les deux Capillarys 3 TERA TLA® sont en routine quotidienne sur la chaîne. L'un réalise les HbA1c et l'autre les protéines, et les techniques sont inversées une semaine

sur deux. Cette paillasse est accréditée depuis 2013. Nous avons été le premier laboratoire accrédité en HbA1c sur un Capillarys.

Spectra Diagnostic : Quels sont les bénéfices des Capillarys 3 TERA TLA® pour le personnel du laboratoire ?

Valérie RITAINE : Les temps de mise en route et de traitement sont très courts, ce qui rend négligeable le temps de présence devant l'instrument lié à son fonctionnement. Les contrôles sont aussi très vite validés. La gestion des tubes est transparente, sans aucune manipulation. Le rôle du technicien est essentiellement dédié à l'interprétation. Cela nous a permis d'engager une réorganisation des tâches techniques, avec une adaptation de nos processus. A terme, 14 personnes seront habilitées sur cette paillasse, ce qui était inenvisageable avant, du fait de manipulations trop spécifiques.

Spectra Diagnostic : Sur quelle base économique repose votre contrat avec SEBIA ?

Jacques GUIMO : Nous avons mis en place un contrat sur la base d'un coût par patient rendu, à la fois sur les HbA1c et les ELP. Nous avons sans doute été les premiers à signer avec SEBIA ce type d'engagement.

Spectra Diagnostic : Quelles sont vos attentes ?

Valérie RITAINE : Sur un plan technique, nous traitons encore les CDT sur un instrument en « stand alone » et nous avons le projet de les réaliser sur les Capillarys 3 TERA TLA®. Pour cela, il reste encore quelques adaptations de la connexion avec la chaîne à finaliser.

Jacques GUIMO : Nous sommes très satisfaits des solutions mises en place avec SEBIA. Pour le futur, je souhaite avant tout que SEBIA conserve ses valeurs : proximité avec les utilisateurs de ses solutions, disponibilité, écoute de ses clients. En vingt ans d'expérience de partenariat avec SEBIA, je n'ai eu de cesse de le constater. Nous avons toujours un contact direct chez SEBIA avec la personne dont nous avons besoin, sans intermédiaire. C'est essentiel pour nous et l'avenir de notre partenariat avec SEBIA. ■



• Contact laboratoire BIOXA : j.guimo@bioxa.fr

• Contact SEBIA : Sylvie PERET

Responsable Marketing Opérationnel

Société SEBIA – Parc Technologique Léonard de Vinci

27, rue Léonard de Vinci – CP 8010 Lisses 91008 EVRY cedex

Tél. : +33 1 69 89 80 80 – speret@sebia.com – www.sebia.com

COMMUNIQUÉ INTERSYNDICAL DU 17 JUIN 2019

Limites des autotests/TROD : les Autorités réagiront-elles ?

Les représentants de biologie médicale – internes, biologistes hospitaliers et libéraux – alertent les autorités nationales sur les conséquences auprès des patients de la mise sur le marché de certains TROD et autotests.

Les biologistes médicaux s'investissent quotidiennement dans la qualité des résultats d'examen biologiques attendue par les pouvoirs publics, les médecins et les patients, par l'accréditation Cofrac selon la norme NF ISO 15189. Leur expertise permet de garantir des résultats biologiques fiables avec une interprétation adaptée à la situation médicale.

Cependant, le développement rapide d'autotests et de tests rapides d'orientation diagnostique en vente libre, dans un contexte de flou juridique et en l'absence d'études scientifiques satisfaisantes ou de vérification de leurs performances, pose question. Ainsi de nombreux tests diagnostiques sont aujourd'hui vendus sous le couvert d'un simple marquage CE, souvent insuffisant en termes de performances dans le cadre d'un diagnostic médical et bien moins contraignant que l'accréditation imposée aux examens de laboratoire.

L'Académie nationale de Pharmacie a ainsi analysé différents Autotests/TROD dans son rapport de décembre 2017 et a conclu au fait que certains tests peuvent être utiles mais que d'autres sont à vérifier voire à éviter (dépistage de la maladie de Lyme, allergies, cancer colorectal, cancer de la prostate), car ils pourraient représenter un risque auprès des patients.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) avait aussi conclu le 05 février 2018 au défaut de sensibilité analytique de l'autotest VIH ALERE, avec risque de résultats faussement négatifs pour le VIH chez certains utilisateurs. Cela représente un risque accru de dissémination du VIH dans la population générale par méconnaissance du statut sérologique des porteurs du VIH.

L'ANSM a rendu une nouvelle décision le 7 mai 2019 et retire du marché l'autotest MyTest Ménopause. Comme la majorité des diagnostics médicaux, celui de la ménopause nécessite une interprétation biologique contextuelle en lien avec les symptômes cliniques.

Les représentants de biologie médicale ont déjà alerté les autorités à de nombreuses reprises sur les limites de certains tests (confère rapport de février 2018 et communiqué du 12-09-18) et avaient même déjà pointé dans le rapport les risques pour les patients de l'utilisation du test destiné à l'autodiagnostic de la ménopause.

Dans un souci de santé publique et afin de garantir la sécurité sanitaire aux patients, les représentants de biologie médicale – internes, biologistes hospitaliers et libéraux – demandent aux autorités une transparence complète concernant ces tests.

Ils demandent aux autorités de donner les moyens nécessaires au contrôle des performances de chaque autotest/TROD mis en service, et de mettre en place les modalités permettant à chaque usager et professionnel de connaître les intérêts et limites de ces tests.

Le biologiste médical, en tant qu'expert des examens biologiques, doit rester au centre du dispositif et il doit accompagner, en lien avec les associations de patients et les autres professionnels de santé, le développement dans de bonnes conditions d'autotests/TROD dans le cadre du parcours de soins et de la stratégie diagnostique et de suivi des patients.

Syndicats co-signataires : SJB, SDB, SNMB, SNMB-CHU, FNSPBHU, SNBH, SLBC, CNP-BM, FNSIP-BM, SNMB-CHU.

Elections du Bureau du Conseil central de la Section G

Le 13 juin 2019, les membres du Conseil central de la Section G (pharmaciens biologistes) se sont réunis au siège de l'Ordre et ont élu les membres de leur Bureau ainsi leurs représentants au Conseil national. Les membres du nouveau Bureau du Conseil central de la Section G sont :

Président : Piet Philippe ; Vice-Président : Poggi Bernard ; Trésorier : Sow Mamadou-Cellou ; Membres : Beaudoux Jean-Louis, Rihaoui Adrien, Vaubourdolle Michel.

Ont été élus au titre de représentants du Conseil central de la Section G siégeant au Conseil national : Mazaleyrat Alain et Goudable Joëlle (Titulaires) / Hervé Christian et Flammang Sabine (Suppléants).

Ordre National des Pharmaciens
www.ordre.pharmacien.fr

Medadom est prête pour la téléconsultation

La téléconsultation en officine est maintenant actée. L'arrêté du 2 septembre 2019 porte approbation de l'avenant 15 à la convention médicale du 4 mai 2012. Les pharmaciens sont encouragés par le gouvernement et la sécurité sociale à réaliser des actes de téléconsultation au sein de leurs officines. Pour chaque téléconsultation réalisée, ils percevront des subventions et rémunérations. Cet arrêté permet le développement des solutions contre la croissance exponentielle des déserts médicaux dans tout le territoire français. Si on considère que l'Île-de-France en 10 ans a perdu 2 000 médecins généralistes et que 76 % de la population habite une zone où l'offre médicale n'est pas satisfaisante, cette approbation peut représenter une vraie ressource dans l'accès aux soins des patients.

Les pharmaciens joueront officiellement un rôle clé dans la prise en charge médicale et l'accès aux soins sur l'ensemble du

territoire. « Le gouvernement montre une fois de plus sa volonté de développer la téléconsultation, en encourageant les pharmaciens à proposer des vidéo-consultations au sein de leurs officines », explique Nathaniel Bern, cofondateur de Medadom. La startup parisienne a noué des partenariats avec plus d'une trentaine de pharmacies partenaires depuis le début de l'année, et installera près de 200 pharmacies d'ici la fin de l'année. « Nos médecins sont disponibles 7 jours sur 7 en moins de 10 minutes pour une prise en charge optimale dans le cadre de l'avenant 15 à la convention médicale » continue Nathaniel Bern. Medadom se positionne ainsi comme potentiel leader dans la mise en place de la vidéo-consultation en officine. D'ici 2020, Medadom aura 2000 pharmacies partenaires.

Medadom – www.medadom.com

CAPILLARYS³

...beyond separation*

Sebia vous accompagne dans votre transformation

CAPILLARYS³
OCTA / TERA



CAPILLARYS³
TERA TLA



Productivité et Flux
de tubes optimisé

Flexibilité des solutions

Service & Support

Qualité
des résultats

Traçabilité et Sécurité

Logiciel d'aide à
l'interprétation des
résultats

CAPILLARYS³
TERA MC

Instruments multiparamétriques
avec large menu de tests*:

- Hb A1c sang veineux & sang capillaire
- Électrophorèse des Protéines Sériques & Urinaires**
- Immunoxyage Sérique & Urinaire**
- CDT/CDT_{IFCC}
- Électrophorèse des Hémoglobines sur sang adulte total & sur sang séché de nouveau-nés sur papier Guthrie**



* Vérifiez la disponibilité des produits auprès de votre représentant Sebia
** En développement

Découverte d'un nouveau marqueur des dommages auriculaires

La fibrillation auriculaire, est traitée avec des médicaments ou par application de chaleur ou de froid extrême pour détruire de petites zones tissulaires spécifiques. Cela provoque inévitablement de petites blessures. Une équipe mixte de Munich a découvert un marqueur à diffusion hématogène qui révèle rapidement l'étendue de telles blessures, permettant ainsi la guérison et le succès de l'intervention à surveiller avec précision.

Il y a deux ans, le Dr. Markus Krane, directeur adjoint de l'unité de chirurgie cardiaque et vasculaire du DHM et le professeur Matthias Mann de l'Institut de biochimie Max Planck, ont rédigé un atlas du cœur. Ce faisant, ils ont découvert la protéine de type H (MYBPHL), une protéine liant la myosine, qui existe sous deux formes et présente une caractéristique importante: chez l'homme, l'une des formes, l'isoforme 2, n'apparaît que dans les oreillettes du cœur. En revanche, la plupart des autres protéines du cœur sont tout aussi susceptibles de se trouver dans les autres régions cardiaques.

Les chercheurs se sont donc demandé si MYBPHL pourrait servir de marqueur sanguin des lésions du tissu auriculaire. « Les marqueurs sont particulièrement importants en médecine cardiaque pour prévoir et évaluer les progrès, car la détection précoce de problèmes dans un organe aussi vital que le cœur peut sauver de nombreuses vies », déclare Markus Krane.

Les scientifiques ont testé plus de cent échantillons de sang de patients atteints de fibrillation auriculaire chez lesquels une ablation avait été effectuée. Ils ont constaté que les taux de

MYBPHL dans le sang étaient les plus élevés immédiatement après l'ablation lorsque les patients arrivaient à l'unité de soins intensifs, puis qu'ils diminuaient progressivement pendant 24 h. Les patients opérés d'une valvule cardiaque sans intervention auriculaire, par exemple, n'ont pas présenté d'augmentation de ces taux.

« Nous sommes en mesure d'évaluer l'ampleur des dommages auriculaires et de prédire les progrès du patient au moyen d'un simple test sanguin. Cela n'est possible que parce que le nouveau marqueur présente l'avantage considérable d'être hautement spécifique du tissu auriculaire. Si les niveaux du nouveau marqueur diminuent alors que les autres marqueurs des dommages du myocarde restent élevés, on peut supposer que d'autres problèmes sont en jeu, que nous pourrions alors cibler plus tôt avec des tests supplémentaires et des mesures thérapeutiques », explique M. Krane.

Lui et son équipe prévoient de produire des anticorps qui ne reconnaissent que l'isoforme 2, qui peuvent ensuite être utilisés pour un test sanguin rapide. Un tel test standardisé conviendrait pour une utilisation systématique généralisée à la suite d'interventions chirurgicales ou d'intervention ciblant spécifiquement le tissu auriculaire.

LAHM H. et al., Myosin binding protein H-like (MYBPHL): a promising biomarker to predict atrial damage, *Scientific Reports*, 10 juillet 2019

L'Inserm met au point de nouveaux antibiotiques

Non seulement ils sont efficaces contre les bactéries multi-résistantes à Gram positif et négatif mais, de surcroît, ils ne semblent pas déclencher de résistances lors de leur utilisation pour traiter des souris infectées: voici la double promesse de deux nouveaux antibiotiques créés par le Pr Brice Felden et son équipe du laboratoire Inserm-Université de Rennes 1 U1230 « ARN régulateurs bactériens et médecine », avec une équipe de l'Institut des sciences chimiques de Rennes (ISCR). Cette avancée française pourrait apporter un nouveau souffle ainsi que de nouvelles possibilités pour lutter contre l'antibiorésistance mondiale.

Actuellement, les nouveaux antibiotiques mis sur le marché sont peu nombreux et se résument à des dérivés de classes existantes, les « me-too drugs ».

Ces chercheurs ont récemment identifié une nouvelle toxine bactérienne et l'ont transformée en antibiotiques puissants et actifs contre différentes bactéries responsables d'infections humaines, tant à Gram positif que négatif. « Tout est parti d'une découverte fondamentale en 2011. Nous nous sommes rendu compte qu'une toxine fabriquée par les staphylocoques dorés dont le rôle était de faciliter l'infection était également capable de tuer d'autres bactéries présentes dans notre organisme. Nous avons ainsi identifié une molécule qui possédait une double activité toxique et antibiotique. Nous nous sommes dit que si nous arrivions à dissocier ces 2 activités, nous serions capables de créer un nouvel antibiotique dépourvu de toxicité sur notre organisme. Restait à relever ce challenge. »

Une nouvelle famille de « peptidomimétiques » a donc été synthétisée : inspirés du peptide bactérien naturel initial, ils ont été raccourcis et modifiés. Sur la vingtaine de molécules créées, deux se sont avérées efficaces contre le Staphylocoque doré et les *Pseudomonas aeruginosa* résistants sur des modèles murins atteints de sepsis sévères ou d'infections cutanées. De plus, aucune toxicité sur les autres cellules et organes, que ce soit chez l'animal ou sur des cellules humaines n'a été observée. Ces nouveaux composés sont bien tolérés à leurs doses actives et même au-delà, et sont dépourvus de toxicité rénale, problèmes souvent rencontrés avec ce type de composés. « Nous les avons testés à des doses 10 à 50 fois supérieures à la dose efficace sans observer de toxicité » précise Brice Felden.

Fait important, les bactéries que les chercheurs ont laissées en contact pendant plusieurs jours chez l'animal avec ces antibiotiques n'ont pas montré de signes de résistances. L'activité antibactérienne de ces peptidomimétiques est, en partie, due à la capacité de ses acides aminés non naturels à renforcer l'association de ces composés avec les membranes des bactéries infectieuses. Cette forte liaison induit une perméabilité de la membrane et entraîne la mort des bactéries.

NICOLAS I. et al., Novel antibiotics effective against Gram-positive and negative multi-resistant bacteria with limited resistance, *Plos Biology*, 2019



Optilite®

OPTIMISED PROTEIN SYSTEM

Accorde à vos **protéines spécifiques**
toute l'attention qu'elles méritent

Innovation

Service

Expertise

DataSite®

Tests
optimisés



Support

JFBM, Stand #5

07.11.19 Atelier
Index Kappa dans la SEP,
Dr Boucraut - Marseille

JIB, Stand #41

www.fr.bindingsite.com

Info.fr@bindingsite.com

Tél : +33 (0)4 38 02 19 19

Optilite et DataSite sont des marques déposées de The Binding Site Group Ltd (Birmingham, Royaume-Uni) dans certains pays.

**Binding
Site**



Protein diagnostics.
Smart solutions.

Journée Infectiologie Abbott

Le 22 novembre 2018, la Sté Abbott a réuni à Paris de nombreux participants pour une journée consacrée à l'infectiologie. Des experts français ont été conviés à partager leur expérience en ce domaine.

Introduction Eric HRIMECH, Président Abbott France



Eric HRIMECH

L'infectiologie occupe une place importante dans l'histoire et l'héritage de la société Abbott. Elle constitue l'un des piliers majeurs qui a contribué à son succès. Abbott est entrée dans le diagnostic par l'infectiologie, plus particulièrement dans le domaine des hépatites et du VIH. En 1972, Abbott lance son premier

test de dépistage de l'hépatite B, puis un test de dépistage de l'hépatite A. En 1985, le test Abbott de dépistage du VIH est le premier à être enregistré par la FDA. Ce test est un de nos plus grands succès et reste la première victoire médi-

cale significative contre une menace qui, à l'époque, semblait impossible à stopper. En 1994, Abbott lance son programme mondial de surveillance VIH pour détecter el'apparition de nouveaux variants. Ce programme a depuis été élargi au VHB en 2009 et au VHC en 2014. Ces résultats ne sont pas le fruit du seul travail d'Abbott, mais celui d'une collaboration intense avec les leaders scientifiques à travers le monde. Cela démontre clairement notre engagement à poursuivre les innovations dans le domaine de l'infectiologie, au bénéfice des patients. Il faut instaurer des collaborations étroites entre les différents acteurs impliqués dans le parcours de soins. Aujourd'hui, nos échanges s'inscrivent dans cette perspective. Je remercie les experts français qui nous font l'honneur de partager leur expérience. ■

Implémentation des Tests Virologiques dans la Politique Générale d'Élimination du VHC par le Pr Stéphane CHEVALIEZ, Centre National de Référence des Hépatites Virales B, C et delta, Laboratoire de Virologie & INSERM U955, Hôpital Henri Mondor, Université Paris-Est Créteil, France



Pr Stéphane CHEVALIEZ

Le « fardeau » de l'Hépatite C

Les procédures de soins non sécurisées et l'utilisation de drogues injectables sont responsables de 1,75 millions de nouvelles infections (données 2015). On estime à environ 71 millions le nombre de porteurs chroniques dans le monde, dont 2,3 millions de coinfectés VIH/VHC. La prévalence de l'infection chronique varie d'un

pays à l'autre. L'Europe et les régions de la méditerranée orientale sont des pays à faible prévalence. La Russie, la Mongolie, la Chine et l'Égypte sont des pays à forte prévalence, supérieure à 7 %. Les complications de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C entraînent plus de 700 000 décès chaque année dans le monde (300 000 pour les décompensations de la cirrhose et 340 000 pour les cancers primitifs du foie).

Cascade de soins de l'Hépatite C en 2015 et objectifs de l'OMS

Sur 71 millions de porteurs chroniques, 1/5 sont diagnostiqués, 7 % bénéficient d'un traitement et la plupart des patients

traités sont guéris. En France, 12 000 patients ont été traités en 2014, 15 000 en 2015, pour atteindre 20 000 en 2017. L'objectif de l'OMS est de diagnostiquer 90 % des sujets infectés en 2030 et de traiter 90 % d'entre eux.

Efforts importants en direction des pays à ressources limitées

Les pays à ressources limitées ont une forte densité de populations avec une proportion de sujets diagnostiqués faible : 6 % versus 46 % dans les pays à fortes ressources. La proportion d'initiation de traitement y est également faible : 2 % versus 8 % dans les pays à fortes ressources, avec un accès limité aux antiviraux (en 2015). Des efforts importants en direction des ces pays doivent être entrepris comme par exemple la mise à disposition de tests diagnostiques simples et peu coûteux et un accès aux médicaments génériques. Il est désormais crucial de favoriser la prévention, faciliter l'accès au traitement et renforcer le dépistage.

Quels sont les besoins pour renforcer le dépistage ?

Il faut mettre à disposition des tests diagnostiques fiables et bon marché. Cela comprend à la fois des tests sérologiques EIA (enzyme immunoassay) ou TDR pour test de diagnostic rapide)

pour la détection des anticorps VHC, des tests moléculaires, pour le diagnostic et le monitoring de la réponse au traitement, et des tests de détection/quantification de l'antigène de capsid.

Stratégie Diagnostique

La stratégie diagnostique consiste en la détection des anticorps totaux VHC. Si les anticorps sont présents, il convient de rechercher l'ARN du VHC à l'aide d'une méthode quantitative ou qualitative, puis d'adresser le patient vers une consultation spécialisée en hépatologie pour l'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique. Si l'ARN est positif et ce quel que soit le stade de fibrose, il convient de débiter un traitement idéalement par une combinaison pangénotypique pendant 8 à 12 semaines selon le traitement. L'efficacité du traitement est évaluée 12 semaines après l'arrêt du traitement par un ARN viral qui doit être négatif ou indétectable ; c'est la réponse virologique soutenue (SVR). L'OMS préconise une simplification de cette stratégie diagnostique, avec l'introduction de l'antigène de capsid, qualitatif ou quantitatif, qui est un marqueur indirect de la réplication virale. L'évaluation de la fibrose hépatique est maintenue et l'évaluation de la guérison, 24 semaines après la fin du traitement, par un antigène de capsid qui doit être négatif ou indétectable.

Quels sont les outils virologiques disponibles ?

À côté des tests classiques (détection/quantification de l'antigène de capsid par EIA), de tests alternatifs à réaliser au lit du malade (tests diagnostic rapides TDR ou « Point of care Tests » moléculaires). De plus, il est important de souligner l'existence de papier filtre (DBS ou dried blood spot) permettant de collecter du sang total après ponction digitale. Une fois séché, le DBS est acheminé par voie postale à température ambiante vers un laboratoire de référence où des analyses sérologiques et moléculaires pourront être réalisées.

Intérêt de la Détection/Quantification de l'Ag de capsid

L'Ag de capsid (AgC) est un marqueur indirect de la réplication virale. La quantité d'AgC circulant dans le sang est corrélée à la quantité d'ARN, et ce quel que soit le génotype, et que le sujet soit mono-infecté VHC, co-infecté VIH/VHC, dialysé, etc... Il présente de nombreux avantages par rapport aux méthodes moléculaires de détection/quantification d'ARN. Il est de 30 % à 50 % moins coûteux que les techniques moléculaires. Le marqueur est stable à 20-25°C pendant 96 heures et les résultats sont obtenus rapidement, en 60 min environ. De nombreuses publications montrent qu'il permet la confirmation du diagnostic d'infection active, le monitoring des réponses virologiques sous traitement et l'évaluation de la guérison (RVS). L'OMS préconise toutefois quelques axes d'amélioration concernant ce marqueur. En premier lieu, évaluer l'impact de la co-infection VIH, VHB et des génotypes VHC (4, 5 et 6) sur les performances des trousse de détection/quantification de l'AgC. D'autre part, la corrélation entre SVR12 et SVR24 doit être évaluée chez certaines populations (cirrhotiques, co-infectés VIH/VHC, immunodéprimés). Enfin, évaluer les cinétiques de décroissance de patients sous traitement afin de déterminer le meilleur moment pour déterminer la RVS.

Bénéfices des POCT

Les POCT permettent une réduction des temps d'attente, une diminution du nombre de visites (une ou deux au lieu de cinq), une discussion quasi immédiate des résultats afin d'initier un traitement. Ils améliorent donc la prise en charge médicale du patient et permettent une diminution du nombre de patients « perdus de vue ».

Les Tests de Diagnostic Rapides (TDR)

Ils peuvent être utilisés au « lit du malade », au cabinet du médecin, aux Urgences, dans les unités de soins intensifs. Ils sont surtout opérationnels en dehors de structures médicalisées classiques, par du personnel habilité, médical ou non, dans les zones rurales, éventuellement au domicile du patient comme autotests. Ils ont l'avantage d'utiliser des matrices biologiques originales telles que sont le sang total capillaire, prélevé par piqûre au bout du doigt, ou la salive, plus précisément le liquide cravculaire prélevé entre la gencive et la joue. Ce dernier est simple, indolore, non invasif et peu coûteux à collecter. Il contient des immunoglobulines (et des marqueurs viraux), en quantité plus faible que le plasma (1/5 environ). Les TDR pour la détection des anticorps VHC sont relativement nombreux sur le marché. Ils utilisent tous le sang total, le test « Oraquick® HCV rapid Ab test » utilise en plus le liquide cravculaire. Les volumes de prélèvement varient entre 5 et 60 µL et le délai d'obtention des résultats est compris entre 5 et 20 mn.

Quelles sont les performances des TDR ?

Nous avons réalisé une étude au laboratoire en 2016 (*Chevallier et al., Clin Microbiol Infect 2016;22(5):459.e1-6*) portant sur 3 tests qui à cette époque disposaient du marquage CE pour la détection des anticorps VHC à partir du sang total et du liquide cravculaire uniquement pour le test rapide OraQuick. Cette étude incluait 513 patients, dont 318 avec une infection chronique VHC, 25 avec une infection guérie et 170 individus VHC-séronégatifs. La spécificité était excellente, quelle que soit la matrice biologique (sang total capillaire et liquide cravculaire), et la sensibilité était variable selon le test. Elle était bonne à partir du sang total capillaire pour les tests « OraQuick® HCV Rapid Ab Test » et « TOYO® anti-HCV test », et sur liquide cravculaire pour le test « OraQuick® HCV Rapid Ab Test ». Ces résultats sont tout à fait en accord avec une récente meta-analyse parue en 2017 (*Tang et al., BMC Infect Dis 2017;17(Suppl 1):695*) portant sur des études publiées entre 2004 et 2015. Sur plus de 90 000 échantillons de sang total (veineux et capillaire) inclus dans 47 études et plus 12 000 échantillons de salive inclus dans 11 études, la spécificité était excellente (respectivement, 98% et 100% pour le sang total et la salive) et la sensibilité était respectivement de 98 % pour le sang total, et de 94 % pour la salive.

Quels tests rapides utiliser en pratique ?

L'OMS recommande l'utilisation de 2 tests, sur la base de multiples critères : leurs performances (sensibilité et spécificité), leur coût, leur facilité d'utilisation, et leur spécificités liées à leur lieu d'utilisation. Il s'agit du test « OraQuick® HCV Rapid Ab Test », que ce soit à partir du sang total ou de la salive, et du test « SD Bioline

HCV », à partir de sérum bien qu'il ne dispose pas de marquage CE. Nous conduisons actuellement une étude dans notre laboratoire concernant la performance des TDR chez les patients coinfectés VIH. À ce jour, sur 63 patients VIH-positifs dont 18 patients avec une infection chronique VHC, 32 avec une infection guérie et 13 patients séronégatifs pour le VHC ont été inclus (*Chevaliez et al., AASLD 2018; Abstract 1633*). La sensibilité était variable d'un test à l'autre, moins bonne que chez les patients mono-infectés par le VHC. Selon l'OMS, les axes d'amélioration pour les TDR sont d'évaluer l'impact de la coinfection VIH (charge virale VIH et taux de CD4) sur leurs performances, et de les valider à partir de matrices telles que la salive, le sang total capillaire et le sang total déposé sur DBS. Les TDR, pratiqués par du personnel habilité (professionnels de santé ou non), constituent une alternative attractive du fait de leur simplicité, de leur coût, du délai court d'obtention des résultats. Ils demeurent en particulier une alternative pour les pays ayant un accès limité à un laboratoire de biologie médicale et pour certaines populations n'ayant pas accès aux structures de soins classiques (prisonniers, utilisateurs de drogues par voie veineuses, travailleurs du sexe, migrants, donneurs de sang, ...).

Les POCT moléculaires

Depuis quelques années, nous assistons à un développement important de ces technologies pour détecter, voire quantifier, l'ARN du virus de l'hépatite C en peu de temps. Leur évaluation a été réalisée dans différentes régions du monde. Elles présentent une bonne corrélation avec les trousse classiques largement utilisées dans nos laboratoires. L'OMS préconise des axes d'amélioration : premièrement, évaluer la proportion de porteurs chronique avec une charge virale faible (<3 000 UI/mL) qui pourrait être non détectée par les tests avec une limite de détection élevée ($\leq 1\ 000$ UI/mL) ; Ensuite, évaluer l'intérêt, le coût, le coût-efficacité et l'impact d'utiliser un test moléculaire comme stratégie diagnostique ; Enfin, évaluer l'impact de la coinfection VIH, VHB et des génotypes VHC (4, 5 et 6) sur les performances des trousse de détection/quantification de l'ARN.

Le Dried Blood Spot (papier buvard)

Le DBS est recommandé par l'OMS pour la surveillance de maladies tropicales négligées (trachome, filariose lymphatique, schistosomiase, onchocercose, helminthiase), et également pour la prévention de la résistance aux anti-rétroviraux dans les pays à ressources limitées. Le DBS est une méthode alternative pour collecter du sang total.

Les avantages des DBS

Ils permettent un accès « universel » aux soins, en particulier dans des situations telles que l'éloignement géographique, la précarité veineuse, un stockage à -20°C difficile et avec même une possibilité d'auto-prélèvement. Cela permet de collecter un faible volume de sang (50 μL sur 12 mm^2), facilement (pas de matériel spécifique requis à l'exception de lancettes), de manière quasi indolore et avec une possibilité d'acheminement par courrier à température ambiante. La matrice biologique a une bonne stabilité (plusieurs jours, mois, voire années à 25°C). En optimisant un peu les techniques, il est possible de détecter, voire quanti-

fier, de nombreux analytes (acides nucléiques, protéines, lipides, xénobiotiques, génomique). Ils induisent une baisse des coûts en raison de la facilité de transport et de stockage. Quelques précautions sont néanmoins nécessaires pour garantir la qualité des analyses et des résultats générés (remplissage correct des cercles pré-imprimés, séchage des spots de sang total à température ambiante, utilisation de sachets individuels avec dessiccant pour l'acheminement par courrier).

Les inconvénients des DBS

Les inconvénients sont liés à la nature même de l'échantillon biologique. Des perturbations analytiques liées à l'hémoglobine et à la libération du contenu intracellulaire des cellules sanguines sont possibles. Il est nécessaire, en particulier pour les méthodes sérologiques, de redéfinir des seuils d'interprétation. La sensibilité analytique est plus faible par rapport aux techniques réalisées sur sérum ou plasma. Il n'y a pas pour l'instant de procédures standardisées. Une variabilité des résultats, liée à de multiples facteurs peut être observée : la nature de l'échantillon, la méthode de dosage utilisée, la qualité du papier filtre, le volume de sang déposé, le réactif de pré-extraction utilisé.

Les axes d'Amélioration des DBS

L'OMS préconise plusieurs axes d'amélioration : tout d'abord, le développement de trousse standardisées en particulier pour la détection de l'ARN VHC. Des études de validation du DBS pour la détection des anticorps VHC et de l'ARN VHC avec évaluation des seuils d'interprétation, des conditions de stockage et de transport (y compris chez les coinfectés VIH) sont nécessaires, les conditions de préparation du buvard (comparaison sang capillaire/sang veineux, volume de sang, type de papier filtre) doivent être également évaluées.

Le buvard en pratique clinique

L'OMS recommande l'utilisation du DBS pour la détection des anticorps VHC et la détection de l'ARN du VHC dans certaines situations cliniques, lorsqu'il n'y a pas de laboratoire de biologie médicale disposant d'une plate-forme de biologie moléculaire et chez les individus ayant un capital veineux insuffisant.

Impact des tests virologiques sur la prise en charge thérapeutique

Les tests virologiques améliorent la prise en charge des situations d'urgences avec risque viral (AES/accouchement), le dépistage des populations cibles, précaires n'ayant pas accès aux structure de soins classiques, la cascade de dépistage, et enfin le lien vers le soin. Ils ont un impact sur la diminution de la transmission dans les populations à risque. Une expérience, de l'équipe « Mobile Hépatites », a été menée à Perpignan impliquant 19 structures partenaires (*Remy et al., AFEF 2016; Abstract CO-15*). 944 TROD VHC ont été réalisés de 2013 à fin décembre 2015, 42 % en CSAPA (centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie) et CAARUD (centre d'accueil et d'accompagnement de réduction des risques auprès des usagers de drogues), 22 % en prison et 16 % en unité

mobile « Fil Vert ». Le taux moyen de TDR positifs était de 4,9 % avec un maximum de 9,1 % au « Fil Vert ». 83 % des dossiers ont été discutés en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire), 59 % étaient éligibles à un traitement et 49 % ont été traités par des antiviraux directs.

D'autres programmes réalisés en Egypte (*Shiha et al., Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;in press*), en Suisse (*Braun et al., Clin Infect Dis 2018;in press*), au Royaume Uni (*Morey et al., J Viral Hepat 2018, in press*) ont montré l'impact positif des tests virologiques et de l'utilisation du DBS (*Morey et al., J Viral Hepat 2018, in press*) sur la prise en charge de l'infection virale C.

Conclusions

De nouveaux outils virologiques sont désormais disponibles : les tests sérologiques de détection/quantification de l'AgC, les POCT immunologiques et moléculaires et le Dried Blood Spot pour collecter le sang total. Néanmoins,

des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer leur impact sur le dépistage, le diagnostic et le monitoring de l'infection virale C. ■

REMERCIEMENTS

CNR des Hépatites B, C et delta, Hôpital Henri Mondor à Créteil : Lila Poiteau, Mélanie Wlassow, Valérie Ortonne, Alexandre Soulier, Magali Bouvier-Alias, Dominique Challine

Service d'Hépatologie-Gastroentérologie, Hôpital Henri Mondor à Créteil : Murielle François, Christophe Hézode

Service d'Hépatologie-Gastroentérologie, CHIC de Créteil : Isabelle Rosa

Service d'immunologie Clinique, Hôpital Henri Mondor à Créteil :

Antoine Bachelard, Stéphanie Dominguez

Laboratoire Cerba à Cergy-Pontoise : Jean Dominique Poveda

Institut National de la Transfusion Sanguine à Paris : Syria Laperche

Nouveaux traitements de l'hépatite C. En route vers l'élimination ?

par le Pr Christophe HÉZODE, Hôpital Henri Mondor à Créteil



Pr Christophe HÉZODE

L'élimination du VHB et du VHC en 2030 fait partie des objectifs de l'OMS publiés en 2016. L'OMS vise une réduction de 90 % des nouvelles infections, la prise en charge de 80 % des personnes éligibles au traitement, et une diminution d'au moins 65 % de la mortalité liée à l'infection par le VHB ou par le VHC. Plutôt qu'un

objectif d'élimination, il s'agit d'une définition de contrôle épidémiologique, qui reste un objectif majeur car les situations dans les différents pays du monde sont hétérogènes.

Les recommandations de l'AFEF

La France dispose d'une société savante, l'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF), qui émet chaque année des recommandations. Jusqu'en 2017, pour l'hépatite C, elles concernaient uniquement les stratégies thérapeutiques. Depuis mars 2018, les recommandations AFEF portent sur l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France et suivent donc les recommandations de l'OMS, avec un objectif avancé à 2025.

La situation française

Il existe peu d'études épidémiologiques. Une étude faite sur les données de 2011 montre qu'environ 200 000 personnes étaient infectées par le virus, dont un nombre très important chez les usagers de drogues (principalement intra veineux), les patients transfusés avant 1992 et les migrants. Fondé sur ces résultats, il était très légitime d'envisager un dépistage ciblé sur facteurs de risques, ce qui a été fait depuis plusieurs années dans les différents plans nationaux français. Aujourd'hui,

on estime avoir dépisté 82 000 personnes et qu'environ 75 000 personnes restent à dépister pour le VHC. La question est : comment faire ? En poursuivant un dépistage ciblé sur facteurs de risques, soit 4 % par an, il restera 18 000 personnes à dépister en 2030 (objectif OMS), plus de 30 000 en 2025 (objectif France). Un passage à 10 % par an permettrait d'atteindre l'objectif, avec 2 500 personnes restant infectées en 2025. La recommandation émise par l'AFEF pour passer de 4 % à 10 % est de mettre en œuvre le dépistage universel.

Le dépistage universel

A l'occasion d'un comité interministériel qui a eu lieu au mois de mars 2018, le gouvernement français a communiqué en proposant de « Renforcer le dépistage de proximité par test rapide d'orientation diagnostique (TROD) dans une approche combinée du VIH, VHC, VHB » et de « Renforcer la prévention par des actions innovantes « d'aller-vers » pour toucher les publics prioritaires et éloignés du système de santé ». En mai 2018, lors de la Journée des Hépatites Virales, il a été précisé qu'il fallait en France que chaque adulte âgé de plus de 18 ans, puisse être testé au moins une fois dans sa vie. Par ailleurs, une étude parue en 2018 (*Deuffic-Burban S, et al. J Hepatol 2018 In press*) montre que le dépistage universel en France serait parfaitement coût efficace. Des campagnes de dépistage grand public ont été initiées par l'AFEF.

Le traitement universel

Un baromètre de l'élimination du VHC a été mis en place. Au 1^{er} janvier 2018, l'estimation était de 115 000 patients à traiter en France. Durant de nombreuses années, l'accès aux traitements était restrictif à cause de leur coût. Le score de fibrose déterminait la possibilité d'être traité. Depuis plus d'un an, tout patient avec une hépatite C en France peut être traité. Un premier verrou a

sauté permettant de traiter l'ensemble des patients. Le problème est aujourd'hui la prise en charge de proximité. L'une des mesures proposées par l'AFEF est la prescription universelle. Le traitement de l'hépatite C doit pouvoir être prescrit par l'ensemble des médecins. Cela signifie notamment que les addictologues dans les CSAPA (Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie), les médecins travaillant dans les prisons, ou en contact avec les migrants, puissent prescrire pour simplifier la prise en charge. Les agents antiviraux directs sont aujourd'hui disponibles dans toutes les pharmacies. Enfin, le suivi du traitement devrait pouvoir être réalisé par du personnel soignant non médical, ce qui constituerait un progrès majeur en France.

Quels sont les patients du futur ?

Les nouveaux patients sont bien sûr ceux qui n'ont jamais été traités. Le nombre de patients déjà diagnostiqués qui ont reçu un traitement va très vite diminuer et dans les prochaines années, nous aurons majoritairement de nouveaux patients. Ils auront souvent une maladie assez peu sévère. Nous aurons peu de fibroses. Seuls 10 à 15 % d'entre eux auront une cirrhose. In fine, ils seront faciles à traiter, sans forcément devoir faire l'objet d'un suivi hépatologique après leur guérison.

Un parcours simplifié : pour quels patients ?

L'AFEF a imaginé un parcours simplifié, réservé à l'ensemble des médecins. Ce parcours concernerait les nouveaux patients, exempts de co-infection par le VIH ou le VHB, d'insuffisance rénale (DGF_e < 30ml/min/1,73m²), de comorbidité hépatique mal contrôlée (consommation d'alcool à risque, obésité, diabète) ou de maladie hépatique sévère (Fibroscan® < 10 kPa). Ces patients pourraient être pris en charge par des médecins non spécialistes. La détermination du génotype serait optionnelle. Les stratégies thérapeutiques utilisées seraient pangénotypiques, au nombre de deux. La première s'appelle Eplclusa®, une association Sofosbuvir/Velpatasvir combinée en 1 comprimé par jour. La seconde est Maviret®, une association Glecaprevir/Pibrentasvir combinée en 3 comprimés, une prise par jour. Une étude concernant Eplclusa® (Hézode C, et al. *J Hepatol* 2018;68:895-903), poolée avec l'ensemble des études de phase 3, incluant presque 1 700 malades traités pendant 12 semaines, ayant une maladie hépatique parfaitement compensée, a montré 98,9 % de guérisons, sans aucune influence du génotype, du statut du patient ou de la fibrose. Il s'agit donc d'un traitement universel, pour l'ensemble des patients ayant

une maladie compensée. Dans ces essais cliniques, 80 patients ont des sous-types atypiques. Un seul échec a été constaté. Une étude concernant Maviret® (Bernstein D, et al. *ACG 2017 oral presentation*) a permis de comparer 8 semaines et 12 semaines de traitement. Chez les patients dits simples, n'ayant pas de cirrhose, l'étude des résultats à 8 semaines de traitement montre 99 % de guérisons. L'AFEF recommande donc 12 semaines de traitement pour Eplclusa® et 8 semaines pour Maviret®, pour tous les patients non cirrhotiques, naïfs, de tous génotypes. Quelques interactions médicamenteuses existent et sont à vérifier, ce qui peut guider le choix de stratégie.

Un parcours spécialisé

Le parcours spécialisé est réservé aux infectiologues et aux hépato-gastro-entérologues. Il concerne essentiellement les patients qui ont une maladie sévère du foie, c'est à dire une fibrose F3 ou F4, un score de Fibroscan® < 10 kPa, ou des patients qui ont des comorbidités hépatiques (consommation alcoolique excessive, diabète, graisse dans le foie). Après guérison, ils nécessitent un suivi spécialisé. L'AFEF recommande donc 12 semaines de traitement pour Eplclusa® et 12 semaines pour Maviret® pour tous les patients cirrhotiques, naïfs, de tous génotypes. D'autres stratégies existent mais elles ne sont pas recommandées par l'AFEF, dans un but de simplification et d'élimination de la maladie. Quelques cas particuliers subsistent toutefois. Pour les patients qui ont une cirrhose décompensée, il faut ajouter de la Ribavirine à la stratégie Sofosbuvir/Velpatasvir (Eplclusa®). Pour les patients qui ont une insuffisance rénale, il ne faut pas utiliser le Sofosbuvir, qui est éliminé par le rein. Il faut donc utiliser la stratégie Maviret®. Quelques patients sont en échec avec ces nouveaux traitements. Une étude a été conduite (Bourlière M, et al. *N Engl J Med* 2017;376:2134-46) concernant une trithérapie de 12 semaines, Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, appelée Vosevi®, chez des patients en échec avec un inhibiteur de NSSA de 1^{ère} génération. Elle fait état de la guérison de 97 % des patients inclus. Pour les patients en échec avec les thérapies de 2^e génération, quelques résultats positifs commencent à apparaître avec une trithérapie Sofosbuvir/Glecaprevir/Pibrentasvir.

Conclusion

Grâce aux nouveaux médicaments et aux efforts faits sur le dépistage et l'accès aux soins, il sera possible d'arriver en 2025 à l'élimination du VHC. ■



Pr François SIMON

Nouvelles stratégies de prises en charge. Les perspectives du diagnostic et du suivi des infections par VIH par le Pr François SIMON, PU-PH, Virologie, CHU Saint Louis, Paris

Les premiers tests du VIH sont apparus en 1985. Où en sommes-nous un peu plus de 30 ans plus tard ? Nous

disposons maintenant d'outils exceptionnels. La sensibilité de ces tests a atteint des sommets, même si leur qualité reste variable en fonction de leur marché.

Les CHALLENGES du dépistage VIH aujourd'hui

Il faut détecter et confirmer toutes les infections à VIH, que ce soit par ELISA, biologie moléculaire ou par TROD, pour initier un traitement précoce et sauvegarder le capital immunitaire du sujet. Le diagnostic doit être performant quelle que soit la diversité génétique du VIH, dès la phase précoce de l'infection, au cours de la phase chronique, y compris au stade final SIDA chez les patients profondément immunodéprimés, chez l'adulte et les enfants ayant initié un traitement antirétroviral précoce, et ce partout dans le monde, y compris dans les régions isolées d'Afrique.

Le dépistage est fait traditionnellement via prescriptions ou sur demande directe du patient sans remboursement. Depuis quelques années, la délocalisation vers les professionnels de santé et des acteurs communautaires est possible, grâce aux TRODS, et des autotests de qualité sont disponibles.

La diversité des VIH

La diversité est due à des recombinaisons et des transmissions inter-espèces entre primates. Pour HIV-1, les groupes M et N ont été trouvés chez le chimpanzé et les groupes O et P chez le gorille. Dans le groupe majeur M, la diversification est en train d'apparaître. L'hégémonie du sous-type B est terminée en Europe. La complexité vient des recombinaisons, avec plus de 100 CRF. Par exemple, le CRF 27 du Congo est le résultat de la somme de plus de 6 VIH différents. Dans ces formes très complexes d'Afrique centrale, notamment Cameroun et Congo, de nombreux éléments du virus restent inconnus. Ce phénomène est à suivre et il est important de le surveiller, car cette recombinaison est la loi des rétrovirus. Des recombinaisons entre les groupes M et O ont déjà été détectés. Ces recombinaisons vont certainement gagner en importance. Dans nos pays où ils sont contrôlés, les tests sont de bonne qualité mais il faudra être extrêmement vigilants pour les formes recombinantes du VIH.

TASP (Treatment As Prevention) : L'étude Partner 2

783 couples éligibles ont été inclus dans l'étude : homosexuels sérodifférents, sans préservatif, ni TPE (Traitement Post exposition), ni PrEP pour le partenaire séronégatif, avec une charge virale inférieure à 200 copies pendant 12 mois. Sur 75 000 actes sexuels sans préservatifs, aucun cas de transmission n'a été constaté au lieu des 472 séroconversions statistiquement attendues. (*Alison Rodger - Lancet 2019; 393: 2428-31AS 2018*)

La PrEP (Prophylaxie Pré-Exposition) en France

En France, l'épidémie est concentrée avec 5000 à 6000 patients nouvellement diagnostiqués par an. Ils sont eux-mêmes responsables de 64 % de nouvelles infections. Il faut renforcer la fréquence du dépistage, à réaliser tous les 3 mois pour les patients homosexuels à risque et tous les ans chez les utilisateurs de drogues intraveineuses et les personnes des zones de forte prévalence (Guyane,

Caraïbes). La PrEP en continu est utilisée essentiellement aux USA. Pour les rapports vaginaux, l'efficacité optimale est obtenue après 21 jours de prise quotidienne et pour les rapports anaux, l'activité protectrice optimale est obtenue après 7 jours de prise quotidienne. La PrEP à la demande (hommes gays et trans sans rapports vaginaux) est constituée d'une prise de 2 comprimés entre 24h et 2h avant le premier rapport, suivie d'une prise 24h après, et une prise toutes les 24h si l'activité sexuelle se poursuit. Le Truvada est générique, disponible depuis juillet 2018 dans toute l'Union Européenne, pris en charge par l'Assurance Maladie. La résistance n'a pas tellement lieu d'être dans la PrEP, surtout avec des molécules comme le Tenofovir.

Le Traitement post exposition (TPE)

C'est le traitement d'urgence à mettre en place dans les 4 heures, au plus tard dans les 48 heures. Les services d'urgence 24/24 ont la responsabilité de prescrire trois médicaments antirétroviraux, soit d'emblée pour 28 jours (indication clairement établie et patient vu d'emblée dans un centre référent), soit pour une durée initiale de 48 à 96 heures si le patient est revu par un médecin référent pour le VIH. Un dépistage est fait à M1 et M4.

Période d'éclipse et infection primaire

La période d'éclipse correspond aux 4 à 11 jours qui suivent la contamination, durant laquelle il y a contamination possible. Les tests sérologiques et la recherche d'ARN sont négatifs. Lors de transfusions et de greffes, il a bien été démontré que les patients étaient contaminants en fin de période d'éclipse. Durant ce « silence », le virus va cheminer vers les ganglions, avant de passer dans la circulation lymphatique, puis la circulation générale, et se répliquer de façon logarithmique. L'ARN doit être supérieur à 50 000 copies par mL avant que l'antigène P24 soit détectable. La primo infection est importante, car c'est là que les cartes du jeu à venir entre le virus et l'organisme vont être distribuées. Il y a alors une surreprésentation de l'infectiosité, qui est de 3 à 10 fois plus importante que durant la phase chronique. C'est lors de cette primo infection qu'ont lieu le plus grand nombre de transmissions des virus. La relation charge virale et transmissions est exprimée par un Hazard ratio de 5,6 (3,3-9,1) lors de la primo infection par rapport à la phase chronique.

Les tests de dépistage face à la diversité du VIH

Les tests sont maintenant parfaits. Pour les HIV-1 groupes M et P, les réactivités sont extrêmement élevées. Pour les HIV-2. Les réactivités sont un peu moins élevées mais restent satisfaisantes. Pour les HIV-1 groupe O, il faut rester très prudent pour les années à venir sur la surveillance des variants.

La charge virale 2020

80 % à 90 % des patients suivis sont indétectables. La charge virale reste au cœur de la surveillance des émergences de résistance. Le contrôle de la virémie-charge virale reste tri

mestrielle la première année puis semestrielle. De nouvelles approches thérapeutiques montent en puissance avec les inhibiteurs de l'intégrase (Dolutégravir) mis en première ligne par l'OMS. Compte tenu de leur biodisponibilité, de leurs tolérances, de leurs barrières à la résistance, ils sont généralement associés au Ténofovir.

Les performances des TROD VIH

Deux panels ont été réalisés pour l'évaluation des performances des TROD. La première étude a été dirigée par le Pr Jean-Christophe PLANTIER du CHU de ROUEN et la seconde par le Pr Constance DELAUGERRE à l'Hôpital Saint Louis (AP-HP). Le premier panel a été constitué de 9 tests dont 2 ont été commandés sur internet. 500 échantillons avec du sang total reconstitué ont été testés. La spécificité des 200 négatifs était excellente (100 %). Pour les groupes majeurs, aucun problème n'a été mis en évidence. Pour les HIV-1 groupe O, la sensibilité générale est insuffisante (majoritairement entre 60 % et 80 %) et les tests internet ne sont pas performants (60 % et 20 %). La seconde étude concernait le test VIKIA® HIV 1/2 (bioMérieux), l'autotest VIH® (AAZ), le test Determine™ HIV 1/2 Ag/Ab Combo (Alere) versus l'Architect Ag/Ab VIH Combo (Abbott). Les échan-

tillons venaient d'une population homosexuelle à très haut risque (IPERGAY) et un dépistage HIV a été réalisé à l'inclusion et un test chaque deux mois suivants. Les résultats de ce panel ont montré de très bons résultats pour le test rapide de 4^e génération Determine™ HIV 1/2 Ag/Ab Combo (Alere).

Les priorités du dépistage VIH en France

Il convient de promouvoir la prophylaxie et le dépistage, concentrer les efforts sur les situations et les populations les plus exposées et impliquer les communautés

Conclusion

Le manque de sensibilité des tests anticorps en primo infection se confirme. La place de la diversité génétique des souches est grandissante. Les test « internet » sont d'une qualité très variable. Il faut favoriser l'usage des TROD de 4^e génération marqués CE. La question de l'usage de tests moléculaires associés pour le dépistage dans les populations à risque doit être posée. La France a choisi d'encadrer les autotests pour que sa population dispose de solutions de qualité satisfaisante. Cela devrait aussi être le cas dans les pays où l'incidence est élevée comme sur le continent africain. ■

Les points critiques de la validation de méthode en sérologie virale par le Dr Marcel MIÉDOUGÉ, LBM Virologie du CHU de Toulouse, Expert CTCB sérologie virale



Dr Marcel MIÉDOUGÉ

La validation de méthode quantitative en sérologie virale

Le COFRAC a mis à disposition des documents : un guide pour la validation de méthode (SH GTA 04), un guide pour la détermination des incertitudes (SH GTA 14) et un formulaire (SH FORM 43) qui est un modèle générique pour faire un dossier de validation de méthode. Ils sont conseillés mais ne sont pas opposables. Il est tout à fait souhaitable de s'en servir de base. Les items à valider sont la répétabilité et la fidélité intermédiaire avec proposition de faire des essais sur site. Pour la justesse et l'exactitude, il est demandé de faire des essais, si possible. Pour la sensibilité et la spécificité analytique, il est important de les évaluer, que ce soit en bibliographie ou en essais. L'incertitude doit être évaluée. L'étendue de mesure (limite de détection, quantification), il faut faire des essais si c'est pertinent. Pour la comparaison de méthode, la réalisation d'essais ne pose pas trop de problème, de même que la contamination. Le problème général provient de la capacité de confronter les résultats des essais avec des exigences, des références, qui doivent

être définies *a priori*. Malheureusement, il n'existe pas de référentiel (de type RICOS, VALTEC, ...) pour la sérologie virale. En ce qui concerne notre laboratoire, nous avons pris en compte les STC (Spécifications techniques communes) du marquage CE, les notices et bibliographies, l'état de l'art, les données cliniques, les résultats des EEQ et l'expérience interne qui est tout aussi importante.

Le marquage CE

De manière générale, il s'agit d'une simple déclaration pour la grande majorité des réactifs. Par contre, pour certains réactifs qui sont dans l'annexe II, liste A de la directive européenne 98/79/CE du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, les exigences sont drastiques. Cela concerne notamment les tests HIV, HTLV, hépatite B, C, D. Le fournisseur doit constituer un dossier qui devra être validé par un organisme notificateur européen indépendant. Celui-ci va comparer les résultats avec des spécifications techniques communes publiées, qui sont des exigences analytiques en termes de nombre de tests à réaliser et de performances à obtenir. De plus, après marquage CE, ce même organisme doit valider la libération des lots de réactifs. Ainsi, pour les tests VIH, HTLV, VHC, Ag HBs, Ac HBc, la spécificité doit être de 99,5 % et 98 % pour Ac HBs, IgM HBc. La sensibilité doit être de

100 % en VIH, HTLV et VHC. Pour quelques paramètres, les STC imposent des seuils de détection : 2 UI/ml pour l'Ag p24 du VIH, 0,130 UI/ml pour l'Ag HBs et 10 mUI/ml pour les AC anti-HBs.

Les données fournisseur

Elles constituent un élément important de la phase de vérification. Cela reste insuffisant car elles dépendent de fait du fournisseur et ne sont pas forcément très bonnes. Imaginons un test d'une spécificité de 65 % marqué CE, il devrait être écarté. Pour la plupart des tests, ces données ne sont pas contrôlées par un organisme indépendant. Les CV obtenus sur les notices sont également variables selon les tests. Souvent, il n'y a pas de variation inter-lot qui ait été prise en compte.

Les résultats des EEQ

Nous les avons pris comme base au départ pour avoir une idée des exigences potentielles en CV. Le CTCB (Contrôle Toulousain pour le Contrôle de Qualité en Biologie clinique) propose une analyse statistique robuste du fait de son accréditation, avec moyenne, CV et z-score si les groupes de pairs sont suffisants. Par exemple pour un test de rubéole IgG, sur des effectifs conséquents, les CV s'échelonnent entre 3,4 et 14,5. Les troussees n'ont pas du tout les mêmes performances. Cela donne une idée de base des CV théoriques que l'on pourrait obtenir.

Répétabilité et fidélité intermédiaire

En 2007, au vu des résultats de CQ que nous avons, nous sommes partis sur l'exigence de 20 % en répétabilité et fidélité intermédiaire. Nous nous sommes aperçus que la plupart de nos tests, sur des contrôles passés durant un an, étaient aux alentours de 15 %. Nous avons décidé que lorsque nous mettons en place une nouvelle méthode, nous souhaitons avoir une CV de fidélité intermédiaire inférieure à 15 %.

Spécificité et Sensibilité

Nous avons pris comme cible idéale le minimum des STC, à savoir une spécificité de 99 % et une sensibilité de 98 %. Pour les tests marqués CE, l'exigence est celle des STC.

Limite de détection

Les performances des troussees sont assez hétérogènes. L'évaluation est difficile en l'absence de standard international. Pourtant cela a un impact direct sur la fenêtre sérologique et sur le statut immunitaire pour les marqueurs d'immunité. Pour les marqueurs en unités internationales, nous avons pris l'habitude de commander les standards internationaux, disponibles au NIBSC, ce qui nous permet d'avoir une approche de la limite de détection. Pour les marqueurs non standardisés, cela devient plus difficile. On peut faire de la bibliographie. On peut aussi utiliser les EEQ via les organismes qui organisent des comparaisons inter-laboratoires et qui proposent des sérums de titres faibles, proches du seuil.

L'incertitude de mesure en sérologie virale

Le COFRAC considère que nos tests sont pour la plupart basés sur un signal continu qui ensuite est converti en positif/négatif. Assimilé à du quantitatif, l'incertitude présente donc un intérêt. Sur les valeurs élevées, les causes d'incertitude peuvent être principalement l'incertitude analytique et le défaut de standardisation. L'impact clinique est très faible sur ces valeurs parce que cela ne modifie pas l'interprétation ponctuelle. En sérologie, le suivi des marqueurs n'a pas d'intérêt et est même dangereux. Sur ces valeurs, l'incertitude n'est pas fondamentale. Par contre, c'est au niveau du seuil qu'il existe un intérêt à prendre en compte l'incertitude. En pratique, nous avons décidé de calculer l'incertitude au niveau du seuil et de modifier les zones douteuses. Cependant la spécificité et la limite de détection sont tout aussi importantes sur ces valeurs faibles car de mauvaises performances conduiront à plus de faux-positifs ou de faux-négatifs.

Calcul d'incertitude : approche CQI-EEQ

L'incertitude sur le résultat d'analyse est obtenue en prenant la racine carrée de la somme quadratique des composantes de l'incertitude issues du CQI et de l'EEQ. L'incertitude est donc liée à la reproductibilité et au biais de la technique. Pour la calculer, on va utiliser le CV d'un contrôle de qualité proche du seuil et la moyenne des biais obtenus sur des EEQ réguliers proches du seuil. Il faut multiplier par 2 pour avoir l'incertitude élargie et être à 95 % de sécurité. En pratique il est illusoire d'avoir plusieurs EEQ au seuil. Nous avons simplifié comme suit. Pour des techniques en unités internationales, comme par exemple l'anticorps anti-HBs avec un seuil à 10 mUI/mL, nous avons pris le CV de notre contrôle indépendant proche du seuil, et, au lieu d'utiliser l'EEQ, nous avons déterminé le biais en testant l'étalon international dilué à 10 mUI/mL. Pour les techniques non standardisées, nous avons décidé de ne pas utiliser le biais issu des EEQ et notre incertitude est donc assimilée à la reproductibilité de notre contrôle indépendant. Bien sûr, l'incertitude est un peu sous-estimée mais dans tous les cas, cela reste plus précis que les zones douteuses fournisseurs, en général moins étendues, voire non fournies.

Perspectives

Il est intéressant de valider l'utilisation de l'incertitude pour optimiser les valeurs seuils. (Ly, et al. *Feuillets de biologie Septembre 2016;p51 à 55*). Il ne faut pas négliger spécificité et limite de détection qui sont au moins aussi importantes. Il y a nécessité de préciser les exigences en termes de performance analytique. Cela faciliterait aussi la notation et la gestion des EEQ par les OCIL. La réforme récente du marquage CE ne sera sûrement pas suffisante. Il faudrait que les STC du marquage CE soient complétées pour tous les marqueurs sérologiques par les valeurs exigibles pour et la spécificité, la sensibilité, la limite de détection et l'incertitudes analytique. ■

Des indispensables aux superflus, quels marqueurs virologiques de l'hépatite B aujourd'hui et demain ?

par le Pr Vincent THIBAUT, Laboratoire de Virologie du CHU de Rennes



Pr Vincent THIBAUT

Prévenir plutôt que guérir

Nous savons tous que pour qu'il y ait infection virale, le virus doit interagir avec l'hépatocyte. Sur l'hépatocyte, on connaît maintenant le récepteur de l'hépatite B : le NTCP (sodium taurocholate cotransporting polypeptide). Nous savons également qu'il faut des interactions assez subtiles avec des molécules à la surface de l'hépatocyte : les héparanes sulfates, les protéoglycanes. Si on ne bloque pas cette interaction, la bataille est perdue contre le VHB qui aura pu rentrer dans la cellule. Aujourd'hui, le seul moyen efficace et rigoureux de se protéger contre l'hépatite B est d'être vacciné. En dehors de la vaccination, aucun traitement actuel permet d'éliminer l'infection par le VHB. Pour vérifier la bonne protection vaccinale, il faut faire un dosage des anticorps anti-HBs, quantifiés en UI/L. Quelques pièges existent toutefois. Tout d'abord le transfert passif d'immunoglobulines (Ig), qui peut conduire à considérer à tort un patient comme vacciné alors qu'il a reçu des Ig. Également, les doubles positifs (AgHBs/Ac anti-HBs) : 5 % à 10 % des patients porteurs chroniques de l'hépatite B ont aussi des anticorps anti-HBs. Une sérologie basée uniquement sur l'anticorps anti-HBs conduit au risque de rendre à tort un patient vacciné, alors qu'il est porteur d'une hépatite B. Il faut donc promouvoir le dépistage qui repose sur les 3 marqueurs AgHBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc.

Après l'infection, que se passe-t-il ? Au sein du noyau de l'hépatocyte, la molécule cccDNA (covalently closed circular DNA) va devenir la source de tous nos soucis. Une partie du génome du VHB peut également être intégrée au sein du génome humain. L'infection par le VHB, quelle que soit son issue, est caractérisée par le développement d'anti-HBc. Dans cette situation aussi, quelques pièges existent : les faux positifs et le transfert passif d'Ig. Certaines immunoglobulines, lorsqu'elles proviennent de pays étrangers, contiennent des anticorps anti-HBc. Les donneurs en cause sont récusés en France, mais ce n'est pas toujours le cas dans d'autres pays d'où proviennent ces Ig. La présence d'anti-HBc sans marqueur sérologique direct (AgHBs) signe parfois l'infection B occulte (OBI). Elle se caractérise par la présence d'ADN du virus de l'hépatite B dans les hépatocytes sans marqueur sérologique direct dans la circulation. Dans cette situation, le risque de réactivation en cas d'immunosuppression est extrêmement important.

Intégration, réplication, transcription

Après l'infection, que se passe-t-il ? Au sein du noyau de l'hépatocyte, la molécule cccDNA (covalently closed circular DNA) va devenir la source de tous nos soucis. Une partie du génome du VHB peut également être intégrée au sein du génome humain. L'infection par le VHB, quelle que soit son issue, est caractérisée par le développement d'anti-HBc. Dans cette situation aussi, quelques pièges existent : les faux positifs et le transfert passif d'Ig. Certaines immunoglobulines, lorsqu'elles proviennent de pays étrangers, contiennent des anticorps anti-HBc. Les donneurs en cause sont récusés en France, mais ce n'est pas toujours le cas dans d'autres pays d'où proviennent ces Ig. La présence d'anti-HBc sans marqueur sérologique direct (AgHBs) signe parfois l'infection B occulte (OBI). Elle se caractérise par la présence d'ADN du virus de l'hépatite B dans les hépatocytes sans marqueur sérologique direct dans la circulation. Dans cette situation, le risque de réactivation en cas d'immunosuppression est extrêmement important.

La réactivation : une affaire à suivre

Chez un patient ayant un profil sérologique de contact ancien avec le VHB (AgHBs- / anti-HBs +/- anti-HBc+), les anticorps vont diminuer durant la phase d'immunosuppression. Le virus

peut alors répliquer avec une augmentation de l'ADN et, plus tardivement, de l'antigène HBs. Une phase de réveil immunitaire va suivre à la levée de l'immunosuppression, qui pourra ensuite révéler une réactivation hépatologique avec une cytolysse massive. Une recherche d'ADN durant la phase d'immunosuppression permettra un délai de réaction beaucoup plus rapide qu'avec une recherche d'Ag HBs pour instaurer un traitement précoce avant la phase de cytolysse.

cccDNA et ADN intégré : sources stables

De plus en plus d'études montrent qu'à partir de l'ADN intégré, qui est une fraction du génome de l'hépatite B, on peut avoir production de nombreuses protéines, en particulier l'AgHBs. Cela va donc moduler l'intérêt que l'on peut porter au dosage de l'AgHBs pour le suivi des patients infectés. Pour le dépistage, l'AgHBs étant produit en quantité très importante du fait que le VHB synthétise beaucoup plus d'enveloppes vides que de virus complets, cela en fait un marqueur de choix.

L'apport des techniques d'amplification génomique

La technologie d'amplification du génome viral va permettre de détecter l'ADN du virus de l'hépatite B beaucoup plus précocement dans les phases précoces de l'infection. Dans certains cas, cela identifiera une infection B occulte, qui se manifeste par des petits rebonds de réplication virale avec un risque possible de contamination. (Candotti D & Laperche S (2018) Front. Med. 5:29. 10.3389/fmed.2018.00029)

La phase aiguë de l'hépatite B

Dans le cadre du dépistage, il faut être vigilant durant la phase aiguë de l'hépatite B, en particulier dans un contexte de cytolysse. Il faut rechercher l'AgHBs, et également l'IgM anti-HBc. En cas de phase massive de cytolysse, et éventuellement tardive de l'évolution de l'infection aiguë, la réponse immune est telle que l'AgHBs peut avoir déjà disparu ou est déjà immuno-complexé avec des anticorps anti-HBs. De ce fait, l'AgHBs n'est parfois pas détectable. La seule solution est alors de rechercher la réponse immune, objectivée par l'IgM anti-HBc et apprécier la réplication virale. Devant toute détection d'AgHBs, il ne faut pas oublier de rechercher également les anticorps anti-VHD car une coinfection VHB-VHD est possible. Pour rester dans les standards, il faudra réitérer cette recherche d'AgHBs, 6 mois plus tard pour éliminer une évolution chronique de l'infection. Ensuite, la présence d'anticorps anti-HBs signera l'amélioration de l'état du patient en voie de « guérison ».

De multiples questions

L'ARN pré-génomique va intégrer la capsid. Il y aura production de particules enveloppées contenant la capsid. L'hypothèse de la production de formes pas totalement matures et contenant de l'ADN double brin pourrait expliquer le phéno-

mène d'intégration d'une partie du génome VHB dans le génome humain. Les différentes particules virales peuvent être retrouvées dans la circulation. Des capsides non enveloppées vont probablement circuler aussi chez un patient infecté. Toutes ces découvertes de formes circulantes induisent de nombreuses questions concernant leur rôle, leur évolution, la nécessité de les doser, l'existence d'une différence en fonction du génotype ou de l'évolution clinique. Ces questions constituent des thématiques de recherches actuelles.

Des quantités conséquences

Sur un milliard de particules virales circulant dans le sang, 100 à 1000 fois moins contiennent de l'ARN, beaucoup contiennent de la capside et les autres sont vides. On cherche actuellement à définir la modulation de ces différentes formes et leur probable interdépendance. Un traitement va bloquer le mécanisme de production des formes complètes mais on ne sait pas précisément ce qu'il advient des autres particules. Ne seront-elles pas enrichies et ne faut-il pas les suivre ? Une étude récente (Butler et al. Hepatology 2018) montre que, sous traitement, 95 % de la population traitée devient négative pour l'ADN du virus mais que paradoxalement l'ARN tend à augmenter puis diminue ensuite. Ainsi, une des questions d'actualité est de savoir si le monitoring de l'ARN viral pourrait être introduit dans de nouvelles règles d'arrêt de traitement.

Objectifs atteints et à atteindre : quels marqueurs ?

Aujourd'hui, avec les analogues antiviraux, on est seulement capable de réduire la production de virus mais pas d'éliminer les formes génomiques intra-hépatiques. Les travaux en cours doivent permettre de développer des thérapeutiques visant la capside, la réplication virale, la production d'Ag HBs et la réponse immune. Il existe beaucoup de pistes. Un des objectifs serait de rendre le cccDNA inactif pour empêcher la production de virus. Nous attendons tous le boost immunitaire pour permettre un contrôle total du cccDNA, qui devrait idéalement être éliminé et l'apparition d'anticorps anti-HBs. Nous espérons que les essais de phase 1 et 2 qui sont en cours permettent d'atteindre cet objectif.

Marqueurs et histoire naturelle : une nouvelle terminologie

Les marqueurs sérologiques permettent de classer les patients, ce qui est très important pour les cliniciens. La classification a récemment évolué. Dans des cohortes d'enfants, contrairement à ce que l'on pensait, on s'est aperçu qu'une réponse immune existait. Il était donc impropre de parler d'immunotolérance. On dissocie donc maintenant, très catégoriquement, 2 phases : l'infection chronique et l'hépatite chronique, cette dernière justifiant l'intervention thérapeutique. On utilisera la charge virale, l'AgHBe et les transaminases pour classer le patient dans la bonne catégorie. Selon les recommandations de la société savante européenne (EASL), avec une valeur d'Ag HBs inférieure à 1 000 UI/mL, une charge virale inférieure à 2 000 UI/mL et des transaminases normales, le patient sera classé comme porteur inactif avec une valeur prédictive satisfaisante.

Guéri ou non guéri ? A la recherche du marqueur clé

Il n'existe pas de technique fiable et facilement réalisable pour détecter le cccDNA intra-hépatocytaire et les équipes en charge des travaux depuis 15 ans n'ont pas trouvé de consensus quant à son dosage. On cherche donc d'autres marqueurs qui reflèteraient la quantité de cccDNA actif sur le plan transcriptionnel, en particulier l'HBcrAg et l'ARN du VHB.

Place de la quantification de l'AgHBs

Le dosage de l'AgHBs est un mélange subtil et complexe. Il s'agit d'associations de trois protéines dans des proportions différentes en fonction de la particule circulante considérée. Son dosage est facilement réalisable par des techniques qui sont toutes normalisées par rapport à un standard international. Elles sont très bien corrélées entre elles. La quantification est intéressante car si la valeur est faible, associée à une faible charge virale, le pronostic clinique est meilleur. Dans la phase hautement répliquative, l'AgHBs est souvent très élevé, comme l'AgHBe et la charge virale, et ne présente pas grand intérêt. Dans la phase hautement répliquative inflammatoire (AgHBe +), il y a aussi une bonne corrélation entre l'AgHBs et l'ADN. Si l'AgHBs n'est pas corrélé avec la charge virale, c'est qu'une part significative de l'Ag HBs produit provient de l'ADN intégré (phase AgHBe-). Ce qui est dosé ne reflète donc pas l'activité répliquative du virus, mais sans doute simplement qu'il existe beaucoup d'ADN intégré. Dans un contexte d'AgHBe négatif, si l'AgHBs diminue vers des valeurs très faibles, avec une charge virale faible, il y a un risque moindre d'évolution vers le cancer du foie ou la fibrose, ce qui est associé à une moindre mortalité. Sous traitement par analogue, il n'y a pas beaucoup d'intérêt à quantifier l'AgHBs car s'il y a diminution dans le temps, la pente est le plus souvent très faible.

Les marqueurs en cours d'exploration

L'HBcrAg nécessite encore des études complémentaires. Il faut tenir compte des limites de détection et de quantification. Le seuil de quantification est de 1 000 UI/mL.

Conclusion

Nos connaissances sur les formes virales évoluent beaucoup. Il faut maintenir les fondamentaux : promotion de la vaccination, dépistage des femmes enceintes et des populations à risque, diagnostic des formes aiguës et chroniques, être en alerte sur le risque de réactivation et la coinfection Delta. Dans les prochaines années, on verra apparaître une standardisation et une automatisation de la quantification de l'ARN. Nous sommes en recherche de marqueurs de « guérison ». L'appréciation de l'AgHBs circulant est perturbée par le génome intégré. Les nouveaux tests AgHBs qui vont être commercialisés auront une sensibilité augmentée, ce qui conduira à une redéfinition des « guérisons » et des profils sérologiques. Pour l'HBcrAg, des interrogations persistent. Il ne faut pas oublier les « pièges » classiques : Ag/Ac, transferts passifs, Ag vaccinaux et faux positifs. ■

Séroprévalence de l'infection à cytomégalovirus en métropole et dans les départements et régions d'outre-mer (DROM)

par le Dr Sébastien HANTZ, laboratoire de Virologie, CHU de Limoges



Dr Sébastien HANTZ

Le cytomégalovirus (CMV)

Le CMV est spécifique d'espèce. Il est transmissible par contact étroit entre individus (salive, sang, urines, voie sexuelle). La primo-infection chez l'immunocompétent est asymptomatique dans 90 % des cas. L'excrétion est très longue, de plusieurs semaines à plusieurs mois. Son état de latence est à l'origine de réactivation pouvant conduire à des

excrétions symptomatiques ou non. C'est un pathogène opportuniste majeur en cas d'immunodépression, essentiellement chez les patients transplantés. Peu d'antiviraux sont à disposition, avec des molécules qui présentent toutes une toxicité, soit hématologique, soit rénale.

Infection congénitale à CMV

Le CMV est la première cause d'infection congénitale virale et la première cause non héréditaire de surdité et de retard mental. Le risque de transmission augmente au cours de la grossesse. On constate également de plus en plus d'infections symptomatiques à la naissance survenant chez des patientes immunisées préalablement à la grossesse. Si la transmission est décrite comme beaucoup moins fréquente, elle est toutefois très importante au niveau mondial. De nombreuses observations démontrent que le risque d'infection symptomatique à la naissance et les séquelles, en particulier la perte d'audition, sont similaires en cas d'infection primaire ou non primaire par le CMV.

Diagnostic de l'infection à CMV

Le diagnostic est réalisé par sérologie : IgG, IgM, et avidité IgG pour dater l'infection. Une séroconversion confirme une primo-infection. Selon une étude récente (Picone et al, *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017), les tests disponibles ne sont pas adaptés pour le diagnostic d'une réactivation ou d'une réinfection. A ce jour, il n'y a toujours pas de dépistage du CMV recommandé chez les femmes enceintes en France. Un groupe de travail HAS est en train de finaliser un rapport. Parmi les autres outils diagnostics, il est possible d'utiliser la PCR CMV, sur sang total, sur sérum, sur liquide amniotique si indication d'amniocentèse, sur urine ou salive pour un dépistage sur le nouveau-né. Pour des diagnostics rétrospectifs, on peut faire une PCR sur spot de sang séché (DBS).

Séroprévalence du CMV en France

Des études anciennes d'environ 20 ans montrent entre 43 % et 51 % de séroprévalence chez les femmes enceintes ou en âge de procréer en métropole (Grangeot-Keros 1998, Gratacap 1998, Gouarin 2001). Plus ré-

cemment, en 2009, une étude monocentrique sur 4160 femmes enceintes fait état de 53 % de prévalence (Picone et al. *BJOG* 2009). En 2014, dans une étude conduite dans 3 maternités parisiennes, sur 826 femmes en âge de procréer (N'Diaye et al., *Plos one*), la séroprévalence a été évaluée à 57 %, avec des risques de séropositivité CMV liés à l'origine géographique : un sur-risque en odd ratio ajusté de 21 pour l'Afrique et de 7,5 pour les DROM. Le nombre de grossesses était également un facteur significatif d'augmentation du risque. Une étude de Santé Publique France publiée en 2017 (Antona et al., *Epidemiology and Infection* 2017) a été réalisée sur un échantillon représentatif au niveau national de 2536 personnes, âgées de 15 à 49 ans, résidant en France métropolitaine. Elle a établi une séroprévalence de 41,9 % (H : 39,3 %, F : 45,6 %), avec des facteurs de risque, comme les personnes nées hors pays occidentaux (93,7 % vs. 37,7 %), et des différences régionales très importantes (Île de France 62 %, Grand Ouest 30 %).

État des lieux au niveau international

Il n'existe pas d'étude dans un grand nombre de pays. La séroprévalence est très élevée dans les pays en voie de développement et avoisine 50 % dans les pays développés. Le taux d'infection congénitale est de 0,6 à 0,7 % des naissances dans les pays développés. Paradoxalement des taux d'IC plus élevés de 1 à 5 % ont été rapportés dans des régions à forte séroprévalence (Manicklal et al, 2013).

Étude de la séroprévalence en DROM

Dans cette période de réflexion sur les recommandations à établir en termes de dépistage du CMV, nous avons étudié les données disponibles concernant les Départements et Régions d'Outre-Mer (DROM). Notre objectif était de déterminer s'il existait des facteurs de risque de transmission variable en fonction des zones géographiques, en comparant la séroprévalence du CMV en métropole (Limoges) et dans les DROM (Réunion, Martinique et Guadeloupe). Sur la situation de la séroprévalence en métropole, nous avons repris un travail de thèse portant sur tous les dossiers du CHU Limoges pour lesquels nous avons un résultat de sérologie CMV entre 2008 et 2017, soit 35 793 dossiers. Après avoir exclu les doublons, nous avons récupéré un échantillon de 1139 patients entre 1 et 17 ans, une population ayant eu un dépistage sérologique systématique non orienté de 1264 patients (282 donneurs de moelle, 353 en attente de greffe rénale, 393 en état de mort encéphalique et 253 volontaires sains), 2304 sérums de femmes enceintes et 3337 sérums de patients de plus de 65 ans. En parallèle, pour les DROM, nous avons eu accès à deux catégories de population de l'île de La Réunion : les résultats de 371 individus

issus de la population générale Réunionnaise (*cohorte CopanFlu-RU,2009*) et de 2766 patients du CHU Saint-Denis de la Réunion entre janvier 2012 et décembre 2016. Pour les Antilles françaises, nous avons récupéré les résultats de 3779 patients du CHU de Pointe-à-Pitre entre janvier 2012 et décembre 2016 et de 4465 patients du CHU de Martinique entre janvier 2012 et décembre 2016. Concernant les trousseaux, une grande majorité des résultats provenaient de données Architect, comparables avec ceux moins nombreux obtenus de 3 autres trousseaux.

Résultats de l'étude : séroprévalence en métropole

Pour la métropole, nous avons observé une séroprévalence de l'ordre de 31 % dans la population pédiatrique, de 49 % pour la population avec dépistage sérologique systématique, de 52,6 % chez les femmes enceintes et de 67,6 % dans la population âgée. La séroprévalence globale métropolitaine s'établit à 55,3 %. Dans la population pédiatrique, nous avons un problème de représentativité de chaque catégorie d'âge du Limousin, ce qui explique quelques différences. 20 % des enfants à partir de 1 an sont séropositifs et la séroprévalence augmente progressivement durant l'enfance. Dans la population à dépistage systématique, les variations de prévalence entre sous-populations (40 % à 60 %) sont essentiellement liées à l'âge. Pour les femmes enceintes, le nombre de patientes nous a permis d'étudier l'évolution de la prévalence avec les années, sans constater de différence. Pour la population des plus de 65 ans, la croissance de la prévalence est importante d'une tranche d'âge à l'autre pour atteindre 77,9 % chez les plus de 85 ans.

Résultats de l'étude : séroprévalence à La Réunion

Sur l'échantillon de 371 individus de la population générale, nous avons trouvé une séroprévalence de 89,5 %. Cet échantillon n'est pas représentatif de la population générale réunionnaise : il manque des effectifs chez les moins de 20 ans (5,7 % vs 35 %), il présente un excès de femmes (68,5 % vs 51,5 %). Nous trouvons une différence significative entre les séroprévalences de la population générale réunionnaise et notre population « générale » limousine : 89,5 vs 55,3 % ($p < 0,0001$). Les résultats du CHU de Saint Denis de la Réunion sont très proches de ceux trouvés pour le territoire Nord-Est de l'île dans cet échantillon de population générale (81,9 % vs 82,8 %). Les patients du CHU dont l'âge est compris entre 1 et 17 ans ont une séroprévalence de 62 %. L'augmentation est très rapide pour atteindre 85-90 % à l'âge adulte et l'augmentation se poursuit jusqu'à 90-100 % après 65 ans.

Résultats de l'étude : séroprévalence en Guadeloupe

Il serait nécessaire de réaliser d'autres investigations car la séroprévalence sur les données reçues s'établit à 98,5 %. 56 patients sont séronégatifs, dont 19 entre 1 et 17 ans, ce qui donne une séroprévalence de 96,7 % chez les enfants.

Résultats de l'étude : séroprévalence en Martinique

Les chiffres sont beaucoup plus proches de La Réunion, avec une séroprévalence de l'ordre de 86 % d'après les données du CHU. La séroprévalence est en moyenne de 55,9 % dans l'enfance. Chez les adultes, la séroprévalence est de 90,4 %.

Discussion

Une étude récente sur la séroprévalence CMV chez les moins de 17 ans, réalisée en Allemagne sur un échantillon très représentatif (*Voigt S, et al. 2015*), donne un résultat de 27,4 %. Dans notre étude sur la métropole, nous ne disposons pas de facteurs sociodémographiques en dehors du sexe et de l'âge et un contexte infectieux est possible. Les résultats concernant les femmes enceintes recourent ceux de deux autres études réalisées au CHU de Clamart (*Vauloup-Fellous C, et al 2009*) et en Isère (*Gratacap-Cavallier B, et al 1998*). Pour les DROM, nous avons des différences très significatives avec la métropole. L'âge d'acquisition est vraisemblablement plus précoce partout. Pour l'île de La Réunion, il y aurait des différences de modes de vie entre les hauts et les bas du territoire. C'est une terre de brassage entre l'Asie et l'Afrique alors que les origines sont plus africaines aux Antilles françaises. Les épidémiologies sont plus proches entre la Réunion et la Martinique qu'entre la Guadeloupe et la Martinique, sans que l'on puisse l'expliquer à ce stade. La séroprévalence très élevée en Guadeloupe ne vient pas d'une différence analytique car les sérologies ont été réalisées sur Architect Abbott comme à la Réunion et en Martinique. Il faudrait envisager une étude en population. Des questions restent en suspens sur l'origine ethnique, le niveau d'hygiène pendant l'enfance, le comportement sexuel, la fréquence et la durée d'allaitement.

Conclusion

Les études sont à compléter sur d'autres territoires avec d'autres spécificités ethniques (Guyane, Mayotte). Il faudrait mettre ces résultats en corrélation avec l'incidence de l'infection congénitale à CMV dans ces populations, avec l'aide des centres de CPDPN et avec des études de dépistage systématique de l'infection à la naissance. Cela permettrait d'adapter la prévention, l'information et le diagnostic à chaque territoire. ■

REMERCIEMENTS

Dr Bénédicte Roquebert (CHU Réunion Saint-Denis)

Dr Julien Jaubert (CHU Réunion Saint-Pierre)

Dr Fatiha NAJIOULLAH (CHU Martinique)

Dr Benoit Garin (CHU Pointe à Pitre, Guadeloupe)

Dr Audrey Hermellin (CHU Limoges)

Équipe du CNR Herpesvirus

Abbott Diagnostics pour la fourniture des trousseaux nécessaires à l'analyse des prélèvements de la cohorte CopanFLU (Reunion) et d'une cohorte de femmes enceintes du CHU de Limoges.

Évaluation en virologie de l'automate Abbott Alinity i vs Architect i2000 par le Dr Lucile LARROUY, Praticien Hospitalier au Laboratoire de Virologie de l'Hôpital Bichat-Claude Bernard (Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine)



Dr Lucile LARROUY

Les Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine (HUPNVS) sont constitués de 5 hôpitaux : hôpital Beaujon, hôpital Bichat, hôpital Bretonneau, hôpital Louis Mourier et hôpital Adélaïde Hautval. Le Laboratoire de Virologie est sur le site Bichat-Claude Bernard et travaille aussi en partie pour l'hôpital Robert Debré. Il réalise annuellement plus de 250 000 actes, soit plus de 35 000 000 de B+BHN. L'activité annuelle du secteur Sérologie dépasse 150 000 actes, soit plus de 17 300 000 B+BHN. Nous réalisons nos examens de sérologie en routine sur un analyseur ARCHITECT i4000SR Abbott. Tous les examens de Virologie sont accrédités ISO NF 15 189.

Caractéristiques comparées des deux analyseurs ARCHITECT i4000SR et Alinity i

L'Alinity i est plus compact, moins large de plus d'un mètre et son occupation au sol est inférieure de 1,5 m². Les capacités de chargement des échantillons sont similaires. Pour la gestion des urgences, un bouton dédié est disponible sur l'Alinity i. Les portoirs sont maintenant de 6 positions au lieu de 5 sur l'ARCHITECT i4000SR, ce qui permet de faire des calibrations avec un seul portoir pour les tests avec calibration en 6 points. Les réactifs et les flacons solutions communes peuvent être chargés en continu sur l'Alinity i, et sont équipés de détrompeurs physiques. Pour la gestion des tampons, la reconstitution, manuelle sur l'ARCHITECT i4000SR, est maintenant automatique sur l'Alinity i.

Évaluation de l'Alinity i

Nous avons évalué les performances analytiques de l'Alinity i. Pour cela, nous avons utilisé deux niveaux étudiés de contrôles internes de qualité pour chaque marqueur : un niveau « faible », commercialisé Bio-Rad, le VIROTROL® et un niveau « fort » constitué de pools de sérums « maison ». L'évaluation de la fidélité (répétabilité) de chaque analyse a été faite par 15 passages de chaque niveau en une seule fois et, quand cela a été possible, nous avons fait 30 passages de chaque niveau pour évaluer la fidélité intermédiaire (reproductibilité) de chaque analyse. Nous avons uti-

lisé 3 standards internationaux OMS distribués par le NIBSC : la trousse VIH (NIBSC, code : 90/636), la trousse AgHBs (NIBSC, code : 12/226) et la trousse Anti-HBs (NIBSC, code : 07/164).

Pour la comparaison de méthode, nous avons testé une centaine de prélèvements préalablement analysés sur l'ARCHITECT i4000SR (50 % négatifs et 50 % positifs), pour les marqueurs « principaux » (AgHBs, anti-HBs, anti-HBc, VHC et VIH) et jusqu'à une cinquantaine de prélèvements pour les autres marqueurs (HTLV, IgM VHA, AgHBe et anti-HBe). Nous avons effectué une petite étude préliminaire pour l'Ag HBs quantitatif (n < 10). Tous les sérums HTLV positifs nous ont été fournis par le laboratoire de virologie de l'hôpital Saint Louis à Paris et les AgHBs quantitatifs par laboratoire de virologie de l'hôpital Henri Mondor à Créteil.

Fidélité et fidélité intermédiaire Alinity i

Nous avons comparé nos résultats de coefficients de variation (CV) avec les CV obtenus par le fournisseur, avec des niveaux de réactivité équivalents aux index et aux titres des niveaux que nous avons utilisés. Nous avons pu constater pour la fidélité que les CV des analyses ont tous été inférieurs à 10 %. Pour la fidélité intermédiaire, tous les CV ont été inférieurs à 10 %, sauf pour 3 niveaux faibles : anti-HBc, VHC et IgM VHA (ce dernier étant le seul test pour lequel la notice fournisseur mentionne une zone grise entre 0,8 à 1,2), et pour le niveau fort de l'AgHBe. Tous les CV sont inférieurs à 15 %.

VIH Alinity i

Les spécifications techniques communes européennes (STC) définissent des exigences de sensibilité et de spécificité (Directive 98/79/CE). Les STC exigent qu'une trousse VIH puisse détecter une quantité d'Ag p24 inférieure ou égale à 2 UI/ml. Le fournisseur indique que la concentration minimale pouvant être détectée est comprise entre 0,53 et 0,74 UI/mL. Afin de le vérifier, nous avons procédé à des dilutions successives du Standard International Ag p24 OMS (NIBSC, code : 90/636). Nous avons analysé 4 concentrations de 10 à 1 UI/mL en 5 exemplaires. Toutes ces concentrations d'Ag p24 ont bien été détectées par le réactif Alinity i. Nous avons constaté une corrélation linéaire entre l'index du réactif et la concentration théorique en Ag p24. En extrapolant, on pourrait aller jusqu'à une concentration de 0,79 UI/mL, ce qui est en concordance avec les données fournisseur.

AgHBs Alinity i

Pour l'Ag HBs, les STC imposent un seuil de détection inférieur ou égal à 0,130 UI/mL. Le fournisseur indique un seuil de détection 10 fois inférieur : 0,01993-0,02087 UI/mL. Nous avons réalisé des dilutions successives du 3^{ème} Standard International Ag HBs OMS (NIBSC, code : 12/226). Trois concentrations de 0,473 à 0,079 UI/mL ont été analysées 5 fois. Toutes les concentrations ont été détectées. Nous avons constaté une corrélation linéaire entre l'index du réactif AgHBs et la concentration théorique en Ag HBs. En extrapolant, on pourrait mettre en évidence la possibilité de détecter une concentration de 0,016 UI/mL, ce qui est concordant avec les données fournisseur.

Anti-HBs Alinity i

Pour les anticorps Anti-HBs, nous avons voulu vérifier la linéarité et la justesse. Pour cela, nous avons réalisé des dilutions successives du 2^{ème} Standard International OMS (NIBSC, code : 07/164). Huit concentrations différentes ont été analysées 5 fois (1600, 800, 400, 200, 100, 50, 25, 12,5, 6,25 mUI/mL), sur Alinity i ainsi que sur ARCHITECT i4000SR. Nous avons bien constaté une concordance entre le titre théorique en Ac Anti-HBs et le titre mesuré, aussi bien sur l'ARCHITECT i4000SR que par l'Alinity i.

Comparaison de méthode

Pour le VIH, nous avons obtenu 100 % de concordance, avec 55 échantillons positifs comprenant 1 primo-infection et 29 VIH-2. Pour l'AgHBs, les Anti-HBs, l'HTLV, les IgM VHA et les Anti-HBe, nous avons également obtenu 100 % de concordance. Pour l'AgHBe, nous avons eu 1 discordant, négatif sur Alinity i et positif sur ARCHITECT i4000SR, avec un index sur Alinity i de 0,916 et de 1,361 sur ARCHITECT i4000SR. Le patient avait des anticorps anti-HBe. Le k était à 0,958. Pour la sérologie VHC, nous avons eu 3 discordants, négatifs sur Alinity i et positifs sur ARCHITECT i4000SR. Les index sur Alinity i sont tous compris entre 0,9 et 1, et pour l'ARCHITECT i4000SR, entre 1,05 et 1,21. Le deuxième test de confirmation que nous utilisons est celui du Liaison XL et pour ces 3 patients, les résultats ont été trouvés négatifs. Pour 2 patients, nous avons des charges virales VHC négatives. Pour les anticorps anti-HBs, nous avons obtenu 1 discordant négatif sur Alinity i et positif sur ARCHITECT i4000SR, avec des titres de 7,55 vs 11,55, et 1 discordant positif sur Alinity i et négatif sur ARCHITECT i4000SR, avec des titres à 12,12 vs 9,5. Le seuil de positivité recommandé par l'OMS est de 10 UI/mL. Nous avons eu un K à 0,960. Sur un graphique Bland-Altman avec en ordonnée le rapport Alinity i/ARCHITECT i4000SR et en abscisse la moyenne Alinity i et ARCHITECT i4000SR, on constate un biais de 1,24, ce qui signifie que l'Alinity i a des résultats 1,24

fois supérieurs à l'ARCHITECT i4000SR, avec un intervalle de 0,14 à 2,34. Si on ne regarde que les résultats positifs supérieurs à 10, le biais diminue à 1,17 avec un intervalle de 0,88 à 1,47.

Concernant l'AgHBs quantitatif, nous avons pu analyser 8 prélèvements, dosés sur ARCHITECT i4000SR à l'hôpital Henri Mondor de Créteil présentant des concentrations de 0,07 à 7786. Nous avons transformé ces résultats en Log10 pour mesurer les différences entre les deux techniques. Celle-ci s'échelonnent de 0,1 à 0,55 Log10 UI/mL. Sur un graphique de Bland-Altman, en mettant la différence en ordonnée et la moyenne en abscisse, le biais est de 0,27, avec un intervalle de 0,012 à 0,54. Cela nécessiterait des analyses complémentaires avec une reproductibilité de différents niveaux de quantification, un plus grand nombre de prélèvements cliniques et une analyse des standards internationaux et de panels.

Conclusion

La prise en main de l'Alinity i est aussi facile que celle de l'ARCHITECT i2000. Il dispose en plus d'un chargement en continu. Il n'y a pas de reconstitution des tampons et il existe des détrompeurs. Ses performances analytiques sont équivalentes pour les sérologies IgM VHA, VIH, VHB, VHC et HTLV, avec des CV de précision *in situ* en accord avec les données fournisseur, des STC vérifiées pour AgHBs et VIH, une bonne concordance du titre des anti-HBs avec le standard international. Pour la comparaison de méthode, nous avons observé une excellente concordance qualitative Alinity i-ARCHITECT i4000SR ($k \geq 0,93$). ■



Abbott

• Contact Abbott : 12 rue de la couture – 94518 RUNGIS cedex
www.abbot.fr

Cancer du col de l'utérus : Un nouveau test pour mieux évaluer le risque

Parmi plus de 200 HPV, seuls certains sont associés à des niveaux divers de risque de cancer du col de l'utérus, ce qui complique le diagnostic et le traitement. Des chercheurs ont décrit une nouvelle approche diagnostique « double », capable de déterminer le type HPV, mais également d'identifier les marqueurs précancéreux. Grâce à ce test, il serait possible de mieux diagnostiquer les stades précancéreux les plus à risque, d'obtenir des résultats rapides à faible coût et d'éviter les actes diagnostiques inutiles.

« *Le HPV RNA-Seq est une procédure de diagnostic moléculaire in vitro innovante, que nous avons mise au point en vue de la détection des infections par les HPV à haut risque et de l'identification des patientes porteuses de lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (LMIEHG), un stade précurseur du cancer du col de l'utérus. Ce test unique en son genre allie les avantages des analyses moléculaires (typage des HPV) à ceux de la cytologie cervicale (phénotypage des cellules)* », explique Marc Eloit, chercheur principal et docteur à l'Institut Pasteur. Le dépistage de ce cancer s'attache, pour l'heure, à déceler des HPV à haut risque ou des cellules cervicales anormales par cytologie. Les tests de diagnostic moléculaire qui recherchent l'ADN ou l'ARN des virus peinent, toutefois, à repérer les cancers ou les lésions précancéreuses. L'analyse des cellules cervicales prélevées par frottis, même lorsqu'elle est associée à un dépistage moléculaire des HPV à haut risque, donne lieu à de nombreuses colposcopies inutiles.

Dans cette étude de preuve de concept, le HPV RNA-Seq a été

utilisé sur des échantillons de 55 patientes, dont 28 porteuses de lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade et 27, de lésions précancéreuses. Il a permis de détecter l'infection par les HPV et d'en déterminer le type parmi un panel de 16 HPV à haut risque, avec des résultats au moins comparables à ceux d'un kit de diagnostic moléculaire d'ADN de HPV homologué, très largement utilisé. En effet, ce test a dépisté deux patientes HPV-positives de plus que le kit et identifié davantage de porteuses de plusieurs infections par les HPV. La méthode HPV RNA-Seq a révélé une sensibilité de 97,3 % et une VPN de 93,8 %.

La cytologie est un mode de triage rapide des patientes, tandis que l'histologie est considérée comme la méthode de référence mais plus invasive et plus longue à aboutir. Pour déterminer si le nouveau test pouvait jouer un rôle dans le triage du cancer du col de l'utérus, les chercheurs ont comparé la cytologie au HPV RNA-Seq et découvert des marqueurs de cytologie de haut grade, avec des performances diagnostiques encourageantes du HPV RNA-Seq comme test de triage. De plus, la VPP du HPV RNA-Seq par rapport à l'histologie était systématiquement supérieure à celle de la cytologie par rapport à l'histologie.

Philippe PEROT P. et al., Broad-Range Papillomavirus Transcriptome as a Biomarker of Papillomavirus-Associated Cervical High-Grade Cytology, *The Journal of Molecular Diagnostics*, 12 août 2019

Alzheimer :

L'analyse anatomique du cerveau plus performante pour le diagnostic

Et si l'analyse d'une autre structure cérébrale que le cortex, pouvait donner de meilleurs résultats quant au diagnostic de la maladie d'Alzheimer ? Selon une équipe de chercheurs (Inserm, Univ. Paris, CEA), l'analyse de la morphologie des sillons corticaux permettrait de reconnaître la maladie d'Alzheimer dans 91 % des cas. En outre, la taille de ces sillons apparaît associée au stade d'évolution de la maladie et du déclin cognitif.

L'analyse anatomique du cerveau par IRM consiste habituellement à mesurer l'épaisseur du cortex cérébral ou le volume de plusieurs régions du cerveau. Cette méthode permet de détecter la maladie correctement dans environ 80% des cas. Mais l'analyse des sillons corticaux par IRM ferait mieux.

Ces circonvolutions du cerveau ont tendance à s'élargir avec l'âge, et le cortex à s'affiner. L'accélération de ce phénomène dans la maladie d'Alzheimer avait été mise en évidence par la même équipe lors de précédents travaux. L'équipe a cette fois cherché à vérifier si l'analyse morphologique des sillons pouvait constituer un marqueur diagnostique de la maladie et de son stade d'évolution.

Ils ont effectué une IRM cérébrale chez 51 patients atteints de la maladie d'Alzheimer à des stades divers, et chez 29 participants contrôles. Le diagnostic était effectué à l'issue d'un bilan biologique, reposant à la fois sur une ponction lombaire pour rechercher la présence des biomarqueurs de la maladie et sur une imagerie par émission de positron (PET-scan), montrant les dépôts amyloïdes, des accumulations d'agrégats protéiques

sous forme de plaques caractéristiques de certaines maladies neurodégénératives.

Les chercheurs ont ensuite utilisé le logiciel Morphologist récemment développé à NeuroSpin (CEA), pour recréer un « moule » en négatif du cerveau. Le logiciel a ensuite extrait dans 18 régions de chaque hémisphère cérébral, une valeur moyenne de la largeur de chaque sillon et de l'épaisseur du cortex les bordant.

Un algorithme a ensuite permis de corrélérer l'état de santé de chaque sujet (contrôle ou malade) aux mesures obtenues. Résultat : la largeur d'un groupe de quelques sillons, appartenant notamment aux lobes frontaux et temporaux, était associée à cette maladie. Il permettait de déterminer l'état de santé des participants dans 91 % des cas, contre seulement 80 % pour les mesures anatomiques usuelles. En outre, la morphologie des sillons semble évoluer avec les stades de la maladie : ils étaient plus larges chez les patients présentant les déclin cognitifs les plus poussés.

« *Ces mesures reflétant l'évolution de la maladie apparaissent corrélées à la performance cognitive, ce qui peut être très utile lors d'essais cliniques évaluant l'efficacité d'un potentiel médicament. De plus, ces mesures ne nécessitent qu'une IRM et une analyse largement automatisée qui peuvent être réalisées dans de nombreux centres de soin* », explique Maxime Bertoux.

BERTOUX M. et al., Sulcal morphology in Alzheimer's disease: a marker of early diagnosis, disease severity and cognition, *Neurobiology of Aging*, 2019

SCIENCES

Choc anaphylactique : les anticorps IgG et les neutrophiles, des acteurs inattendus

L' anaphylaxie est une réaction allergique hyper-aiguë qui déclenche la sécrétion massive de puissants médiateurs vasodilatateurs, provoquant un état de choc pouvant entraîner une défaillance de plusieurs organes, voire la mort.

L'anaphylaxie peut être induite par de nombreuses substances. Dans une nouvelle étude, les scientifiques se sont concentrés sur les réactions allergiques aux curares, utilisés durant les anesthésies générales. La fréquence d'apparition de choc anaphylactique aux curares est d'un cas pour 10 000 à 20 000 opérations, soit environ 3 à 5 chocs par semaine sur la région parisienne.

S'il était déjà connu que les anticorps IgE pouvaient déclencher l'anaphylaxie, les chercheurs ont montré dans une étude clinique que les anticorps IgG peuvent aussi être impliqués dans certains chocs anaphylactiques. Ce rôle inattendu des anticorps IgG avait déjà été identifié chez la souris en 2011 par une partie des mêmes auteurs.

Cette étude multicentrique appelée « NASA », réalisée depuis 2012, a suivi 86 patients ayant présenté un choc anaphylactique péri-opératoire et 86 témoins, dans 11 hôpitaux d'Ile-de-France. Des prélèvements sanguins ont été effectués au moment de l'apparition du choc anaphylactique au bloc opératoire, et qui ont permis d'identifier ce mécanisme alternatif,

dépendant des IgG. Les chercheurs ont en particulier démontré que les anticorps IgG activent les neutrophiles qui libèrent des médiateurs vasodilatateurs néfastes à forte dose. Cette activation était plus importante au cours des chocs sévères qu'au cours des chocs d'intensité modérée. De manière intéressante, l'implication de la voie IgG-neutrophiles était également évidente dans des chocs où le mécanisme classique IgE-dépendant était observé, suggérant que les IgG et les neutrophiles pourraient contribuer à la sévérité de la majorité des chocs, par un effet additif.

« Ces résultats permettent d'élucider 10 à 20% des chocs anaphylactiques qui étaient jusqu'à présent sans explication biologique. Ils seront d'une aide précieuse pour affiner le diagnostic de ces patients, et pour éviter à l'avenir de nouveaux contacts avec le médicament qui a été à l'origine de la réaction allergique » explique le Pr Sylvie Chollet-Martin (Université Paris-Sud). Les anticorps IgG, connus comme protecteurs face aux infections, et comme agresseurs dans certaines maladies auto-immunes, peuvent donc aussi être impliqués dans l'anaphylaxie. Les auteurs cherchent déjà comment bloquer cette nouvelle voie d'activation des anticorps IgG afin de proposer une solution thérapeutique.

Friederike JONSSON F. et al., An IgG-induced neutrophil activation pathway contributes to human drug-induced anaphylaxis, *Science Translational Medicine*, 10 juillet 2019

Pfizer obtient l'AMM pour Talzenna® contre des cancers du sein BRCA 1/2

P fizer annonce l'obtention d'une nouvelle AMM pour Talzenna® (talazoparib), un inhibiteur oral de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes porteurs de mutations germinales du gène 1 ou 2 de susceptibilité au cancer du sein (BRCA 1/2) et présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique (CSM) n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-). Les patients doivent avoir reçu précédemment une anthracycline et/ou un taxane dans le contexte (néo)adjuvant, localement avancé ou métastatique, sauf en cas d'inéligibilité à ces traitements. Les patients présentant un cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux (RH+) doivent avoir précédemment reçu une hormonothérapie ou être considérés non éligibles à ce type de traitement.

« Il existe un besoin urgent de développer des médicaments nouveaux et efficaces spécifiquement conçus pour les patients porteurs d'une mutation héréditaire de BRCA 1/2, qui sont souvent diagnostiqués jeunes et pour lesquels les options thérapeutiques sont encore limitées au stade avancé de la maladie » explique Sandrine Benaroch, Directrice de la division oncologie France.

Les mutations BRCA 1/2 peuvent être héréditaires (lignée germinale gBRCA) ou survenir spontanément (somatiques). Ensemble, les mutations germinales BRCA1 et BRCA2 représentent environ 25 à 28 % des cancers du sein héréditaires et environ 5 à 10 % de tous les cancers du sein.

Les données épidémiologiques indiquent que les personnes atteintes de ce cancer sont diagnostiquées plus jeunes que dans la population générale, entre 30 et 50 ans.

Les recommandations cliniques européennes et américaines actuelles recommandent le test du gBRCA 1/2 dans la décision thérapeutique pour des patients atteints de cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-.

Cette approbation de la Commission européenne pour Talzenna®, molécule obtenue à la suite de l'acquisition de Medivation par Pfizer, a été octroyée sur la base des résultats de l'essai EMBRACA, le plus vaste essai de phase III réalisé à ce jour avec un inhibiteur de PARP chez des patients atteints de cancer du sein HER 2- localement avancé ou métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA 1/2.

Cet essai de phase III, randomisé, en ouvert, a évalué TALZENNA administré une fois par jour par rapport à une chimiothérapie conventionnelle choisie par le médecin (capecitabine, éribuline, gemcitabine ou vinorelbine) chez des patients atteints de cancer du sein localement avancé ou métastatique triple négatifs ou RH+ / HER2- et porteurs d'une mutation héréditaire de BRCA1/2, pouvant avoir reçu jusqu'à trois protocoles de chimiothérapie cytotoxique antérieurs au stade avancé de la maladie.

Pfizer France – www.pfizer.fr

DATE	EVÈNEMENTS	LIEU
2019		
4-7 novembre	Carrefour Pathologie	PARIS, Palais des Congrès
6-8 novembre	3 ^{es} Journées Francophones de Biologie Médicale	MONACO
12-14 novembre	52 ^e Congrès annuel de la Société Française d'Immunologie (SFI)	NANTES, Cité des Congrès
18-21 novembre	MEDICA 2019	Düsseldorf, Allemagne
21-22 novembre	Journées de l'Innovation en Biologie 2019	PARIS, Palais des Congrès
6-7 décembre	53 ^{es} Journées de Biologie Praticienne	PARIS, Maison de la Chimie
15-17 décembre	38 ^e RICA	PARIS, Palais des Congrès
2020		
5-6 mars 2020	Biomed J 2020	PARIS
25-26 mars 2020	Forum Labo	LYON, Centre des Congrès
9 avril 2020	42 ^e conférence LABAC - Première conférence internationale sur l'hémolyse in vitro	
22-24 mai 2020	International Congress of Pediatric Laboratory Medicine - WorldLab Seoul 2020	SEOUL, Corée
24-28 mai 2020	XXIV IFCC WorldLab Séoul 2020	SEOUL, Corée
24 mai 2020	IFCC C-POCT Satellite Meeting - WorldLab Seoul 2020	SEOUL, Corée
28 sept. - 1 ^{er} oct. 2020	10 ^e Conférence de Santorin	SANTORIN, Grèce
2021		
16-20 mai 2021	XXIV IFCC-EFLM EuroMedLab Munich 2021	MUNICH, Allemagne
2023		
21-25 mai 2023	XXIV IFCC WorldLab Rome 2023	ROME, Italie

IMMUCOR®



Voir au-delà des limites

Découvrez notre gamme complète d'automates en immunohématologie adaptés à vos besoins

ECHO
LUMENA™

NEO
IRIS™



SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MEDICAL

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.**

CONTACT : Edwina Morisseau – edwina.morisseau@spectradiagnostic.com

Antoine LAUDAT*, Laurence BURC-STRUXIANO*

Dépistage prénatal de la trisomie 21 fœtale : nouveaux seuils de risques et incertitudes de mesures

RÉSUMÉ

Un nouvel arrêté fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels, paru le 20 décembre 2018 au *Journal Officiel de la République Française*, précise, en fonction de nouveaux seuils, la possibilité de proposer à la patiente, soit un examen de dépistage par l'ADN libre circulant de la trisomie 21, soit la réalisation d'un geste invasif en vue de l'établissement d'un caryotype fœtal. Afin de déterminer les zones de risques pour lesquelles un contrôle est nécessaire, dix dossiers fictifs ont été conçus à partir des valeurs médianes du laboratoire concernant les différents paramètres entrant dans l'évaluation du risque de trisomie 21 fœtale. Au sein de chaque dossier, 1 seul paramètre a été modifié afin d'atteindre les seuils de 1/51 et 1/1001. Ensuite, les incertitudes de mesures issues de l'évaluation externe de la qualité ont été appliquées sur les valeurs brutes des marqueurs biochimiques et les risques ont été réévalués. Pour notre laboratoire, les seuils retenus pour contrôler un dépistage ont été de 1/51 à 1/120 et de 1/1001 à 1/1800, et ce, quelle que soit la stratégie de dépistage mise en œuvre.

MOTS-CLÉS

Dépistage prénatal de la trisomie 21 fœtale - Incertitudes de mesures - Nouveaux seuils de risques

Prenatal screening for Down syndrome 21 fetal: new risk thresholds and measurement uncertainties

SUMMARY

A new decree setting out the rules of good practice for prenatal screening and diagnosis using maternal serum markers, published on 20 December 2018 in the *Journal Officiel de la République Française*, clarifies, according to new thresholds, the possibility of proposing to the patient, either a screening by free DNA circulating from trisomy 21, or an invasive procedure for the establishment of a fetal karyotype. To determine the risk ranges for which control is required, ten fictitious folders were created based on the median values from the laboratory of the various parameters included in the risk assessment for fetal trisomy 21. In each dossier, only 1 parameter was modified to reach the 1/51 and 1/1001 thresholds. Then, measurement uncertainties from the external quality assessment were applied to the raw of the biochemical marker values and risks were reassessed. For our laboratory, the thresholds used to control screening were 1/51 to 1/120 and 1/1001 to 1/1800, regardless of the screening strategy implemented.

KEYWORDS

Prenatal screening for Down syndrome 21 fetal - Measurement uncertainties - New risk thresholds

*Laboratoire de Biologie Médicale, Hôpital Louis Pasteur - 4, rue Claude Bernard - 28630 Le Coudray - Tél. : +33 (0)2 37 30 30 30
Pour correspondance : Antoine LAUDAT : Tél. : +33 (0)2 37 30 30 44 - Email : alaudat@ch-chartres.fr

I - INTRODUCTION

Au sens métrologique du terme, l'incertitude de mesure répond à la définition suivante : « Paramètre non négatif qui caractérise la dispersion des valeurs attribuées à un mesurande, à partir des informations utilisées » (1).

L'établissement et le suivi de cette donnée en biologie médicale sont des exigences de la norme NF EN ISO 15189 (2). Deux guides techniques édités par le Comité Français d'Accréditation (Cofrac), le SH-GTA-14 (révision 00) et le SH-GTA-04 (révision 01), précisent les différents moyens pour déterminer l'incertitude de mesure (3, 4). Le SH-GTA-04 d'accréditation de vérification (portée A)/validation (portée B) des méthodes en biologie médicale, détaille, au chapitre 9.6.1.5 « Incertitude de mesure », les points suivants : « La norme NF EN ISO 15189 précise que « le laboratoire doit déterminer l'incertitude de mesure de chaque procédure de mesure dans la phase analytique

utilisée pour consigner les grandeurs mesurées sur les échantillons des patients [...] et régulièrement examiner les estimations d'incertitude de mesure » »

(3). Le dépistage prénatal de la trisomie 21 fœtale n'échappe pas, d'une part, à une évaluation régulière des incertitudes de mesures, et, d'autre part, pour une valeur de risque *border line*, à l'application des incertitudes de mesures sur les résultats des dosages des paramètres biochimiques. Jusqu'en décembre 2018, l'Association des Biologistes Agréés en dépistage prénatal de la trisomie 21 fœtale (ABA) proposait de contrôler les risques compris entre 1/251 et 1/270, puis, ultérieurement, ceux compris entre 1/251 et 1/280. Le 20 décembre 2018, un arrêté est paru au *Journal Officiel de la République Française* modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de trisomie 21 (5). A propos du calcul de risque, ce texte précise : « Son résultat est exprimé en risque pour l'enfant à naître d'être porteur de la trisomie 21 :

– si le risque est < 1/1000, il est considéré comme suffisamment faible pour arrêter cette procédure de

dépistage et poursuivre une surveillance simple de la grossesse même s'il n'écarte pas complètement la possibilité pour le fœtus d'être atteint de l'affection ;
 – si le risque est compris entre 1/51 et 1/1000 : un examen de dépistage ADNlcT21 est proposé à la femme ;
 – si le risque est $\geq 1/50$ la réalisation d'un caryotype fœtal d'emblée est proposée. Un examen de dépistage ADNlcT21 pourra cependant être réalisé selon le choix éclairé de la femme enceinte ».

Les nouveaux seuils fixés réglementairement, des valeurs limites pour des valeurs de seuils *border line* impliquant un contrôle de ces derniers doivent donc être précisés, mais de quelle façon ? Deux possibilités sont envisageables :

1. appliquer un coefficient d'incertitude, facteur empiriquement défini, sur le risque final (comme le préconisait jusqu'alors l'ABA pour le seuil de risque 1/250),

2. appliquer les incertitudes de mesures provenant de diverses sources (fournisseurs de contrôles pour l'évaluation externe de la qualité (EEQ), statistiques issues des contrôles internes de qualité externalisés (CIE), etc.) sur les valeurs brutes des 4 marqueurs biochimiques : l'alpha-fœtoprotéine (AFP), l'hormone chorionique gonadotrope (hCG), la fraction libre bêta de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG β) et la *pregnancy associated plasma protein-A* (PAPP-A). Afin de respecter les exigences de la norme NF EN ISO 15189, nous avons opté pour la mise en place de la seconde possibilité. Le présent article détaille la méthodologie suivie afin de déterminer les zones de risques pour lesquelles un contrôle est souhaitable au sein de notre laboratoire.

II - MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. VALEURS CHARNIÈRES DE RISQUES

Suite à l'arrêté du 14 décembre 2018, 2 valeurs de risques ont été retenues pour lesquelles nous avons choisi d'appliquer la notion d'incertitude de mesure au niveau des marqueurs biochimiques : les valeurs charnières de 1/51 - 1/50 étant la valeur pour laquelle le texte propose d'avoir recours à un geste invasif afin d'établir un caryotype fœtal ou un examen de dépistage ADNlcT21 selon le choix éclairé de la patiente - et 1/1001, la zone comprise entre 1/1000 et 1/51 étant la zone où l'arrêté précité recommande de proposer aux patientes d'avoir recours à un test ADNlcT21 (5).

2. DOSSIERS FICTIFS

Dix dossiers fictifs ont été créés dans le logiciel d'évaluation du risque de trisomie fœtale, SsdwLab 6, version 6.0.1 (SBP Soft 2007 S.L., Girona, Espagne) : 6 dossiers correspondant à un dépistage combiné (1^{er} trimestre de la grossesse) ayant pour valeur de risque final 1/51 et 1/1001, et 4 dossiers de dépistage par les marqueurs sériques maternels seuls (2^{ème} trimestre de la grossesse) ayant les mêmes valeurs de risques que citées précédemment. Dans un premier temps, les 10 dossiers ont été créés avec un âge de patiente, des données échographiques (pour le dépistage combiné) ainsi que des valeurs brutes de marqueurs biochimiques égales aux médianes obtenues pour ces paramètres au laboratoire au cours de l'année 2018. Les valeurs des médianes des différentes données pour l'année 2018 sont représentées dans le tableau I. Afin d'obtenir les seuils voulus (1/51 et 1/1001), un seul paramètre a été modifié à la fois (âge, données échographiques,

Tableau I

Valeurs médianes du laboratoire pour l'année 2018

Paramètres	Valeur
Age (ans)	30
Poids (kg)	64
Clarté nucale (mm)	1,5
Clarté nucale (MoM)	0,92
LCC (mm)	63,9
AFP (UI/ml)	28
AFP (MoM)	1,04
hCG (UI/ml)	33,3
hCG (MoM)	0,98
hCG β (mUI/ml)	31
hCG β (MoM)	1,03
PAPP-A (mUI/L)	3300
PAPP-A (MoM)	0,95

Tableau II

Données des 6 dossiers fictifs du dépistage combiné

	Variation de l'âge		Variation des données échographiques		Variation des 2 marqueurs biochimiques	
Age (ans)	51	41	30		30	
Poids (kg)	64		64		64	
Origine géographique	Caucasienne					
Tabac	Non					
Diabète	Non					
Antécédent de trisomie 21	Non					
AMP	Non					
LCC (mm)	63,90		52,50	63,43	63,90	
CN (mm)	1,50		3,40	2,61	1,50	
CN (MoM)	0,91		2,42	1,60	0,91	
hCGβ (mUI/ml)	31		31		58	48
hCGβ (MoM)	1,01		0,87		1,90	1,57
PAPP-A (mUI/L)	3300		3300		790	1604
PAPP-A (MoM)	0,95		1,42		0,23	0,46
Risque (1/)	51	1001	51	1001	51	1001

Tableau III

Données des 4 dossiers fictifs du dépistage par les marqueurs sériques seuls

	Variation de l'âge		Variation des 2 marqueurs biochimiques	
Age (ans)	46	35	30	
Poids (kg)	64			
Origine géographique	Caucasienne			
Tabac	Non			
Diabète	Non			
Antécédent de trisomie 21	Non			
AFP (UI/ml)	28		11,9	22,1
AFP (MoM)	1,04		0,44	0,82
hCG (UI/ml)	33,3		55,2	40,3
hCG (MoM)	0,98		1,63	1,19
Risque (1/)	51	1001	51	1001

marqueurs biochimiques) pour les 6 dossiers du dépistage combiné. Nous avons réalisé de même pour les 4 dossiers du dépistage par les marqueurs sériques maternels seuls (modification de l'âge, modification des marqueurs biochimiques). Les 10 dossiers tests sont représentés dans les tableaux II et III.

3. SOURCES DE L'INCERTITUDE DE MESURE

Les incertitudes de mesures pour les 4 paramètres biochimiques (AFP, hCG, hCGβ et PAPP-A) ont été obtenues auprès de l'Association ProBioQual « Distribution de l'incertitude élargie pour la période 2017 – 2018 » (6). L'option d'appliquer mensuellement sur les 4 marqueurs biochimiques

les incertitudes de mesures issues des statistiques du CIE (TIQCon™ II Lab, version 7.3.4, Roche Diagnostics, Meylan) n'a pas été retenue, compte tenu de la complexité méthodologique.

III - RÉSULTATS

1. DÉPISTAGE COMBINÉ

Concernant le risque de 1/51, en appliquant les incertitudes de mesures afin de se placer dans une situation la moins péjorative possible, nous avons obtenu successivement : un risque de 1/73 en faisant varier l'âge de la patiente, 1/67 en faisant varier les

données échographiques (longueur crano-caudale ou LCC et clarté nucale ou CN) et 1/104 en faisant varier les 2 marqueurs biochimiques. Concernant le risque de 1/1001, en appliquant les incertitudes de mesures afin de se placer dans une situation la moins péjorative possible, nous avons obtenu successivement : un risque de 1/1445 en faisant varier l'âge de la patiente, 1/1445 en faisant varier les données échographiques (LCC et CN) et 1/1755 en faisant varier les 2 marqueurs biochimiques. Par ailleurs, nous avons également testé la variation d'un seul paramètre biochimique en conservant la valeur médiane pour l'autre marqueur. Pour le dépistage combiné nous ne sommes pas parvenus à obtenir le seuil de 1/51. En revanche, nous avons pu accéder au seuil de 1/1001 en ne faisant varier que l'hCGβ ou la PAPP-A. Après application des incertitudes de mesures les risques ont été les suivants : 1/1797 (variation de la PAPP-A) et 1/1626 (variation de l'hCGβ).

2. DÉPISTAGE PAR LES MARQUEURS SÉRIQUES MATERNELS SEULS

Concernant le risque de 1/51, en appliquant les incertitudes de mesures afin de se placer dans une situation la moins péjorative possible, nous avons

obtenu successivement : un risque de 1/72 en faisant varier l'âge de la patiente et 1/116 en faisant varier les 2 marqueurs biochimiques. Concernant le risque de 1/1001, en appliquant les incertitudes de mesures afin de se placer dans une situation la moins péjorative possible, nous avons obtenu successivement : un risque de 1/1426 et 1/1640 en faisant varier les 2 marqueurs biochimiques. Lors de la modification d'un seul paramètre biochimique, un seul seuil de 1/51 a pu être obtenu après variation de l'hCG. Le seuil 1/1001 a pu être disponible en ne faisant varier que l'hCG ou l'AFP. Après application des incertitudes de mesures les risques ont été les suivants : 1/101, 1/1655 (variation de l'AFP) et 1/1574 (variation de l'hCG).

Afin de ne pas alourdir la présentation des résultats, les données concernant les modifications d'un seul marqueur biochimique (dépistage combiné ou dépistage par les marqueurs sériques maternels seuls) ne sont pas représentées dans les tableaux II, III et V.

Les valeurs des incertitudes de mesures 2016-2017 (indiquées à titre indicatif) et 2017-2018 issues de l'Association ProBioQual sont représentées dans le tableau IV. Les risques initiaux et recalculés en fonction des incertitudes de mesures 2017-2018 sont représentés dans le tableau V.

Tableau IV

Incertitudes de mesures 2016-2017 et 2017-2018 du laboratoire issues de l'association ProBioQual

	2016-2017	2017-2018
AFP (%)	8,5	11,0
hCG (%)	8,2	12,6
hCGβ (%)	13,9	14,8
PAPP-A (%)	10,5	7,5

Tableau V

Risques initiaux et recalculés en fonction des incertitudes de mesures issues de l'association ProBioQual 2017-2018

	Variation de l'âge		Variation des données échographiques		Variation des 2 marqueurs biochimiques	
	51	1001	51	1001	51	1001
Risque (1/)	51	1001	51	1001	51	1001
Risque (1/) recalculé pour le dépistage combiné	73	1445	67	1445	104	1755
Risque (1/) recalculé pour le dépistage par les marqueurs sériques seuls	72	1426	-		116	1640

IV - DISCUSSION

1. CONTEXTE

L'impact de l'incertitude de mesure sur le risque de trisomie 21 foetale est connu de longue date (7). Jusqu'en septembre 2015, année de parution de la première recommandation de la HAS concernant les performances des tests de dépistage de la trisomie 21 foetale par analyse de l'ADN libre circulant (8), la plupart des laboratoires de biologie médicale autorisés à la réalisation du dépistage prénatal de la trisomie 21 foetale appliquaient le consensus de l'ABA, à savoir un contrôle des marqueurs biochimiques pour des valeurs de risque comprises entre 1/251 et 1/270, puis, plus récemment, pour des valeurs comprises entre 1/251 et 1/280. Ces zones, fixées empiriquement pour tous les laboratoires, ne reposaient pas sur une exploitation de l'incertitude de mesure. De plus, l'incertitude de mesure n'étant pas disponible pour une valeur calculée de risque de trisomie 21 foetale, il paraît incontournable d'appliquer cette incertitude en amont, c'est à dire sur les valeurs brutes des marqueurs biochimiques. La parution au JORF le 14 décembre 2018 du nouvel arrêté (5) et les exigences de l'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189 conduisent les laboratoires autorisés à réaliser le dépistage prénatal de la trisomie 21 foetale à se poser les questions suivantes : quels seuils de risques contrôler, et comment les contrôler ?

2. MÉTHODOLOGIE CHOISIE

L'élaboration des dossiers fictifs a été effectuée à partir des valeurs médianes des différents paramètres obtenues lors de l'année 2018. Afin d'atteindre les seuils de risques voulus, nous n'avons modifié qu'un seul paramètre à la fois pour chacun des dossiers. Par ailleurs, compte tenu de la lourdeur méthodologique, nous n'avons pas évalué l'influence de 4 paramètres, à savoir : l'origine géographique de la patiente, le tabagisme, l'antécédent de trisomie 21 et/ou le facteur d'assistance médicale à la procréation. De plus, l'influence du facteur poids n'a pas pu être testée. En effet, sur la totalité de nos dossiers fictifs composés des valeurs médianes de l'ensemble des paramètres, il ne nous a pas été possible d'obtenir les seuils escomptés (1/51 et 1/1001) en faisant varier le facteur poids, et ce, même en choisissant différentes valeurs de ce paramètre comprises entre 35 et 200 kilogrammes. Après application des incertitudes de mesures sur les valeurs brutes des marqueurs biochimiques et calcul du risque, par souci de simplicité au niveau du poste analytique, nous avons retenu comme seuils de risques à contrôler uniquement 2 valeurs, et ce, quelle que soit la stratégie de dépistage : la valeur 1/120 (1/116 étant la valeur extrême retrouvée lors de la variation des 2 marqueurs biochimiques du deuxième trimestre), et la valeur 1/1800 (1/1797 étant la valeur extrême retrouvée lors de la variation du seul marqueur PAPP-A).

Ceci étant, le logiciel d'évaluation de risque étant un logiciel d'expertise multiparamétrique, nous sommes bien conscients du caractère perfectible de la méthodologie mise en œuvre. Néanmoins, compte tenu de l'étendue des zones de contrôles retenues (de 1/51 à 1/120, et de 1/1001 à 1/1800), nous pensons avoir minimisé au maximum le fait de rendre un résultat rassurant alors que la patiente pourrait être éligible, soit à la réalisation d'un test ADNlcT21, soit à la réalisation d'un caryotype foetal.

Ces 2 zones fixées pour l'année en cours pour notre laboratoire, la méthodologie que nous avons adoptée pour contrôler les risques *border line* est la suivante :

1. redosage des 2 paramètres biochimiques,
2. prise en compte des valeurs les plus péjoratives obtenues lors du premier ou du second dosage,
3. réévaluation du risque avec les valeurs les plus péjoratives et rendu du risque le plus péjoratif.

En prenant en compte ces 2 zones de risques, nous avons évalué sur l'année 2018 le pourcentage de dossiers que nous aurions contrôlés en adoptant cette méthodologie. Pour ces 2 seuils, 10,54 % de l'ensemble des dossiers de l'année 2018 auraient fait l'objet d'un contrôle (dont 1,24 % pour la zone 1/51-1/120 et 9,30 % pour la zone 1/1001-1/1800). Par ailleurs, avant de mettre en place ces nouvelles règles de repasses au sein de notre laboratoire, nous nous sommes assurés que les incertitudes de mesures appliquées étaient inférieures, ou au maximum égales, aux incertitudes de mesures mentionnées dans nos 4 formulaires de validation de méthode SH-FORM 43. De plus, nous avons prévu de réévaluer annuellement les zones de risques à contrôler en fonction des incertitudes qui nous sont fournies par l'Association ProBioQual.

3. AUTRES MÉTHODOLOGIES POSSIBLES

D'autres méthodologies peuvent être mises en place. En effet, comme nous l'avons précédemment mentionné, pour certains industriels, les valeurs des incertitudes de mesures peuvent être obtenues par le biais des logiciels gérant les CIE. Ces incertitudes étant consultables en « temps réel », il est alors possible de réévaluer mensuellement les zones de risques pour lesquelles tout risque compris dans ces zones doit être contrôlé. Compte tenu de la complexité de la mise en œuvre d'une telle méthodologie, cette solution n'a pas été retenue dans notre laboratoire.

Il est également possible d'extraire des dossiers de patientes se situant dans les zones à risque de 1/1001 et 1/51 et d'appliquer au niveau des résultats bruts des marqueurs la fidélité intermédiaire obtenue lors de la réalisation des dossiers de validation de méthode. Compte tenu de nos résultats de fidélité intermédiaire pour les 4 paramètres biochimiques (AFP 3,60 %, hCG 4,70 %, hCGβ 4,13 %, PAPP-A 3,28 %), en appliquant cette méthodologie, nos seuils de contrôles sur les 10 dossiers fictifs ont été beaucoup plus resserrés, entraînant donc,

potentiellement, moins de repasses (risques allant de 1/55 à 1/65 et 1/1117 à 1/1207 pour le dépistage combiné, et 1/57 à 1/68, et 1/1141 à 1/1198 pour le dépistage par les marqueurs sériques maternels seuls). Nous n'avons pas opté pour cette méthodologie, d'une part car notre fidélité intermédiaire a été obtenue par une étude de reproductibilité basée à partir de contrôles internes de qualité, matériaux difficilement superposables à un EEQ et/ou un échantillon sanguin d'origine humaine, et, d'autre part, par souhait de toujours se placer dans le cas le plus péjoratif possible. Pour conclure, comme il n'est pas concevable de rendre un résultat de dépistage prénatal de la

trisomie 21 foetale au prescripteur en y associant une notion d'incertitude de mesure, l'application de cette notion doit être réalisée en amont du rendu du résultat. Le laboratoire doit alors, en fonction de ses incertitudes de mesures, évaluer les zones de risques de trisomie 21 foetale pour lesquelles il contrôlera les résultats bruts des marqueurs biochimiques. ■

CONFLIT D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- (1) International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM). 3rd Edition 2008, JCGM 200:2012
- (2) NF EN ISO 15189. Laboratoires de biologie médicale. Exigences concernant la qualité et la compétence. Saint-Denis : AFNOR, décembre 2012
- (3) COFRAC SH GTA 14. Guide technique d'accréditation pour l'évaluation des incertitudes de mesure en biologie médicale. COFRAC. Révision 00. <https://www.cofrac.fr/documentation/SH-GTA-14>
- (4) COFRAC SH GTA 04. Guide technique d'accréditation de vérification (portée A)/validation (portée B) des méthodes en biologie médicale. COFRAC. Révision 01. <https://www.cofrac.fr/documentation/SH-GTA-04>
- (5) Arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant des règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de trisomie 21 (NOR : SSAP183486A). *Journal Officiel de la République Française*, 20 décembre 2018
- (6) MATAR G, POGGI B, MELEY R, BON C, CHARDON L, CHIKH K, Uncertainty in measurement for 43 biochemistry, immunoassay, and hemostasis routine analytes evaluated by a method using only external quality assessment data, *Clin Chem Lab Med*, 2015, DOI: 10.1515/cclm-2014-0942
- (7) BENN PA, COLLINS R, Evaluation of effect of analytical imprecision in maternal serum screening for Down's syndrom, *Ann Clin Biochem*, 2001, 38:28-36
- (8) Les performances des tests de dépistage de la trisomie 21 foetale par analyse de l'ADN libre circulant (volet 1). *Haute Autorité de Santé*, septembre 2015

Isabelle PETIT*, Anne BEZOL*, Sybille GHACHAM*, Sabine HAVREZ*, Sandra MERLIN*, Carole EMILE*

Dosage de la vitamine D en LC-MS/MS : Validation de méthode

RÉSUMÉ

L'objectif de ce travail est de présenter la validation technique et la mise en place au laboratoire du dosage de la vitamine D en LC-MS/MS (liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry).

La 25OHD3, la 25OHD2, l'épimère C3 de la 25OHD3 et l'épimère C3 de la 25OHD2 sont dosés avec le coffret MassChrom® (Chromsystems) sur un Triple Quad™ 4500 MD (Sciex) avec préparation manuelle des échantillons. La validation des performances analytiques de la méthode a été réalisée sur 2 niveaux de contrôles CQ1, CQ2, de Chromsystems. L'exactitude de la technique est évaluée par un programme d'évaluation externe de la qualité DEQAS. Une procédure de certification internationale VDSP a été réalisée.

Le dosage par LC-MS/MS est proposé en parallèle du dosage immunoenzymatique de la 25OH vitamine D pour pallier le manque de spécificité de la technique EIA :

- chez l'adulte, le dosage séparé de la 25OHD3 et 25OHD2 apporte une indication au clinicien dans le cadre d'une supplémentation ;
- chez le nouveau-né ou le nourrisson, le dosage des épimères C3 de la 25OHD3 et de la 25OHD2 apporte un éclairage sur une résistance au traitement, en cas de pourcentage élevé de ces deux métabolites inactifs.

Enfin, le dosage de la vitamine D par LC-MS/MS est propice aux enquêtes épidémiologiques, dans le cadre de la recherche clinique.

MOTS-CLÉS

Vitamine D - 25 OH D3 - 25 OH D2 - Epimère C3 de la 25OHD2 - Epimère C3 de la 25OHD3 - LC-MS/MS - Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem

Quantification of Vitamin D by LC-MS/MS: Method Validation

SUMMARY

The objective of this work is to present the technical validation and the implementation at laboratory of Vitamin D dosage by LCMSMS (liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry).

25OHD3, 25OHD2, C3 epimer 25OHD3 and epimer C3 of 25OHD2 are assayed with the Chromsystems MassChrom® kit on a SCIEX Triple Quad™ 4500 MD with manual sample preparation. The validation of the analytical performances of the method was carried out on CQ1, CQ2 control levels of Chromsystems. The accuracy of the technique is evaluated by external evaluation of DEQAS quality. An international VDSP certification procedure has been carried out.

The LCMSMS assay is proposed in parallel with the enzyme immunoassay of 25OH vitamin D to overcome the lack of specificity of the EIA technique. In adults the separate 25OHD3 and 25OHD2 assay provides an indication to the clinician for supplementation. In neonates or infants the dosage of C3 epimers of 25OHD3 and 25OHD2 sheds light on resistance to treatment with a high percentage of these two inactive metabolites.

Finally, the LCMSMS vitamin D assay is conducive to epidemiological investigations in the context of clinical research.

KEYWORDS

Vitamin D - 25OHD3 - 25OHD2 - epimer C3 of 25OHD3 - epimer C3 of 25OHD2 - LC-MS/MS - liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry

*Laboratoire Eurofins Biomnis, Ivry-sur-Seine, France

Pour correspondance : Isabelle PETIT - Email : isabellepetit@eurofins.com

I - INTRODUCTION

La vitamine D désigne un ensemble de composés dérivés de la structure cyclique du cholestérol dont les principaux représentants sont la 25OHD3, ou cholécalférol, et la 25OHD2, ou ergocalciférol (1).

- La 25OHD3 ou cholécalférol est essentiellement d'origine endogène, formée au niveau de la peau à partir des rayons UV du soleil agissant sur le déhydrocholestérol, et, dans une moindre mesure, d'origine exogène, apportée par les produits d'origine animale de l'alimentation (poissons et laitages).
- La 25OHD2 ou ergocalciférol, d'origine végétale, est uniquement d'origine exogène, apportée par les légumes et les fruits de l'alimentation.

La vitamine D joue un rôle majeur dans le métabolisme phosphocalcique et la minéralisation osseuse. Aussi l'HAS recommande-t-elle le dosage

de la vitamine D (2) (avec prise en charge de cet acte) dans les situations suivantes :

- suspicion de rachitisme ;
- suspicion d'ostéomalacie ;
- suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de trois mois après transplantation ;
- avant et après chirurgie bariatrique ;
- évaluation et prise en charge des personnes âgées sujettes aux chutes répétées ;
- respect des résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments préconisant la réalisation du dosage de la vitamine D.

Dans un contexte phosphocalcique, la vitamine D est dosée au laboratoire Eurofins Biomnis par technique immuno-enzymatique, qui mesure en globalité la 25OHD3 et la 25OHD2, représentant majoritairement le stock de vitamine D disponible pour l'organisme.

La connaissance de la physiologie de la vitamine D s'est beaucoup développée ces dernières années, mettant à jour son rôle ubiquitaire dans l'organisme, dépassant largement les domaines phosphocalcique et osseux. En effet, la vitamine D est impliquée dans

des processus anti-infectieux, anti-inflammatoires, anti-tumoraux, ou de protection cardiovasculaire (3). De plus, le dosage de la vitamine D peut participer à une exploration nutritionnelle globale dans le but d'évaluer l'ensemble de ses effets, dont ses effets protecteurs préventifs extra-osseux (4). Dans ce contexte, un dosage de la vitamine D en technique séparative LC-MS/MS est un outil d'exploration d'une grande qualité analytique, par ses excellentes performances en matière de spécificité et de sensibilité.

Par ailleurs, le dosage des épimères C3 de la 25OHD2 et de la 25OHD3, possible en LC-MS/MS, est précieux en contexte pédiatrique ou néonatal (5) : en effet, ces épimères, métabolites inactifs, peuvent être présents en proportion significative dans le sérum des nouveau-nés et nourrissons (5). Ils diffèrent de la 25OHD2 et de la 25OHD3 par l'orientation spatiale de leur groupement hydroxyle en C3 et ne peuvent pas, de ce fait, être reconnus spécifiquement par les dosages immunoenzymatiques.

Le laboratoire Eurofins Biomnis s'est engagé dans le Programme de Certification VDSP (*Vitamin D Standardization Program*) (6) mis en place par le *National Institute of Health* (NIH), le *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) et le *National Institute of Standards and Technology* (NIST) en collaboration avec le laboratoire de référence pour la vitamine D de l'Université de Gand en Belgique. Ce programme a pour but de contribuer à la standardisation des résultats des dosages de la vitamine D. En assurant des mesures cliniques précises et fiables de cette vitamine, il vise à améliorer le diagnostic, la prévention et le traitement des maladies qui y sont associées (7). La vitamine D fait l'objet de nombreuses études

épidémiologiques à travers le monde. La technique de dosage de la vitamine D en LC-MS/SMS certifiée VDSP est un outil fiable pour ces études de recherche clinique (8).

II - MATÉRIELS ET MÉTHODE

1. MATÉRIELS

L'analyse est effectuée sur le système Triple Quad™ 4500 MD (Sciex) avec le coffret MassChrom® (Chromsystems) qui permet le dosage spécifique de la 25OHD3 et de la 25OHD2 ainsi que de leurs formes C3 épimériques (9). La préparation manuelle des échantillons consiste en une seule étape de précipitation des protéines. La gamme d'étalonnage en quatre points, les deux niveaux de contrôle qui encadrent la série de dosage et les échantillons à doser, sont préparés en microtubes, puis les surnageants sont repris en microplaque de 96 puits pour l'injection. L'utilisation d'étalons internes, dont le marquage isotopique est adapté aux formes épimériques, garantit la robustesse de la méthode. Le système chromatographique comprend :

- une colonne trappe, qui permet de concentrer les molécules d'intérêt et de séparer les composés interférents ;
- une colonne analytique séparative à travers laquelle les molécules sont éluées par un gradient de phases mobiles.

Les molécules d'intérêt, ainsi séparées, sont ensuite dirigées vers la source d'ionisation Chimique à Pression Atmosphérique (APCI). Elles y sont vaporisées, désolvatées et ionisées. Les ions obtenus, sous l'action d'un champ électrique et d'un gradient de pression, sont focalisés et acheminés jusqu'au premier quadripôle Q1. Celui-ci les sélectionne en fonction de leur rapport masse/charge. Les ions parents sont ensuite fractionnés dans la cellule de collision et les fragments (ions fils) sont sélectionnés

Tableau I

Valeurs cibles des 2 niveaux de contrôles pour la répétabilité

Répétabilité	Cible en nmol/L des CQ	
	CQ1	CQ2
25OHD3	16,60	37,10
25OHD2	17,00	38,30
Epimère C3 25OHD3	14,10	24,10
Epimère C3 25OHD2	13,60	23,70

Tableau II

Valeurs cibles des 2 niveaux de contrôles pour la fidélité intermédiaire

Fidélité intermédiaire	Cible en nmol/L des CQ	
	CQ1	CQ2
25OHD3	16,10	38,80
25OHD2	17,10	39,30
Epimère C3 25OHD3	15,20	25,50
Epimère C3 25OHD2	13,50	23,20

au niveau du troisième quadripôle Q3.

Les résultats présentés sont ceux de la validation de méthode ainsi que les résultats de l'évaluation externe de la qualité (EEQ) DEQAS (*Vitamin D External Quality Assessment Scheme*) en 2017. La technique est accréditée Cofrac en portée A depuis sa mise au point.

Les premiers résultats concernant la certification internationale VDSP sont également présentés.

2. MÉTHODE

2.1 Répétabilité et fidélité intermédiaire

Les coefficients de variation (CV) de répétabilité et de fidélité intermédiaire (FI) ont été établis sur 30 points, avec les 2 niveaux de contrôles du kit MassTox® de Chromsystems (CQ1, CQ2) (*Tableaux I et II*).

2.2 Comparaison de méthodes

Une comparaison de méthodes a été effectuée entre la technique LC-MS/MS et la technique immuno-enzymatique du dosage de la 25OHD sur Cobas® 8000-2 (Roche), à partir de 38 échantillons de sérum couvrant le domaine de valeurs de référence (de 0 à 196,5 nmol/L). Les résultats ont été exploités par la méthode de régression linéaire.

2.3 Etablissement des seuils de quantification et des domaines de linéarité

Le seuil de quantification et l'étendue du domaine de linéarité ont été vérifiés pour chaque paramètre.

2.4 Exactitude

Un programme d'évaluation externe de la qualité DEQAS a été mis en place afin de vérifier l'exactitude de la méthode. Les résultats de 2017 sont présentés dans cet article.

2.5 Certification VDSP

La standardisation est établie par la comparaison des méthodes et l'évaluation du biais entre le

laboratoire d'essai et le laboratoire de référence.

L'étude statistique est réalisée selon le document EP09-A3 du CLSI (*Clinical and Laboratory Standard Institute*) « Comparaison des méthodes et estimation des biais à l'aide d'échantillons de patients » (10). La certification est attribuée après validation des résultats sur 40 échantillons de patients dosés en « aveugle » durant une année, répartis en 4 envois de 10 sérums. Chaque sérum est dosé en double deux jours différents, soit 4 fois (au total 160 dosages sont réalisés).

III - RÉSULTATS

1. PERFORMANCES ANALYTIQUES

Les CV de répétabilité sont présentés dans le Tableau III ; les CV de fidélité intermédiaire, dans le Tableau IV.

En l'absence de CV limites fixés par les sociétés savantes pour ce paramètre, nous avons fixé notre CV limite d'après les données obtenues lors de notre étude de validation selon la formule :

CV de répétabilité = CV de fidélité intermédiaire (FI) (12 %) x 0,75, soit 9 %.

Les CV de répétabilité obtenus sont conformes aux exigences fixées.

Les CV de fidélité intermédiaire (FI) limites acceptables ont été établis à partir de l'étude de validation, à 12 %.

Les CV de FI obtenus sont conformes aux exigences fixées.

2. COMPARAISON DE MÉTHODES

Une comparaison a été effectuée entre la LC-MS/MS et l'automate Cobas® 8000-2 module 3 (Roche), en établissant une droite de régression entre le résultat global de la technique immunoenzymatique Roche et la somme des résultats des dosages de 25OHD3 et de 25OHD2 par la technique LC-MS/MS. La comparaison a porté sur 38 échantillons

Tableau III

CV de répétabilité

	CV CQ1 (%)	CV CQ2 (%)
25OHD3	4,92	6,65
25OHD2	7,82	7,05
Epimère C3 25OHD3	8,27	6,71
Epimère C3 25OHD2	8,20	8,99

Tableau IV

CV de fidélité intermédiaire (FI)

	CV CQ1 (%)	CV CQ2 (%)
25OHD3	6,91	6,36
25OHD2	6,98	5,52
Epimère C3 25OHD3	8,60	6,72
Epimère C3 25OHD2	9,06	7,47

dont les concentrations en 25OHD sont comprises entre 0 et 196,5 nmol/L. **L'équation de la droite de régression linéaire pour la 25OHD (comparaison Triple Quad® 4500 Sciex / Cobas® 8000-2) est la suivante :**

$$y = 0,8350 x + 4,9458 ; R^2 = 0,7767$$

La comparaison de méthodes entre la LC-MS/MS et le dosage immuno-enzymatique Roche pour la 25OHD montre que les résultats ne sont pas équivalents, ce qui est conforme aux données de la littérature (11, 12). Ces résultats prévisibles s'expliquent par la moins bonne spécificité du dosage immuno-enzymatique, comparé au dosage en LC-MS/MS.

3. LIMITE DE QUANTIFICATION (LOQ) / LIMITE HAUTE DE LINÉARITÉ

Un seuil de quantification (LOQ) et une limite haute de linéarité ont été vérifiés pour chaque paramètre par rapport au domaine de linéarité annoncé par le fournisseur Chromsystems. Les résultats sont présentés dans le Tableau V.

Le domaine de linéarité annoncé par ce fournisseur a été vérifié ; il permet de couvrir la zone des concentrations physiologiques.

Tableau V

Limite de quantification et limite haute de linéarité

	LOQ (nmol/L)	Limite haute de linéarité (nmol/L)
25OHD3	5,0	625
25OHD2	4,8	600
Epimère C3 25OHD3	5,0	625
Epimère C3 25OHD2	4,8	600

4. EXACTITUDE

Les résultats des EEQ DEQAS sur trois niveaux de valeur (N1, N2 et N3) en 2017 sont présentés ci-dessous. L'étude statique DEQAS est faite sur la 25OHD totale, qui est la somme des 25OHD2 et 25OHD3.

N1 : 6 échantillons de 30 à 60 nmol/L :

Z score < 1,1

N2 : 5 échantillons de 70 à 80 nmol/L :

Z score < 0,7

N3 : 4 échantillons de 100 à 140 nmol/L :

Z score < 0,5

Les Z scores < 3 sont estimés satisfaisants selon le programme DEQAS ; les résultats sont donc conformes aux exigences attendues.

5. CERTIFICATION VDSP

Les résultats des premiers tests de la certification portant sur 10 sérums (passés 4 fois) sont rassemblés dans le Tableau VI.

Les critères d'acceptabilité portent sur la 25OHD totale (25OHD3 + 25OHD2). Le Tableau VII présente les résultats de dosage de 25OHD totale des 10 premiers sérums analysés.

Selon les exigences requises par le document EP09-A3 du CLSI, le laboratoire participant est certifié lorsque le biais moyen et l'imprécision moyenne (CV moyen) pour la 25OHD totale sont

Tableau VI

Résultats des tests effectués pour la certification VDSP

Moyenne = moyenne des 4 dosages ; Cible = valeur cible établie par la méthode de référence ; CV % = coefficient de variation des 4 dosages

% diff = écart entre la valeur cible et la moyenne des 4 dosages (rapporté en %)

Echantillon	25OHD3				25OHD2				3-epi-25OHD3			
	Moyenne (nmol/l)	Cible (nmol/l)	CV %	% diff	Moyenne (nmol/l)	Cible (nmol/l)	CV %	% diff	Moyenne (nmol/l)	Cible (nmol/l)	CV %	% diff
PS01	67,3	66,7	4,9	0,8	-	< LOQ	-	-	-	3,77	-	-
PS02	46,2	46,1	2,3	0,3	-	< LOQ	-	-	-	2,57	-	-
PS03	68,4	66,6	5,5	2,7	-	< LOQ	-	-	-	2,35	-	-
PS04	125	117	1,7	6,4	-	< LOQ	-	-	6,06	6,29	4,9	3,7
PS05	73,4	71,6	2,3	2,5	-	< LOQ	-	-	-	4,09	-	-
PS06	74,5	74,1	3,5	0,5	14,7	14,1	2,0	4,3	-	3,62	-	-
PS07	77,1	76,5	1,5	0,8	--	< LOQ	-	-	6,47	9,05	4,4	28,7
PS08	48,5	49,3	1,4	-1,6	-	< LOQ	-	-	-	2,42	-	-
PS09	129	129	5,0	-0,2	-	< LOQ	-	-	9,44	10,4	5,8	9,2
PS10	26,8	27,0	0,2	-0,8	82,4	72,4	0,7	13,7	-	1,90	-	-

dans les limites prédéfinies, respectivement de $\pm 5\%$ et $\leq 10\%$.

Sur les 40 dosages effectués sur 10 sérums que nous avons présentés ci-dessus, la moyenne des CV pour la 25OHD totale était bien inférieure à 10 % et la moyenne des biais inférieure à $\pm 5\%$, répondant donc aux critères de la certification. Sur l'ensemble des dosages réalisés, nous avons obtenu la certification au terme d'un an d'étude, en 2018.

IV - DISCUSSION

La méthode de dosage en LC-MS/MS de la vitamine D est mise en place depuis le 1^{er} février 2017 au laboratoire Eurofins Biomnis. La majorité de l'activité concerne des patients du secteur international et minoritairement, des patients français dont le dosage en 25OHD par technique immunoenzymatique, effectué initialement, a présenté une interférence analytique. Une confirmation par technique LC-MS/MS, plus spécifique, a permis de rendre un résultat fiable des 25OHD2 et 25OHD3. Deux exemples d'interférences analytiques auxquelles nous avons été confrontés peuvent être cités :

1. la technique immunoenzymatique par compétition Roche est soumise à une interférence analytique en présence de biotine (ou vitamine B7, B8 ou H) (13).

La biotine est présente dans les sérums des patients atteints de sclérose en plaque et traités par Qizenday® ou dans les sérums de patients supplémentés par compléments vitaminiques incluant de la biotine. Le mécanisme de cette interférence consiste en l'inhibition par la biotine de la séparation des complexes antigènes (Ag)-anticorps (Ac) à la fin de l'incubation de l'immunodosage. De fait, il y a une perte de traceur lié aux complexes Ag/Ac et donc une perte du signal lié à mesurer. Il s'en suit une

erreur par excès dans le dosage par compétition de la 25OH vitamine D. Ainsi, le résultat du dosage immunoenzymatique de la vitamine D est faussement majoré et le dosage par LC-MS/MS permet de mettre à jour l'interférence analytique.

2. une interférence analytique se produit également dans le sérum de patients traités par l'acide ursodésoxycholique (Ursolvan®) administré dans le traitement d'une cholestase. En effet, nous avons observé des résultats très élevés de 25OH vitamine D par technique immunoenzymatique, alors que le patient n'était pas supplémenté en 25OHD2 ou 25OHD3. Ces résultats ont été infirmés grâce au dosage en LC-MS/MS qui a retrouvé un résultat beaucoup plus faible, par dosage spécifique de 25OHD2 et 25OHD3, confirmant ainsi l'interférence.

Le dosage séparé et spécifique de la 25OHD2 et de la 25OHD3 présente aussi un intérêt dans le cadre de la mise en place d'une supplémentation et de son suivi, étant donné les très diverses formes possibles de vitamine D commercialisées (D2 ou D3) et les larges différences individuelles dans la métabolisation de ces composés (14).

La technique LC-MS/MS permet de doser spécifiquement les formes 25OHD2 et 25OHD3, ne prenant pas en compte les métabolites inactifs existants. Ce dosage est donc approprié dans l'exploration d'un bilan nutritionnel complet et pour mettre en évidence l'efficacité d'une supplémentation vitaminique D.

De plus, le dosage des épimères C3 de la 25OHD2 et de la 25OHD3 est précieux en contexte pédiatrique et néonatal : en effet, l'épimère C3 de la 25OHD2 ou de la 25OHD3 peut être présent à plus de 60 % chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 1 an, à cause d'une immaturité enzymatique. Cette immaturité serait principalement hépatique,

Tableau VII

Moyenne et biais de 25OHD totale des 10 premiers sérums

Echantillon	25OHD totale (25OHD3 + 25OHD2)			
	Moyenne (nmol/L)	Cible (nmol/L)	CV %	% Diff
PS01	67,3	66,7	4,9%	0,8%
PS02	46,2	46,1	2,3%	0,3%
PS03	68,4	66,6	5,5%	2,7%
PS04	124,5	117,0	1,7%	6,4%
PS05	73,4	71,6	2,3%	2,5%
PS06	89,2	88,2	3,0%	1,1%
PS07	77,1	76,5	1,5%	0,8%
PS08	48,5	49,3	1,4%	-1,6%
PS09	128,8	129,0	5,0%	-0,2%
PS10	109,1	99,4	0,6%	9,8%
	CV moyen	2,8 %	Biais moyen	2,3 %

impliquant la famille des cytochromes P450, notamment CYP24, CYP27A1, CYP 27B1 (15). Le dosage spécifique de ces métabolites inactifs (épimères C3 de la 25OHD2 et de la 25OHD3) peut donc apporter un éclairage au clinicien sur l'éventuelle inefficacité d'une supplémentation vitaminique D.

Enfin, la certification VDSP garantit une standardisation des techniques de dosages de la vitamine D, indispensable pour pouvoir comparer les études épidémiologiques portant sur les stocks en vitamine D des différentes populations à travers le monde (8).

V - CONCLUSION

Le choix d'une technique LC-MS/MS en complément de la technique immunoenzymatique

pour le dosage de la vitamine D s'est imposé au laboratoire Eurofins Biomnis, étant donné l'intérêt grandissant de ce marqueur biologique. Le développement du dosage par LC-MS/MS offre au clinicien un outil fiable pour explorer le rôle de la vitamine D et son implication dans de nombreuses pathologies osseuses et extra-osseuses. Le dosage des épimères C3 des 25-OHD3 et 25-OHD2 est précieux en pédiatrie et néonatalogie, dans l'étude de certains états de carence chez l'enfant. Enfin, les études épidémiologiques sur la vitamine D nécessitent une technique de dosage de référence standardisée, telle que la LC-MS/MS, certifiée VDSP. ■

CONFLIT D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- (1) SOUBERBIELLE JC, Indications du dosage de la 25-hydroxyvitamine D, *Ann Biol Clin*, 2016; 74(1):7-19
- (2) HAS, Utilité clinique du dosage de la vitamine D, Janvier 2013
- (3) SOUBERBIELLE JC, Actualités sur la vitamine D, *OCL*, 2014; 21(3):D304
- (4) TONSON LA TOUR A, Le point sur la vitamine D, *Pædiatrica*, 2012; 23(4):16-21
- (5) SINGH RJ, ROBERT L, C3 Epimers can account for a significant proportion of total circulating 25-Hydroxyvitamin D in infants, *J Clin Endoc & Metabolism*, 2006; 91(8):3055-3061
- (6) Vit D Standardization Certification program CDC – Participant protocol-Created on March 2014 - standardization@cdc.gov
- (7) SOUBERBIELLE JC, CORMIER C, CAVALIER E *et al.*, La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques, *Revue du rhumatisme*, 2019 (sous presse), <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2019.02.014>
- (8) SOUBERBIELLE JC, Epidémiologie du déficit en vitamine D, *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2016; 14(1):7-15
- (9) Manuel d'utilisation pour le dosage par LCMSMS MASSChrom® 25OH Vitamines D3/D2 dans le sérum/plasma incluant la mise à niveau dosage des 3-épi-25-OH-vitamines D3/D2 V7.1
- (10) BUDD JR, DURHAM AP, GWISE TE, *et al.*, for the *Clinical and Laboratory Standard Institute*, EP09-A3 Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline, 3rd Edition, 2013; 33(n°11), ISBN 1-56238-887-8 (Print), ISBN 1-56238-888-6 (Electronic)
- (11) FONSART J, Avantages et inconvénients du dosage de la 25-hydroxyvitamine D par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem, *Biotribune Mag*, 2011; 39:19-28
- (12) LE GOFF C, Le dosage de la vitamine D : considérations pré-analytiques et analytiques, *Ann Biol Clin*, 2015; 73(1):79-92
- (13) PIKETTY ML, SOUBERBIELLE JC, La biotine, une interférence analytique émergente, *Ann Biol Clin*, 2017; 75(4):366-368
- (14) LE GOFF C, CAVALIER E, SOUBERBIELLE JC, Measurement of circulating 25-hydroxyvitamin D: A historical review, *Practical Laboratory Medicine*, 2015; 2:1-14
- (15) VAN DEN OUWELAND JMW, TIJDSCHR N, Fast separation of 25-hydroxyvitaminD3 from its C3-epimer in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry showing variable C3-epimer prevalence in infants and adults, *Klin Chem Labgeneesk*, 2012; 37:227-228

Patrice BOUREE^{1,2}, Francine BISARO² et Alireza ENSAF²

Le crabe de cocotier : un mets délicieux mais parfois très toxique

RÉSUMÉ

Le crabe de cocotier est le plus grand invertébré terrestre. Il vit dans le corail des îles Indo-Pacifique où sa chair est un mets particulièrement apprécié. Il est omnivore, se nourrissant de diverses plantes et animaux. L'intoxication humaine est due à la consommation par le crabe de cocotier de fruits d'un arbre du genre *Cerbera* qui contient des cardénolides cardiotoxiques (nériifoline). Le traitement de la bradycardie est basé sur des fragments d'anticorps spécifiques.

MOTS-CLÉS

Crabe de cocotier - Îles Indo-Pacifique - Genre *Cerbera* - Nériifoline

Coconut crab: a delicious but sometimes very toxic dish

SUMMARY

The coconut crab is the world's largest terrestrial invertebrate. It lives on remote coral in tropical islands, in Indo-Pacific area, where its flesh is much appreciated. It is omnivorous, eating mostly coconuts and a wide range of plant and animal foods. The human poisoning in coconut crab is due to the consumption of fruits of trees belonging to the genus *Cerbera*, which contains cardiotoxic cardenolides (neriifoline). Treatment of bradycardia is based on digoxin specific antibody fragments.

KEYWORDS

Coconut crab - Indo-Pacific islands - Genus *Cerbera* - Neriifoline

¹ Institut A. Fournier - 25 bd St Jacques - 75014 Paris

² Service de parasitologie - Hôpital Cochin - 27 Rue du Faubourg Saint-Jacques - 75014 Paris

Pour correspondance : Patrice BOUREE - Email : p.bouree01@gmail.com

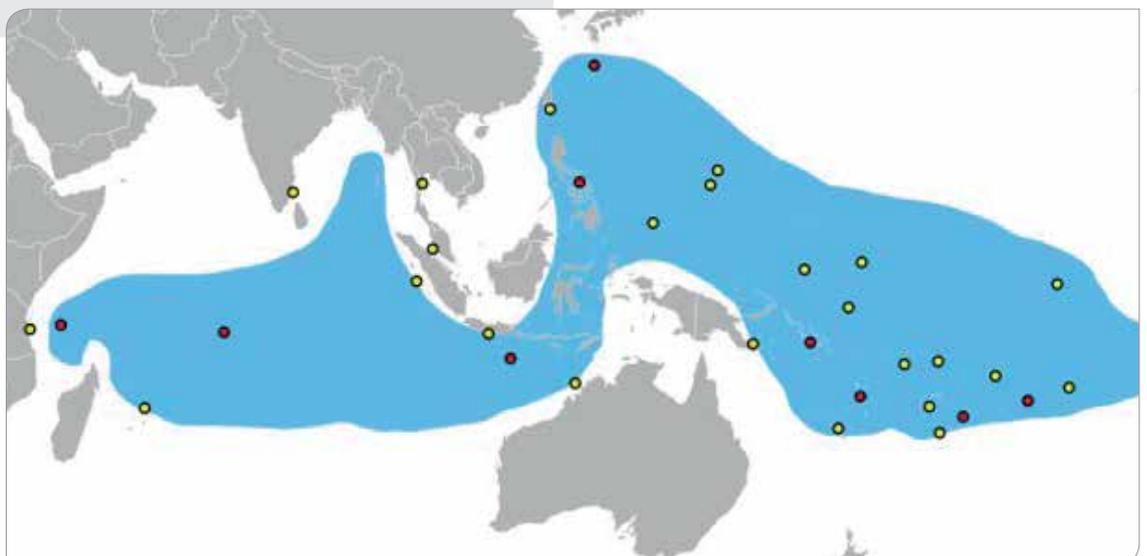
I – INTRODUCTION

Parmi les plats exotiques de qualité, le crabe de cocotier, qui se nourrit essentiellement de fruit, est un mets particulièrement apprécié des populations locales et des touristes. Cependant, si le crabe a consommé des fruits du faux manguier, sa chair peut contenir une substance responsable de troubles cardiaques parfois graves.

Figure 1

Répartition géographique des crabes de cocotier

Points rouges : foyers principaux ; points jaunes : foyers secondaires



II – PHYSIOLOGIE DU CRABE DE COCOTIER

1. LE PLUS GRAND ARTHROPODE TERRESTRE DU MONDE

Le crabe de cocotier (*Birgus Latro*) est répandu dans toutes les îles du Pacifique et de l'océan Indien (Figure 1). Il appartient à la famille des bernard-l'hermites et n'est pas un crabe *stricto sensu*. D'ailleurs, les juvéniles utilisent des coquilles ou même des noix de coco vides pour se protéger. L'adulte perd cette protection mais durcit peu à peu son abdomen par sécrétion de couches de chitine et protège sa queue en la recroquevillant sous l'abdomen.

C'est le plus grand arthropode terrestre du monde (1). Il mue pendant environ un mois chaque année (avec une durée de vie pouvant dépasser 100 ans) (2), pour arriver à mesurer en moyenne 50 cm, le mâle étant plus grand que la femelle (Figure 2). Mais sa taille peut atteindre un mètre d'envergure et son poids plusieurs kilos (jusqu'à 28 kg au maximum !). Ses pinces sont assez puissantes pour soulever des objets de plus de 20 kg et pour pulvériser une noix de coco afin de se nourrir de la coco. Il vit dans les arbres où il peut monter jusqu'à une hauteur de 6 mètres.

Le crabe de cocotier est composé d'un céphalo-thorax muni de dix pattes, d'un rostre proéminent avec deux gros yeux de couleur rouge-grenat et d'un abdomen. La première paire de pattes porte des griffes très puissantes, les paires suivantes servent à la locomotion et la paire postérieure est toute petite. Les branchies latérales sont protégées par la carapace, mais cet animal n'est pas adapté à la vie aquatique. Il respire par un poumon branchiostégal, organe intermédiaire entre le poumon et les branchies, situé dans le céphalo-thorax. Il perd des

ions avec ses urines qu'il récupère dans l'eau de mer, mais sur la terre, il régularise sa perte d'ions avec ses urines en réabsorbant les ions par son poumon branchiostégal (3). La femelle possède trois pléopodes (ou appendices articulés) sur le côté gauche pour porter les œufs.

Cet animal a un odorat très développé pour repérer la présence de nourriture : fruits (papayes, bananes), noix de coco, œufs, cadavres d'animaux (poissons, rats) (4). La femelle pond environ 100 000 œufs dans la mer. Ces œufs éclosent au bout d'un mois et les larves grandissent en cherchant les coquilles qui peuvent les protéger. A l'âge de 3 ans, les larves quittent l'eau, gagnent la terre et deviennent adultes deux ans plus tard. Ils vivent alors dans des fentes rocheuses ou dans des terriers creusés dans le sable et en sortent la nuit pour se nourrir.

2. UN METS TRÈS APPRÉCIÉ

Bien que respecté comme espèce protégée dans certains pays (Figure 3), le crabe de cocotier est un mets très apprécié par l'homme dans d'autres régions et même considéré comme aphrodisiaque, avec des préparations culinaires très variées (bouilli à l'eau, à la vapeur, cuit dans du lait de coco etc...) (Figure 4). Toutes les parties du crabe sont consommées : pinces, pattes, abdomen, œufs. Dans la majorité des cas, la chair du crabe de cocotier n'est pas toxique. Cependant, des cas d'intoxication sont régulièrement signalés au Japon, en Polynésie ou aux îles Loyauté où des décès sont survenus après la consommation de crabes de cocotiers qui s'étaient nourris de fruits du faux manguier (*Cerbera manghas*) (Figure 5).

III – PATHOGENICITE DU CRABE DE COCOTIER

1. FAUX MANGUIER, MAIS VRAI TOXIQUE POUR LE CŒUR

Le faux manguier appartient à la famille des Apocynacées, qui produisent des substances cardiotoxiques, de type cardénolides (nériifoline surtout, mais aussi cerbéline et cerbérogénine). En Inde, le caractère toxique de cet arbre appelé « suicide tree » a été utilisé pour des meurtres, des suicides ou des rituels de punitions religieuses collectives (5). Cet arbre, qui ne dépasse pas 15 mètres (Figure 6) est retrouvé sur presque toutes les îles du Pacifique et de l'océan Indien. Selon les croyances locales, le fait de boire de l'eau filtrée par des feuilles du faux-manguier permettrait de guérir les maladies liées à la transgression des interdits. Le fruit de cet arbre contient de la nériifoline, un cardénolide glycosidique proche de la digitaline. Mais, l'ingestion de ce produit se manifeste par des troubles digestifs (vomissements, diarrhées) et surtout des troubles cardiaques (bradycardie, troubles de la conduction, voire asystolie).

Figure 2
Crabe de cocotier



Figure 3
Timbre Crabe de cocotier (Iles Salomon)



Figure 4

Crabes de cocotier en vente sur le marché

**Figure 5**

Fleur et fruits du faux manguier



2. UNE INTOXICATION CARDIAQUE GRAVE

Une étude a été réalisée en Nouvelle-Calédonie, entre 2008 et 2014, chez 23 patients (13 femmes et 10 hommes) âgés en moyenne de 38 ans (de 30 à 75 ans). Ces patients avaient présenté des troubles digestifs et/ou cardiaques après avoir ingéré du crabe de cocotier dans les 12 heures précédant l'apparition des troubles. L'analyse des cas a montré que les premiers symptômes sont apparus en moyenne 4 h après le repas infestant (de 30 minutes à 11 heures) : nausées, vomissements (23 cas), diarrhées (15 cas), bradycardie à 30 à 40 bpm (9 cas dont 4 décès) (6). En outre, les 4 patients décédés étaient diabétiques, insuffisants rénaux (2 cas) ou hypertendus (2 cas) et avaient une hyperkaliémie (de 5 à 9 mmol/L) (7). Le délai moyen entre le repas infestant et le décès a été de 35 heures (de 13 h à 93 h).

La nériifoline a été retrouvée dans le sérum de deux patients décédés, dans le tube digestif d'un crabe de cocotier du même lot que ceux consommés par les patients décédés et dans le noyau du fruit du faux manguier. Ces patients avaient consommé le céphalo-thorax du crabe, partie traditionnellement connue aux îles Loyauté pour être toxique. La toxicité du crabe de cocotier serait limitée dans le temps, entre novembre et mai, correspondant à l'été austral, période de fructification du faux manguier... et les 23 patients avaient consommé du crabe de cocotier à Maré (îles Loyauté) pendant cette période. Parmi les traitements essayés, outre la réanimation habituelle, l'atropine, l'isoprénaline, le gluconate de calcium, le bicarbonate de sodium

**Figure 6**

Le faux manguier

et même l'épuration extra-rénale n'ont pas montré d'efficacité. Par contre, les fragments Fab antidigitaliques (Digibind®) ont été efficaces dans 4 cas de bradycardie avec des pauses sinusales (8).

Le risque d'intoxication par le crabe de cocotier a déjà été rapporté il y a plus de 45 ans au Japon et en Polynésie par R. Bagnis (9) et les études

toxicologiques ont confirmé la dangerosité particulière du céphalo-thorax où la quantité de produit est plus élevée que dans les autres parties de l'animal (10).

Un antidote de la digitaline en cas d'intoxication sévère étant l'administration de fragments Fab antidigitaliques, il était logique d'essayer ces produits dans les intoxications par des cardénolides dues à diverses plantes (laurier jaune, laurier-rose et donc aussi le faux manguier). Ce traitement a été efficace dans les troubles de la conduction (bradycardie avec pauses sinusales). Les injections d'atropine restent conseillées en cas de bradycardie isolée, sans hyperkaliémie ni insuffisance rénale. L'évolution imprévisible des sujets intoxiqués par le crabe de cocotier justifie une surveillance continue en milieu hospitalier avec des dosages réguliers de la kaliémie. La prévention est évidemment difficile, en dehors de garder les crabes de cocotier en quarantaine après leur capture, avec une

alimentation surveillée, avant que ces crabes ne soient livrés à la consommation.

IV – CONCLUSION

Ainsi, si la chair de crabe de cocotier est un mets très recherché, elle peut s'avérer avoir une toxicité proche de la digitaline. En cas d'apparition de troubles digestifs ou généraux survenant dans les heures après la consommation de crabe de cocotier, il est conseillé d'hospitaliser le patient pour surveillance cardiaque. La meilleure prophylaxie serait en fait d'éviter de consommer cet animal, mais il est difficile de résister à la tentation de ce mets délicieux. ■

CONFLIT D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- (1) OKA SI, TOMITA T, MIYAMOTO K, A mighty claw: pinching force of the coconut crab, the largest terrestrial crustacean, *PLoS One*, 2016; 11(11):e0166108, doi:10.1371/journal.pone.0166108
- (2) LAIDRE ME, Coconut crabs, *Curr Biol*, 2018; 28(2):R58-R60, doi:10.1016/j.cub.2017.11.017
- (3) MORRIS S, GREENAWAY P, ADAMCZEWSKA AM, AHERN MD, Adaptations to a terrestrial existence in the robber crab *Birgus latro* L. IX. Hormonal control of post-renal urine reprocessing and salt balance in the branchial chamber, *Jour Exper Biol*, 2000; 203:389-396
- (4) KRIEGER J, SANDEMAN RE, SANDEMAN DC, HANSSON BS HARZSCH S, Brain architecture of the largest living land arthropod, the Giant Robber Crab *Birgus latro* (Crustacea, Anomura, Coenobitidae): evidence for a prominent central olfactory pathway?, *Front Zool*, 2010; 7:25
- (5) GAILLARD Y, KRISHNAMOORTHY A, BEVALOT F, *Cerbera odollam*: a "suicide tree" and cause of death in the state of Kerala, India, *J Ethnopharmacol*, 2004; 95:123-126
- (6) MAILLAUD C, BARGUIL Y, CHEZE M, MIKULSKI M, LE COQ ST GILLES H, LAPOSTOLLE F *et al.*, Caractérisation des intoxications par le crabe de cocotier *Birgus latro* en Nouvelle-Calédonie : données cliniques, toxicologiques et thérapeutiques, à partir de 23 cas, *Med Sante Trop*, 2015; 25(3):285-290
- (7) MAILLAUD C, LEFEBVRE S, SEBAT C, BARGUIL Y, CABALION P, CHEZE M *et al.*, Double lethal coconut crab (*Birgus latro* L.) poisoning, *Toxicon*, 2010; 55(1):81-86
- (8) MAILLAUD C, BARGUIL Y, MIKULSKI M, CHEZE M, PIVERT C, DEVEAUX M *et al.*, First successful curative use of digoxin-specific Fab antibody fragments in a life-threatening coconut crab (*Birgus latro* L.) poisoning, *Toxicon*, 2012; 60(6):1013-1017
- (9) BAGNIS R, Case of coconut crab poisoning, *Clin Toxicol*, 1970; 3:585-588
- (10) FUSETANI N, HASHIMOTO K, MIZUKAMI I, KAMIYA H, YONABARU S, Lethality in mice of the coconut crab *Birgus latro*, *Toxicon*, 1980; 18(5-6):694-698

Emmanuel BRANTHOMME¹, Patrice BOUREE^{2,3}, Claudine NYIRANSABIMANA¹, Yves ALLIBERT¹

Envenimations très douloureuses : poisson-pierre et scolopendre. Un exemple à Mayotte.

RÉSUMÉ

Dans les zones tropicales, les piqûres de poisson-pierre en milieu maritime et de scolopendres en milieu terrestre sont très fréquentes et très douloureuses du fait de l'envenimation. Le traitement de la douleur nécessite une prise en charge la plus rapide possible par la chaleur locale et par des antalgiques puissants. La prévention consiste à éviter de marcher pieds-nus.

MOTS-CLÉS

Poisson-pierre - Scolopendre - Mayotte - Antalgiques

Very painful envenomations: stonefish and centipede. An example in Mayotte.

SUMMARY

In tropical areas, stings of marine stonefish and terrestrial centipede are very well known and very painful due to envenomation. The treatment of pain requires the fastest possible treatment by local heat and powerful analgesics. Prevention is to avoid walking barefoot.

KEYWORDS

Stone fish - Centipede - Mayotte - Analgesics

¹ Hôpital de Kahani, 97600 Mayotte

² Hôpital de Dzaoudzi, 97600 Mayotte

³ Institut A. Fournier, 75014 Paris

Pour correspondance : Patrice BOUREE - Email : p.bouree01@gmail.com

I – INTRODUCTION

L'île de Mayotte est le 101^{ème} département français, situé en zone tropicale, entre Madagascar et l'Afrique de l'est. Il n'y a pas de serpents venimeux sur cette île, mais il y a des hôtes qui peuvent être dangereux et exceptionnellement mortels comme le poisson-pierre ou moins dangereux comme la scolopendre. Dans les deux cas, la douleur initiale est souvent très violente, nécessitant d'être traitée le plus rapidement possible mais elle peut persister longtemps.

Ces deux espèces possèdent un venin extrêmement douloureux mais thermolabile. Les piqûres de scolopendre sont très fréquentes à Mayotte et très connues des autochtones. Les piqûres de poisson-pierre le sont moins mais elles sont très redoutées.

II – CAS CLINIQUE

En août 2019, un sujet de 30 ans se présente aux urgences en hurlant de douleur et en se contorsionnant par terre après avoir été piqué par un poisson-pierre. Effectivement, une plaie minime est trouvée au niveau de son talon. Il s'agit d'un pêcheur qui connaît bien le milieu marin. Néanmoins, il marchait sur le sable pieds-nus lorsqu'il a ressenti une violente douleur. Il s'est précipité aux urgences après avoir chauffé localement le lieu de piqûre. Immédiatement, il a été pris en charge pour la douleur avec un chauffage local et des antalgiques majeurs. Le tout a permis à

la douleur de s'estomper en environ 4 heures et au patient de pouvoir retourner à son domicile.

III – DISCUSSION

Le diagnostic de ces envenimations est fait sur la sensation de piqûre, suivie d'une douleur intense, dont l'intensité augmente pendant environ une heure et irradie progressivement sur l'ensemble de la région atteinte, pour régresser en une journée. Localement, il n'y a qu'une trace punctiforme ou double si c'est une scolopendre à cause de ses 2 crochets. Il peut parfois y avoir des traces multiples et rapprochées après avoir marché sur un poisson-pierre en raison de ses 13 piquants venimeux sur le dos (1). Puis apparaît un œdème inflammatoire et douloureux qui peut évoluer en quelques jours vers une nécrose au point de piqûre (Figure 1).

Figure 1

Nécrose apparue après piqûre de poisson-pierre



IV – PREMIERS GESTES : APAISER LA DOULEUR

Le plus important est de soulager au plus vite le patient par tous les moyens appropriés : MEOPA (Mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote) : gaz incolore, inodore, composé d'un mélange d'oxygène 50 % et de protoxyde d'azote 50 %, agissant par inhalation. Ce mélange est anxiolytique et procure une analgésie de surface. Il faut ensuite réduire la nocivité du venin en approchant une source chaude le plus rapidement possible. Cette source doit, pour pouvoir altérer le venin, être entre 45 °C et 50 °C et ceci sur tout le trajet de la douleur. Un bout incandescent de cigarette approché peut être employé en dehors des urgences dès la sortie de l'eau de la personne. Ensuite un bain d'eau chaude du membre atteint peut être utilisé. Le plus efficace en urgence est le sèche-cheveux qui peut être employé sans risque par rapport à l'oxygène et reste très maniable. Cependant, il faut être vigilant, car la température de l'appareil débute à 50 degrés et peut monter jusqu'à 110 degrés. Pour éviter les brûlures, un linge entre la peau et le sèche-cheveux peut s'avérer nécessaire. L'altération du venin fait nettement régresser la douleur.

Dans le même temps, il est nécessaire de donner des antalgiques puissants, de type morphiniques, comme la nalbuphine à la dose de 10 à 20 mg par voie intraveineuse, pouvant être renouvelée toutes les 3 à 6 heures, selon les besoins, sans dépasser 160 mg/jour.

Une anesthésie locale à la xylocaïne sur l'emplacement douloureux peut être utile et éventuellement renouvelable.

Si le patient n'est pas calmé dans le quart d'heure qui suit ce traitement, il faut envisager une anesthésie loco-régionale par bloc autour du nerf concerné par les Services d'urgences comme cela a été effectué systématiquement sur 56 patients en Polynésie (2). Le souci de contrôler la douleur dans le premier temps ne doit pas faire oublier les gestes nécessaires : désinfection locale, recherche d'un morceau d'épine restant dans la plaie et vérification de la vaccination antitétanique. Bien évidemment,

la recherche d'éléments généraux est réalisée en sachant que pour la piqûre de poisson pierre, le venin remonte rapidement avec des conséquences cardio-vasculaires, telles que de l'hypotension et, plus rarement, des collapsus d'évolution parfois mortelle chez les sujets fragiles (jeunes enfants, sujets atteints de cardiopathie ou d'affections chroniques) (3, 4). Aussi, chez ces sujets, un ECG de contrôle est-il conseillé. Le bilan biologique n'apporte aucun argument particulier, en dehors d'un syndrome inflammatoire.

Dans un second temps, l'attention se portera sur la lutte contre l'œdème et une complication locale : nécrose localisée ou sphacèle. La cortisone par voie générale peut être nécessaire à la dose de 1mg/kg et renouvelée si nécessaire.

Une surveillance de 24 heures est instituée pour être certain que la douleur soit bien calmée et qu'il n'y aura pas d'éléments de gravité cardio-vasculaire. En cas d'angoisse, un anxiolytique est conseillé.

En cas de piqûres de scolopendre, les risques cardio-vasculaires sont moindres et la douleur plus facile à juguler mais la façon de faire est identique.

Par ailleurs, une piqûre au niveau thoracique ou cervical est plus dangereuse que dans un membre. Les risques cardio-vasculaires seraient plus importants.

Quant aux suites à plus long terme, la nécrose et l'atteinte musculo-tendineuse nécessitent parfois une intervention chirurgicale (nécrosectomie, amputation d'orteil) (5, 6).

V – CARACTÉRISTIQUES DES ANIMAUX CONCERNÉS

1. LE POISSON PIERRE

Le poisson pierre fait partie des rascasses. Il existe 3 types de rascasses, dont 2 sont venimeux. Le poisson pierre (*stonefish*) est de la famille des scorpenidés. *Synanceia verrucosa*, la principale espèce dénommée *Laffe La-boue* dans les îles francophones de l'Océan indien (Réunion, île

Figure 2

Schéma de *Synanceia verrucosa* ou poisson-pierre

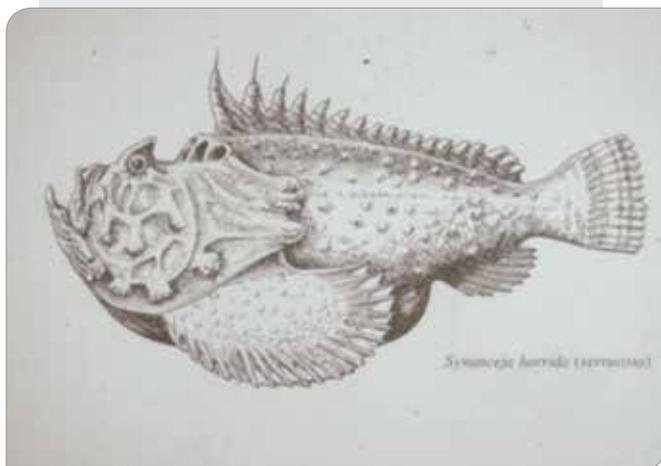


Figure 2 bis

Poisson-pierre confondu avec l'environnement



Enzymes	Toxines	Divers
Hyaluronidase Arylamidase Estérase Phosphatase alcaline 5'nucléotidase Acétylcholinestérase Phospho-diestérase	Verrucotoxine Stonustoxine	Dopamine Noradrénaline

Tableau I

Substances contenues dans le venin du poisson-pierre (11)

Maurice et les Comores dont Mayotte), est présente dans tout l'océan Indo-Pacifique, y compris en Polynésie française (1), en Nouvelle Calédonie (7) et dans le nord de l'Australie. Le nom de « poisson-pierre » est parfaitement justifié : corps compact et irrégulier, verruqueux, plus ou moins recouvert d'algues, se fondant dans le règne minéral. Il ne nage quasiment pas, attendant à l'affût ses proies (crevettes, petits poissons...) sur lesquelles il se jette avec une vitesse surprenante.

Il mesure de 20 à 50 cm et vit dans des eaux peu profondes (récifs coralliens notamment), souvent enfoui dans le sable ou la vase. Il devient alors invisible des plongeurs, des nageurs avec masque et même des marcheurs de bord de mer. Il a un appareil venimeux fait de treize épines dorsales et de diverses épines des nageoires ventrales et anales, comportant un fin canal relié à une glande à venin (8), chaque épine pouvant contenir 6 mg de venin (9) (*Figure 2 et 2 bis*). Ce venin, comparable à celui du cobra (10), comporte plusieurs substances toxiques thermolabiles, à visée essentiellement musculaire-striée et cardiaque (inhibition des canaux calciques), ainsi qu'une hyaluronidase particulièrement active entraînant une très rapide diffusion du venin (11, 12) (*Tableau I*).

2. LA SCOLOPENDRE

La scolopendre, ou *Scolopendra morsitans*, appartient à la famille des Scolopendridae et au genre Scolopendra. Elle peut atteindre 20 centimètres de long, son corps allongé, aplati, terminé par une paire de pattes très allongée plus ou moins fonctionnelle est formé de segments articulés, recouverts d'une cuticule rigide constituée de chitine (*Figure 3*). La tête porte des antennes, des ocelles, des mandibules et de puissants crochets très venimeux. Les anneaux qui constituent le corps portent une paire de pattes, terminées par des sortes d'aiguilles creuses (forcipules) contenant du venin (13). Avec ses puissants crochets, la scolopendre injecte un poison qui paralyse sa proie. La scolopendre ne mord l'homme que pour se défendre lorsqu'elle se sent menacée. Sa morsure peut être très douloureuse, avec œdème et parfois nécrose cutanée autour de la morsure (14). Les venins des scolopendres n'ont pas à ce jour fait l'objet d'études systématiques. Chez certaines espèces, le venin contient de la sérotonine, de la phospholipase hémolytique A, et une protéine cardio-toxique. La morsure est très douloureuse mais inoffensive pour une personne en bonne santé, dans la grande majorité des cas. Néanmoins, ont déjà été rapportés des cas de

nécrose myocardique (15), de rhabdomyolyse (16) ou encore d'hématurie avec hémoglobinurie (17) après piqûre de scolopendre.

VI – DIFFÉRENTS SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES POSSIBLES

Il y a un consensus sur la rapidité du traitement par la chaleur mais pas sur la durée du temps de réchauffement, variant de 30 à 45 minutes. En fait, il est utile de maintenir la chaleur sur le membre atteint jusqu'à disparition de la douleur, qui peut réapparaître si on interrompt trop tôt la source de chaleur. Ensuite, certains refroidissent le membre en créant un choc thermique pouvant continuer à décomposer le venin, d'autres y sont opposés pour éviter les nécroses. Il semble que le lendemain le membre puisse être refroidi pour diminuer l'œdème. En cas de blessure profonde, une antibioprofylaxie est recommandée en fonction de l'écologie du milieu marin (9) (*Tableau II*).

Certains préconisent de faire à répétition des anesthésies locales notamment à la xylocaïne adrénalinée. D'autres pensent que ceci peut aggraver une nécrose locale et donc préfèrent l'éviter. Les techniques d'anesthésie loco-régionales sont aussi

**Figure 3**

Scolopendre

Tableau II

Traitements utilisés en Polynésie, chez 31 sujets (1)

Antalgiques		Antibiotiques	
Paracétamol	67 %	Amoxicilline	74 %
Anti-inflammatoires	27 %	Oxacilline	16 %
Morphine	24 %	Gentamycine	10 %
Dérivés morphiniques	17 %	Spiramycine	6 %
Lidocaïne locale	27 %	Pristinamycine	3 %

discutées, notamment les blocs à la kétamine (18). Une ventilation respiratoire est parfois nécessaire (19). Un sérum anti-venin pour poisson-pierre est disponible en Australie (20) et à l'île Maurice mais ni à la Réunion ni à Mayotte. Il est parfois employé dans les îles du Pacifique. Il doit être administré dans le premier quart d'heure pour avoir une bonne efficacité, doit être conservé entre 3 et 6 °C et a une péremption de 6 mois. Il a une certaine efficacité mais a pu être tenu pour responsable de chocs anaphylactiques et de maladies sériques (21).

VII – PRÉVENTION

Pour le poisson-pierre, il est nécessaire d'éviter de marcher pied-nus sur la plage ou à marée basse sur le sable ou les coraux. Notons que les tongs et les chaussures à semelles fines ne suffisent pas à empêcher la piqûre. Pour les nageurs, les palmes peuvent avoir une plaque métallique protectrice. D'une manière générale, le nageur doit éviter de toucher les coraux et les fonds marins. Pour les pêcheurs et les cuisiniers, la manipulation de ce poisson est dangereuse car le venin reste toxique pendant 2 jours après la mort du poisson (22).

Pour la scolopendre, il faut savoir qu'elle est très utile et non agressive au moins à Mayotte et dans l'Océan Indien. Elle se nourrit de toutes sortes d'insectes et de petits mammifères. Elle vit souvent dans des lieux humides et frais comme les douches ou les toilettes. Il faut être prudent avec les chaussures fermées, le lit et les étagères basses. Il existe des substances qui éloignent les scolopendres et évitent qu'elles rentrent dans les maisons mais elles sont attirées par l'eau de javel.

VIII – CONCLUSION

Ces envenimations sont extrêmement douloureuses et il est nécessaire d'intervenir rapidement en soulageant au plus vite le patient, d'une part en chauffant les parties atteintes sans brûler le patient et d'autre part en prescrivant les antalgiques les plus puissants. ■

CONFLIT D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- (1) BOUREE P, PEROTY, BISARO F, Envenimation marine par *Synanceja verrucosa* : Etude de 31 cas, *Bull Soc Path Exot*, 2008; 101:253-254
- (2) MAILLAUD C, MAILLARD A, Prise en charge des envenimations par poissons-pierres et autres scorpénidés, Intérêt de l'anesthésie locorégionale, *JEUR*, 2004; 17:192-197
- (3) FENNER PJ, Dangers in the ocean: the traveler and marine envenomation. II. Marine vertebrates, *J Travel Med*, 1998; 5:213-216
- (4) MAILLAUD C, SEBAT C, POURADIE F, PALADINI L, PERES O, DURAND F, Envenimation par poisson-pierre : une observation d'inefficacité circulatoire en Nouvelle-Calédonie, *Med Trop*, 2009; 69:591-594
- (5) BAGNIS R, A propos de 51 cas de piqûres venimeuses par la « rascasse » tropicale *Synanceja verrucosa*, *Med Trop*, 1968; 28:612-620
- (6) MARTELLY M, MORBIDELLI P, Les envenimations par poisson-pierre à l'île de la Réunion : la fin d'un mythe, *Réan Soins Intens*, *Med Urg*, 1996; 12:63-69
- (7) RUAL F, Les envenimations marines, L'exemple de la Nouvelle-Calédonie, *Med Trop*, 1999; 59:287-297
- (8) COOPER MNK, Stone fish and stingrays. Some notes on the injuries that they cause to man, *J R Army Med Corps*, 1991; 137:136-140
- (9) LOUIS-FRANÇOIS C, MATHURIN C, HALBWACHS C, GRIVOIS JP, BRICAIRE F, CAUMES E, Complications cutanées des envenimations par poisson-pierre chez 6 voyageurs au retour de la région maritime indopacifique, *Bull Soc Path Exot*, 2003; 96:415-419
- (10) BERNEY JY, Envenimations marines, *Rev Med Suisse*, 2004; 23833
- (11) MEBS D, GOYFFON M, Animaux venimeux et vénéneux, Ed Lavoisier, 2006
- (12) BEDRY R, DE HARO L, Envenimations ou intoxications par les animaux venimeux ou vénéneux. IV Vertébrés aquatiques venimeux, *Med Trop*, 2007; 67(2):111-116
- (13) FENDERSSEN JL, Centipede envenomation: bringing the pain to Hawaii and Pacific island, *Hawai J Med Pub Hlth*, 2014; 72(11), suppl 2:41-43
- (14) VERALDI S, CUKA E, GAIANI F, *Scolopendra* bites: a report of two cases and review of the literature, *Int J Dermatol*, 2014; 53(7):869-872
- (15) YILDIZ A, BICEROGLU S, YAKUT N, BILIR C, AKDEMIR R, AKILLI A, Acute myocardial infarction in a young man caused by centipede sting, *Emerg Med J*, 2006; 23(4):e30
- (16) LOGAN JL, OGDEN DA, Rhabdomyolysis and acute renal failure following the bite of the giant desert centipede *Scolopendra heros*, *Western Jour Med*, 1985; 142(4):549
- (17) OMBATI R, LUO L, YANG S, LAI R, Centipede envenomation: clinical importance and the underlying molecular mechanisms, *Toxicon*, 2018; 154:60-68
- (18) GRANDCOLAS N, GALEA J, ANANDA R, RAKOTOSON R, D'ANDREA C, HARMS JD et al, Piqûre de poisson-pierre : une antalgie difficile, un risque notable de complications, *La Presse Médicale*, 2008; 37:395-400
- (19) LEHMANN DF, HARDY JC, Stonefish envenomation, *N Engl J Med*, 1993; 329:510-511
- (20) SUTHERLAND SK, Stone fish bite, *BMJ*, 1990; 300:679-680
- (21) AUBRY P, Envenimation par poisson pierre. Maladie sérique : cas clinique, Doc Diplôme Maladies Tropicales Océan Indien, mai 2004
- (22) AUBRY P, Envenimations par les animaux marins, *Med Trop*, 1998; 58:131-133

ANALYSEURS

Gamme complète en immunoanalyse

Le groupe français Eurobio Scientific a signé avec Snibe Co., Ltd, un contrat de distribution exclusif de la gamme d'automates Maglumi sur le territoire français et britannique. Ces automates en immunoanalyse sont basés sur le principe de la chimiluminescence. Le Maglumi vient entre autres compléter l'offre automatisée actuelle en auto-immunité et lui permet d'être l'unique fournisseur automatisé pour certains marqueurs du diabète.

Cette large gamme propose également un panel étendu de paramètres couvrant de nombreuses aires thérapeutiques telles que l'oncologie, la fertilité, le métabolisme ou encore les maladies infectieuses. Avec 160 paramètres marqués CE, le système se présente comme l'un des automates les plus complets actuellement sur le marché français. Par ailleurs, il propose un mode routine et urgence, le *random access* et un compartiment réfrigéré permettant de conserver les réactifs à bord jusqu'à 4 semaines.

La gamme se décline en 5 modèles, adaptés à toutes les tailles d'activité. « Notre modèle élite, le Maglumi 2000 Plus, propose les meilleures performances : réalisation jusqu'à 180 tests par heure avec 25 analyses différentes en simultané à bord et 144 positions échantillons ; premiers résultats en 17 minutes seule-

ment », annonce Cécile Albrecht, Chef de Groupe d'Eurobio Scientific. « Le Maglumi se montre efficace et offre des prestations permettant de satisfaire au mieux les besoins de tous les laboratoires d'analyses médicales, privés ou hospitaliers », conclut Jean Michel Carle, Président d'Eurobio Scientific.



Le groupe, qui compte plus de 50 années dans l'environnement des sciences de la vie et du diagnostic, développe, fabrique et distribue aux laboratoires de biologie des réactifs en biologie moléculaire, culture cellulaire, auto-immunité, allergie, contrôles de qualité et sérologie, ainsi que les instruments associés. La société est aujourd'hui le 1^{er} distributeur indépendant français. Implanté en région parisienne et aux Etats-Unis, il possède un effectif total de 120 collaborateurs expérimentés.

Eurobio Scientific
7 avenue de Scandinavie

ZA de Courtabœuf – Les Ulis – 91953 Courtabœuf cedex
Contact : Cécile Albrecht – Chef de Groupe Business Unit
Immuno-CQ-Biomarqueurs – Tél. : +33 (0)1 69 07 94 77
Email : c.albrecht@eurobio-scientific.com
www.eurobio.fr et www.ingen.fr



Le tube Vacuette® pré code-barré et la solution GeT pour :

Réduire vos non-conformités

Optimiser le TAT de votre laboratoire

Fidéliser votre patientèle et vos partenaires

Créer de la valeur au sein de votre laboratoire...
... en **digitalisant** l'ensemble des processus



gbo.com



accueil.france@gbo.com

ANALYSEURS

Solution complète entièrement automatisée pour la mesure de la vitesse de sédimentation des érythrocytes sur tube EDTA



Orgentec SASU a signé un nouveau contrat exclusif de distribution avec la société américaine Alcor Scientific, spécialisée dans la fabrication et la distribution d'analyseurs permettant la mesure de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS).

Les analyseurs ALCOR, iSED® et mini iSED® sont des photomètres rhéologiques utilisant la syllectométrie (agrégation) pour quantifier réellement l'agrégation des globules rouges, au lieu de mesurer la distance de sédimentation des globules rouges.

Ces automates permettent une mesure de la VS plus rapide et plus précise en fournissant des résultats en 20 secondes, directement à partir du tube primaire EDTA chargé en continu

et identifié positivement par lecture interne du code barre patient.

Le volume de 100 µL d'échantillon prélevé leur permet d'être les seuls analyseurs VS du marché compatibles avec les tubes pédiatriques.

Cette nouvelle collaboration permet à Orgentec d'offrir à ses clients une solution unique, complète et entièrement automatisée pour la détermination de la VS qui s'intègre facilement en routine.

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

PUBLI-PRODUIT

La technologie capillaire SEBIA connectée à la chaîne automatisée INPECO

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

Le fabricant français confirme sa volonté d'accompagner ses clients dans leurs projets de consolidation et d'automatisation en offrant davantage 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 suivi du myélome et des maladies métaboliques.

**Sebia – Parc Technologique Léonard de Vinci
27 rue Léonard de Vinci – CP 8010 Lisses – 91008 Evry Cedex
Tél. : +33 (0)1 69 89 80 80 – Fax : +33 (0)1 69 89 78 78
Contact : Sylvie PERET - speret@sebia.com – www.sebia.com**

NOUVELLES PERSPECTIVES



VOUS SURPRENDRE TOUJOURS

Parce que vos décisions d'aujourd'hui doivent prendre en compte vos besoins de demain, DIAGAST s'engage à vos côtés en développant des systèmes automatisés toujours plus adaptés à votre activité d'immuno-hématologie.

Rendez-vous 2019 :
JFBM, ISBT



www.diagast.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



INNOVER, NOTRE PRIORITÉ

VOUS SURPRENDRE TOUJOURS PLUS

Les idées de chacun contribuent à découvrir les technologies de demain. DIAGAST a initié les dernières innovations marquantes en immuno-hématologie et en prépare de nouvelles ...



www.diagast.com
The blood matching company

ANALYSES

Nouveau test turbidimétrique pour la détection de la calprotectine fécale

Launch Diagnostics lance le nouveau test de diagnostic Calprest® Turbo développé par la société italienne Eurospital.

Avec une forte prévalence dans les pays occidentaux (environ 15 % de la population totale), le syndrome du côlon irritable (SCI) doit pouvoir être différencié des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) telles que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, qui nécessitent une prise en charge spécifique.

Calprest® Turbo est un dosage turbidimétrique de la calprotectine fécale, basé sur l'agglutination de la calprotectine avec des particules de latex recouvertes d'anticorps dirigés contre cette protéine.

Ce test permet l'obtention de résultats en 10 minutes, avec une

préparation des échantillons simple, des réactifs préchargés dans l'appareil et une courbe étalon sauvegardée sur l'instrument. Il possède un intervalle de détection compris entre 0 et 8 000 µg/g, et s'adapte sur tous les systèmes automatisés de biochimie en routine au laboratoire.

Ce produit complète la gamme Calprotectine de Eurospital et Launch Diagnostics comprenant les tests rapides Calfast XT et les tests Elisa ACCUSAY Calprotectine Plus.



Launch Diagnostics France SAS
6 avenue Franklin D. Roosevelt
75008 Paris – Tél. : +33 (0)805 119 482

Fax : +33 (0)805 102 754

Contact : Alexis Babinet, chef de produit senior
Email : info@launchdiagnostics.fr – www.launchdiagnostics.fr

Automatisation compacte pour Borrelia et Epstein-Barr

PerkinElmer a annoncé les deux premiers dosages immunologiques de chimiluminescence marqués CE pour la détection des anticorps anti-Borrelia (maladie de Lyme) et anti-EBV/EBNA (Virus Epstein-Barr) sur son système Euroimmun RA Analyzer 10.

Le système, utilisé avec les produits ChLIA, représente une solution d'automatisation compacte dédiée aux laboratoires de petite à moyenne taille ou en complément des dispositifs à haut débit des plus grands laboratoires. Les informations spécifiques aux tests et aux lots, sont importées dans la base de données via un code RFID, permettant un chargement pratique et sans erreur, ainsi qu'une évaluation de test efficace et sécurisée.

L'analyseur idoïne permet un chargement continu pour que chaque échantillon soit traité avec un minimum d'effort et des temps de réaction plus courts en une seule détermination. La technologie ChLIA minimise davantage les temps de réaction, avec une analyse totale en 30 minutes au plus. En outre, le trai-

tement privilégie les échantillons d'urgence (STAT), s'adapte aux divers flux des laboratoires.

« La maladie de Lyme représente l'infection à tiques la plus fréquente dans l'hémisphère nord, tandis que l'EBV reste l'un des agents pathogènes humains les plus courants (herpès virus 4) avec une prévalence allant jusqu'à 99%. Sans traitement, les infections à Borrelia peuvent entraîner des symptômes cliniques graves. En cas d'EBV, il est important d'assurer un diagnostic précoce en raison de sa forte contagiosité », a déclaré Wolfgang Schlumberger, PhD, PDG d'Euroimmun, une société de PerkinElmer. « En introduisant des tests pour le RA Analyzer 10, nous avons élargi notre portefeuille déjà varié de tests sérologiques pour le diagnostic de la maladie de Lyme et de l'EBV. »

PerkinElmer France – 16, Avenue du Québec, bât LYS LP601
911945 Courtaboeuf – Tél. : +33 (0)805 111 333
www.perkinelmer.com/fr

Premier test IHC de détection de la protéine ROS1 dans les cancers

Roche a effectué le lancement mondial de l'anticorps primaire monoclonal de lapin Ventana ROS1 (SP384), le premier et unique test d'immunohistochimie de diagnostic *in vitro* de la protéine ROS1 (IHC). Le test est conçu pour détecter la présence de la protéine ROS1 dans les tissus et peut être utile pour identifier les cas de cancer positifs pour ROS1. Les recommandations du College of American Pathologists et du National Comprehensive Cancer Network recommandent le test ROS1 pour les cas confirmés d'adénocarcinome pulmonaire.

Étant donné que ces types de cancer sont rares et qu'ils sont retrouvés dans 2 % des cas de cancer du poumon non à petites cellules, l'utilisation d'un biomarqueur IHC ROS1 peut constituer un moyen rentable et efficace d'identifier les cas d'expression élevée de la protéine ROS1 avant de confirmer par une autre méthode, telle que l'hybridation par fluorescence *in situ* (FISH) ou le séquençage de nouvelle génération.

« Notre test ROS1 hautement sensible est le premier IHC de diagnostic *in vitro* disponible pour les recommandations de test de cancer du poumon, avec l'avantage supplémentaire d'un délai d'exécution rapide », a déclaré Jill German, responsable de Roche Tissue Diagnostics. « Si cela porte sur les cas de cancer du poumon non à petites cellules aujourd'hui, ROS1 fait également l'objet d'études dans le cadre de nombreux essais cliniques portant sur d'autres types de cancer. »

L'anticorps primaire monoclonal de lapin Ventana ROS1 (SP384) est un dispositif de diagnostic *in vitro* CE / de classe I aux États-Unis. Il est disponible pour utilisation sur la série d'instruments de coloration automatisée BenchMark de Roche.

Roche Diagnostics France – 2 avenue du Vercors – CS60059
38242 Meylan Cedex – Tél. : + 33 (0)4 76 76 30 00
Fax : + 33 (0)4 76 76 30 01 – www.roche-diagnostics.fr

Quelle que soit votre organisation et votre volume d'analyses d'immunohématologie, **Grifols** propose une gamme complète d'automates en technologie gel filtration adaptée à vos besoins



« Je recherche pour mon activité un automate à la fois souple, simple d'utilisation, et accessible à tout moment en cas d'urgence »

- Moyenne cadence adaptée à tous types d'organisations
- Flexibilité : Positionnement aléatoire des échantillons et réactifs
- Capacité de stockage jusqu'à 200 cartes DG Gel, de 48 à 72 échantillons, et 23 à 46 réactifs
- Formation requise minimale pour interagir avec l'écran tactile convivial
- Logiciel et interface identiques à l'erytra
- Efficacité : Chargement et déchargement continu et aléatoire des échantillons et réactifs
- Gestion de l'urgence à tout moment



« Je veux un automate capable de gérer efficacement des charges de travail élevées, tout en ayant l'option de passer des échantillons urgents à tout moment »

- Haute cadence et forte autonomie
- Capacité de chargement de 400 cartes, 96 échantillons, et 48 réactifs
- Flexibilité : Positionnement aléatoire des échantillons et réactifs
- Facilite la routine quotidienne
- Efficacité : Chargement et déchargement continu et aléatoire des échantillons et réactifs
- Autonomie jusqu'à 4 heures
- Gestion de l'urgence à tout moment



wodiano

« Il me faut un petit automate de paillasse, compact et robuste, pour optimiser mon activité en toute sécurité »

- Automate compact de petite cadence
- Capacité de chargement : 24 cartes gel, 48 échantillons et 16 flacons réactifs
- Gestion de l'urgence
- Chargement aléatoire échantillons et réactifs, sécurité opérationnelle, traçabilité complète

GRIFOLS

Partenaire fiable et expérimenté, Grifols fait progresser le soin aux patients et propose des solutions de diagnostic innovantes visant à améliorer la détection et le suivi des maladies, et à simplifier les opérations de laboratoire. Aujourd'hui, nous fournissons à nos clients des produits de diagnostic du dépistage au suivi des maladies et des traitements, un portefeuille complet de médicaments transfusionnels et croissant de produits de diagnostics cliniques spécialisés.

Pour plus d'informations, vous pouvez nous contacter au 01 53 53 08 70 ou france@grifols.com

ELITe InGenius™

MOLECULAR DIAGNOSTICS

SYSTEM



Flexibilité

Votre diagnostic moléculaire complet et sur-mesure

- **Automatisation complète :**
de l'extraction à l'analyse des résultats
- **Système ouvert :**
 - Kits ELITe MGB® et tests développés en laboratoire
 - Capacité de multiplexage
- **Large panel CE-IVD disponible* :**
 - Panel MST
 - Panel respiratoire
 - Panel méningites
 - Infections nosocomiales (dont panel CRE et BLSE)
 - Suivi des patients transplantés
 - Facteurs de coagulation



ELITechGroup S.p.A. (Italie)

PFR - PubliGenius 001 (Mai 2018)

Nous vous invitons à lire attentivement les instructions figurant dans le manuel d'utilisation du système

* Liste non exhaustive

ELITech France
13-15 rue Jean Jaurès
92800 Puteaux • France
Tel : +33 4 83 36 10 82 - Fax : +33 4 83 36 10 81
www.elitechgroup.com - elitechfrance@elitechgroup.com



EQUIPEMENT DE LABORATOIRE

Solution d'automatisation du laboratoire pour accélérer la cadence



Beckman Coulter a reçu le marquage CE pour le dernier-né de sa gamme de produits d'automatisation, la solution DxA 5000. Grâce à un ensemble d'innovations brevetées, cette solution offre un délai d'exécution rapide et constant, fournit un nouveau niveau de détection complète de la qualité pré-analytique des échantillons et réduit le nombre d'étapes de traitement manuelles pour ainsi améliorer l'efficacité du laboratoire.

La centrifugation des échantillons est généralement l'activité pré-analytique la plus chronophage. Le DxA 5000 définit une nouvelle norme qui réduit considérablement, jusqu'à 73 %, le délai de traitement pré-analytique pour les analyseurs connectés dans plusieurs disciplines.

De plus, ce système aide les laboratoires à proposer un délai d'exécution constant. S'appuyant sur un logiciel système dynamique original, il utilise le routage intelligent pour automatiser le flux de travail. En intégrant en temps réel les informations sur les tests demandés, le volume d'échantillon disponible, la capacité et l'état de l'analyseur, il calcule en continu l'itinéraire le plus rapide pour chaque échantillon, qu'il soit urgent ou de routine.

La grande majorité des erreurs pré-analytiques se produisant en dehors du laboratoire, le système est conçu pour effectuer des tests à différentes étapes du processus pour réduire sensiblement le risque d'erreur. En trois secondes, le système détecte les paramètres du tube : volume et poids de l'échantillon, identification, type de tube, couleur du bouchon, tests demandés. Il vérifie également le volume de l'échantillon à trois étapes distinctes : avant et après la centrifugation, ainsi que avant le stockage de l'échantillon.

D'autre part, le DxA 5000 gère simultanément des volumes élevés de demandes de disciplines multiples, avec une grande variété de types et de tailles de tubes d'échantillons, sans impact sur le débit global du système ou sur le délai d'exécution des urgences. En automatisant les étapes de traitement des échantillons, le DxA 5000 aide les laboratoires à fournir un plus grand nombre de résultats par heure avec le même niveau de personnel.

Le DxA 5000 est le premier né d'une gamme en cours de développement par Beckman Coulter.

**Beckman Coulter France SAS – Paris-Nord 2 – 22 Av. des Nations
B.P. 54359 – Villepinte – 95942 Roissy CDG Cedex
Tél. : +33 (0)1 49 90 92 61 – www.beckman.com**

EQUIPEMENT DE LABORATOIRE

Nouvelles centrifugeuses de paillasse à écran tactile



Thermo Scientific propose une nouvelle gamme de centrifugeuses sophistiquées conçues pour améliorer la performance, la fiabilité, la reproductibilité et la sécurité. Ces systèmes sont parmi les premiers à proposer une interface tactile couleur conviviale permettant un niveau avancé de fonctionnalité.

Dotées d'une conception industrielle novatrice à l'ergonomie améliorée associée à un grand choix de rotors, ces centrifugeuses multifonctions professionnelles ont été développées pour fournir une solution de séparation sans risque et conforme aux normes réglementaires, afin de répondre à un éventail de besoins d'applications allant des protocoles cliniques et des procédures de culture cellulaire au traitement de microplaques. Les centrifugeuses ont été équipées d'une interface avancée à écran tactile qui permet à l'utilisateur d'accéder facilement aux protocoles prédéfinis, au contrôle de la température et à l'état général de la centrifugeuse afin d'améliorer la productivité et de diminuer le temps passé à effectuer un entretien manuel.

Entre autres caractéristiques, ces systèmes offrent :

- un écran tactile unique en verre qui permet une interface utilisateur plus simple pour un processus immédiat et sans effort, la surveillance des opérations et un nettoyage facile,
- une conception industrielle ergonomique améliorée qui permet l'installation rapide et sûre d'un des 19 types de rotor disponibles en seulement trois secondes, à l'aide de la fonction changement de rotor Auto-Lock,
- une capacité et une performance supérieures ainsi qu'un confinement biologique assuré grâce aux rotors en fibre de carbone Fiberlite et aux couvercles ClickSeal,
- une solution de séparation compacte dotée d'une technologie prête pour la connectivité, tout en optimisant l'espace sur la paillasse,
- le respect des normes internationales en matière de conformité.

Thermo Fisher Scientific
<http://thermofisher.com/gp-pro-centrifuge>

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'agglutines 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 antériorités 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

LISTE DES ANNONCEURS

Abbott Face sommaire et pages 34 à 47
Diagast page 75
Elitech page 78
Eurobio pages 22 et 23
Greiner page 73
Grifols pages 24 à 26 et 77
Immucor pages 51 et 79
JBP 2019 3^e de couverture
JFBM 2019 pages 6 et 7
JIB 2019 pages 20-21
MIPS page 15

Mobidiag 2^e de couverture et page 10
Partner4Lab page 13
Roche Diagnostics 4^e de couverture
Sebia pages 28, 29, 31 et 74
Sysmex pages 8 et 9
The Binding Site page 33
Valab page 12
Werfen pages 5 et 16 à 19

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



53^e
JBP
Journées
de Biologie
Praticienne



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

SAMEDI 7 DÉCEMBRE

SÉANCE DPC

SÉANCE DPC

PATHOLOGIES HÉPATIQUES : APPORT DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

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

Renseignements : Valérie Fenet – Tél. : 06 33 82 61 29
editions-orion@orange.fr – www.revuebiologiemedicale.fr

Sous les auspices de :



cobas[®] pro integrated solutions

Simplicity meets Excellence^{}*



**Optimisez
votre temps**



**Tirez le meilleur
parti de votre
espace**



**Simplifiez
votre quotidien**



**Accédez
aux dernières
innovations**

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

www.cobas.fr