



Grossesses & pathologies

- Pré-éclampsie : place de la biologie
 - Les infections à CMV
 - Le point sur le diabète gestationnel
-
- Interférence de la biotine : actualité
 - La FVR : épidémie à Mayotte
 - Bourse : bousculée par le Covid-19

MOLECULAR
DIAGNOSTIC BACTERIA
VIRUSES

ANTIBIOTIC RESISTANCE PARASITES



Nous avons le plaisir de vous inviter à notre Symposium Intégré à l'ECCMID 2020 :

Improving clinical value through innovative molecular diagnostics

Quand : Dimanche 19 Avril 2020, 16h15 - 18h15

Où : Hall K, Paris Convention Centre, Porte de Versailles

30th **ECCMID** EUROPEAN CONGRESS OF
CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES

Paris, France
18 – 21 April 2020

OPENING REMARKS *Sohvi Hörkkö, Polona Maver Vodigar*

Novel molecular approach for the detection of carbapenemases producing germs

Vittorio Sambri, MD, PhD, Associate Professor, University of Bologna, Italy

Comparison study of two qualitative assays in the detection of carbapenemase resistance markers

Shova Shorna, Associate Practitioner, BVSc, MSc, MIBMS, Nottingham University Hospital, UK

Contribution of molecular biology to the diagnosis of stool parasitosis

Alexis Valentin, Professor, MD, PhD, University Hospital of Toulouse, France

Molecular methods for the diagnosis of meningitis and encephalitis

Mark Wilks, Barts Health Trust and Queen Mary University of London, UK

**Diagnostic accuracy of a non-invasive test for the detection of *Helicobacter pylori*
and resistance to clarithromycin in stool by Real-Time PCR**

Maxime Pichon, MD, PhD, University Hospital of Poitiers, France

Q&A, CLOSING REMARKS *Sohvi Hörkkö, Polona Maver Vodigar*

CHAIR:

Sohvi Hörkkö,

MD, PhD, MBA, University of Oulu, Finland

ESCMID-APPOINTED CHAIR:

Polona Maver Vodigar,

University of Ljubljana, Slovenia

MOBIDIAG

Mobidiag Ltd.
sales@mobidiag.com
+358 10 5050 770
www.mobidiag.com

**MOBIDIAG
STAND 126**

S'appuyer sur cette crise sanitaire sans précédent pour mieux anticiper les prochaines



© SDB / C. Bernal

Au moment où j'écris ces lignes, l'heure est loin d'être encore au bilan. Nous savons déjà qu'il nous faudra apprendre de cette crise sanitaire sans précédent pour mieux nous préparer aux prochaines. Or les années à venir nous en réservent probablement d'autres, encore plus graves.

À l'heure actuelle, tous les biologistes médicaux et leurs équipes sont engagés dans une lutte contre ce virus. Les laboratoires de ville étant engagés dans la bataille mi-mars, quand la prise en charge des patients a débordé de l'hôpital.

À l'heure de cet engagement, aux côtés des autres professionnels de santé, nous pouvons nourrir des regrets à l'encontre de nos « élites », politiques ou hauts fonctionnaires, qui ont écrit, discuté et voté la loi 2013 sur la biologie médicale... sans vraiment terminer le travail.

En 2010, avec l'aide déterminante du Syndicat des biologistes, la profession s'est battue devant la Cour de justice européenne pour que la biologie médicale soit reconnue comme une profession médicale à part entière. Et nous avons gagné... sauf qu'aujourd'hui nous ne sommes toujours pas entrés comme tels dans le Code de santé publique.

Nous en mesurons avec désespoir les conséquences majeures : pas cités, pas aidés, pas protégés. Nous avons en effet été systématiquement oubliés des services du ministère chargés de préparer les textes de consignes de mise à disposition des masques chirurgicaux, FFP2, etc. Pourtant, ils savent nous solliciter, comme ce fut le cas lorsque j'ai été appelé en urgence pour participer à la rédaction et à la mise en place de l'arrêté de nomenclature pour la prise en charge du Covid-19, et de la circulaire de prise en charge des patients par les laboratoires de ville.

Seule « consolation », nous avons toutefois demandé et obtenu, lors de la signature de l'accord de maîtrise des dépenses de biologie pour les 3 ans à venir, un décalage de son application par Nicolas Revel en cas de chute de nos activités.

Mais ceci est bien peu de chose face à la situation que nous devons affronter. Mes préoccupations vont d'abord vers nos personnels, mes confrères pour qui le dévouement est l'essence de nos métiers. Comme les autres professionnels médicaux, nous sommes au service des patients, de tous ceux qui ont besoin de notre spécialité médicale. Nous pensons aussi bien sûr à tous les Français qui auront du mal à se relever de cette épidémie.

Apprendre de nos erreurs, préparer le pire, voilà ce que nous devons faire sans attendre, dès que cet épisode aura été surmonté. Il faudra le faire tous ensemble, pas seulement les politiques et les fonctionnaires de leurs côtés. Nous aurons ainsi plus de solutions concrètes et adaptées à mettre en œuvre.

D^r François Blanchecotte
Président du SDB

UN-Series et infections urinaires



Meditape | Leucocytes et nitrites

- Screening des infections urogénitales
- Bandelettes pour lecture manuelle, semi-automatisée (sur système UC-1000) ou automatisée (sur système UC-3500)



UF-4000/5000 | Quantification par fluorocytométrie en flux

- Quantification des leucocytes par marquage spécifique
- Quantification précise des bactéries à partir de 0,5 µm
- Orientation Gram Positif/Négatif pour les bactéries
- Analyse totalement standardisée (pas de dilutions, pas de quantification technicien-dépendant, ...)



U-WAM | Gestion intelligente des données

- Exclusion des échantillons négatifs en moins d'1 minute
- Orientation du diagnostic d'infection urinaire en moins d'1 minute
- Standardisation du workflow du laboratoire pour une meilleure prise en charge des échantillons positifs

Documenter pour mieux cibler

Pour plus d'informations, consultez le site :
www.art-of-particles.com



SOMMAIRE

#7 JANVIER - FÉVRIER - MARS 2020

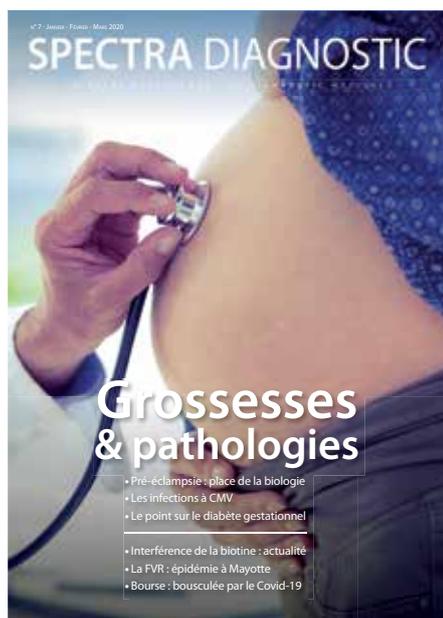


Photo : © Shutterstock

ABONNEMENTS

Page 37

NOTES AUX AUTEURS

Page 4

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
S'appuyer sur cette crise sanitaire sans précédent pour mieux anticiper les prochaines
FRANÇOIS BLANCHECOTTE

04 — ACTUALITÉS

05 — Vie des sociétés

19 — Profession

31 — Sciences

42 — BOURSE & BIOTECHS
Quand un virus bouscule la bourse
GERMAIN CASSOU, YASSIN TACHIKART, ANDREA AUFIERO, ARSIA AMIR-ASLANI

45 — MISE À JOUR DES CONNAISSANCES
Place de la biologie dans le dépistage et la prédiction de la pré-éclampsie au cours de la grossesse
CAROLE EMILE, CORINNE SAULT

50 — MISE À JOUR DES CONNAISSANCES
Infections materno-fœtales à cytomégalovirus (CMV)
CAROLE EMILE, XAVIER NAUDOT

55 — MISE À JOUR DES CONNAISSANCES
Le point sur le diabète gestationnel
CAROLE EMILE

58 — LABORATOIRE PRATIQUE
La prise de Biotine :
une interférence d'actualité peu ordinaire
MARIE-LIESSE PIKETTY, SÉVERINE BRABANT, DOMINIQUE PRIÉ

65 — MISE À JOUR DES CONNAISSANCES
La fièvre de la vallée du Rift,
à propos d'une épidémie à Mayotte
PATRICE BOUREE, CHRISTELLE VAULOUP, SOPHIE OLIVIER

72 — INNOVATIONS

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

Coronavirus : la course infernale des biologistes et des industriels du diagnostic *in vitro*

Même si le dépistage massif n'est pas (encore ?) à l'ordre du jour en France, il est déjà anticipé par les laboratoires et par leurs fournisseurs.

Les tests nécessaires à la détection du coronavirus ont dans un premier temps été effectués avec les réactifs de l'Institut Pasteur, et restreint aux hôpitaux publics concernés et correctement équipés. Samedi 7 mars, un nouvel arrêté a autorisé les laboratoires de ville à effectuer les prélèvements nasopharyngés nécessaires pour le dépistage du Covid-19, à condition de manipuler ces échantillons respiratoires dans un laboratoire LSB2, certifié PSM2. Cette autorisation, rajoutée aux arrivées massives attendues dans les hôpitaux, a encouragé les industriels du diagnostic *in vitro* à innover pour proposer de nouveaux tests et des capacités de production nouvelles. Chronique d'une course infernale.

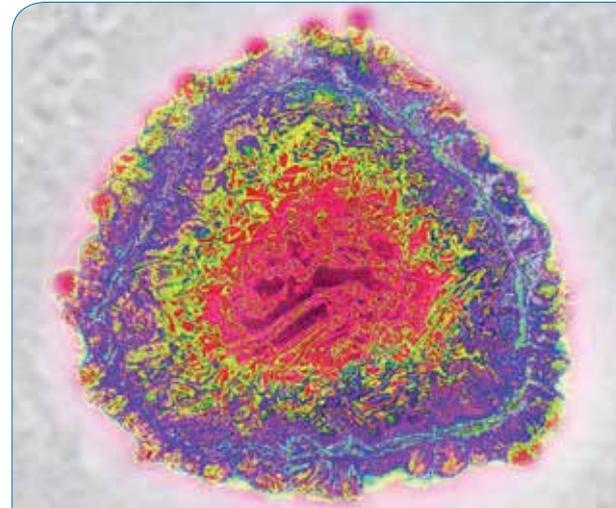
Novacyt, le premier marquage CE

Dès le 14 février, Primerdesign, filiale de Novacyt, lançait la version marquée CE de son test nCoV. Ce test moléculaire avait été proposé dès le 31 janvier en usage réservé à la recherche (*Research Use Only*, RUO). Cette rapidité de réponse lui a valu une forte valorisation boursière puisque les commandes sont très vite arrivées, en provenance d'Asie, des USA ou encore du Royaume-Uni, avant même la version destinée aux laboratoires cliniques.

Le test nCoV de Primerdesign a été conçu pour détecter uniquement la souche 2019 du virus, ce qui, selon la société, le différencie d'un certain nombre de tests concurrents distribués à cette date, qui étaient moins spécifiques et pouvaient réagir à d'autres virus apparentés. Le test Primerdesign peut générer un résultat en moins de deux heures. Sa stabilité à température ambiante élimine la problématique de la chaîne du froid dans les climats tropicaux, améliore son efficacité et réduit les coûts de transport. Le test est adaptable à plusieurs plateformes de tests moléculaires, y compris l'instrument Genesig® q16 et q32 de Primerdesign, et peut donc être utilisé dans de petits et grands laboratoires, voire en POC si nécessaire. En France, le test est distribué par Atothis et Servibio.

Afin de faire face à la demande massive et mondiale que Novacyt a reçu, la société a acquis rapidement de grandes quantités de matières premières et a accru considérablement sa capacité de production par l'intermédiaire d'un sous-traitant en Europe continentale. La combinaison des deux capacités de production devrait permettre de fabriquer jusqu'à 2 millions de tests Covid-19 par mois, multipliant ainsi la capacité de production initiale par 10. En date du 13 mars, Primerdesign a vendu et enregistré un montant de commandes de tests Covid-19, marqués CE ou destinés à la recherche, supérieur à 4,3 millions d'euros, dont la commande du *Public Health England*, agence gouvernementale du Royaume-Uni. Ce montant représente environ huit mois de chiffre d'affaires de la division en temps normal.

© Cavallini James / BSIP / AFP



Coronavirus visualisé au microscope électronique.

Eurobio, un marquage CE multiplexe

Le 18 février, Eurobio Scientific est le premier à recevoir le marquage CE pour un test PCR multiplexe en temps réel : le panel AllPlex™ Coronavirus. En effet, la société francilienne, ex-DiaxonHit, est le distributeur français exclusif du test développé et fabriqué en quelques semaines par le groupe coréen Seegene, son partenaire depuis plus de dix ans.

Le 3 mars, ayant reçu l'aval de l'ANSM après évaluation par le CNR, le groupe a débuté la commercialisation de son panel, exclusivement en France. Comme le précise la société, « le développement rapide de ce test et son marquage CE ont été rendus possibles du fait de la présence de nombreux malades positifs en Corée du Sud, où est localisé le siège de Seegene. La validation du CNR se base sur des séries d'évaluations pratiques sur de vrais extraits d'échantillons scientifiques, prélevés sur des patients malades. »

Certains clients équipés de la plateforme Seegene ont déjà passé commandes pour ce nouveau test, déjà utilisé en Corée et en Italie. Il permet la détection et la différenciation simultanée dans un seul puits de PCR, en moins de deux heures, de 2 gènes d'identification du Covid-19. Ainsi, la technologie multiplexe détecte simultanément plus de 20 pathogènes respiratoires et différents génotypes de virus (grippe, coronavirus, VRS).

En parallèle, Eurobio Scientific a lancé son propre test EBX Coronavirus en RUO. Ce test PCR en temps réel multiplexé, pour la détection du virus SARS COV2, est directement utilisable sur tout instrument ouvert, y compris les systèmes portatifs. Il permet la détection en 1h15 des 3 gènes d'identification du virus tel que recommandé par l'OMS. La société, qui prépare le marquage CE, précise que « l'instruction du dossier dépend notamment de l'accès à un matériel biologique pour le moment rare en France et prendra le temps nécessaire ». La société a également établi un plan d'organisation et de production pour faire face à la future demande massive. Ce test peut

Coronavirus : la course infernale des biologistes et des industriels du diagnostic *in vitro* (suite)

être distribué aux laboratoires à l'échelle mondiale, puisqu'il est fonctionnel sur tous les instruments ouverts, en particulier les T-COR 8™ distribués en exclusivité par Eurobio Scientific en France et conçus pour les applications d'urgences, en test unitaire réalisé patient par patient, ou en POC.

ELITech Group, une autre collaboration coréenne

Le 3 mars, ELITechGroup annonçait la sortie du kit Gene-Finder™ Covid-19 Plus RealAmp développé par la société coréenne Osang Healthcare. Le kit, certifié CE-IVD, détecte le SRAS-CoV-2 sur tous les principaux appareils de PCR ainsi que sur la plateforme ELITe InGenius®. Il y complètera le menu des 37 tests de maladies infectieuses certifiés CE-IVD déjà disponibles sur cet analyseur.

Le kit détecte le gène RdRP, le gène E et le gène N, en parfaite conformité avec les directives de l'OMS. Le contrôle interne endogène permet de confirmer la qualité de l'échantillon extrait. M. Roberto Meda, vice-président de MDx ELITechGroup, et M. Sam Cho, vice-président exécutif, directeur du marketing d'Osang Healthcare se sont dit ravis de proposer la première solution «Sample-to-Result» pour la détection du virus du SRAS-CoV-2. La disponibilité rapide d'une telle solution a, là-aussi, été rendue possible grâce à la collaboration entre le groupe ELITech et la société coréenne. Osang Healthcare est un fabricant de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* dans les domaines de la biochimie, de l'immuno-analyse et des diagnostics moléculaires, qui distribue ses produits dans plus de 100 pays depuis plus de 23 ans.

bioMérieux, 3 tests dont 2 automatisés

Le 11 mars, le français bioMérieux a annoncé le lancement à venir de 3 tests visant le Covid-19, déjà cliniquement validés et au marquage CE imminent. Si le premier vise les laboratoires hospitaliers et la recherche, les deux autres sont dédiés à l'utilisation à haut débit, dans les laboratoires de ville notamment. Le test PCR en temps réel Argene SARS-CoV-2 R-Gene®, validé par le CNR sur prélèvement respiratoire, permet de tester une centaine de patients à la fois, dans tout laboratoire équipé de technique PCR et fournit un résultat en 3 ou 4 heures. Il devrait bénéficier rapidement d'un marquage CE et d'une autorisation d'utilisation en urgence auprès de la FDA américaine.



bioMérieux inclura le SARS-CoV-2 à son outil de diagnostic automatisé FilmArray au second trimestre 2020

Produit à Verniolle dans l'Ariège, il sera vendu dans plus de 160 pays. Selon bioMérieux, l'une des forces de ce test réside dans sa fiabilité en cas de mutation du virus, comme l'a expliqué Mark Miller, médecin et directeur exécutif des affaires médicales du groupe, à la revue Challenges : « Ce test a pour avantage d'assurer un diagnostic fiable du SARS-CoV-2, dans sa forme actuelle mais aussi en cas d'éventuelles mutations. »

D'autre part, un nouveau test totalement automatisé utilisant la technologie Biofire® Filmarray® a été développé avec le Département de la Défense américain. Utilisable pour le diagnostic individuel d'un patient en urgence, il offre un résultat en 1 heure. Détectant spécifiquement le SARS-CoV-2, il est destiné aux plateformes Filmarray® 2.0 et Filmarray® Torch (Photo 1), toutes deux marquées CE. Ce test a reçu l'autorisation d'utilisation en urgence de la FDA, et est en préparation du marquage CE sur ce second trimestre.

Enfin, bioMérieux va sortir une version « RP2.1 », soit une version étendue de son « panel respiratoire 2 Biofire® Filmarray® », intégrant le SARS-CoV-2 en plus des 21 pathogènes les plus fréquemment responsables d'infections respiratoires qu'il permet déjà de détecter, en environ 45 minutes. Ce panel sera également disponible sur les deux mêmes plateformes après réception des autorisations réglementaires, probablement au 3^e trimestre 2020.

Là encore, ces 3 tests seront produits sur des sites (France et USA) bénéficiant de l'expertise nécessaire à la fabrication à l'échelle industrielle.

Roche, un test à haut débit

Le 13 mars, Roche annonçait simultanément que son test cobas® SARS-CoV-2 était marqué CE et disponible en Europe, et qu'il avait reçu une autorisation d'utilisation d'urgence auprès de la FDA. Ce test est destiné à la détection qualitative du SRAS-CoV-2 dans des écouvillons nasopharyngés et oropharyngés pour les hôpitaux ou laboratoires de référence équipés des systèmes automatisés cobas® 6800 ou 8800 de la société suisse.

« La mise à disposition de tests de qualité et à fort volume nous permettra de répondre efficacement à ce que l'OMS a qualifié de pandémie », déclarait Thomas Schinecker, PDG de Roche Diagnostics. Les systèmes entièrement automatisés cobas 6800/8800, répandus dans les laboratoires de ville, fournissent des résultats en 3h30 et à un débit élevé : jusqu'à 96 résultats en trois heures ; soit de 1440 résultats à plus de 4000 résultats par 24 heures selon l'automate utilisé. Le test peut être exécuté simultanément à d'autres fournis par la société. « Notre base installée est de 695 machines pour Cobas 6800 et de 132 pour Cobas 8800 », détaillait un porte-parole de Roche Diagnostics aux Echos. Après autorisation, Roche prévoit de diffuser des millions de tests chaque mois, et s'engage à fournir autant de tests que possible, en allant jusqu'aux limites de sa capacité de production. Comportant un contrôle négatif, un contrôle positif et un contrôle interne, le test cobas SARS-CoV-2 est un test à double cible à puits unique, qui comprend à la fois la détection spécifique de SARS-CoV-2 et de pan-sarbecovirus, soit la famille des sarbecovirus qui comprend le SARS-CoV-2.

La société précise que « les résultats négatifs n'excluent pas l'infection par le CoV-2-SARS et ne doivent pas être utilisés

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



Retrouvez-nous en 2020 !

- Biomed-J, 5-6 mars, Paris
- Congrès de la SFH, 1-3 avril, Paris
- Journées Francophones de Biologie Médicale, 14-16 octobre, Rennes
- Journées de l'Innovation en Biologie, 5-6 novembre, Paris
- Journées de Biologie Praticienne, 4-5 décembre, Paris

sebia
www.sebia.com

Coronavirus : la course infernale des biologistes et des industriels du diagnostic *in vitro* (suite)

comme seule base pour les décisions de prise en charge des patients. » Ils doivent être combinés à la clinique, aux antécédents du patient et aux informations épidémiologiques.

Hologic mise sur l'automatisation

Le 17 mars, Hologic annonçait que le test SARS-CoV-2 de l'Institut Pasteur a été adapté par le laboratoire du CNR de Lyon pour être totalement automatisé sur son système Panther Fusion®. Ces tests aujourd'hui réalisés en routine dans les CHU de Lyon et Toulouse permettent de répondre aux besoins croissants liés à l'épidémie. Le test a également reçu l'autorisation d'utilisation d'urgence de la FDA aux USA, où la société vient d'installer son 1000^e appareil. Les résultats sont délivrés en 2h30.

Selon Antoine Bara, directeur général de Hologic France, « la fonctionnalité Open Access a été spécialement conçue pour offrir toute la souplesse nécessaire aux centres experts afin d'automatiser leurs propres tests et de faire face efficacement aux menaces émergentes le plus rapidement possible, tout en continuant de répondre aux autres besoins diagnostiques, la machine pouvant réaliser simultanément plusieurs types de tests ». Il existe en France plus de 50 systèmes Panther® déjà installés, parmi lesquels 8 CHU équipés en Panther Fusion®. Le système Panther® peut traiter jusqu'à 320 échantillons en 8 heures, pour le diagnostic de nombreux agents pathogènes : VIH, VHC, VHB, HPV, ainsi qu'une large gamme de virus respiratoires et de bactéries responsables d'infections sexuellement transmissibles.

Des innovations de par le monde

De nombreuses sociétés de biotechnologies et instituts de recherche tout autour du globe cherchent à se faire une place dans cette course au test de dépistage ; en voici quelques exemples.

La société Abbott a lancé son propre test, actuellement réservé aux marchés américains où il a également reçu l'autorisation d'utilisation en urgence. La société a immédiatement expédié 150 000 tests aux laboratoires équipés de son système m2000™ Real Time, et a augmenté ses capacités de production pour atteindre une capacité d'un million de tests par semaine. 175 laboratoires à travers le pays sont équipés de ce système.

La société californienne Cepheid a obtenu l'autorisation américaine d'utilisation en urgence, et en priorité dans les hôpitaux, pour un nouveau test délivrant des résultats en 45 minutes. La société Eurofins, en plus des États-Unis et de l'Allemagne, propose désormais des tests de détection du SRAS-CoV-2 en

France, en Espagne et au Brésil, les Pays-Bas devant commencer le traitement des échantillons sous peu. La capacité mondiale créée est actuellement d'environ 10.000 tests par jour répartis à peu près également entre l'Europe et l'Amérique.

L'université d'Oxford a mis au point un test rapide : le prélèvement nasal est réparti en trois flacons où ils réagissent directement avec le réactif de détection de l'ARN viral. Après 30 minutes, si deux flacons passent du rose au jaune (le 3^e flacon servant de témoin), le test est positif (Photo 2).

Nécessitant peu de matériel technologique, si ce n'est un bloc chauffant pour maintenir l'ARN à température, ce test peut être particulièrement utile dans les régions rurales ou les centres de soins montés en urgence. ■

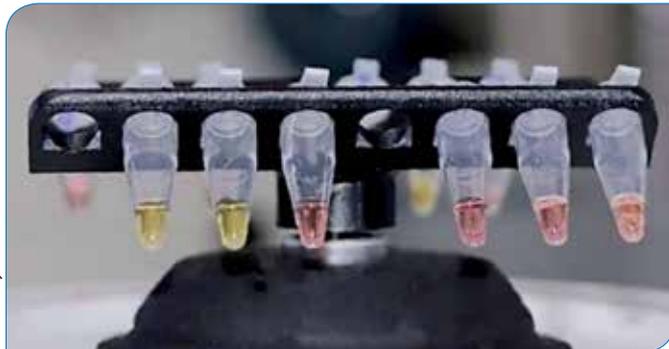
Autres réactifs marqué CE et distribué en France (au 19 mars 2020) (1)

- Standard M nCoV Real-Time Detection kit (SD Biosensor via Orgentec)
- Viasure SARS-CoV-2 Real Time PCR Detection (Certest via Orgentec)
- Viasure SARS-CoV-2 S gene (Certest via BD (1 cible))
- VitaPCR SARS-CoV-2 Assay (Credo Biomedical/Trentron Biomedical via Biosynex (1 cible))
- Presto 2019-nCoV Direct qPCR kit (AAZ)
- Virella SARS-CoV-2 seqc real time RT-PCR kit (Gerbion via AAZ (1 cible))
- Novel Coronavirus (2019-nCoV) Nucleic acid diagnostic kit (PCR Fluorescence probing) (Sansure Biotech via BlueDNACompanion)
- AmoyDx Novel Coronavirus (2019-nCoV) Detection kit (Amoy Diagnostics via BlueDNACompanion)
- Novel Coronavirus (2019-nCoV) Nucleic acid detection kit (Fluorescence PCR method) (Suzhou Tianlong Biotechnology via ABL)
- Bosphore Novel Coronavirus (2019-nCoV) Detection kit v2 (1 mastermix) (Anatolia Geneworks via LaunchDiagnostics)
- Bosphore Novel Coronavirus (2019-nCoV) Detection kit (2 mastermix) (Anatolia Geneworks via LaunchDiagnostics)
- Vitassay qPCR SARS-CoV-2 (Vitassay Healthcare via Servibio)
- Mutaplex Coronavirus real time PCR kit (Immundiagnostik via Servibio (1 cible))

(1) Ministère des solidarités et de la santé

<https://solidarites-sante.gouv.fr>

- Abbott - www.abbott.com
- ABL S.A. - www.ablsa.com
- BD, Becton Dickinson - www.bd.com/fr-fr
- bioMérieux - www.biomerieux.fr
- Biosynex - www.biosynex.com
- BlueDNACompanion - www.bluednacompanion.fr
- Cepheid - www.cepheid.com
- ELITech Group - www.elitechgroup.com/france
- Eurobio Scientific - www.eurobio.fr
- Eurofins - www.eurofins.fr
- Hologic - www.hologic.com
- LaunchDiagnostics - www.launchdiagnostics.com/francais
- Novacyt - <https://novacyt.com/fr/>
- Orgentec - www.orgentec.fr
- Roche Diagnostics - www.roche-diagnostics.fr
- Servibio - www.servibio.com
- Université d'Oxford - www.ox.ac.uk/coronavirus-research



Le test de l'Université d'Oxford : un résultat visible à l'œil nu

SOLUTIONS ÉVOLUTIVES PANTHER

Consolidez dès aujourd'hui votre activité en biologie moléculaire, grâce à une plateforme offrant flexibilité et croissance pour demain.



PANTHER®



AJOUTEZ **FUSION**



AJOUTEZ **PLUS**



AJOUTEZ **LINK**



AJOUTEZ **TRAX***

Solutions personnalisées : ce dont vous avez besoin, quand vous en avez besoin. Tout commence avec le système Panther®, la base des solutions évolutives Panther®. Une fois cette base installée, vous pouvez personnaliser votre activité de biologie moléculaire en faisant votre choix parmi un vaste menu de tests et d'instruments complémentaires.

MENU DES TESTS

HIV-1 Quant Dx
HCV Quant Dx
HBV Quant
CMV*
HPV
HPV 16 18/45 Genotype
Zika Virus

CT
NG
COMBO 2 pour CT/NG
Trichomonas vaginalis
Mycoplasma genitalium
HSV 1 & 2
Panel Vaginose bactérienne
Panel Candidose vaginale et T. Vaginalis

Grippe A/B/RSV
AdV/hMPV/RV
Paraflu
Bordetella
MRSA
GBS
4 panels gastro-entériques*
Open Access

*En cours de développement

Diagnostic Solutions | Hologic.fr | france@hologic.com

ADS-02819-FRA-FR Rev 001 2019 Hologic, Inc. Le Panther est un système intégré destiné à la réalisation d'analyses de biologie moléculaire • Lire attentivement les instructions figurant dans les manuels d'utilisation • Fabricant : Hologic Inc. Tous droits réservés. Les caractéristiques sont sujettes à modification sans préavis. Hologic, Panther, Panther Fusion, Panther Link, Panther Plus, Panther Trax et les logos associés sont des marques de commerce ou marques déposées d'Hologic, Inc. et/ou de ses filiales aux Etats-Unis et/ou dans d'autres pays. Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leurs détenteurs respectifs. Ces informations sont à l'intention des professionnels de santé, et ne sont pas à interpréter comme une sollicitation ou promotion d'un produit dans les pays où ces activités sont interdites. La documentation d'Hologic étant distribuée par le biais de sites Web, d'eBroadcasts et de salons professionnels, il n'est pas toujours possible de contrôler sa diffusion. Pour obtenir des informations spécifiques sur les produits disponibles à la vente dans un pays particulier, veuillez contacter un représentant Hologic local ou écrire à france@hologic.com.



DÉVELOPPEZ-VOUS AVEC
PANTHER®

Thermo Fisher Scientific acquiert Qiagen

Thermo Fisher Scientific Inc. et Qiagen NV, l'un des principaux fournisseurs mondiaux de diagnostics moléculaires et de technologies de préparation d'échantillons, ont approuvé la proposition du premier d'acquérir le second pour 39 € par action, soit 23 % de plus que le prix de l'action de Qiagen la veille de l'accord (2 mars 2020). Ceci valorise la société néerlandaise à environ 11,5 milliards de dollars, dont 1,4 milliard de dollars de dette nette.

Employant environ 5 100 personnes sur 35 sites dans plus de 25 pays, Qiagen a généré en 2019 un chiffre d'affaires de 1,53 milliard de dollars. Selon Thierry Bernard, DG intérimaire de la société néerlandaise, vice-président senior et responsable du secteur d'activité des diagnostics moléculaires, cette étape « est conçue pour apporter une valeur monétaire importante à nos actionnaires, tout en nous permettant d'accélérer l'expansion de nos solutions ».

Thermo Fisher Scientific Inc. compte plus de 75 000 employés pour une combinaison variée de technologies, de commodité d'achat et de services pharmaceutiques grâce à ses marques leaders du secteur, notamment Thermo Scientific, Applied Biosystems, Invitrogen, Fisher Scientific, Unity Lab Services et Patheon.

Les 4 avantages majeurs de cette fusion

1/ Elargir leur offre commune en diagnostics spécialisés : Thermo Fisher, reconnu pour ses diagnostics spécialisés - allergie, auto-immunité, transplantation, oncologie clinique - s'adjoint ainsi l'expertise de Qiagen dans le dia-

gnostic moléculaire, notamment sur les tests de dépistage des maladies infectieuses.

2/ Compléter leurs offres de pointe en sciences de la vie : pour les chercheurs, les technologies innovantes de Qiagen en matière de préparation d'échantillons, de tests et de bio-informatique sont complémentaires de celles de Thermo Fisher en matière d'analyse génétique et de biosciences.

3/ Elargir la portée commerciale et géographique de leurs offres : Thermo Fisher pourra tirer parti de sa vaste portée commerciale, notamment grâce à la clientèle Fisher Scientific et de ses plates-formes de commerce électronique complètes, pour offrir à ses clients le large portefeuille de produits de Qiagen. Pour ce dernier, c'est l'occasion de davantage investir les marchés émergents et à forte croissance sur lesquels Thermo Fisher est bien implanté.

4/ Offrir des avantages financiers : la transaction devrait être immédiatement rentable en termes d'actions. Thermo Fisher s'attend à réaliser des synergies totales de 200 millions de dollars d'ici la troisième année suivant la clôture, dont 150 millions de dollars de synergies de coûts et 50 millions de dollars de bénéfice d'exploitation ajusté grâce aux synergies de revenus.

• Qiagen N.V. - www.qiagen.com

• Thermo Fisher Scientific Inc. - www.thermofisher.com

BYG Informatique et InfoPartner (Partner4Lab) fusionnent



Cyril VERHILLE, CEO

Le 28 Février, Byg Informatique a annoncé l'acquisition de l'ensemble des activités de la société InfoPartner (Partner4Lab). Partner4lab, éditeur de logiciels situé à Nancy, est spécialisé dans les domaines de l'épidémiologie, de l'hygiène et plus globalement de solutions Middleware permettant le pilotage de l'activité bactériologique des laboratoires de biologie médicale.

« Cette acquisition est parfaitement en ligne avec notre objectif de proposer à nos partenaires et clients des solutions globales permettant d'améliorer la production, la qualité et le pilotage de l'activité de leurs laboratoires. Partner4lab a une expertise et une base installée importante en bactériologie, épidémiologie et hygiène au travers des suites logiciels Infectio et Pilot4lab. Ces activités sont parfaitement complémentaires de celles de BYG. Par ailleurs, notre ADN

et notre positionnement stratégique sont identiques : une indépendance qui n'exclue pas le partenariat. Le groupe compte aujourd'hui plus de 65 collaborateurs et constitue le 1er groupe européen dans son domaine. Nous avons un rôle à jouer pour accompagner nos clients dans l'évolution de leur métier et l'acquisition de partner4lab renforce cette position » a expliqué Cyril Verhille, CEO de BYG Informatique et de partner4lab.

« L'acquisition de partner4lab par BYG est exactement ce que nous souhaitons : pouvoir donner une nouvelle dimension à partner4lab en intégrant une entreprise capable de valoriser son profond savoir-faire en bactériologie et en épidémiologie. BYG est une entreprise à taille humaine tournée vers la satisfaction de ses clients et ayant une forte capacité d'innovation. La perspective d'unifier nos forces est très excitante pour les équipes » explique Thierry Alliotte, président d'IHS Project et ancien président de partner4lab.

• Byg Informatique - <http://byg-info.com/>

• Partner4lab - <https://partner4lab.com>

VIE DES SOCIÉTÉS

A Montpellier, Horiba Medical s'associe et s'agrandit

La société montpelliéraine Horiba Medical a initié depuis le début de l'année un partenariat de proximité avec le CHU de la ville puis un rachat de terrain pour agrandir son site.

Horiba Medical et le CHU de Montpellier ont signé un contrat pour répondre localement aux besoins de la société en échantillons biologiques pour la validation et le développement de solutions et analyseurs de diagnostic *in vitro*.

Le CRB de ce CHU mettra à disposition de la société des échantillons biologiques issus des biobanques des laboratoires d'hématologie et de biochimie. Cette collecte sera assurée par les thématiques du CRB.

L'accès à ces collections est réglementé par ce contrat, qui permettra au CHU de soutenir et de développer sa mission de mise à disposition de ressources biologiques nécessaires aux chercheurs et aux sociétés du diagnostic de la Région Occitanie.

C'est avec l'aide du Réseau Biobanques LR Occitanie, la forte implication de la direction de la recherche et innovation du CHU et des laboratoires d'hématologie et de biochimie que ce contrat a été rendu possible. Ce partenariat ambitieux basé sur une collaboration entre structures publiques et privées contribuera au développement industriel de la Région Occitanie.

Un site agrandi à 8 hectares

Horiba Medical, branche médicale du groupe japonais Horiba, vient également d'acquérir un terrain de 1 hectare mitoyen à son site, sur le Parc Euromédecine de Montpellier, dans la perspective du développement de projets en cours. Cet acte représente un signe fort de la confiance de la société mère, actionnaire à 100 % de Horiba Medical.

Le groupe a ainsi souhaité préserver l'unité géographique stratégique de sa filiale, une caractéristique et une force de l'entreprise. Elle bénéficie en effet d'un outil industriel puissant



conçu pour que sa flexibilité lui permette de répondre très rapidement, tant à la demande du marché qu'aux besoins de ses partenaires industriels. Les implantations Horiba Medical reflètent cette souplesse : centre d'innovation et de développement, direction commerciale, direction marketing, mais aussi direction générale sont implantés sur le même site que les centres de production.

« Cette acquisition permettra l'extension de nos capacités industrielles et logistiques en prévision de notre croissance », a annoncé le Docteur Jai Hakhu, actuel Chairman & Président de Horiba ABX SAS. Ajouté aux 7 hectares actuels, le nouveau site de Horiba Medical constitue une structure harmonieuse et des conditions industrielles et logistiques optimisées dans le parc Euromédecine de Montpellier.

Horiba Medical – www.horiba.com/fr/medical

GeT, partenariat entre Greiner Bio-One et Sil-LAB Innovations

Les tubes pré-code barrés et la Solution GeT proposés par Greiner Bio-One sont maintenant connectés à l'application dédiée de Sil-LAB Innovation.

Grâce à la mise en place de ce partenariat, tous les dossiers pré-enregistrés au domicile du patient peuvent être directement intégrés dans le LIS du laboratoire, et cela, avant même leur arrivée au sein de ce laboratoire.

L'utilisation de cette application associée à celle des tubes pré-code barrés, permet de sécuriser, optimiser et garantir la traçabilité du prélèvement effectué à l'extérieur du laboratoire.

Greiner Bio-One a fait de l'innovation l'une de ses priorités permettant ainsi le développement de solutions répondant aux attentes des laboratoires en termes de productivité opérationnelle, de qualité, de satisfaction et d'accompagnement au développement.

Les tubes pré-code barrés connectés de Greiner Bio-One s'inscrivent dans l'évolution de la biologie d'aujourd'hui et de demain.

- Greiner Bio-One SAS - www.gbo.com
- Sil-LAB Innovation - www.sil-lab-innovations.com



Dedalus déploie sa stratégie D-Four pour devenir le leader européen de l'informatique de santé

Mais D-Four, qu'est-ce que c'est? Cette approche D-Four consiste à faire progresser de façon innovante l'ensemble des processus des établissements de santé. Au programme : partage d'informations médicales de précision, une méthodologie ouverte, une architecture basée sur les micro-services et les dernières technologies et normes internationales d'échanges, le tout, soutenu par un nouveau portefeuille de solutions, dédiées à chaque discipline de santé. La méthodologie D-Four permet la définition rigoureuse de scénarios cliniques et d'interopérabilité, permettant d'intégrer facilement de nouveaux composants, qui apportent des fonctionnalités supplémentaires à la solution Dedalus existante, sans interruption avec la solution précédemment en place. Celle-ci peut donc tout à fait continuer à fonctionner en parallèle.

De cette façon, les professionnels de la santé peuvent se concentrer sur l'utilisation des nouvelles fonctionnalités tout en restant dans leur processus habituel. En insérant progressivement plus de composants, la solution entière sera complètement innovante, évitant les interruptions et les difficultés liées au remplacement (migrations complexes, manque de données, interruptions, ...). Plutôt qu'un changement en Big Bang, « c'est une approche beaucoup plus en douceur que Dedalus prône ». Contrairement aux applications « monolithiques », pour lesquelles une modification ou une mise à jour génère des activités très coûteuses et très impactantes, D-four surmonte ces limitations grâce à son approche fonctionnelle « délimitée ». Cela permet la création de composants sous la forme de modules où chacun fonctionne indépendamment.

Dedalus – www.dedalus-france.fr

Efficacité anti-tumorale *in vivo* des CAR-T anti-HLA-G d'Invectys

Invectys a annoncé des résultats *in vivo* positifs pour ses cellules CAR-T anti-HLA-G. La société a identifié la molécule HLA-G comme étant une cible tumorale à fort potentiel, dans les tumeurs solides en particulier. Elle est principalement impliquée dans la grossesse, prévenant la destruction du fœtus par le système immunitaire de la mère.

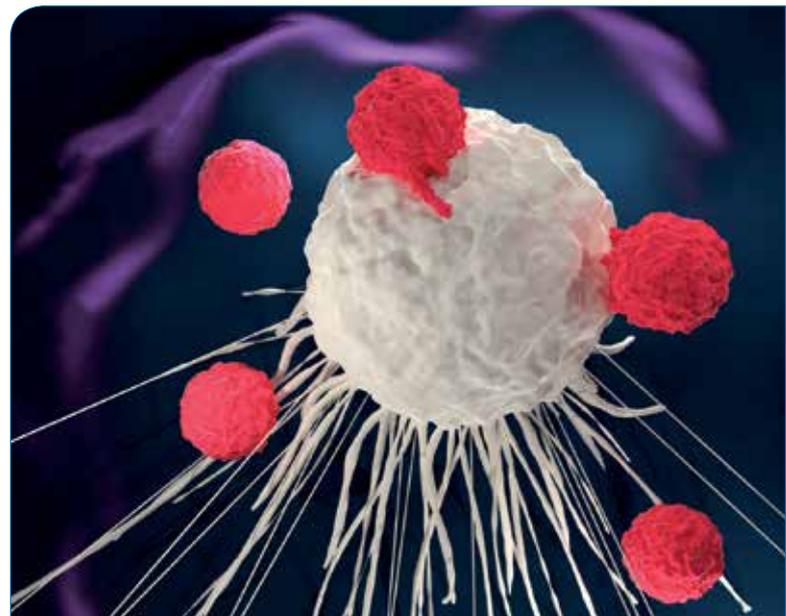
HLA-G a récemment été identifiée en tant que checkpoint immunitaire (*Immune Checkpoint*, ou ICP) générant un microenvironnement tumoral (*Tumor Microenvironnement*, ou TME) pour contrer la réaction immunitaire de l'hôte. La molécule est présente sur des cellules tumorales dans le TME, mais quasi-absente des tissus sains, ce qui en fait un antigène tumoral plus spécifique et plus prévalant que PD-L1.

Les thérapies CAR-T ont démontré leur potentiel, en particulier dans les pathologies malignes à cellules B. Toutefois, leur utilisation en tumeurs solides demeure difficile. Les principaux obstacles sont: peu d'antigènes fortement spécifiques, une faible pénétration des cellules T dans les tumeurs, et le TME immunosuppresseur souvent associé à ces tumeurs qui affaiblit la réponse immunitaire.

De nouveaux anticorps spécifiques

L'équipe Discovery d'Invectys a généré des anticorps anti-HLA-G, qui ont permis le développement de CAR-T anti-HLA-G de 3^e génération. Les CAR-T anti-HLA-G sont insensibles à l'effet ICP de HLA-G, et ont démontré leur cytotoxicité spécifique contre les cellules tumorales exprimant HLA-G, leur conférant un phénotype mémoire à long terme et une forte activité anti-tumorale *in vivo*, contrôlant la progression des tumeurs pendant jusqu'à 60 jours.

Ces CAR-T anti-HLA-G devraient non seulement détruire les tumeurs solides HLA-G+, mais également perturber le TME associé. En effet, en ciblant HLA-G, d'une part les cellules porteuses sont détruites, et d'autre part les CAR-T neutralisent le TME immunosuppresseur induit par HLA-G qui protège la tumeur de la réaction immunitaire de l'hôte.



Le projet CAR-T anti-HLA-G a été récompensé du prix « Best Project » 2019 par le MATWIN International Board et d'un « Merit award » de l'ESMO Immuno-Oncology Congress 2019.

Fondée en 2010 à l'Institut Pasteur à Paris, Invectys SA est une entreprise biopharmaceutique centrée sur le développement de thérapies innovantes en immuno-oncologie capable de cibler un large spectre de cancers. Ayant levé 38 millions d'euros de fonds privés, l'entreprise a développé un large pipeline de produits sur deux plateformes, l'une pour fournir des traitements peu coûteux et faciles à administrer, et l'autre centrée sur des thérapies de pointe.

Invectys SA – www.invectys.com

Technidata rejoint le groupe TSS et continue d'innover

En septembre dernier, la société Technidata, spécialisée dans les logiciels pour les laboratoires médicaux publics et privés, a rejoint le groupe Total Specific Solutions (« TSS »), un des principaux fournisseurs européens de solutions métiers dédiées à différents segments de marché.

Pour Technidata, cela représente une opportunité qui doit lui permettre de continuer à développer des offres répondant aux technologies actuelles (*business intelligence, Big Data, digital pathology*) tout en s'adossant à un groupe international qui bénéficie d'une expérience technologique dans de nombreux domaines.

« Les ambitions de Technidata sont multiples, continuer à investir dans l'innovation et le développement sur le long terme tout en répondant activement aux demandes de ses clients avec une priorité donnée au service, à la qualité et à l'évo-

lution des logiciels. L'entrée dans TSS nous donnent encore plus de moyens pour atteindre ces objectifs et nous offre ainsi de belles perspectives pour l'avenir de nos produits et de nos clients » explique Carine Huguel, Responsable Marketing & Communication.

Acteur majeur dans le domaine de l'édition de logiciels, Technidata propose des solutions pour la gestion de toutes les disciplines des laboratoires de biologie, anatomopathologie, génétique et biobanque. La gamme de produits proposée se compose d'un système d'information de laboratoire (« LIS ») (suite Livextens), de solutions middleware (^{TD}BactiLink), et d'un serveur web de résultats et de prescriptions.

Technidata – www.technidata-web.com

I2a : continuité et renouveau pour les décennies à venir



Alain RICHARD,
Directeur Général d'I2a

Depuis plus de trente ans, la société i2a développe un savoir-faire unique en bactériologie à travers la conception, la fabrication et la commercialisation d'automates, de logiciels, de réactifs et de consommables qui font sa notoriété et la placent parmi les leaders des entreprises françaises de diagnostic *in vitro* en microbiologie.

Grâce à ses solutions dont profitent aujourd'hui plus de 1000 laboratoires publics ou privés, cliniques ou vétérinaires, i2a contribue activement à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients, à la

lutte contre les maladies infectieuses et à la réduction des résistances bactériennes aux antibiotiques, véritable fléau et enjeu mondial majeur de santé publique dont l'OMS a fait sa priorité. Afin de consolider ses positions, Alain Richard, nommé Directeur Général d'i2a depuis mi-2019, porté par de récentes innovations qui viendront enrichir son offre, souhaite renforcer l'essor de la société à l'international, prioritairement en Europe, en s'appuyant sur son solide réseau international et exclusif de distribution.

Accompagnée par des partenaires scientifiques, i2a engage son développement en diversifiant ses produits, qui offriront de réelles avancées comme la validation automatique de l'antibiogramme, l'automatisation des lectures rapides des milieux MHR (Müller Hinton Rapid)...

i2a – www.i2a-diagnostics.com

Le groupe MMS (JRI - CIET) acquiert Naocom

Le Groupe Metrology & Monitoring Solutions (MMS), regroupant les entreprises JRI et CIET, expert des solutions sans fils de traçabilité et de surveillance de la chaîne du froid pour l'industrie pharmaceutique, les acteurs de la santé et l'agroalimentaire, poursuit son développement en acquérant la société Naocom, spécialiste en traçabilité en température et en géolocalisation. Le groupe développe ainsi son expertise et ses solutions dédiées au transport.

JRI et Naocom étaient déjà partenaires de longue date grâce à une coopération commerciale de distribution de la solution de transport de Naocom. Plus récemment, Naocom a pu intégrer la solution SPY Mobility de JRI sur sa plateforme Cloud, démontrant la cohérence et la complémentarité de leurs savoir-faire.

Les deux entités vont fusionner pour opérer de façon intégrée. Co-fondatrice de Naocom, Laure Reversat prendra la responsabilité du développement des solutions de Mobilité JRI-Naocom. A ce titre, elle pilotera la recherche et les développements techniques des innovations liées au secteur de la mobilité tout en restant garante de la qualité des services fournis par Naocom auprès de ses clients.

Les solutions actuelles des deux entreprises seront maintenues pour les clients en France. Leurs présences à l'international

vont être renforcées à travers le réseau de partenaires de JRI. Dans un second temps, les 2 plateformes logiciel JRI-MySirius et Naocom-NaoTemp vont converger vers une plateforme unique intégrant les gammes de produits actuels et de nouvelles solutions connectées.

A l'occasion de cette opération, l'ensemble des actionnaires de Naocom dont Méliés Business Angel cèdent l'intégralité du capital à JRI. Laure Reversat, co-fondatrice de Naocom, devient actionnaire du Groupe MMS-JRI-NAOCOM-CIET aux côtés de l'équipe de management (Pascal Vermeersch, Eric Cartalas, André Grezel, Arnaud Daveau, Rémi Moreau et d'autres managers) ainsi que d'Alliance Entreprendre et la Caisse d'Épargne Ile-de-France Capital Investissement.

Eric Cartalas, DGA Commerce et Opérations de MMS - JRI - CIET a précisé : « L'expertise de Naocom dans le développement de solutions de mobilité associée à l'expérience de JRI dans la création de solutions connectées à fortes exigences de qualité métrologique et d'intégrité des mesures va nous permettre d'accélérer la mise sur le marché des solutions IoT de demain pour la surveillance de la chaîne du froid. »

M&MS-JRI-CIET – www.jri.fr



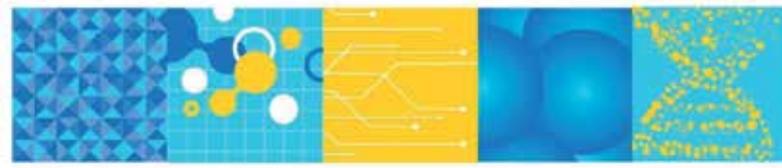
JIB | 2019 JOURNÉES DE L'INNOVATION EN BIOLOGIE







JIB | 2019 JOURNÉES DE L'INNOVATION EN BIOLOGIE





Dispositifs médicaux : le panorama 2019 de la filière industrielle française

Le Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales (Snitem) a publié la version 2019 de son « Panorama de la filière industrielle des dispositifs médicaux en France ». Il met en lumière le dynamisme et la croissance du secteur mais aussi ses défis liés à la mise en place du règlement européen en mai 2020 ou aux difficultés d'accès au marché par exemple.

Les indicateurs économiques à la hausse

Avec un chiffre d'affaires de 30 milliards d'euros en 2019 contre 28 milliards d'euros en 2016 et un nombre d'entreprises recensées en France qui a augmenté de plus de 200 pour atteindre le nombre de 1502 sociétés en 2019, le secteur du dispositif médical en France affiche une belle dynamique.

Très diversifiée, la filière demeure essentiellement composée de PME (93 %) et est génératrice d'emplois (près de 90 000 emplois directs) sur le territoire national avec une implantation plus importante dans les régions d'Ile-de-France et Auvergne/Rhône-Alpes.

Les entreprises du dispositif médical recrutent en permanence des profils hautement qualifiés et spécialisés. Plus de la moitié des employés ont un niveau de qualification supérieur à BAC + 4. Néanmoins, 70 % des entreprises interrogées peinent à trouver certains profils : réglementaire, marketing/vente et numérique.

Une dynamique de croissance portée par l'international

Avec 9 milliards de chiffre d'affaires réalisés hors de France, les entreprises, quelle que soit leur taille, composent avec l'international pour croître. 70 % de la croissance anticipée serait générée par l'export selon le panel interrogé. L'Europe, l'Amérique du Nord et l'Asie restent les trois marchés privilégiés. A travers cette étude, la majorité des entreprises interrogées (84%) ont, de plus, affirmé vouloir conquérir davantage de nouveaux marchés.

Cette ouverture à l'international est d'autant plus importante que les entreprises, et notamment les plus petites, ont toujours de réelles difficultés pour accéder au marché français du fait de la complexité et de la longueur du process. Pas moins de 41 % d'entre elles indiquent avoir en effet renoncé à la mise sur le marché d'un dispositif médical en France.

Une nouvelle réglementation qui inquiète

Autre défi pour le secteur, la nouvelle réglementation européenne (Directive 93/42 puis règlement 2017/745) applicable en mai 2020 pour le dispositif médical. Elle induit une augmentation significative des exigences attendues du fabricant en vue de l'obtention du marquage CE médical, ce qui est souligné par 90 % des entreprises interrogées dans cette étude. Son impact sur l'organisation de l'entreprise (du besoin de recrutement à la mise en conformité des produits) est important. Par exemple, 77 % du panel estiment que cela va entraîner un retard sur la mise sur le marché de leur produit. En effet, les structures et en particulier les organismes notifiés ne seront pas tous prêts pour mai 2020. A ce jour, moins d'une dizaine d'organismes notifiés sont habilités au titre du nouveau règlement du dispositif médical. Et c'est là la vraie difficulté.

Pour répondre à ces défis réglementaires et continuer à assurer l'innovation et à se déployer à l'international, les besoins

en capitaux des entreprises augmentent. Plus de la moitié des entreprises interrogées (53 %) évoquent le manque de financement post-amorçage comme un vrai déficit de compétitivité. Un constat qui perdure malheureusement d'année en année.

« Besoin de financement adapté, accès simplifié au marché, régulation qui tient compte des spécificités du secteur et des besoins médicaux, les défis à relever en 2020 sont majeurs. Néanmoins, les entreprises restent optimistes et engagées.

En effet, près de 2/3 des sociétés interrogées dans cette étude conseillent d'investir en France, mais il est vrai que l'étude a été réalisée avant l'adoption de la dernière loi de finance de la sécurité sociale ! », conclut Philippe Chêne, Président du Snitem.

Cette étude a été menée pour le SNITEM par la société D&Consultants avec la participation de Bpifrance, dans son comité de pilotage. Cette étude repose sur une double approche, à la fois quantitative et qualitative, avec l'actualisation de l'étude menée en 2017, une enquête en ligne auprès de 237 acteurs majeurs de la filière, et des entretiens approfondis auprès de 21 entreprises. Elle se décline en trois parties : un panorama chiffré du secteur des dispositifs médicaux en France, des éléments sur la dynamique de la filière et un bilan prospectif.



Le SNITEM

Créé en 1987, le Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales (SNITEM) rassemble les acteurs de l'industrie des technologies et dispositifs médicaux y compris les NTIC impliquées dans la Santé. Il fédère quelque 460 entreprises françaises ou internationales dont la plupart ont la taille de PME ou d'ETI. Le SNITEM est ainsi la première organisation en France représentant les entreprises de ce secteur d'activité et l'interlocuteur privilégié et référent des Pouvoirs Publics.

Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales
www.snitem.fr

PROFESSION

HAS : Vers un programme de dépistage néonatal de 13 maladies

Actuellement en France, le programme national de dépistage néonatal concerne 5 maladies, recherchées à partir d'une goutte de sang recueillie sur papier buvard : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, la drépanocytose, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la mucoviscidose. Suite à la recommandation de la HAS, le dépistage du déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes (MCAD) va être intégré au programme en 2020.

Or, l'innovation technique représentée par la spectrométrie de masse en tandem permet aujourd'hui de multiplier le nombre de maladies dépistées à la naissance, à partir d'un même prélèvement sanguin. La HAS a donc évalué la pertinence d'étendre le dépistage néonatal par cette technique à 24 erreurs innées du métabolisme et a ensuite émis, en février, de nouvelles recommandations. Plus précisément, elle a défini les critères de sélection et les a appliqués pour évaluer l'intérêt de leur dépistage. Bien que rares, ces pathologies graves et héréditaires ont un impact global sur la morbi-mortalité. Un diagnostic précoce permettrait d'en guider la prise en charge.

Sur les 24 pathologies évaluées, la HAS préconise l'introduction de 7 d'entre elles dans le programme national de dépistage néonatal par spectrométrie de masse : la leucinoïse (MSUD), l'homocystinurie (HCY), la tyrosinémie de type 1 (TYR-1), l'acidurie glutarique de type 1 (GA-1), l'acidurie isovalérique (IVA), le déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA de chaîne longue (LCHAD), et le déficit en captation de carnitine

(CUD). Parmi les 17 pathologies non retenues, certaines seront réévaluées d'ici 3 ans, pour tenir compte des avancées scientifiques attendues.

Cet élargissement du programme de dépistage va nécessiter une évolution de l'organisation des 13 centres d'expertise existants à ce jour en France mais aussi des maternités. Pour les centres, dont le nombre doit rester limité pour maintenir une expertise poussée, l'enjeu sera de gérer l'augmentation du nombre d'analyses différentes pour chaque échantillon recueilli. Pour les maternités, l'organisation doit permettre la coordination entre biologistes et cliniciens en particulier pour réaliser le prélèvement entre 48 et 72h après la naissance, et transmettre les buvards au laboratoire dans un délai maximum de 24h.

Enfin, la HAS a assorti cette recommandation générale de recommandations pratiques, quant aux modalités techniques, matérielles, algorithmiques ou encore d'informations aux parents, de formations des personnels concernés et d'adéquation des moyens humains et financiers dédiés à la mise en œuvre et au suivi de ce dépistage.

HAS – www.has-sante.fr



valab

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



RICAI

SAVE THE DATE

40^e

**RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE**

LUNDI 14 & MARDI 15 DÉCEMBRE 2020



PALAIS DES CONGRÈS • PARIS

www.ricai.fr

RICAI : QUEL MILLÉSIME 2019 ! E. Ruppé*, A. Lemaïgnen**, G. Birgand***

* Laboratoire de Bactériologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard, ** Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, CHRU de Tours,

*** CPias Pays de la Loire, Imperial College London

Quelle année ! Si les difficultés de transport ont pu empêcher certains d'entre vous d'assister à la 39^{ème} RICAI, près de 1700 participants étaient malgré tout présents pour un excellent millésime, permis notamment par la mise en place de téléconférences de qualité.

Le congrès a commencé fort avec une première session sur l'antibiogramme ciblé. Il s'agit d'une des actions de la stratégie nationale de lutte contre l'antibiorésistance portée par la mission interministérielle et le Pr Céline Pulcini (Nancy). La présentation de G. Kahlmeter (Växjö, Suède) a montré que certains pays européens étaient plus avancés que la France dans ce domaine. Lors d'une longue phase d'échange avec la salle, certains collègues biologistes de ville ont partagé leur expérience lors de la mise en place dans leur laboratoire. Malgré certains succès, des contraintes demeurent, notamment sur les interfaces entre les automates et les logiciels métiers, mais encore la disponibilité d'informations cliniques pour adapter les résultats. La Société Française de Microbiologie représentée par le Pr Gérard Lina (Lyon) semblait optimiste sur une adoption rapide de cette stratégie.

La partie microbiologie a été particulièrement riche. T. Ferry (Lyon) a présenté des résultats tout à fait encourageants à propos de l'utilisation de phages (sélectionnés au préalable pour leur activité sur la souche responsable de l'infection) dans les infections ostéo-articulaires en y associant une antibiothérapie traditionnelle. Deux essais cliniques de phagothérapie financés par des programmes hospitaliers de recherche clinique sont en cours : PHAGOPIED (pied du patient diabétique mono-infecté par le staphylocoque doré, A. Sotto/CHU Nîmes) et PHAGOS (infections ostéo-articulaires, M. Dupon/CHU Bordeaux).

Cela devient une habitude, le microbiote s'invite de plus en plus régulièrement à la RICAI. Sur l'éternelle question concernant le rôle passif ou actif du microbiote dans des pathologies non-infectieuses, H. Sokol (Paris) a apporté quelques éléments de réponse. Dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), le microbiote serait à la fois la poule et l'œuf ! En effet, des patients ayant une mutation dans le gène *nod2* auraient moins de *Faecalibacterium prausnitzii* (une bactérie anti-inflammatoire), ce qui serait *in fine* à l'origine des symptômes. Ainsi l'efficacité relative des transplantations de microbiote fécal dans les MICI pourrait être améliorée par l'adjonction de corticoïdes afin de diminuer l'inflammation. L. Zitvogel (Villejuif) a rappelé que l'efficacité des immunothérapies, ces traitements révolutionnaires dans certaines formes de cancer, était conditionnée par la présence de certaines bactéries dans notre microbiote intestinal. Pourtant comme l'a conclu H. Sokol, il n'existe toujours pas de test biologique de qualification du microbiote intestinal permettant d'obtenir des informations cliniques utiles.

Les bactéries anaérobies strictes ont été à la fête durant l'édition 2019. En complément de la session microbiote s'est tenue une session qui leur était spécifiquement dédiée. G. Dubourg (Marseille) a expliqué l'extraordinaire diversité des bactéries anaérobies dans nos microbiotes (plus de 900 espèces), notamment appréciée grâce à l'utilisation de nombreuses conditions de culture (« culturomique »). En routine, G. Héry-Arnaud (Brest) a rappelé les exigences nécessaires à la culture de ces bactéries en termes de transport, milieux de culture et atmosphère. Mais cela en vaut-il la peine ? Le débat sur la nécessité de traiter les anaérobies dans les infections reste ouvert. Dans la session (meta)génomique à l'hôpital, J. Schrenzel (Genève) a montré que dans les infections ostéo-articulaires, la présence de nombreuses espèces anaérobies strictes n'était pas rare mais leur pathogénicité restait à démontrer. L'avenir des anaérobies au laboratoire passera peut-être par le séquençage.

Toujours dans les anaérobies, l'état de l'art sur *Clostridioides difficile* a été dressé le second jour du congrès. F. Barbut (Paris) a présenté l'épidémiologie (124 000 infections en Europe chaque année et 7/10 000 journée d'hospitalisation en 2014), le diagnostic microbiologique (toujours basé sur un algorithme de ≥ 2 tests). T. Galpérine (Lausanne, Suisse) a évoqué la thérapeutique (vancomycine ou fidaxomicine en première ligne) et également les nouvelles options en cours d'évaluation (ridinilazole, bezlotoxumab, rifaximine, probiotiques, vaccins...). Enfin, C. Landelle (Grenoble), bien qu'en visioconférence, nous a dressé les stratégies optimales de maîtrise de la diffusion de *C. difficile*, en résumant, entre autre, les recommandations actuelles sur le sujet.

Des sessions dédiées à la prévention de l'infection qui ont tenu toutes leurs promesses. Les principaux messages : une gestion des excréta insuffisante dans tous les secteurs de soins ; la vidange des urinaux dans les toilettes suivie d'un rinçage au lavabo est associée à un risque important de contamination ; un gain de la PCR pour la maîtrise des BHRé ; le succès d'un escape game pour sensibiliser le personnel des urgences au risque BHRé lié aux voyages ; port de masque systématique en période d'épidémie grippale.

Comme d'habitude, les cliniciens n'étaient pas en reste. En parallèle des désormais traditionnelles « boulettes » (non, la télémédecine n'est pas toujours la panacée nous a notamment rappelé L. Bernard), la session « mon année en trois patients » par P. Tattevin (Rennes) et F. Bruneel (Le Chesnay) nous a rappelé la complexité et la nécessaire transdisciplinarité de nos spécialités.

Concernant les prises en charge, on retiendra la mise au point très pratique sur la gestion des bactériémies associées aux cathéters par D. Lebeaux (Paris) et F. Vuotto (Lille). Dans cette même session, A. Dinh (Garches) a confirmé la possibilité de relayer l'antibiothérapie par voie orale après 7 jours dans les bactériémies à *S. aureus* chez certains patients. La réduction des durées d'antibiothérapie semble en effet une thématique à la mode et a fait l'objet d'une session dédiée : 3 jours dans les pneumopathies aiguës communautaires d'évolution favorable (A. Dinh), 7 jours pour les prostatites aiguës ? M. Lafaurie (Paris) après nous avoir tenus en haleine n'a malheureusement pas encore pu dévoiler les résultats définitifs de l'étude PROSTASHORT que nous attendons avec impatience.

En thérapeutique toujours, Y. Hansmann (Strasbourg) a présenté les nouvelles recommandations de traitement de la borréliose de Lyme, où la doxycycline retrouve ses lettres de noblesse. Et que faire de l'antibiothérapie orale après chirurgie bariatrique ? Après un brillant rappel de pharmacocinétique de l'antibiothérapie orale et de ses modifications potentielles après chirurgie par V. Jullien (Paris), R. Dessein (Lille) a décrit un impact finalement modéré de la chirurgie bariatrique sur le microbiote à moyen terme et que la problématique réside surtout dans la dysbiose liée à l'obésité. Peu de données sont disponibles en pratique, et P. Montravers (Paris) conseillait un recours facile aux dosages dans ces situations.

L'intelligence artificielle est-elle l'avenir de la médecine, l'infectiologie et la microbiologie ? Des orateurs internationaux « experts des systèmes experts » et des machines apprenantes (*machine learning*), tous trois travaillant à l'Imperial College London (M. Komorowski, T. Rawson, N. Peiffer-Smadja) ont montré en toute fin de congrès que ces technologies apparaissent comme notre avenir à court ou moyen termes, mais que des évolutions et améliorations sont encore nécessaires, notamment pour ce qui est de la disponibilité des données exploitées, de leur qualité, d'interfaces d'utilisation machine/homme, ou encore de questions plus indirectes de développement durable. Bref, il s'agit visiblement d'une session à renouveler lors des prochaines éditions de la RICAI.

Bien d'autres sessions étaient présentées et nous ne pourrions pas toutes les décrire ici, nous citerons parmi elles les nouveaux facteurs de risque d'infections fongiques invasives (déficits immunitaires primitifs rares, biothérapies, séjours prolongés en réanimation), les infections ophtalmologiques graves, avec notamment des données de PK/PD dans l'œil et l'intervention de M-L. Le Lez (Tours) sur la prise en charge ophtalmologique des endophtalmies et abcès de cornées, ou encore la session #balancetondogme (en 3 phrases : le risque lié à la résistance aux antibiotiques est plus complexe qu'il n'y paraît, tout comme l'est l'antibiothérapie à visée anti-anaérobies, et n'ayez pas peur du relais oral !). Sans oublier les 2 sessions sur les infections péri-natales qui ont finalement pu être inscrites en DPC ainsi que les nombreuses communications orales de qualité, que nous ne pouvons que vous encourager à aller re-visionner.

Vous l'aurez compris, impossible de tout voir sur ces deux denses journées. Mais pour celles et ceux qui le souhaitent, il sera toujours possible de se rattraper de chez soi, la plupart des présentations seront en effet disponibles sur le site de la RICAI : <https://www.ricai.fr/archives-2019>

À bientôt donc pour fêter les 40 ans de la RICAI les 14 et 15 décembre prochains !



39^e 

**RÉUNION
INTERDISCIPLINAIRE
DE CHIMIOTHÉRAPIE
ANTI-INFECTIEUSE**

**LUNDI 16 & MARDI 17
DÉCEMBRE 2019**





Accréditation : le délai du 1^{er} novembre repoussé ?

En ces circonstances exceptionnelles, un nouvel amendement a été déposé le 3 mars 2020 : « *compte tenu des efforts déjà consentis par les laboratoires en activité pour atteindre un haut niveau de qualité, l'amendement vise à simplifier le processus d'accréditation de la totalité des examens en assouplissant le calendrier d'accréditation.* »

Cet amendement vise à préciser les modalités de mise en œuvre de l'accréditation définitive des laboratoires de biologie médicale déjà accrédités à au moins 50 % des examens de biologie médicale qu'ils réalisent.

À savoir qu'à compter du 1^{er} novembre 2020, un laboratoire de biologie médicale ne pourra plus réaliser d'examen pour lesquels il n'est pas accrédité sans avoir déposé auprès de l'instance nationale d'accréditation une demande d'accréditation portant sur l'ensemble

des lignes de portée permettant de couvrir les examens qu'il réalise. « *Cet assouplissement permettra aux laboratoires d'achever le déploiement de leur stratégie d'accréditation au regard de leur périmètre d'activité au-delà du 1^{er} novembre 2020. Il permettra également la bonne réalisation des évaluations nécessaires à l'accréditation du périmètre d'activité envisagé, sur la base des ressources d'évaluateurs disponibles. Il s'agit, par cette disposition, de donner le temps aux biologistes médicaux de satisfaire aux exigences de l'accréditation des examens de biologie médicale de leur laboratoire* », comme l'explique l'amendement. La lecture à l'Assemblée Nationale est donc très attendue.

Amendement 180 du 03/03/20 – www.senat.fr/amendements/2019-2020/359/Amdt_180.html

Le HCSP actualise ses recommandations relatives aux BHRé

Dans un contexte d'évolution de l'épidémiologie et des connaissances sur les BHRé, le HCSP a actualisé ses recommandations au travers de 12 fiches techniques. Ont été pris en compte les données de la littérature, les recommandations internationales, la situation épidémiologique française, les données des centres d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPIAS) et des établissements de santé, les aspects éthiques.

Les évolutions portent notamment sur les points suivants :

- un élargissement des conditions de dépistage de patients à risque à l'admission,
- l'indication des techniques de PCR pour le dépistage des patients contact selon les situations,
- les modalités de surveillance d'un patient porteur de BHRé,
- les modalités de surveillance d'un patient contact suivant 3 niveaux de risque de devenir porteur, en ciblant le dépistage

des contacts à risque élevé,

- les conditions de mise en place d'une unité de regroupement de patients porteurs de BHRé avec du personnel paramédical dédié en conditions épidémiques ou non,
- l'analyse de risque de transmission croisée,
- les conditions de transport des patients porteurs de BHRé et leurs contacts,
- le bon usage des antibiotiques chez les patients porteurs de BHRé et leurs contacts,
- les règles éthiques de mise en œuvre des recommandations,
- le cahier des charges pour une informatisation de la détection et de l'alerte vers l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) des patients à risque.

HCSP – www.hcsp.fr

Dengue endémique : une surveillance renforcée recommandée

Une reprise de la circulation du virus de la dengue (DENV) a été observée dans les territoires français d'Amérique (TFA) au cours de la deuxième moitié de l'année 2019, dans un contexte de dengue endémique depuis les années 2000 au sein de ces territoires. Ce phénomène s'est amplifié en décembre 2019 avec une nette augmentation de la circulation virale.

La Guadeloupe est en situation épidémique, les autres territoires étant en situation de transmission active du virus.

Après étude de la situation épidémiologique, du constat de la grande rareté des cas de dengue post-transfusionnelle rapportés dans la littérature et de l'absence de gravité particulière

de ces cas, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) ne recommande pas pour l'instant de mesures autres que celles figurant dans son avis du 14 juin 2019, mais recommande une surveillance épidémiologique renforcée et pourrait réévaluer son avis en cas de modification épidémiologique importante ou d'augmentation du nombre de cas hospitalisés.

En outre le HCSP considère qu'une évaluation du rapport coût/bénéfice du diagnostic génomique viral de la dengue (DGV) est souhaitable dans l'hypothèse où la situation nécessiterait la mise en place du DGV.

HCSP – www.hcsp.fr

Le vaccin contre la fièvre typhoïde n'est plus obligatoire au LBM

Le décret suspend à compter du 1^{er} mars 2020 l'obligation vaccinale contre la fièvre typhoïde des personnes exerçant une activité professionnelle dans un laboratoire de biologie médicale, compte tenu de l'évolution de la situation épidémiologique et des connaissances médicales et scientifiques.

Cette décision du ministère des Solidarités et de la Santé fait suite à un avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) du 19 novembre 2016 relatif aux obligations vaccinales des professionnels de santé, et à un avis de la Haute Autorité de santé (HAS) du 4 décembre 2019.

Le HCSP motivait son avis par le fait que :

- les cas de typhoïde professionnelle étaient désormais exceptionnels ;
- la typhoïde chez les personnels de laboratoire pouvait être prévenue par le respect des bonnes pratiques de laboratoire ;
- et que le risque de transmission d'un personnel de laboratoire à un patient était nul.

Décret n° 2020-28 du 14 janvier 2020 - JORF n°0013 du 16/01/2020, texte n° 16 - www.legifrance.gouv.fr/eli/decree/2020/1/14/SSAP1935548D/jo/texte

PROFESSION

Le test HPV enfin remboursé pour le dépistage primaire du CCU

Le programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, démarré début 2019, voit ses modalités évoluer en profondeur suite aux nouvelles recommandations de la HAS l'été dernier. Dorénavant, le test HPV, qui était auparavant de seconde intention, devient le test de dépistage premier pour les femmes de 30 à 65 ans.

Depuis l'arrêté du 4 mai 2018, le dépistage du cancer du col de l'utérus (CCU) s'appuyait sur un programme national de dépistage organisé (PNDO), à savoir un examen cytologique chez les femmes asymptomatiques de 25 à 65 ans tous les 3 ans. Ce dépistage organisé avait ainsi démarré début 2019, alors que la place des tests HPV dans cette stratégie soulevait déjà des questions. Priorité était donc donnée à la mise en place du programme de dépistage du CCU. Au regard de l'évolution du contexte de dépistage (*cf. Encadré*) et de la disponibilité de nouvelles données scientifiques, la DGS a souhaité que la HAS réévalue la place du test HPV dans la stratégie de dépistage du CCU.

La HAS rejoint les conclusions 2016 de l'INCa

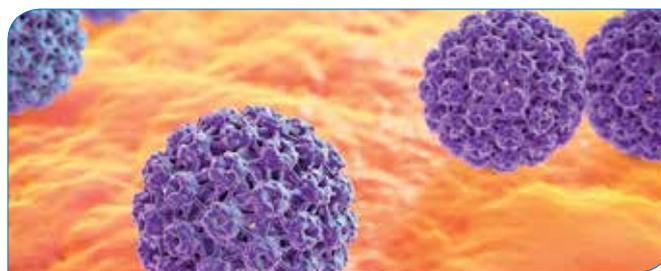
L'examen cytologique (frottis cervico-utérin ou FCU) détecte les lésions précancéreuses avec une sensibilité de 51 à 53 % et une spécificité de 96 à 98 %. Son interprétation est subjective et variable selon les observateurs. Le test de l'HPV permet la détection des acides nucléiques des génotypes d'HPV à haut risque, non pour identifier ces infections en elles-mêmes mais celles associées au risque de développer une lésion cervicale précancéreuse ou cancéreuse.

D'après les résultats de l'étude comparative rendus par la HAS en juillet 2019, le test HPV présente une meilleure sensibilité pour la détection des lésions précancéreuses et est plus efficace pour réduire l'incidence des lésions précancéreuses et des cancers chez les femmes de plus de 30 ans. Il offre une durée de protection plus longue contre les lésions précancéreuses et le cancer invasif après un test négatif mais sa spécificité pour détecter les lésions précancéreuses est moindre. De plus, chez les femmes de moins de 30 ans la prévalence de ces infections est élevée et il existe un risque de sur-diagnostic.

Le test HPV recommandé en première intention

S'appuyant sur ces conclusions, la HAS a formulé ses recommandations, pour les femmes concernées, à savoir les femmes immuno-compétentes, n'ayant pas eu d'hystérectomie totale et âgées de 25 à 65 ans, vaccinées ou non contre les HPV (1). Tout d'abord, pour les femmes de 25 à 30 ans, la HAS a recommandé le maintien des modalités de dépistage : 2 FCU à un an d'intervalle, puis 3 ans après si les deux premiers sont normaux. Pour les femmes âgées de 30 à 65 ans, en revanche, le test HPV devient le dépistage de première intention du CCU. Le premier test HPV sera réalisé 3 ans après le dernier des FCU recommandés entre 25 et 30 ans, puis sera réitéré tous les 5 ans, tant que les résultats sont négatifs.

Les recommandations intègrent également la nécessité de proposer aux patientes, à partir de 30 ans, de réaliser un auto-prélèvement vaginal (APV). Cette alternative au prélèvement cervical par un professionnel de santé pourrait permettre de faciliter le dépistage des femmes qui ne se font jamais, ou pas assez souvent, dépistées.



En cas de test HPV positif, pour les femmes de 30 à 65 ans, le triage sera effectué grâce à un examen cytologique réflexe.

- si le résultat cytologique est ASC-US ou anomalies plus sévères, la femme doit être rappelée pour colposcopie ;
- si le résultat cytologique est négatif, un test HPV est réalisé un an après. Si ce second test HPV est positif, une colposcopie doit être faite ; sinon, un test HPV est proposé 5 ans plus tard.

Quant au double immuno-marquage p16/Ki67 dans cette stratégie, son utilisation n'est actuellement recommandée ni en première ni en seconde intention.

L'Uncam suit la bascule

Afin d'accompagner la réalisation de cette bascule des pratiques, la liste des actes remboursés a été modifiée pour introduire les tests de détection du génome des papillomavirus humains oncogènes, par les laboratoires de biologie moléculaire accrédités, tant pour le dépistage individuel que pour le dépistage organisé. Le tarif est fixé à 27 euros et sera valable au 1^{er} avril (2, 3).

Reste aux laboratoires, tant de biologie moléculaire que d'anatomo-pathologie, la tâche de se réadapter à cette nouvelle distribution des pratiques.

Infection à HPV et épidémiologie des CCU

Environ 40 types de papillomavirus humains infectent les épithéliums muqueux et sont classés en fonction de leur potentiel oncogène : les types à risque faible ou nul (ex : 6 et 11) et ceux à haut risque pouvant provoquer CCU et autres cancers. Aujourd'hui, 12 HPV sont des cancérigènes avérés, les HPV 16 et 18 étant les plus fréquents.

Environ 80 % des personnes sexuellement actives seront infectées, le plus souvent sans symptôme. 9 fois sur 10, l'infection disparaît après 2 ans. Si elle persiste, elle peut causer le CCU. En juillet 2019, la HAS rapportait près de 3 000 nouveaux cas de cancers invasifs en France et plus de 1 000 décès par an. Les trois quarts des cas sont diagnostiqués chez des femmes de 25 à 64 ans, et le taux de couverture du dépistage atteint à peine 60 %.

(1) HAS, Evaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67, décision n°2019.0143/DC/SEESP, 10 juillet 2019

(2) Avis n°2019.0055/AC/SEAP du 2 octobre 2019 du collège de la HAS relatif à la modification de l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, d'actes de recherche de l'acide désoxyribonucléique des papillomavirus humains, et de cytologie cervico-utérine

(3) JO, Décision du 8 janvier 2020 modifiant la décision du 11 mars 2005 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie NOR : SSAU2002948S

Abbott Molecular

Dépistage primaire de l'HPV (papillomavirus humains). Alinity m HR HPV, une solution diagnostique en PCR en temps réel, alliant qualité analytique et productivité opérationnelle.

Les nouvelles recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé) du 10 Juillet 2019 et du 2 Octobre 2019, pour un dépistage organisé de l'HPV en France, en vue de détecter le plus précocement possible d'éventuelles lésions précancéreuses au niveau du col de l'utérus, instaure une nouvelle organisation des soins dans laquelle Abbott Molecular est un partenaire privilégié des laboratoires pour le diagnostic des infections HPV.

Abbott Molecular France, un des leaders du diagnostic moléculaire, en Maladies Infectieuses et en Oncologie, a développé une solution complète pour le dépistage primaire de l'HPV, associant qualité analytique du test et automatisation avec l'Alinity m.



Présentation de la trousse Alinity m HR HPV

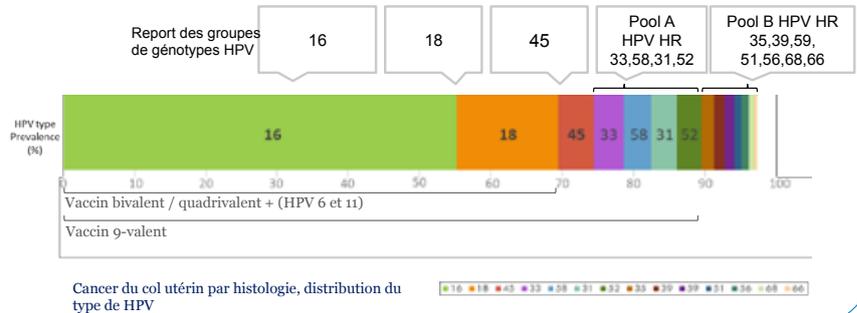


Une trousse en PCR en temps réel, répondant aux critères exigés pour le dépistage primaire de l'HPV (recommandations de la HAS et guidelines de Meijer).

- Une trousse ADN en PCR en temps réel, marquée CE et validée pour le dépistage primaire (ainsi que le co-testing et le diagnostic ASCUS).
- Une sensibilité clinique répondant aux critères de Meijer pour le dépistage primaire de l'HPV
- En reportant séparément les génotypes Haut Risque (HR) 16,18,45 et deux pools A et B supplémentaires HR (figure jointe) en une seule réaction, le test fournit une stratification intégrée des risques pour le dépistage du cancer du col utérin
- La conception de test multiplex permet la détection de 14 génotypes Haut Risque pour la population générale et vaccinée, permettant ainsi une pratique clinique future grâce à la stratification du risque
- Le contrôle cellulaire intégré fournit un diagnostic fiable en cas de résultats négatifs pour aider à orienter la gestion des patients.
- Trousse validée sur
 - les milieux cytologiques : SurePath™ Preservative Fluid (BD) (sans pré-chauffage) et ThinPrep® PreservCyt® Solution (Hologic Inc)
 - le Cervicollect Abbott à bouchons perçables, pouvant être chargé directement sur les portoirs Alinity m, ce qui réduit le nombre de manipulations de l'opérateur.

Le test sur autoprélèvement fait l'objet actuellement de plusieurs évaluations internationales.

Figure 1



Les réactifs Alinity HPV sont de conception ergonomique

- Réactifs lyophilisés (tests unitaires) pour minimiser les pertes
- Aucune reconstitution à l'extérieur de l'instrument
- Stabilité à bord pendant 30 jours
- 20 positions de dosage
- Stabilité des contrôles de 48 heures



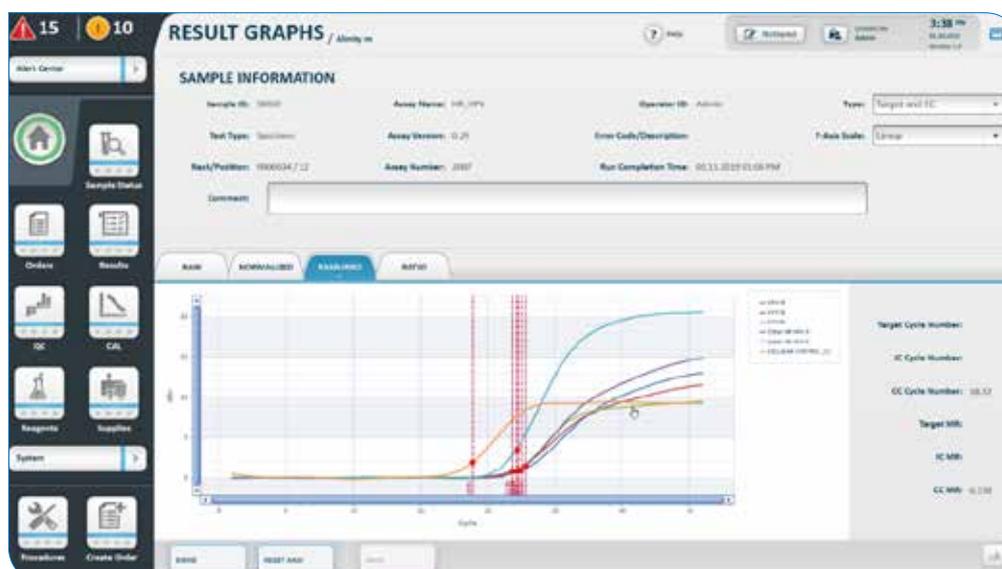
Associé à la trousse Alinity m HR HPV, Abbott propose une solution automatisée pour les phases :

- 1 **Préanalytique** avec l'Alinity MP* qui permet de préparer les tubes secondaires à partir des pots de cytologie
- 2 **Analytique** avec l'Alinity m, instrument de Random Access de nouvelle génération
- 3 **Postanalytique**, avec un module qui permet via le SIL d'identifier rapidement et facilement les pots cytologiques des patientes positives en HPV, afin de les transférer vers le triage cytologique.

Présentation de l'Alinity m

- L'Alinity m est un automate totalement intégré qui permet l'extraction automatisée des acides nucléiques, et la réaction de PCR temps réel.
- Il fonctionne en accès continu et aléatoire pour tous les tubes échantillons, et en accès continu sans interruption d'instrument pour le rechargement des réactifs et consommables, avec un vrai accès à l'urgence.
- Nombre de paramètres à bord : 20
- Délai de rendu des 12 premiers résultats : 115 mn, puis 12 résultats toutes les 16 minutes
- Cadence 300 tests en 8h et de 444 tests sur 12 heures quelque soit le mix de paramètres.
- Visualisation des courbes de PCR individuelles du génotype 16,18,45 ,des deux pools de génotypes A et B et du contrôle cellulaire.

L'ALINITY M PERMET UN VÉRITABLE ACCÈS EN CONTINU AUX RÉACTIFS, CONSOMMABLES, ÉCHANTILLONS ET STATIONS DE DÉCHETS.



Présentation de l'Alinity m



Logiciel et SIL

La connexion bidirectionnelle permet un envoi des numéros de dossier et des analyses à réaliser vers l'Alinity m et vers le SIL.

Le système permet la saisie des demandes d'analyses et la gestion des règles d'expertises. La traçabilité de la réalisation d'une analyse sur un l'Alinity m est complète, avec le conseil de sauvegarde mensuelle par clé USB, l'information est envoyée dans la connexion vers le SIL.

Ecran tactile ergonomique en français avec tableau de bord d'une simplicité visuelle efficace pour les opérateurs.

- Suivi de la péremption et de la stabilité à bord
- Traçabilité des lots pour tous les réactifs, affichable avec chaque résultat

L'Alinity m permet au laboratoire de suivre avec toute la traçabilité nécessaire à l'ensemble des activités opérationnelles et de maintenance et de l'aider dans ses procédures d'Accréditation.

L'Alinity m dispose d'une large gamme de paramètres marqués CE en PCR en temps réel

- HIV-1
- HCV
- HBV
- **Test Multiplexe STI (CT/NG/MG/TV). 4 tests obtenus en une seule réaction.**
- HPV HR

Abbott Molecular France dispose d'une équipe commerciale, technique et d'ingénieurs électroniciens dédiée à la Biologie Moléculaire afin de vous servir avec une grande efficacité tant au niveau des installations d'Alinity m, de la formation que du suivi de vos instruments.

L'aide à l'Accréditation fait partie des services que nous vous proposons afin de vous accompagner dans cette démarche d'exigence.

**Alinity mp instrument pour le préanalytique est prochainement disponible*

• **Contact Abbott Molecular : Alain Bitbol Directeur Marketing**
Alain.bitbol@abbott.com

• Abbott Molecular France – 12 Rue de la Couture – 94518 Rungis Cedex
Fax : 01 45 60 20 25

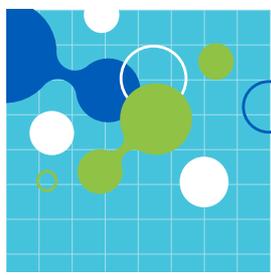
*Publication assay fulfils criteria for human papillomavirus test requirements in cervical cancer screening settings
Anja Ostrbenk Valencak (anja.ostbenk@mf.uni-lj.si), Anja Sterbenc 3 (anja.sterbenc@mf.uni-lj.si),
Katja Semea (katja.semea@mf.uni-lj.si), Mario Poljak# 4 (mario.poljak@mf.uni-lj.si) a5 Institute of Microbiology
and Immunology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, 6 Ljubljana, Slovenia)

LIRE ATTENTIVEMENT LES INSTRUCTIONS FIGURANT DANS LE (LES) MANUEL(S) D'UTILISATION DU (DES) SYSTEME(S) ET SUR LES ETIQUETAGES ET/OU DANS LA (LES) NOTICE(S) D'UTILISATION DU (DES) REACTIF(S).

MANDATAIRE: ABBOTT ALLEMAGNE

AMD.14816 FRA

FEVRIER 2020



JIB

63^e ÉDITION

JOURNÉES DE L'INNOVATION EN BIOLOGIE

4-5 NOVEMBRE 2020 LA BIOLOGIE AU SERVICE DU PROGRÈS MÉDICAL

JIB 2020, À NOUS D'ÊTRE ACTEUR DU CHANGEMENT !

Bousculés, déstabilisés, désorientés... Autant le dire tout de suite que tous : biologiste médical, industriel ou entreprise de services, nous vivons tous un profond changement dans nos univers professionnels.

Alors comment agir ? Les JIB et tous ses partenaires sont parmi ceux qui croient à la force de l'initiative et du collectif.

Selamenter sur les années passées, regretter des virages mal négociés ? Très peu pour nous ! Ces journées d'innovation sont pour nous un formidable accélérateur de solutions et un lieu unique d'échanges entre les acteurs investis dans la biologie médicale et le diagnostic in vitro. Nous croyons à sa faculté de se fédérer pour réinventer son avenir. Les défis sont immenses, les repères à recréer... Nous sommes partants et moteurs ! C'est pour cette raison que nous avons réinventé ce congrès en 2018. Nous vous souhaitons donc la bienvenue au sein de la communauté des JIB !

Notre transformation, nous la vivons au quotidien et nous pouvons en devenir acteur si nous le voulons.

Notre conviction : elle s'opère avec et par l'innovation, dans tous les champs de notre activité. Et en premier lieu, la science qui est notre raison d'être. Nous avons donc décidé d'intégrer un plus grand nombre de conférences scientifiques de très haut niveau au programme des JIB 2020. Elles constitueront 50% des sessions proposées.

L'autre partie des conférences sera consacrée aux innovations techniques et organisationnelles.

Car, nous en sommes persuadés, c'est dans la combinaison de l'ensemble : science, évolutions techniques et organisations des soins que la biologie médicale créera son nouveau modèle. C'est en proposant cette nouvelle façon d'agir que nous appréhenderons mieux le changement et l'anticiperons. Cet esprit d'échange, de rencontres des multiples univers et initiatives s'incarnera au coeur des JIB où des villages de l'innovation et de la recherche, conçus avec des partenaires prestigieux, créeront l'événement.

Les 4 et 5 novembre 2020 au Palais des Congrès de Paris, venez partager notre enthousiasme, notre engagement et notre créativité pour un rendez-vous essentiel de notre spécialité médicale à laquelle nous croyons tout simplement parce qu'elle est une composante incontournable de la médecine de demain, qu'elle soit collective ou individuelle, de précision ou personnalisée.

PALAIS DES CONGRÈS DE PARIS - FRANCE

WWW.JIB-INNOVATION.COM

#JIBinnov20

PARCOURS TECHNIQUE ET ORGANISATIONNEL

- Cybersécurité : nouveaux outils contre les intrusions informatiques et techniques de détection
- Conformité RGPD
- Rémunération de la compétence médicale des biologistes médicaux
- Pertinence des actes et pertinence des soins
- Trod, autotest, automesure... amis ou ennemis des biologistes médicaux ?
- Comment utiliser la CPTS pour organiser un dépistage en interprofessionnel ?
- Health Data Hub : aide à la transcodification
- Le biologiste médical, nouvelle porte d'entrée pour le patient dans le système de soin

PARCOURS SCIENTIFIQUE

- La biologie délocalisée
- Le dépistage de la fibrose hépatique en population générale
- Le plan médecine génomique 2025
- Mesures sanitaires, gestion de crise et pandémies : le cas du coronavirus
- Fibrose et maladies télomères
- Biomarqueurs inflammatoires : nouveaux marqueurs de maladies auto-immunes et nouvelles techniques
- Prévention de la fertilité et changement sociétaux de la fertilité
- Maladies rares
- Oncologie
- Marqueurs cardiaques et e-cardiologie
- Bilan IST : mise en avant des régions Ile-de-France et PACA sur le VIH
- Gériatrie : dégradation de la fonction rénale, maladie chronique : comment surveiller, quelle conduite à tenir ?
- DPC et e-learning : innovations technologiques dans le biomédical
- Hémostase
- Groupe sanguin difficile
- Approche syndromique en microbiologie
- Troponines hypersensibles
- Accidents : anticoagulants et hémophilie

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

LES JIB C'EST :
TOUJOURS PLUS
DE SCIENTIFIQUE !
TOUJOURS PLUS
DE PARTENAIRES !
TOUJOURS À LA POINTE
DE L'INNOVATION !

La Cour des Comptes salue le Dossier Pharmaceutique

L'Ordre national des pharmaciens a pris connaissance du rapport annuel de la Cour des comptes et de son chapitre dédié au Dossier Pharmaceutique (DP) :

« Ce rapport expose de façon très documentée des avancées du DP accomplies ces dix dernières années, notamment grâce à la mobilisation de l'Ordre, en charge de sa mise en œuvre, mais aussi de toute la profession. Ainsi, l'outil propose désormais une gamme étendue de services à destination de tous les professionnels de la chaîne du médicament et des produits de santé en France, au bénéfice des patients. »

Dans son rapport public annuel 2020, la Cour des comptes souligne notamment que :

- Le DP est particulièrement utile pour les patients consommant plusieurs médicaments, atteints de maladies chroniques, fréquentant plusieurs pharmacies ou encore ayant oublié leur ordonnance, pour sécuriser la dispensation.
- Le DP est largement déployé : 99,9 % des officines y sont raccordées (23 % en décembre 2008), plus de 45,2 millions de patients ont un dossier, dont 38,5 millions sont actifs.
- La fonctionnalité DP-Rappels est devenue le moyen de communication privilégié entre les acteurs du médicament et des produits de santé pour les retraits et rappels de lots, avec une diffusion garantie vers 100% des destinataires. Le DP-Alertes permet, quant à lui, aux autorités sanitaires de diffuser un message à caractère urgent sur tout ou partie du territoire national.

L'Ordre se dit également en phase avec les 7 recommandations émises par la Cour des comptes pour maximiser l'impact du DP :

- 1 / Achever au plus tard en 2021 la mise en conformité du DP avec le RGPD.

2 / Conforter le DP en inscrivant toutes ses finalités dans le code de la santé publique (DP-Rappels, DP-Alertes, DP-Ruptures). De même, suite à l'élargissement du périmètre du DP, l'Ordre espère un décret d'application en définissant les modalités : accès par les biologistes médicaux, alimentation par les dispositifs médicaux implantables...

3 / Faciliter la création et étendre l'utilisation des DP individuels en autorisant des créations automatiques, sauf opposition du patient, en supprimant l'obligation d'utiliser la carte Vitale pour y accéder et en augmentant la durée de consultation des données.

4 / Dans les établissements de santé, rendre obligatoire l'alimentation du DP pour les activités de rétrocession et le recours au DP pour les procédures de retraits et de rappels de lots, afin de fluidifier le parcours de soins entre la ville et l'hôpital.

5 / Rendre obligatoire le recours aux fonctionnalités DP-Ruptures et DP-Rappels pour les grossistes-répartiteurs et améliorer l'échange d'informations en matière de rupture d'approvisionnement.

6 / Favoriser l'utilisation des données issues du DP en améliorant la qualité des données et en intégrant la base de données anonymes dans la plateforme des données de santé.

7 / Réaliser de manière prioritaire le raccordement du DP au DMP et à l'espace numérique de santé.

L'Ordre se félicite que le DP soit reconnu par la Cour des comptes et a d'ores et déjà pris des dispositions pour répondre à certaines de ses recommandations dans la perspective de poursuivre le déploiement de l'outil.

Ordre national des pharmaciens – www.ordre.pharmacien.fr

L'activité de greffe d'organes repart à la hausse en 2019

Après 8 années de forte hausse, l'activité de greffe d'organes avait baissé pour la première année en 2018 (-5 %). Grâce à l'effort collectif de l'ensemble des acteurs de la chaîne du prélèvement à la greffe, l'activité repart avec près de 100 greffes supplémentaires par rapport à l'année passée. L'Agence de la biomédecine, consciente de l'enjeu de chaque greffe, salue l'engagement quotidien des équipes soignantes et des associations de patients, pour améliorer la prise en charge des familles de donneurs, des patients en attente de greffe et des patients greffés.

Au moins 5 897 greffes en 2019 (tous organes confondus) : cela représente une hausse de 1,6 % des greffes, malgré une baisse du nombre de dons du vivant et de donneurs en état de mort encéphalique.

Par source de greffons, ces greffes se répartissent de la façon suivante : 459 greffes grâce à un don de type « Maastricht III » (281 en 2018 soit + 63 %), 525 greffes à partir de donneurs vivants (561 en 2018, soit - 6 %) et 1 729 donneurs en état de mort encéphalique (1 743 en 2018).

L'Agence de la biomédecine a souligné que la qualité des greffes demeure excellente : les scores permettent un appariement donneur/receveur de plus en plus efficace, les machines à perfusion sont à présent déployées dans tous les CHU et les durées d'ischémie sont contrôlées.

Si le nombre de greffes réalisées à partir de donneur décédé est affecté par la baisse continue du nombre de sujets recensés en état de mort encéphalique depuis 2016, en revanche, le taux d'opposition de la population au don d'organes reste stable depuis plusieurs années (30,5 % en 2017, 30 % en 2018 et 30,5 % en 2019).

En bémol, le nombre de greffes de reins à partir de donneurs vivants diminue, quant à lui, pour la deuxième année consécutive.

Agence de la biomédecine – www.agence-biomedecine.fr

PROFESSION

Mérieux Université réinvente ses formats et pratiques

Basé dans l'Ouest Lyonnais, au Domaine de Montcelard, Mérieux Université est un espace de collaboration et de formation destiné aux sociétés de l'Institut Mérieux et ouvert aux entreprises et institutions extérieures. S'appuyant sur 40 ans d'expérience, Mérieux Université accompagne les laboratoires de biologie médicale et de microbiologie industrielle dans le développement des compétences professionnelles et le renforcement des performances de l'ensemble des équipes, pour leur permettre de réaliser au mieux leurs missions de santé au quotidien auprès des patients ou des consommateurs.

L'établissement accompagne également ses formateurs et les invite à participer à la « formation de formateurs » pour les aider dans la conception et l'animation de leur formation.

Mérieux Université annonce prêter une attention toute particulière au bon déroulement de leurs sessions et propose des formats différents et des pratiques innovantes. Pour exemple, lors de la formation « Bactériologie médicale pratique » avec travaux pratiques, le formateur a transformé le laboratoire en *escape game*. Une fois la problématique posée, les participants avaient une heure pour résoudre l'énigme. Un parcours ludique, fait de cadenas, de coffre-fort, de tubes à essai, de boîtes de pétri, a été aména-

gé, obligeant les stagiaires à chercher, à réfléchir à des solutions et à travailler en équipe pour avancer et déjouer les pièges. Tous les moyens étaient bons pour traiter les informations, lectures de boîtes, réalisation de gram, lectures au microscope...

Loin des méthodes traditionnelles, cette innovation a fait l'unanimité dans le groupe. Les stagiaires ont fortement apprécié d'être acteur de leur formation. Tous ont trouvé l'idée innovante, ludique, captivante et originale.

Autre nouveauté 2020 : les SPOC (*Small Private Online Course*). Ces formations à distance se déroulent en direct avec le formateur, à raison de 4 séances d'une heure, 4 semaines de suite. Evitant les déplacements pour un gain de temps conséquent, organisé en petits groupes permettant d'interagir, ces formats courts permettent de se libérer facilement.

Toutes les formations sont aussi réalisables en «intra» pour une équipe constituée.

Mérieux Université – <http://prosante.merieux-universite.com>



SCIENCES

Les lymphocytes B : de nouveaux alliés pour le traitement des sarcomes par immunothérapie ?

Les sarcomes des tissus mous sont un groupe hétérogène de cancers agressifs et résistants à la chimiothérapie qui touchent les tissus mous de l'organisme. Seuls 15 % des patients répondent à l'immunothérapie d'où l'importance d'identifier des marqueurs prédisant cette réponse. Cependant, jusqu'à aujourd'hui, cette stratégie se focalisait essentiellement sur les lymphocytes T.

Une équipe menée par Wolf Hervé Fridman - regroupant Inserm, Sorbonne Université et Université de Paris, en collaboration avec l'équipe Carte d'identité des tumeurs de la Ligue nationale contre le cancer, l'Institut Bergonié, et des équipes américaines et taïwanaises - s'est penchée sur la question de l'identification d'autres marqueurs potentiels.

Analysant 608 tumeurs, les chercheurs les ont classées en trois groupes selon leur microenvironnement tumoral : les tumeurs immunologiquement pauvres (pauvres en cellules immunitaires et peu vascularisées), les tumeurs fortement vascularisées et enfin les tumeurs immunologiquement riches. Ces dernières présentent des agrégats de différents types cellulaires riches en lymphocytes B, appelés structures lymphoïdes tertiaires. Les chercheurs ont observé qu'une réponse immunitaire antitumorale s'initiait en leur sein, montrant par-là que les lymphocytes B pourraient jouer un rôle antitumoral.

De plus, dans un essai clinique de phase 2, les patients présentant des tumeurs immunologiquement riches ont montré un taux de réponse élevé (50 %) à une immunothérapie : le pembrolizumab. Ces patients avaient en outre un taux de survie plus élevé que ceux présentant des tumeurs immunologiquement pauvres ou fortement vascularisées.

Une seconde étude d'une équipe américaine, cosignée par l'équipe de Wolf Hervé Fridman et publiée en parallèle, a permis d'étendre ces observations au mélanome et au cancer du rein.

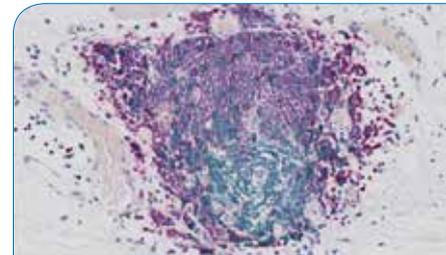
Les résultats de ces études montrent qu'en plus des lymphocytes T habituellement étudiés, les lymphocytes B seraient essentiels dans la réponse à l'immunothérapie pour certains cancers. Ils apportent un nouvel espoir pour le traitement des sarcomes des tissus mous, cancers particulièrement résistants aux thérapies classiques. De plus, dans un objectif de médecine personnalisée, ces résultats pourraient aider à guider la prise de décision clinique et le traitement des patients grâce à un simple test permettant d'identifier ceux ayant des tumeurs immunologiquement riches.

Sur la base de ces résultats, un premier essai clinique français coordonné par Antoine Italiano (Institut Bergonié, Université de Bordeaux), co-auteur du premier article, et incluant des patients présentant des tumeurs immunologiquement riches est actuellement en cours au sein du Groupe Sarcome Français.

PETITPREZ F *et al.*, B cells are associated with sarcoma survival and immunotherapy response, *Nature*, 2020, 577:556–560

• HELMINK B A *et al.*, B-cells and tertiary lymphoid structures contribute to immune checkpoint blockade response, *Nature*, 2020, 577:549–555

© Antoine Bougouin/Centre de recherche des Cordeliers/ Inserm, Sorbonne Université, Université de Paris



Structure lymphoïde tertiaire, riche en lymphocytes B (violet)

PCR Mobidiag : un « impact énorme » sur le traitement des infections à *Helicobacter pylori*

Nous avons rencontré le Dr Frédéric HELUWAERT, clinicien gastro-entérologue, et le Dr Hélène PETITPREZ, biologiste médicale qui utilisent en routine le test PCR Amplidiag® *H. pylori*+ClariR fabriqué par la société Mobidiag. Ils nous ont fait part de leur expérience.



Dr Hélène PETITPREZ et Dr Frédéric HELUWAERT

Spectra Diagnostic : Docteur HELUWAERT, quelle est la nature de l'infection *Helicobacter pylori* et quelles en sont ses conséquences cliniques ?

Frédéric HELUWAERT : L'*Helicobacter pylori* est une pathologie infectieuse qui a un retentissement au niveau gastroduodéal. Il faut donc à la fois réfléchir comme un infectiologue et comme un gastro-entérologue sur les lésions qui sont induites, sur le risque des lésions pré-neoplasiques au risque de cancer. La contamination survient dans l'enfance, dans les 5 à 10 premières années de la vie, le plus souvent de manière intra-familiale. Un long processus peut ensuite conduire à la survenue d'un cancer à un âge moyen de 65 ans. Les lésions surviennent toujours selon une séquence bien définie. L'*Helicobacter pylori* va induire tout d'abord une gastrite chronique, puis une atrophie, une métaplasie et enfin une dysplasie. Elles

vont évoluer avec l'âge avec un point de non-retour qui est situé entre l'atrophie et la métaplasie. En éradiquant les sujets avant le stade d'atrophie, il y a une restitution de la lésion et le risque de cancer devient quasiment nul. Si des lésions évoluées sont présentes (atrophie +/- métaplasie diffuse), il faut faire une nouvelle gastroscopie dans les 3 à 5 ans pour vérifier que la lésion n'évolue pas.

Spectra Diagnostic : Quelles sont les conséquences de cette infection au niveau mondial et quelle est la situation en France ?

Frédéric HELUWAERT : Au niveau mondial, le cancer de l'estomac est le 3^e cancer par fréquence de décès, après le cancer du poumon et le cancer du foie. Les pays d'Asie comme la Chine et le Japon sont très impactés et la question est d'éradiquer massivement l'*Helicobacter pylori*. En France, comparativement, nous n'avons pas beaucoup de cancer de l'estomac. Nous recensons 6500 cas par an (données 2017). C'est le 13^e cancer par fréquence, et le 8^e par fréquence de décès. C'est pourquoi nous pratiquons un dépistage ciblé avec de bons outils. Parmi les

patients infectés, moins d'1 % vont développer un cancer, 20 % vont être atteints d'un ulcère, 15 à 20 % d'une gastrite atrophique avec métaplasie. Ils pourront souffrir d'une carence en fer et en vitamine B12. La plupart, soit 60 à 70 %, seront toute leur vie porteurs de la bactérie sans subir de désagrément. C'est ainsi qu'en voulant bien faire, nous allons probablement traiter 60 % des patients inutilement. Il faut privilégier les sujets jeunes. Nous sommes certains qu'une éradication de la bactérie annule pour eux tout risque d'évolution vers une pathologie de l'estomac. Il faut aussi en priorité traiter les personnes qui ont les bonnes indications. Chez un patient ayant un ulcère à l'estomac, il faut éradiquer la bactérie, sinon il subira une récurrence. Il faut aussi rechercher la bactérie chez toutes les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer de l'estomac. L'utilisation de la PCR est ainsi un service rendu majeur pour la prise en charge.



Kit Amplidiag® *H.pylori*+ClariR

Spectra Diagnostic : Quelle est la prévalence de l'infection *Helicobacter pylori* au niveau mondial et comment varie-t-elle en France ?

Frédéric HELUWAERT : La prévalence est très variable selon les continents. Elle est très élevée en Afrique et en Amérique du Sud, où elle se situe entre 80 et 90 %, de même qu'en Asie où elle atteint 70 %. En France, 15% de la population française est porteuse de l'*Helicobacter pylori*, moins de 5 % chez l'enfant. Sachant qu'il n'existe pas de recontamination à l'âge adulte et qu'une éradication est définitive, il convient d'être hyper rigoureux et de bien faire. Toutefois si globalement la prévalence nationale est faible, le chiffre n'est pas très significatif. Pour certains centres hospitaliers du territoire français, la prévalence peut atteindre 45 % en fonction du recrutement de la patientèle. On peut réfléchir de manière globale (taux de résistance de l'infection à la clarythromycine au sein d'un pays), mais tant que possible, il faut agir à l'échelle du patient (patient infecté par une souche sensible ou résistante à la clarythromycine) avant d'administrer un traitement.

Spectra Diagnostic : Quel est le pourcentage de patients concernés au CH d'Annecy Genevois ?

Frédéric HELUWAERT : Nous avons conduit une étude monocentrique sur les patients du CH d'Annecy Genevois. De janvier 2017 à mars 2018, elle a porté sur 1585 endoscopies avec biopsies gastriques à visée bactériologique (PCR +/- culture) et anatomopathologique (antre + fundus). 358 patients ont eu une PCR et/ou une culture positive. La prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* était de 22,58% (358/1585). Lorsque l'on réalise une endoscopie, nous sommes donc une fois sur quatre confrontés à la présence d'un *Helicobacter pylori*. L'étude nous a montré que la PCR a détecté 27 patients *H. pylori* de plus que l'histologie sur 296 patients. L'histologie « rate » donc 9 % des patients, ou la PCR « récupère » 9 % des patients *H. pylori* positifs.

Spectra Diagnostic : Quels sont les problèmes de résistance aux antibiotiques de l'*Helicobacter pylori* ?

Frédéric HELUWAERT : En 2017, l'O.M.S. a classé l'*Helicobacter pylori* comme une bactérie dont la résistance à la clarythromycine est problématique. Il y a 20 ans, avec trois

antibiotiques pendant sept jours, nous obtenions 90 % d'éradication. Aujourd'hui, avec le même traitement, le ratio serait inférieur à 70 % car le taux de résistance à la clarithromycine a augmenté. On utilise donc communément des antibiotiques de plus en plus nombreux, pendant plus longtemps, pour couvrir derrière une efficacité empirique. Avec des moyens simples pour connaître la sensibilité de la souche, il est possible de résoudre ces problèmes. C'est pourquoi, parmi tous les outils diagnostics qui vont guider le traitement, le test PCR Amplidiag® *H. pylori*+ClariR est essentiel pour surmonter le premier obstacle qu'est la résistance à la clarithromycine.

Spectra Diagnostic : Quelle est en France la situation de la résistance aux antibiotiques de l'*Helicobacter pylori* ?

Frédéric HELUWAERT : En France, le taux de résistance primaire des souches d'*Helicobacter pylori* aux antibiotiques est de 20 % selon le Centre National de Référence. Ainsi, pour 80 % des patients, on pourrait mettre en œuvre des traitements orientés simples, c'est-à-dire deux anti-

biotiques efficaces, au lieu de la quadrithérapie concomitante recommandée (IPP, amoxicilline, clarithromycine, métronidazole) ou de la quarithérapie bismuthée.

Spectra Diagnostic : Pourquoi avez-vous décidé d'améliorer la prise en charge de vos patients au CH d'Annecy Genevois et d'utiliser la PCR pour une meilleure détection de l'infection *Helicobacter pylori* ?

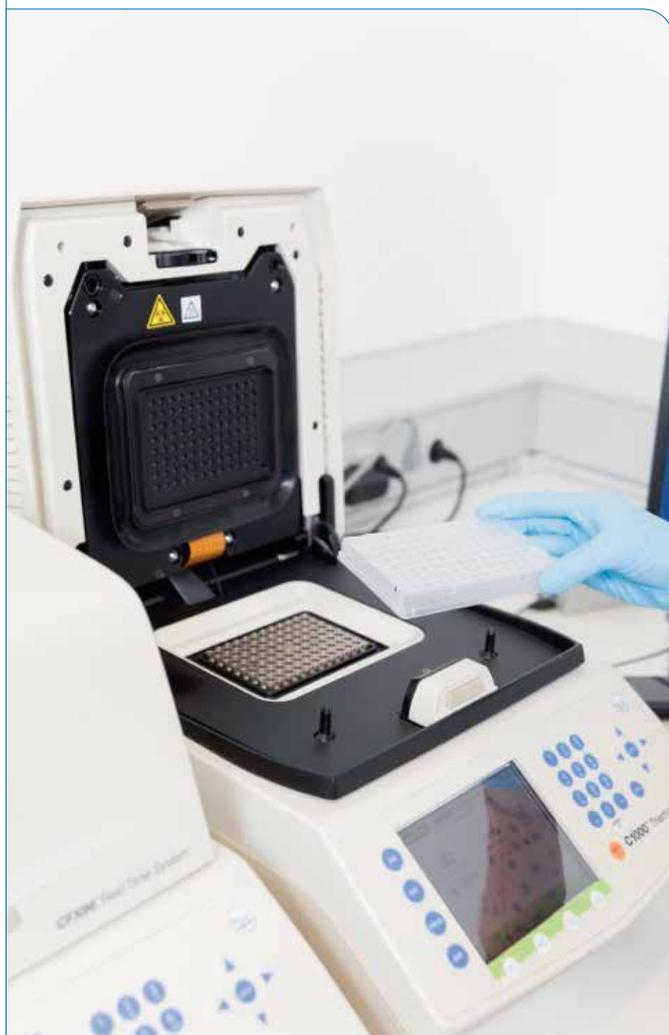
Frédéric HELUWAERT : Nous avons piloté une première thèse pour étudier les ulcères gastro duodenum. En étudiant tous les ulcères pris en charge sur l'hôpital pendant un an, nous avons constaté que l'infection *Helicobacter pylori* n'était pas forcément bien recherchée. Si elle était trouvée, elle n'était pas forcément bien traitée. Une fois sorti de l'hôpital, on ne savait pas si le patient avait ou non une infection *Helicobacter pylori*. Le praticien pensait que le médecin traitant allait traiter le patient, et le médecin traitant pensait que le patient avait été traité à l'hôpital. Nous avons créé une fiche destinée à améliorer le dialogue entre les gastro-entérologues et les médecins généralistes. Cette fiche montre comment rechercher l'infection, comment traiter, comment bien s'assurer du contrôle d'éradication de la bactérie. C'est ainsi qu'est née l'idée d'une meilleure collaboration entre les gastro-entérologues, les médecins généralistes et les patients. Une évaluation de la fiche par les médecins généralistes a montré qu'ils en étaient vraiment satisfaits. Nous avons ensuite décidé de détecter systématiquement l'infection *Helicobacter pylori* et d'améliorer nos méthodes de détection. Pour suivre les recommandations nationales, nous pratiquons systématiquement des biopsies dans l'estomac, dans l'antrum et dans le fundus. Quand la PCR est arrivée, il fallait absolument l'utiliser pour arrêter les traitements empiriques, moins bien tolérés et moins bons pour l'écologie bactérienne.

Spectra Diagnostic : Quelle est votre expérience au Centre Hospitalier Annecy Genevois concernant la résistance de l'infection aux antibiotiques de l'*Helicobacter pylori* ?

Frédéric HELUWAERT : Au CH Annecy Genevois, sur 296 patients en 2018, 50 souches ont été diagnostiquées résistantes à la clarithromycine avec la PCR versus 47 par la culture. Ainsi sur trois souches, la PCR a identifié une double population que n'a pas identifié la culture. Sur les 250 souches pour lesquelles la PCR nous a rendu « Clari S », une seule est rendue « résistante » par la culture. La PCR est donc parfaite pour identifier globalement les souches sensibles et résistantes. La PCR permet de trouver plus d'*Helicobacter pylori*, renseigne sur la sensibilité ou la résistance à la clarithromycine, en étant plus performante que la culture.

Spectra Diagnostic : Quelles sont les bénéfices de l'utilisation de la PCR pour vos patients ?

Frédéric HELUWAERT : 80% des patients sont porteurs



La gamme Amplidiag® est compatible avec le CFX 96 de Biorad.

de souches sensibles à la clarithromycine. Avec un traitement orienté IPP (inhibiteurs de la pompe à protons), amoxicilline, clarithromycine, nous atteignons 95 % de chances d'éradication, avec une meilleure tolérance pour le patient, en évitant les effets secondaires du métronidazole (qui leur serait ajouté si nous n'avions pas eu connaissance de la souche). Lors de la réalisation d'une endoscopie, la PCR détecte mieux l'*Helicobacter pylori*, ou en tout cas n'oublie pas de le détecter. Elle renseigne immédiatement sur la sensibilité de la souche. L'impact de la PCR est donc énorme. Nous n'avons quasiment plus d'échec d'éradication. Ces résultats sont obtenus en vie réelle, c'est-à-dire avec des patients qui ont pu prendre des antibiotiques avant de faire une endoscopie, des IPP qui, en diminuant la quantité de bactéries, vont rendre les tests de culture et d'anatomopathologie moins performants. Contrairement à la culture, tous ces traitements ne semblent pas avoir tant d'influence sur la PCR. La PCR améliore donc la sensibilité en vie réelle.

Spectra Diagnostic : Quelles sont les bénéfices de l'utilisation de la PCR en termes d'antibiorésistance ?

Frédéric HELUWAERT : L'utilisation de la PCR est une réponse à la crainte de l'OMS d'une explosion de la résistance, qui nécessiterait alors la découverte de nouveaux antibiotiques. Actuellement, on prend encore le problème à l'envers. L'échec du traitement est lié à la résistance à la clarithromycine. Cette résistance est due à l'augmentation de sa prescription depuis 20 à 30 ans. Aujourd'hui, je suis persuadé que nous avons tous les outils pour mettre en œuvre les bons traitements. En caractérisant bien la bactérie et les souches dès le départ, avec un traitement de première intention qui nous donne 95 % de chance d'éradication, il reste encore la levofloxacine, pylera ou bien quadrithérapie bismuthée pour d'autres traitements orientés. Les problèmes viennent de la mauvaise utilisation initiale des antibiotiques. En administrant d'emblée des traitements concomitants qui ne sont pas toujours bien tolérés ; les patients, en les interrompant, favorisent les échecs de traitements et le risque d'apparition de souches résistantes.

Spectra Diagnostic : Pourquoi avoir fait le choix du test PCR Amplidiag® H. pylori+ClariR de la société Mobidiag au laboratoire ?

Hélène PETITPREZ : Nous avons choisi ce test en rapport aux cibles proposées. Il nous permet de détecter les populations sensibles et les populations résistantes. Certaines techniques proposent uniquement la cible de résistance et pas la cible de sensibilité. Comme il existe plusieurs types de mutations décrits, il était pour nous très important d'avoir la cible de sensibilité. Nous avons ainsi la possibilité de détecter des doubles populations en détectant conjointement la cible sensible et la cible résistante. Nous pouvons aussi mettre en évidence de façon indirecte des

mutations qui ne seraient pas forcément décrites et qui ne seraient pas forcément ciblées par notre technique. Par exemple, si la PCR est positive en *Helicobacter pylori*, sans avoir ni la cible sensible, ni la cible résistante, c'est donc forcément autre chose. Dans ce cas, la culture sera essentielle. Avec la PCR, on ne trouve que ce que l'on cherche. On peut très bien avoir des mutations qui n'ont pas encore été mises en évidence ou alors des mutations non ciblées par la technique.

Spectra Diagnostic : Comment avez-vous validé les performances du test ?

Hélène PETITPREZ : Notre laboratoire est accrédité sur la biologie moléculaire en bactériologie. Nous avons procédé à une comparaison de méthode avec les tests précédemment utilisés. Notre objectif était de détecter les doubles populations qui étaient détectées en culture et ne l'étaient pas avec la solution PCR que nous utilisons précédemment. Nous sommes très satisfaits des performances de la PCR Mobidiag.

Spectra Diagnostic : Comment mettez-vous en œuvre le test au laboratoire ?

Hélène PETITPREZ : La biopsie broyée et homogénéisée est immédiatementensemencée car l'*Helicobacter pylori* est très fragile. Concernant la PCR, 200µl de broyat sont extraits. Chaque échantillon est déposé 3 fois selon les recommandations de Mobidiag, le kit étant validé pour la détection de *H. pylori* dans les selles, où la cible d'intérêt est en moindre quantité. Partant de biopsies, ce dépôt en 3 points nous permet de nous assurer d'être face à une vraie positivité et non à une contamination de la plaque. Notre activité étant importante, nous utilisons des plaques de 96 puits. Si un seul des 3 puits est positif, nous avons tendance à faire une repasse pour vérification. Tous les résultats des PCR sont interprétés avec la culture. Nous réalisons deux à trois séries de PCR par semaine. Si la PCR est négative, nous ne faisons pas de culture. Nous ne gardons en culture que les prélèvements positifs en PCR. Ensuite, nous procédons à l'identification et nous réalisons les antibiogrammes sur les échantillons qui ont poussé.

Frédéric HELUWAERT : En plus de la PCR, la culture nous permet de disposer de toutes les informations nécessaires pour proposer des traitements de 2^e, 3^e, voire 4^e ligne dans les rares situations où nous sommes en échec de traitement. Exceptionnellement, nous identifions aussi des *Helicobacter* non *pylori* par l'anatomopathologie, deux à trois fois par an car la PCR ne détecte que les *Helicobacter pylori*. Leurs conséquences cliniques sont identiques.

Spectra Diagnostic : Le test n'est pas remboursé. Comment est-il financé ?

Hélène PETITPREZ : Nos actes sont déclarés en RIHN. Nous sommes remboursés en pourcentage de notre activité globale.

Frédéric HELUWAERT : J'ai présenté le projet à la direction de l'hôpital en leur démontrant l'intérêt d'utiliser la PCR. Ils ont alors validé l'utilisation de la PCR pour tous les patients.

Spectra Diagnostic : Quels sont les bénéfices du test PCR Amplidiag® H. pylori+ClariR pour le laboratoire ?

Hélène PETITPREZ : Nous assistons à une très forte augmentation de cette activité. Nous traitons actuellement environ 2000 biopsies par an. Sans ce test, nous aurions été incapables d'absorber cette augmentation. Nous avons aussi simplifié le processus de bactériologie en ne faisant plus les examens directs sur les biopsies. Pour les prélèvements positifs en PCR, la culture reste essentielle car l'antibiogramme est indispensable.

Spectra Diagnostic : Quels sont les bénéfices du test PCR Amplidiag® H. pylori+ClariR pour le clinicien ?

Frédéric HELUWAERT : Aujourd'hui, il serait impensable de faire marche arrière. Pour nous, la démarche est très simple. Lors de l'endoscopie, nous réalisons toujours des prélèvements dans l'estomac. Chez tous les patients, le premier prélèvement est à visée bactériologique, le second à visée anatomo-pathologique. Ainsi, pour tous les patients qui ont une endoscopie, nous sommes en mesure de faire communément le maximum pour détecter l'infection : la PCR, les prélèvements à visée anapath pour détecter la bactérie en histologie, et la mise en culture. Depuis 2018, l'HAS recommande de faire un traitement orienté. Grâce à la PCR, 80 % des traitements sont simplifiés par la suppression d'un antibiotique et la diminution de leur durée. L'enjeu est important car l'infection concerne un patient ayant fait l'objet d'une endoscopie sur quatre. Nous sommes en mesure d'agir pour lutter contre l'antibiorésistance sur environ 100 000 traitements par an sur le plan national, avec une prévalence en augmentation chez les populations migrantes.

Spectra Diagnostic : Comment voyez-vous l'avenir ?

Frédéric HELUWAERT : J'ai déjà l'impression d'être dans l'avenir en utilisant la PCR. Seul le non remboursement demeure un frein. Le groupe d'étude français des *Helicobacter* (GEFH www.helicobacter.fr) rapporte l'émission en date du 24 avril 2019 d'un avis favorable de l'HAS à la mise au remboursement de la PCR *Helicobacter pylori* (avec détection de la résistance aux macrolides) sur biopsies gastriques, du test antigénique fécal dans le diagnostic et le contrôle d'éradication, du test respiratoire en plus de la sérologie en dépistage. Avec le remboursement du test, lorsque nous ferons une gastroscopie, nous ferons des prélèvements à visée bactériologique pour trouver l'*Helicobacter*, connaître sa sensibilité et sa résistance à la clarithromycine et nous ferons des prélèvements

à visée anatomo-pathologique pour évaluer le retentissement de l'infection. On ne demandera probablement plus aux anatomopathologistes de faire une recherche d'*Helicobacter* par des tests d'immunohistochimie. L'autre avancée attendue est liée au travail réalisé par le Pr Christophe BURUCOA dont l'étude est en cours de publication. Si une PCR dans les selles est aussi efficace que sur une biopsie gastrique, un médecin généraliste confronté à un sujet jeune de moins de 40 ans disposera d'un test capable de guider son traitement en évitant une gastroscopie. Au delà de 40 ans, âge où apparaissent les lésions, la gastroscopie sera encore nécessaire pour évaluer les lésions par un examen histologique. La PCR dans les selles sera aussi un atout pour les personnes souffrants de certains handicaps pour lesquels la biopsie est difficilement réalisable. ■



- Contact laboratoire : hpetitprez@ch-anneceygenevois.fr
- Contact clinicien : dr.heluwaert@gmail.com

MOBIDIAG

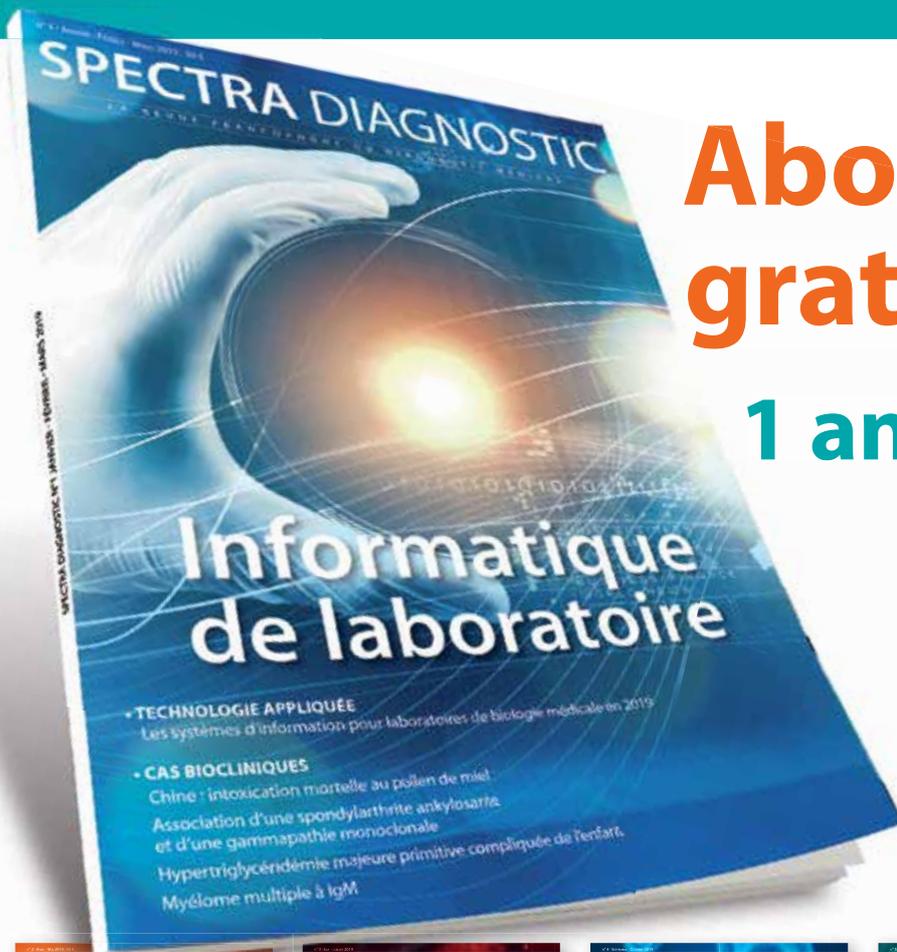
- Contact Mobidiag : Nathalie VANDENBROUCKE – Sales Manager
Mobidiag France – 172 rue de Charonne, B2 Le Dorian, 75011 Paris
Tel. +33 1 55 25 17 00 – Fax +33 1 55 25 17 10
nathalie.vandenbroucke@mobidiag.com – www.mobidiag.com

Mobidiag en bref :

Mobidiag développe des solutions moléculaires innovantes pour le diagnostic des maladies infectieuses et des résistances aux antibiotiques. Avec sa large gamme de tests et d'instruments basés sur une technologie de PCR bien établie, Mobidiag permet une détection rapide et économique des bactéries, parasites, virus et résistances antibiotiques les plus courants pour répondre aux exigences des laboratoires de microbiologie. Mobidiag a son siège social à Espoo, en Finlande, avec des filiales en France, en Suède et au Royaume-Uni. Pour plus d'informations www.mobidiag.com

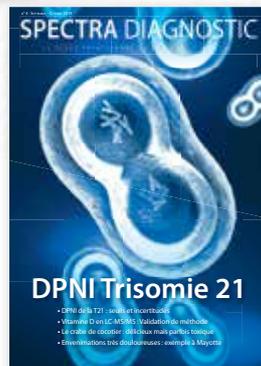
SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MEDICAL



Abonnez-vous gratuitement !

1 an = 6 numéros



Nom : Prénom :

Société : Fonction :

Adresse : Tél. :

..... Code Postal : Ville :

E-mail (**indispensable**) :

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

Date :

Signature :

PRESSE DIAGNOSTIC

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

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



Projet international et nouvelle méthode diagnostique pour le cancer du pancréas



Dans le cadre de sa collaboration avec le professeur Weiling Fu, directeur du département clinique d'analyse médicale de l'Hôpital du Sud-Ouest (affilié à la 3^e Université Médicale Militaire de Chongqing en Chine), Marc Lamy de la Chapelle, professeur à l'Institut des Molécules et Matériaux du Mans (IMMM - UMR 6283) de Le Mans Université a obtenu un projet international avec la Chine : le *Programme Major International Joint Research Project*. L'avantage offert contre la maladie par un diagnostic précoce peut être considérable. Ceci passe notamment par la détection de biomarqueurs de maladie en très faibles concentrations dans les fluides corporels, soit un réel défi en raison de la complexité des milieux à analyser et de la sensibilité des méthodes actuelles.

Une nouvelle méthode de détection

Dans un tel contexte, le projet international propose le développement d'un nouveau type de biocapteur combinant les méthodes spectroscopiques, les nanotechnologies et les biotechnologies. En effet, le signal spectroscopique des biomarqueurs peut être directement relié à leur structure et peut être considéré comme une véritable signature spectrale. Il est donc possible d'identifier sans ambiguïté la présence d'un biomarqueur dans un milieu complexe. Malheureusement, ce signal spectral est en général faible et ne permet pas en l'état de proposer une détection précoce. Pour remédier à ce problème, les recherches menées par Marc Lamy de la Chapelle proposent d'exploiter les propriétés optiques de nanoparticules métalliques.

Ces propriétés permettent d'exalter de manière considérable le signal spectroscopique des biomarqueurs accrochés à leur surface et donc ouvrent la voie à une détection en très faible concentration. Un tel nanocapteur spectroscopique doit donc permettre une identification et une quantification des biomarqueurs dans des fluides corporels. L'objectif est alors de pou-

voir dépasser les seuils de détection atteints par les méthodes cliniques actuelles et de proposer une nouvelle méthodologie en vue de son application à une problématique médicale.

Cancer du pancréas : un dépistage précoce essentiel

L'application visée est la détection du cancer du pancréas. Même si le cancer du pancréas est le 12^e type de cancer le plus répandu dans le monde, son pronostic est un des plus défavorables avec un taux de mortalité de pratiquement 100 % et un taux de survie à 5 ans de seulement 7 %. À l'heure actuelle, le seul traitement curatif potentiel, la résection chirurgicale, n'est pas possible au stade avancé de la maladie. De plus, les traitements en chimiothérapie présentent des résultats très faibles et de nombreux effets secondaires. Il est alors primordial de pouvoir diagnostiquer un tel cancer le plus tôt possible afin d'offrir le traitement approprié et d'améliorer les soins aux patients. Récemment, plusieurs biomarqueurs (protéines, brins d'ARN) détectables dans les fluides corporels (sang, urine...) ont été proposés. Ainsi, les recherches de l'IMMM proposent de détecter ces marqueurs de tumeur pancréatique directement dans le sang et à des concentrations largement inférieures aux méthodes actuellement utilisées cliniquement afin de fournir un diagnostic précoce *in vitro* du cancer du pancréas.

Doté d'un budget de 400 000 € sur une durée de 5 ans (2020-2024), ce projet permettra non seulement de développer une nouvelle approche scientifique interdisciplinaire - à l'interface entre physique, biologie et médecine, allant de la conception du capteur jusqu'à son application clinique - mais il permettra également de renforcer le positionnement et la visibilité de l'IMMM et de Le Mans Université à l'échelle internationale.

Le Mans Université - <http://immm.univ-lemans.fr>

IMMUCOR®



Voir au-delà des limites

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

ECHO
LUMENA™

NEO
IRIS™



Le « patient de Londres », deuxième cas de guérison du VIH

Dix ans après le premier cas confirmé de rémission fonctionnelle, Timothy Brown connu comme le « patient de Berlin », une seconde personne est aujourd'hui considérée comme guérie suite à une greffe de moelle osseuse.

Ces 2 patients ont bénéficié d'une greffe de moelle osseuse provenant d'un donneur porteur d'une mutation génétique sur le co-récepteur CCR5, une mutation rare qui protège quasi-totalement ses porteurs de l'infection par le VIH. Cette greffe a donc été pensée pour provoquer une rémission fonctionnelle de l'infection.

Le premier cas de guérison faisait suite à 2 allogreffes consécutives avec un donneur homozygote CCR5 Δ 32 et une irradiation totale corporelle, il y a 8 ans de cela.

Ce second cas, rapporté par Ravindra Gupta (Université de Cambridge), a été infecté par le VIH-1, allogreffé avec un donneur homozygote CCR5 Δ 32, sans irradiation corporelle, pour un lymphome de Hodgkin au stade 4B résistant aux multiples chimiothérapies. Le nadir de CD4 était de 290/mm³ et la charge virale initiale avant traitement de 180 000 copies/mL.

Une rémission complète a été observée 6 mois après l'allogreffe et le traitement antirétroviral interrompu au bout de 17 mois. La charge virale plasmatique et l'ADN total viral dans les lymphocytes T CD4⁺ sont restés indétectables 18 mois plus tard.

La description de ces deux nouveaux cas permet d'écarter un rôle majeur des facteurs génétiques et immuns du premier



patient et confirme ainsi l'approche thérapeutique potentielle par ce type d'allogreffe. Cependant, seulement 1 % des donneurs caucasiens sont homozygotes CCR5 Δ 32.

Prudence tout de même : le cas comparable de l'enfant du Mississippi, a connu malheureusement un rebond virologique 40 mois après. De plus, ce lourd traitement a déjà engendré de lourds effets secondaires, ainsi que plusieurs décès.

GUPTA RK et al., Evidence for HIV-1 cure after CCR5 Δ 32/ Δ 32 allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report, *The Lancet HIV*, en ligne le 10 mars 2010, doi:10.1016/S2352-3018(20)30069-2

Ulcère de Buruli : nouvelles pistes de diagnostic

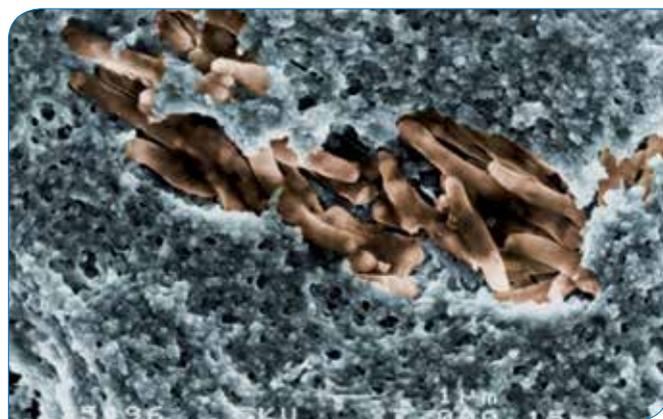
Après la tuberculose et la lèpre, c'est la 3^e maladie tropicale mycobactérienne la plus courante au monde. *M. ulcerans*, au mode de transmission à l'Homme encore inconnu, produit la toxine mycolactone qui détruit les cellules cutanées et empêche le système immunitaire (SI) de répondre efficacement, entraînant la propagation des ulcérations caractéristiques de la maladie à la surface des membres. Peu connue, elle atteint particulièrement les enfants et les adolescents et sévit notamment en Afrique centrale et de l'Ouest. Au vu du très faible arsenal diagnostique et thérapeutique, l'OMS l'a classé maladie tropicale négligée. Un traitement à bases d'antibiotiques est efficace si la maladie est diagnostiquée rapidement, ce qui est rarement possible.

Dans le cadre d'une étude publiée dans *Science Advances*, une équipe de recherche dirigée par la chercheuse Inserm Estelle Marion au sein du Centre de recherche en cancérologie et immunologie Nantes-Angers (Inserm/Université de Nantes/Université d'Angers/CNRS) s'est intéressée, *via* des modèles murins, aux cas de guérison spontanée (5 % des patients).

Jusqu'ici les études sur l'ulcère de Buruli se concentraient sur la réponse immunitaire globale. Néanmoins, de récentes études sur les tissus cutanés ont révélé que cette infection entraîne l'agrégation des lymphocytes B autour des zones infectées.

Les chercheurs ont donc travaillé sur la réaction immunitaire de deux types de souris, dont l'un était capable de guérison spontanée, en analysant des échantillons cutanés du site infecté. Dans les 2 groupes, le taux d'Ig cutané croît au cours de l'infection. Mais, tandis que chez la souris incapable de guérir, les IgM sont majoritaires, chez la souris capable de guérir ce sont les IgG.

Ces IgG se fixent à la mycolactone. De plus, les souris qui guérissent en produisent un sous-type particulier, les IgG2a,



Mycobacterium ulcerans

capables de neutraliser la toxine, et ces anticorps ont été retrouvés dans les tissus des patients infectés.

« Cette étude suggère pour la première fois que l'organisme pourrait répondre efficacement à une infection de *M. ulcerans* grâce à la production d'anticorps capables de reconnaître et neutraliser la toxine sécrétée par la mycobactérie », conclut Estelle Marion.

Après le dépôt d'un brevet, l'équipe envisage le développement d'un test diagnostique de type bandelette, basé sur la détection d'anticorps reconnaissant la mycolactone, témoignant d'une infection à *M. uclerans*.

FOULON M. et al., Skin-specific antibodies neutralizing mycolactone toxin during the spontaneous healing of *Mycobacterium ulcerans* infection, *Science Advances*, 26 Feb 2020, Vol. 6, no. 9, eaax7781, doi:10.1126/sciadv.aax7781

SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MEDICAL

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



Inscrivez-vous à la newsletter dans la rubrique
Inscription Newsletter

PRESSE DIAGNOSTIC

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

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

Germain CASSOU^{1,2}, Yassin TACHIKART¹, Andrea AUFIERO¹, Arsia AMIR-ASLANT¹

Quand un virus bouscule la bourse

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

² Bordeaux INP- ENSTBB - 146 Rue Léo Saignat - 33000 Bordeaux - Tél. : +33 (0)5 56 84 69 90 - www.bordeaux-inp.fr

I - L'ÉPIDÉMIE SE PROPAGE EN BOURSE ET SECOUE L'OCCIDENT

Partie de Chine, l'épidémie de coronavirus (Covid-19) se propage désormais à travers le monde entier. Très contagieux, le virus qui occasionne fièvre, toux et un syndrome de détresse respiratoire aurait occasionné un nombre de cas dépassant les 150 000 personnes pour plus de 5700 décès au moment où nous écrivons ces lignes.

En Bourse, la crise du Covid-19 a affecté les indices boursiers majeurs à travers le monde, qui ont subi de plein fouet la propagation du virus (*Figure 1*). En occident, ce sont surtout les secteurs très liés à la consommation chinoise qui ont accusé le coup. Les actions dans le secteur du luxe, du transport aérien ou du tourisme voient rouge. Les groupes possédant des usines en Chine voient également leur valeur sanctionnée par les marchés.

L'Italie, déjà minée par le ralentissement de l'économie mondiale et la forte instabilité politique interne, avait déjà accusé un recul de son PIB en 2019. L'épidémie liée au coronavirus frappe de plein fouet le nord de l'Italie, poumon de la troisième économie de la zone euro. En effet, la Lombardie et la Vénétie pèsent à elles deux plus de 30 % du PIB du pays, auxquels s'ajoutent 9 % du

PIB pour chacune des régions voisines d'Émilie-Romagne et du Piémont. L'épidémie et les mesures prises ont eu un très fort impact négatif sur l'indice phare de la bourse de Milan tiré par le secteur des services. Jusqu'à présent, ce secteur des services était celui qui permettait à l'économie italienne de se maintenir à flot étant donné que l'écosystème industriel du nord subissait de plein fouet la crise du fait de sa forte intégration avec le monde et notamment la Chine.

II - ET LES VALEURS BIOTECHS ?

1. GILEAD TIRE SON ÉPINGLE DU JEU

Gilead Sciences semble aujourd'hui une des entreprises ayant le vent en poupe. Depuis que Bruce Aylward, directeur général adjoint de l'OMS, a déclaré que le potentiel médicament Remdesivir de Gilead est « *le seul médicament actuellement qui pourrait être efficace* » pour les formes graves du Covid-19, l'action de Gilead Sciences a bondi de 4,8 % à 72,90 dollars US le lundi 24 février puis jusqu'à 80,22 dollars US le 6 mars. Depuis le début de l'épidémie jusqu'à début février 2020, date de l'annonce par Gilead d'une étude avec la Chine sur l'efficacité du Remdesivir sur les patients infectés par le coronavirus, l'action de Gilead Sciences jouit d'une tendance à la hausse. Le Remdesivir, initialement en essai clinique de phase 2 contre Ebola, a été soumis à des essais cliniques en Chine pour lutter contre le coronavirus et des résultats pourraient être disponibles courant avril.

Performance boursière de Gilead sur les trois derniers mois



Performance boursière de Moderna sur les trois derniers mois



2. MODERNA EN TÊTE DE LA COURSE AU DÉVELOPPEMENT D'UN VACCIN

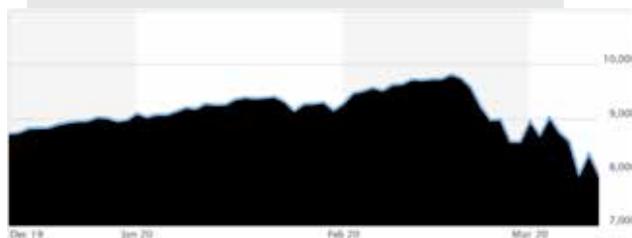
Parmi les nombreuses entreprises s'étant joint à l'effort collectif pour développer des traitements et vaccins contre ce virus, Moderna se distingue particulièrement. La biotech américaine s'était déjà faite remarquée fin 2018 en réalisant une levée de fond record de 600 millions de dollars lors de son introduction en bourse. Son expertise dans le développement de vaccin (une dizaine d'étude clinique sont en cours) lui a permis de prendre le meilleur sur ses concurrents en produisant les premiers lots de son candidat expérimental dans la prévention de l'infection par COVID-19. Cette annonce a eu pour effet immédiat un bond du cours de l'action de Moderna de 18,59 \$ à 21,73 \$ (soit presque 17 %). Pourtant, non seulement l'entreprise n'a encore jamais mis de médicaments sur le marché, mais en plus, l'étude clinique ne devrait pas démarrer avant avril. Ce vaccin expérimental, bien que prometteur, ne répond pas à l'urgence

Figure 1

La performance boursière du S&P 500 sur les trois derniers mois



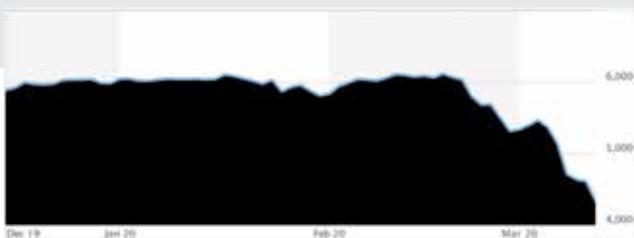
La performance boursière du Nasdaq sur les trois derniers mois



La performance boursière du Nasdaq Biotechnology Index sur les trois derniers mois



En Europe : La performance boursière des indices phares des différentes places financières à travers l'Europe



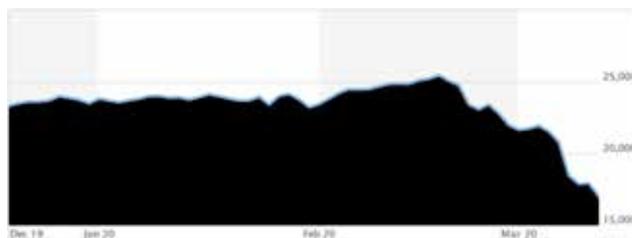
France : CAC 40



Royaume-Uni : FTSE 100



Allemagne : DAX



Italie : MIB

de la problématique actuelle, mais l'annonce a été suffisante pour que les investisseurs renouvellent leur confiance en ce titre.

3. LES ENTREPRISES DE DIAGNOSTIC NE SONT PAS EN RESTE

Savoir diagnostiquer efficacement les patients infectés par le virus demeure également un enjeu clé dans la lutte contre cette épidémie. De ce fait, de nombreuses entreprises de diagnostics se sont lancées dans une course effrénée en vue du développement d'un test de détection fiable et efficace. Récemment, l'entreprise **Co-Diagnostics** a obtenu l'autorisation réglementaire pour vendre son test Logix SmartCoronavirus COVID-19 comme diagnostic *in vitro* sur les marchés acceptant l'approbation réglementaire CE. Le titre de l'entreprise a alors connu un bond de +28,4 % suite à cette annonce. Depuis 3 mois, et le début de l'épidémie, le titre de Co-Diagnostics a connu une

augmentation de 390,34 % atteignant 4,27 dollars. Par ailleurs, la société française **Novacyt** a lancé un test spécifique COVID-19, permettant de détecter le virus en moins de deux heures, contre une journée pour les principaux tests jusqu'alors utilisés. Ce test a reçu une approbation réglementaire CE fin février. Depuis l'annonce du lancement de son test de diagnostic spécifique, le 31 janvier, le titre boursier de Novacyt a augmenté de plus de 740 %. A modérer cependant par le fait de la faible valeur du titre, qui a atteint 1,61 euros.

Enfin, le 11 mars, **BioMérieux** a également vu grimper son action de 6,7 % à 83,5 euros suite à l'annonce des lancements à venir de 3 tests du COVID-19. Le premier, SARS-COV-2 R-GENE®, test PCR en temps réel validé cliniquement sur prélèvement respiratoire, sera disponible dès fin mars. Il devrait bénéficier rapidement d'un marquage CE et fera l'objet d'une demande d'autorisation d'utilisation en urgence auprès de la FDA. ■

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

Carole EMILE¹, Corinne SAULT^{2*}

Place de la biologie dans le dépistage et la prédiction de la pré-éclampsie au cours de la grossesse

RÉSUMÉ

La pré-éclampsie (PE) est une complication spécifique de la grossesse définie cliniquement par l'association d'une hypertension artérielle gravidique (pressions artérielles systolique et diastolique supérieures respectivement à 140 mm Hg et 90 mm Hg), et d'une protéinurie supérieure à 0,3 g/24 h (ou un rapport protéine/créatinine urinaires dépassant 30 mg/mmol). Il existe de manière constante au cours de la PE, un défaut d'invasion trophoblastique en début de grossesse, une anomalie du placenta et une dysfonction immunologique et épithéliale.

Des tests biologiques sont disponibles et participent à l'amélioration de la prise en charge des femmes au cours de la grossesse. Le test de dépistage de la PE, réalisé au 1^{er} trimestre de la grossesse, associe des renseignements cliniques, des marqueurs physiques (pression artérielle, doppler des artères utérines) et des biomarqueurs : PAPP-A et PIGF. Son principal intérêt réside dans la possibilité d'instaurer précocement une prophylaxie par aspirine dont l'efficacité à réduire le risque de PE précoce et ses complications a été démontrée.

Le test prédictif réalisé aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse établit le *ratio* sFlt-1/PIGF, qui contribue à une meilleure prise en charge des femmes en aidant à les orienter vers le circuit de soins adapté à leur niveau de risque de PE.

MOTS-CLÉS

Pré-éclampsie - PAPP-A - PIGF - *ratio* sFlt-1/PIGF - RCIU

The place of biology in the screening and prediction of pre-eclampsia in pregnancy

SUMMARY

Preeclampsia (PE) is a pregnancy-specific complication clinically defined by the combination of gestational hypertension (systolic and diastolic blood pressures higher than 140 mm Hg and 90 mm Hg respectively), and proteinuria higher than 0.3 g/24 h (or urinary protein/creatinine ratio higher than 30 mg/mmol). There is a consistent pattern during EP of trophoblastic invasion in early pregnancy, placental abnormality, and immunological and epithelial dysfunction.

Biological tests are available and help improve the management of women during pregnancy. The PE screening test, performed in the 1st trimester of pregnancy, combines clinical information, physical markers (blood pressure, uterine artery Doppler) and biomarkers: PAPP-A and PIGF. Its main interest lies in the possibility of introducing early aspirin prophylaxis, which has been shown to reduce the risk of PE and its complications.

The predictive test performed in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy establishes the sFlt-1/PIGF ratio, which contributes to better management of women by helping to direct them to the appropriate care circuit according to their PE risk level.

KEYWORDS

Pre-eclampsia - PAPP-A - PIGF - sFlt-1/PIGF ratio - intrauterine growth restriction

¹ Laboratoire Eurofins-Biomnis - 78 av. de Verdun 94200 Ivry/ Seine

² Laboratoire Eurofins-Biomnis - 17-19 av. Tony Garnier 69007 Lyon

*Pour correspondance : Corinne Sault - Email : corinnesault@eurofins-biomnis.com

I - INTRODUCTION

La pré-éclampsie (PE) est une pathologie hypertensive de la femme enceinte dont l'étiologie est multifactorielle. Elle concerne 1 à 4 % des grossesses, se développe dès le premier trimestre, mais les symptômes n'apparaissent qu'au 3^e trimestre. La moitié des PE environ débutent précocement, avant 34 semaines d'aménorrhée (SA); ce sont les plus redoutées car elles sont associées à une prématurité iatrogène ou ont un retentissement fœtal : retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou hématome rétroplacentaire.

II - EPIDÉMIOLOGIE FACTEURS DE RISQUE

En France, la prévalence de la PE est estimée à environ 1 % en population générale par an, 1,5 % en moyenne chez les nullipares et 0,8 % en moyenne chez les multipares (1).

La morbi-mortalité maternelle et fœtale associée est élevée : il s'agit de la 2^e cause de décès maternels en France après les hémorragies de la délivrance, et d'une cause majeure de retard de croissance intra-utérin (RCIU). Elle est aussi à l'origine d'1/3 des naissances de grands prématurés. En outre, la PE entraîne des complications à long terme : les femmes ayant eu une PE ont un risque fortement accru de morbi-mortalité cardiovasculaire. Les facteurs de risque de PE sont rapportés dans le Tableau I.

III - DÉFINITION

La définition de la PE est essentiellement clinique (2) : elle associe une hypertension artérielle (HTA) systolique supérieure à 140 mm Hg et/ou diastolique supérieure à 90 mm Hg et une protéinurie dépassant les 0,3 g/24 h (ou un rapport protéine/créatinine urinaires d'au moins 30 mg/mmol), survenant *de novo* au-delà de 20 SA ; les signes fréquemment associés sont un syndrome œdémateux, une hyperuricémie au-delà de 300 µmol/L, des ASAT élevées, une thrombopénie inférieure à 150 G/L, un retard de croissance intra-utérin (RCIU).

Néanmoins, 20 % des PE sont sans protéinurie ; de fait, les dernières recommandations d'experts (3-4) reconnaissent également le diagnostic de la PE en cas d'HTA associée à des signes de défaillance organique maternelle, y compris en l'absence de protéinurie significative. Il existe également des formes de PE du *post-partum* (jusqu'à 6 semaines en *post-partum*).

Dans 1 cas sur 10, il s'agit d'une forme sévère et l'évolution peut être très rapide après l'apparition des premiers symptômes.

La PE est dite sévère en présence d'au moins un des critères maternels suivants : HTA sévère (PAS et/ou PAD respectivement supérieure ou égale à 160 mm Hg et 110 mm de Hg), atteinte rénale (oligurie inférieure à 500 mL/24 h ou créatinine supérieure à 135 µmol/L ou protéinurie supérieure à 5 g/j), œdème aigu du poumon ou barre épigastrique persistante ou *Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelets syndrome* (HELLP), éclampsie ou troubles neurologiques persistants, thrombopénie (plaquettes inférieures à 100 G/L), hématome rétro-placentaire (HRP), retentissement fœtal (RCIU sévère, anomalie du rythme cardiaque fœtal) (3-4). Les complications de la PE sont :

- maternelles : poussée hypertensive sévère imposant l'interruption de grossesse, HELLP

syndrome, éclampsie, hématome rétro-placentaire, insuffisance rénale aiguë...

- et/ou fœtales : RCIU, mort fœtale *in utero* (MFIU), prématurité.

La moitié environ des PE se manifestent avant 34 SA et sont dites précoces ; l'autre moitié, au-delà de 34 SA, sont dites tardives. Les PE précoces sont les plus redoutées car elles sont associées à une prématurité iatrogène ou ont un retentissement fœtal important.

Cette maladie endothéliale maternelle guérit après l'accouchement (parfois, elle perdure jusqu'à 6 semaines) ; toutefois elle est pourvoyeuse de séquelles vasculaires : 20 % des femmes développeront une hypertension artérielle chronique et/ou un syndrome métabolique dans les suites d'une PE.

D'où l'intérêt de développer des tests biologiques de dépistage, de diagnostic et/ou de pronostic de la PE (Figure 1).

IV - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PE

Au cours d'une grossesse normale, l'implantation du blastocyste avec sa couronne trophoblastique survient dans un milieu avasculaire, en hypoxie. Cette hypoxie relative fait que le trophoblaste, au lieu de se différencier, va proliférer et coloniser les parois vasculaires des artères spiralées, au niveau de la decidua et dans le tiers interne du myomètre. L'étendue et la profondeur de l'invasion des artères spiralées utérines sont déterminantes pour obtenir une implantation normale.

La PE résulte d'un défaut de placentation : l'invasion placentaire par le trophoblaste est incomplète et peu profonde ; les parois artérielles restent musculaires et élastiques, non dilatées et avec un débit insuffisant, évoluant vers une maladie endothéliale maternelle généralisée (5).

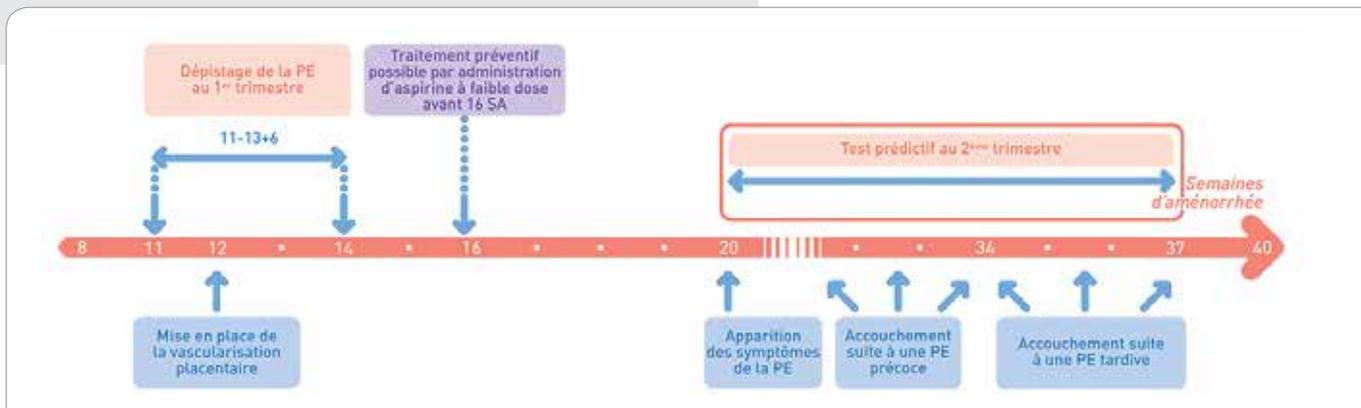
La *Pregnancy-Associated Plasma Protein A*

Tableau I
Les facteurs de risque de PE

Types de facteurs	Facteurs de risque accru de PE
Génétiques	Antécédents personnels ou familiaux de PE
Gestationnels	Long intervalle entre 2 grossesses Grossesses multiples Mole hydatiforme
Immunologiques	Primiparité, primi-paternité Insémination avec donneur
Maternels	Insulino-résistance Obésité HTA Néphropathies Thrombophilies Hyperhomocystéinémie
Physiologiques	Age maternel élevé IMC > 35 kg/m ² Origine géographique (Afrique sub-saharienne et Antilles)

Figure 1

Utilisation des tests biologiques de dépistage et de diagnostic de la PE au cours de la grossesse



(PAPP-A) est une protéase, exprimée à la surface du cytotrophoblaste, jouant un rôle important dans l'invasion trophoblastique. Une diminution de PAPP-A dans le sang maternel est associée à un défaut d'invasion et d'implantation placentaires au 1^{er} trimestre de la grossesse.

Au niveau du trophoblaste, il existe des facteurs de régulation de l'angiogenèse (positifs ou négatifs), notamment le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), dont l'expression est modulée en fonction des conditions locales et des interactions génétiques. Ces facteurs de croissance angiogéniques agissent sur des récepteurs membranaires, dont Flt-1 (*fms-like tyrosine kinase-1*). Ce récepteur, lorsqu'il est complet, stimule l'angiogenèse en favorisant la reconnaissance du VEGF. En cas de mauvaise implantation et de facteurs environnementaux défavorables, une forme différente de ce récepteur va proliférer (sFlt-1 : partie soluble du récepteur). Ces formes incomplètes (sFlt-1 mais aussi des endoglines solubles) agissent comme des leurres qui vont capturer et neutraliser les facteurs de croissance favorisant l'implantation (VEGF, PlGF : *Placental Growth Factor*).

V - PRÉVENTION DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE ET DU RCIU PAR L'ASPIRINE

Il a été bien montré qu'un traitement par aspirine, à la dose de 100 à 150 mg/j, débuté avant 16 SA permettait de réduire le risque de PE précoce, de RCIU, ainsi que la mortalité périnatale (6-8). L'aspirine doit être prescrite tôt, à une dose d'au moins 100 mg/j chez les femmes à risque élevé, évalué sur les antécédents de PE et les biomarqueurs. Pour des raisons de chronobiologie, l'efficacité est améliorée lorsque l'aspirine est prise le soir.

VI - INTÉRÊT ET PLACE DES TESTS BIOLOGIQUES DE PRÉ-ÉCLAMPSIE AU COURS DE LA GROSSESSE

Les tests biologiques disponibles dans le cadre d'une pré-éclampsie au cours de la grossesse sont résumés sur la Figure 2.

1. DÉPISTER LA PRÉ-ÉCLAMPSIE AU 1^{ER} TRIMESTRE DE LA GROSSESSE

L'intérêt d'un dépistage précoce est d'identifier les patientes à risque de développer une PE qui pourraient bénéficier de mesures préventives, notamment d'une prophylaxie par aspirine avant 16 SA (9).

Ce dépistage repose sur un algorithme de calcul intégrant les facteurs de risque (FdR) maternels de PE (parité, antécédent de PE, hypertension chronique, poids et taille, origine géographique, tabac, ...), des mesures biophysiques (pression artérielle et doppler des artères utérines) et des marqueurs biologiques (PAPP-A et PlGF) (10-12). La pression artérielle est mesurée entre 11+0 SA et 13+6 SA, idéalement, de façon simultanée aux deux bras (sinon un seul bras) ; elle permet de calculer la Pression Artérielle Moyenne (PAM) à partir des pressions systolique et diastolique, qui sera exprimée en multiple de la médiane pour le calcul du risque de PE :

$$PAM = \text{Diastolique} + \frac{(\text{Systolique} - \text{Diastolique})}{3}$$

Le doppler des artères utérines permet de déterminer l'index de pulsatilité (IP), qui sera pris en compte dans le calcul.

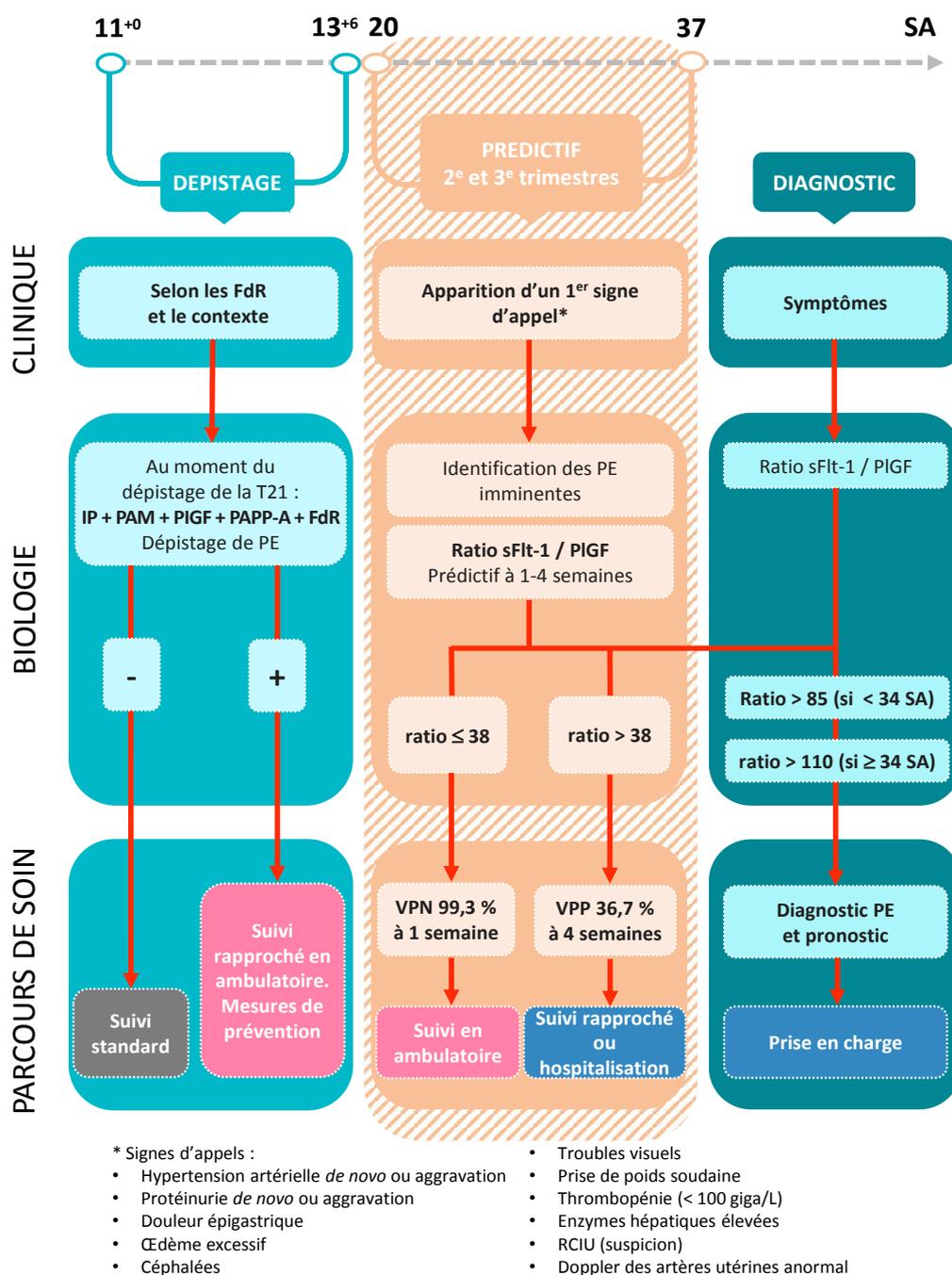
Les dosages biologiques associent les dosages sériques de PAPP-A et de PlGF réalisés sur un prélèvement effectué entre 11+0 SA et 13+6 SA, conjointement au dépistage combiné de la trisomie 21 foetale au 1^{er} trimestre de la grossesse.

Le traitement par un logiciel approprié de l'ensemble de ces données permet d'estimer un risque de PE précoce (avant 34 SA) ou tardive (après 34 SA). Ce calcul n'est validé que pour les grossesses monofoetales. Les performances du test sont meilleures pour le dépistage des PE précoces, qui sont également les plus redoutées et les plus sensibles à la prévention par aspirine.

Ce test de dépistage réalisé au 1^{er} trimestre de la grossesse prédit 90 % des PE précoces et 75 % des PE pré-terme (avant 37 SA) avec 10 % de faux positifs (13).

Figure 2

Stratégie d'utilisation des marqueurs biologiques de la PE



Conjointement, l'étude ASPRE (*Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention*) a montré que le traitement par aspirine administré à la dose de 150 mg/j le soir de 11-14 SA à 36 SA réduisait de 90 % le risque de PE très précoce (avant 32 SA), de 80 % celui de PE précoce et de 60 % celui de PE pré-terme (9).

2. PRÉDIRE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE AUX 2^E ET 3^E TRIMESTRES DE LA GROSSESSE

Le test prédictif de PE concerne les patientes symptomatiques (présentant au moins un signe d'appel) entre 20 et 37 SA.

Il constitue une aide à la décision de maintenir la patiente à domicile ou de l'hospitaliser. De plus, il

contribue à orienter les patientes identifiées à risque vers le circuit de soins adapté, dès l'apparition des premiers signes, et à anticiper les complications fœto-maternelles.

En effet, le déséquilibre des concentrations de sFlt-1 et de PIGF est détectable plusieurs semaines avant la survenue des symptômes cliniques de PE : environ 5 semaines avant la survenue de la PE, la concentration de sFlt-1 augmente significativement alors que la concentration de PIGF diminue de façon importante.

Selon l'étude PROGNOSIS multicentrique, prospective, non interventionnelle et menée en double aveugle, le *ratio* sFlt-1/PIGF aide à prédire la survenue à court terme d'une pré-éclampsie chez des femmes enceintes à risque. Cette étude a permis

de montrer qu'un *ratio* sFlt-1/PIGF inférieur ou égal à 38 (en technique Roche) permettait d'orienter les patientes vers un suivi ambulatoire avec une valeur prédictive négative (VPN) de 99,3 % à une semaine (sensibilité 80,0 % et spécificité 78,3 %); plus de 80 % des patientes appartiendront à ce groupe à bas risque. *A contrario*, un *ratio* sFlt-1/PIGF supérieur à 38 oriente les patientes à haut risque vers une hospitalisation, avec une valeur prédictive positive (VPP) de 36,7 % à 4 semaines de développer une PE (14).

L'intérêt du *ratio* sFlt-1/PIGF pour exclure le diagnostic de PE (*rule-out*) et maintenir les patientes dans leur parcours de soins (sans les orienter vers une maternité de niveau 3, avec un suivi plus spécifique et coûteux) est aujourd'hui bien montré; son utilisation pour le *rule-in* et la prédiction des complications nécessite des études complémentaires (5).

3. AIDER AU DIAGNOSTIC DE PRÉ-ÉCLAMPSIE ET D'AUTRES SITUATIONS À RISQUE OBSTÉTRICAL

Stepan *et al.* ont proposé les seuils de *ratio* suivants pour le diagnostic de PE, avec une implication directe sur la prise en charge des patientes (15) :

- sFlt-1/PIGF > 85 avant 34 SA,
- sFlt-1/PIGF > 110 après 34 SA.

Par ailleurs, les RCIU non diagnostiqués représentent la première cause de MFIU évitable; le dosage du PIGF prédit le risque de RCIU, souvent associé à la PE, pour des concentrations de PIGF inférieures au 5^e percentile (sensibilité et spécificité voisines de 90 %) et permet ainsi d'adapter la surveillance échographique en ciblant mieux les femmes à risque (16-17).

De plus, chez les patientes hypertendues chroniques avec une protéinurie préexistante, il est difficile de faire la distinction entre aggravation de l'HTA chronique et pré-éclampsie surajoutée. Certains auteurs (18) proposent le dosage de PIGF chez les femmes hypertendues, avant leur grossesse, pour estimer le risque de PE surajouté.

VII - CONCLUSION

La pré-éclampsie est une pathologie hypertensive de la grossesse associée à une morbi-mortalité maternelle et foetale élevée.

La biologie offre aujourd'hui une aide importante et complémentaire à la clinique et à l'imagerie, pour aider le praticien au dépistage ainsi qu'au diagnostic et à la prise en charge de la PE. Plus largement, elle s'intègre dans une approche médicale multidisciplinaire du suivi de la grossesse. ■

DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- (1) GOFFINET F, Epidemiology, *Ann Fr Anesth Reanim*, 2010; 29:e7-e12
- (2) MAGEE LA *et al.*, Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group, SOGC Clinical practice guideline: Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary, *J Obstet Gynaecol Can*, 2014; 36:416-441
- (3) Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français, Société Française de Néonatalogie, Société Française de Médecine Périnatale, Recommandations formalisées d'experts communes SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN : Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie, 27 janvier 2009, Disponible sur <http://www.cngof.asso.fr/>
- (4) ACOG disponible sur <http://www.acog.org/Resouces and publications/Task force and work group reports/Hypertension in pregnancy>
- (5) HAMDY SM, SAULT C, PIVER E, GENOUX A, MASSON D, GUIBOURDENCHE J, Prééclampsie : faut-il intégrer dans la pratique courante les biomarqueurs de dépistage et de pronostic ?, *Presse Med*, 2019; 48(10):1032-1036
- (6) BUJOLD E *et al.*, Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health, *BJOG*, 2014; 121 Suppl(1):14-24
- (7) ROBERGE S *et al.*, Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis, *Fetal Diagn Ther*, 2012; 31:141-146
- (8) BUJOLD E *et al.*, Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation, *Prenat Diagn*, 2014; 34:642-648
- (9) ROLNIK DL, WRIGHT D, POON LC *et al.*, Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia, *N Engl J Med*, 2017; 377:613-622
- (10) AKOLEKAR R *et al.*, Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers, *Fetal Diagn Ther*, 2013; 33:8-15 et erratum *Fetal Diagn Ther*, 2013; 34:43
- (11) WRIGHT D *et al.*, Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history, *Am J Obstet Gynecol*, 2015; 62:e1-62.e10
- (12) O'GORMAN N *et al.*, Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation, *Am J Obstet Gynecol*, 2016; 214:103.e1-103.e12
- (13) TAN MY, Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018; 52:186-195
- (14) STEPAN H *et al.*, Implementation of the sFlt-1/PIGF *ratio* for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015; 45:241-246
- (15) ZEISLER H *et al.*, Predictive value of the sFlt-1:PIGF *ratio* in women with suspected preeclampsia, *N Engl J Med*, 2016; 374:13-22
- (16) ROUX-TERRIER C *et al.*, Perinatal mortality and quality of clinical management in the Aurore network from 2005 to 2011, Implementation of morbidity and mortality conferences, *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2015; 44:194-201
- (17) MARGOSSIAN A *et al.*, Intra-uterine growth restriction impact on maternal serum concentration of PIGF (placental growth factor): A case control study, *Gynecol Obstet Fertil*, 2016; 44:23-28
- (18) SEELY EW, ECKER J, Chronic hypertension in pregnancy, *Circulation*, 2014; 129:1254-61.190

Carole EMILE¹, Xavier NAUDOT^{1*}

Infections materno-fœtales à cytomégalo­virus (CMV)

RÉSUMÉ

Le cytomégalo­virus (CMV) est la première cause d'infection materno-fœtale ainsi que la première cause de retard mental et de surdité en France. Toutefois, le dépistage systématique n'est pas recommandé chez la femme enceinte, notamment parce que le risque de transmission materno-fœtale du CMV est identique chez les femmes séronégatives et chez les séropositives en début de grossesse et qu'en cas de transmission, les séquelles sont similaires, que la mère ait fait une primo-infection, une réinfection ou une réactivation. Ainsi, quel que soit le résultat de la sérologie, la même information doit être délivrée, car le risque est le même. Le dépistage n'est pas non plus recommandé chez le nouveau-né, mais une infection à CMV doit être recherch e chez tous les enfants ayant un test auditif douteux (même unilatéral) et les mesures d'hygiène de prévention de l'infection maternelle doivent être plus largement diffus es.

MOTS-CLÉS

Cytomégalovirus - CMV - Dépistage - Infections materno-fœtales - Grossesse - S rologie CMV - Avidit  CMV - PCR CMV

Maternal-fetal cytomegalovirus infections (CMV)

SUMMARY

Cytomegalovirus (CMV) is the leading cause of maternal-fetal infection as well as the leading cause of mental retardation and deafness in France. However, systematic screening is not recommended in pregnant women, in particular because the risk of maternal-fetal transmission of CMV is identical in seronegative and seropositive women at the beginning of pregnancy, and in the event of transmission, the after-effects are similar, whether the mother has had a primary infection, reinfection or reactivation. Thus, whatever the result of serology, the same information must be given, because the risk is the same. Screening of the newborn is also not recommended, but CMV infection should be sought in all children with a questionable hearing test (even unilateral) and hygiene measures to prevent maternal infection should be more widely disseminated.

KEYWORDS

Cytomegalovirus - CMV - Screening - Maternal-fetal infections - Pregnancy - CMV serology - CMV avidity - CMV PCR

¹ Laboratoire Eurofins Biomnis, France

*Pour correspondance : Xavier Naudot - Email : xaviernaudot@eurofins-biomnis.com

I - INTRODUCTION

Le cytomégalovirus (CMV) est la première cause d'infection materno-fœtale en France : sa prévalence est de 0,5 à 1 % des grossesses. L'infection fœtale fait suite à une primo-infection, péri- ou post-conceptionnelle, ou à une réactivation / réinfection de la mère. L'infection maternelle est pauci- ou asymptomatique (syndrome grippal et mononucléosique).

Le CMV représente la première cause de retard mental et de surdité en France : 36 % des surdités sont liées à ce virus. Un quart à la moitié des cas sont révélés après la période néonatale (jusqu'à 7 ans). Les séquelles s'observent après une infection primaire ou secondaire.

Le dépistage systématique n'est pas recommandé en France selon les avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPPF, 2002), de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES, 2004) et du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP, 2018) (1, 2, 3) ; néanmoins, environ un quart des femmes enceintes ont une sérologie CMV en cours de grossesse.

II - LE CYTOMÉGALOVIRUS

Le cytomégalovirus ou *Human Herpesvirus* type 5 (HHV-5) est un virus à ADN appartenant à la sous-famille des β *Herpesviridae*.

Il a un tropisme pour les cellules épithéliales, fibroblastiques, les cellules souches h matopo i tiques et le système nerveux central. Les personnes infectées excrètent de très nombreux virus dans les urines, la salive, le sang, les larmes, le sperme et le lait maternel. Sa séroprévalence dans la population générale est voisine de 50 % ; 40 à 50 % des femmes enceintes sont séronégatives pour le CMV.

III - SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

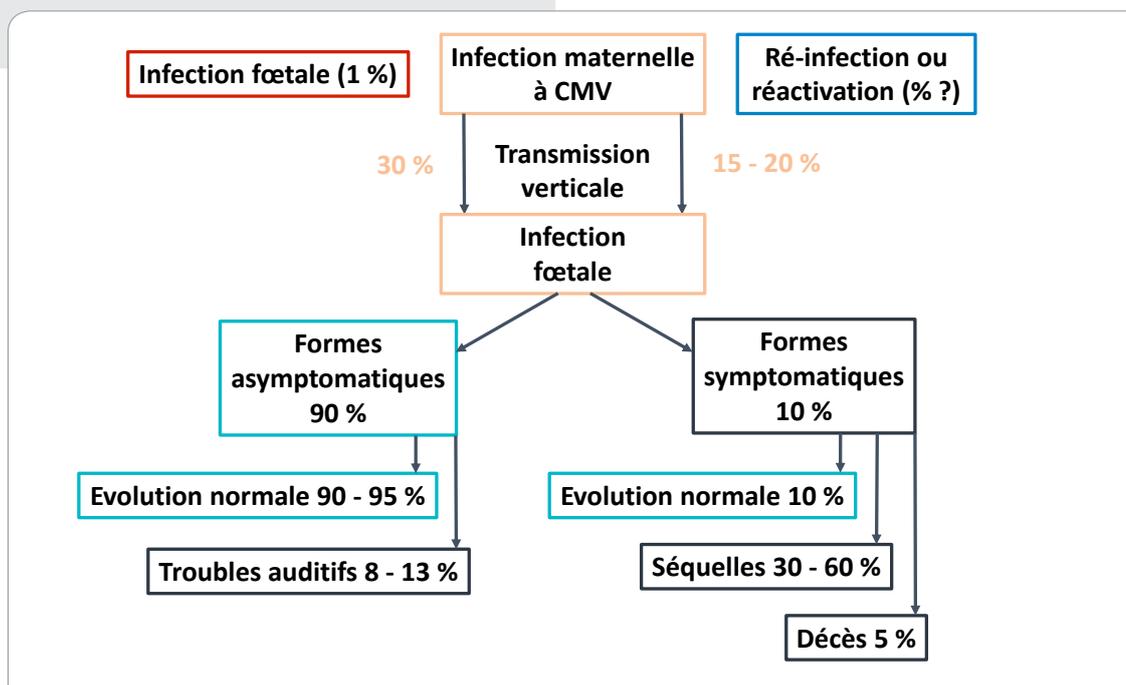
Dans 90 % des cas, l'infection congénitale est « asymptomatique » (*Figure 1*). Il n'existe aucun signe d'atteinte à CMV, l'échographie est normale et l'examen clinique du nouveau-né est normal, hormis un éventuel retard de croissance *in utero* (RCIU). Ces infections, qui passent inaperçues, ne sont pas diagnostiquées.

Dans 10 % des cas, l'infection congénitale est symptomatique avec :

- purpura, pétéchies dus   la thrombopénie ;
- hépatosplénomégalie, ictère ;
- microcéphalie, convulsions, hypotonicité, spasticité ;

Figure 1

Transmission materno-fœtale et infections congénitales



- atteinte digestive, ascite, anasarque ;
- atteinte pulmonaire ;
- chorioretinite, cataracte, atrophie optique ;
- retard de croissance *in utero* (RCIU) ;
- atteinte de l'oreille interne, hypoacousie, troubles vestibulaires ;
- anomalies cérébrales : calcifications, dilatation des ventricules, atrophie corticale, kystes sous épendymaires.

Des séquelles sont observées chez 30 à 60 % des nouveau-nés symptomatiques, ainsi que chez 8 à 13 % des asymptomatiques à la naissance. Ces séquelles sont de type neurodéveloppemental, dont une surdité immédiate (47-53 %) ou tardive.

IV - DIAGNOSTIC DE L'INFECTION MATERNELLE

Le diagnostic de la primo-infection (PI) repose sur la sérologie (IgM et IgG +/- avidité), possible et fiable au 1^{er} trimestre de la grossesse, pour confirmer une PI ou exclure une PI post-conceptionnelle. Après 14 semaines d'aménorrhée (SA), elle reste possible et fiable pour confirmer une PI, mais ne permet pas d'exclure une PI péri- ou post-conceptionnelle, d'où l'intérêt de conserver des sérums antérieurs en sérothèque (β HCG, sérologies, HT21) pour doser les IgG et IgM et mesurer l'avidité des IgG.

Pour le diagnostic d'infection secondaire, également à risque de fœtopathie, il n'existe pas d'outil biologique fiable.

Des logigrammes d'interprétation de la sérologie CMV ont été publiés (5) (Figures 2, 3).

1. SE FIER AUX IGM ?

Les IgM spécifiques sont toujours observées dans les primo-infections récentes, mais elles le sont

également (et plus fréquemment) dans les situations suivantes :

- persistance des IgM, selon la technique, jusqu'à 1 an après la primo-infection,
- stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire,
- réaction croisée (primo-infection à EBV, ParvoB19),
- dans les infections secondaires : réinfection ou réactivation, dans environ 50 % des cas.

2. S'AIDER DE L'ÉVOLUTION DE LA CONCENTRATION EN ANTICORPS ?

Des IgG stables (c'est-à-dire qui n'ont pas au moins doublé en 3 semaines) ne permettent pas d'exclure une primo-infection. En outre, il n'existe pas de profil sérologique spécifique des réactivations (IgG + avec ou sans IgM, avec titre stable en IgG ou vraie augmentation des IgG).

3. QUID DE L'AVIDITÉ DES IGG ?

L'affinité des IgG pour le CMV mature pendant plusieurs semaines à plusieurs mois de manière linéaire, puis elle reste élevée toute la vie.

Ainsi, une affinité élevée exclut une PI dans les 3 derniers mois ; une avidité faible rend compte d'une PI de moins de 3 mois, avec un risque d'infection fœtale voisin de 30 % ; une avidité intermédiaire ne permet pas de conclure, en tout cas pas d'exclure, une PI.

Les limites de ce test sont doubles : si la concentration en IgG est insuffisante, les résultats peuvent être aberrants. De plus, les résultats obtenus avec les différentes trouses commerciales ne sont pas toujours concordants.

In fine, l'avidité CMV permet d'exclure une PI dans 60 % des cas (spécificité) et permet de dépister une PI dans 93 à 100 % des cas (sensibilité).

Figure 2

Logigramme d'interprétation de la sérologie CMV en présence de signes cliniques

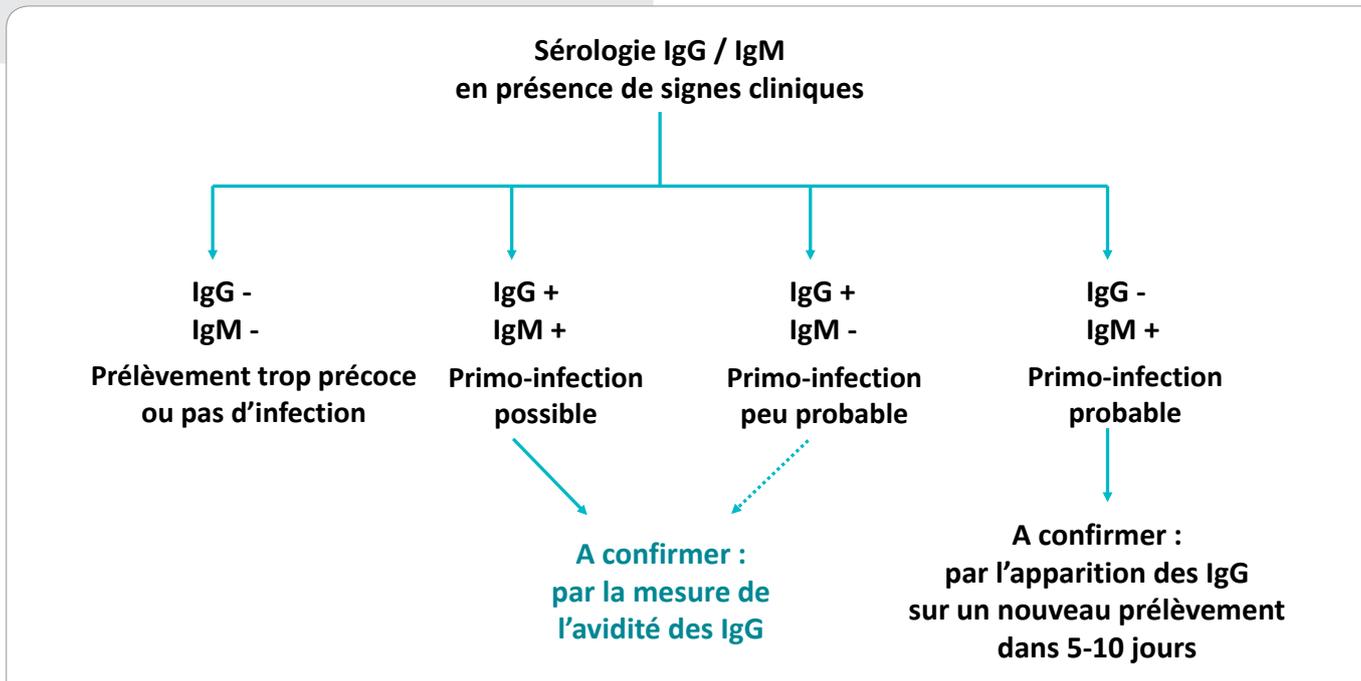
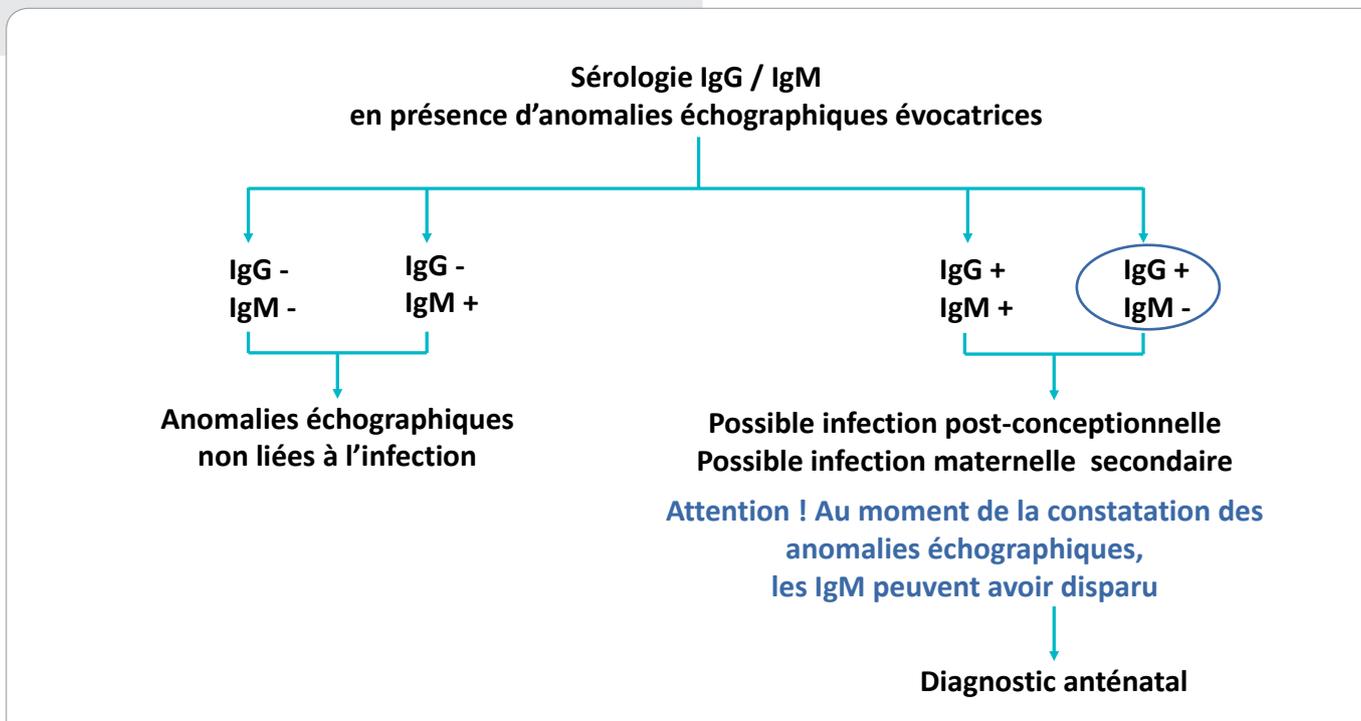


Figure 3

Logigramme d'interprétation de la sérologie CMV en présence de signes échographiques



4. LA VIRÉMIE MATERNELLE JOUE-T-ELLE UN RÔLE DANS LA TRANSMISSION ?

Ceci est discuté ; elle semble jouer un rôle surtout en cas d'infection péri-conceptionnelle, situation au cours de laquelle le risque de transmission est plus élevé si la virémie est plus forte.

V - DIAGNOSTIC DE L'INFECTION FŒTALE

Le diagnostic pré-natal de l'infection fœtale à CMV repose sur la recherche de l'ADN du CMV par PCR sur liquide amniotique (LA). Il peut être réalisé dès l'apparition de signes évocateurs à l'échographie ou, en l'absence d'anomalie échographique, au moins

6 semaines après la primo-infection maternelle et à partir de la 21^e SA (sensibilité et spécificité respectivement supérieure à 90 % et proche de 100 %).

Toutefois, cet examen invasif est discuté en raison du risque associé (contamination iatrogène si la mère est virémique au moment de l'amniocentèse) et parce que le suivi est identique quel qu'en soit le résultat.

De plus, il existe de rares faux négatifs du diagnostic prénatal (PCR négative dans le LA et positive dans les urines à la naissance), dus à une transmission tardive après 20 SA, mais ces infections tardives seraient de bon pronostic.

VI - DIAGNOSTIC NÉONATAL DE L'INFECTION CONGÉNITALE

Il est indiqué dans les situations suivantes :

- les primo-infections maternelles péri-conceptionnelles et pendant la grossesse,
- les IgM CMV positives péri-conceptionnelles et pendant la grossesse,
- les anomalies échographiques pendant la grossesse,
- les anomalies du dépistage de la surdité bi ou unilatérale,
- autres cas : bébés prématurés ou de petit poids de naissance, nouveau-nés hospitalisés en USI de néonatalogie à la naissance (diagnostic possible) ou enfant de mère infectée par le VIH et séropositive pour le CMV.

Le diagnostic néonatal de l'infection à CMV repose sur une PCR CMV réalisée dans les urines (sensibilité/spécificité \approx 100 %) ou dans la salive (sensibilité \approx 100 % / spécificité $<$ 100 % en cas d'allaitement), sur un prélèvement effectué dans les 15 jours qui suivent la naissance ; au-delà, il n'est plus possible d'affirmer qu'il s'agit d'une infection congénitale.

Sur la salive, le test doit être effectué à distance de la tétée et, s'il est positif, contrôlé dans les urines.

Il est à noter qu'un diagnostic anténatal doit toujours être confirmé (ou infirmé) par une PCR, en néonatal (6).

VII - DIAGNOSTIC POST-NATAL DE L'INFECTION CONGÉNITALE

Devant un enfant qui présente un déficit auditif et/ou neurologique ou d'autres symptômes évocateurs d'une infection congénitale à CMV, un diagnostic rétrospectif de l'infection congénitale à CMV est requis. Ce diagnostic repose sur une PCR CMV réalisée dans le sang séché sur carton de Guthrie. Il est réalisable plusieurs années après la naissance, a une excellente spécificité (supérieure à 98 %) et une sensibilité de 30 à 100 % selon les techniques d'extraction et d'amplification utilisées et la population étudiée (générale ou ciblée).

VIII - INFORMATIONS SUR LES PRATIQUES

Selon une enquête réalisée en maternité sur 18 000 femmes en 2011 (Cohorte Elfe) (7), 25 % des femmes bénéficiaient d'un dépistage du CMV pendant la grossesse, mais de façon inégalement répartie sur le territoire : 44 % des femmes en Ile-de-France *versus* 19 % des femmes hors Ile-de-France étaient dépistées.

Concernant l'information des femmes enceintes, une enquête périnatale réalisée en 2003 montrait que 16 % d'entre elles avaient reçu des conseils de prévention vis-à-vis de l'infection à CMV (8). En 2012, selon l'enquête de connaissance des femmes enceintes menée dans deux maternités d'Ile-de-France auprès de 350 femmes, 60 % d'entre elles avaient entendu parler du CMV et 72 % connaissaient les mesures d'hygiène préventive.

IX - RECOMMANDATIONS ACTUELLES

1. UN DÉPISTAGE NON RECOMMANDÉ

Le dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte n'est pas recommandé en France.

Les recommandations de ne pas dépister l'infection à CMV chez la femme enceinte, émises par le CSHPF et l'ANAES respectivement en 2002 et en 2004, ont été confirmées par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) en 2018. Les raisons de cette recommandation sont que la conduite à tenir est identique quel que soit le statut sérologique de la femme enceinte. En effet, les bébés infectés d'une mère séropositive pour le CMV représentent 50 % des nouveaux nés infectés en France. Le risque est donc le même que la mère soit séronégative ou séropositive pour le CMV et la même information doit être délivrée.

De plus, il n'existe pas à ce jour de vaccin ou de traitement prénatal validé et les conséquences du dépistage apparaissent, dans ce contexte, négatives en termes d'anxiété générée, d'augmentation du nombre d'amniocenteses, voire d'interruptions médicales de grossesse non justifiées.

Le dépistage des nouveau-nés n'est pas non plus recommandé car il est difficile d'établir un pronostic des séquelles après diagnostic à la naissance. Toutefois, le dépistage de la surdité a été mis en place depuis 2014 chez les nouveau-nés, permettant de repérer les surdités immédiates chez les asymptomatiques. Une recommandation a été ajoutée en 2018 (3) afin de rechercher le CMV chez tous les enfants ayant un test auditif douteux, même unilatéralement.

2. AUTRES RECOMMANDATIONS

En revanche, le HCSP recommande :

- de diffuser largement les informations sur les mesures d'hygiène préventives (*Encadré 1*) par tous les canaux (professionnels de santé, campagnes de communication).

Ces recommandations diminuent par 4 le

Encadré 1

Prévention du CMV : quelles précautions adopter ?

- Ne pas sucer la cuillère ou la tétine, et ne pas goûter ou finir le repas des enfants de moins de 3 ans
- Ne pas partager les affaires de toilette (gant de toilette, serviette) avec des enfants de moins de 3 ans
- Limiter le contact buccal avec les larmes et/ou la salive des enfants de moins de 3 ans
- Se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon après chaque change ou contact avec les urines ou après chaque contact avec la salive (couche, pot, pyjama mouillé, jouets, repas, bain, ...) ou les sécrétions nasales des enfants de moins de 3 ans
- Utiliser un préservatif en cas de changement de partenaire ou si une infection à CMV est suspectée chez le conjoint

risque de transmission materno-fœtale. Elles concernent les femmes enceintes, leurs conjoints et les professionnels en contact avec des enfants de moins de 3 ans.

- de renforcer le repérage de ces infections chez la femme enceinte et le nouveau-né, et en particulier en cas de test douteux d'une seule oreille lors du dépistage néonatal systématique de la surdité.

En février 2019, la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) concernant le CMV a été mise à jour, précisant les indications de la recherche des Ac anti-CMV ; la PCR et l'avidité CMV y ont été nouvellement inscrites.

X - TRAITEMENT

Il n'y a pas à ce jour de traitement dont l'efficacité est démontrée chez la femme enceinte en cas de primo-infection à CMV, ce qui constitue un argument de plus en défaveur du dépistage. Toutefois, le valaciclovir à très forte dose chez les femmes enceintes dont le fœtus a contracté le CMV

in utero, a permis de limiter les séquelles chez ces derniers.

Chez les nouveau-nés symptomatiques, un traitement par valganciclovir (16 mg/kg x 2/j) est préconisé pendant 6 mois pour son effet sur la surdité ; chez les asymptomatiques ou peu symptomatiques, nous ne disposons d'aucune donnée d'efficacité d'un traitement antiviral.

XI - CONCLUSION

Actuellement, le dépistage de l'infection à CMV n'est pas recommandé ni chez la femme enceinte, ni chez le nouveau-né. Les mesures d'hygiène pour prévenir l'infection maternelle doivent être plus largement diffusées et appliquées aux femmes enceintes, qu'elles soient séronégatives ou séropositives, et à leurs conjoints. ■

DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- (1) Avis du CHSP de France, section maladies transmissibles 2002, https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/a_mt_080302_cmv_grossesse-1.pdf
- (2) ANAES, Evaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France, septembre 2004, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/CMV_synth.pdf
- (3) HCSP 2018, La prévention de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte et chez le nouveau-né, <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=702>
- (4) LERUEZ-VILLE M, VILLE Y, Infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte, *Revue francophone des laboratoires*, 2109; 509:35-43
- (5) ALAIN S, VAULOUP FELLOUS, Cytomégalovirus, *Rémic*, 2018; 76:659-660
- (6) HAS, Détection par sérologie et/ou PCR de l'infection congénitale à cytomégalovirus - Argumentaire, novembre 2015
- (7) RICHAUD-EYRAUD E, BROUARD C, ANTONA D *et al.*, Dépistage des maladies infectieuses en cours de grossesse : résultats de l'enquête Elfe en maternités, France métropolitaine, *BEH*, 2015; 15-16:254-263
- (8) CORDIER AG, GUITTON S, VAULOUP-FELLOUS C, GRANGEOT-KEROS L *et al.*, Awareness of cytomegalovirus infection among pregnant women in France, *J Clin Vir*, 2012; 53(4):332-337
- (9) CNGOF, Cytomégalovirus et grossesse, <http://www.cngof.fr/actualites/403-cytomegalovirus-et-grossesse>

Carole EMILE^{1*}

Le point sur le diabète gestationnel

RÉSUMÉ

En France, ont été établies en 2010, par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et la Société Francophone du Diabète (SFD), des recommandations communes pour le dépistage du diabète gestationnel (1).

Le dépistage du diabète gestationnel tel qu'il est actuellement proposé en France est un dépistage ciblé sur les patientes présentant des facteurs de risque. Un dépistage de rattrapage est toutefois recommandé en cas de signes évocateurs de diabète gestationnel au troisième trimestre de la grossesse. Le dépistage repose sur une glycémie à jeun réalisée au premier trimestre ou, idéalement, en pré-conceptionnel, et une hyperglycémie provoquée par voie orale avec 75 g de glucose entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée.

La prise en charge est avant tout diététique ; elle nécessite une autosurveillance glycémique de 7 à 10 jours avant le recours à l'insuline si les objectifs ne sont pas atteints. Chez les femmes ayant eu un diabète gestationnel, un diabète de type 2 doit être dépisté en consultation post-natale.

MOTS-CLÉS

Diabète gestationnel - Dépistage - Recommandation - Grossesse - Glycémie à jeun

Update on gestational diabetes

SUMMARY

In France, common recommendations for screening for gestational diabetes were established in 2010 by the Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) and the Société Francophone du Diabète (SFD).

Screening for gestational diabetes as currently proposed in France is a screening targeted on patients with risk factors. However, catch-up screening is recommended in the case of signs suggestive of gestational diabetes in the third trimester of pregnancy. The screening is based on fasting blood glucose test carried out in the first trimester or, ideally, in pre-conception, and an oral hyperglycemia test with 75 g of glucose between 24 and 28 weeks of amenorrhea.

Management is primarily dietary; it requires self-monitoring of blood glucose 7 to 10 days before insulin use if targets are not met. In women who have had gestational diabetes, type 2 diabetes should be screened in the postpartum clinic.

KEYWORDS

Gestational diabetes - Screening - Recommendation - Pregnancy - Fasting blood glucose levels

¹ Laboratoire GHI Le Raincy Montfermeil - 10 avenue du général Leclerc - 93370 Montfermeil - Tél : +33 (0)1 41 70 82 18

* Pour correspondance : Email : carole.emile@ght-gpne.fr

I - INTRODUCTION

Le diabète gestationnel (DG) est fréquent : en France, il atteint 3 à 6 % des femmes enceintes et son incidence augmente. Il représente un modèle de réflexion complexe car, d'une part, la glycémie est une variable d'évolution continue, et d'autre part, les femmes suivies en obstétrique sont en bonne santé. L'objectif est donc d'élaborer des modalités de dépistage permettant de différencier les femmes à risque de celles ayant un faible risque de diabète et d'instaurer, si nécessaire, un traitement efficace et non délétère.

II - DÉFINITION DU DIABÈTE GESTATIONNEL

Selon l'OMS (1998), le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois au cours de la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le *post-partum*.

Il peut donc s'agir de deux entités différentes : un diabète de type 2 (DT2) méconnu ou une anomalie de la tolérance glucidique apparue en cours de grossesse. Le DT2 est plus sévère, associé à un taux de mortalité périnatale multiplié par 6 par rapport aux femmes non

diabétiques ou ayant développé un diabète gestationnel en cours de grossesse. Or, 15 à 40 % des diabètes gestationnels sont en fait des DT2 méconnus (2).

III - QUELS SEUILS DE GLYCÉMIE POUR DÉPISTER LE DIABÈTE GESTATIONNEL ?

Les seuils ont été établis sur les résultats de l'étude HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*) (3) (étude d'observation de 2008, menée chez 25 000 femmes suivies 7 ans) et de la conférence d'experts internationaux réunis en 2010 (4) ayant retenu les critères suivants pour établir les seuils diagnostiques de diabète gestationnel (DG) : un poids de naissance supérieur au 90^e percentile, un peptide C ombilical supérieur au 90^e percentile, un pourcentage de masse grasse du nouveau-né supérieur au 90^e percentile, avec un sur-risque de ces complications de 75 % par rapport à la classe glycémique moyenne.

Les seuils glycémiques diagnostiques du DG établis par l'*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group* (4), après une charge orale de 75 g de glucose, entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée (SA), sont :

- glycémie à jeun (G0) \geq 0,92 g/L ;
- glycémie à 1 h \geq 1,80 g/L ;
- glycémie à 2 h \geq 1,53 g/L.

Le diagnostic de DG est établi si au moins une valeur dépasse ces seuils.

Ces critères ont fait l'objet de critiques : en effet, ils reposent sur des avis d'experts établis d'après une interprétation des résultats de l'étude HAPO qui était une étude d'observation.

De fait, ces recommandations amènent à considérer que 18 % (9 - 26 %) des femmes enceintes présenteraient un DG, ce qui entraîne une médicalisation excessive des grossesses à faible risque et une dispersion des moyens.

Entre 2005 et 2009, deux études d'intervention ont néanmoins confirmé l'intérêt du traitement du DG, donc de son dépistage (5, 6) :

- l'étude ACHOIS (*Australian Carbohydrate Intolerance Study*), menée chez 10 000 femmes suivies 10 ans, a montré que le traitement du DG diminuait de 33 % le taux de complications périnatales sévères ;
- l'étude MFMU a montré, chez celles ayant une G0 < 0,95 g/L et une glycémie post-charge anormale, un effet bénéfique de l'intervention sur la prise de poids.

Globalement, les bénéfices du traitement du DG sont rapportés dans le Tableau I.

IV - RECOMMANDATIONS FRANÇAISES : UN DÉPISTAGE CIBLÉ

Le choix a été fait en France de pratiquer un dépistage ciblé (*Encadré 1*), donc de restreindre le dépistage aux femmes enceintes ayant des facteurs de risque.

Ces facteurs de risque sont :

- un index de masse corporelle (IMC) pré-conceptionnel supérieur à 25 kg/m²,
- un âge supérieur à 35 ans,
- un antécédent familial au 1^{er} degré de DT2,
- un antécédent personnel de DG ou de macrosomie.

En l'absence de facteur de risque, les bénéfices du dépistage restent à évaluer ; il n'y a pas d'arguments suffisants pour recommander un dépistage systématique (accord professionnel).

Chez les femmes ayant des facteurs de risque mais n'ayant pas été dépistées, un dépistage peut être effectué au 3^e trimestre, *a minima* par une

G0. Chez les femmes non dépistées car n'ayant pas de facteur de risque, mais dont le fœtus a une croissance excessive supérieure au 97^e percentile ou un hydramnios, un « rattrapage » diagnostique est effectué par une HGPO 75 g (accord professionnel).

V - PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement du DG réduit les complications périnatales sévères par rapport à l'abstention (grade A). Une auto-surveillance glycémique est recommandée 4 à 6 fois par jour, au moins une fois à jeun et 2 heures après les repas (accord professionnel). Cette surveillance permet d'apprécier l'observance et de discuter l'insuline si les objectifs ne sont pas atteints. Les objectifs glycémiques sont (grade A) une G0 inférieure à 0,95 g/L et une glycémie post prandiale à 2 h inférieure à 1,20 g/L.

La prise en charge diététique est la pierre angulaire du traitement ; elle doit être personnalisée. Une activité physique régulière (par exemple : 30 minutes de marche par jour, 5 jours/7), est recommandée en l'absence de contre-indications obstétricales (grade C). Il est préconisé d'avoir recours à l'insuline si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après 7 à 10 jours de règles hygiéno-diététiques bien suivies (grade A). Les antidiabétiques oraux n'ont pas d'AMM pendant la grossesse et ne sont pas recommandés (grade C).

VI - SURVEILLANCE OBSTÉTRICALE PRÉNATALE

Chez les femmes ayant un DG équilibré sans facteur de risque associé, il n'y a pas d'argument justifiant un suivi clinique différent des autres femmes enceintes (accord professionnel). Chez celles ayant des facteurs de risque surajoutés (obésité, mauvais équilibre glycémique, hypertension artérielle), le risque de pré-éclampsie est accru. De fait, la surveillance de la pression artérielle et de la protéinurie doit se faire à un rythme plus fréquent que mensuel (accord professionnel) ; une échographie supplémentaire est recommandée en fin de grossesse. Chez celles ayant

Tableau I
Bénéfices du traitement du diabète gestationnel

NN : nouveau-né ;
RCIU : retard de croissance *in utero*

Critères	Effet	Niveau de preuve
Prise de poids	→	Insuffisant
Pré-éclampsie	↓	Modéré
Macrosomie	↓	Modéré
Dystocie des épaules	↓	Modéré
Traumatisme NN	→	Insuffisant
Déclenchement	→	Insuffisant
Césarienne	→	Faible
RCIU	→	Modéré
Néonatalogie	→	Faible
Hypoglycémie NN	→	Faible

Le dépistage repose sur la réalisation d'une mesure glycémique G0, après un jeûne de 12 h, au 1^{er} trimestre (idéalement, en pré-conceptionnel) :

- une G0 supérieure à 1,26 g/L pose le diagnostic de DT2 ;
- une G0 supérieure à 0,92 g/L pose le diagnostic de DG.

Si ce premier dépistage est négatif, est pratiquée entre 24 et 28 SA, une hyperglycémie provoquée per os (HGPO) avec 75 g de glucose (accord professionnel).

Si au moins une valeur dépasse les seuils ci-dessous, il s'agit d'un DG :

G0 \geq 0,92 g/l ; glycémie à 1 h \geq 1,80 g/l ; glycémie à 2 h \geq 1,53 g/l.

Encadré 1

Seuils glycémiques retenus lors du dépistage ciblé d'un DG

un DT2, la surveillance fœtale est renforcée à partir de la 32^e SA.

L'accouchement est prévu à terme, sauf s'il existe un retentissement fœtal ou un déséquilibre du diabète, à un seuil de glycémie non établi de manière consensuelle (1,20 g/L, 1,25 g/L ?) ; la discussion se fait au cas par cas.

Une césarienne est proposée si l'estimation pondérale fœtale est supérieure à 4250 ou 4500 g (grade C), là encore, discutée au cas par cas ; il est à noter que les recommandations américaines ont retenu le seuil d'estimation du poids fœtal à 4500 g (8).

VII - ENVIRONNEMENT PÉDIATRIQUE À L'ACCOUCHEMENT

Pour rappel, les maternités de niveau 1 n'ont pas de services de pédiatrie, celles de type 2 bénéficient d'un service de néonatalogie et celles de niveau 3, d'un service de réanimation néonatale.

Chez les femmes ayant eu un DG, est recommandée une maternité de proximité, sauf dans les situations de prématurité, malformation grave ou anomalie majeure de la croissance fœtale (accord professionnel). En outre, il convient de disposer de protocoles de prise en charge du nouveau-né de mère diabétique, en raison du risque d'hypoglycémies, dans les cas suivants : nouveau-nés de mère traitée par insuline, poids de naissance inférieur au 10^e ou supérieur au 90^e percentile (accord professionnel).

Une alimentation précoce et à intervalles fréquents est requise ainsi que la surveillance habituelle de l'ictère néonatal.

VIII - EN POST-PARTUM

Les femmes ayant eu un DG ont un risque ultérieur de développer un DT2 multiplié par 7 par rapport aux femmes n'ayant pas eu de DG (grade B). Le DT2 doit donc être dépisté (grade A) en consultation post-natale, avant une nouvelle grossesse, puis tous les 1 à 3 ans, selon les facteurs de risque, pendant au moins 25 ans (accord professionnel), par une G0 ou une hyperglycémie provoquée par voie orale (accord professionnel).

Les enfants nés de mère ayant eu un DG constituent une population à risque modéré de complications métaboliques à long terme. La faisabilité et l'utilité d'un suivi spécifique ne sont pas codifiées.

IX - CONCLUSION

Le dépistage du DG tel qu'il est actuellement proposé en France est un dépistage ciblé sur des facteurs de risque. Néanmoins, les recommandations françaises précisent que « dans tous les cas, la décision de dépister ou de ne pas dépister le DG doit faire l'objet d'une évaluation et d'une information individuelles ». De fait, d'autres facteurs de risque, qui ne font pas actuellement recommander le dépistage, participent à une évaluation qui pourrait y conduire (origine géographique, gain pondéral excessif, G0 > 0,80 ou 0,85 g/L...) (8). Enfin, il est fondamental d'évoquer un DT2 pré-conceptionnel méconnu, car les risques sont plus élevés, en particulier de mortalité périnatale. ■

RÉFÉRENCES

(1) Expert consensus on gestational diabetes mellitus. Summary of expert consensus, *Diabetes & Metabolism*, 2010; 36(6 Pt 2):695-699

(2) LEPERCO J, Diabète gestationnel : actualités, Communication aux Journées de biologie Clinique Necker Pasteur, janvier 2015

(3) Group HSCR, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U *et al.*, Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes, *The New England Journal of Medicine*, 2008; 358(19):1991-2002

(4) International Association of D, Pregnancy Study Groups Consensus P, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA *et al.*, International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy, *Diabetes Care*, 2010; 33(3):676-682

(5) CROWTHER CA, HILLER JE, MOSS JR *et al.*, Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes, *N Engl J Med*, 2005; 352:2477-2486

(6) LANDON MB, SPONG CY, THOM E *et al.*, A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes, *N Engl J Med*, 2009; 361:1339-1348

(7) HARTLING L, DRYDEN DM, GUTHRIE ZA, MUISE M, VANDERMEER B, DONOVAN L, Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the US. Preventive Services Task Force and the National Institutes of health office of medical applications of research, *Ann Intern Med*, 2013; 159:123-129

(8) THIEBAUGEORGES O, Cinq ans de modifications des recommandations du diabète gestationnel : impact et critiques, 38^e Journées nationales du CNGOF, Paris 2014, Première partie : *Obstétrique*:83-93

DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Marie-Liesse PIKETTY^{1*}, Séverine BRABANT¹, Dominique PRIÉ¹

La prise de Biotine : une interférence d'actualité peu ordinaire

RÉSUMÉ

L'interférence de la biotine est devenue récemment une préoccupation, de par la prise plus fréquente de fortes doses de biotine, et de par le grand nombre de plateformes analytiques concernées (mettant en œuvre la liaison streptavidine-biotine pour capturer les complexes antigènes-anticorps). L'interférence de la biotine est bidirectionnelle, c'est-à-dire qu'elle donne des résultats faussement élevés (dosages par compétition) et des résultats faussement bas (dosages « sandwich »). La prise de biotine peut impacter tous les immunodosages en créant des profils biologiques en apparence cohérents et convaincants, mais entièrement factices et trompeurs.

Des stratégies d'information en direction des patients sont nécessaires pour contrer l'interférence de la biotine, tout comme le dialogue permettant de confronter les résultats biologiques au tableau clinique.

MOTS-CLÉS

Interférence - Biotine - Immunodosage

Biotin Intake: a current issue

SUMMARY

Immunoassays are now commonly used in high throughput analytical platforms. Analytical errors may occur in some patients, such as in biotin supplementation, in immunoassays involving streptavidin-biotin interaction. In these cases, the interference will induce both false positive and false negative results, and simulate a seemingly coherent profile. Case reports have raised awareness of the need to manage the issues concerning biotin interference in streptavidin-biotin based immuno-assays and to provide information to patients and prescribing physicians. This problem also underlines the importance of keeping close interactions between biologists and clinicians to be able to correlate the tests results with the clinical picture.

KEYWORDS

Interference - Biotin - Immunoassay

¹ Laboratoire des explorations fonctionnelles, GH Necker - 149 rue de Sèvres - 75015 Paris
Tél. : +33 (0)1 44 49 50 57 - Fax : +33 (0)1 44 49 50 58
Pour correspondance : Dr M-L Piketty - Email : marie.piketty@aphp.fr

I - INTRODUCTION

Depuis 2016, des bilans d'hyperthyroïdie biologique complètement erronés ont été rapportés dans de nombreux pays (1-2). Ils avaient conduit à des explorations inutiles, et dans certains cas, à l'administration à tort d'un traitement antithyroïdien (3). Le point commun de tous ces cas signalés était la prise de doses importantes de biotine par le patient, et l'utilisation concomitante d'immunodosages mettant en œuvre la liaison streptavidine-biotine.

Puis à la fin novembre 2017, la *Food and Drug Administration* (4) américaine a émis une alerte de sécurité suite au décès d'un patient présentant un infarctus du myocarde, mais dont le taux de troponine avait été trouvé faussement bas, à cause de la prise de biotine, et de l'utilisation d'un dosage de troponine sensible à l'interférence de la biotine.

Pourquoi la biotine pose-t-elle un problème ? Et pourquoi maintenant ?

Il s'agit d'un problème analytique, qui en réalité avait été identifié dès 1996 chez un nouveau-né traité par la biotine pour une maladie métabolique héréditaire (5). Ces maladies héréditaires sont des pathologies rares, mais comme nous le verrons, la prise de doses importantes de biotine n'est plus une situation exceptionnelle.

II - LES CONSÉQUENCES ANALYTIQUES DANS LES IMMUNODOSAGES : MANIFESTATION ET MÉCANISME

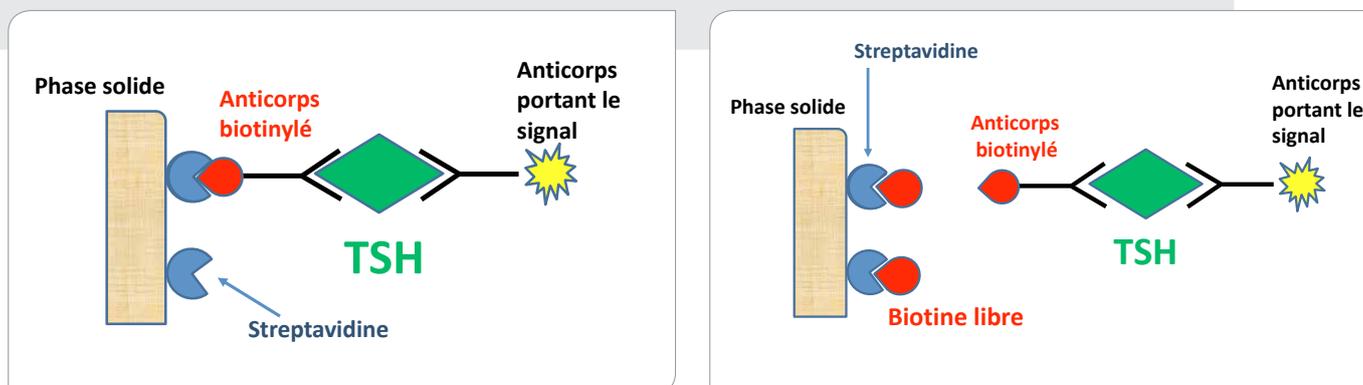
Pour comprendre le mécanisme de l'interférence, il faut se souvenir que les immunodosages comprennent une étape de séparation, qui permet, à la fin de l'incubation, d'isoler les complexes antigène-anticorps qui ont réagi, et de mesurer le signal qui leur est lié (signal enzymatique, luminescent, fluorescent, radioactif, etc.). La séparation utilise une phase solide pour isoler les complexes antigène-anticorps du milieu réactionnel. Cette étape de capture peut utiliser des anticorps ou des antigènes biotinylés, qui vont se lier à une phase solide streptavidine (*Figure 1A*). En effet, le tandem streptavidine-biotine est très intéressant, et deux raisons expliquent son utilisation aujourd'hui importante :

- d'une part la liaison de la streptavidine à la biotine présente une très haute affinité (10^{15} L/Mol, très supérieure à l'affinité d'un anticorps pour un antigène) ce qui confère de la robustesse, de la flexibilité, et permet des tests extrêmement rapides ;
- d'autre part, la biotinylation d'un composé biologique se fait très facilement, sans modifier son immunoréactivité et ses propriétés biologiques.

Si de la biotine libre est présente dans un échantillon, elle se fixera sur les sites streptavidine, et inhibera la capture des immun-complexes sur la phase solide-streptavidine à la fin de l'incubation, entraînant une

Figure 1
Mécanisme de l'interférence

1A : Schéma réactionnel du dosage de TSH, en l'absence de biotine dans le prélèvement, avec capture des complexes sandwich sur la phase solide
1B : Impact de la biotine. Si la biotine est présente dans le prélèvement, il y a inhibition de la capture des complexes sandwich, et perte du signal à mesurer.



perte du signal lié à ces immun-complexes (Figure 1B).

La perte de signal se traduit par :

- des résultats faussement élevés dans les dosages par compétition puisqu'ils ont une courbe d'étalonnage décroissante : tous les dosages de stéroïdes, T3 et T4 (libres ou totales), B12, Folates, médicaments, 25OH vitamine D, et dosages d'autoanticorps ;
- des résultats faussement abaissés dans les immunodosages sandwich puisqu'ils ont une courbe d'étalonnage croissante : toutes les hormones hypophysaires, et PTH, IGF1, HCG, thyroglobuline, calcitonine, insuline, ainsi que les dosages de ferritine, de marqueurs cardiaques, de marqueurs tumoraux, de la procalcitonine, et des sérologies (Tableau I) (2, 6-7).

Cette association malheureuse de résultats faussement élevés et faussement abaissés peut donner l'illusion d'un bilan hormonal cohérent, compatible avec une pathologie endocrinienne : par exemple des concentrations apparentes élevées de T4 et T3 libres associées à une concentration apparente effondrée de TSH. Les anticorps anti-récepteurs de la TSH, dosés avec le principe de la compétition, seront aussi faussement positifs, renforçant la suspicion diagnostique d'une hyperthyroïdie de Basedow : le piège est parfait, et c'est la façon dont cette interférence s'est d'abord fait connaître et remarquer (1-3).

Peuvent aussi être observés une intoxication apparente par la vitamine D (25OH vitamine D

Tableau I

Impact de la biotine dans les immunodosages utilisant la liaison streptavidine-biotine pour capturer les immun-complexes à la fin de l'incubation. La sensibilité à l'interférence est extrêmement variable d'un réactif à l'autre.

Dosages	T3 (libre ou totale) T4 (libre ou totale) Cortisol Estradiol Testostérone Progesterone 25 OH vitamine D 17OH progesterone Delta 4 androstenedione Sulfate de DHEA Anticorps anti-TPO Anticorps anti-TG Anticorps anti RTSH Vitamine B12 Folates Médicaments	TSH FSH LH Prolactine GH, IGF1 ACTH PTH Thyroglobuline Calcitonine Insuline, C peptide HCG Ferritine Marqueurs tumoraux Troponine, peptides natriurétiques Procalcitonine
Principe du dosage	Compétition	Sandwich
Sens de l'interférence en cas de concentrations élevées de biotine dans le prélèvement	Résultats faussement élevés	Résultats faussement bas

très élevée et PTH freinée) (8), un hypercorticisme ACTH-indépendant factice (Cortisol élevé et ACTH freinée) (2, 9), ou un bilan évoquant une tumeur sécrétant de la testostérone (testostérone élevée, FSH et LH effondrés) (9). A l'inverse, dans le cas d'une authentique pathologie endocrine, comme dans une hypothyroïdie primaire, la biotine a le pouvoir de normaliser artificiellement une TSHémie augmentée, et de remonter artificiellement un taux bas de T4 libre (10) !

Si le leurre est parfait pour l'endocrinologie, beaucoup d'autres immunodosages non hormonaux peuvent être impactés. Tous les dosages susceptibles d'être demandés en urgence, ainsi que les tests à poids diagnostique élevé, seront une cause de préoccupation en cas de sensibilité du test à la biotine. C'est notamment le cas du dosage de la troponine, qui a occasionné beaucoup de travaux (11-13).

III - LES DÉTERMINANTS DE L'INTERFÉRENCE

Plus la concentration de biotine est importante dans le prélèvement, plus la perte du signal à mesurer sera importante : l'amplitude de l'interférence est proportionnelle à la concentration sanguine de biotine, principal déterminant de l'interférence pour un dosage vulnérable à la biotine ; cette concentration est maximale de 1h30 à 2 heures après la prise (14-15). La demi-vie de la biotine dans l'organisme est de l'ordre de 15 heures (15). D'un dosage à l'autre, et d'un fournisseur à l'autre, les seuils à partir desquels l'interférence va se manifester sont très variables. Cette susceptibilité à l'égard de l'interférence dépend du design en une ou deux étapes, et du volume de la prise d'essai, qui apportera dans le milieu réactionnel une quantité plus ou moins importante de biotine. La concentration de biotine à partir de laquelle une erreur diagnostique est possible va beaucoup varier. Les situations cliniques les plus à risque de résultats grossièrement erronés sont celles où les concentrations de biotine seront les plus élevées : maladies démyélinisantes, maladies héréditaires du métabolisme, et patients insuffisants rénaux (voir ci-après).

IV - COMPARAISON AVEC LES AUTRES INTERFÉRENCES

Le comportement de cette interférence est très particulier, et diffère des interférences habituellement connues en immunoanalyse (anticorps hétérophiles, auto-anticorps, hook effect, réactions croisées, etc.). En impactant une étape commune à tous les immunodosages, c'est à dire la capture des complexes antigène-anticorps (si celle-ci fait intervenir la technologie streptavidine-biotine), cette biotine a le pouvoir de fausser plusieurs dosages. Sa particularité est de

distordre simultanément plusieurs résultats, de façon bidirectionnelle (résultats faussement augmentés et faussement diminués), et avec une intensité pouvant être extrême, pour les dosages les plus sensibles ou pour les doses de biotine les plus fortes. Sa capacité à créer de toutes pièces de faux bilans pathologiques, ou à donner des résultats faussement normaux en fait une interférence redoutable.

V - LES CONTEXTES DE LA PRISE DE BIOTINE À DOSES SUPRAPHYSIOLOGIQUES

La biotine est une vitamine hydrosoluble, également dénommée vitamine B8 en France, B7 dans les pays anglo-saxons, ou vitamine H en Allemagne. C'est le cofacteur de 5 carboxylases qui interviennent dans de nombreux métabolismes (synthèse d'acides gras, d'acides aminés, néoglucogénèse) et qui participent à la production d'ATP dans les mitochondries. Son apport recommandé est de l'ordre de 30 µg par jour. La biotine étant présente dans de nombreux aliments, et même produite par la flore intestinale, cet apport est facilement atteint avec une alimentation équilibrée, et la carence est rare. La prise de fortes doses de biotine (de 10 à 150 mg par jour) était jusqu'à récemment limitée à de rares maladies héréditaires du métabolisme : déficit en biotinidase, en holocarboxylase synthétase, maladie des noyaux gris centraux sensible à la biotine (16).

Ces dernières années, s'est manifesté un engouement pour les compléments alimentaires. Précisons tout d'abord que les cocktails de vitamines « classiques » ne contiennent que 30 µg de biotine, c'est-à-dire l'apport recommandé, et que cette dose physiologique ne posera problème à aucun dosage. Le problème vient des compléments alimentaires chargés en biotine (jusqu'à 30 mg/jour, soit 1000 fois l'apport quotidien recommandé). Ces compléments sont supposés freiner la chute de cheveux, et améliorer la peau, les cheveux et les ongles. Considérés comme des produits de bien-être, et non comme des médicaments, ils ne suivent aucune régulation et ne subissent aucun contrôle, ils n'ont pas à faire la preuve de leur efficacité ni de leur innocuité. Le patient, qui ne considère pas le complément comme un médicament, ne signalera pas toujours cette automédication au clinicien. Parfois aussi, la composition du complément alimentaire n'est pas connue du patient.

Enfin, est apparu récemment un troisième contexte de prise de biotine, à doses encore plus importantes. En effet, une étude clinique a mis en évidence un effet bénéfique de ces très fortes doses (3x100 mg/jour, Qizenday®, soit 10 000 fois l'apport recommandé) dans la forme progressive de la sclérose en plaques (SEP), cette forme concernant environ 30 000 patients en France. Chez 12 % de ces patients, une stabilisation, ou une légère amélioration du handicap grâce à ces très

Tableau II

Contextes de la prise de fortes doses de biotine, et moyens de contrôle

Cause	Dose quotidienne	Moyens de contrôle
Prescriptions médicales		
Maladies héréditaires du métabolisme (rare)	10 - 150 mg	Recrutements particuliers
Maladies démyélinisantes, sclérose en plaques	100 mg x 3	Délivrance hospitalière, Carte portée par le patient
Auto-prescription		
Compléments alimentaires (peau, cheveux)	5 - 30 mg	?

fortes doses ont été suggérées, par comparaison à un groupe placebo (17-18). Une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) a été accordée à partir de juin 2016, et a inclus environ 9500 patients en France dans la cohorte biotine. En l'absence d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européen, cette ATU a été suspendue, et depuis le 15 avril 2019, plus aucun patient n'est théoriquement traité par le Qizenday® en France. Cependant, le laboratoire Medday Pharmaceuticals le fournit gracieusement aux patients de la cohorte biotine pour lesquels un effet bénéfique sur le handicap avait été enregistré.

Reste aussi la possibilité de patients se fournissant eux-mêmes sur internet, dans ce que l'on appelle les pharmacies « online ». D'autre part, quelques autres essais cliniques en neurologie, impliquant aussi ces très fortes doses de biotine, sont encore en cours. Aussi, les « mega-doses » de biotine sont encore d'actualité. Le Tableau II rassemble les contextes des prises supra-physiologiques de biotine.

Des trois contextes examinés, si la biotine est prescrite médicalement, les doses de biotine sont très élevées (de l'ordre de 10 000 fois l'apport physiologique), et l'amplitude de l'interférence est majeure. Les résultats seront très discordants avec le tableau clinique. La délivrance de ces doses de biotine est pour l'instant uniquement hospitalière, et le biologiste travaillant à l'hôpital peut obtenir l'information par l'informatique de son hôpital. Le patient doit porter sur lui une carte signalant la prise de biotine, et en informer son entourage (Tableau II).

A l'inverse, des interférences moins spectaculaires, comme celles observées avec les concentrations moins élevées dues à la prise de compléments alimentaires, pourront passer inaperçues et seront plus difficiles à soupçonner, car elles seront moins discordantes avec le tableau clinique. Elles représentent une situation plus insidieuse, source de confusions ou de retard diagnostique.

VI - ETUDES DE PRÉVALENCE

1. QUELLE PRÉVALENCE D'UTILISATION DES IMMUNODOSAGES SENSIBLES À LA BIOTINE ?

Les immuno-dosages utilisant l'interaction streptavidine-biotine sont devenus très répandus

dans les laboratoires (7,19) : dans les programmes d'évaluation externe de la qualité, on observe aujourd'hui que de 40 à 60 % des immunodosages en France sont vulnérables à la biotine. D'ailleurs, l'organisme britannique d'évaluation externe de qualité NEQAS a envoyé en août 2018 des échantillons de contrôle avec et sans surcharge de biotine, pour favoriser une prise de conscience des laboratoires vis-à-vis de ce problème.

Un contrôle du marché a été publié en avril 2019 par l'ANSM (20) : il apparaît que 573 réactifs commercialisés incluent de la biotine dans leur schéma réactionnel, dont 246 sont sensibles à l'interférence. En effet, pour que le dosage soit faussé, il faut que ce soit l'étape de capture qui implique la liaison streptavidine-biotine (21). Certains réactifs mettent en œuvre la liaison streptavidine-biotine, mais uniquement pour révéler le signal, par exemple comme agent de liaison entre un enzyme et son substrat, alors que la biotine éventuellement présente dans l'échantillon a été éliminée par des étapes de lavage préalables : ces dosages ne seront alors pas impactés.

Les notices de réactifs sont progressivement mises à jour vis-à-vis de ce problème, ce qui fait suite à une succession d'alertes de sécurité depuis 3 ans. Des tests rapides de grossesse (22) et des tests de biologie délocalisée (23) peuvent également être impactés par la biotine, comme de nombreux dosages ELISA utilisés en recherche.

2. QUELLE PRÉVALENCE POUR LA PRISE DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES RICHES EN BIOTINE ?

La biotine ne présentant pas de toxicité connue, les compléments alimentaires chargés en biotine sont devenus populaires. On peut les trouver chez certains coiffeurs, dans les boutiques à ongles ou les salles de fitness. La prévalence aux USA de l'auto-prescription de compléments riches en biotine a été évaluée à 7,7 % à la Mayo Clinic (24), et s'élève même à 33 % pour les patients des consultations de dermatologie du *Weill Cornell Medicine Center* à New York (25). L'équipe de Trambas à Melbourne a montré une prévalence plus faible en Australie, de l'ordre de 1 % (26).

Aucune étude n'a encore été réalisée en Europe, et personne n'est en mesure de préciser la fréquence

d'utilisation en France par exemple. Elle serait probablement vraiment faible, mais est impossible à chiffrer actuellement. Depuis février 2019, l'Agence Européenne du Médicament impose, dans la notice des compléments contenant plus de 150 µg de biotine, une mise en garde concernant le risque de dosages erronés (27).

VII - LA BIOTINE : COMMENT LA DÉTECTER ? COMMENT S'EN DÉBARRASSER ?

La solution idéale pour se débarrasser de l'interférence est de suspendre la prise avant le prélèvement sanguin : si 24 à 48 h suffisent pour les doses moyennes absorbées en complément alimentaire (inférieures à 30 mg/jour) (28-29), des délais plus longs seront nécessaires pour les très fortes doses données dans la SEP (de 3 à 7 jours selon la sensibilité du test à l'interférence) (3, 30). La biotine étant éliminée par les reins, l'interférence peut être exacerbée dans l'insuffisance rénale : une sous-estimation de la concentration de PTH a duré 15 jours en cas d'insuffisance rénale terminale (31). La durée de la persistance de l'interférence dans l'insuffisance rénale modérée n'a pas encore été décrite.

In fine, le délai d'arrêt de la biotine avant de pouvoir doser sera très variable (selon le test, selon la dose absorbée, et selon la fonction rénale du patient). C'est la raison pour laquelle l'alerte de la FDA de novembre 2017 (renouvelée en novembre 2019) a spécifié qu'aucune recommandation n'était possible concernant le temps d'arrêt de la biotine (4). De plus, dans le cas d'une maladie héréditaire du métabolisme, comme le déficit en biotinidase, l'interruption du traitement ne peut pas être envisagée sans courir le risque de dommages neurologiques (16). De même, dans un contexte d'urgence, l'interruption de quelques jours avant de pouvoir doser est bien entendu exclue.

Pour ces raisons, d'autres solutions doivent être trouvées. Les laboratoires concernés doivent avoir mis en place un « plan de secours » en présence d'une prise de biotine (21), tel que le dosage avec une technique alternative, n'utilisant pas l'interaction streptavidine-biotine. Mais ce recours à une technique alternative n'est en pratique pas toujours aisé ou rapide. Il est possible aussi de neutraliser la biotine avant dosage ; cette déplétion de biotine est validée pour certains dosages, et peut aussi simplement aider à soupçonner l'interférence, car l'immense majorité des laboratoires ne dose pas la biotine (8,32-33).

Comme devant toute suspicion d'interférence analytique, des tests de dilutions peuvent être utiles, à condition qu'un diluant adéquat soit disponible, et quand une concentration mesurable d'analyte est attendue ; à condition également qu'une dilution soit possible (ce qui exclut les dosages d'hormones libres). Précisons que dans le cas des méga-doses administrées en neurologie, il serait nécessaire de diluer le prélèvement au moins au 1/100^e pour

retrouver des concentrations basses de biotine compatibles avec le dosage, ce qui amènerait le prélèvement dilué en dessous de la limite de quantification de l'immunodosage.

VIII - AUTRES INTERFÉRENCES BIDIRECTIONNELLES DE TYPE BIOTINE

La présence dans le sérum d'un composé autre que la biotine peut avoir le même impact bidirectionnel, c'est-à-dire donner des résultats faussement élevés (dosages par compétition) associés à des résultats faussement bas (dosages « sandwich »). Cependant lors de l'interrogatoire du patient, rien ne permet d'évoquer la prise de biotine. Contrairement à la biotine, dont l'origine est exogène, il pourra s'agir cette fois d'un interférent endogène, dont la présence ne sera pas transitoire comme pour la biotine (jusqu'à 48 mois dans un cas rapporté (34)). C'est le cas par exemple des anticorps anti-streptavidine, anticorps mystérieux qui va, comme la biotine, inhiber la séparation des complexes antigènes-anticorps (34-35). Les circonstances de leur apparition chez un patient ne sont pas encore bien comprises, mais au fil des cas rapportés et des évaluations, il semble que leur fréquence ne soit pas aussi négligeable qu'on ne le pensait (36).

IX - RECOMMANDATIONS (4, 37-38)

Le problème de la biotine a conduit à des recommandations pour chacun des acteurs concernés, résumées ci-après.

1. POUR LES PATIENTS ET LES PRESCRIPTEURS

Des stratégies pour réduire le risque biotine sont élaborées dans différents pays, et comprennent toujours un volet d'information en direction des patients et des prescripteurs (37-38). Pour éviter une erreur diagnostique, la prévention du risque se situe idéalement en amont du prélèvement, c'est-à-dire quand le prescripteur questionne le patient sur la prise éventuelle de biotine, et lui demande d'interrompre cette prise plusieurs jours avant le prélèvement. Il semble que peu de patients absorbant des compléments alimentaires ne soient avertis et conscients de la nécessité de prévenir de leur prise de biotine, et des posters d'information, ou des questionnaires à remplir, sont utiles dès la prise de rendez-vous.

2. POUR LES ACTEURS DE SANTÉ DES LABORATOIRES

Dans tous les cas, pour le biologiste, un inventaire dans son laboratoire des techniques sensibles à la biotine est nécessaire, en les classant selon leur format (compétition *versus* sandwich), de façon à prévoir de quelle façon l'interférence peut se manifester. La connaissance d'un traitement par la biotine chez un patient est l'information cruciale

pour éviter une erreur diagnostique, tout comme la confrontation du bilan biologique avec le tableau clinique. Les biologistes hospitaliers chercheront l'information par l'informatique hospitalière ; les biologistes effectuant les prélèvements au laboratoire peuvent demander aux patients s'ils prennent de la biotine ou s'ils prennent un complément alimentaire. Un message de mise en garde doit accompagner le résultat de tout dosage vulnérable à la biotine, de façon à en informer le prescripteur, qui ne peut connaître la susceptibilité à l'interférence pour chaque immunodosage particulier. Un plan de secours sera élaboré pour les situations non compatibles avec une interruption de la biotine (21).

3. POUR LES FOURNISSEURS

La biotine représente un nouveau risque pour les laboratoires, et les fournisseurs de réactifs doivent y répondre : des innovations/reformulations techniques sont indispensables. Ces modifications des dosages sont actuellement en cours, afin de rendre les immunodosages résistants à la biotine, mais elles prendront des mois, voire des années. Les premières évaluations de ces dosages reformulés commencent à être publiées (39).

Une start-up a mis au point et lancé à l'été 2019 un test rapide pour identifier un prélèvement contenant de la biotine à concentration supra-physiologique, mais ce test rapide n'a pas encore fait ses preuves, notamment avec les concentrations rencontrées lors d'une prise cosmétique. Le dosage de biotine n'est en fait pas très facilement accessible.

X - CONCLUSION

Autrefois exceptionnelle, car limitée à de rares cas de maladies héréditaires du métabolisme, l'interférence de la biotine dans les immunodosages est devenue un problème d'actualité, dû à la prise plus fréquente de fortes doses de biotine, et au grand nombre de dispositifs analytiques concernés. La biotine était réputée pour ne pas présenter d'effets secondaires. En réalité, la biotine présente un sérieux effet secondaire, qui est la distorsion des tests de laboratoire.

Il s'agit d'une nouvelle situation peu ordinaire, et jamais rencontrée jusqu'ici : nombre de patients absorbent quotidiennement un des composants de nos dosages. Il est nécessaire de comprendre le mécanisme de l'interférence pour pouvoir la soupçonner, car elle ne s'exprimera pas de la même façon selon le principe du dosage (sandwich *versus* compétition).

La fréquence avec laquelle le bilan thyroïdien est surveillé chez les patients ayant une sclérose en plaques a fait connaître l'interférence de la biotine par le faux diagnostic d'hyperthyroïdie biologique qu'elle induit. En effet, des traitements administrés dans la SEP comme l'Alemtuzumab (Lemtrada®) ou l'interféron β sont susceptibles d'induire une authentique dysthyroïdie, et nécessitent une surveillance régulière de la fonction thyroïdienne. Mais les autres immunodosages d'hormones peuvent être de même impactés, et le caractère bidirectionnel de cette interférence représente un challenge particulier pour l'hormonologie, car il simule un bilan biologique cohérent, bien que totalement erroné.

Tous les autres immunodosages utilisant la technologie de capture streptavidine-biotine sont pareillement concernés par cette interférence capable de bilans faussement positifs (ex : pseudo-hyperthyroïdie), et, ce qui est plus préoccupant, de résultats faussement négatifs : troponine, test de grossesse, sérologies... (40).

La principale difficulté aujourd'hui est de ne pas méconnaître la prise supra-physiologique de biotine, car il est difficile pour un laboratoire d'identifier un prélèvement contenant une concentration élevée de biotine. Si cette interférence se manifestera moins souvent dans son expression la plus extrême (avec les très fortes doses prescrites en neurologie, qui sont maintenant moins utilisées), le risque de la biotine est aujourd'hui plus diffus, et plus difficile à identifier chez un patient. Le contrôle de ce risque passe par des stratégies d'information. ■

DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- (1) BARBESINO G, Misdiagnosis of Graves' disease with apparent severe hyperthyroidism in a patient taking biotin megadoses, *Thyroid*, 2016; 26:860-863
- (2) ELSTON MS, SEHGAL S, Du TOIT S, YARNDLEY T, CONAGLEN JV, Fictitious Graves' disease due to biotin immunoassay interference – A case and review of the literature, *J Clin Endocrinol Metab*, 2016; 101:3251-3255
- (3) KUMMER S, HERMSEN D, DISTELMAIER F, Biotin treatment mimicking Graves' disease (letter to the editor), *N Engl J Med*, 2016; 375:704-706
- (4) FDA Food and Drug Administration : 2019 updated safety communication, The FDA warns that Biotin (vitamin B7) may interfere with lab tests, <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/updated>, Access December 30th 2019
- (5) HENRY JG, SOBKI S, ARAFAT N, Interference by biotin therapy on measurement of TSH and FT4 by enzyme immunoassay on Boehringer Mannheim ES700 analyser, *Ann Clin Biochem*, 1996; 33:162-163
- (6) TRAMBAS C, LU Z, YEN T, SIKARIS K, Characterization of the scope and magnitude of biotin interference in susceptible Roche Elecsys competitive and sandwich immunoassays, *Ann Clin Biochem*, 2018; 55:205-215

- (7) PIKETTY ML, POLAK M, FLECHTNER I, GONZALES-BRICENO L, SOUBERBIELLE JC, False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: The problem of biotin intake and related interferences, *Clin Chem Lab Med*, 2017; 55:780-788
- (8) PIKETTY ML, PRIE D, SEDEL F *et al.*, High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference, *Clin Chem Lab Med*, 2017; 55:817-825
- (9) STIEGLITZ HM, KORPI-STEINER N, KATZMAN B, MERSEREAU JE, STYNER M, Suspected Testosterone-Producing Tumor in a Patient Taking Biotin Supplements, *J Endocr Soc*, 2018; 2:563-569
- (10) RANAIVOSOA MK, GANEL S, AGIN A, ROMAIN S, PARENT X, REIX N, Chronic kidney failure and biotin: A combination inducing unusual results in thyroid and parathyroid investigations, report of 2 cases, *Nephrol Ther*, 2017; 13:553-558
- (11) FRAME IJ, JOSHI PH, MWANGI C *et al.*, Susceptibility of cardiac troponin assays to biotin interference, *Am J Clin Pathol*, 2019; 151:486-493
- (12) BEVINS NJ, HUBBARD JA, FITZGERALD RL, KELNER MJ, A dilution method to mitigate biotin interference in cardiac troponin T testing, *J Appl Lab Med*, 2019; 4:415-421
- (13) VROEMEN W, VAN DOORN W, KIMENAI DM *et al.*, Biotin interference in high sensitivity cardiac troponin T testing: a real-world evaluation in acute cardiac care, *Cardiovasc Res*, 2019; 115:1950-1951
- (14) GRIMSEY P, FREY N, BENDIG G *et al.*, Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference, *Int J pharmacokinetics*, 2017; 2:247-256
- (15) PEYRO SAINT PAUL L, DEBRUYNE D, BERNARD D, MOCK DM, DEFER GL, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MD1003 (high dose biotin) in the treatment of progressive multiple sclerosis, *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016; 12:327-344
- (16) WOLF B, High doses of biotin can interfere with immunoassays that use biotin-streptavidin technologies : implications for individuals with biotin-responsive inherited metabolic disorders, *Mol Genet Metab*, 2019; 127:321-324
- (17) SEDEL F, PAPEIX C, BELLANGER A *et al.*, High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study, *Mult Scler Relat Disord*, 2015; 4:159-169
- (18) TOURBAH A, LEBRUN-FRENAY C, EDAN G *et al.*, MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study, *Mult Scler*, 2016; 22:1719-1731
- (19) LI D, RADULESCU A, SHRESTA RT *et al.*, Association of biotin ingestion with performance of hormone and nonhormone assays in healthy adults, *JAMA*, 2017; 318:1150-1160
- (20) ANSM, Contrôle du marché relatif à l'interférence de la biotine avec les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, Avril 2019, <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche/Dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-Operations-d-evaluations-et-de-contrôle-du-marche/Interférence-de-la-biotine-sur-les-immunodosages>, Accès juillet 2019
- (21) AVERY G, Biotin interference in immunoassays: a review for the laboratory scientist, *Ann Clin Biochem*, 2019; 56:424-430
- (22) WILLIAMS GR, CERVINSKI MA, NERENZ RD, Assessment of biotin interference with qualitative point-of-care hCG test devices, *Clin Biochem*, 2018; 53:168-170
- (23) SAENGER AK, JAFFE AS, BODY R *et al.*, Cardiac troponin and natriuretic peptide analytical interferences from hemolysis and biotin: educational aids from the IFCC Committee on Cardiac Biomarkers (IFCC C-CB), *Clin Chem Lab Med*, 2019; 57:633-640
- (24) KATZMAN BM, LUEKE AJ, DONATO LJ, JAFFE AS, BAUMANN NA, Prevalence of biotin supplement usage in outpatients and plasma biotin concentrations in patients presenting to the emergency department, *Clin Biochem*, 2018; 60:11-16
- (25) JOHN JJ, COOLEY V, LIPNER SR, Assessment of biotin supplementation among patients in an outpatient dermatology Clinic, *J Am Acad Dermatol*, 2019; 81:620-621
- (26) TRAMBAS CM, LIU KC, LUU H *et al.*, Further assessment of the prevalence of biotin supplementation and its impact on risk, *Clin Biochem*, 2019; 65:64-65
- (27) European Medicine Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) recommendations on signals. Biotin – Interference with clinical laboratory tests, Available at : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals-monthly-overviews-section> adopted 14-17 january 2019 PRAC meeting, Access dec 23rd 2019
- (28) ROSS DS, BURCH HB, COOPER DS *et al.*, 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis, *Thyroid*, 2016; 26:1343-1421
- (29) WIJERATNE NG, DOERY JC, LU ZX, Positive and negative interference in immunoassays following biotin ingestion: a pharmacokinetic study, *Pathology*, 2012; 44:674-675
- (30) MINKOWSKY A, LEE MN, DOWLATSHAHI M *et al.*, High-dose biotin treatment for secondary progressive multiple sclerosis may interfere with thyroid assays, *AACE Clin Case Rep*, 2016; 2:e370-373
- (31) MEANY DL, JAN DE BEUR SM, BILL MJ, SOKOLL LJ, A case of renal osteodystrophy with unexpected serum intact parathyroid hormone concentrations, *Clin Chem*, 2009; 55:1737-1741
- (32) LAM L, KYLE CV, A simple method to detect biotin interference on immunoassays (letter to the editor), *Clin Chem Lab Med*, 2017; 55:e104-e106
- (33) TRAMBAS C, LU Z, YEN T, SIKARIS K, Depletion of biotin using streptavidin coated magnetic beads: a validated solution to the problem of biotin interference in streptavidin-based methods, *Ann Clin Biochem*, 2018; 55:216-226
- (34) RULANDER NJ, CARDAMOME D, SENIOR M, SNYDER PJ, MASTER S, Interference from anti-streptavidin antibody, *Arch Pathol Lab Med*, 2013; 137:1141-1146
- (35) RAVEROT V, BORDEAU E, PERIOT C *et al.*, A case of laboratory-generated « thyroid dysfunction », *Ann Endocrinol*, 2019; 80:140-141
- (36) VEROUGSTRAETE N, BERTH M, VANECHOUTTE M, DELANGHE J, CALLEWAERT N, Interference of anti-streptavidin antibodies in immunoassays: a very rare phenomenon or a more common finding?, *Clin Chem Lab Med*, 2019, doi:10.1515/cclm-2019-1064 (Ahead of print)
- (37) GIFFORD JL, DE KONIG L, SADZRADEH SMH, Strategies for mitigating risk posed by biotin interference on clinical immunoassays, *Clin Biochem*, 2018; 65:61-63
- (38) BOWEN R, BENAVIDES R, COLON-FRANCO JM *et al.*, Best practices in mitigating the risk of biotin interference with laboratory testing, *Clin Biochem*, 2019, 74:1-11
- (39) CHOI J, YUN SG, Comparison of biotin interference in second- and third-generation Roche free thyroxine Immunoassays (letter to the editor), *Ann Lab Med*, 2020; 40:274-276
- (40) POURCHER V, TODESCO E, DUBOIS C *et al.*, False hepatitis B and C viral serologies in patients with multiple sclerosis receiving high-dose biotin (letter to the editor), *Mult Scler*, 2018 dec 11; doi:10.1177/1352458518818294

Patrice BOUREE^{1,2}, Christelle VAULOUP^{3,4}, Sophie OLIVIER³

La fièvre de la vallée du Rift, à propos d'une épidémie à Mayotte

RÉSUMÉ

La fièvre de la Vallée du Rift est une zoonose virale, due à un arbovirus du genre Phlébovirus, détecté pour la première fois au Kenya en 1931, puis qui s'est répandu dans de très nombreux pays africains et dans la péninsule arabique. Ce virus, transmis principalement par un moustique du genre *Aedes*, infecte préférentiellement les ruminants domestiques, provoquant des avortements spontanés et une mortalité importante, lors de nombreuses épidémies qui ont entraîné d'énormes pertes économiques. L'infection humaine varie de l'atteinte asymptomatique ou d'un syndrome fébrile bénin à des formes plus graves : ictéro-hémorragiques, atteintes rétinienues ou méningo-encéphalites. Le diagnostic biologique repose essentiellement sur la PCR. Il n'y a ni traitement spécifique ni vaccination. Aussi, les mesures de prévention sont-elles fondamentales. Véritable danger sanitaire pour l'homme, la fièvre de la vallée du Rift est un fléau économique redouté par les éleveurs.

MOTS-CLÉS

Fièvre de la vallée du Rift - Phlébovirus - Ruminants - *Aedes* - Avortements - Mayotte

Rift Valley Fever, an outbreak in Mayotte

SUMMARY

Rift Valley Fever is a mosquito-borne zoonosis, due to a phlebovirus, discovered in Kenya in 1931 and which is now endemic throughout many African countries and in the Arabian Peninsula. This virus, commonly transmitted by *Aedes*, infects domestic livestock, causing spontaneous abortion and mortality among young animals with huge economic losses. Human infection varies from asymptomatic or mild febrile illness to more severe symptoms: haemorrhagic syndrome, meningoencephalitis and retinopathy. Lab diagnosis relies on specific PCR. There is neither specific treatment nor vaccination. Therefore, preventive measures are fundamental.

KEYWORDS

Rift Valley Fever - Phlebovirus - Livestock - *Aedes* - Abortion - Mayotte

¹ Hôpital de Dzaoudzi - 97600 Mayotte

² Institut Alfred Fournier - 75014 Paris

³ Laboratoire central du Centre Hospitalier de Mayotte - 97600 Mamoudzou

⁴ Laboratoire de Virologie, APHP, Hôpital Paul Brousse, Univ Paris-sud, Inserm 1193 - 94800 Villejuif

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

I - INTRODUCTION

La fièvre de la vallée du Rift est une zoonose virale affectant principalement les ruminants domestiques et accessoirement l'homme. Elle est due à un phlébovirus transmis essentiellement par un moustique du genre *Aedes*. Toutefois, l'homme s'infecte également lors de contact avec le sang, les fluides corporels ou les tissus d'animaux infectés (abattage, découpe des tissus, soins vétérinaires, mises-bas, ingestion de lait cru). Les principaux aspects de cette affection sont rappelés à l'occasion d'une épidémie récente survenue à Mayotte.

II - DUE À L'IMPORTATION CLANDESTINE DE BÉTAIL

A Mayotte, 101^e département français, situé en zone tropicale, (saison chaude et humide de novembre à avril, température moyenne de 30 °C et humidité de 80 % et saison tempérée de mai à octobre, température moyenne de 25 °C, humidité de 70 %), une épidémie de fièvre de la vallée du Rift a débuté en 2018. Au total, en 8 mois, 143 cas ont été confirmés par PCR, dont 2 graves, mais aucun

décès (Figure 1). Les patients se sont plaints de fièvre (99 %), de céphalées (79 %), d'arthralgies (67 %), d'asthénie (50 %), de myalgies (45 %), de nausées (33 %) ou encore de douleurs rétro-orbitaires (19 %) et 16 personnes ont été hospitalisées.

L'enquête épidémiologique a retrouvé 86 cas en contact direct avec des animaux d'élevage ou avec leurs liquides biologiques, dont 35 avaient consommé du lait cru. Tous ces cas étaient autochtones et résidaient majoritairement dans le centre et le nord de Mayotte (Figure 2). Ces patients, dont l'âge moyen était de 38 ans (de 4 à 75 ans), avec un *sex-ratio* H/F de 3, résidaient surtout en zone rurale (1). Il est intéressant de remarquer que le premier cas diagnostiqué a été une jeune femme vivant en zone urbaine, n'ayant aucun contact particulier avec le bétail, mais ayant effectué une randonnée en brousse où elle avait subi plusieurs piqûres de moustiques. Par ailleurs, 126 foyers animaux ont été confirmés par PCR, dont 100 élevages bovins (Figure 3) et 26 ovins/caprins qui ont été déclarés à l'ARS-OI (Agence régionale de santé de l'Océan Indien) (2). Si les foyers animaux ont été localisés dans la quasi-totalité de l'île, la grande majorité l'a été dans les communes du centre-ouest.

La fièvre de la Vallée du Rift a été introduite à Mayotte en 2007 par un patient arrivé clandestinement des Comores avec une forme neurologique. Une petite épidémie est survenue en 2008 (3), consécutive à une circulation importante du virus au Kenya et en

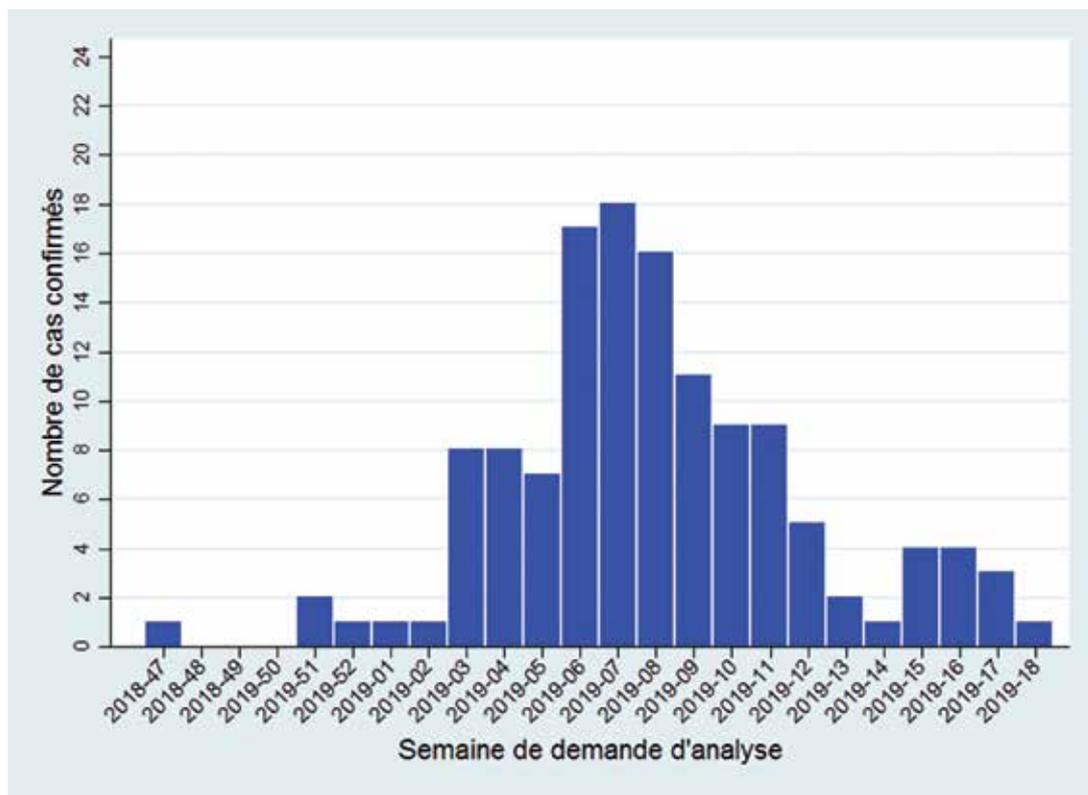


Figure 1
Epidémiologie de la vallée du Rift à Mayotte en 2019 (document Santé Publique France)

Tanzanie (4). Depuis, le virus a continué de circuler à bas bruit dans le cheptel et faisait régulièrement l'objet d'une surveillance vétérinaire (5), ce qui a permis d'observer une augmentation de la prévalence à 10,1 %. Ceci est la conséquence d'une importation clandestine de bétail en provenance du Kenya (séroprévalence de 15 %), de Tanzanie (séroprévalence de 27 %) et surtout d'Afrique du sud (séroprévalence de 49 %), en passant par les Comores (séroprévalence de 32,8 %) (6).

III - UNE ÉPIZOOTIE MORTELLE

Cette affection a été décrite en 1931, au Kenya, près du lac Naivasha, dans la vallée du grand Rift (Figure 4). C'est un lac d'eau douce où se déclenche parfois des tempêtes, d'où son nom qui signifie « eaux agitées » en langue Massai. Ce lac de 139 km² héberge plusieurs centaines d'espèces d'oiseaux et de nombreux hippopotames. Mais Story avait déjà signalé en 1913 une maladie mortelle du mouton laineux, correspondant aux saisons des pluies et qui ressemble à la fièvre de la vallée du Rift (7).

La maladie se manifeste par des épizooties périodiques souvent mortelles, lors des saisons des pluies, chez les petits ruminants, en particulier les animaux jeunes et les femelles gravides.

Les premiers cas humains ont été décrits en 1961 en Afrique du sud chez des sujets en contact avec des animaux morts, mais la maladie était alors considérée comme rare et relativement bénigne (1 seul décès enregistré en 1975), puis elle y est réapparue en 2018 (8). Une importante épizootie s'est déclenchée au Kenya en 1977 et 1978, décimant les troupeaux (mort de 4 000 ruminants) (9, 10) et

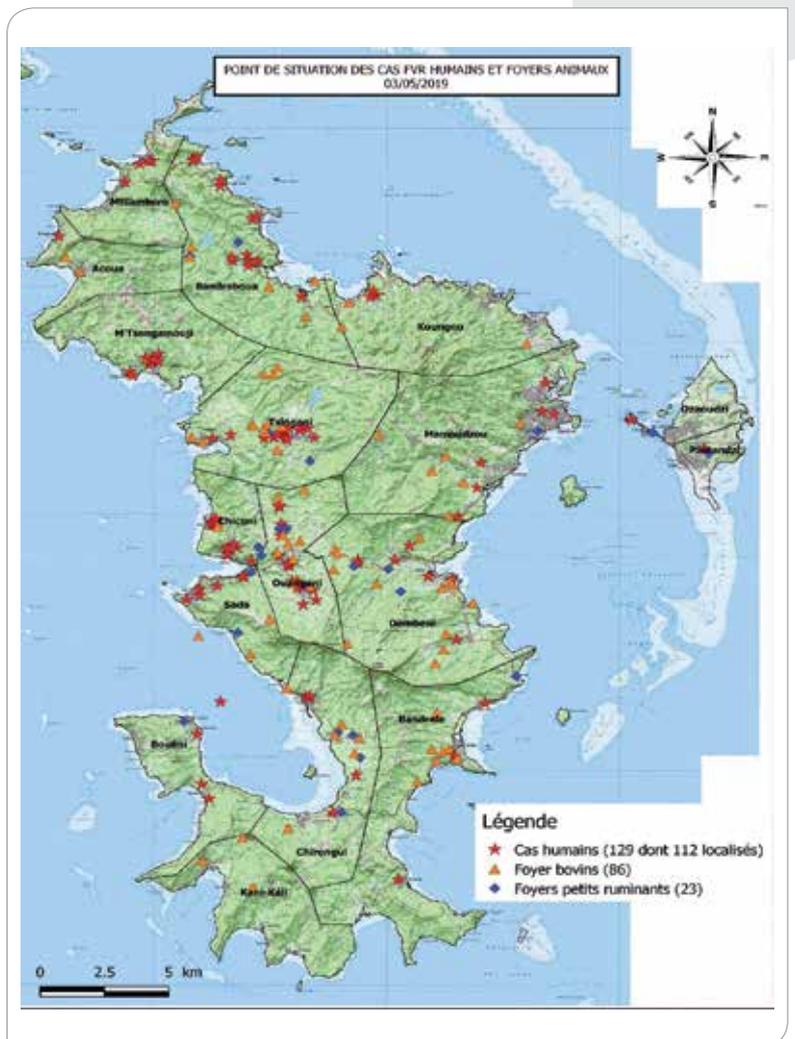


Figure 2
Localisation des foyers de fièvre de la vallée du Rift à Mayotte (document Santé publique France)

Figure 3
Elevage bovin à Mayotte



© P. Bourée

Figure 4
Vallée du Rift au Kenya



Figure 5
Répartition de la fièvre de la vallée du Rift en Afrique (OMS)

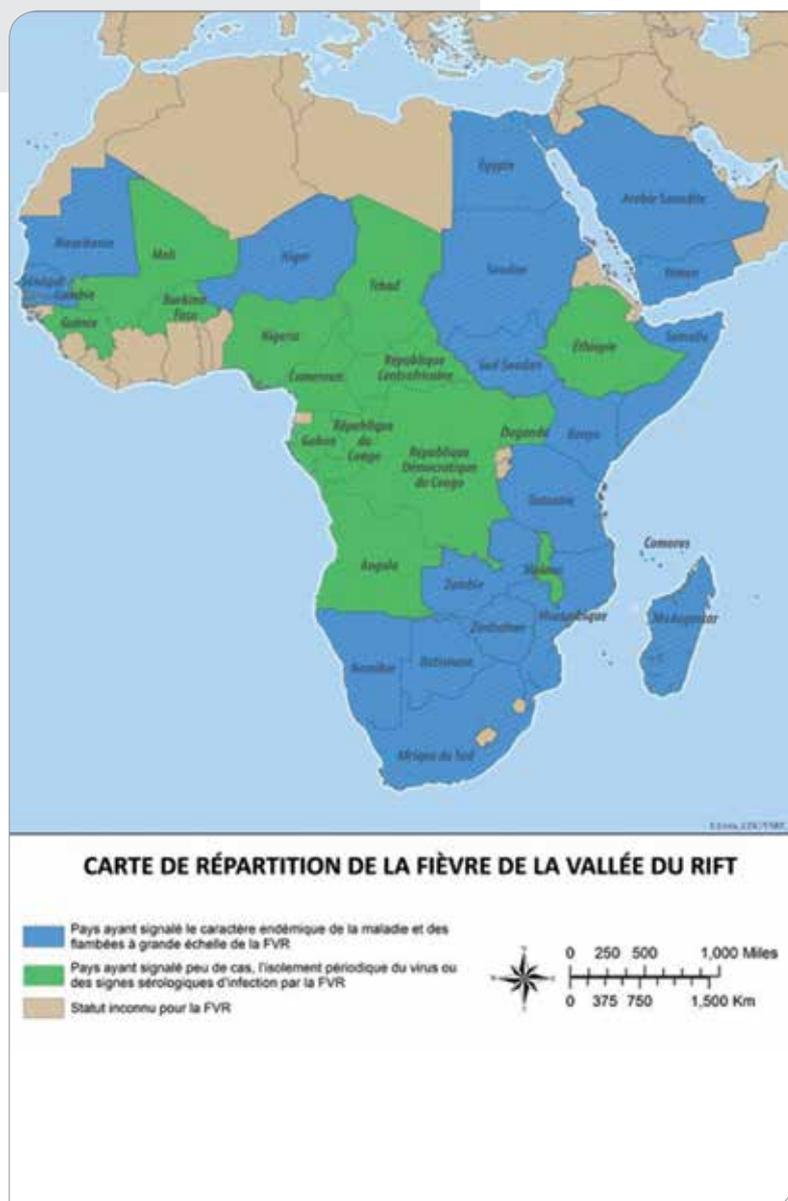


Tableau I
Quelques épidémies récentes de fièvre de la vallée du Rift
D'après (11)

Année	Pays	Cas recensés	Décès
2000	Yémen	1087	121
	Arabie Saoudite	516	87
2003	Egypte	148	27
2006	Kenya	684	234
	Somalie	114	51
	Tanzanie	264	109
2007	Soudan	738	230
2008	Madagascar	476	19
	Afrique du sud	112	18
2009	Madagascar	236	7
2010	Afrique du sud	237	26
	Mauritanie	36	18
2012	Niger	105	28
2016	Kenya	26	6
2018	Mayotte	143	-

ayant atteint environ 30 000 personnes dont 600 décès, ayant entraîné la fermeture des marchés à bestiaux et une désorganisation de l'économie régionale. Puis le virus s'est propagé à Madagascar et dans toute l'Afrique australe : Mauritanie (1 200 cas dont 224 décès en 1987), Kenya (400 décès en 1998), etc...(11) (Figure 5) (Tableau I).

IV - Aedes : MOUSTIQUE VECTEUR ET RÉSERVOIR

Le virus responsable de la fièvre de la vallée du Rift (ou virus FVR), de la famille des *Bunyaviridae*, est un virus à ARN monocaténaire, composé de 3 segments : le segment L (large) code une polymérase, le segment M (medium) des glycoprotéines et le segment S (small) une nucléoprotéine N (polarité négative) et une protéine non structurante NSs (polarité positive) (Figure 6). Il est sphérique, mesure de 70 à 120 nanomètres et possède sa propre ARN polymérase ARN dépendante (12). Le virus infecte la cellule-hôte par endocytose à l'aide de récepteurs puis pénètre dans le cytoplasme et se multiplie au niveau de l'appareil de Golgi (Figure 7) (13).

Le moustique *Aedes* (Figure 8) est le vecteur principal de ce virus mais en est aussi le réservoir, car un moustique infecté le transmet à sa descendance par les ovaires. Les œufs pondus étant infectés donnent naissance à des moustiques infectés et donc d'emblée vecteurs. D'autres espèces de moustiques (*Culex*, *Anopheles*, *Mansonia*) ainsi que des mouches hématophages ou des tiques peuvent être des vecteurs occasionnels. En zone d'enzootie, le virus circule à bas bruit chez les mammifères sauvages (rongeurs, gazelles, buffles, lions...)

En saison des pluies, les moustiques infectés sont nombreux et attaquent les troupeaux de moutons et de chèvres, et moins le gros bétail. La transmission interanimale n'est pas directe mais exclusivement par la piqûre des *Aedes*. Les épizooties surviennent souvent lors d'évènements environnementaux ou climatiques, comme la construction du barrage d'Assouan en 1977 (Egypte) (14), ou du barrage de Diama en 1987 (Sénégal), ou encore le phénomène El Nino en 1997-1998 (corne de l'Afrique) (15). Le risque de transmission de ce virus en Europe est théoriquement possible, les vecteurs étant présents, mais limitée car l'importation de ruminants vivants en provenance d'Afrique et du Moyen-Orient est interdite (16).

La contamination humaine survient secondairement au cours d'une épizootie et s'effectue principalement par contact direct avec des produits animaux infectés (carcasse, lochies), ou par inhalation d'aérosols infectieux (manipulation d'animaux infectés) mais aussi par piqûres de moustiques (*Aedes* surtout, et accessoirement *Anopheles*, *Culex*, *Mansonia*...) (17,18). Il n'y a pas de transmission interhumaine directe (19). L'homme et les animaux domestiques, étant très sensibles au virus FVR, sont des amplificateurs importants de la virémie et donc du risque de propagation.

Figure 6 Structure du virus de la vallée du Rift

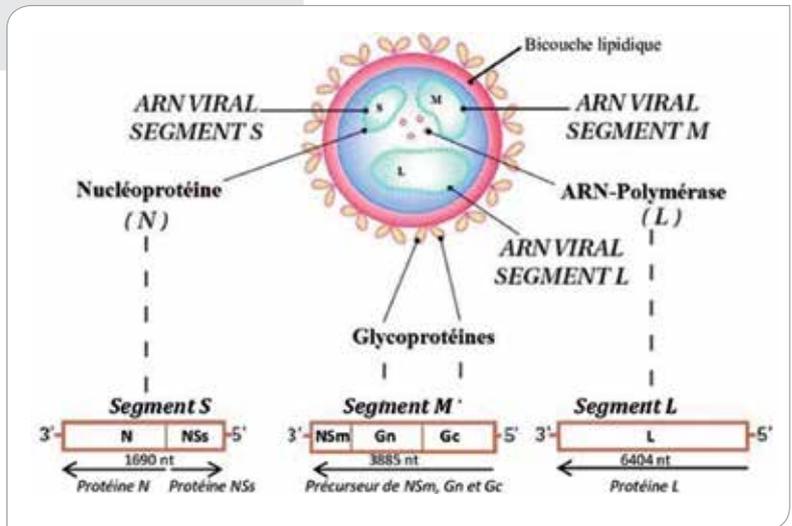


Figure 7 Virus de la vallée du Rift, en microscope électronique

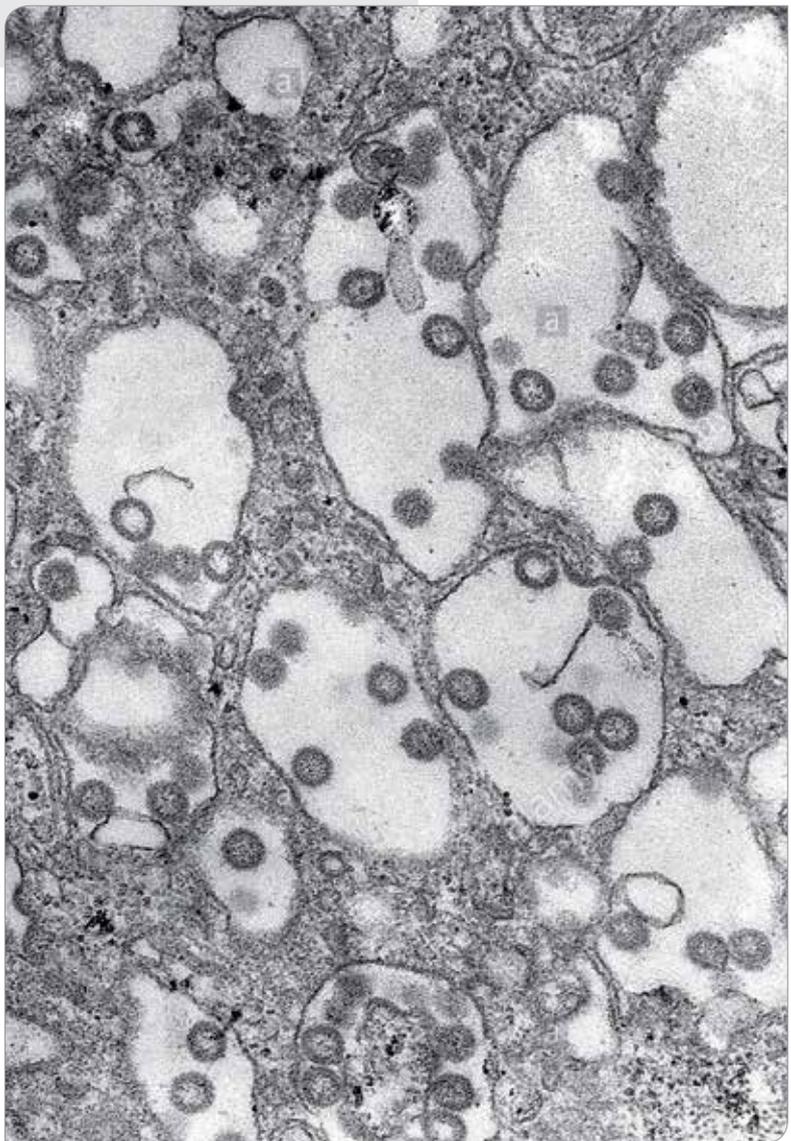


Figure 8

Aedes



V - CHEZ L'ANIMAL : AVORTEMENTS ET HÉMORRAGIES

La maladie touche surtout les petits ruminants (chèvres, moutons) ainsi que les bovins, les chevaux ou les dromadaires. Elle se manifeste par un taux d'avortements très élevé chez les brebis (presque 100 %) et également élevé chez les vaches (85 %). Le virus ayant un tropisme particulier pour le foie, il provoque une hépatite aiguë fébrile avec un syndrome hémorragique sévère évoluant rapidement vers le décès des

agneaux et des veaux. La mortalité des animaux adultes est relativement moins importante (50 % des ovins et 15 % des bovins).

VI - CHEZ L'HOMME : SYNDROME PSEUDO-GRIPPAL

Chez l'homme, dont les risques de contamination sont variés (Tableau II) (20), l'infection reste asymptomatique dans la moitié des cas et les autres ne présentent, après une incubation de 2 à 6 jours, qu'une atteinte modérée, de type pseudo-grippale (21), avec fièvre, céphalées, arthralgies, myalgies (syndrome *dengue-like*) et parfois quelques hémorragies. Après une évolution de la fièvre, soit en une seule fois soit en deux fois avec une rémission provisoire de 24 h, comme dans le « V » grippal, l'affection régresse spontanément en une semaine, mais la convalescence peut durer 2 à 3 semaines (mais sans séquelles). Le patient conserve ensuite une longue immunité contre ce virus. Il est important de constater que les formes bénignes représentent 95 % des cas symptomatiques. Cependant, 3 à 5 % des patients peuvent évoluer, dans le premier mois de la maladie, vers une forme grave, oculaire (0,5 à 2 % des cas : rétinite, photophobie, douleurs rétro-orbitaires, baisse de la vision), neurologique (1 % des cas : encéphalite, méningite, paralysies) ou hépatique (1 % des cas : ictère, syndrome hémorragique), avec une

Tableau II

Caractéristiques épidémiologiques et cliniques d'une épidémie de fièvre de la Vallée du Rift au Kenya (230 patients, âge moyen : 27 ans) (de 4 à 85 ans) D'après (21)

Etiologies possibles		Symptômes	
Type	%	Type	%
- ingestion de lait cru	72 %	Fièvre	100 %
- vie à moins de 100 m d'un marécage	70 %	Céphalées	90 %
- animal malade à domicile	67 %	Hémorragies	76 %
- ingestion de lait d'un animal malade	59 %	Asthénie	70 %
- travail comme berger	50 %	Myalgies	62 %
- animal mort à domicile	50 %	Lombalgies	60 %
		Vomissements	56 %
		Arthralgies	51 %

Figure 9

Fièvre de la vallée du Rift au Kenya : atteinte selon l'âge D'après (21)

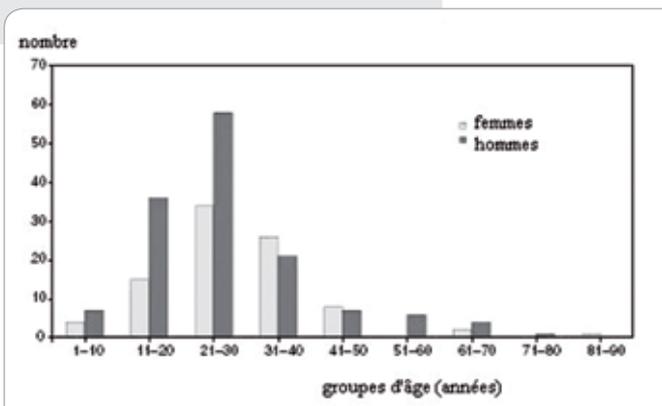
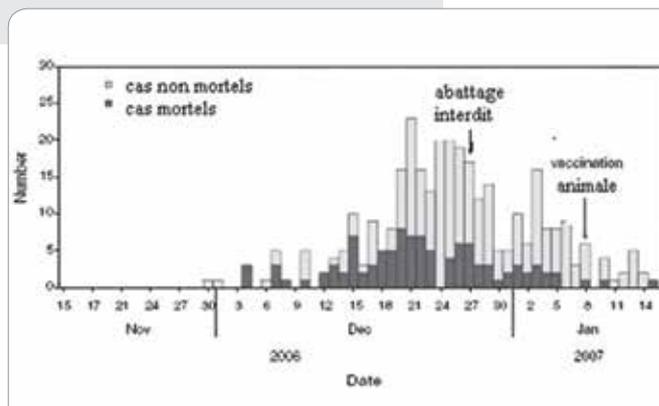


Figure 10

Epidémiologie de la fièvre de la vallée du Rift au Kenya D'après (21)



évolution fatale (22, 23) variant de 14 % à 50 % ou laissant des séquelles. Le passage transplacentaire du virus a déjà été rapporté, avec une atteinte du fœtus ou du nouveau-né (24, 25).

Le diagnostic est évoqué sur le contexte épidémiologique (adultes jeunes en contact avec des animaux d'élevage (Figure 9), séjour en zone d'endémie) et clinique (syndrome pseudo-grippal, voire *dengue-like*), après avoir éliminé d'autres pathologies fébriles, comme le paludisme, la dengue, le chikungunya ou la leptospirose, fréquentes dans ces régions tropicales (26). Il est confirmé par la mise en évidence du virus par RT-PCR dans les liquides biologiques (sang, urines, liquide céphalo-rachidien, tissu *post-mortem*). Après la première semaine, les anticorps (IgM puis IgG) sont décelables par la méthode Elisa. Des tests rapides sont à l'étude (27).

VII - PRÉVENTION : INDISPENSABLE

Le traitement n'est que symptomatique. Malgré les différents essais, aucun vaccin n'a encore donné satisfaction (28, 29). En revanche, des vaccins à usage vétérinaire sont disponibles mais ne doivent être utilisés qu'en dehors des flambées épidémiques sous peine de les aggraver. Aussi la prévention est-elle essentielle (Figure 11) et doit comporter les points suivants :

- protection en cas de contact avec les animaux infectés - blouses, gants, masques, lunettes - et lavage des mains au savon après les soins aux animaux,
- protection contre les moustiques (répulsifs cutanés),
- éviction de la consommation de sang frais, de lait cru ou de viande peu cuite (30),
- signalement aux autorités sanitaires/vétérinaires des cas d'avortements spontanés des ruminants domestiques.

L'interdiction de l'abattage sauvage et la vaccination animale ont permis la régression de l'épidémie au Kenya en 2007 (Figure 10).

VIII - CONCLUSION

La fièvre de la vallée du Rift est une zoonose émergente, originaire du Kenya, qui s'est rapidement répandue dans les zones tropicales d'Afrique. Elle est surtout dangereuse pour les jeunes ruminants

Figure 11

Affiche de prévention de la fièvre de la vallée du Rift (document ARS-01)



et les femelles gravides. L'infestation humaine varie de l'atteinte asymptomatique à une maladie grave. A défaut de traitement et de vaccin, les mesures de prévention sont essentielles. A noter que ce virus fait partie des agents potentiels de bioterrorisme. Il faut donc poursuivre les recherches concernant les méthodes diagnostiques et la vaccination. ■

DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- (1) BOUREE P, Fièvre de la vallée du Rift, nouvelle épidémie à Mayotte, *Bull Soc Path Exot*, 2019; 112(3):153-155
- (2) CIRE-Océan-Indien, Epidémie de fièvre de la Vallée du Rift à Mayotte, *Point Epidémiol* n° 23, 03/05/2019
- (3) SISSOKO D, GIRY C, GABRIE P, TARANTOLA A, PETTINELLI F, COLLET L *et al.*, Rift Valley fever, Mayotte, 2007-2008, *Emerg Infect Dis*, 2009; 15(4):568-570
- (4) WHO, Outbreaks of Rift Valley fever in Kenya, Somalia and United Republic of Tanzania, December 2006-April 2007, *Wkly Epidemiol Rec*, 2007; 82(20):169-178
- (5) CETRE-SOSSAH C, PEDARRRIEU A, GUISS H, DEFERNEZ C, BOULOY M, FAVRE J *et al.*, Prevalence of Rift Valley Fever among ruminants, Mayotte, *Emerg Infect Dis*, 2012; 18(6):972-975

- (6) ROGER M, GIRARD S, FAHAROUDINE A, HALIFA M, BOULOY M, CETRE-SOSSAH C *et al.*, Rift Valley Fever in ruminants, Republic of Comoros, *Emerg Infect Dis*, 2011; 17(7):1319-1320
- (7) DAVIES GF, The historical and recent impact of Rift Valley Fever in Africa, *Am Jour Trop Med Hyg*, 2010; 83(suppl 2):73-74
- (8) JANSEN VAN VUREN P, KGALADI J, MSIMANG V, PAWESKA JT, Rift Valley Fever reemergence after 7 years of quiescence, South Africa, may 2018, *Emerg Infect Dis*, 2019; 25(2):338-341
- (9) CETRE-SOSSAH C, ALBINA E, Fièvre de la Vallée du Rift : aspects vétérinaires et impact sur la santé humaine, *Med Trop*, 2009; 69(4):358-361
- (10) WOODS, CW, KARPATI AM, GREINT T, Mc CARTY N, GATURUKU P, MUCHIRI E, An outbreak of Rift Valley Fever in Northeastern Kenya 1957-58, *Emerg Inf Dis*, 2002; 8:2
- (11) KENAWY MA, ABDEL-HAMID YM, BEIER JC, Rift Valley fever in Egypt and other African countries, Historical review, recent outbreaks and possibility of disease occurrence in Egypt, *Acta Trop*, 2018; 181:40-49
- (12) VAN SCHALKWYK A, ROMITO M, Genomic characterization of Rift Valley Virus, South Africa, *Emerg Infect Dis*, 2019; 25(10):1979-1981
- (13) WRIGHT D, KORTEKAAS J, BOWDEN TA, WARIMWE DM, Rift Valley fever: biology and epidemiology, *J Gen Virol*, 2019; 100(8):1187-1199
- (14) FAWZY M, HELMY YA, The one health approach is necessary for the control of Rift Valley Fever infections in Egypt: a comprehensive review, *Viruses*, 2019; 11(2):piiE139, doi:10.3390/v11020139
- (15) DUVALLET G, Entomologie médicale et vétérinaire, *Ed Quae-IRD*, 2017:281-282
- (16) LANCELOT R, PLEE L, PREPIN M, CHEVALIER V, Rift Valley, a threat for Europa? *EuroSurv*, 2010; 15(10):19506
- (17) TANTELY LM, BOYER S, FONTENILLE D, A review of mosquitoes associated with Rift Valley fever virus in Madagascar, *Am J Trop Med Hyg*, 2015; 92(4):722-729
- (18) LINTHICUM KJ, BRITCH SC, ANYAMBA A, Rift Valley fever, An emerging mosquito borne disease, *Annu Rev Entomol*, 2016; 61:395-415
- (19) HARTMAN A, Rift Valley Fever, *Clin Lab Med*, 2017; 37(2):285-301
- (20) CDC, Rift Valley Fever outbreak, Kenya november 2006-january 2007, *MMWR*, 2007; 56(4):73-76
- (21) PEPIN M, Fièvre de la vallée du Rift, *Med Mal Inf*, 2011; 41(6):322-329
- (22) RAKOTOARIVELO RA, ANDRIANASOLO R, RAZAFIMAHEFA SH, RANDRE-MANDRANTO NS, RANDRIA MJ, Les formes graves de la fièvre de la Vallée du Rift, pendant l'épidémie de Madagascar, *Med Mal Inf*, 2011; 41(6):318-321
- (23) SALEM ML, BABA SEW, FALL-MALICK FZ, BOUSHAB MB, GHABER SM, MOKHTAR A, Formes hémorragiques graves de la Fièvre de la Vallée du Rift, à propos de 5 cas, *Pan Afr Med J*, 2016; 24(73):e26
- (24) ARISHI HM, AGEEL AY, AL HAZMI MM, Vertical transmission of fatal Rift Valley fever in a newborn, *Ann Trop Paediatr*, 2006; 26(3):251-253
- (25) ADAM I, KARSANY MS, Case report: Rift Valley Fever with vertical transmission in a pregnant sudanese woman, *J Med Virol*, 2008; 80(5):929
- (26) BOUREE P, DURFORT C, SALMON D, Une fièvre mahoraise ou la leptospirose à Mayotte, *Rev Fr Lab*, 2019; 541:66-70
- (27) CETRE-SOSSAH C, PEDARRIEU A, JUREMALM M, JANSEN VAN VUREN P, BRUN A, OULD EL MAMY AB *et al.*, Development and validation of a pen side test for Rift Valley fever, *PLoS Negl Trop Dis*, 2019; 13(9):e0007700
- (28) IKEGAMI T, Candidate vaccines for human Rift valley fever, *Expert Opin Biol Ther*, 2019; 19(12):1333-1342
- (29) GACHOHI JM, NJENGA MK, KITALA P, BETT B, Modelling vaccination strategies against Rift Valley Fever in livestock in Kenya, *PLoS Negl Trop Dis*, 2016; 10(12):e0005049
- (30) GROSSI-SOYSTER EN, LEE J, KING CH, LABEAUD AD, The influence of raw milk exposures on Rift Valley Fever virus transmission, *PLoS Negl Trop Dis*, 2019; 13(3):e0007258

ANALYSEURS

Automatisation de la sérologie infectieuse en format monotest

Conçu autour des réactifs VirClia®, solution reconnue de barrettes monotests prêtes à l'emploi avec calibrateur intégré, le Virclia® LOTUS optimise la gestion des tests de sérologie au laboratoire en couvrant plus de 80 paramètres en bactériologie, virologie, mycologie et parasitologie.

Ce système permet de réaliser les analyses à partir de tubes primaires en chargement continu. L'identification positive des tubes patients et des réactifs VirClia® assure une traçabilité complète des résultats. La gestion simultanée jusqu'à 40 monotests différents et la présence d'une position d'urgence offrent également une flexibilité « random access ».



Ce dispositif rend donc possible l'obtention des résultats à J0, au coup par coup, sans nécessité de réaliser des séries et permet de ré-internaliser les analyses spécialisées pour une gestion des coûts maîtrisée.

Avec le Virclia® LOTUS, les réactifs VirClia® ainsi qu'un large choix de contrôles de qualité, Orgentec souhaite offrir une solution simple, flexible et unique en sérologie infectieuse.

ORGENTEC SASU
Domaine de Pissaloup

16, rue d'Alembert – Buroplus HTA2 – 78190 Trappes
Tél. : +33 (0)1 30 68 80 00 – Email : marketing.orgentec@orgentec.fr
www.orgentec.fr

PUBLI-PRODUIT

Helo*, donnez de l'ampleur à vos projets !

HORIBA Medical a développé une nouvelle solution haut de gamme en hématologie afin de répondre aux besoins et spécificités des laboratoires de moyennes et grandes tailles. Basée sur la combinaison de techno-



logies innovantes et reconnues, la Solution HELO* s'adapte à tous les types de laboratoires. Les analyseurs Yumizen H1500 et Yumizen H2500, ainsi que l'étaleur-colorateur Yumizen SPS sont les nouveaux cœurs analytiques de cette solution.

L'ensemble des résultats (patients et contrôles qualité) produits par les instruments sont analysés, contrôlés, et validés par le Yumizen P8000, nouvelle génération de station de validation spécialisée en hématologie. Cette solution permet aux laboratoires organisés en multi-sites de centraliser la gestion des données, d'optimiser la validation automatique des résultats (moteur de règles personnalisables), tout en maîtrisant la productivité, grâce à des indicateurs de performance en temps réel (statut de connexion, maintenance, TAT, validation manuelle...). La gestion des réactifs, ainsi que des déchets, a été optimisée et fait partie intégrante de la Solution HELO*.

Le Yumizen T6000, système de connexion inter-instruments et convoyeur de tubes haute cadence, permet de relier l'ensemble des analyseurs. S'appuyant sur plusieurs brevets, le système Yumizen T6000 optimise le flux de tubes en temps réel, afin de proposer le meilleur TAT possible.

4 types de configuration possibles :

1. **en ligne** pour remplacer des configurations identiques,
2. **en angle** pour s'adapter à l'architecture de chaque laboratoire,
3. **en workcell** pour optimiser les déplacements,
4. **en îlot** pour réduire au maximum la surface d'emprise au sol.

En complément de la solution HELO*, le programme QAP (*Quality Accreditation Program*) est le support HORIBA Medical permettant de répondre aux exigences de la norme ISO 15189.

Flexibilité, efficacité et adaptabilité sont les atouts de la Solution HELO* qui permet à HORIBA Medical d'être le partenaire de confiance de ses clients.

Aujourd'hui, plus de compromis mais une seule solution, la vôtre !

* HELO : HORIBA Evolutive Laboratory Organisation

HORIBA Medical – Parc Euromédecine
390 rue du Caducée – 34090 Montpellier – Tél : +33 (0)4 67 14 15 15
Contact : communication-med.fr@horiba.com
www.horiba.com/fr/medical/

Groupage sanguin : **Grifols** propose un automate adapté aux besoins de votre Laboratoire

Qu'importe votre organisation, le système s'adapte

Il n'existe pas deux laboratoires d'immunohématologie semblables. C'est pourquoi Grifols propose une gamme évolutive d'automates spécifiquement dimensionnés pour répondre aux besoins de chaque laboratoire.

Voici l'automate Erytra Eflexis® dernier-né de la génération des solutions modulables Grifols.

Cet analyseur compact de moyenne cadence au concept intuitif réalise des tests d'immunohématologie en technique gel filtration.

Sa structure transparente et son organisation interne simple offrent une visibilité totale sur les processus en cours. Des témoins lumineux indiquent en temps réel l'état du traitement. L'écran tactile externe peut être placé indifféremment à gauche ou à droite de l'instrument

- **Chargement et déchargement continu** des cartes, réactifs et échantillons
- **Flexibilité :**
 - Positionnement aléatoire des échantillons et réactifs,
 - Gestion des incubateurs en fonction des tests requis
 - Deux centrifugeuses indépendantes
- **Capacité de stockage** jusqu'à 200 cartes gel, de 48 à 72 échantillons, et 23 à 46 réactifs
- **Maintenance réduite** (1 maintenance mensuelle)

Logiciel : une approche intuitive. Chargez, sélectionnez, démarrez !

Une courte formation suffit à maîtriser l'automate Erytra Eflexis® : les interactions utilisateur sont peu nombreuses, et sont facilitées par un logiciel intuitif et personnalisable.

- Un logiciel intuitif de dernière génération
- Lecture haute définition des cartes gel par caméra couleur CCD et fonction zoom
- Contrôle d'intégrité de la carte avant et après utilisation
- Vérification des volumes distribués dans les cartes gel
- Rapport complet sur la traçabilité des résultats, les utilisateurs, l'analyseur, information sur les réactifs et les modifications mises en œuvre
- Connexion bidirectionnelle au LIS (système informatique de laboratoire)
- Accès à distance pour la validation des résultats

Gestion des urgents (fonction STAT)

Cliquez sur le bouton STAT, puis chargez simplement les échantillons de façon aléatoire ; ils seront ainsi automatiquement priorités.

erytra
eflexis®



A PROPOS DE GRIFOLS

Depuis 1909, Grifols fait progresser le domaine de la santé et des soins aux patients à travers le monde. Nos quatre divisions – Bioscience, Diagnostic, Hôpitaux et Bio supplies- développent, produisent et commercialisent des solutions et services dans plus de 100 pays. La division Diagnostic, reconnue dans son domaine, propose un portefeuille complet de solutions de diagnostic destinées à améliorer la détection et le suivi des patients, tout en simplifiant les opérations de laboratoire.

Grifols, avec plus de 24 000 employés dans 30 pays et régions, est engagée dans un modèle d'entreprise durable, dont les standards sont basés sur l'innovation continue, la qualité, la sécurité et une démarche éthique au sein de l'industrie.

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

GRIFOLS

Équipement conforme à la Directive 98 / 79 / CE pour le marquage CE des Dispositifs Médicaux de Diagnostic in Vitro. Pour de plus amples informations et conformément au Décret N° 2012-744 relatif à la publicité des DM-DIV, veuillez consulter la plaquette commerciale ou le manuel utilisateur correspondants, ou contacter france@grifols.com

*Fabricant : Diagnostic Grifols S.A. Pg Fluvial, 24 - 08150 Parets del Vallès, Barcelona, SPAIN
Distributeur : Grifols France, 24 rue de Prony 75017 Paris – France*

Date de Révision : 25 février 2020

ANALYSEURS

Un outil pour stratifier les patients atteints de MICI

Theradiag, fort de son expertise du monitoring des biothérapies, permet à chaque patient malade d'une MICI de suivre l'efficacité de son traitement par biothérapie avec la solution Tracker®.

Désormais, dès le diagnostic, la solution PredictSure IBD™ offre aux cliniciens et surtout aux patients l'opportunité de déterminer la sévérité de leur maladie et ainsi d'avoir un aperçu de l'évolution future de leur maladie.

Les résultats du test moléculaire apportent les informations adéquates pour adapter au mieux le traitement dès le début de la maladie et faire des choix de mode de vie plus éclairés.



Ainsi, l'offre globale de Theradiag pour les patients atteints de MICI assure un accompagnement plus complet depuis le test prédictif de la sévérité lors du diagnostic au monitoring du traitement tout au long du parcours des patients.

Theradiag
 14 rue Ambroise Croizat
 77183 Croissy-Beaubourg
 Tél. : +33 (0)1 64 62 10 12
 Contact : info@theradiag.com
www.theradiag.com

PUBLI-PRODUIT

CN-Series : une nouvelle vision de l'hémostase, dévoilée aux JIB 2019

Durant les Journées de l'innovation en biologie 2019, Sysmex France a eu l'immense plaisir de présenter sa nouvelle vision de l'hémostase autour de la CN-Series, nouvel automate exposé pour la première fois en Europe.

La CN-Series a été développée selon le concept du Silent Design, processus de conception des analyseurs Sysmex Corporation s'appuyant sur 5 principes mis en œuvre depuis l'XN-Series :

- L'utilisateur au centre de toute notre attention pour une utilisation simplifiée,
- Des automates plus compacts pour ne pas envahir l'espace de travail,
- L'encombrement du produit réduit à ses fonctionnalités,
- Tous les produits conçus sur les mêmes principes, créant ainsi une série homogène,
- Une modularité et évolutivité, pour un investissement pérenne.

Cette nouvelle série d'analyseur d'hémostase Sysmex, plus compacte, pour une empreinte au sol diminuée de près de 50 % tout en offrant une cadence plus élevée, apporte une autre vision des automates d'hémostase avec la possibilité de créer un îlot hémostase dédié en connectant les CN sur les convoyeurs Sysmex déjà utilisés dans les chaînes XN.

Des évolutions technologiques et logicielles permettent également d'améliorer la rapidité des tests et la fiabilité des résultats, y compris pour des échantillons considérés comme difficiles pour un système à lecture optique.

Le plus grand soin est apporté à la convivialité du logiciel d'interface avec l'utilisateur, pour lui permettre d'obtenir un accès intuitif à toutes les informations nécessaires au bon fonctionnement de l'analyseur et surtout à un rendu rapide et sûr des résultats pour le patient.

Dans notre vision de l'hémostase, nos analyseurs sont ac-

compagnés d'un portfolio complet de réactifs. Le partenariat Sysmex et Siemens Healthineers – en place depuis plus de 25 ans - et l'intégration de la société HYPHEN Bio-

Med dans Sysmex Group, nous permettent d'offrir un très large éventail de réactifs adaptés à différentes méthodes. De plus, les capacités de R&D et de production de notre site français HYPHEN BioMed donnent l'immense possibilité d'enrichir ce catalogue avec des nouveaux produits mais aussi des nouveaux conditionnements et formulations, comme les réactifs prêt-à-l'emploi utilisables directement à la sortie de la chambre froide.

Pour accompagner les utilisateurs de nos analyseurs, en hématologie cellulaire et hémostase, notre solution d'expertise *Extended IPU* est disponible conjointement et permet sur un même écran de valider les résultats d'hématologie cellulaire et d'hémostase en passant d'un automate à l'autre. L'affichage des antécédents est

immédiat et en fonction des règles expertes existantes dans l'*Extended IPU*, des actions sont suggérées à l'utilisateur, comme un ajout d'analyse, par exemple.

Pour compléter et amener au plus près de l'utilisateur final nos compétences, nous proposons également, via notre portail, la *Sysmex Academy Online (SAO)*, pour mettre à disposition de tous et à tout moment, des tutoriaux de formation et d'aide à l'utilisation, évaluer et suivre la formation continue des utilisateurs, en complément des formations présentiels classiques.

L'offre de Sysmex évolue avec vous pour vous donner le meilleur de notre savoir-faire et de notre expérience.



Sysmex France – Contact : Jean-Pierre DELORME,
 Chef de Produits Hémostase – delorme.jean-pierre@sysmex.fr
 Tél. : +33 (0)1 48 17 01 90 – www.sysmex.fr

HÉMOSTASE

Test en version liquide du fibrinogène fonctionnel

Le kit Fibriphen™ LRT (*Liquid Reagent Technology*), fabriqué par Hyphen BioMed (HBM) et distribué par Sysmex France, est un nouveau coffret, en version liquide prête à l'emploi, destiné au dosage du fibrinogène fonctionnel, selon la méthode de Clauss. Ce dosage est basé sur la détermination de la capacité du fibrinogène présent dans un plasma citraté dilué, à former un réseau de fibrine polymérisé grâce à l'action de la thrombine ajoutée en quantité constante et en large excès.



Cette nouvelle présentation en « tout liquide » reprend toutes les caractéristiques du kit Fibriphen™, en version lyophilisée, avec toujours une stabilité à bord des automates supérieure à 10 jours¹ et une disponibilité immédiate après 5 minutes de stabilisation. Le réactif, composé de Thrombine bovine calcique à 100 NIH, est conçu, grâce à une technologie HBM, pour conserver la même concentration en thrombine jusqu'à sa date de péremption sans perte d'activité. Une large zone de mesure est possible, dépendant de chaque système analytique, celle-ci est d'environ 0,25 à 12 g/L avec re-dilution².

Ce kit vient ainsi enrichir la gamme des réactifs de routine chronométrique, prêts à l'emploi, disponibles sur les analyseurs d'hémostase CS Series.

¹ Nécessité sur certains automates d'utiliser un réducteur d'évaporation

² Zone de mesure déterminée sur automate Sysmex CS-Series

Sysmex France – 22 Avenue des Nations – 93420 Villepinte
Tél. : +33 (0)1 48 17 01 90 – www.sysmex.fr

Test en version liquide du temps de Thrombine

Le kit Hemoclot™ Thrombin Time LRT (*Liquid Reagent Technology*), fabriqué par Hyphen BioMed (HBM) et distribué par Sysmex France, est un nouveau coffret, en version liquide prête à l'emploi, destiné à la mesure du temps de thrombine. Il mesure le temps nécessaire à la coagulation induit par une quantité contrôlée et constante de thrombine bovine, en présence de calcium dans un plasma citraté.

La thrombine bovine purifiée, utilisée dans la conception de ce test est sous forme α , ce qui confère au kit Hemoclot™ Thrombin Time une sensibilité optimisée. La durée de stabilité à bord des automates a aussi été significativement améliorée, passant désormais à 14 jours au lieu de 7 jours auparavant.

Ce kit vient compléter la gamme de réactifs liquides, directement prêts à l'emploi, des réactifs de routine disponibles sur les analyseurs Sysmex CS-Series.

Sysmex France – 22 Avenue des Nations – 93420 Villepinte
Tél. : +33 (0)1 48 17 01 90 – www.sysmex.fr

BIOPEPS réinvente l'expérience d'attente de vos patients

Lauréat du prix de l'innovation des JIB 2019 dans la catégorie « service aux patients », BIOPEPS est un service d'affichage dynamique en salle d'attente conçu pour accompagner et promouvoir la communication des biologistes médicaux auprès de leurs patients. Les programmes vidéo diffusés sont à la fois apaisants, pédagogiques, sans publicité et spécifiquement élaborés pour capter l'attention des patients en les sensibilisant sur la Santé. Grâce à ce nouveau canal de communication, les biologistes peuvent profiter du temps passé dans leurs salles d'attente pour informer efficacement leurs patients, relayer des campagnes de prévention et renforcer leurs conseils. Le service « clé en main » de BIOPEPS comprend :

- La mise à disposition, l'installation et la maintenance d'un écran professionnel 43 pouces
- La diffusion d'un programme vidéo attractif, varié, renouvelé tous les mois et sans publicité
- L'infogérance en ligne permettant au biologiste de ne pas se soucier du bon fonctionnement de l'écran
- La diffusion de contenus propres au laboratoire/site

Le rythme, les illustrations et l'univers graphique des spots d'informations diffusés au sein de rubriques distinctes sont étudiés pour délivrer des messages clairs, accessibles et parfaitement compréhensibles. L'expérience d'attente des patients devient enrichissante et offre aux laboratoires l'image d'un lieu de santé éducatif. La relation Patient-Biologiste est alors valorisée et dynamisée à travers des messages qui renvoient vers une recommandation nouvelle pour le grand public : « Demandez conseil à votre biologiste ».



BIOPEPS – 68 rue Joseph de Maistre – 75018 Paris
Contact : Julien Garnier – Email : julien@biopeps.fr
Tél. : +33 (0)6 13 22 21 77 – www.biopeps.fr

La technologie capillaire SEBIA connectée à la chaîne automatisée INPECO

Le CAPILLARYS 3 TERA TLA en version connectable sur la chaîne automatisée Inpeco FlexLab n'en finit pas de séduire ! Depuis sa première installation mondiale en mai 2019 au laboratoire rémois BIOXA, déjà 13 instruments sont installés ou sont en cours de l'être en France, Espagne, Allemagne et Brésil.

Le fabricant français Sebia confirme sa volonté d'accompagner ses clients dans leurs projets de consolidation et d'automatisation en offrant davantage de flexibilité de ses solutions et en proposant depuis quelques mois un suivi personnalisé d'experts en optimisation de laboratoire (Lean Management).

La solution CAPILLARYS 3 TERA TLA permet de réaliser le diagnostic et le suivi du myélome multiple et du diabète (Hb A1c) 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 FLC* : une alternative innovante dans le dosage des chaînes légères libres Kappa et Lambda

*Marquage CE-IVD

Sebia, leader mondial du diagnostic et du suivi dans le Myélome Multiple, étend son offre avec la commercialisation de 2 nouveaux tests destinés au dosage des chaînes légères libres sériques : FLC Kappa et FLC Lambda.

Les dosages de chaînes légères libres sériques (sFLC) s'inscrivent dans le diagnostic, le pronostic et le suivi du Myélome Multiple ainsi que d'autres gammopathies monoclonales.

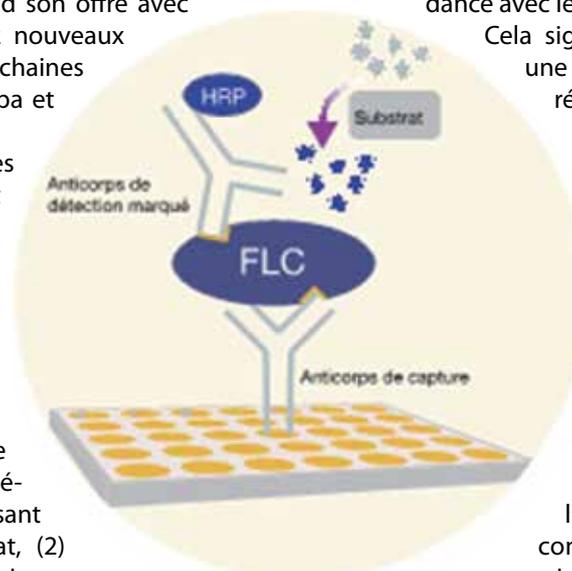
Les tests sebia FLC Kappa et sebia FLC Lambda s'affranchissent des limites analytiques observées sur les méthodes de dosage par néphélométrie et turbidimétrie : (1) excès d'antigène conduisant à la sous-estimation du résultat, (2) faible gamme de mesure engendrant un nombre important de redilutions et (3) sures-

estimation de la valeur de la sFLC conduisant à une discordance avec les résultats d'électrophorèse.

Cela signifie une réduction des coûts, une performance analytique améliorée et une diminution du taux de repasses des échantillons.

La technique de dosage sebia FLC repose sur le principe de l'ELISA sandwich et est entièrement automatisée.

Avec la quantification des chaînes légères libres sériques, Sebia complète sa gamme de tests existants pour le Myélome et démontre sa capacité à développer des produits innovants contribuant à une meilleure prise en charge du patient par les professionnels de santé.



CAPILLARYS 3 : Une offre d'automatisation unique et exclusive accessible à tous les laboratoires

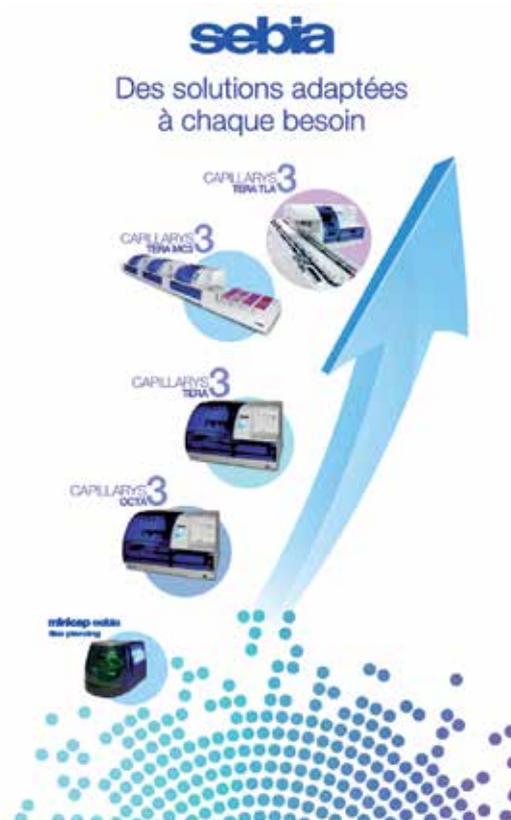
CAPILLARYS 3 est bien plus qu'une famille d'instruments. Il s'agit d'un programme d'automatisation unique et exclusif, conçu pour répondre aux besoins actuels et futurs de tous les laboratoires.

Si le CAPILLARYS 3 OCTA dispose de 8 capillaires, le CAPILLARYS 3 TERA offre un débit amélioré avec ses 12 capillaires embarqués. Les 2 systèmes vous garantissent une traçabilité complète et automatisée des réactifs grâce à la technologie RFID et disposent d'une large gamme de tests : Protéines sériques/Urinaires, Immunotypage Sériques/urinaires, Hb A1c, Hémoglobines adultes et CDT.

Travailler sur un CAPILLARYS 3 TERA vous permet d'accéder à des solutions d'automatisation plus poussées :

- En îlot robotique avec le CAPILLARYS 3 TERA MC pour accroître votre autonomie de fonctionnement et réduire vos délais de rendu de résultats : Connecter jusqu'à 3 instruments CAPILLARYS 3 TERA à un point de chargement unique de 712 tubes échantillons
- Intégration à une chaîne d'automatisation totale de laboratoire pour standardiser vos process avec le CAPILLARYS 3 TERA TLA

Le programme CAPILLARYS 3 a été développé pour répondre aux exigences de tous les laboratoires ; Nos experts en Lean Management vous conseillent et vous accompagnent dans la réussite de votre projet avec un objectif commun : Optimiser l'efficacité du laboratoire.



Hb A1c par électrophorèse capillaire : Un résultat clair, net et précis accessible à tous les laboratoires

Le dosage Hb A1c par électrophorèse capillaire de Sebia fut développé en 2011 sur CAPILLARYS 2 FLEX-PIERCING. Cette avancée technologique a ensuite été déployée sur MINICAP FLEX-PIERCING et plus récemment sur CAPILLARYS 3 TERA (2014).

En moins d'une décennie, de nombreuses preuves scientifiques ont été générées et plus de 180 plateaux techniques utilisent la technologie capillaire sebia pour traiter annuellement près de 4.5 millions Hb A1c en France.

L'électrophorèse capillaire Sebia Hb A1c fournit à tous les laboratoires une mesure fiable et directe de l'Hb A1c sans altération du résultat et à un débit élevé. Sa haute résolution permet en parallèle la détection des hémoglobinopathies et une séparation précise de l'hémoglobine A2 permettant de suspecter un syndrome thalassémique. C'est une plus value médicale importante qui fournit aux laboratoires des informations utiles pour améliorer la prise en charge et le suivi de leurs patients.

Associée au CAPILLARYS 3 et au logiciel d'interprétation Phoresis Core, l'Hb A1c Sebia vous garantit une traçabilité complète par technologie RFID, un perçage des bouchons permettant de travailler directement sur tubes primaires bouchés et une flexibilité considérable pour une organisa-

tion efficace du flux de travail sans compromis sur la qualité de vos résultats Hb A1c.



Contact : Sebia- Parc Technologique Léonard de Vinci
27 rue Léonard de Vinci – CP8010 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

BIOLOGIE MOLECULAIRE

L'Innovation technique en typage HLA

Leader en immunohématologie depuis des années et fort de son expérience, Immucor s'est impliquée dans le domaine de la transplantation d'organe avec la mise au point de sa solution Mia Fora Flex permettant le typage HLA. Afin d'offrir des tests précis et fiables, la société a développé cette nouvelle gamme MiaFora MFlex. Soucieux de ses patients et de la rapidité du rendu de leurs résultats, elle améliore sa dernière solution NGS pour proposer une technique de séquençage HLA en multiplexe.



Grâce au multiplexing, les nouveaux kits vont permettre de réduire le nombre de tests avec une optimisation des flux et une réduction de la durée d'analyse technique. Le multiplexage permet donc à l'utilisateur d'amplifier dans un seul puits les gènes A / B / C / DRB1 / DRB345 / DQA1 / DQB1 / DPA1 / DPB1 avec un seul programme de PCR (classe I et classe II combinées). Le pooling et l'indexation des échantillons sont ici grandement facilités.

Pour accompagner ce kit d'un logiciel performant, la société lance également la dernière version du logiciel MiaFora, la version 4.5. Cette nouvelle version a réduit drastiquement le temps d'analyse des résultats par l'utilisateur permettant de le libérer pour d'autres tâches. Le logiciel dispose de trois algorithmes uniques permettant d'obtenir un résultat précis et fiable. L'utilisateur a accès en temps réel et sans contrainte à toutes les données de l'échantillon obtenu lors du séquençage.

IMMUCOR France S.A.S.
8, rue de la Croix Jarry – 75013 Paris – France
Contact : Christine Heylen – Tél. : +33 (0)1 58 89 02 75
Email : CHeylen@immucor.com – www.immucor.com

EQUIPEMENT DE LABORATOIRE

Nouveaux racks plus économes en plastique



Les nouveaux Racks ECO d'Integra ont été conçus pour réduire la consommation de plastique et optimiser l'espace de recyclage. Disponibles pour les GripTips standards de 12,5 à 1 250 µl - en versions 96 et 384 pointes - ces racks contiennent 60 % moins de plastique, tout en respectant les niveaux élevés de qualité de la société.

La combinaison des Racks ECO avec la boîte unique PopTop d'Integra promet d'apporter stabilité, confort et facilité pendant le pipetage. La boîte PopTop a été conçue pour pouvoir être utilisée d'une seule main et s'ouvre par une simple pression sur le couvercle, ce qui permet de remédier au problème récurrent de devoir poser la pipette pendant que l'on travaille. Le risque d'erreurs diminue fortement lors des séances de pipetage, ce qui simplifiera le travail et aidera à obtenir les meilleurs résultats possibles.

Le fait de passer aux Racks ECO pour les pipettes portables réduira considérablement la quantité de plastique utilisée au laboratoire ; de plus, les racks vides se compriment facilement pour minimiser l'espace nécessaire dans le bac de recyclage du laboratoire. Pour une alternative encore plus écologique, la boîte robuste PopTop est également compatible avec les recharges Green Choice de la société suisse.

Integra Biosciences – Zone Industrielle Béthunes
La Mare II – 8 avenue du Fief – CS 79570 St Ouen l'Aumône
Pontoise Cedex – 95062 Cergy – Tél. : +33 (0)1 34 30 76 76
www.integra-biosciences.com

PUBLI-PRODUIT

Novodiag® Stool Parasites, le nouveau panel des parasites gastro-intestinaux

Ce panel de Mobidiag, société franco-finlandaise spécialisée dans le diagnostic des infections gastro-intestinales et la résistance aux antibiotiques, est le quatrième test de la plateforme automatisée Novodiag®, qui comprend les tests moléculaires Novodiag® C. difficile, Novodiag® Bacterial GE+ et Novodiag® CarbaR+. Alliant les technologies de PCR en temps réel et de puces à ADN, Novodiag® Stool Parasites est un test syndromique permettant d'identifier simultanément 26 cibles de parasites gastro-intestinaux, comprenant des protozoaires, des helminthes et des microsporidies, dans des échantil-

lons de selles ; couvrant ainsi 95 % des parasites intestinaux les plus communs. Il fournit des résultats en 90 minutes et nécessite environ 5 minutes de manipulation technique.

MOBIDIAG

Mobidiag France – 172 rue de Charonne – B2 Le Dorian – 75011 Paris
Contact : adv@mobidiag.com
<https://mobidiag.com/products/novodiag/>

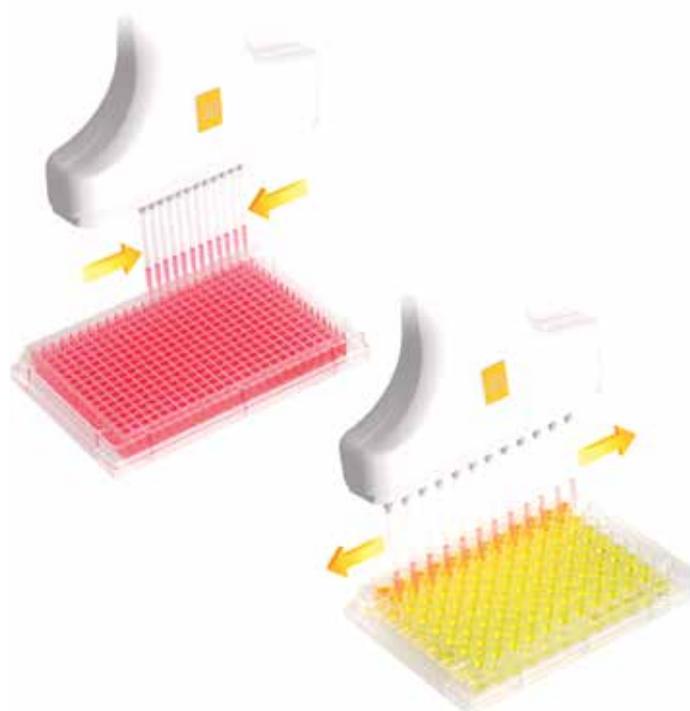
EQUIPEMENT DE LABORATOIRE

Pipette à écartement automatique des pointes

La pipette à écartement automatique des pointes Voyager d'Integra Biosciences est une solution polyvalente pour le transfert d'échantillons à partir de tubes vers des plaques ou des microplaques 96 puits en 384 puits. Différentes versions sont disponibles, en 4, 6, 8 ou 12 canaux, s'adaptant ainsi à une grande variété d'applications de culture génomique, protéomique et cellulaire. L'espacement des pointes peut être réglé automatiquement de 4,5 à 33 mm par simple pression d'un bouton, ce qui permet de transférer simultanément plusieurs échantillons en un clin d'œil, jusqu'à 12 fois plus rapidement qu'avec des pipettes monocanales traditionnelles.

Le réglage d'une seule main à l'aide d'un bouton-poussoir permet d'effectuer facilement les transferts simultanés d'échantillons, augmentant ainsi la vitesse et le débit. En plus de ce gain de temps, la pipette électronique Voyager permet de prévenir les erreurs de pipetage - en réduisant les étapes de transfert - et diminue les risques de microtraumatismes répétés. L'interface intuitive à molette tactile donne à l'utilisateur un moyen rapide et ergonomique de modifier les paramètres de pipetage, et un choix de 10 préréglages et jusqu'à 40 protocoles définis par l'utilisateur permettent d'accroître encore plus la productivité. La pipette Voyager s'utilise avec les pointes de pipette exclusives GripTip de la société suisse - dans des plages de volume comprises entre 0,5 et 1250 µl - conçues pour ne jamais se desserrer, fuir ou se décrocher, garantissant des résultats fiables. Les laboratoires peuvent désormais calculer leur retour sur investissement, quant aux gains de temps et d'argent, lors de l'achat de cette pipette, en utilisant le calculateur de RSI d'Integra.

Integra Biosciences – Zone Industrielle Béthunes – La Mare II
8 avenue du Fief – CS 79570 St Ouen l'Aumône Pontoise Cedex
95062 Cergy – Tél. : +33 (0)1 34 30 76 76
www.integra-biosciences.com



INFORMATIQUE DE LABORATOIRE

Certification « Hébergeur de données de santé »

À l'heure où le RGPD inscrit des exigences de sécurité plus strictes pour les traitements des données personnelles, le Centre d'Accès Sécurisé aux Données (CASD) formalise ses engagements en matière de sécurité par l'obtention de la certification « Hébergeur de données de santé ». Le CASD offre des services de « bulles sécurisées » dédiés pour l'hébergement et le traitement de données sensibles par des datascientists ou des chercheurs dûment autorisés et authentifiés.

Le CASD gère depuis plusieurs années l'accès de datascientists et de chercheurs aux données confidentielles de l'Insee, aux données fiscales ou à des données de santé (hospitalières notamment) ainsi qu'à des données d'entreprises. Pour ce faire, il héberge en France les données qui lui ont été confiées, dans un environnement contrôlé et sécurisé.

Les données sont traitées uniquement au sein de « bulles sécurisées » avec à la disposition des datascientists et des chercheurs tous les outils matériels et logiciels nécessaires à leurs travaux. Le CASD s'appuie sur un boîtier dédié et breveté qui permet de garantir une sécurité élevée de bout en bout. Le CASD a été certifié selon la norme internationale de sécurité de l'information ISO 27001. Cette certification concerne

la fourniture de services sécurisés (ou « bulles sécurisées ») d'infrastructure d'hébergement et de traitement de données *via* contrôle d'accès biométrique et connexion chiffrée depuis un boîtier dédié installé dans des établissements ayant signé un contrat avec le CASD.

En complément de la certification ISO 27001, le CASD a obtenu la certification « Hébergeur de Données de Santé » de l'ASIP Santé permettant ainsi d'élargir le champ des données de santé mises à disposition au CASD (il était déjà homologué depuis 2018 pour la mise à disposition de données du Système national des données de santé).

Ces certifications ont pour objet d'apporter des garanties plus formelles aux producteurs de données, particulièrement vigilants à ce que l'usage des données soit réalisé dans un cadre offrant un niveau de sécurité approprié.

CASD, GENES – Bâtiment ENSAE ParisTech
5, avenue Henry Le Chatelier – 91120 Palaiseau
Tél. : +33 (0)1 70 26 69 32 – Email : service@casd.eu
www.casd.eu

LISTE DES ANNONCEURS

Abbott3^e de couverture et pages 26 à 28

RICAÏ 2020pages 20-21

Grifols page 73

Sebia pages 7, 76-77

Hologicpage 9

Sysmex Face sommaire

Horiba4^e de couverture et page 80

Valab page 19

Immucor page 39

JIB 2020 page 29

Mobidiag2^e de couverture, pages 32 à 36

Contact Publicité

Catherine Leclercq

E-mail : catherine.leclercq@spectradiagnostic.com

Tél : + 33 6 89 46 39 28



Filiale du groupe japonais HORIBA, HORIBA Medical a réussi à rester une entreprise à taille humaine malgré une croissance constante depuis plus de 10 ans !

Alliant dynamisme et excellence high-tech, nous créons et développons des produits innovants se différenciant par leur niveau de qualité, de fiabilité et de convivialité.

Notre ambition est de rester le partenaire privilégié de nos clients : parce que nous partageons le même niveau d'exigence, la même volonté d'innovation, la même vision de ce que sera la santé de demain.

La différence de nos collaborateurs est à la fois notre richesse et notre force !

C'est pourquoi, le développement des compétences, la responsabilisation des collaborateurs et la reconnaissance des performances sont nos priorités : seriez-vous prêt(e) à relever de nouveaux défis ?

HORIBA Medical recrute en régions (H/F) :

- Ingénieur(e)s commerciaux
- Ingénieur(e)s d'application
- Technicien(ne)s service client France

Afin d'accompagner notre développement, nous recherchons régulièrement différentes fonctions (Marketing, R&D, Production, Qualité, Supply Chain, Support technique international...) sur notre site de Montpellier.

N'hésitez pas à suivre nos actualités via notre page Entreprise sur LinkedIn et à consulter nos vidéos sur notre chaîne HORIBA Medical Youtube.

Ensemble, construisons l'avenir !

Suivez-nous sur :    

Explore the future

Automotive Test Systems | Process & Environmental | Medical | Semiconductor | Scientific

HORIBA

**Dépistage primaire de l'HPV (papillomavirus humains).
Alinity m HR HPV, une solution diagnostique
automatisée en PCR en temps réel,
alliant qualité analytique et productivité opérationnelle.**



Alinity m



TROUSSE ALINITY M HR HPV

- Test ADN en PCR en temps réel, marqué CE et validé pour le dépistage primaire de l'HPV
- 14 génotypes Haut Risque (HR) en une seule réaction : génotypage du 16, 18, 45 et de deux pools de génotypes supplémentaires 31/33/52/58 et 35/39/51/56/59/66/68
- Contrôle cellulaire intégré fournissant un diagnostic fiable en cas de résultats négatifs

ALINITY M, RANDOM ACCESS DE NOUVELLE GÉNÉRATION

- Automate totalement intégré permettant l'extraction des acides nucléiques et la réaction de PCR temps réel
- Véritable accès continu aux réactifs, consommables et stations de déchets
- Réactifs lyophilisés, stables à bord pendant 30 jours
- Aucune reconstitution à l'extérieur de l'instrument
- 20 positions de dosage
- Cadence de 300 tests en 8h et de 444 tests sur 12 heures quel que soit le mix de paramètres.

UNE LARGE GAMME DE PARAMÈTRES DISPONIBLES, MARQUÉS CE EN PCR EN TEMPS RÉEL

- HIV-1
- HCV
- HBV
- Test Multiplex STI (CT/NG/MG/TV). 4 tests obtenus en une seule réaction.
- HPV HR

Lire attentivement les instructions figurant dans le (les) manuel(s) d'utilisation du (des) système(s) et sur les étiquetages et/ou dans la (les) notice(s) d'utilisation du (des) réactif(s).

Mandataire: Abbott Allemagne

AMD.14817FRA

Fevrier 2020

Abbott Molecular France

12 Rue de la Couture

94518 Rungis Cedex

Fax 01 45 60 25 00

HORIBA

Medical

Hématologie,
Hémostase & Chimie clinique



Yumizen
H2500



Yumizen
G800



Pentra 200



Microsemi CRP

HORIBA Medical
Parc Euromédecine
390 rue du Caducée
34090 Montpellier
Tél : +33 (0)4 67 14 15 15
www.horiba.com/medical

Suivez nous sur :    

Explore the future

Automotive Test Systems | Process & Environmental | Medical | Semiconductor | Scientific

HORIBA