The background of the cover is a microscopic image of brain tissue, showing a dense network of neurons and fibers. Two prominent, large, pinkish-purple structures, likely amyloid plaques, are visible, one in the upper left and one in the lower right. The overall color palette is a mix of purples, pinks, and blues, with a grainy, textured appearance.

# Alzheimer

- Diagnostic biologique des démences neurodégénératives
- Diagnostic de l'Alzheimer : Apport de la spectrométrie de masse
- Présentations atypiques de la maladie d'Alzheimer : intérêt des biomarqueurs du LCS
- Bourse & Biotechs : L'intelligence artificielle française

erytra  
eflexis®



## Qu'importe votre organisation, le système s'adapte

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.

Erytra eflexis répond aux besoins de flexibilité des laboratoires dans l'organisation de leurs analyses.

Pour toute information, vous pouvez nous contacter au 01 53 53 08 70 ou [france@grifols.com](mailto:france@grifols.com)

GROUPAGE SANGUIN

\* cf. mode opératoire

Ce dispositif médical, Erytra Eflexis, est un produit de santé réglementé qui porte, au titre de cette réglementation le marquage CE conforme à la Directive 98/79 CE. Veuillez lire attentivement les instructions figurant dans la notice d'utilisation ou sur l'étiquetage de l'équipement Erytra Eflexis.

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 dernière modification : 04/06/2020

GRIFOLS

## Alzheimer : Un diagnostic à la croisée des disciplines et des innovations



**L**e diagnostic de la maladie d'Alzheimer représente un défi chaque jour renouvelé pour les cliniciens. Reposant sur un faisceau d'arguments cliniques, d'exams d'imagerie, de tests neuropsychologiques et plus récemment sur des marqueurs biologiques, il reste néanmoins délicat du fait d'un chevauchement des signes cliniques et des résultats des tests et exams complémentaires entre les différentes démences.

Cependant, les récentes recherches et innovations, notamment en biologie médicale, laissent espérer de futures simplifications de ces process. C'était l'occasion de refaire le point sur le diagnostic de cette pathologie.

Tout d'abord, le D<sup>r</sup> Olivier Bousiges du CHU de Strasbourg retrace l'état de l'art du diagnostic biologique des démences neurodégénératives au laboratoire de biologie médicale.

Ensuite, le D<sup>r</sup> Susanna Schraen du CHU de Lille illustre l'intérêt des biomarqueurs du liquide cébrospinal comme aide au diagnostic différentiel lors de cas cliniques de présentations atypiques de la maladie d'Alzheimer.

Enfin, le D<sup>r</sup> Christophe Hirtz, de l'Institut de médecine régénératrice et de biothérapie de Montpellier (IRMB) expose l'apport innovant et prometteur de la spectrométrie de masse dans ce diagnostic.

Bonne lecture !

**Edwina MORISSEAU**

Rédactrice en chef

[edwina.morisseau@spectradiagnostic.com](mailto:edwina.morisseau@spectradiagnostic.com)

Boostez votre  
paillasse !

## Hémostase : Puissance et Maitrise



Vitesse  
d'exécution



Performance  
opérationnelle



Puissance  
analytique



Efficiency des  
ressources

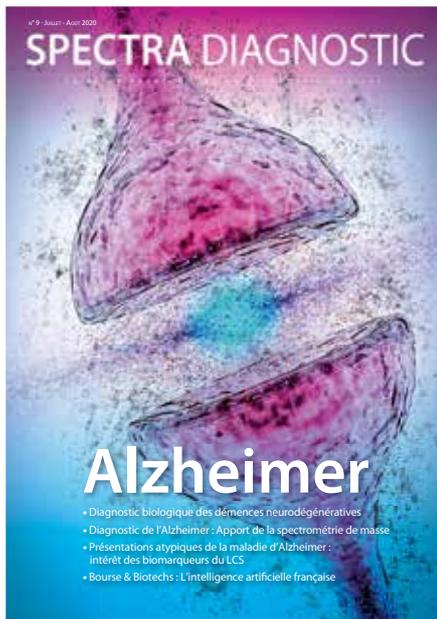


Photo : © Shutterstock

## ABONNEMENTS

Pages 21 et 63

## NOTES AUX AUTEURS

Page 4

## LISTE DES ANNONCEURS

Page 64

## 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** — **EDITO**  
Alzheimer : Un diagnostic à la croisée  
des disciplines et des innovations  
EDWINA MORISSEAU

**04** — **ACTUALITÉS**  
**05** — Coronavirus  
**10** — Vie des sociétés  
**12** — Profession  
**12** — Sciences  
**24** — À lire  
**26** — Manifestations

**28** — **BOURSE & BIOTECHS**  
L'intelligence artificielle française  
accentue sa percée grâce à la société OWKIN  
KHALID DEOJEE, ARSIA AMIR-ASLANI

**30** — **MISE À JOUR DES CONNAISSANCES**  
Diagnostic biologique des démences neurodégénératives  
OLIVIER BOUSIGES

**40** — **CAS BIOCLINIQUES**  
Présentations atypiques de la maladie d'Alzheimer :  
les biomarqueurs du liquide cérospinal  
comme aide au diagnostic différentiel  
LUCIE VAUDRAN, AYMERIC WITTEWER, CÉLINE DEROLLEZ,  
FLORENCE PASQUIER, SUSANNA SCHRAEN

**45** — **MISE À JOUR DES CONNAISSANCES**  
Apport de la spectrométrie de masse  
pour le diagnostic biochimique de la maladie d'Alzheimer  
JÉRÔME VIALRET, SYLVAIN LEHMANN, CHRISTOPHE HIRTZ

**51** — **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	
	<b>Article avec</b> photos, illustrations ou tableaux	<b>Article sans</b> 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](mailto: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](mailto:edwina.morisseau@spectradiagnostic.com)

## Le déficit en Interférons de type 1 dans le sang : une signature pour détecter les patients à risque de forme sévère de Covid-19 et une piste thérapeutique

Quel patient va développer une forme grave de Covid-19 ? C'est une question essentielle à laquelle il faut répondre pour améliorer la prise en charge individuelle et le pronostic de ces patients. Dans une publication parue dans *Science* le 13 juillet, des équipes de l'Inserm et d'Université de Paris à l'Institut Imagine et des chercheurs de l'APHP et de l'Institut Pasteur décrivent un phénotype immunologique unique et inattendu chez les patients graves et critiques, consistant en une réponse fortement altérée des interférons (IFN) de type I, associée à une charge virale sanguine persistante et à une réponse inflammatoire excessive. Ces données suggèrent que la déficience en IFN de type I dans le sang pourrait être la marque des formes graves de Covid-19 et soulignent l'intérêt d'approches thérapeutiques associant l'administration précoce d'IFN avec une thérapie anti-inflammatoire adaptée ciblant l'IL-6 ou le TNF- $\alpha$  chez les patients en prévention d'une forme sévère.

Environ 5 % des personnes atteintes de Covid-19 évoluent vers une forme grave ou critique et développent notamment une pneumonie sévère se transformant en syndrome de détresse respiratoire aiguë. Si ces formes surviennent parfois au début de la maladie, les observations cliniques décrivent généralement une progression de celle-ci en deux étapes, commençant par une forme légère à modérée, suivie d'une aggravation respiratoire 9 à 12 jours après l'apparition des premiers symptômes.

Cette évolution soudaine suggère une dérégulation de la réponse inflammatoire de l'hôte. Un nombre croissant d'indications suggère que cette aggravation est provoquée par une forte augmentation des cytokines. Cet emballement de la réponse inflammatoire est corrélé à une infiltration massive dans les poumons de cellules immunitaires innées, à savoir des neutrophiles et des monocytes, créant des lésions pulmonaires et un syndrome de détresse respiratoire aigu.

Par analogie avec une maladie génétique conduisant à une pathologie pulmonaire semblable et identifiée à l'Institut Imagine par l'équipe du chercheur Inserm Frédéric Rieux-Laucat, l'hypothèse initiale supposait une production excessive des interférons (IFN) de type I, un marqueur de la réponse aux infections.

Or chez les patients gravement malades, les équipes de Darragh Duffy (Unité d'Immunobiologie des cellules dendritiques, Institut Pasteur/Inserm), de Frédéric Rieux-Laucat (Laboratoire d'immunogénétique des maladies auto-immunes pédiatriques de l'Institut Imagine - Inserm/Université de Paris), de Solen Kernéis (Equipe Mobile d'Infectiologie, AP-HP. Centre - Université de Paris) et de Benjamin Terrier (Département de Médecine Interne, AP-HP. Centre - Université de Paris) montrent que la production et l'activité des IFN de type I sont fortement diminuées dans les formes les plus sévères de la Covid-19.

A cela s'ajoute une charge virale sanguine persistante, témoignant du mauvais contrôle de la réplication virale par le

système immunitaire des patients et conduisant à l'emballement d'une réponse inflammatoire inefficace et pathologique. L'inflammation, provoquée par le facteur de transcription NF- $\kappa$ B, entraîne par ailleurs une augmentation de la production et de la signalisation du facteur de nécrose tumorale (TNF)-alpha et de l'interleukine IL-6, une cytokine pro-inflammatoire.

### Un taux d'IFN de type 1 caractéristique de chaque stade de la maladie

Cette faible signature des IFN de type I diffère de la réponse induite par d'autres virus respiratoires tels que le virus respiratoire syncytial humain ou le virus de la grippe A, tous deux caractérisés par une forte production de l'IFN de type I.

L'étude révèle par ailleurs que de faibles taux d'IFN de type I dans le plasma précèdent l'aggravation clinique des patients et leur transfert en soins intensifs. Les taux d'IFN de type I circulant caractériseraient même chaque stade de maladie, les taux les plus bas étant observés chez les patients les plus graves. Ces résultats suggèrent que dans l'infection à SARS-CoV-2 la production de l'IFN de type I est freinée chez l'hôte infecté, ce qui pourrait expliquer les formes sévères plus fréquentes chez des individus faiblement producteurs de cette cytokine, comme les personnes âgées ou ceux ayant des comorbidités.

Par conséquent, la déficience en IFN de type I pourrait être une signature des formes graves de la COVID-19 et pourrait permettre d'identifier une population à haut risque.

Ces résultats suggèrent en outre que l'administration d'IFN-alpha combinée avec une thérapie anti-inflammatoire ciblant l'IL-6 ou le TNF- $\alpha$ , ou des corticoïdes comme la dexaméthasone, chez les patients les plus sévères pourrait être une piste thérapeutique à évaluer pour enrayer les formes sévères de la COVID-19.

HADJADJ *et al.*, Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients, *Science*, 13 juillet 2020, doi:10.1126/science.abc6027

## Quels symptômes inhabituels doivent faire rechercher une Covid-19 ?

La fièvre ou les signes respiratoires sont les principaux symptômes de la Covid-19 mais l'infection à SARS-CoV-2 peut induire d'autres tableaux inauguraux moins typiques. Or, le corps médical est incité à prescrire des tests de dépistage au moindre doute. Ainsi, certaines présentations cliniques moins fréquentes ne doivent pas être méconnues :

**1/ manifestations neurologiques :** si l'agueusie et l'anosmie sont fréquentes, d'autres manifestations sont exceptionnelles comme une ophtalmoplégie ou un syndrome de Guillain-Barre. Un syndrome confusionnel, des troubles mnésiques ont également été rapportés en particulier chez les sujets âgés ainsi que des AVC ischémiques liés à l'activité thrombogène du SARS-CoV-2. Des douleurs constrictives, erratiques et durables sont probablement d'origine neurologique.

**2/ signes cutanés :** des pseudo-engelures, parfois douloureuses ont été décrites depuis le début de l'épidémie. Plus fréquentes chez l'enfant et l'adulte jeune, leur évolution est habituellement favorable en une semaine, mais elles peuvent récidiver. La dyshidrose, des vésicules, une urticaire, un exanthème, des pétéchies et un livedo sont plus rares.

**3/ des tableaux cliniques évocateurs de la maladie de Kawasaki** ont été décrits chez l'enfant : signes digestifs initiaux, dont de fortes douleurs abdominales, puis choc cardiogénique avec une fraction d'éjection effondrée, regroupés sous le nom de syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique (PIMS). Les signes cutanés sont présents (érythème puis desquamation). L'âge des enfants touchés, de 9 à 17 ans, est plus élevé que dans la forme habituelle de la maladie de Kawasaki.

**4/ les atteintes endocriniennes et métaboliques** sont probablement liées à la large distribution organique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), récepteur du SARS-CoV-2 : testicule, ovaire, hypothalamus, hypophyse, thyroïde et pancréas. Contribuant à l'état de profonde fatigue et corrélié à la sévérité de la maladie, on peut observer un déficit de la production de testostérone. L'hypokaliémie fréquemment rapportée résulterait de la fixation du virus sur l'ACE2 et de la synthèse accrue d'aldostérone. La lymphopénie observée dans certaines formes graves de Covid-19 ne permet pas d'exclure des situations d'hypocortisolisme, déjà documentées au cours du SARS. Des cas de thyroïdite subaiguë ont été rapportés. Une hypocalcémie peut être observée, de même qu'une hyperglycémie favorisée par la majoration de l'insulinorésistance et une atteinte directe de la glande pancréatique avec une élévation des taux d'amylase et de lipase.

### L'Académie Nationale de Médecine recommande :

- d'explorer les manifestations neurologiques, endocriniennes ou métaboliques survenant dans un contexte connu ou non d'infection Covid-19 ;
- d'analyser les troubles cognitifs, leur sévérité, leur évolution et leur persistance en s'aidant d'explorations spécifiques ;
- d'évoquer un PIMS en cas de douleurs abdominales intenses et/ou de choc cardiogénique survenant chez l'enfant ou l'adolescent ;
- de prescrire les tests de dépistage du SARS-CoV-2 (RT-PCR et sérologie) au moindre doute devant tout tableau clinique fruste, atypique ou inhabituel pouvant faire penser à la Covid-19.

Académie Nationale de Médecine – [www.academie-medecine.fr](http://www.academie-medecine.fr)

## SARS-CoV-2 : Bio-Rad accélère la production de son test sérologique Platelia

Bio-Rad Laboratories, un leader mondial de la recherche en sciences de la vie et des produits de diagnostic clinique, accélère la production de son test Platelia SARS-CoV-2 Total Ab, un test de dosage immunologique sanguin permettant de déterminer si un individu a développé des anticorps contre le SARS-CoV-2, le virus associé à la maladie Covid-19.

Bio-Rad a lancé la commercialisation du test fin avril, qui fut le premier test sérologique à recevoir l'autorisation d'urgence de mise sur le marché auprès de la Food and Drug Administration Américaine (FDA). Le test SARS-CoV-2 de Bio-Rad est également marqué CE pour l'Europe, et, après validation par le CNR français, répertorié parmi les tests sérologiques homologués par le gouvernement français pour la détection du SARS-CoV-2.

Le test détecte les 3 types d'anticorps : IgG, IgM et IgA, une approche qui semble être plus sensible que les tests contre un seul type d'immunoglobuline. L'évaluation clinique du test a

démonstré une spécificité diagnostique de plus de 99 % et une sensibilité diagnostique de 100 % (test de 50 patients avec 127 échantillons plus de 8 jours après l'apparition des symptômes). Les tests de réactivité croisée ont démontré une spécificité de 100 % sans aucune réactivité contre d'autres échantillons interférents, y compris les coronavirus non-CoV-2.

Des tests d'anticorps à large spectre peuvent fournir une image plus complète des taux d'infection et d'immunité afin d'aider, à travers le monde, les autorités de santé publique dans leurs décisions de lever les ordonnances de confinement et l'amélioration de la gestion d'une potentielle nouvelle vague de la Covid-19.

Le test SARS-CoV-2 Total Ab a été conçu pour être utilisé manuellement ou sur une plateforme d'immunoessais automatisée, telle que le système EVOLIS de Bio-Rad, qui offre un traitement à haut débit et une traçabilité des échantillons.

Bio-Rad – [www.bio-rad.com](http://www.bio-rad.com)

# 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](http://www.horiba.com/medical)

Suivez nous sur :    

Explore the future

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

**HORIBA**

## Marquage CE pour le panel respiratoire de bioMérieux, incluant SARS-CoV-2

Comme précédemment annoncé, bioMérieux a vu son panel respiratoire BIOFIRE® 2.1 *plus* (RP2.1*plus*) recevoir le marquage CE. Ce panel teste simultanément 23 pathogènes (19 virus dont le SARS-CoV-2 et 4 bactéries) responsables des infections respiratoires les plus fréquentes. Il sera commercialisé graduellement dans tous les pays qui reconnaissent le marquage CE.

Il s'agit de la version étendue du test BIOFIRE® RP2*plus* existant, qui intègre le virus SARS-CoV-2 avec un temps de rendu de résultat maintenu à environ 45 minutes. Il permet également de tester le coronavirus responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). Ce nouveau panel permet aux professionnels de santé d'identifier rapidement et en un seul test, les patients atteints d'un pathogène respiratoire courant ainsi que ceux atteints du COVID-19. Ce test est très simple d'utilisation et fonctionne avec les systèmes totalement automatisés Filmarray® 2.0 ou Filmarray® Torch.

Grâce à des capacités de production supplémentaires et à une base installée de plus de 14 000 systèmes Biofire® à travers le monde, ce test devrait jouer un rôle clé dès maintenant ainsi que lors de la saison des infections respiratoires à venir, car les professionnels de santé devront lutter à la fois contre les pathogènes respiratoires courants et le SARS-CoV-2.

bioMérieux – [www.biomerieux.fr](http://www.biomerieux.fr)

## Bertin Technologies, C4Diagnostics et Enalees lancent BEC-SARS-CoV-2

Bertin Technologies, filiale du groupe CNIM, C4Diagnostics, société de biotechnologie spécialisée dans les tests de diagnostic *in vitro* innovants pour les maladies infectieuses, et Enalees, leader du diagnostic *point-of-care* moléculaire des maladies infectieuses chez les animaux, ont conclu un partenariat pour développer des tests rapides pour la détection sur le terrain, en moins de 15 minutes, du SARS CoV 2.

Ce projet s'appuie sur le savoir-faire et les capacités des trois partenaires, experts dans le domaine du développement, de la validation, de la fabrication et de la commercialisation de tests moléculaires :

- Enalees apporte sa technologie d'extraction rapide d'ARN et son format de test moléculaire rapide qui ont été développés et validés dans le domaine vétérinaire avec un succès tangible,
- C4Diagnostics apporte son expertise scientifique, réglementaire et commerciale dans le domaine des maladies respiratoires infectieuses,
- Bertin Technologies assure la maîtrise d'œuvre du test, apporte ses compétences d'ingénierie et assure la conformité du produit avec les prérequis de la directive CE-IVD.

Dans un premier temps, les trois partenaires ont développé une version visant à détecter la présence du virus dans l'environnement, en extérieur ou en intérieur. Le procédé est simple : un prélèvement est effectué soit à l'aide d'un écouvillon pour les tests de surfaces, soit grâce à un biocollecteur d'air qui collecte et concentre dans un liquide les particules

## Eurofins : la détection précoce des propagateurs asymptomatiques du SRAS-CoV-2 sans PCR

Hor mis la réalisation d'un test PCR quotidien sur chaque employé, il existe peu d'options pour détecter les propagateurs de virus asymptomatiques qui peuvent contaminer d'autres employés ou des visiteurs.

A la suite d'une étude approfondie portant sur plus de 6 300 tests PCR réalisés dans neuf bureaux et sites industriels en Europe et en Amérique du Nord, Eurofins a démontré que ses tests RT-PCR COVID-19 Sentinel™ pour les surfaces environnementales peuvent contribuer à la détection d'éventuels propagateurs de virus asymptomatiques.

Eurofins a lancé ce test début juillet dans le monde entier dans le cadre de son programme Safer@Work™. Grâce à une gamme complète de solutions de tests, comprenant des tests sur les eaux usées, les surfaces environnementales et les masques usagés, le test COVID-19 Sentinel™ d'Eurofins permet de détecter la présence du SRAS-CoV-2 au sein de larges populations sur un site donné (ville, usine, école...), avant qu'il ne se propage trop largement. Si des résultats positifs sont constatés, les employés présents dans les locaux testés peuvent être isolés et il leur est conseillé de se faire tester par RT-PCR clinique.

C'est pourquoi Eurofins a développé le programme COVID-19 Sentinel™, qui est abordable, facile à organiser et non invasif. Ce programme de surveillance repose sur deux solutions principales d'analyse environnementale : l'analyse des eaux usées et l'analyse des surfaces.

Eurofins – [www.eurofins.com](http://www.eurofins.com)

biologiques présentes dans l'air, rendant ainsi possible leur détection et identification. Les échantillons sont ensuite analysés *via* un lecteur portable ; la présence du virus est confirmée ou infirmée en une quinzaine de minutes.

Parallèlement, les trois partenaires travaillent au développement d'une version destinée à tester les personnes. Celle-ci a été soumise pour validation au CNR des virus des infections respiratoires.

Ce test est un complément idéal aux technologies mises en place dans les grandes plateformes analytiques et apporte une grande souplesse dans l'organisation des tests. En particulier lorsque l'accès à une telle plateforme est difficile voire impossible (environnements confinés ou éloignés) ou lorsque le résultat du test est attendu très rapidement pour besoin de mise en quarantaine des personnes ou de fermeture de locaux.

Bruno Vallayer, Directeur Général Adjoint de Bertin Technologies, précise : « Comme la très grande majorité des produits développés par la société Bertin Technologies, ce test sera fabriqué en France. En complément de son utilisation fondamentale en santé humaine, le test - couplé à des techniques innovantes de prélèvement développées par Bertin Technologies - pourra être utilisé en contrôle de l'environnement pour redonner confiance aux usagers : avions, trains, établissements recevant du public, etc. ».

- Bertin Technologies – [www.bertin-instruments.com](http://www.bertin-instruments.com)
- C4Diagnostics – [www.c4diagnostics.com](http://www.c4diagnostics.com)
- Enalees – [www.enalees.com](http://www.enalees.com)

## 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



DÉVELOPPEZ-VOUS AVEC  
**PANTHER®**

\*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](mailto:france@hologic.com).

## Eurofins Biomnis dépiste davantage d'anomalies chromosomiques fœtales

**E**urofins Biomnis, laboratoire de biologie spécialisée expert dans le suivi biologique de la grossesse, améliore le dépistage des anomalies chromosomiques. Le laboratoire profite des avancées techniques de son fournisseur historique, Illumina, pour dépister non seulement les principales trisomies (21, 18 et 13), mais aussi des trisomies et anomalies plus rares. En outre, la performance du test est encore améliorée par une plus grande précision.

Ce laboratoire est engagé depuis 2014 aux côtés des prescripteurs dans le dépistage prénatal des anomalies chromosomiques fœtales les plus fréquentes grâce à son test Ninalia. A partir d'une prise de sang maternel, après l'échographie du premier trimestre de grossesse, l'étude de l'ADN fœtal libre circulant permet de mettre en évidence les trisomies 21, 18 et 13. En six ans, le laboratoire a réalisé plus de 100 000 tests et les experts ont analysé les résultats avec les prescripteurs et les CPDPN (Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Pré-Natal) à leur demande.

Eurofins Biomnis bénéficie des avancées techniques de son fournisseur historique Illumina pour améliorer le dépistage des trisomies 21, 18 et 13 mais également pour dépister les

autres trisomies autosomiques et les déséquilibres supérieurs à 7 mégabases. Si la patiente y consent, sans frais additionnels, ces données incidentes seront rendues au prescripteur. La connaissance de certaines anomalies peut permettre un suivi de la grossesse plus adapté.

Concrètement, lorsqu'une anomalie sera mise en évidence, la patiente sera adressée à un CPDPN qui envisagera ou pas un geste invasif (amniocentèse ou trophocentèse). La connaissance de l'anomalie permettra aux cytogénéticiens réalisant le diagnostic prénatal chromosomique, d'adapter la technique à utiliser (caryotype, ACPA, FISH) et le type de tissu à étudier (villosités choriales ou liquide amniotique).

Par ailleurs, les recommandations de prescription et de remboursement du DPNI ont récemment évolué afin de généraliser le dépistage d'anomalies chromosomiques chez le fœtus. Il est notamment remboursé pour toutes les grossesses gémellaires et pour celles ayant un résultat de dépistage par marqueurs sériques compris entre 1/50 et 1/1000. L'accès à ce dépistage est ainsi facilité pour les patientes.

Eurofins Biomnis – [www.eurofins-biomnis.com](http://www.eurofins-biomnis.com)

## Medadom et SIL-LAB Innovations équipent les IDE pour la téléconsultation

**L**a France compte plus de 100 000 infirmiers avec un statut libéral ou mixte, profession essentielle dans l'accès aux soins des patients. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2020, les infirmiers peuvent être rémunérés pour des actes d'accompagnement dans le cadre de téléconsultations, favorisant ainsi le déploiement de cette pratique auprès des personnes nécessitant des soins à domicile. Dans le cadre de leurs déploiements respectifs, Medadom et SIL-LAB Innovations annoncent avoir signé un partenariat afin d'apporter une solution de téléconsultation aux infirmiers qui se rendent aux domiciles des patients, et ainsi éviter notamment l'automédication ou le refus d'accès aux soins.

Nathaniel Bern, CTO et cofondateur de Medadom, déclare : « Nous sommes fiers de nouer un partenariat avec SIL-LAB Innovations : accéder rapidement à une téléconsultation via l'application Medadom simplifie considérablement l'accès aux soins non programmés. SIL-LAB Innovations et ses plus de 4000 infirmiers permettra aux patients de trouver facilement une alternative aux soins sans RDV. Les infirmiers sont en effet un maillon essentiel du parcours de soins, et notre partenariat permet aux patients dans l'incapacité de se déplacer d'être pris en charge en téléconsultation via Medadom, accompagnés d'un professionnel de santé. »

Serge Payeur, cofondateur de SIL-LAB Innovations, précise : « Les infirmières utilisatrices, de l'application IDELAB de SIL-LAB Innovations, nous ont exprimé le besoin de pouvoir assister un patient dépendant à faire une téléconsultation avec un médecin quand elles reçoivent un résultat de biologie préoccupant ou pathologique, comme un résultat d'INR, par exemple. Souvent, si le médecin n'est pas disponible, l'infirmière doit

appeler le SAMU, encombré par le Covid-19. Medadom nous a paru être la bonne solution, grâce à leur engagement d'attente de moins de 10 minutes en moyenne. Une infirmière déjà présente pour un soin peut en parallèle établir cette téléconsultation même si le médecin traitant n'est pas disponible ou s'il n'est pas équipé pour la téléconsultation. »

Fondée en 2017 par des médecins, Medadom est un des acteurs majeurs de la télémédecine en France. SIL-LAB Innovations est une société de e-santé 100 % française, créée en 2014, en pleine croissance, axée sur la collaboration indispensable et fréquente entre les infirmières libérales et les laboratoires de biologie médicale sur la prise en charge biologique des patients à domicile.

SIL-LAB Innovations développe des solutions digitales pour la santé. Trois produits sont actuellement commercialisés :

- la solution embarquée sur smartphone P-A-D (Prélèvement à Domicile) et son application mobile « IDELab », pour sécuriser et optimiser les prélèvements réalisés à l'extérieur du laboratoire de biologie médicale,
- l'application COURSIER, pour assurer la traçabilité des échantillons lors de leur acheminement aux LBM par des coursiers,
- l'application CLINLab, pour les prélèvements en clinique.

• SIL-LAB Innovations – [www.sil-lab-innovations.com](http://www.sil-lab-innovations.com)  
• Medadom – [www.medadom.com](http://www.medadom.com)

## MERCREDI 14 NOVEMBRE

9H-10H30	ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU SNBH
11H-13H	INAUGURATION JFBM ET SESSION PROFESSIONNELLE SUR LA CRISE COVID : X. Palette* - SNBH, J.L. Guéant* - CNBM, S. Mulliez* - ARS, J. Salomon* - DGS, G. Chêne - Santé Publique, L. Barrand* - SJBM, J.L. Pons* - CNP-BM, JP Feugeas* - SNMBCHU
14H-16H30	PANDÉMIE SARS-COV-2 : TÉMOIGNAGES 14h-14h30 : Point de vue d'un épidémiologiste A. Fontanet - Paris 14h30-15h : Point de vue d'un virologue A. Vabret - Caen 15h-15h30 : Point de vue d'un infectiologue X. Lescure - Paris 15h30-16h : Crise sanitaire et relations entre les biologistes libéraux, les biologistes hospitaliers de CHU et de CH et l'ARS en Ile de France J.C. Azoulay, D. Descamps, C. Poupon 16h-16h30 : Gestion de la crise dans les pays francophones M. Touimi Ben Jelloum* - Maroc, C. Haddad - Liban, D. Gruson - Belgique
17H-18H	PANDÉMIE SARS-COV-2 : BIG BANG DE L'ACCÉLÉRATION NUMÉRIQUE Session IFCC-Committee on Mobile Health and Bioengineering in Laboratory medicine Modérateurs : B. Gouget et D. Gruson 17h-17h15 : Accélération numérique et résilience des systèmes de santé J. De Maeseeneer - UGent and Expert Panel European Commission 17h15-17h30 : L'intelligence artificielle (IA) pour prévenir la propagation des pandémies T. Hellepute - DNalytics 17h30-17h45 : Accélération numérique et biologie médicale : quelles leçons à retenir de la crise sanitaire ? D. Gruson - Cliniques Universitaires Saint-Luc 17h45-18h : IA et Médecine de Laboratoire : une priorité, et enjeux pour le IFCC-CMHBLM B. Gouget - Chair IFCC-C-MHBLM

## JEUDI 15 NOVEMBRE

9H-9H45	D1 RETOUR DU GROUPE DE TRAVAIL « MARQUEURS BIOCHIMIQUES DE LA PATHOLOGIE COVID-19 » SFBC M.C. Beauvieux - Bordeaux	B1 RECOMMANDATIONS POUR UN PRÉLÈVEMENT SANGUIN DE QUALITÉ CNBH	H1 EEQ EN CYTOLOGIE CHH
10H-10H30	2 COMMUNICATIONS PARRAINÉES		
11H-11H45	M1 SURINFECTIONS BACTÉRIENNES LORS DES PAVM CHEZ LES PATIENTS INFECTÉS PAR LE SARS-COV-2 COLBVH Pr Burucoa* - Poitiers	D2 RÔLE DES ALGORITHMES ET DES SCORES EN BIOLOGIE MÉDICALE SNBEGH F. Pamoukdjian - Bobigny Modérateur : JP. Feugeas	B2 ACTUALITÉS SUR L'HÉMOCHROMATOSE CNBH Pr. Brissot - Rennes
12H-12H45	H2 HÉMOPATHIES FAMILIALES SI RARES QUE L'ON N'EN VOIT JAMAIS... OU PAS ? CHH F. Trimoreau - Limoges	M2 INFECTIONS FONGIQUES AU COURS DES INFECTIONS À SARS-COV-2 COLBVH S. Bretagne - Paris	D2 SPECTROMÉTRIE DE MASSE ET DÉPISTAGE NÉONATAL, EXTENSION DU DÉFICIT EN MCAD EN FRANCE FIFBCML C. Moreau - Rennes Modérateur : L. Chabraoui
14H-14H45	B3 VITAMINE D ET COVID-19 CNBH J.C. Souberbielle - Paris P. Zem - Lorient	H3 COVID-19 : HÉMOSTASE ET RÉANIMATION, UN DUO GAGNANT ! CHH P. Guerret et A. Mansour - Rennes	M3 ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LE VIRUS SARS-COV-2 COLBVH V. Thibault - Rennes
10H-10H30	4 COMMUNICATIONS PARRAINÉES		
16H30-17H15	D4 LA RÉFORME DU 3 <sup>E</sup> CYCLE DE L'INTERNAT EN BM FNSIP-BM	B4 RATIONALISER LA PRESCRIPTION : UNE DÉMARCHÉ VERTUEUSE ET BÉNÉFIQUE POUR LE LABORATOIRE CNBH G. Beaune - Annecy, C. Oris	H4 CYTOLOGIE PÉDIATRIQUE CHH M. Pannetier - Rennes
17H30-18H15	M4 ERG COLBVH V. Cattoir - Rennes	D5 NOUVELLE VERSION DE LA NORME FASAG JP Bouilloux - Président de la commission S94C de l'AFNOR Modérateur : JM. Gianolli	B5 MARQUEURS DE L'INFLAMMATION ET COVID-19 CNBH

## VENDREDI 16 NOVEMBRE

9H-9H45	H5 PRISE EN CHARGE CLINICO-BIOLOGIQUE D'UNE HÉMORRAGIE CHH V. Le Cam-Duchez, Rouen	M5 ÉPIDÉMIOLOGIE SARS COV-2 COLBVH Équipe hygiène - Rennes	D6 SIDEP : LE BILAN SFL B. Gauthier, R. Beaufret* - DSSIS
10H-10H30	2 COMMUNICATIONS PARRAINÉES		
11H-11H45	D7 ÉTUDE EN SPECTROMÉTRIE DE MASSE DE LA PROTEINE SPIKE DU SARS-COV-2 : INTÉRÊT DIAGNOSTIC ET THÉRAPEUTIQUE SFBC S. Lehman	H6 ARRÊTÉ DU 15 MAI 2018 : DE LA THÉORIE À LA PRATIQUE CHH L. Delugin, G. Gerniguon - Rennes	M6 LA ZONE D'INCERTITUDE TECHNIQUE COLBVH V. Cattoir - Rennes
13H-14H	PRÉSENTATION ET PRIX POSTERS		
10H-10H30	2 COMMUNICATIONS PARRAINÉES		
14H30-16H	PANDÉMIE SARS-COV-2 - SESSION DE CLÔTURE Place des tests biologiques, enjeu sanitaire, industriel et économique Avec les représentants du SIDIV et du ministère		

## Programme d'Actions Intégrées de Recherche en 2020 : priorité aux tumeurs cérébrales

L'Institut national du cancer (INCa), la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et la Ligue contre le cancer ont renouvelé leur partenariat pour développer de nouveaux Programmes d'Actions Intégrées de Recherche (PAIR). Lancé en 2007 par l'INCa, ce programme a déjà permis de financer 80 projets à hauteur de 45,5 millions d'euros. Après une première évaluation confirmant la pertinence de l'approche intégrative du PAIR, le prochain programme, conçu et financé par les trois partenaires, sera dédié aux « Tumeurs cérébrales ».

En 2018, on estime à 5 886 le nombre de nouveaux cas de tumeurs malignes du système nerveux central (SNC) et à 4 128 le nombre de décès. Entre 1990 et 2018, le taux d'incidence de ces tumeurs est en augmentation progressive avec un accroissement moyen de + 0,8 % par an chez l'homme et de + 0,6 % par an chez la femme. Malheureusement, les taux de survie nette à 5 ans de l'ensemble des tumeurs du système nerveux central restent faibles : 19 % chez l'homme et 21 % chez la femme, pour les cas diagnostiqués entre 2005 et 2010.

Ces cancers présentent des caractéristiques hétérogènes. L'analyse de l'incidence par site histologique montre une incidence des glioblastomes (tumeur du SNC la plus fréquente et la plus agressive) multipliée par plus de 4 et plus pour les deux sexes sur les 30 dernières années (823 en 1990 vs 3 481 en

2018). Cette hausse est essentiellement attribuable à une augmentation du risque de cancer lui-même et à l'évolution des pratiques diagnostiques.

Aussi, l'Institut national du cancer, la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et la Ligue contre le cancer ont choisi de prioriser cette thématique dans le cadre du programme PAIR 2020.

L'objectif est d'accroître, à travers la conception des projets, la fédération d'équipes de recherche françaises ayant un regard original sur les questions posées à l'interface de l'ensemble de ces disciplines. Cette interactivité, dans une logique intégrée, doit permettre aux patients de bénéficier plus rapidement des avancées de la recherche.

Par ailleurs, les partenaires engagent une réflexion sur un deuxième PAIR pour 2021 afin d'explorer les liens entre obésité et cancer (dont les mécanismes liés à l'inflammation, l'étude du métabolisme et du microbiote). L'originalité de ce programme réside dans son approche thématique par rapport à une approche par organe. Il s'agit du deuxième PAIR de cette nature proposé depuis 2007, avec le PAIR pédiatrie de 2016.

- INCa, Institut National du Cancer – [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)
- Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [www.fondation-arc.org](http://www.fondation-arc.org)
- La Ligue contre le cancer – [www.ligue-cancer.net](http://www.ligue-cancer.net)

## Un nouvel arbovirus neurotrope identifié en France : le virus Umbre

La cause des encéphalites humaines reste inconnue dans plus d'un tiers des cas. Toute nouvelle identification de pathogène responsable d'encéphalite peut donc améliorer l'efficacité diagnostique et la prise en charge médicale des patients.

Le laboratoire de Découverte de pathogènes à l'Institut Pasteur, associé à plusieurs équipes de chercheurs de l'Institut Pasteur ainsi que le laboratoire de neuropathologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, ont initié une recherche de pathogènes dans des cas d'encéphalites mortelles d'origine inconnue basée sur l'analyse par séquençage à haut débit du tissu cérébral. Le séquençage a été réalisé sur les équipements de la plateforme Biomix de l'Institut Pasteur.

Chez deux patients immunodéprimés, le virus Umbre, un virus du genre *orthobunyavirus*, a été identifié. Le virus infecte des neurones du cortex cérébral, la moelle épinière et le foie de ces patients.

Le virus Umbre a été décrit initialement dans les années 1970 dans des populations de moustiques *Culex* en zone Asie Pacifique, mais n'avait auparavant ni été isolé chez des mammifères (dont l'homme), ni détecté en Europe.

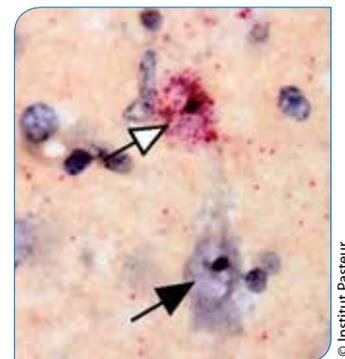
L'infection par le virus Umbre de deux patients français, dont l'un vivait dans la région Occitanie et n'avait jamais voyagé en dehors de France métropolitaine, et l'autre avait fait une croisière en méditerranée avant l'apparition des symptômes, a conduit les chercheurs à rechercher l'origine de la contamination dans des moustiques. Cette investigation réalisée en partenariat avec le CIRAD de Montpellier et l'EID Méditerranée a permis d'identifier des séquences

du genre *orthobunyavirus* très proches du virus Umbre dans des moustiques *Culex* de Camargue.

Une enquête sérologique par un test développé à l'Institut Pasteur sur une population du sud de la France composée d'environ 300 personnes « contrôles » et d'une vingtaine de cas « encéphalites » n'a pas mis en évidence de réponse anticorps contre le virus Umbre. Ce résultat suggère que la fréquence de l'infection dans la population générale est au plus faible, ce qui ne reflète donc pas le risque pour les personnes immunodéprimées.

Cette découverte d'un nouvel arbovirus responsable d'encéphalite, et son existence en France représente un intérêt particulier en matière de santé publique, et met l'accent sur la synergie entre les cliniciens et les microbiologistes dans la découverte d'agents pathogènes.

Philippe PEROT P *et al.*, Identification of Umbre Orthobunyavirus as a Novel Zoonotic Virus Responsible for Lethal Encephalitis in 2 French Patients with Hypogammaglobulinemia, *Clinical Infectious Diseases*, 9 juin 2020, doi:10.1093/cid/ciaa308



Marquage en hybridation *in situ* du virus Umbre sur tissu cérébral. Flèche blanche : ARN viral dans les corps cellulaires et les axones neuronaux. Flèche noire : absence de marquage.

© Institut Pasteur



## Cancer du sein : la trisomie 21 lance une piste thérapeutique

Une étude de l'Institut Jérôme Lejeune, centre médical et de recherche de la Fondation Jérôme Lejeune spécialisée sur la trisomie 21, apporte à la recherche sur le cancer du sein des éléments scientifiques qui pourraient ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

La déficience intellectuelle induite par la trisomie 21 (prévalence de 1/800) s'accompagne souvent d'une prévalence plus élevée pour d'autres pathologies : les cardiopathies, le syndrome d'apnées du sommeil ou encore la maladie d'Alzheimer. A l'inverse, chez ces patients, certaines pathologies sont rares. Par exemple, le cancer du sein est quasi inexistant chez les femmes porteuses d'une trisomie 21. Une particularité qui lance aux chercheurs et cliniciens de nouveaux défis scientifiques.

C'est ainsi que récemment, en recherchant la raison de l'immunité des femmes trisomiques contre le cancer du sein, cette équipe de chercheurs a découvert que 4 gènes de la même famille (GIMAP4, GIMAP6, GIMAP7 et GIMAP8 - *GTPases of the immunity-associated proteins*), étaient sur-exprimés dans le groupe de femmes « trisomie 21 sans cancer du sein » par rapport à l'échantillon de femmes t21 avec cancer du sein. S'ils doivent être confirmés sur d'autres échantillons et pour d'autres tumeurs, ces premiers résultats indiqueraient que ces gènes agissent comme des gènes protecteurs de tumeurs mammaires et que la trisomie 21 dérègle des gènes portés par un autre chromosome.

La surveillance médicale des personnes avec trisomie 21 et la



recherche sur cette pathologie servent la santé et le bien-être de la population générale. L'exemple de la recherche sur le cancer du sein (une femme sur 8) qui pourrait connaître des avancées majeures à la suite de ces résultats, illustre le rôle pivot de la trisomie 21 dans l'approche thérapeutique et préventive de nombreuses autres pathologies.

\* MEGARBANE A. *et al.*, *Transcriptomic study in women with trisomy 21 identifies a possible role of the GTPases of the immunity-associated proteins (GIMAP) in the protection of breast cancer*, *Sci Rep*, 2020, 10:9447

## Tumeurs cérébrales : décrypter la génétique et la mécanique de la résistance aux traitements

Mehdi Touat, Franck Bielle et leurs équipes (Sorbonne Université/AP-HP), ont mis en évidence des changements génétiques dans certains gliomes en récurrence, à l'origine de l'acquisition de résistance à la chimiothérapie.

Les gliomes, tumeurs cérébrales primitives malignes les plus fréquentes chez l'adulte, sont peu accessibles à la chirurgie et développent quasi systématiquement une résistance aux traitements radio- et chimio-thérapeutiques. Les gliomes finissent par récidiver. Pourquoi et comment échappent-ils aux traitements ? Il existait quelques descriptions de récurrence tumorale avec une hypermutation, c'est-à-dire une tumeur avec un nombre excessif de mutations du génome. Les phénomènes biologiques à l'origine de ce phénomène inhabituel et leur lien éventuel avec l'acquisition de résistance aux traitements n'étaient pas connus. Par ailleurs, dans d'autres types de cancers, l'immunothérapie est plus souvent efficace en cas d'hypermutation mais cette approche n'avait pas été testée dans les gliomes.

En mettant en commun les ressources de plusieurs centres experts et banques de données, les chercheurs ont obtenu un échantillon global de 10 000 tumeurs, le premier de cette taille pour une étude en cancérologie sur un seul type de cancer. Objectif : déterminer les mécanismes d'hypermutation dans les gliomes et la caractérisation de leur rôle dans la résistance aux traitements standards, afin d'envisager d'autres thérapies, comme l'immunothérapie.

Tout d'abord, le phénomène d'hypermutation a été retrouvé dans la moitié des récurrences dans des sous-types de gliomes présentant une forte chimiosensibilité lors du diagnostic

initial, avec une association claire entre ce phénomène et le témozolomide, la chimiothérapie la plus courante contre les gliomes. Les hypermutations ne se développent qu'après exposition à ce traitement et qui plus est si celui-ci a été efficace sur la première tumeur.

La seconde étape de leur travail a été de comprendre le mécanisme d'apparition de cette résistance. Au sein de ces tumeurs hypermutées, 4 gènes étaient quasi systématiquement mutés, et faisaient tous partie de la voie de réparation de l'ADN appelée le *Mismatch repair* (MMR). Des mutations artificielles de ces gènes dans des modèles expérimentaux, ont provoqué une résistance spécifique au témozolomide. D'autre part, *in vitro*, le témozolomide appliqué à des cellules présentant une inactivation des gènes MMR produit la même hypermutation que celle présente chez les patients.

Dans les gliomes, ces anomalies du MMR acquises sous traitement ont des effets très particuliers, dont un affaiblissement du système immunitaire qui ne peut reconnaître ces tumeurs. Ces résultats vont permettre de donner une information sur la réponse à la chimiothérapie lors du diagnostic des tumeurs et au cours du traitement, notamment en cas de récurrence après chimiothérapie où l'utilisation de techniques de séquençage pourrait donner lieu à une adaptation personnalisée du traitement.

TOUAT M. *et al.*, *Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas*, *Nature*, 15 Avril 2020, doi :10.1038/s41586-020-2209-9



63<sup>e</sup> ÉDITION

# JIB

4-5 NOVEMBRE 2020  
**JOURNÉES DE L'INNOVATION  
EN BIOLOGIE**

LA BIOLOGIE AU SERVICE DU PROGRÈS MÉDICAL



PALAIS DES CONGRÈS DE PARIS - FRANCE

#JIBinnov20

## LE POINT SUR LES PARCOURS...

### 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

**Soumettez  
votre abstract  
jusqu'au  
21 SEPTEMBRE**

### SUIVEZ-NOUS

[WWW.JIB-INNOVATION.COM](http://WWW.JIB-INNOVATION.COM)

Twitter : @JIB\_Biology

LinkedIn et Youtube : JIB Journées de l'Innovation en Biologie

Instagram : @jib\_innovation

CONTACTEZ-NOUS : [jib@overcome.fr](mailto:jib@overcome.fr)

## Avec Eurobio Scientific, le laboratoire du CHR d'Orléans répond à la situation régionale d'urgence liée à la pandémie de COVID-19

Nous avons rencontré Laura COURTELLEMONT et Clémence GUILLAUME, biologistes médicales du Pôle Biopathologie du CHR d'Orléans. Voici comment leur collaboration avec la société Eurobio Scientific a permis à leur laboratoire de faire face à la situation exceptionnelle due à la pandémie de COVID-19.



Clémence GUILLAUME, biologiste médicale et Cyril MAGDALENA, technicien au laboratoire

### **Spectra Diagnostic : Pouvez-vous nous présenter votre laboratoire ?**

**Laura COURTELLEMONT :** Le Pôle Biopathologie du CHR d'Orléans, dirigé par le Dr Eric LEGAC, a une activité annuelle de 2,8 millions actes, pour une cotation totale 71 millions de B et BHN. L'UF de microbiologie sous la responsabilité du Dr Jérôme GUINARD est constituée de 4 biologistes médicaux. Elle inclut deux unités. L'unité de microbiologie constituée de 19 techniciens, prend en charge des examens de bactériologie, parasitologie, mycologie et mycobactéries. L'unité de biologie moléculaire infectieuse, constituée de 5 techniciens est commune avec celle de génétique. Une politique de mutualisation des automates sur l'ensemble du Pôle est menée. A noter que le pôle biopathologie est équipé d'un laboratoire P3.

### **Spectra Diagnostic : A quelle situation avez-vous été confrontée concernant la maladie COVID-19 pour le bassin Orléanais ? Comment avez-vous souhaité vous équiper pour y faire face ?**

**Clémence GUILLAUME :** Nous avons été mis en alerte par les services cliniques mobilisés dans la lutte contre la COVID 19. Dès la fin du mois de janvier 2020, nous avons pris contact avec l'Institut Pasteur pour connaître leurs recommandations et nous tenir prêts. C'est finalement l'Institut Pasteur qui nous a fourni début février les premiers outils nécessaires pour réaliser les premiers tests PCR. Aucun kit commercial n'était alors disponible sur le marché. Aucun cas n'avait encore été recensé au CHR d'Orléans.



Laura COURTELLEMONT, biologiste médicale et Astrid LABESSE, technicienne au laboratoire

**Spectra Diagnostic : A quel moment avez-vous décidé de vous équiper en PCR auprès d'un industriel ? Sur quels critères avez-vous fait votre choix ?**

**Clémence GUILLAUME :** Nous étions en contact avec la société Eurobio Scientific depuis quelques mois. Nous avions connaissance de leur gamme ALLPLEX™ de Seegene pour leurs différents panels IST, infections respiratoires et gastriques. Nous envisagions d'équiper notre laboratoire de ce type de solution automatisée.

**Spectra Diagnostic : Pourquoi avez-vous choisi la plateforme de PCR Eurobio Scientific Seegene ?**

**Clémence GUILLAUME :** La demande en tests de dépistage par RT-PCR SARS-CoV 2 a pris une grande ampleur depuis mars. Nous avons choisi la plateforme Eurobio Scientific Seegene pour sa capacité à traiter des volumes significatifs et ses perspectives multiplexes (jusqu'à 72 patients par série).

**Spectra Diagnostic : Comment vous a accompagné Eurobio Scientific lors du déploiement ?**

**Clémence GUILLAUME :** L'automate nous a été livré le 20 mars. L'installation et la formation des personnels a pris quelques jours et nous avons réalisé très rapidement la validation de méthode. Les premiers cas étaient déjà hospitalisés et diagnostiqués par la méthode que

nous utilisons précédemment. Une semaine après sa livraison, notre nouvel équipement était opérationnel, connecté sur notre SIL. La rapidité du déploiement était une condition primordiale compte tenu du contexte d'augmentation de la demande et des problèmes d'approvisionnements en réactifs. A cette période, les solutions de diagnostic par PCR étaient déjà sous tension.

**Spectra Diagnostic : Combien réalisez-vous de tests par jour depuis le début de la pandémie ?**

**Clémence GUILLAUME :** Nous avons commencé sur un rythme de 800 patients par semaine en mars. En avril, nous avons dû faire face à des pics de 2 000 échantillons par semaine. Actuellement, en mai et juin, le volume moyen se stabilise à environ 1 000 tests par semaine. Outre les patients hospitalisés au CHR d'Orléans, nous avons des conventions de collaboration avec d'autres établissements régionaux : les hôpitaux de Chartres, de Bourges et de Vierzon. Nous avons également ouvert un centre de prélèvement à l'extérieur du CHR et réalisé des campagnes de dépistages hors les murs de l'hôpital, notamment dans les EHPAD et lors de suspicions de clusters. Nous avons aussi dû nous adapter aux évolutions successives des indications préconisées au cours de l'évolution de l'épidémie et guider au mieux les cliniciens.

**Spectra Diagnostic : Concernant la stratégie de dépistage sérologique, à quel moment avez-vous décidé de vous équiper et pourquoi ? Comment avez-vous fait votre choix ?**

**Laura COURTELLEMENT :** Avant le déclenchement de l'épidémie, le Dr Eric LEGAC avait planifié l'acquisition d'un équipement destiné à des examens d'auto-immunité, actuellement externalisés. Fin mars 2020, nous avons beaucoup de sollicitations de la part des cliniciens pour réaliser la sérologie SARS-CoV-2. Nous souhaitons disposer d'une technique entièrement automatisée pour les IgG et les IgM. Peu de solutions étaient alors disponibles. Nous avons fait le choix d'acquérir l'automate Maglumi™\* distribué par la société Eurobio Scientific mi-avril 2020. Il a été positionné à la pailasse d'immunité pour anticiper l'internalisation de futurs examens.

**Spectra Diagnostic : Comment avez-vous validé la technique Maglumi™ Eurobio Scientific au regard des nombreuses interrogations sur la sérologie SARS-CoV-2 ?**

**Laura COURTELLEMENT :** Lors de la réception de l'automate Maglumi™ mi-avril, nous ne disposions pas encore de recommandations du CNR (Centre National de Référence) ni de l'HAS (Haute Autorité de Santé) concernant cet examen.

Le 16 avril, l'HAS a publié un cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques. Nous nous sommes basés sur les exigences imposées par ce document pour rédiger le dossier de validation des performances. Les techniciens formés et habilités par Eurobio, ont réalisé les essais dans le respect des exigences de la norme ISO 15189. Les résultats étaient conformes aux recommandations de l'HAS (soit une sensibilité clinique supérieure à 90 % et une spécificité supérieure à 98 %).

Une convention a été signée entre le CHR d'Orléans et le Centre National de référence des virus respiratoires. La validation des performances a été réalisée en toute impartialité et indépendance vis-à-vis des différents interlocuteurs. Cette convention a permis de valider officiellement le kit (<https://covid-19.sante.gouv.fr/tests>).

**Spectra Diagnostic : Comment vous a accompagné Eurobio Scientific lors du déploiement ?**

**Laura COURTELLEMENT :** La formation et habilitation de 3 techniciens a été réalisée le site du CHR d'Orléans par les équipes d'Eurobio Scientific lors de la livraison de l'automate mi-avril. Un pour la sérologie et deux pour l'auto-immunité.

**Spectra Diagnostic : Combien réalisez-vous de tests de sérologie SARS-Cov-2 par jour, ou par semaine, depuis le début de la pandémie ?**

**Laura COURTELLEMENT :** Au début, l'automate fonctionnait à temps plein pour absorber l'activité, liée aux

campagnes de dépistages réalisées dans les EHPAD, soit 150 prélèvements par jour. Depuis, l'ensemble des techniciens d'auto-immunité, au nombre de 4, ont été habilités. L'automate peut être fonctionnel quotidiennement selon les besoins et les campagnes de dépistage. Actuellement, le dépistage du personnel du CHR est en cours, soit entre 3000 et 4000 agents à tester.

**Spectra Diagnostic : Comment pensez-vous positionner vos équipements COVID-19 après la pandémie ?**

**Laura COURTELLEMENT :** Outre la sérologie SARS-Cov-2, nous allons utiliser l'automate Maglumi™ dans un second temps pour les paramètres d'auto-immunité. Nous allons peut-être aussi l'utiliser pour quelques paramètres de biochimie (AMH et CA125).

**Clémence GUILLAUME :** Concernant la plateforme PCR Seegene, le test est spécifique au SARS-Cov-2. Nous projetons également d'utiliser d'autres panels respiratoires. Ils nous seront très utiles pour répondre aux questions des cliniciens lors de la prise en charge de patients présentant un problème respiratoire dans les semaines à venir. ■

\* Maglumi™ est un automate fabriqué par la société SNIBE.



• Contacts laboratoire :

Clémence GUILLAUME : [clemence.guillaume@chr-orleans.fr](mailto:clemence.guillaume@chr-orleans.fr)

Laura COURTELLEMENT : [laura.courtellement@chr-orleans.fr](mailto:laura.courtellement@chr-orleans.fr)

• Contacts Sté Eurobio Scientific :

Cécile Albrecht – Responsable Marketing :

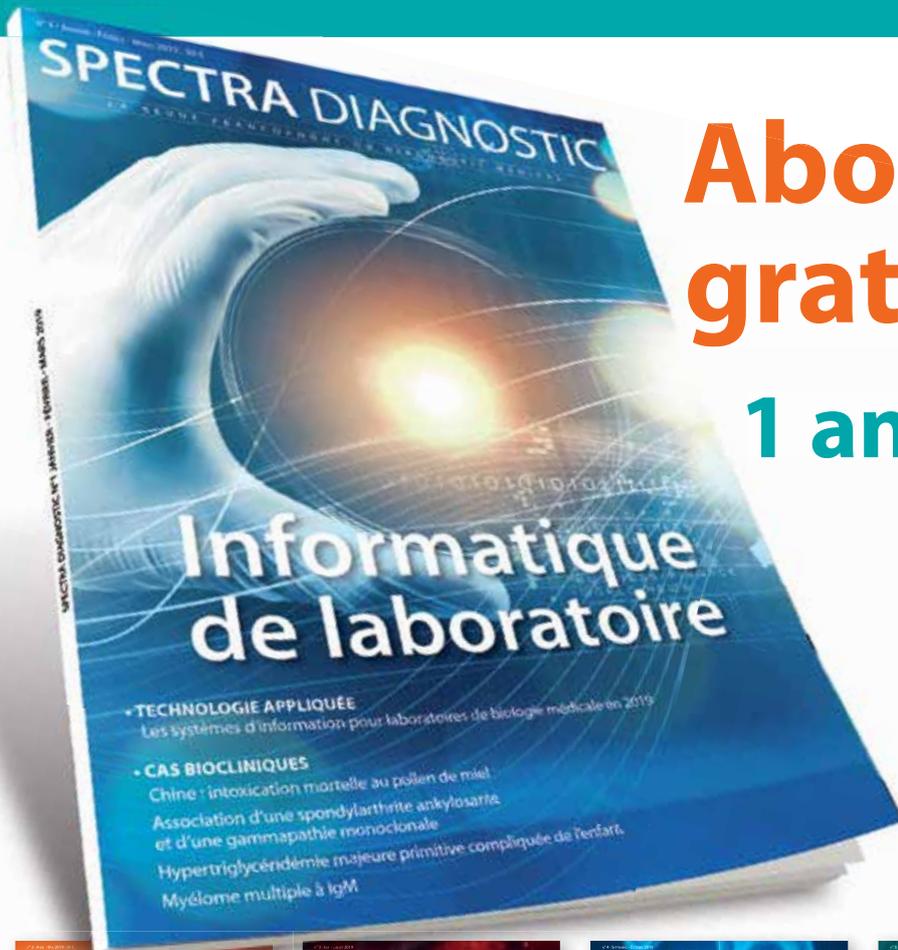
[c.albrecht@eurobio-scientific.com](mailto:c.albrecht@eurobio-scientific.com)

Vincent Morgado De Sousa – Spécialiste Produits Immunologie :

[v.morgado@eurobio-scientific.com](mailto:v.morgado@eurobio-scientific.com)

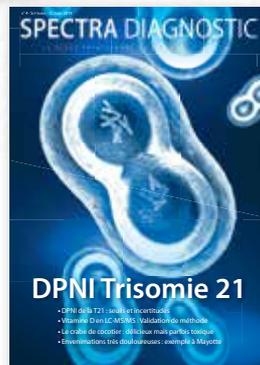
# SPECTRA DIAGNOSTIC

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](mailto:contact@spectradiagnostic.com)**

Date : .....  
Signature : .....

**PRESSE DIAGNOSTIC**

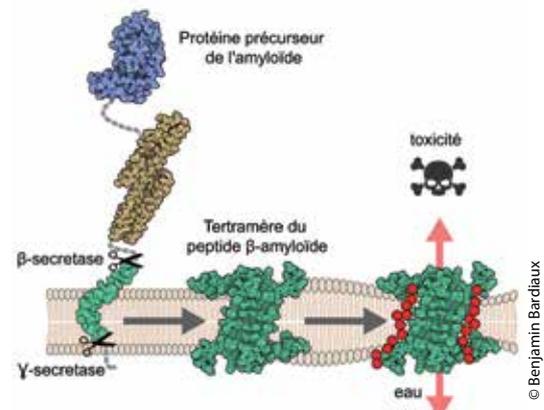
4 Rue du Lieutenant Colonel Victor Parizet - 17200 Royan - Tél : + 33 6 89 46 39 28

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

## Un mécanisme de toxicité révélé par la structure d'oligomères de la $\beta$ -amyloïde ?

La protéine précurseur de l'amyloïde (APP) est impliquée dans le développement de la maladie d'Alzheimer, notamment par l'accumulation extracellulaire et l'agrégation en plaques du petit peptide  $\beta$ -amyloïde ( $A\beta$ ) qui est le résultat de deux clivages successifs de l'APP par les  $\beta$ - et  $\gamma$ -sécrétases. Aujourd'hui, la forme exacte d' $A\beta$  responsable de la neurotoxicité est toujours débattue. Un mécanisme encore peu décrit impliquerait la formation d'oligomères d' $A\beta$  au sein de la membrane neuronale qui compromettrait l'intégrité de celle-ci.

Afin de comprendre ce possible mécanisme à l'échelle moléculaire, la structure atomique d'oligomères d' $A\beta$  a été déterminée dans un environnement ressemblant à la membrane cellulaire. Par une combinaison de techniques telles que la RMN et la Spectrométrie de Masse Structurale, cette étude montre que l'élément constitutif des oligomères est formé par quatre copies du peptide  $A\beta$  (tétramères), assemblées sous forme de feuilletts antiparallèles, ne présentant que peu de ressemblance structurale avec les fibres formant les plaques amyloïdes. Par ailleurs, cette étude révèle également l'existence d'oligomères plus grands (octamères) formant un « sandwich » de tétramères. Enfin, des simulations de dynamique moléculaire des oligomères ont mis en lumière un mécanisme de perméabilisation des membranes, induisant le passage d'eau et d'ions le long des oligomères. Ainsi la formation de pores consécutive à l'insertion



Après clivages successifs de l'APP par les  $\beta$ - et  $\gamma$ -sécrétases, le peptide  $\beta$ -amyloïde (vert) est libéré. Les oligomères membranaires sont formés par 4 ou 8 copies du peptide  $\beta$ -amyloïde. Les propriétés physico-chimiques des bords de ces oligomères forment un chemin pour le passage d'eau et d'ions (rouge) au travers de la membrane, perturbant ainsi l'homéostasie ionique des cellules.

d'oligomères d' $A\beta$  dans les membranes neuronales pourrait expliquer la neurotoxicité dans la maladie d'Alzheimer.

**CIUDAD S et al.,  $A\beta(1-42)$  tetramer and octamer structures reveal edge conductivity pores as a mechanism for membrane damage, *Nature Communications*, 15 Juin 2020, doi :10.1038/s41467-020-16566-1**

## Maladies neurodégénératives : de nouvelles pistes de traitement

Il n'existe, aujourd'hui, aucun traitement pour les maladies neurodégénératives, qui constituent les formes les plus répandues de neurodégénérescence chez l'Homme. Il est donc urgent de mettre au point de nouveaux traitements capables de contrer, voire de stopper la progression de ces maladies. Dans ce cadre, une équipe de l'Institut Pasteur a mis en lumière un mécanisme permettant l'élimination des déchets neurotoxiques, permettant d'envisager de nouvelles pistes de traitement contre les maladies neurodégénératives.

Les pathologies neurodégénératives se caractérisent par l'accumulation d'agrégats protéiques qui perturbent la fonction neurale et provoquent à terme la mort des cellules du cerveau. Néanmoins, toutes les cellules humaines possèdent un système cellulaire de recyclage très efficace permettant la dégradation de tels agrégats de protéines : l'autophagie, identifiée et caractérisée il y a plus de trente ans. Son implication dans l'apparition des symptômes des maladies neurodégénératives, notamment Alzheimer et Parkinson est connue mais le fonctionnement des mécanismes biologiques impliqués reste incompris.

Des chercheurs de l'unité Biochimie membranaire et transport à l'Institut Pasteur ont reconstitué les différentes parties de ce mécanisme pour étudier leurs interactions *in vitro* et dans les neurones en culture. Ils ont ainsi pu décrire une variante spécifique de cette voie de recyclage pour les agrégats protéiques dans les neurones.

« Nous avons découvert que les neurones utilisent un mécanisme de recyclage spécifique pour dégrader les déchets qui s'accumulent dans les neurones malades. À partir de ces observations, nous avons pu montrer l'effet protecteur de la stimulation de ce mécanisme sur la mort cellulaire » explique Thomas Wollert, responsable de l'unité Biochimie membranaire et transport de l'Institut Pasteur.

Les chercheurs ont par ailleurs identifié les facteurs clés, déterminants dans ce type de mécanisme. Basés sur ces observations, les scientifiques ont pu booster l'activité de ce mécanisme. Le résultat est surprenant : même lorsque l'on force la production d'agrégats toxiques dans les neurones, ces derniers ne sont plus accumulés dans la cellule. « C'est la première fois que l'on peut intervenir sur des neurones pour induire l'élimination d'agrégats toxiques » explique Stéphane Blanchard, membre de l'unité Biochimie membranaire et transport de l'Institut Pasteur.

Cette découverte ouvre de nouvelles perspectives dans la lutte contre les maladies neurodégénératives, et permet d'envisager de stopper leur progression et d'éviter qu'elles ne deviennent la principale cause de mortalité dans les pays développés.

**Lisa WETZEL L. et al., TECPR1 promotes aggrephagy by direct recruitment of LC3C autophagosomes to lysosomes, *Nature Communications*, 12 juin 2020, 11, n°2993**



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

**Réduire** vos non-conformités

**Optimiser** le TAT de votre laboratoire

**Fidéliser** votre patientèle et vos partenaires

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



gbo.com @ accueil.france@gbo.com



# 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](mailto:contact@valab.com) / [www.valab.com](http://www.valab.com)

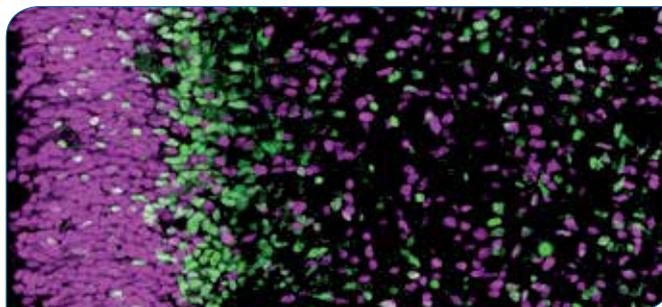


## Maladie de Huntington : des anomalies cérébrales détectables dès l'embryon

La maladie de Huntington est due à la mutation du gène codant pour la protéine huntingtine et se transmet sur un mode autosomique dominant. Deux équipes Inserm, issues du Grenoble Institut des neurosciences et de l'Institut du cerveau, s'intéressent aux stades précoces et antérieurs à la maladie.

Etudiant des cerveaux d'embryons humains de 13 semaines, issus de dons des parents suite à une interruption médicale de grossesse, elles ont observé plusieurs différences entre des embryons porteurs de la mutation du gène de la huntingtine et d'autres non porteurs.

Chez les premiers, la protéine huntingtine pathologique est anormalement localisée dans les cellules progénitrices à l'origine des neurones du cortex. Cette localisation anormale est associée, entre autres, à des problèmes de localisation de protéines de jonction dans ces cellules et à des altérations de taille, de densité et d'orientation du cil, un organite essentiel au fonctionnement de ces cellules. Ces anomalies perturbent l'équilibre « division-différentiation » des cellules progénitrices. Celles-ci sont en effet issues d'un réservoir de cellules en division dont une partie se différencie en neurones tandis que l'autre continue de se diviser pour fournir de nouvelles cellules progénitrices. Chez les embryons porteurs de la mutation, ces cellules progénitrices entrent plus vite en différenciation au dépend du réservoir de cellules en division. Répétés chez un modèle de souris de cette maladie, ces recherches ont



Coupe de cortex humain. Les cellules progénitrices (magenta) sont moins engagées dans la différenciation neuronale que celles en prolifération (vert).

© Monia Barnat/Grenoble Institut des Neurosciences/Inserm, Université Grenoble Alpes

révélé les mêmes anomalies, à un stade équivalent du développement embryonnaire.

Comment expliquer alors que les symptômes se manifestent si tard ? Les chercheurs supposent la présence de mécanismes de compensation, qui pourraient d'ailleurs intervenir lors d'autres types de dégénérescence associée à des mutations (Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique...).

Cette découverte a en outre des conséquences importantes sur la façon et le stade auxquels les traitements qui modifient le cours de la maladie doivent désormais être envisagés, selon les auteurs.

BARNAT M. *et al.*, Huntington disease alters human neurodevelopment, *Science*, 16 Juillet 2020, doi:10.1126/science.aax3338

## Un microscope à force photonique haute résolution pour observer des cellules biologiques

Le microscope à force atomique (AFM), dont la pointe balaye la surface d'un échantillon, permet d'obtenir des images de sa topographie avec une précision de l'ordre du nanomètre. Mais son utilisation est réservée aux matériaux rigides, en raison de la force relativement importante qu'il exerce sur la surface (10 à 100 piconewton). Sur le même principe, le microscope à force photonique (PhFM) est un nouvel instrument mieux adapté aux matériaux mous, en particulier aux tissus biologiques, car il exerce une force bien plus faible (moins d'un piconewton). Mais jusqu'ici, son usage était limité par sa faible résolution, très inférieure à celle de l'AFM. Cet obstacle a été franchi par des chercheurs de l'Institut d'électronique et des systèmes (IES, CNRS/Université de Montpellier) et du Centre de biologie structurale (CBS, CNRS/Université de Montpellier/Inserm), qui ont conçu un microscope PhFM haute résolution. Ils ont obtenu des images de la surface de globules rouges infectés par la malaria, et observé la présence de protubérances («knobs») de moins de 100 nm sur la membrane de la cellule, caractéristiques de la présence de parasites dans les globules. Ce type de structures biologiques était jusqu'ici impossible à observer avec un PhFM (résolution de quelques centaines de nanomètres).

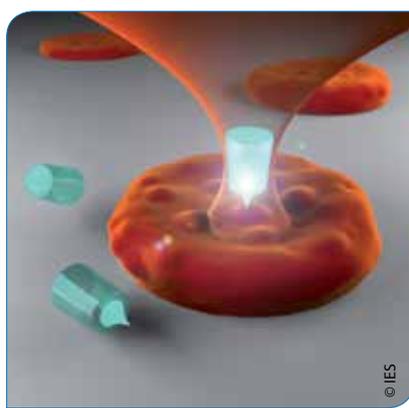


Schéma en 3D d'une particule cylindrique supportant une pointe piégée dans une pince optique et utilisée en mode microscope à force photonique pour imaginer la surface d'un globule rouge.

Dans un microscope PhFM, la pointe qui balaye la surface à imaginer est en fait une microparticule piégée par un faisceau laser (une «pince optique»). Les particules utilisées sont en général sphériques et d'un diamètre supérieur à 100 nm. Leur géométrie et leur taille limitent la résolution. Les chercheurs ont pu mettre au point une technologie de PhFM basée sur des particules de quartz de formes cylindriques (500 nm de diamètre, 1,8 micron de haut), terminées par une pointe.

Pour améliorer encore ces performances, ils doivent maintenant optimiser la forme des particules, et expérimenter d'autres matériaux que le quartz. Ils vont également développer des stratégies permettant de s'affranchir des collages entre la pointe et les cellules, qui perturbent la mesure. Par ailleurs, ils envisagent d'explorer l'utilisation du même dispositif comme nanomanipulateur pour la recherche en biologie, en piégeant des molécules uniques- protéines ou fragments d'ADN.

DESJARCEAUX R. *et al.*, High-Resolution Photonic Force Microscopy Based on Sharp Nanofabricated Tips, *Nano Letters*, mai 2020, doi :10.1021/acs.nanolett.0c00729

TOUJOURS À VOS CÔTÉS



## DIAGAST, acteur majeur en Immuno-Hématologie avec :

- ▶ Un nouveau site industriel permettant le doublement de la capacité de production,
- ▶ Un esprit d'innovation marqué par 10 brevets et 2 technologies de rupture,
- ▶ Une assise internationale avec une représentation dans plus de 100 pays,
- ▶ Et surtout des équipes pluridisciplinaires, créatives et mobilisées à vos côtés.



*The blood matching company*

## SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MÉDICAL



### LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MÉDICAL



PRESSE DIAGNOSTIC

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

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



### LA NOUVELLE GÉNÉRATION QWALYS®

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

QWALYS® se réinvente et intègre :

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

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



*The blood matching company*

## Ateliers thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés

### COLLECTIF

Les preuves d'efficacité des thérapies non médicamenteuses s'accumulent et ces interventions permettent d'améliorer le quotidien et la qualité de vie des personnes vivant avec des troubles neurocognitifs, ainsi que celle de leur entourage. C'est pourquoi 62 auteurs, sous la coordination du D<sup>r</sup> Laurence Hugonot-Diener, du D<sup>r</sup> Matthieu Piccoli et de la thérapeute Sido Rougeul, ont conçu ce livre, sous-titré « Thérapies non médicamenteuses en accueil de jour et en EHPAD, et exposant des ateliers cognitifs, créatifs, sensoriels, émotionnels, etc. à réaliser avec les patients ayant une maladie neuro-dégénérative pour une thérapie non médicamenteuse adaptée. L'ouvrage développe, en 7 champs d'intervention (ateliers moteurs, cognitifs, musicaux, créatifs, sensoriels et émotionnels, de vie quotidienne et de géronto-technologie), les contributions de 62 auteurs, experts reconnus du domaine. Il fournit des éléments de preuve concrets qui permettent d'enrichir le champ des pratiques des professionnels de santé. À la fois simple d'accès et détaillé, ce livre apportera un éclairage sur la pratique de tout intervenant auprès des personnes âgées, dans le secteur sanitaire ou médico-social, en établissement comme à domicile (médecin, neuropsychologue, orthophoniste, ergothérapeute, psychomotricien, infirmier de pratiques avancées, assistant de soins en gérontologie, art-thérapeute, responsable de PASA ou d'ESAD,...). Plus qu'un livre, cet ouvrage est largement enrichi de contenus multimédias permettant de poursuivre l'expérience concrète au plus près des patients. Il vise à porter un regard humain, professionnel et scientifique sur les moyens d'accompagner au



mieux les personnes vivant avec une maladie d'Alzheimer ou un syndrome apparenté.

A noter : les droits d'auteur de ce livre iront à France Alzheimer et STIMCO (Centre d'Expertise National en Stimulation Cognitive).

Éditions Deboeck Supérieur,  
Collection Apprendre et réapprendre  
ISBN : 978-2-8073-2620-0  
Juin 2020 - 256 pages - 39,00 € TTC  
[www.deboecksuperieur.com/collection/apprendre-et-reapprendre](http://www.deboecksuperieur.com/collection/apprendre-et-reapprendre)

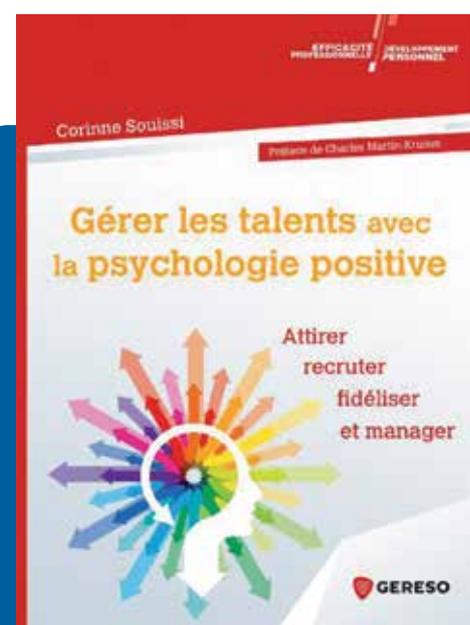
## Gérer les talents avec la psychologie positive

### Attirer, recruter, fidéliser et manager

#### Corinne SOUISSI

Mondialisation, hyper compétitivité, transformation numérique, internalisation, responsabilité sociale et économique... La gestion des talents devient désormais incontournable pour toute entreprise ! Mais comment attirer, recruter, fidéliser et manager les talents de façon novatrice et dynamique pour ces nouvelles générations qui entrent sur le marché du travail ? L'approche par la psychologie positive propose des concepts pratiques avec des outils originaux à mettre en œuvre pour accompagner au quotidien les professionnels des ressources humaines et du management. Ancré dans la réalité du terrain et illustré de nombreux exemples et conseils, cet ouvrage vous explique étape par étape comment gérer les talents pour développer des compétences rares. Ce livre aidera managers et responsables RH à viser l'excellence de la performance, tout en préservant le capital humain par la qualité de vie au travail. Son auteur, Corinne Souissi est praticienne en psychologie positive, maître praticienne en PNL, diplômée en management des ressources humaines et coaching.

GERESO Édition  
ISBN : 978-2-37890-353-4  
Juin 2020 - 275 pages - 25,00 € TTC  
[www.la-librairie-rh.com](http://www.la-librairie-rh.com)





# BYG4lab<sup>®</sup>

• Expertises • Solutions • Services •

## Comment nous contribuons à la chaîne de valeur de la biologie médicale



Cyril Verhille  
Président

BYG conforte son positionnement de premier éditeur européen de Solutions Middleware en biologie médicale avec l'acquisition de partner4lab.

BYG couvre toutes les disciplines, tous les types organisations privées ou hospitalières, mono ou multi SIL, dans un environnement mono ou multi plateaux techniques. Notre expertise est également unique dans de nombreux domaines : la gestion des contrôles qualités, la validation des méthodes, l'immunohématologie, l'épidémiologie, l'hygiène...

Notre volonté est d'aider nos clients biologistes et plus largement les laboratoires de biologie médicale à valoriser leur savoir-faire auprès des établissements de soins avec lesquels ils travaillent, d'être au plus près des cliniciens prescripteurs et in fine auprès de leurs patients. Nous voulons apporter notre contribution active à la chaîne de valeur de la biologie médicale.

Cette ambition n'est possible qu'avec un niveau de satisfaction élevé chez nos clients et partenaires. C'est grâce à une implication et une réactivité forte de nos 70 collaborateurs, à un niveau de certification répondant aux critères mondiaux les plus exigeants dans le domaine des logiciels de santé (ISO 13485 -IEC 62304), à une implantation mondiale et une innovation continue dont les bénéfices permettent l'amélioration de l'efficacité des laboratoires de biologie médicale.

Les solutions et services que nous présentons dès cet automne en témoignent.

Notre nouvelle identité BYG4lab réaffirme cet engagement.

Think BYG



DATE	EVÈNEMENTS	LIEU
<b>2020</b>		
9-11 septembre	Congrès de la Société Française d'Hématologie	PARIS
16-18 septembre	58 <sup>e</sup> Congrès de la Société de Toxicologie clinique (STC)	BORDEAUX
16-18 septembre	7 <sup>e</sup> journée de Toxicologie et Médecine d'urgences (STC)	BORDEAUX
22 septembre	Pulsy 2020 : Sécuriser et partager les données de santé	STRASBOURG
28 sept. - 1 <sup>er</sup> oct.	10 <sup>e</sup> Conférence de Santorin	SANTORIN, Grèce
7-8 octobre	Forum Labo	LYON, Eurexpo
7-9 octobre	Santexpo - ex-Paris Healthcare Week	PARIS
14-16 octobre	3 <sup>es</sup> Journées Francophones de Biologie Médicale	RENNES
2-5 novembre	Carrefour Pathologie	PARIS, Palais des Congrès
4-5 novembre	Journées de l'Innovation en Biologie 2020	PARIS, Palais des Congrès
16-19 novembre	MEDICA 2019	Düsseldorf, Allemagne
17-19 novembre	53 <sup>e</sup> Congrès annuel de la Société Française d'Immunologie (SFI)	PARIS, Cité des sciences et de l'industrie
19 novembre	42 <sup>e</sup> conférence LABAC - Première conférence internationale sur l'hémolyse <i>in vitro</i>	PARIS
19-20 novembre	COPACAMU	MARSEILLE
4-5 décembre	54 <sup>es</sup> Journées de Biologie Praticienne	PARIS, Maison de la Chimie
9-11 décembre	Congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA)	GRENOBLE
14-15 décembre	40 <sup>e</sup> RICAI	PARIS, Palais des Congrès
<b>2021</b>		
16-20 mai 2021	XXIV IFCC-EFLM EuroMedLab Munich 2021	MUNICH, Allemagne
<b>2023</b>		
21-25 mai 2023	XXIV IFCC WorldLab Rome 2023	ROME, Italie

# CAPILLARYS<sup>3</sup>

...beyond separation\*

Sebia vous accompagne dans votre transformation

CAPILLARYS<sup>3</sup>  
OCTA / TERA



CAPILLARYS<sup>3</sup>  
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

CAPILLARYS<sup>3</sup>  
TERA MC

Instruments multiparamétriques  
avec large menu de tests\*:

- Hb A1c sang veineux & sang capillaire
- Électrophorèse des Protéines Sériques & Urinaires\*\*
- Immunityage Sérique & Urinaire\*\*
- CDT/CDT<sub>IFCC</sub>
- Électrophorèse des Hémoglobines sur sang adulte total & sur sang séché de nouveau-nés sur papier Guthrie\*\*



\* Vérifiez la disponibilité des produits auprès de votre représentant Sebia

\*\* En développement

Khalid DEOJEE\*, Arsia AMIR-ASLANI\*

# L'intelligence artificielle française accentue sa percée grâce à la société OWKIN

Bourse & Biotechs : Ce mois-ci les actualités viennent du secteur non coté.

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

**A**ujourd'hui, des outils efficaces de prévention des maladies et des approches diagnostiques multidisciplinaires innovantes permettent le développement de nouveaux traitements ou de nouvelles approches de diagnostic médical visant à répondre aux attentes des patients et de la communauté médicale.

Cela impose une interaction des savoirs et un décloisonnement des barrières technologiques sectorielles. Cette convergence entre la biotechnologie, la nanotechnologie et la technologie de l'information s'illustre notamment par l'apparition de nouveaux produits ne pouvant être étiquetés classiquement comme appartenant à un secteur ou à un autre.

Ces dernières années, l'industrie de l'intelligence artificielle montre un intérêt grandissant pour les applications médicales afin de pouvoir exploiter toute nouveauté dans la conception de nouvelles solutions (produits, traitements, services) grâce aux mégadonnées.

## I - L'ENTRÉE DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

L'avènement de cette approche a montré l'importance des convergences technologiques, puisque les systèmes informatiques ont permis d'analyser et d'interpréter les grandes quantités d'informations obtenues. Très vite, les technologies issues de la TIC sont devenues à leur tour des moteurs majeurs pour le marché de la santé. A ce titre, le géant de l'informatique IBM espère révolutionner le secteur de la santé grâce à son programme informatique d'intelligence artificielle. L'entreprise américaine compte utiliser son superordinateur WATSON en vue d'aider les cliniques à proposer des traitements sur-mesure notamment pour les patients atteints du cancer.

Cette convergence multidisciplinaire engendre un besoin croissant en matière de traitement et de transfert des données médicales, ainsi que la nécessité d'une plus grande disponibilité de ces informations plus particulièrement en temps réel. De plus, ces technologies permettent déjà la mise en place de systèmes de recueil et de traitement de données et d'informations sur les patients. Ces développements ont été à la base de la création du secteur de l'e-santé.

L'intégration des données et leur normalisation n'est pas un sujet récent mais il s'est grandement généralisé avec l'essor de l'informatique, des méthodes haut débit et de la problématique des *Big data*. Il n'existe aucun vrai consensus sur la manière d'intégrer les données. De ce fait, la méthodologie d'intégration et le choix des données dépendra essentiellement de la question biologique posée.

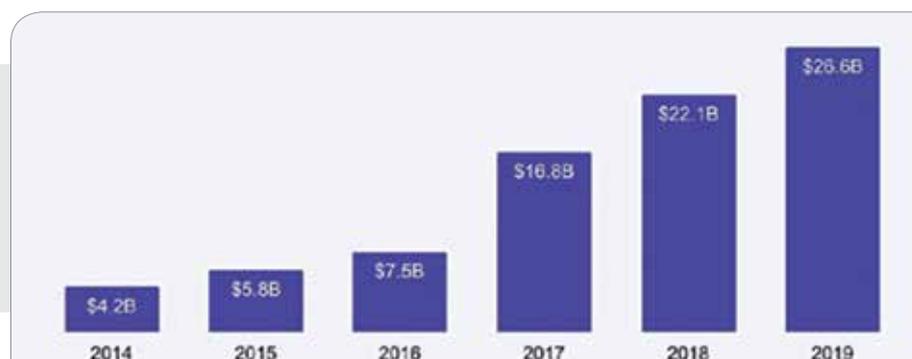
## II - OWKIN : UN BEL ESSOR FRANÇAIS

Fondée en septembre 2016, Owkin espère, grâce à une approche technologique basée sur la « *machine learning* », analyser des bibliothèques d'imagerie médicale, les données moléculaires ou encore des ensembles de données cliniques en vue de découvrir des modèles de biomarqueurs complexes qui sont à l'origine des pathologies. Pour atteindre cet objectif, Owkin s'est renforcée pour faire avancer la médecine à l'aide du *big data* et de l'intelligence artificielle. Dans cette optique, la start-up française a clôturé son tour de table de la série A d'un montant total de 70 millions de dollars US avec une dernière participation de 18 millions de la part des fonds d'investissement Mubadala Capital et BPIFrance, en juin 2020.

Ce montant de 70 millions de dollars vient du capital-risque. Le capital-risque est l'une des composantes de l'activité financière du capital investissement, lequel concerne l'investissement en capital dans de jeunes entreprises à fort potentiel de croissance et non cotées en bourse. Le secteur des entreprises hi-tech justifie plus encore le recours à ce type de financement par des investisseurs qui ont une vision à long terme et qui sont en mesure d'assumer un risque plus élevé. D'une manière générale, une entreprise non-cotée telle que Owkin procède à plusieurs séries de financement A, B, C et D avant de contempler l'idée d'une cotation en bourse.

La capacité d'Owkin à trouver du financement par des fonds privés et publics nationaux et internationaux renforce l'approche technologique et la viabilité du modèle économique de l'entreprise. De plus, la tendance haussière du financement disponible depuis quelques années constatée par le bureau d'étude CB insights (*Figure 1*) pour le secteur de l'intelligence artificielle démontre l'intérêt grandissant de la part de la communauté financière et industrielle pour ce secteur. ■

**Figure 1**  
Financement  
record des start-ups  
de l'intelligence  
artificielle en 2019  
En milliards de dollars  
Source : CB Insights



# SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MEDICAL

Retrouvez votre revue  
et sa newsletter en accès libre sur  
[www.spectradiagnostic.com](http://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

Olivier BOUSIGES<sup>1</sup>

# Diagnostic biologique des démences neurodégénératives

## RÉSUMÉ

Les démences neurodégénératives représentent avec le vieillissement de la population un enjeu majeur de santé publique. Le diagnostic de ces pathologies s'effectue grâce à différents tests neuropsychologiques et à l'imagerie médicale (par exemple, l'imagerie par résonance magnétique). Cependant, il est maintenant possible depuis une dizaine d'années de doser en routine des biomarqueurs dans le liquide cébrospinal. À l'heure actuelle, ils aident principalement à confirmer ou infirmer le diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer. L'origine des biomarqueurs utilisés est directement liée à la physiopathologie de la maladie. Ces biomarqueurs sont les peptides  $A\beta_{1-42}$  et  $A\beta_{1-40}$ , la protéine Tau totale et la protéine Tau phosphorylée sur la thréonine 181. Cet article décrit l'origine, le dosage et l'interprétation de ces biomarqueurs et met en avant la nécessité d'en découvrir d'autres. Une meilleure catégorisation de ces démences neurodégénératives par de nouveaux biomarqueurs permettrait le développement d'essais thérapeutiques ciblés pour chacune de ces pathologies.

## MOTS-CLÉS

Maladie d'Alzheimer - Liquide cébro-spinal (LCS) - Biomarqueurs  
Peptides  $A\beta_{1-42}$  - Peptides  $A\beta_{1-40}$  - Protéines Tau totales - Protéines phospho-Tau<sub>181</sub>

## Biological diagnosis of neurodegenerative dementia

## SUMMARY

Neurodegenerative dementia is a major public health issue with the ageing of the population. The diagnosis of these pathologies is carried out using various neuropsychological tests and medical imaging (e.g. magnetic resonance imaging). However, it has now been possible for about ten years to routinely measure biomarkers in cerebrospinal fluid. At present, their primary role is to help confirm or disprove the biological diagnosis of Alzheimer's disease. The origin of the biomarkers used is directly related to the pathophysiology of the disease. These biomarkers are the peptides  $A\beta_{1-42}$  and  $A\beta_{1-40}$ , the total Tau protein and the phosphorylated Tau protein on threonine 181. This article describes the origin, assay and interpretation of these biomarkers and highlights the need to discover others. A better categorization of these neurodegenerative dementias by new biomarkers would allow the development of targeted therapeutic trials for each of these pathologies.

## KEYWORDS

Alzheimer's disease - Cerebrospinal fluid (CSF) - Biomarkers - Peptides  $A\beta_{1-42}$  - Peptides  $A\beta_{1-40}$  - Total Tau proteins - Phospho-Tau proteins<sub>181</sub>

<sup>1</sup> Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg & Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives, UMR7364, Université de Strasbourg/CNRS. Hôpital de HautePierre, 1 avenue Molière, 67098 Strasbourg Cedex  
Pour correspondance : olivier.bousiges@chru-strasbourg.fr - bousiges@unistra.fr

## I - INTRODUCTION

L'ensemble des démences en France concerne environ 900 000 personnes, avec chaque année plus de 225 000 nouveaux cas. Cependant, la moitié de ces cas n'est pas ou mal diagnostiquée car le diagnostic clinique différentiel des démences est complexe en raison de l'existence de nombreux types pouvant avoir des symptômes communs (Figure 1). Par ailleurs, la plupart des démences sont des pathologies liées au vieillissement, progressant souvent lentement, à bas bruit. Ainsi, l'identification précoce des pathologies démentielles est difficile car les cliniciens doivent déterminer, dans un premier temps, si les troubles cognitifs ont bien une origine pathologique, et dans un second temps, effectuer un diagnostic distinctif entre les différentes pathologies démentielles. De plus, la fréquence des comorbidités dans ces pathologies peut venir complexifier le diagnostic. Dans ce contexte, des biomarqueurs spécifiques

de chaque pathologie démentielle permettant un diagnostic biologique serait d'une grande aide pour les cliniciens. Malheureusement, à l'heure actuelle en routine clinique, il n'existe de biomarqueurs que pour la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer représente 70 % des démences et son diagnostic biologique est donc indispensable pour les cliniciens. Dans un premier temps, nous détaillerons la physiopathologie de la maladie afin de bien comprendre l'origine des biomarqueurs utilisés dans son diagnostic biologique.

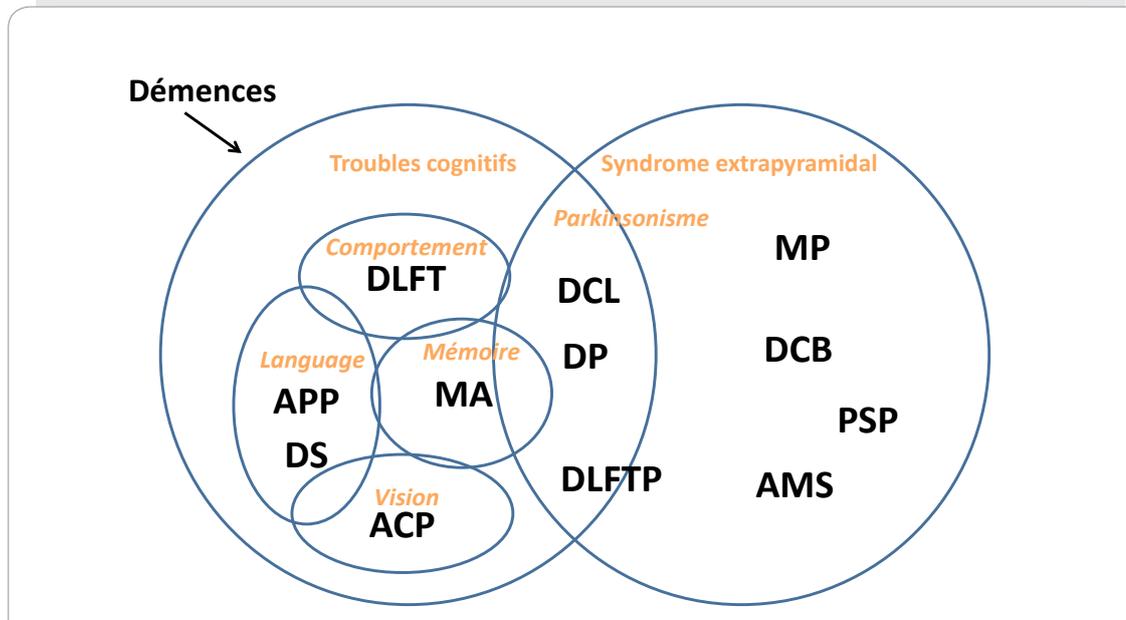
## II - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

D'un point de vue anatomopathologique, la maladie est caractérisée par une perte neuronale importante débutant dans la région hippocampique (région trans-entorhinale) et se propageant ensuite à l'ensemble du cortex. Cette neurodégénérescence est en partie due à deux phénomènes agrégatifs : d'une part, la formation de filaments de la protéine Tau appelée PHF (*Paired Helical Filaments*), consécutive à son hyperphosphorylation, conduisant à la formation des dégénérescences neurofibrillaires (DNF) ; d'autre part, la formation

**Figure 1****Maladies neurodégénératives classées selon leurs symptômes cliniques**

Liste non exhaustive de maladies neurodégénératives visant à montrer la superposition des symptômes entre ces différentes pathologies. Le diagnostic différentiel est donc complexe, surtout en début de maladie.

DLFT : Démence Lobaire-Fronto-Temporale, MA : Maladie d'Alzheimer, APP : Aphasie Progressive Primaire, DS : Démence Sémantique, ACP : Atrophie Corticale Postérieure (syndrome de Benson), MP : Maladie de Parkinson, DCL : Démence à Corps de Lewy, DP : Démence Parkinsonienne, DCB : Dégénérescence Cortico-Basale, PSP : Paralyse Supranucléaire Progressive, AMS : Atrophie MultiSystématisée, DLFTP : Démence Lobaire Fronto-Temporale Parkinsonienne



de plaques amyloïdes par clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) (1).

## 1. FORMATION DES DNF

Les protéines Tau (*Tubulin-associated unit*) appartiennent à la famille des protéines associées aux microtubules (MAP, *Microtubule-Associated Proteins*). Elles jouent un rôle important dans la polymérisation et la stabilisation des microtubules *via* leurs domaines de liaison aux microtubules, le transport intracellulaire axonal, ainsi que la croissance axonale au cours du développement (2). Ces protéines peuvent subir différentes modifications post-traductionnelles comme la méthylation, l'ubiquitination, la nitration, l'acétylation, la glycation et surtout la phosphorylation (3). Physiologiquement, il existe un équilibre entre les réactions de phosphorylation, régies par des kinases (GSK-3 $\beta$ , Cdk5, MAPK, MARK...), et celles de déphosphorylation, contrôlées par des phosphatases (PP1, PP2A, PP2B...) (4). Cet équilibre est bouleversé lors de la maladie d'Alzheimer et survient alors une phosphorylation accrue de Tau, notamment des résidus aminoacyl qui ne le sont pas normalement (*Figure 2*). L'hyperphosphorylation de Tau modifie la conformation de la protéine qui se dissocie alors des microtubules, ceux-ci n'étant alors plus correctement stabilisés (6). Cette désorganisation microtubulaire conduit à un dysfonctionnement du neurone et à sa mort (7).

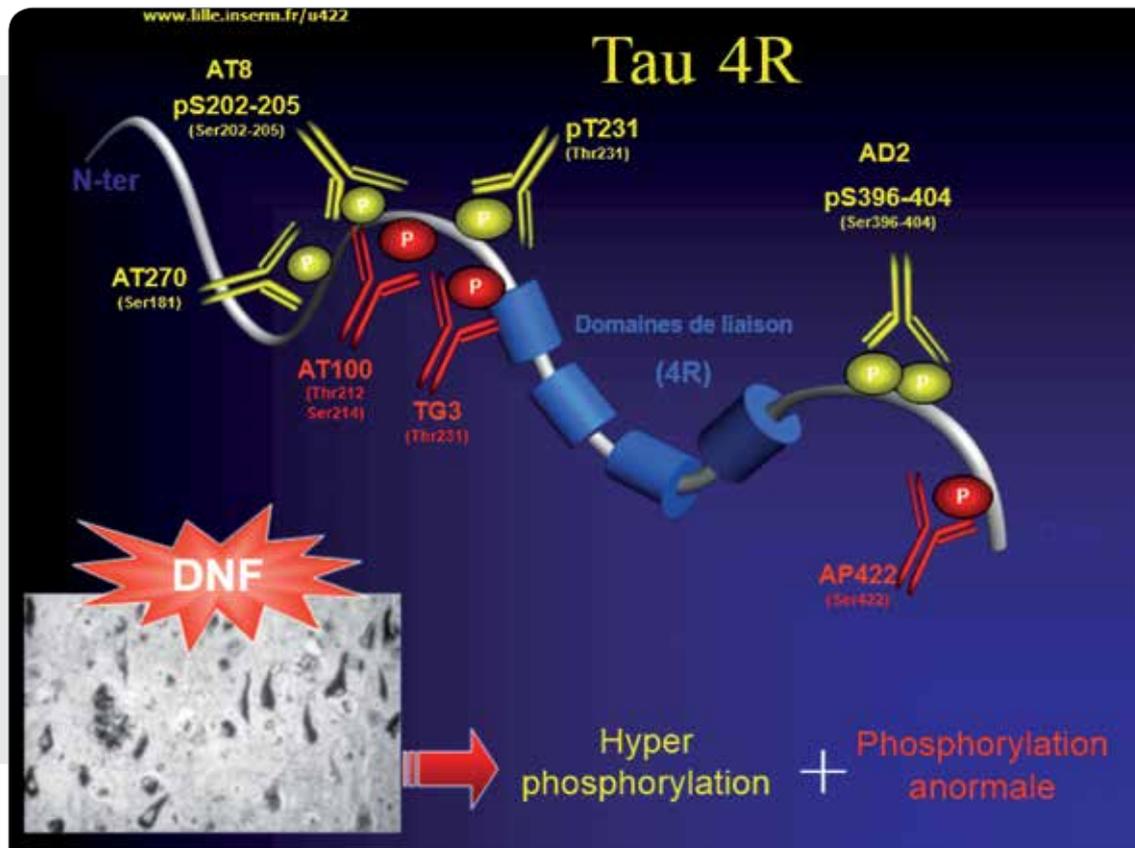
Les propriétés isoélectriques des protéines Tau hyperphosphorylées sont altérées, ceci étant à l'origine de leur insolubilité (8). Celle-ci entraîne la formation de filaments appariés en hélice ou PHF (*Paired Helical Filaments*) dans les compartiments somato-dendritiques et axonaux, dont l'association va former les dégénérescences neurofibrillaires (DNF). Dans les neurones présentant des DNF, la protéine Tau est trois fois plus phosphorylée que dans les neurones sains (9). Ainsi, suite à la mort de ces neurones, il est possible de retrouver une augmentation des niveaux des protéines Tau totales et des protéines Tau phosphorylées dans le liquide cérébro-spinal (LCS) des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (10).

## 2. FORMATION DES PLAQUES AMYLOÏDES

Les plaques amyloïdes sont formées à partir du clivage protéolytique de la protéine précurseur de l'amyloïde, l'APP (*amyloid precursor protein*) (11). L'APP est une protéine transmembranaire ubiquitaire dont le rôle physiologique précis n'est pas encore bien défini. Cependant, différentes études indiquent qu'elle pourrait être impliquée dans la formation du cytosquelette, la régulation de la concentration de calcium intracellulaire, le développement et la modulation des fonctions synaptiques (potentialisation à long terme), la facilitation de la croissance et de la survie neuronale, la protection contre le stress oxydatif ou encore la protection contre certains toxiques et

**Figure 2**  
**Phosphorylation de la protéine Tau**

Les résidus en vert sont des résidus phosphorylés physiologiquement. Lors de la MA ces résidus sont hyperphosphorylés. Les résidus en rouge sont des sites qui ne sont phosphorylés qu'au cours de la pathologie. A noter, le résidu Thr181 correspond à la phosphorylation de la thréonine 181 qui va servir de biomarqueur dans le diagnostic biologique. D'après (5)



**Figure 3**  
**Les deux voies de protéolyse de l'APP**

A noter : l'Aβ<sub>1-42</sub> est le peptide le plus toxique et va servir comme biomarqueur dans le diagnostic biologique, ainsi que l'Aβ<sub>1-40</sub> qui est le peptide le plus produit des peptides amyloïdes. APP : Amyloid Protein Precursor ; α-CTF : α-C-terminal Fragment ; β-CTF : β-C-terminal Fragment ; AICD : APP intracellular domain ; APPsα : α-secretase-derived secreted amyloid precursor protein ; APPsβ : β-secretase-derived secreted amyloid precursor protein ; p3 : peptide de 3kDa ; Aβ : amyloid β. Adaptée de (14)

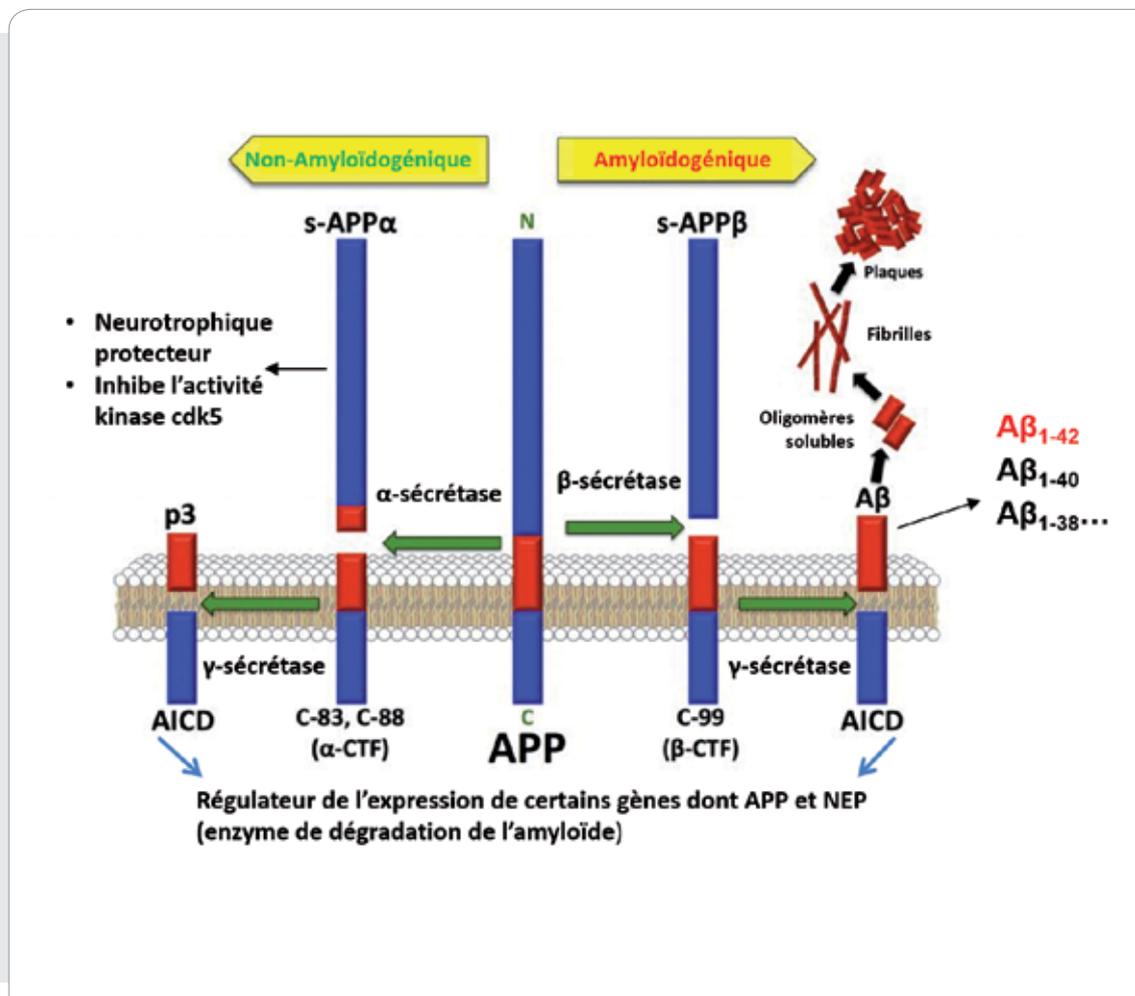
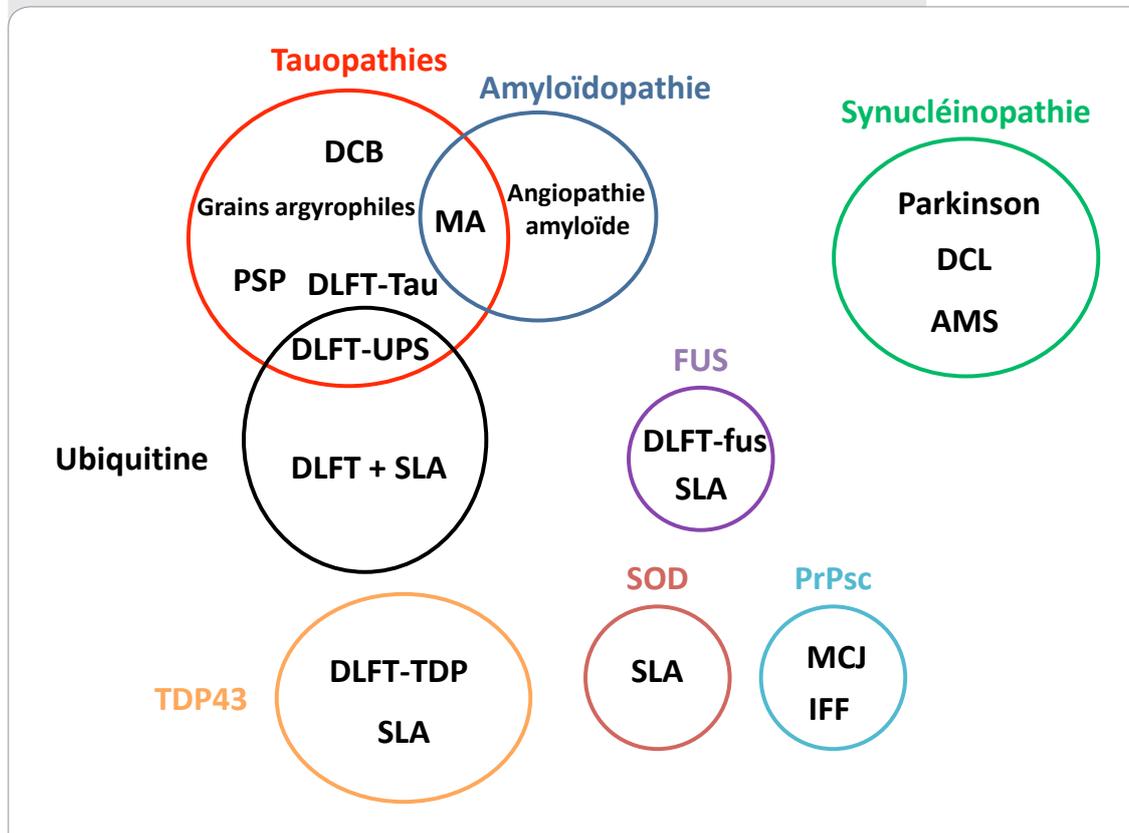


Figure 4

**Protéinopathies classées selon le type d'agrégat**

AMS : Atrophie MultiSystématisée ; DCB : Dégénérescences Cortico-Basales ; DCL : Démence à Corps de Lewy ; DLFT : Démences Lobaire Fronto-Temporales ; IFF : Insomnie Fatale Familiale ; MA : Maladie d'Alzheimer ; MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob ; MP : Maladie de Parkinson ; PSP : Paralyse Supranucléaire Progressive ; SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique ; UPS : *ubiquitin proteasome system*



pathogènes (12, 13). La protéine APP est clivée par des protéases appelées sécrétases. En fonction des sécrétases qui interviennent, deux voies de clivage sont possibles : la voie non-amyloïdogénique et la voie amyloïdogénique (Figure 3).

Soit l'APP est d'abord clivée par l' $\alpha$ -sécrétase, libérant un fragment sAPP $\alpha$  et un fragment  $\alpha$ CTF ; ces deux fragments ne présentant pas de toxicité particulière. Le fragment  $\alpha$ CTF ( *$\alpha$ C-terminal fragment*) est ensuite clivé par les  $\gamma$ -sécrétases, générant un fragment p3 et un fragment AICD (*APP intracellular domain*). Aucun des fragments formés par ces clivages n'induit de processus agrégatif ou toxique. Ainsi, la voie de clivage de l'APP impliquant l' $\alpha$ -sécrétase et les  $\gamma$ -sécrétases est appelée non-amyloïdogénique (15, 16).

En revanche, si l'APP est d'abord clivée par la  $\beta$ -sécrétase, la protéine va libérer un fragment sAPP $\beta$  et un fragment  $\beta$ CTF présentant tous deux une certaine toxicité. Le fragment  $\beta$ CTF est ensuite clivé par les  $\gamma$ -sécrétases en un fragment AICD et en peptides amyloïdes  $A\beta$ . Les  $\gamma$ -sécrétases peuvent cliver les  $\beta$ CTF en différents résidus et, en fonction du site de clivage, des peptides de longueurs différentes sont formés. Les peptides  $A\beta$  résultants varient de 28 à 43 résidus à partir de leur extrémité C-terminale, tandis que l'extrémité N-terminale

peut être raccourcie de deux à dix acides aminés. Les noms des peptides amyloïdes permettent de déterminer leur taille en acides aminés. Par exemple,  $A\beta_{1-42}$  (ou  $A\beta_{42}$ ) est constitué de 42 acides aminés. Ces peptides amyloïdes ne sont pas tous produits en même quantité et n'ont pas tous la même toxicité. Le peptide produit en plus grande quantité est le peptide  $A\beta_{1-40}$  (ou  $A\beta_{40}$ ), représentant jusqu'à 60 % de l'ensemble des peptides produits (17). Tous ces peptides ont une capacité à s'agréger en oligomères toxiques, mais le peptide  $A\beta_{1-42}$  a la propension la plus importante à l'agrégation et il est retrouvé en plus grande quantité dans les plaques amyloïdes (1, 18, 19). Lors de la maladie d'Alzheimer, le peptide  $A\beta_{1-42}$  est présent en plus grande quantité dans le cerveau des patients, soit par une augmentation de sa production, soit par une diminution de sa clairance. L'augmentation d' $A\beta_{1-42}$  dans le cerveau conduit à une majoration des phénomènes agrégatifs. Ainsi, les peptides amyloïdes, qui sont éliminés en partie dans le LCS, peuvent présenter des changements de concentration dans ce fluide biologique. Les peptides  $A\beta_{1-42}$  qui s'agrégent en plus grande quantité dans le cerveau des patients, présentent donc une diminution de leur concentration dans le LCR de ces mêmes patients (20, 21).

### III - DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES DÉMENCES

Les syndromes démentiels peuvent être classés comme neurodégénératifs et non-neurodégénératifs. Les principales démences neurodégénératives sont la maladie d'Alzheimer, la démence à corps de Lewy (DCL), la démence parkinsonienne (DP), la démence fronto-temporale (DFT) et, moins fréquemment, la paralysie supranucléaire progressive (PSP), l'atrophie multisystématisée (AMS), la dégénérescence corticobasale (DCB) et les maladies à prion (par exemple, la maladie de Creutzfeldt-Jacob). Le point commun à toutes ces pathologies est la présence de lésions neuronales consécutives à des agrégats anormaux de protéines, d'où leur appellation de protéinopathies. Ces agrégats protéiques peuvent être de différentes natures et permettent ainsi une classification des protéinopathies (Figure 4).

La démence vasculaire, l'hydrocéphalie à pression normale (HPN), l'insomnie fatale familiale pour les maladies cérébrales, la psychose et la bipolarité pour les maladies psychiatriques ainsi que les démences liées à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, la syphilis et la neuroborréliose sont considérées comme des démences non-neurodégénératives. Il convient de noter qu'une faible proportion de ces démences non-neurodégénératives est curable (par exemple, l'hypothyroïdie, la déficience en vitamine B12). Il est donc important, lors d'un diagnostic différentiel de démence, d'explorer ces différentes étiologies et ainsi de doser la thyroïdostimuline (TSH) dans le sang pour l'exploration de la thyroïde, d'évaluer les fonctions rénales (créatininémie et clairance de la créatinine) et hépatiques (dosage sanguin des transaminases, de la  $\gamma$ -glutamyltransférase), de mesurer l'albuminémie, la natrémie, la calcémie, la glycémie, l'état inflammatoire (protéine C réactive) et d'étudier l'hémogramme (à la recherche d'une anémie par déficit en vitamine B12 ou en acide folique). Bien évidemment, le sérodiagnostic des différentes maladies infectieuses pouvant conduire à des états démentiels et précédemment citées peut être réalisé dans le cadre d'un diagnostic différentiel. La recherche de maladies auto-immunes (neuro-lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, neuro-Behçet), de maladies métaboliques (maladie de Wilson) et de tumeurs cérébrales peut également être effectuée. Cette liste n'est pas exhaustive et montre bien une des raisons de la complexité du diagnostic différentiel des démences liée à leur grand nombre.

Comme décrit sur la Figure 1, les pathologies démentielles neurodégénératives peuvent présenter des phénotypes cliniques proches qui sont souvent dus au chevauchement des régions cérébrales atteintes. Si l'on ajoute à cela une comorbidité non négligeable chez les personnes âgées, on comprend aisément les difficultés diagnostiques. Le diagnostic de certitude, s'effectue encore à l'heure actuelle *post-mortem*. Lorsqu'il y a suspicion de démence, lors du décès de la personne une autopsie

est réalisée et le cerveau est prélevé pour analyse. L'anatomopathologiste établit son diagnostic sur des critères topographiques (quelles sont les structures atteintes), ainsi que sur différents critères histologiques : les lésions sont-elles intra ou extracellulaires (par exemple, les plaques amyloïdes sont extracellulaires alors que les DNF sont intracellulaires), quel est le type de cellules touchées (par exemple, dans la DCL, les agrégats d' $\alpha$ -synucléine se constituent dans les neurones alors que dans l'AMS, ils se forment dans les glies), quelle est la nature de la protéine constitutive de l'agrégat (amyloïde, Tau,  $\alpha$ -synucléine...) (Figure 4) et enfin l'importance et le nombre de lésions observées. Ainsi, l'anatomopathologiste détermine la ou les pathologies dont souffrait le patient ainsi que son stade d'évolution.

Du vivant du patient, seul un diagnostic probabiliste peut être posé. Les cliniciens s'appuient bien évidemment sur l'examen clinique, sur un entretien avec le patient et ses proches, mais surtout sur les tests neuropsychologiques (tests standardisés, par exemple le *mini mental test examination* MMSE) et l'imagerie cérébrale. La tomographie par émission de positon amyloïde (TEP-amyloïde) permet le marquage des dépôts amyloïdes (mais elle n'est pas toujours réalisable en routine clinique), l'imagerie par résonance magnétique structurale met en évidence d'éventuelles pertes neuronales et la TEP au fluoro-désoxyglucose (FDG) décèle un éventuel hypométabolisme. L'analyse de la ponction lombaire, développée dans le chapitre suivant, contribue également au diagnostic.

### IV - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES DÉMENCES

Comme précisé précédemment, le diagnostic biologique des démences ne repose pour l'instant que sur les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer. Dosés dans le LCS, ils correspondent aux peptides  $A\beta_{1-42}$  et  $A\beta_{1-40}$ , aux protéines Tau totales et Tau phosphorylées sur le résidu thréonine en position 181.

#### 1. POURQUOI CES BIOMARQUEURS DOIVENT-ILS ÊTRE DOSÉS DANS LE LCS ET PAS DANS LE SANG ?

Cent-cinquante mL de LCS sont en contact direct avec l'espace extracellulaire du cerveau. Ainsi, la libération des protéines cérébrales s'y effectue directement. Le LCS va donc refléter directement les processus pathologiques cérébraux. Les protéines d'intérêt  $A\beta_{1-42}$  et  $A\beta_{1-40}$  y sont donc plus concentrées (10 fois plus) que dans le sang et leur dosage dans ce fluide est donc plus aisé (22, 23). Un autre avantage du LCS par rapport au sang, est la quasi-absence de cellules, celles-ci étant susceptibles d'interférer lors du dosage des biomarqueurs. Enfin, la protéine APP étant ubiquitaire, il existe une production de peptides amyloïdes en périphérie.

Une partie des peptides amyloïdes plasmatiques provient également du cerveau par clivage de l'APP et ceux-ci traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE) par efflux. Dans le cerveau, les peptides amyloïdes solubles sont éliminés soit par dégradation, soit par passage dans le LCS, soit en étant pris en charge par des protéines (apoE ou  $\alpha 2$ -microglobuline) qui permettent leur transport à travers la BHE et par la protéine transmembranaire NRP (neuropiline) qui assure leur efflux dans le sang. Chez le sujet atteint de la maladie d'Alzheimer, la formation d'oligomères, de fibrilles et la séquestration dans les plaques amyloïdes prédominent. Cela va conduire à un déséquilibre entre les formes cérébrales et plasmatiques. Dans le plasma, le peptide amyloïde est essentiellement lié à des protéines (majoritairement à la forme soluble de la neuropiline). Il peut être métabolisé par le foie et éliminé par le rein. C'est pourquoi une corrélation existe chez les patients sains pour  $A\beta_{1-40}$  et  $A\beta_{1-42}$ , mais est perdue chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (23). Ainsi, le dosage des peptides amyloïdes dans le sang ne reflète pas ce qui se passe réellement dans le cerveau et ne peut donc pas servir pour le diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer.

## 2. CONDITIONS DE PRÉLÈVEMENT ET DE TRANSPORT DU LCS

Le type de tube pour collecter le LCS est extrêmement important. En effet, certaines protéines, et notamment les peptides amyloïdes, ont tendance à s'adsorber sur la paroi des tubes en polystyrène. Ainsi, il est fortement conseillé de recourir à un tube en polypropylène afin de diminuer ces phénomènes. Cependant, même avec ce matériau, de fortes variations ont pu être observées en fonction des fabricants, celles-ci allant jusqu'à 50 % (24). De fait, ces tubes ne sont pas constitués uniquement de polypropylène et les résultats diffèrent selon le traitement de surface réalisé par les fabricants. Ainsi, dans un souci d'homogénéisation des dosages de ces biomarqueurs dans les différents centres français, le groupe de travail « Standardisation des marqueurs biologiques du LCS dans la maladie d'Alzheimer » de la Société Française de Biologie Clinique a suggéré l'utilisation des tubes en polypropylène de la société Sarstedt (contenance, 10mL ; référence 62.610.201). Si le LCS est hémorragique, sa centrifugation dans les 2 heures suivant son prélèvement est nécessaire pour éviter les phénomènes d'interférence lors du dosage. Enfin, le transport du LCS au laboratoire doit être réalisé dans les 5 jours suivant sa collecte (25).

## 3. TRAITEMENT PRÉ-ANALYTIQUE DES ÉCHANTILLONS ET STOCKAGE

Dès réception au laboratoire, le LCS est homogénéisé puis centrifugé (2 000g) pendant 10 minutes à température ambiante pour éliminer les cellules contaminantes (s'il comprend plus de 5 000 globules rouges par  $\mu\text{L}$ , il ne sera pas analysé). Chaque échantillon est aliquoté (dans des tubes en polypropylène de 500  $\mu\text{L}$  ou 1 mL) dans un poste

de sécurité microbiologique et ensuite conservé à  $-80^\circ\text{C}$  ( $-20^\circ\text{C}$  pour une durée de moins de 2 mois) (25). Les cycles de congélation/décongélation des échantillons doivent être proscrits. En effet, il a été constaté dans le cas du dosage de l' $A\beta_{1-42}$  une diminution artificielle de ce biomarqueur au fur et à mesure de ces cycles (26). C'est la raison pour laquelle il faut impérativement utiliser un aliquot qui n'a jamais été décongelé pour un examen de contrôle ou complémentaire.

## 4. DOSAGE DES BIOMARQUEURS $A\beta_{1-42}$ TAU TOTAL, PHOSPHO-TAU<sub>181</sub>

Des trousse pour un dosage ELISA de type « sandwich » (marquées CE) sont commercialisées par les laboratoires Fujirebio, Euroimmun/ADx NeuroSciences et IBL International, mais les dosages des biomarqueurs peuvent également être réalisés sur différents analyseurs : Luminex™ (Luminex Corporation), V-PLEX® (Meso Scale Discovery), COBAS Elecsys® (Roche Diagnostics) et dernièrement Lumipulse® (Fujirebio). Bien évidemment, les seuils pathologiques seront différents en fonction des appareils utilisés. La majorité des laboratoires français utilise maintenant l'automate Lumipulse et des travaux de consensus sont actuellement à l'étude pour harmoniser les seuils pathologiques.

Lors de la maladie d'Alzheimer, le taux dans le LCS d' $A\beta_{1-42}$  a tendance à diminuer du fait des processus agrégatifs dans le cerveau, alors que celui de Tau totale ainsi que de phospho-Tau<sub>181</sub> ont tendance à augmenter. La protéine Tau totale est le reflet des lésions neuronales alors que phospho-Tau<sub>181</sub> représente plus spécifiquement la formation des dépôts neurofibrillaires. Ainsi, la concomitance des niveaux d' $A\beta_{1-42}$  en dessous des valeurs normales et de Tau totale et de phospho-Tau<sub>181</sub> au-dessus de leurs valeurs physiologiques correspondra à un profil de type Alzheimer.

## 5. CONTRÔLES QUALITÉS EXTERNES

Un seul laboratoire, à l'heure actuelle, fournit des contrôles qualités au niveau international. Il s'agit de l'association *The Alzheimer's Association QC program for CSF biomarkers* dépendante de l'Université de Göteborg, en Suède (27). Cette association regroupe les résultats de plus de 80 laboratoires à travers le monde, quelle que soit la trousse de dosage utilisée. Les contrôles s'effectuent pour tous les biomarqueurs ( $A\beta_{1-40}$ ,  $A\beta_{1-42}$ , Tau et phospho-Tau<sub>181</sub>). Trois analyses sont réalisées par an (février/mai/octobre). Lors de chacune d'elles, trois échantillons sont dosés : un contrôle haut, un contrôle bas et un contrôle de suivi identique pour chaque analyse qui permet un suivi longitudinal.

## 6. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

L'intérêt principal de ces biomarqueurs réside dans la modification de leur concentration dans le LCS

très précocement chez les malades avant même l'apparition de troubles cognitifs légers (28). Ces dosages présentent une sensibilité et une spécificité de 85 à 90 % selon les études (28) et font dorénavant partie des critères diagnostiques de la maladie (29). Cependant, ces biomarqueurs peuvent être perturbés dans d'autres pathologies neurologiques (Tableau I). Ainsi, dans les pathologies neurodégénératives telles que la DFT, la DCL, la maladie de Creutzfeldt-Jakob, la sclérose latérale amyotrophique, l'atrophie multisystématisée, la démence vasculaire, qui ne présentent pas de plaques amyloïdes, une diminution d'Aβ<sub>1-42</sub> est observée dans le LCS (10, 31) : dans ces situations, cette baisse est donc difficile à interpréter car elle n'est pas expliquée par la théorie de l'agrégation de l'Aβ<sub>1-42</sub> dans les plaques amyloïdes (20, 21). Ainsi, des mécanismes alternatifs doivent être envisagés, tels que des dysfonctions avec les protéines impliquées dans le transport de ces peptides (32, 33). De plus, les concentrations normales d'Aβ<sub>1-42</sub> sont très variables d'un individu à l'autre. Ainsi, certaines diminutions d'Aβ<sub>1-42</sub> peuvent être masquées chez des patients produisant beaucoup de peptides amyloïdes ou inversement, des niveaux en dessous des valeurs normales peuvent être mis en évidence chez des patients produisant peu de peptides amyloïdes. Le dosage de l'Aβ<sub>1-40</sub> est intéressant dans ces cas-là.

### 7. INTÉRÊT DU DOSAGE DE L'Aβ<sub>1-40</sub>

Jusqu'à l'arrivée des automates, le dosage de l'Aβ<sub>1-40</sub> n'était pas réalisé systématiquement dans la plupart des centres (et certains centres ne le font toujours pas de manière systématique). Pourtant de nombreuses publications ont montré l'intérêt de son dosage en utilisant le *ratio* Aβ<sub>1-42</sub>/Aβ<sub>1-40</sub> car

plus informatif que l'Aβ<sub>1-42</sub> seul (34). Les quantités d'Aβ<sub>1-40</sub> varient peu chez les patients ne développant pas de maladie d'Alzheimer et l'on aura donc une corrélation entre les niveaux d'Aβ<sub>1-42</sub> et Aβ<sub>1-40</sub>. Ce peptide étant produit en grande quantité, il va être informatif de la charge globale de peptides amyloïdes (17). L'expression du *ratio* Aβ<sub>1-42</sub>/Aβ<sub>1-40</sub> permet ainsi de visualiser un possible dérèglement de la voie amyloïde. En cas de présence de dépôts amyloïdes dans le cerveau, comme dans la maladie d'Alzheimer, ce *ratio* est diminué.

### V - CONCLUSION

Les biomarqueurs Aβ<sub>1-42</sub>, Aβ<sub>1-40</sub>, Tau totale et phospho-Tau<sub>181</sub> du LCS ont un grand intérêt dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer pour plusieurs raisons. Ils deviennent pathologiques très tôt dans le cas de cette maladie, permettant ainsi son diagnostic précoce. Par ailleurs, la maladie d'Alzheimer étant la plus répandue des démences (70 % des cas), un grand nombre de patients atteints de démence peuvent donc être diagnostiqués grâce à ces seuls biomarqueurs. Les cliniciens effectuent une ponction de LCS principalement dans 3 situations : (a) le patient présente des troubles cognitifs non étiquetés et le clinicien veut connaître l'étiologie de ces manifestations ; (b) la maladie d'Alzheimer est soupçonnée chez le patient et le clinicien désire une confirmation du diagnostic ; (c) le clinicien suspecte une autre démence et souhaite éliminer une comorbidité avec une maladie d'Alzheimer. Dans ces cas, les biomarqueurs permettront de confirmer ou d'infirmier la pathologie. Par ailleurs, les biomarqueurs sont particulièrement utiles lorsque la maladie d'Alzheimer a un développement atypique avec

**Tableau I**

Taux dans le LCS des marqueurs Aβ<sub>1-42</sub>, Tau et phospho-Tau au cours de la maladie d'Alzheimer et d'autres pathologies neurologiques  
 N : concentrations dans les valeurs normales ;  
 ↘ : concentrations diminuées ;  
 ↗ : concentrations augmentées  
 Adapté de (30)

Pathologies	Biomarqueurs		
	Aβ <sub>1-42</sub>	Tau	Phospho-Tau
Maladie d'Alzheimer	↘↘	↗ modéré	↗ modéré
Dégénérescence lobaire fronto-temporale	N ou ↘ modéré	N ou ↗ modéré	N ou ↘ modéré
Démences à corps de Lewy	↘ modéré	N ou ↗ modéré	N
Maladie à prion	↘	↗↗↗	N ou ↗
Accident vasculaire cérébral	N	↗↗ transitoire	N
Démence vasculaire	N ou ↗ modéré	Variable	N
Dépression	N	N	N
Maladie de Parkinson	N	N	N
Démence alcoolique	N	N	N

des signes compatibles avec un autre diagnostic ou, lorsque les tests neuropsychologiques sont difficiles à réaliser, le patient ne parlant pas correctement le français.

Le diagnostic biologique de ces pathologies neurodégénératives doit encore être amélioré pour permettre de mieux les discriminer entre elles, de les déceler plus précocement et de pronostiquer leur évolution. La nécessité d'un diagnostic précoce de ces pathologies est renforcée par le fait que, selon de nombreux auteurs, les futurs traitements auront très probablement une meilleure efficacité s'ils sont administrés lorsque les pertes neuronales sont encore limitées (22). Le bénéfice individuel d'une amélioration du diagnostic d'une démence peut cependant paraître discutable sans un traitement « efficace » de celle-ci. Toutefois, les patients souhaitent dans leur majorité une clarification de leur état de santé et de l'évolution attendue de leur maladie pour planifier et préparer leur vie future.

D'autres biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer ont été proposés comme des protéines de l'inflammation, des formes oxydées d'A $\beta$ , des miARNs, mais ils ne sont pas tous spécifiques et aucun d'entre eux n'a montré pour l'instant d'intérêt pronostique (35). À l'heure actuelle, de nombreuses études sont réalisées afin de mettre au jour de nouveaux biomarqueurs reposant sur

la particularité des maladies neurodégénératives, à savoir l'agrégation de protéines spécifiques dans le cerveau. En effet, si ces protéines s'agrègent dans le cerveau, il est fortement probable que leur concentration varie également dans le LCS, comme c'est le cas pour les protéines amyloïdes et Tau qui s'agrègent dans la maladie d'Alzheimer. Par exemple, de nombreuses études s'intéressent à l' $\alpha$ -synucléine, ainsi qu'à diverses modifications post-traductionnelles comme certaines phosphorylations, dans le diagnostic biologique de la démence à corps de Lewy (36).

En conclusion, les biomarqueurs utilisés actuellement en routine sont très utiles mais il est important que d'autres soient découverts, notamment dans des fluides biologiques facilement accessibles comme le sang. Le développement de nouveaux biomarqueurs permettrait de mieux catégoriser les patients qui pourraient alors suivre des essais thérapeutiques plus adaptés afin de mettre en lumière l'efficacité potentielle des traitements utilisés. ■

#### DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

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

#### RÉFÉRENCES

- (1) GLENNER GG, WONG CW, Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, *Biochem Biophys Res Commun*, 1984; 120(3):885-90
- (2) MAGNANI E, FAN J, GASPARINI L, GOLDING M, WILLIAMS M, SCHIAVO G *et al.*, Interaction of tau protein with the dynactin complex, *EMBO J*, 2007; 26(21):4546-54
- (3) MORRIS M, KNUDSEN GM, MAEDA S, TRINIDAD JC, IOANOVICIU A, BURLINGAME AL *et al.*, Tau post-translational modifications in wild-type and human amyloid precursor protein transgenic mice, *Nat Neurosci*, 2015; 18(8):1183-9
- (4) LEE G, LEUGERS CJ, Tau and tauopathies, *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2012; 107:263-93
- (5) DELACOURTE A., La pathologie Tau dans la maladie d'Alzheimer, consulté sur <https://slideplayer.fr/slide/3571260/>
- (6) BILLINGSLEY ML, KINCAID RL, Regulated phosphorylation and dephosphorylation of tau protein: effects on microtubule interaction, intracellular trafficking and neurodegeneration, *Biochem J*, 1997; 323(Pt 3):577-91
- (7) MORFINI GA, BURNS M, BINDER LI, KANAAN NM, LAPOINTE N, BOSCO DA *et al.*, Axonal transport defects in neurodegenerative diseases, *J Neurosci*, 2009; 29(41):12776-86
- (8) DEHMELT L, HALPAIN S, Actin and microtubules in neurite initiation: are MAPs the missing link?, *J Neurobiol*, 2004; 58(1):18-33
- (9) BRANDT R, HUNDELT M, SHAHANI N, Tau alteration and neuronal degeneration in tauopathies: mechanisms and models, *Biochim Biophys Acta*, 2005; 1739(2-3):331-54
- (10) BLENNOW K, CSF biomarkers for mild cognitive impairment, *J Intern Med*, 2004; 256(3):224-34
- (11) KANG J, LEMAIRE HG, UNTERBECK A, SALBAUM JM, MASTERS CL, GRZESCHIK KH *et al.*, The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor, *Nature*, 1987; 325(6106):733-6
- (12) THINAKARAN G, KOO EH, Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function, *J Biol Chem*, 2008; 283(44):29615-9
- (13) ZHOU ZD, CHAN CH, MA QH, XU XH, XIAO ZC, TAN EK, The roles of amyloid precursor protein (APP) in neurogenesis: Implications to pathogenesis and therapy of Alzheimer disease, *Cell Adh Migr*, 2011; 5(4):280-92
- (14) Lee Lab, What is Alzheimer's disease?, <https://leelab.ucsc.edu/what-is-alzheimers-disease/>
- (15) RING S, WEYER SW, KILLIANSB, WALDRON E, PIETRZIK CU, FILIPPOV MA *et al.*, The secreted beta-amyloid precursor protein ectodomain APPs alpha is sufficient to rescue the anatomical, behavioral, and electrophysiological abnormalities of APP-deficient mice, *J Neurosci*, 2007; 27(29):7817-26
- (16) GUILLOT-SESTIER MV, SUNYACH C, FERREIRA ST, MARZOLO MP, BAUER C, THEVENET A *et al.*, alpha-Secretase-derived fragment of cellular prion, N1, protects against monomeric and oligomeric amyloid beta (A $\beta$ )-associated cell death, *J Biol Chem*, 2012; 287(7):5021-32
- (17) WILTFANG J, ESSELMANN H, BIBL M, HULL M, HAMPPEL H, KESSLER H *et al.*, Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load, *J Neurochem*, 2007; 101(4):1053-9
- (18) IWATSUBO T, ODAKA A, SUZUKI N, MIZUSAWA H, NUKINA N, IHARA Y, Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43), *Neuron*, 1994; 13(1):45-53

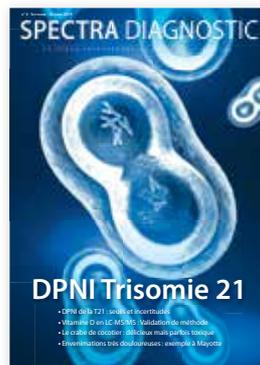
- (19) TAMAOKA A, KONDO T, ODAKA A, SAHARA N, SAWAMURA N, OZAWA K *et al.*, Biochemical evidence for the long-tail form (A beta 1-42/43) of amyloid beta protein as a seed molecule in cerebral deposits of Alzheimer's disease, *Biochem Biophys Res Commun*, 1994; 205(1):834-42
- (20) MOTTER R, VIGO-PELFREY C, KHOLODENKO D, BARBOUR R, JOHNSON-WOOD K, GALASKO D *et al.*, Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease, *Ann Neurol*, 1995; 38(4):643-8
- (21) STROZYK D, BLENNOW K, WHITE LR, LAUNER LJ, CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study, *Neurology*, 2003; 60(4):652-6
- (22) ANDREASEN N, BLENNOW K, CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease, *Clin Neurol Neurosurg*, 2005; 107(3):165-73
- (23) GRAFF-RADFORD NR, CROOK JE, LUCAS J, BOEVE BF, KNOPMAN DS, IVNIK RJ *et al.*, Association of low plasma Abeta42/Abeta40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease, *Arch Neurol*, 2007; 64(3):354-62
- (24) PERRET-LIAUDET A, PELPEL M, THOLANCE Y, DUMONT B, VANDERSTICHELE H, ZORZI W *et al.*, Cerebrospinal fluid collection tubes: a critical issue for Alzheimer disease diagnosis, *Clin Chem*, 2012; 58(4):787-9
- (25) VANDERSTICHELE H, BIBL M, ENGELBORGH S, LEBASTARD N, LEWCZUK P, MOLINUEVO JL *et al.*, Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative, *Alzheimers Dement*, 2012; 8(1):65-73
- (26) SCHOONENBOOM NS, MULDER C, VANDERSTICHELE H, VAN ELK EJ, KOK A, VAN KAMP GJ *et al.*, Effects of processing and storage conditions on amyloid beta (1-42) and tau concentrations in cerebrospinal fluid: implications for use in clinical practice, *Clin Chem*, 2005; 51(1):189-95
- (27) [https://neurophys.gu.se/english/departments/psychiatry\\_and\\_neurochemistry/Neurochemical\\_pathophysiology\\_and\\_diagnostics/TheAlzAssQCProgram](https://neurophys.gu.se/english/departments/psychiatry_and_neurochemistry/Neurochemical_pathophysiology_and_diagnostics/TheAlzAssQCProgram)
- (28) HANSSON O, ZETTERBERG H, BUCHHAVE P, LONDOS E, BLENNOW K, MINTHON L, Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study, *Lancet Neurol*, 2006; 5(3):228-34
- (29) DUBOIS B, FELDMAN HH, JACOVA C, DEKOSKY ST, BARBERGER-GATEAU P, CUMMINGS J *et al.*, Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria, *Lancet Neurol*, 2007; 6(8):734-46
- (30) BLENNOW K, VANMECHELEN E, HAMPEL H, *Mol Neurobiol*, 2001; 24:87-97
- (31) BLENNOW K, DUBOIS B, FAGAN AM, LEWCZUK P, DE LEON MJ, HAMPEL H, Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease, *Alzheimers Dement*, 2015; 11(1):58-69
- (32) WILTFANG J, ESSELMANN H, SMIRNOV A, BIBL M, CEPEK L, STEINACKER P *et al.*, Beta-amyloid peptides in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease, *Ann Neurol*, 2003; 54(2):263-7
- (33) BIBL M, ESSELMANN H, OTTO M, LEWCZUK P, CEPEK L, RUTHER E *et al.*, Cerebrospinal fluid amyloid beta peptide patterns in Alzheimer's disease patients and nondemented controls depend on sample pretreatment: indication of carrier-mediated epitope masking of amyloid beta peptides, *Electrophoresis*, 2004; 25(17):2912-8
- (34) LEHMANN S, DELABY C, BOURSIER G, CATTEAU C, GINESTET N, TIERS L *et al.*, Relevance of Abeta42/40 Ratio for Detection of Alzheimer Disease Pathology in Clinical Routine: The PLMR Scale, *Front Aging Neurosci*, 2018; 10:138
- (35) SHARMA N, SINGH AN, Exploring Biomarkers for Alzheimer's Disease, *J Clin Diagn Res*, 2016; 10(7):KE01-6
- (36) WANG ZY, HAN ZM, LIU QF, TANG W, YE K, YAO YY, Use of CSF alpha-synuclein in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders, *Int Psychogeriatr*, 2015; 27(9):1429-38

# 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

Lucie VAUDRAN\*<sup>1</sup>, Aymeric WITTWER\*<sup>2</sup>, Céline DEROLLEZ<sup>2</sup>, Florence PASQUIER\*<sup>2</sup>, Susanna SCHRAEN\*<sup>1,3</sup>

# Présentations atypiques de la maladie d'Alzheimer : les biomarqueurs du liquide cérebrospinal comme aide au diagnostic différentiel

## RÉSUMÉ

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des démences du sujet âgé. Dans certains cas de présentation atypique, son diagnostic différentiel avec les autres démences est difficile et repose sur un faisceau d'arguments dont le dosage des biomarqueurs du liquide cérebrospinal (LCS). Les dosages recommandés par la HAS chez ces patients sont les peptides amyloïdes ( $A\beta_{1-42}$  et  $A\beta_{1-40}$ ) et les protéines Tau (totales et phosphorylées) dans le LCS.

Nous présentons ici deux cas cliniques atypiques où les biomarqueurs ont aidé au diagnostic différentiel entre la maladie d'Alzheimer et les démences fronto-temporales (DFT).

## MOTS-CLÉS

Maladie d'Alzheimer - Biomarqueurs - Peptides amyloïdes - Protéines tau - Liquide cérebrospinal - Démences fronto-temporales

## Atypical presentations of Alzheimer's disease: biomarkers of cerebrospinal fluid as an aid to differential diagnosis

## SUMMARY

Alzheimer's disease is the most frequent form of dementia in the elderly. In some atypical cases, its differential diagnosis with other dementias is difficult and is based on many arguments including the assay of cerebrospinal fluid biomarkers. The assays recommended by the HAS in these patients are amyloid peptides ( $A\beta_{1-42}$  and  $A\beta_{1-40}$ ) and Tau proteins (total and phosphorylated) in cerebrospinal fluid.

Here we present two atypical clinical cases where biomarkers have helped to distinguish between Alzheimer's disease and frontotemporal dementias.

## KEYWORDS

Alzheimer's disease - Biomarkers - Amyloid peptides - Tau proteins - Cerebrospinal fluid - Frontotemporal dementias

\*,# Ont contribué également au manuscrit

<sup>1</sup> CHU Lille, Centre de Biologie Pathologie, Laboratoire de Biochimie, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> Univ. Lille, UMR S1172 ; Lille Neurosciences & Cognition – Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires, DISTALZ, LiCEND, CHU F-59000 Lille, France

<sup>3</sup> Univ. Lille, UMR S1172 ; Lille Neurosciences & Cognition – Alzheimer & Tauopathies, F-59000 Lille, France

## I - INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des démences du sujet âgé et serait à l'origine de 60 à 70 % des cas (1). C'est une maladie neurodégénérative caractérisée par une détérioration progressive des fonctions mnésiques et cognitives.

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer repose sur un faisceau d'arguments cliniques, d'examen d'imagerie, de tests neuropsychologiques et plus récemment sur des marqueurs biologiques (2). Néanmoins, il reste difficile du fait d'un chevauchement des signes cliniques et des résultats des tests et examens complémentaires entre les différentes démences.

L'avancée des connaissances concernant la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer a permis la mise au point de biomarqueurs dont les variations reflètent son processus physiopathologique. Ces biomarqueurs sont de plusieurs types :

- des examens d'imagerie : IRM et Tomographie d'Emission de Positons (TEP) ;
- et des dosages biologiques dans le LCS :
  - dosages des protéines Tau totales (t-Tau),
  - dosage des protéines Tau phosphorylées sur la thréonine 181 (P-Tau<sub>181</sub>),
  - dosage des peptides amyloïdes  $A\beta_{1-42}$  et  $A\beta_{1-40}$ .

Des études ont en effet montré la corrélation entre l'augmentation des concentrations de t-Tau et P-Tau<sub>181</sub> dans le LCS et le nombre de lésions de dégénérescence neuro-fibrillaire (DNF) mises en évidence en *post mortem* (3, 4), ou avec la TEP Tau du vivant du patient (5, 6). D'autres études ont mis en évidence la corrélation entre la diminution des concentrations d' $A\beta_{1-42}$  dans le LCS et le nombre de plaques amyloïdes observées en *post mortem* (4, 7) ou avec la TEP amyloïde (8, 9). Le profil biochimique en faveur d'une maladie d'Alzheimer est ainsi caractérisé par des concentrations de t-Tau et P-Tau<sub>181</sub> augmentées, associées à une concentration d' $A\beta_{1-42}$  diminuée par rapport aux sujets témoins (10-12). Le dosage d' $A\beta_{1-40}$  est une aide au diagnostic par l'intermédiaire du calcul du *ratio*  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  qui permet de diminuer la variabilité interindividuelle en rapportant la concentration d' $A\beta_{1-42}$  à la production globale de peptide amyloïde mesurée par la concentration d' $A\beta_{1-40}$ . Ainsi, une diminution du *ratio*  $A\beta_{1-42}/$

$A\beta_{1-40}$  est en faveur de la présence de plaques amyloïdes : ce *ratio* est particulièrement utile chez les patients forts producteurs de peptides amyloïdes qui peuvent avoir des concentrations d' $A\beta_{1-42}$  supérieures au seuil décisionnel mais dont le *ratio* est en faveur du diagnostic de maladie d'Alzheimer (13). L'intérêt de ces dosages dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer a été validé dans de nombreuses études et est aujourd'hui recommandé par la HAS chez les patients avec une présentation clinique atypique. La sensibilité et la spécificité de ces marqueurs pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer se situent respectivement entre 73 et 91 % et entre 67 et 98 % selon les études (14).

A travers deux cas cliniques, nous allons montrer l'intérêt de ces biomarqueurs comme aide au diagnostic positif ou différentiel de la maladie d'Alzheimer.

## II - OBSERVATIONS CLINIQUES

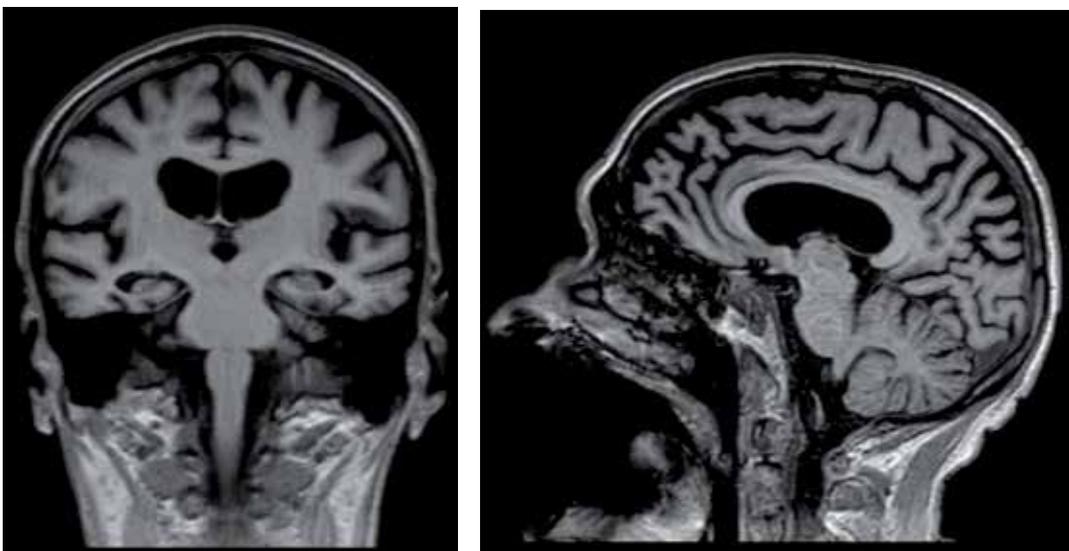
### 1. PREMIER CAS

Le premier patient, M. V., est un espagnol de 72 ans, francophone, aux antécédents d'hypertension artérielle et de diabète de type 2. Les proches décrivent l'installation insidieuse et progressive de troubles mnésiques concernant les faits récents (avec préservation des souvenirs anciens), d'une désorientation temporo-spatiale, de troubles du langage avec notamment une perte de la langue française chez un patient initialement fluent. Le maintien à domicile est devenu difficile du fait de troubles cognitivo-comportementaux évoluant depuis environ 5 ans. Le tableau s'enrichira rapidement de signes de dysfonctionnement frontal avec une apathie, des troubles du comportement alimentaire (le patient ne s'alimentant qu'exclusivement de pain, de jambon et de crème glacée), une irritabilité, ainsi que d'idées délirantes avec une thématique de persécution. M. V.

présente une anosognosie complète de ses troubles. Cliniquement, un syndrome frontal est observé avec des signes de désinhibition motrice notamment une réactivation des réflexes archaïques (grasping, réflexe de succion, réflexe palmo-mentonnier) ainsi qu'une désinhibition comportementale (déambulations dénudé). Le reste de l'examen était sans particularité. Devant une barrière complète de la langue, un bilan neuropsychologique n'était pas réalisable mais la passation d'un MMSE (*Mini Mental State Examination*) en version espagnole retrouvait un score à 7/30, avec une atteinte diffuse de l'ensemble des sphères cognitives. L'IRM cérébrale (*Figure 1*) montrait une atrophie corticale diffuse prédominant dans les régions temporales et frontales, asymétrique aux dépens du côté gauche, avec un gradient inféro-supérieur touchant les deux lobes frontaux ainsi qu'une atrophie hippocampique marquée, prédominant à droite. L'ensemble du tableau évoquait une maladie neurodégénérative à un stade démentiel avancé. Les hypothèses à l'entrée étaient celles d'une DFT ou d'une maladie d'Alzheimer.

### 2. DEUXIÈME CAS

Le deuxième patient, Mme P., est une femme de 81 ans, aux antécédents de néoplasie non métastatique du sein droit, considérée guérie après une mastectomie seule, de thyroïdectomie pour un goitre multi-nodulaire. Les proches de la patiente rapportent l'apparition subaiguë début 2010 de troubles attentionnels et exécutifs : Mme P., décrite comme antérieurement très active et bien organisée présentant un apragmatisme, un désintérêt pour ses activités, des oublis concernant les événements familiaux. A ces troubles - initialement mis sur le compte d'une dépression secondaire à un veuvage - se sont surajoutées progressivement des difficultés mnésiques dans les activités élémentaires du quotidien, auxquelles la patiente essaie de pallier notamment au moyen de carnets de notes.



**Figure 1**  
IRM cérébrale,  
séquence  
pondérée T1

Coupe coronale passant par les hippocampes (à gauche). On observe une atrophie hippocampique bilatérale de grade 3 à droite, 2 à gauche sur la classification radiologique de Scheltens. Coupe sagittale médiane passant le corps calleux (à droite). On note une atrophie corticale diffuse avec une atteinte frontale prédominante.

Devant des oublis de plus en plus prégnants, une première consultation en centre mémoire était organisée en juin 2016. L'examen neurologique ne montrait ni déficit focal, ni signe de localisation. Le bilan neuropsychologique concluait à une atteinte prédominante de la mémoire épisodique sur ses deux versants (verbal et non verbal). Les fonctions exécutives et attentionnelles étaient plus modérément déficitaires. L'IRM cérébrale montrait une atrophie hippocampique peu marquée (grade 1 de la classification de Scheltens) sans autre atrophie lobaire, ni séquelles vasculaires. Le suivi évolutif mettait en évidence un déclin mnésique progressif, l'apparition de difficultés langagières avec un manque du mot. Le tableau clinique correspondait donc à celui d'une maladie d'Alzheimer d'évolution lente, sans atypie particulière.

### III - ANALYSES BIOLOGIQUES DU LCR

Pour ces deux patients, les dosages des protéines Tau et des peptides amyloïdes dans le LCS ont été réalisés au CHU de Lille par des techniques ELISA, commercialisées par Fujirebio® : la technique automatisée Lumipulse® pour M.V., et la technique manuelle Innotest® pour Mme P. (dont le prélèvement et le dosage datent d'une période antérieure à l'automatisation). Les seuils décisionnels pour chacun des biomarqueurs avec chacune des techniques ont été déterminés localement grâce à des analyses ROC.

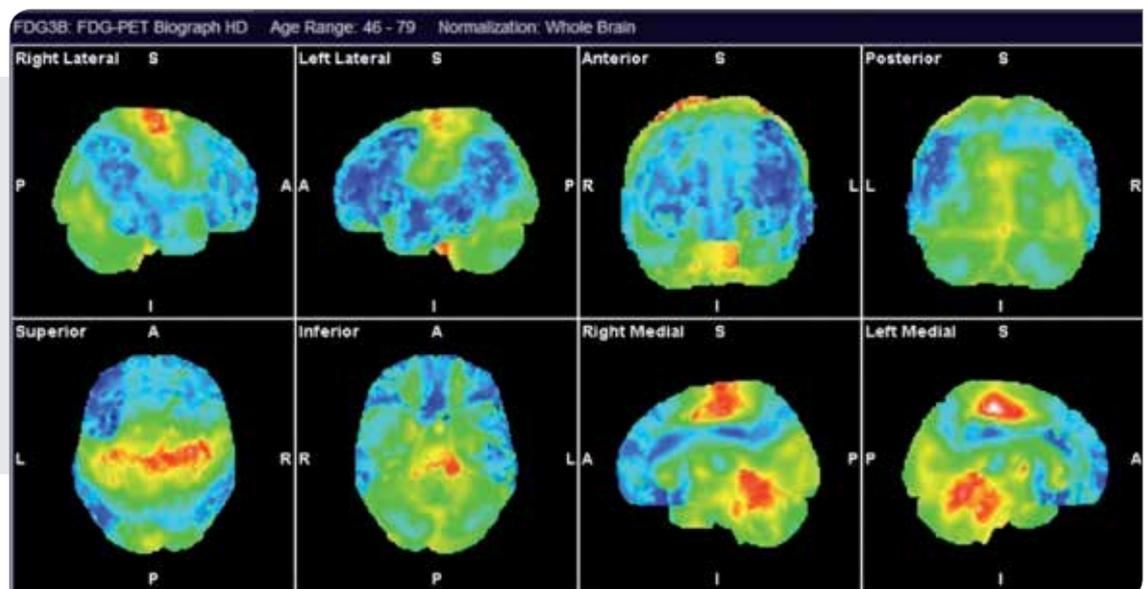
Concernant M.V., l'orientation diagnostique était rendue difficile par l'absence d'évaluation neuropsychologique. Une ponction lombaire était alors réalisée : l'analyse du LCS révélait une augmentation importante des protéines t-Tau (1042 pg/mL pour un seuil à 525 pg/mL) et P-Tau<sub>181</sub> (129,6 pg/mL pour un seuil à 73,0 pg/mL) et une nette diminution du peptide Aβ<sub>1-42</sub> (246,0 pg/mL pour un seuil à 615 pg/mL), combinaison caractéristique de la maladie d'Alzheimer. Le ratio Aβ<sub>1-42</sub>/Aβ<sub>1-40</sub>, égal à 5,7 % (seuil à 5,6 %), est subnormal et est donc peu

contributif dans ce cas, mais ce profil biochimique reste compatible avec une maladie d'Alzheimer. En effet, dans les publications sur la classification ATN, il n'y a pas de recommandations quant à l'utilisation préférentielle d'Aβ<sub>1-42</sub> ou du ratio Aβ<sub>1-42</sub>/Aβ<sub>1-40</sub> (2, 16). Cependant, plusieurs études ont montré la supériorité diagnostique du ratio Aβ<sub>1-42</sub>/Aβ<sub>1-40</sub> comparativement au dosage d'Aβ<sub>1-42</sub> seul notamment en diminuant la variabilité interindividuelle (liée aux forts ou faibles producteurs de peptides Aβ) et la variabilité préanalytique (15). Dans une étude multicentrique française il a été montré que le ratio Aβ<sub>1-42</sub>/Aβ<sub>1-40</sub>, utilisé en 2<sup>ème</sup> intention si Aβ<sub>1-42</sub> est normal avec des marqueurs t-Tau et P-Tau<sub>181</sub> augmentés, permet de mieux classer les patients que son utilisation en 1<sup>ère</sup> intention à la place d'Aβ<sub>1-42</sub> (13). La TEP cérébrale au 18 FDG (Figure 2) réalisée au décours et retrouvant des hypométabolismes focaux très évocateurs, confortera le diagnostic de maladie d'Alzheimer.

Concernant Mme P., début 2018, la patiente acceptait de participer à un protocole de recherche thérapeutique contre la maladie d'Alzheimer, dont les critères d'inclusion comprenaient la réalisation d'une ponction lombaire avec analyse des biomarqueurs de démence. Les résultats des dosages des protéines Tau et des peptides amyloïdes dans le LCR montraient uniquement une valeur subnormale de P-Tau<sub>181</sub> (65 pg/mL pour un seuil à 60 pg/mL). Ce profil n'est pas en faveur d'une maladie d'Alzheimer et va donc à l'encontre du diagnostic clinique initial. Cependant, il est compatible avec un diagnostic de dégénérescence fronto-temporale (DFT), démence pour laquelle on observe des concentrations de peptides Aβ<sub>1-42</sub> normales, associées à des concentrations de t-Tau et/ou de P-Tau<sub>181</sub> normales ou subnormales (18, 19). L'IRM cérébrale était alors recontrôlée et mettait en évidence une atrophie nouvellement apparue, marquée, des régions frontales et temporo-polaires (Figure 3). Une TEP cérébrale au 18 FDG (Figure 4) était réalisée, montrant un important

**Figure 2**  
TEP cérébrale au 18-FDG

On observe un net hypométabolisme (représenté en bleu) de l'ensemble des cortex associatifs frontaux et pariétaux ainsi qu'une atteinte du précunéus, très évocatrice d'une maladie d'Alzheimer.



hypométabolisme fronto-temporal, asymétrique aux dépens du côté gauche, compatible avec une pathologie neurodégénérative à type de DFT. Le diagnostic finalement retenu pour Mme P. était celui d'un variant mnésique d'une dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT) probable. Les DFT se distinguent des autres démences par un âge de début plus précoce (souvent avant 65 ans) et par la fréquence plus importante de causes génétiques (les mutations les plus fréquentes portant sur les gènes *GRN* et *C9ORF72*). Si l'interrogatoire oriente vers une forme familiale, un dosage de la progranuline dans le plasma peut être réalisé dans un premier temps, pour dépister une éventuelle mutation *PRGN* ; la concentration de la progranuline sera dans ce cas effondrée. Celle-ci devra être confirmée dans un second temps par la recherche de mutations du gène *GRN* après recueil du consentement éclairé du patient. Chez cette patiente, le dosage de la progranuline n'a pas montré de diminution (106 µg/L, N = [85-300 µg/L]) et il n'a pas été trouvé de mutation du gène *C9ORF72*. Le diagnostic et le sous-type histologique demanderont donc à être confirmés par la recherche d'autres mutations génétiques et/ou un examen neuropathologique.

#### IV - DISCUSSION

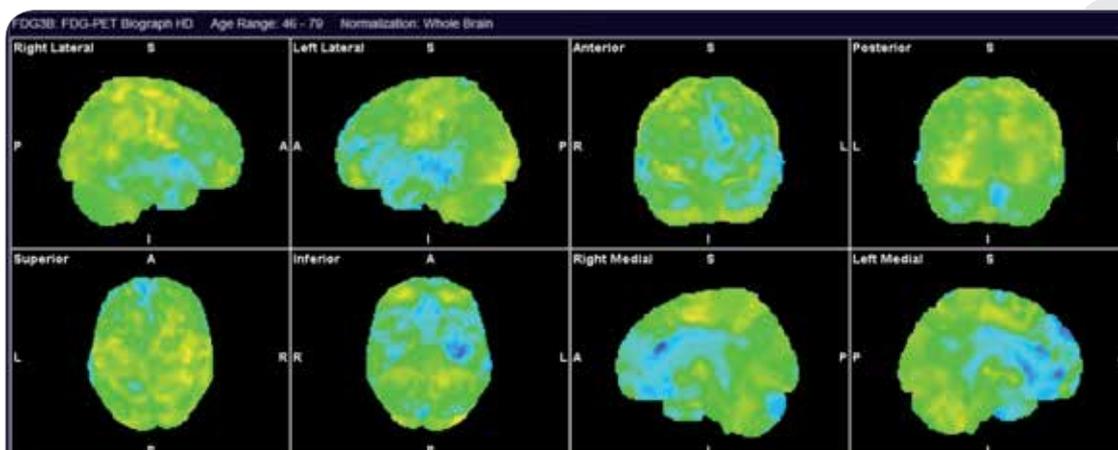
Ces deux cas cliniques montrent bien l'intérêt des biomarqueurs d'imagerie et du LCS comme aide au diagnostic positif ou différentiel de la maladie d'Alzheimer. Ils sont un élément du faisceau d'arguments qui conduit au diagnostic. En effet, dans le cas de M. V., la barrière de la langue rend difficile l'évaluation neuropsychologique et donc l'orientation diagnostique. La réalisation du dosage des biomarqueurs du LCS a permis, en lien avec l'imagerie et la clinique, de conforter le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Une difficulté dans la réalisation ou l'interprétation des tests neuropsychologiques peut également être retrouvée dans d'autres situations comme par exemple l'exogénose ou les maladies psychiatriques, et là aussi la réalisation des dosages des biomarqueurs du LCS peut venir en aide pour poser le diagnostic. Concernant Mme P., les résultats du dosage des

biomarqueurs du LCS ont permis aux cliniciens de s'orienter vers un diagnostic autre que celui de la maladie d'Alzheimer. En effet, trois biomarqueurs sur quatre étant en défaveur de la maladie d'Alzheimer, la fréquence du diagnostic de la maladie d'Alzheimer peut être évaluée à 25 % selon le score PLM (11). Ceci a conduit les médecins à réaliser des examens complémentaires permettant de poser le diagnostic de DFT, ici de présentation amnésique donc trompeuse. Les biomarqueurs peuvent ainsi être une aide pour considérer une hypothèse diagnostique alternative. L'apport des dosages des biomarqueurs dans le LCS pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer a été montré dans de nombreuses études, cependant, ils présentent quelques limites : un prélèvement du LCS qui est invasif, un manque de standardisation de leurs dosages et des performances qui restent insuffisantes pour le diagnostic différentiel avec les autres démences. La standardisation est nécessaire tant sur les plans pré-analytique, qu'analytique et même post-analytique. Sur le plan préanalytique, une harmonisation des tubes de prélèvements a été réalisée en France (17). Concernant la standardisation des techniques de dosages, seul le dosage du peptide amyloïde  $A\beta_{1-42}$  est standardisé (depuis 2019). Enfin, les commentaires d'interprétation des résultats nécessitent également d'être harmonisés. De nouvelles perspectives s'ouvrent, tant sur le plan des techniques de dosages



**Figure 3**  
IRM cérébrale,  
séquence  
pondérée T1

Coupe parasagittale gauche passant par le faisceau arqué. On note une atrophie à prédominance corticale des régions antérieures notamment frontales, un aspect de fonte du pôle temporal, avec une épargne des régions postérieures.



**Figure 4**  
TEP cérébrale  
au 18 FDG

L'examen montre un hypométabolisme antérieur, asymétrique aux dépens du côté gauche, intéressant les pôles temporaux, les régions temporales externes, frontales dorso-latérales, cingulaires antérieures et fronto-orbitaires. On notera l'épargne des précuné, en défaveur d'une maladie d'Alzheimer.

qui sont de plus en plus sensibles, que sur le plan du développement de nouveaux biomarqueurs. En effet, de nouvelles technologies plus sensibles voient le jour et permettent de doser des marqueurs tels qu' $A\beta_{1-42}$ ,  $A\beta_{1-40}$  et t-Tau dans le sang où les concentrations sont beaucoup plus faibles que dans le LCS. Les dosages sanguins, moins invasifs qu'une ponction lombaire, pourront donc être répétés : leur intérêt devra être évalué pour le dépistage des démences ainsi que pour l'évaluation de l'efficacité de nouveaux traitements. Enfin, le développement de nouveaux biomarqueurs est en cours de recherche : les chaînes légères des neurofilaments dans le plasma ou le LCS comme marqueur de neurodégénérescence pourraient aider au diagnostic différentiel des DFT et des maladies psychiatriques, l'alpha-synucléine dans le LCS au diagnostic différentiel des démences à corps de Lewy, et la *synaptosomal-associated protein 25* (SNAP - 25), la syntaxine-1 et la neurogranine dans le LCS comme marqueurs de dégénérescence synaptique.

## V - CONCLUSION

Devant un cas atypique de maladie d'Alzheimer, le dosage des biomarqueurs t-Tau, P-Tau<sub>181</sub>,  $A\beta_{1-42}$  et  $A\beta_{1-40}$  dans le LCS est recommandé par la HAS. Le profil biochimique typique d'une maladie d'Alzheimer est caractérisé par des concentrations de t-Tau et P-Tau<sub>181</sub> augmentées, associées à une concentration d' $A\beta_{1-42}$  diminuée par rapport aux sujets témoins. Les résultats des dosages de ces biomarqueurs dans le LCS doivent cependant être confrontés aux données cliniques et d'imagerie. ■

## DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

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

## RÉFÉRENCES

- (1) La maladie d'Alzheimer en chiffres [Internet], France Alzheimer, Disponible sur : [www.francealzheimer.org/maladie-dalzheimer-vos-questions-nos-reponses/maladie-dalzheimer-chiffres/](http://www.francealzheimer.org/maladie-dalzheimer-vos-questions-nos-reponses/maladie-dalzheimer-chiffres/)
- (2) JACK CR, BENNETT DA, BLENNOW K, CARRILLO MC, DUNN B, HAEBERLEIN SB *et al.*, NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease, *Alzheimers Dement*, 2018; 14(4):535-562
- (3) BUERGER K, EWERS M, PIRTILA T, ZINKOWSKI R, ALAFUZOFF I, TEIPEL SJ *et al.*, CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease, *Brain*, 2006; 129(Pt 11):3035-3041
- (4) TAPIOLA T, ALAFUZOFF I, HERUKKA SK, PARKKINEN L, HARTIKAINEN P, SOININEN H *et al.*, Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain, *Arch Neurol*, 2009; 66(3):382-389
- (5) MATTSSON N, SMITH R, STRANDBERG O, PALMQVIST S, SCHOLL M, INSEL PS *et al.*, Comparing <sup>18</sup>F-AV-1451 with CSF t-tau and p-tau for diagnosis of Alzheimer disease, *Neurology*, 2018; 90(5):e388-395
- (6) LA JOIE R, BEJANIN A, FAGAN AM, AYAKTA N, BAKER SL, BOURAKOVA V *et al.*, Associations between [<sup>18</sup>F]AV1451 tau PET and CSF measures of tau pathology in a clinical sample, *Neurology*, 2018; 90(4):e282-290
- (7) STROZYK D, BLENNOW K, WHITE LR, LAUNER LJ, CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study, *Neurology*, 2003; 60(4):652-656
- (8) KLUNK WE, ENGLER H, NORDBERG A, WANG Y, BLOMQVIST G, HOLT DP *et al.*, Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B, *Ann Neurol*, 2004; 55(3):306-319
- (9) GRIMMER T, RIEMENSCHNEIDER M, FORSTL H, HENRIKSEN G, KLUNK WE, MATHIS CA *et al.*, Beta amyloid in Alzheimer's disease: increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid, *Biol Psychiatry*, 2009; 65(11):927-934
- (10) BOMBOIS S, SCHRAEN S, SABLONNIERE B, BUEE L, PASQUIER F, Intérêt du dosage des biomarqueurs du LCR dans les démences dégénératives, *Pratique Neurologique - FMC*, 2011; 2(4):256-263
- (11) LEHMANN S, DUMURGIER J, SCHRAEN S, WALLON D, BLANC F, MAGNIN E *et al.*, A diagnostic scale for Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid biomarker profiles, *Alzheimers Res Ther*, 2014; 6(3):38
- (12) BLENNOW K, ZETTERBERG H, The Past and the Future of Alzheimer's Disease Fluid Biomarkers, *J Alzheimers Dis*, 2018; 62(3):1125-1140
- (13) DUMURGIER J, SCHRAEN S, GABELLE A, VERCRUYSE O, BOMBOIS S, LAPLANCHE JL *et al.*, Cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study, *Alzheimers Res Ther*, 2015; 7(1):30
- (14) MATTSSON N, LONNEBORG A, BOCCARDI M, BLENNOW K, HANSSON O, Clinical validity of cerebrospinal fluid  $A\beta_{42}$ , tau, and phospho-tau as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework, *Neurobiology of Aging*, 2017; 52:196-213
- (15) HANSSON O, LEHMANN S, OTTO M, ZETTERBERG H, LEWCZUK P, Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease, *Alzheimer's Research and Therapy*, 2019; 11:34
- (16) JACK CR, BENNETT DA, BLENNOW K, CARRILLO MC, FELDMAN HH, FRISONI GB *et al.*, A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers, *Neurology*, 2016; 87(5):539-547
- (17) LEHMANN S, SCHRAEN S, QUADRIO I, PAQUET C, BOMBOIS S, DELABY C *et al.*, Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis, *Alzheimers Dement*, 2014 Oct; 10 (5 Suppl):S390-S394.e2
- (18) SANCESARIO GM, BERNADINI S, How many biomarkers to discriminate neurodegenerative dementia? *Crit Rec Clin Lab Sci*, 2015; 52(6):314-26
- (19) NIIKADO M, CHREM-MENDEZ P, ITZCOVICH T, BARBIERI-KENNEDY M, CALANDRI I, MARTINETTO H *et al.*, Evaluation of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light chain as a routine biomarker in a memory clinic, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019; 74(4):442-445

Jérôme VIALRET\*, Sylvain LEHMANN\*, Christophe HIRTZ\*

# Apport de la spectrométrie de masse pour le diagnostic biochimique de la maladie d'Alzheimer

## RÉSUMÉ

Les immunodosages des peptides amyloïdes et de la protéine Tau dans le liquide cébrospinal permettent d'apporter des éléments déterminants en faveur du diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Des dosages de ces analytes en spectrométrie de masse (MS) ont été décrits récemment et se positionnent en premier lieu comme méthode de référence permettant une harmonisation des valeurs mesurées par les différentes troupes disponibles. L'intérêt de la MS est également de mesurer de façon très spécifique de nombreuses isoformes des analytes d'intérêt. Ceci ouvre des perspectives intéressantes d'amélioration des performances cliniques.

## MOTS-CLÉS

Spectrométrie de masse - Peptides amyloïdes - Protéines Tau - Liquide cébrospinal - Plasma - Maladie d'Alzheimer

## Contribution of mass spectrometry to the clinical chemistry diagnosis of Alzheimer's disease

## SUMMARY

Immunoassays of amyloid peptides and Tau protein in cerebrospinal fluid can provide crucial informations for the diagnosis of Alzheimer's disease. Mass spectrometry (MS) measurements of these analytes have recently been described and are primarily used as a reference method for harmonising the values measured by commercially available kits. The interest of MS is also to measure in a very specific way many isoforms of the analytes of interest. This opens up interesting prospects for improving clinical performances.

## KEYWORDS

Mass Spectrometry - Amyloid peptides - Tau proteins - Cerebrospinal fluid - Plasma - Alzheimer disease

\* Plateforme de Protéomique Clinique de Montpellier, Institut de médecine régénératrice et de biothérapie de Montpellier (IRMB), Hôpital St Eloi, 80 avenue Augustin Fliche – 34295 Montpellier – www.ppc-montpellier.com  
Pour correspondance : Sylvain LEHMANN – sylvain.lehmann@umontpellier.fr

## I - INTRODUCTION

Le diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer (MA) est obtenu *post mortem* par analyse histopathologique du cerveau mais une orientation diagnostique est possible par la combinaison de tests cognitifs, de techniques d'imagerie fonctionnelle [1] et morphologique et d'analyses biologiques [2]. Parmi ces dernières approches, les dosages des peptides amyloïdes ( $A\beta_{1-40}$  et  $A\beta_{1-42}$ ), de la protéine Tau (t-Tau) et de sa forme phosphorylée sur la thréonine 181 (P-Tau<sub>181</sub>) dans le Liquide Cébrospinal (LCS) permettent d'apporter sous la forme d'une échelle probabiliste des éléments en faveur du diagnostic de la MA [3]. L'index IATI défini par la formule :

$$A\beta_{1-42} (240 + 1,18 \times \text{Tau})$$

est considéré comme pathologique s'il est inférieur à 1. Cet indice présente une bonne sensibilité (supérieure à 90 %) mais une faible spécificité (environ 60 %). Associé avec la valeur de P-Tau<sub>181</sub> qui permet une meilleure spécificité (supérieure à 90 %), le diagnostic de routine permet de discriminer la maladie d'Alzheimer des autres démences grâce au dosage de ces biomarqueurs

[4]. Ces dosages existent depuis plus de dix ans et ont été mis en place initialement sous la forme de troupes diagnostiques ELISA CE-IVD par un petit nombre de fournisseurs.

Cependant, d'importants problèmes de reproductibilité des dosages des peptides amyloïdes et de variabilité pré-analytique ont été démontrés lors d'études inter-centres [5] et sont principalement dus à la nature des tubes de prélèvements [6].

L'utilisation de protocoles pré-analytiques standardisés (utilisation de tubes polypropylènes pour éviter l'adsorption non spécifique des peptides amyloïdes pour le prélèvement de LCS), l'automatisation des dosages sur divers analyseurs et le passage à des approches d'électro-chemi-luminescence ont permis d'améliorer significativement les performances et la reproductibilité des dosages du LCS. Un travail d'homogénéisation des valeurs d' $A\beta_{1-42}$  a été entrepris par des approches métrologiques reposant à la fois sur la création de matériaux de référence certifiés (CRM) [7] et de méthodes de référence en spectrométrie de masse (MS) [8].

En effet, la MS est l'approche de chimie analytique de choix pour une utilisation en clinique permettant une quantification absolue avec un minimum de biais analytiques [9]. Les méthodologies basées sur la MS permettant également de quantifier de multiples isoformes des marqueurs amyloïdes/Tau, elles représentent une approche de choix pour le futur diagnostic sanguin de la maladie d'Alzheimer.

## II - PRINCIPE GÉNÉRAL DE LA SPECTROMÉTRIE DE MASSE (MS)

La MS s'est révélée être un outil puissant permettant de confirmer la spécificité analytique des immunodosages ou même de représenter une alternative intéressante [10]. En effet, cette méthode analytique permet de cibler un peptide spécifique chargé sous forme d'ion provenant de la protéolyse trypsique de la protéine d'intérêt, dans un échantillon donné comme les fluides biologiques [11].

Globalement, deux modes d'analyses par MS sont aujourd'hui disponibles dans les laboratoires hospitaliers : les analyses LC-MS/MS ciblées de type MRM « *Multiple Reaction Monitoring* » par exemple, et les analyses de profilage de type MALDI-TOF.

### 1. LES ANALYSES LC-MS/MS

L'approche classique pour l'analyse de l'abondance des protéines/peptides dans des échantillons biologiques est basée sur la chromatographie liquide (LC) couplée à un spectromètre de masse [12]. Une partie de la protéomique clinique repose sur cette approche LC-MS/MS dans un mode de quantification appelé MRM [13]. Le principe général est de suivre certains ions spécifiques dits « protéotypiques » et des fragments provenant de ces ions connus sous le nom de « fragments de transition » (Figure 1.1). Il faut noter que cette technologie permet la quantification de nombreuses protéines dans un format multiplexe lors de la même analyse [14].

### 2. LES ANALYSES MALDI-TOF

L'analyse par MALDI-TOF, « *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight* », consiste à faire co-cristalliser les molécules d'intérêts avec une matrice chimique afin de favoriser leur ionisation grâce à l'action d'un laser (Figure 1.2). Le laser va permettre de désorber la matrice et l'échantillon, puis, grâce à un transfert de charges électriques, la molécule cible va se charger. La molécule chargée va alors être accélérée et passer à travers un analyseur TOF qui va mesurer son temps de vol qui va dépendre de son poids moléculaire et de sa charge. Cette analyse directe, plus rapide et plus simple à mettre en œuvre que la LC-MS/MS, conserve une bonne spécificité grâce à l'analyseur haute résolution qu'est le TOF.

## III - DOSAGE DES PEPTIDES AMYLOÏDES

### 1. MÉTHODE ET MATÉRIEL DE RÉFÉRENCE

Les peptides amyloïdes  $A\beta_{1-40}$  et  $A\beta_{1-42}$ , et plus particulièrement la forme  $A\beta_{1-42}$ , sont des marqueurs importants du diagnostic de la MA. Comme précédemment expliqué, la mesure de ce paramètre est associée à une grande variabilité

analytique ce qui a eu pour conséquence la mise en place d'une méthode de référence et d'un matériau de référence.

La méthode de référence est basée sur l'ajout d'un standard interne marqué ( $A\beta_{1-42}$  marqué  $^{15}N$  sur tous ces azotes) dans l'échantillon brut, suivi d'une préparation d'échantillon basée sur de la chromatographie de type *Solid Phase Extraction* (SPE) et une analyse LC-MS/MS [8] (Figure 1.1).

Le matériau de référence mis en place est constitué de LCS humain ayant une quantité connue de peptide  $A\beta_{1-42}$ . La commutabilité (i.e. la capacité à être dosé de manière équivalente avec des méthodes analytiques différentes) entre les méthodes de LC-MS/MS et les méthodes d'immunodosages a été démontré [7, 15]. Ce matériau de référence a permis une harmonisation des concentrations mesurées  $A\beta_{1-42}$  permettant d'envisager la détermination de seuils pathologiques communs. Des travaux sont en cours pour effectuer la même démarche avec  $A\beta_{1-40}$ .

### 2. DOSAGES MULTIPLEXES DES PEPTIDES AMYLOÏDES DANS LE LCS

La protéine précurseur des amyloïdes (APP) est clivée en de nombreux fragments (Figure 2) dont les peptides amyloïdes, qui peuvent eux-mêmes subir des modifications post-traductionnelles [16]. Grâce aux approches de MS, un bilan exhaustif et précis de la présence de ces fragments dans le LCS a pu être réalisé, permettant de mieux comprendre la complexité du métabolisme de l'APP qui génère une large variété de fragments qui pourraient aussi être impliqués dans la MA [17].

A l'heure actuelle, ces approches multiplexes innovantes par MS n'ont pas permis d'atteindre les niveaux de performance clinique des approches d'immunodétection et de l'utilisation combinée des dosages des peptides  $A\beta_{1-40}$ ,  $A\beta_{1-42}$  et du calcul de leur *ratio* [18].

### 3. DOSAGES DES PEPTIDES AMYLOÏDES DANS LE SANG

Le dosage des peptides amyloïdes dans le sang est un véritable défi analytique considérant qu'ils sont en faibles concentrations (de l'ordre de la dizaine de pg/L) dans une matrice sanguine très complexe. La pertinence clinique de ces dosages est également un défi lié à la présence d'une production périphérique des peptides amyloïdes [19] et à la faible corrélation observée entre les concentrations retrouvées dans le LCS ou dans le sang. Les études basées sur les immunodosages des peptides amyloïdes  $A\beta_{1-40}$  et  $A\beta_{1-42}$  dans le sang ont bien retrouvé un profil Alzheimer (baisse de  $A\beta_{1-42}$  ou du *ratio*  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ ) mais avec des chevauchements importants entre les groupes cliniques ne permettant pas d'utiliser ces dosages au niveau individuel [20].

Récemment, des méthodes de détection par LC-MS [21] ou en MALDI-TOF [22] et incluant des étapes d'immuno-précipitation en amont ont été développées pour la quantification des peptides amyloïdes dans le sang. Ces méthodes de MS

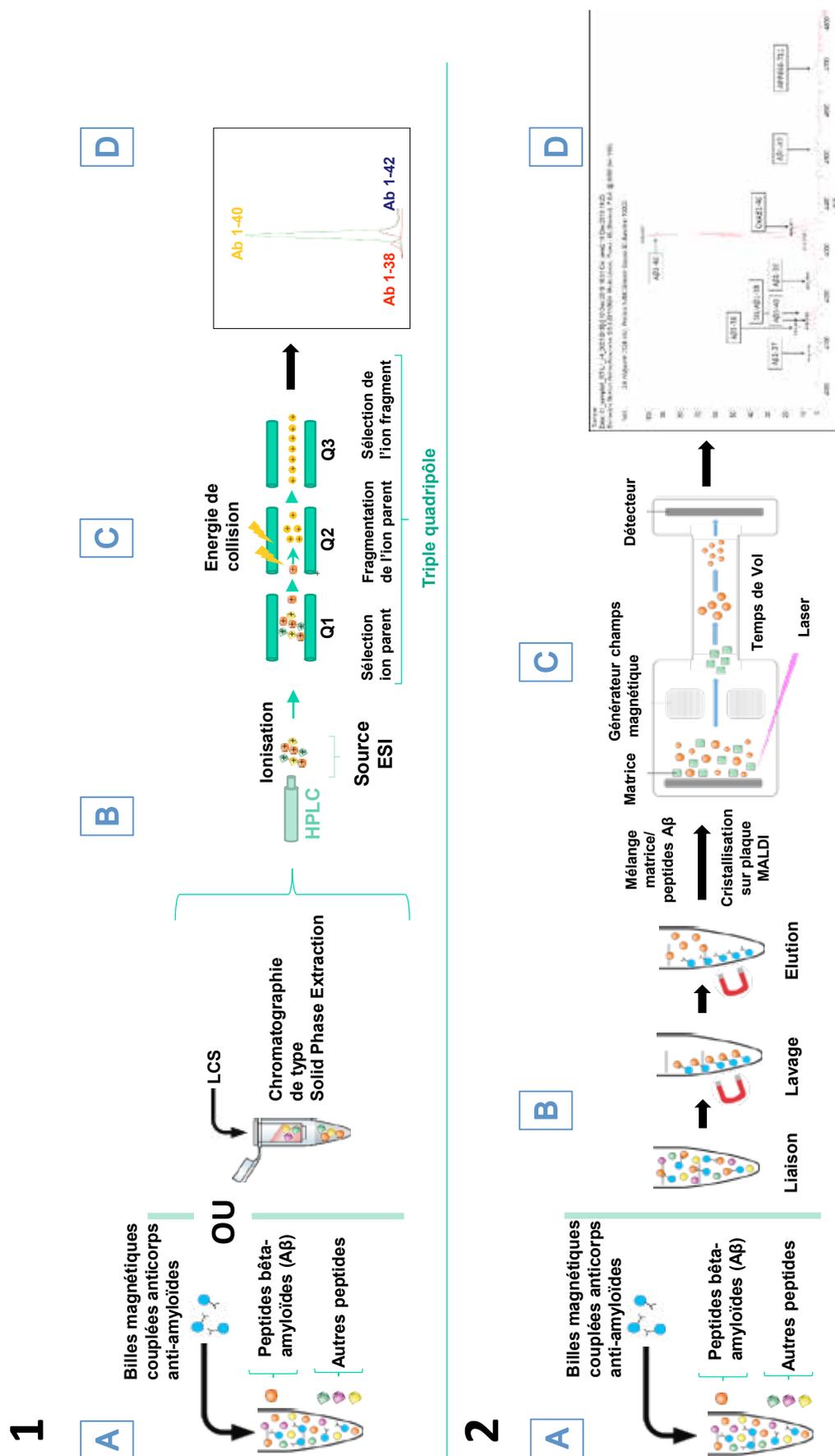


Figure 1

**Processus IP/SPE MS pour la quantification des peptides amyloïdes par analyse LC-MS/MS (1) et MALDI-TOF (2).**

**1) A :** Les échantillons de LCS sont préfractionnés par immunocapture des peptides amyloïdes ou par chromatographie en phase solide (SPE). **B :** Les peptides sont séparés avec une HPLC (Colonne C18) puis ionisés dans la source ESI du spectromètre de masse. **C :** Les peptides amyloïdes sont sélectionnés et isolés dans le premier quadrupôle (Q1), fragmentés dans le second quadrupôle (Q2) et un seul fragment spécifique du peptide amyloïde sélectionné en Q1 est isolé dans le troisième quadrupôle (Q3). Le signal obtenu est extrêmement spécifique, quantifiable et correspond à une transition dites « *Multiple Reaction Monitoring* » ou MRM.

**2) A :** Les échantillons de LCS sont préfractionnés par immunocapture des peptides amyloïdes puis, **B :** lavés et élués avant mélange avec la matrice chimique pour leurs co-cristallisation sur la plaque MALDI. **C :** Les échantillons sont alors désorbés de la plaque MALDI par l'action d'un laser et ionisés par transfert de charge. Les ions sont séparés selon leur rapport masse sur charge. **D :** L'analyse du spectre de masse des peptides amyloïdes permet leurs quantifications.

assurent une détection plus performante que les immunodosages qui, en fonction de la localisation de leur anticorps, détectent des peptides qui peuvent être modifiés ou clivés, rendant cette méthode moins précise. Les méthodes basées sur la MS sont en particulier bien corrélées ( $R2 > 0,8$ ) avec les résultats de tomographie à émission de positon (TEP) amyloïde [23].

Ceci laisse présager que la quantification en MS des amyloïdes sanguins puisse être utilisée dans les essais thérapeutiques pour sélectionner et suivre les patients. L'avenir nous dira si ces approches peuvent avoir également un rôle diagnostique, seul ou en combinaison avec la détection de la protéine Tau dans le sang.

## IV - DOSAGE DE LA PROTÉINE TAU

### 1. MÉTHODE ET MATÉRIEL DE RÉFÉRENCE

La quantification de Tau et de P-Tau<sub>181</sub> dans le LCS se fait en routine au moyen de méthodes

d'immuno-détection avec des approches similaires à celles reportées précédemment pour les A $\beta$ . Là aussi, la MS représente potentiellement une méthode de référence qui permettrait d'harmoniser les mesures cliniques entre les différentes trousse commerciales.

En 2014, a été publiée la première méthode de dosage ciblé (LC-MRM) de la protéine Tau par MS à partir d'une immunocapture de la protéine cible [10]. Une approche sans immunocapture a été publiée en 2015, comprenant une étape de précipitation acide des protéines suivie d'une étape de SPE avant analyse par LC-MRM [24].

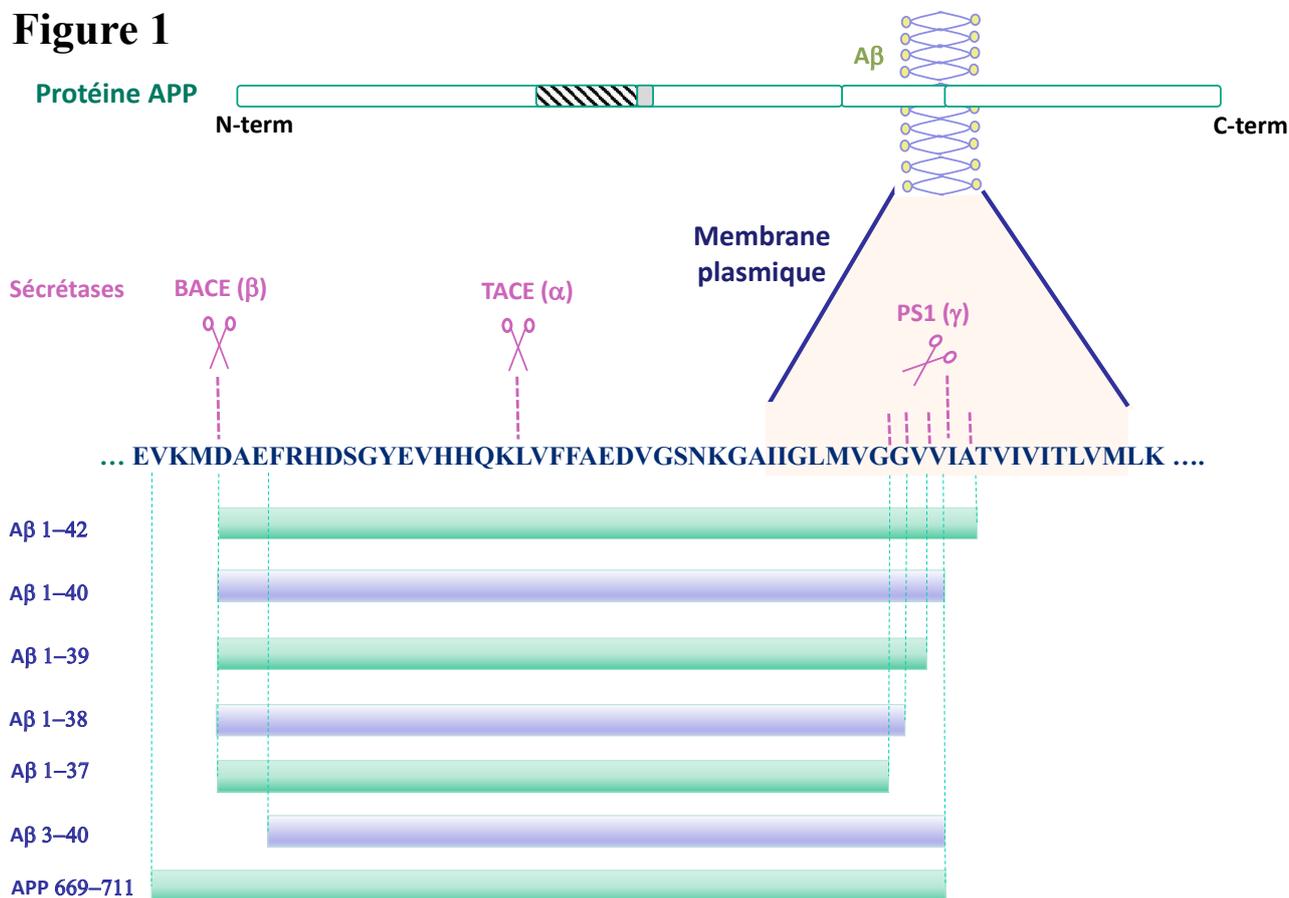
Il s'agit des premières étapes pour la mise en place d'une méthode de référence qui sera également utile pour l'établissement d'un matériel de référence (CRM) de la protéine Tau. D'ailleurs, l'obtention d'un CRM pour cette protéine qui est de taille importante (45 à 65 kDa) et qui fait l'objet de nombreuses modifications post-traductionnelles est un défi très important car contrairement aux A $\beta$ , il n'est pas possible de synthétiser une isoforme identique avec certitude à la forme endogène.

Figure 2

#### Représentation schématique des mécanismes de dégradation enzymatique du peptide APP

Les sites de clivage de l'APP par les sécrétases ( $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ) sont indiqués sur la séquence, ainsi que les mutations connues (rouge). La voie amyloïdogène (bleue) : le clivage de l'APP par une  $\beta$ -sécrétase, donne naissance aux fragments sAPP $\beta$  et  $\beta$ -CTF, lui-même clivé par une  $\gamma$ -sécrétase en 2 fragments : AICD et A $\beta$  (40 ou 42 acides aminés), neurotoxiques. La voie non amyloïdogène (rose) : le clivage de l'APP par une  $\alpha$ -sécrétase, donne un fragment sAPP $\alpha$  (dont les rôles cellulaires pourraient inclure la neuroprotection) et un fragment  $\alpha$ -CTF, clivé à son tour par une  $\gamma$ -sécrétase en 2 fragments : AICD et P83.

Figure 1



## 2. DOSAGES DES MULTIPLES ISOFORMES DE LA PROTÉINE TAU

Il a été démontré que la protéine Tau est présente sous différentes isoformes, qui incluent de nombreuses modifications post-traductionnelles sur leurs séquences [25]. Seule la MS peut permettre de caractériser ces différentes formes.

En 2018, une méthode en MS à partir de LCS a été décrite pour le dosage de 18 peptides de la protéine Tau dont 5 présents spécifiquement sur la séquence couvrant les isoformes 0, 1 ou 2N et 3 ou 4R [26]. En 2019, une approche dédiée pour le dosage de la protéines Tau phosphorylée a permis de quantifier 9 peptides phosphorylés différents dont un qui semble très prometteur (P-Tau<sub>217</sub>) [27] pour le diagnostic de la MA. Par ailleurs, une méthode de MS basée sur plusieurs immunocaptures de la protéine Tau dans le LCS a été développée et a réussi le tour de force de détecter 158 isoformes de la protéine Tau [28]. Ces travaux sur la quantification des isoformes de la protéine Tau par MS ont permis d'améliorer la compréhension de la physiopathologie des tauopathies.

Ces approches basées sur la MS sont technologiquement très lourdes et elles sont pour l'instant limitées au LCS. Il reste à démontrer leur intérêt diagnostique dans des études cliniques plus large et sur des prélèvements de routine clinique.

## V - PHÉNOTYPAGE APOE

Le gène APOE est un facteur de risque de développer une maladie d'Alzheimer. 3 allèles peuvent être exprimés : E2, E3 et E4. L'isoforme ApoE4 représente le principal facteur de susceptibilité génétique de la maladie d'Alzheimer [29], multipliant le risque par 4-5 avec un allèle et par 10-15 avec deux allèles. La détermination du statut ApoE est donc très important afin d'estimer le risque de développer une maladie d'Alzheimer et d'améliorer les performances des biomarqueurs et des approches thérapeutiques [30].

La méthode de référence de détermination du statut ApoE est génétique (séquençage). Il est cependant intéressant de réaliser une analyse phénotypique

basée sur la détection des isoformes protéiques E2, E3 et E4, qui diffèrent au niveau de deux aminoacides spécifiques en position 112 (C ou R) et 158 (R ou C). Cette approche est intéressante en l'absence de matériel génétique disponible ou pour des raisons d'autorisation éthique. Dans ce cadre, des méthodes d'immuno-détection et d'iso-électrofocalisation des isoformes d'ApoE existent mais elles sont surpassées par la MS en terme de précision et de certitude [31]. En effet, sur un très petit volume d'échantillon (de l'ordre de quelques microlitres) et en utilisant une préparation d'échantillon assez simple, il est possible d'obtenir par la MS des résultats comparables à ceux obtenus par la méthode de référence, le génotypage.

## VI - CONCLUSION

Les biomarqueurs des fluides biologiques ont une place grandissante dans l'évaluation des risques, le diagnostic et le suivi de la MA. Des trousse CE-IVD pour les immunodosages classiques des peptides amyloïdes et de la protéine Tau dans le LCS sont maintenant disponibles. Les dosages en MS de ces analytes ont été décrits récemment et se positionnent en premier lieu comme une méthode de référence permettant une harmonisation des valeurs mesurées par les différentes trousse disponibles. L'intérêt de la MS est également de mesurer de façon très spécifique de nombreuses isoformes des analytes d'intérêt (A $\beta$ , Tau, ApoE). Ceci ouvre des perspectives intéressantes pour l'amélioration des performances cliniques de ces dosages, comme cela a été démontré pour la recherche des A $\beta$  sanguins. Il est également possible d'envisager des mesures multiplexes en MS ciblant de nombreux analytes. Ceci permettrait d'élargir le périmètre clinique à d'autres maladies neurodégénératives grâce à des biomarqueurs additionnels tels que les neurofilaments [32]. ■

## DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

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

## RÉFÉRENCES

- (1) DUBOIS B *et al.*, Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria, *Lancet Neurol*, 2014; 13(6):614-29
- (2) PERRIN RJ, FAGAN AM, Holtzman DM, Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease, *Nature*, 2009; 461(7266):916-22
- (3) LEHMANN S *et al.*, Relevance of A $\beta$ 42/40 Ratio for Detection of Alzheimer Disease Pathology in Clinical Routine: The PLMR Scale, *Front Aging Neurosci*, 2018; 10:138
- (4) GABELLE A, GENY C, TOUCHON J, LEHMANN S, Les corrélats neuronaux de l'acquisition et de la consolidation dans la maladie d'Alzheimer et l'altération cognitive légère, *EMC*, 2009; 165(1051):68-69
- (5) Dumurgier J *et al.*, Intersite variability of CSF Alzheimer's disease biomarkers in clinical setting, *Alzheimers Dement*, 2013; 9(4):406-13
- (6) DEL CAMPO M *et al.*, Recommendations to standardize preanalytical confounding factors in Alzheimer's and Parkinson's disease cerebrospinal fluid biomarkers: an update, *Biomark Med*, 2012; 6(4):419-30
- (7) ANDREASSON U *et al.*, Commutability of the certified reference materials for the standardization of beta-amyloid 1-42 assay in human cerebrospinal fluid: lessons for tau and beta-amyloid 1-40 measurements, *Clin Chem Lab Med*, 2018; 56(12):2058-2066

- (8) LEINENBACH A *et al.*, Mass spectrometry-based candidate reference measurement procedure for quantification of amyloid-beta in cerebrospinal fluid, *Clin Chem*, 2014; 60(7):987-94
- (9) GREAVES RF, Recent Advances in the Clinical Application of Mass Spectrometry, *EJIFCC*, 2016; 27(4):264-271
- (10) McAVOY T *et al.*, Quantification of tau in cerebrospinal fluid by immunoaffinity enrichment and tandem mass spectrometry, *Clin Chem*, 2014; 60(4):683-9
- (11) PITT JJ, Principles and applications of liquid chromatography-mass spectrometry in clinical biochemistry, *Clin Biochem Rev*, 2009; 30(1):19-34
- (12) LEHMANN S *et al.*, Quantitative Clinical Chemistry Proteomics (qCCP) using mass spectrometry: general characteristics and application, *Clin Chem Lab Med*, 2013; 51(5):919-35
- (13) HEUDI O *et al.*, Towards absolute quantification of therapeutic monoclonal antibody in serum by LC-MS/MS using isotope-labeled antibody standard and protein cleavage isotope dilution mass spectrometry, *Anal Chem*, 2008; 80(11):4200-7
- (14) KUZYK MA *et al.*, Multiple reaction monitoring-based, multiplexed, absolute quantitation of 45 proteins in human plasma, *Mol Cell Proteomics*, 2009; 8(8):1860-77
- (15) KUHLMANN J *et al.*, CSF A $\beta$ 1-42 - an excellent but complicated Alzheimer's biomarker - a route to standardisation, *Clin Chim Acta*, 2017; 467:27-33
- (16) Bros P *et al.*, Quantitative detection of amyloid-beta peptides by mass spectrometry: state of the art and clinical applications, *Clin Chem Lab Med*, 2015; 53(10):1483-93
- (17) GELFANOVA V *et al.*, Quantitative analysis of amyloid-beta peptides in cerebrospinal fluid using immunoprecipitation and MALDI-Tof mass spectrometry, *Brief Funct Genomic Proteomic*, 2007; 6(2):149-58
- (18) HANSSON O *et al.*, Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid beta (A $\beta$ ) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease, *Alzheimers Res Ther*, 2019; 11(1):34
- (19) ROHER AE *et al.*, Amyloid beta peptides in human plasma and tissues and their significance for Alzheimer's disease, *Alzheimers Dement*, 2009; 5(1):18-29
- (20) HANON O *et al.*, Plasma amyloid levels within the Alzheimer's process and correlations with central biomarkers, *Alzheimer's & Dementia*, 2018; 14(7):858-868
- (21) OVOD V *et al.*, Amyloid beta concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis, *Alzheimers Dement*, 2017; 13(8):841-849
- (22) NAKAMURA A *et al.*, High performance plasma amyloid-beta biomarkers for Alzheimer's disease, *Nature*, 2018; 554(7691):249-254
- (23) SCHINDLER SE *et al.*, High-precision plasma beta-amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis, *Neurology*, 2019; 93(17):e1647-e1659
- (24) BROS P *et al.*, Antibody-free quantification of seven tau peptides in human CSF using targeted mass spectrometry, *Front Neurosci*, 2015; 9:302
- (25) MARTIN L, LATYPOVA X, TERRO F, Post-translational modifications of tau protein: implications for Alzheimer's disease, *Neurochem Int*, 2011; 58(4):458-71
- (26) BARTHELEMY NR *et al.*, Tau Protein Quantification in Human Cerebrospinal Fluid by Targeted Mass Spectrometry at High Sequence Coverage Provides Insights into Its Primary Structure Heterogeneity, *J Proteome Res*, 2016; 15(2):667-76
- (27) BARTHELEMY NR *et al.*, Tau Phosphorylation Rates Measured by Mass Spectrometry Differ in the Intracellular Brain vs. Extracellular Cerebrospinal Fluid Compartments and Are Differentially Affected by Alzheimer's Disease, *Front Aging Neurosci*, 2019; 11:121
- (28) CICOGNOLA C *et al.*, Novel tau fragments in cerebrospinal fluid: relation to tangle pathology and cognitive decline in Alzheimer's disease, *Acta Neuropathol*, 2019; 137(2):279-296
- (29) SAUNDERS AM *et al.*, Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease, *Neurology*, 1993; 43(8):1467-72
- (30) SCHINDLER SE *et al.*, High-precision plasma beta-amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis, *Neurology*, 2019; 93(17):e1647-e1659
- (31) HIRTZ C *et al.*, Development of new quantitative mass spectrometry and semi-automatic isofocusing methods for the determination of Apolipoprotein E typing, *Clin Chim Acta*, 2016; 454:33-8
- (32) DELABY C *et al.*, Differential levels of Neurofilament Light protein in cerebrospinal fluid in patients with a wide range of neurodegenerative disorders, *Sci Rep*, 2020; 10(1):9161

ANALYSEUR

## Analyseur de sang portable aux résultats en temps réel

**A**bbott lance en France son nouveau système i-STAT Alinity, une solution de biologie délocalisée marquée CE. L'analyseur de sang portable dispose d'un large panel de tests d'urgence sur un automate unique, réalisable à partir du prélèvement de deux à trois gouttes de sang. Offrant des résultats en 2 à 10 minutes, i-STAT Alinity fournit aux professionnels de santé les informations dont ils ont besoin pour prendre des décisions médicales rapides et adaptées tout en restant en contact direct et immédiat avec le patient. Ses fonctionnalités de connectivité avancées permettent d'effectuer des tests de biologie médicale délocalisés en tout lieu.



« En tant que leader mondial des tests point of care, i-STAT Alinity s'appuie sur l'héritage d'Abbott pour aider les professionnels de santé à prodiguer des soins quand et où ils sont nécessaires », a déclaré Eric Shroff, vice-président Point of Care Diagnostics, Abbott.

Abbott a développé ce système pour être un outil d'aide au diagnostic intuitif avec une amélioration de la simplicité d'utilisation. Les fonctionnalités brevetées incluent :

- Gestion de la formation, de l'habilitation et du maintien des compétences à distance pour faciliter l'accréditation selon les normes applicables à la biologie délocalisée
- Fonctions avancées de contrôle qualité conçues pour la sécurité du patient
- Connectivité wifi ou câblée afin de gérer et d'intégrer les données de diagnostic au sein du système d'information hospitalier
- Un grand écran tactile en couleurs avec guidage graphique et didactique ainsi que des notifications sonores et lumineuses pour alerter les cliniciens en cas de valeurs critiques
- Une conception ergonomique avec une prise en main facile, confortable et sécurisée
- Matériaux résistants pour éviter les dommages liés aux chutes.

Le dispositif a été conçu par et pour les utilisateurs. « Il nous a paru important de consacrer du temps à travailler avec des médecins, infirmiers, directeurs de laboratoire, et d'autres clients du monde entier pour bien évaluer leurs attentes. Nous les avons interrogés sur leurs difficultés et leurs besoins en matière de tests, » a déclaré Matt Battes, vice-président recherche et développement, Point of Care Diagnostics, Abbott.

Abbott Point of Care – 12 rue de la Couture – BP 50203 94518 Rungis Cedex – Tél. : +33 (0)1 45 60 25 50  
 Fax : +33 (0)1 46 86 85 46  
 Contact : laetitia.crouch@abbott.com  
[www.abbottpointofcare.com](http://www.abbottpointofcare.com)

ANATOMO-PATHOLOGIE

## Diagnostic MSI dans les tumeurs solides



**P**romega Corporation a reçu le marquage CE de l'OncoMate™ MSI Dx Analysis System (OncoMate™ MSI) comme nouveau dispositif médical de diagnostic *in vitro* en Europe. Ce test de référence basé sur la PCR détermine le statut d'instabilité microsatellitaire (MSI) dans les tumeurs solides.

Les recommandations européennes préconisent le test MSI pour évaluer la déficience de la fonction de réparation de l'ADN (*mismatch-repair* ou MMR) des tumeurs solides pour un éventail de cancers, incluant le cancer colorectal et le cancer de l'endomètre, de façon à réduire la morbidité et la mortalité. Selon Richard Hamelin, Ph.D., ex-Directeur de Recherche à l'INSERM, « les données montrent qu'OncoMate™ MSI délivre aux cliniciens une information moléculaire sur MSI qui est complémentaire de l'analyse standard par immunohistochimie et peut être utilisée en tant que biomarqueur indépendant pour prédire une réponse aux immunothérapies contre le cancer. »

La perte de fonction d'une protéine du système de réparation de l'ADN (MMR) donne naissance à des cellules tumorales à ADN MSI. Tester MSI est une première étape primordiale dans la caractérisation moléculaire liée à la perte de fonction MMR, incluant les cancers relatifs au syndrome de Lynch. Une étude dirigée par Richard Hamelin montre une accumulation de preuves suggérant qu'un statut MSI-High identifie un sous-groupe de cancers colorectaux ayant des propriétés biologiques et cliniques particulières, renforçant l'importance de marqueurs simples et précis pour sa détection. L'utilisation d'un système de PCR pentaplex permet une évaluation précise au niveau de l'ADN du statut MSI de la tumeur avec de fortes sensibilité et spécificité et avec un temps de réalisation court. La technologie MSI de Promega représente un des principaux tests de référence pour la détermination du statut MSI dans les laboratoires de recherche et a obtenu le statut d'innovation et une revue prioritaire auprès de l'Administration Nationale des Produits Médicaux (National Medical Products Administration ou NMPA) en Chine. Elle a été extensivement utilisée en recherche clinique pendant plus de 15 ans et supportée par plus de 140 publications révisées par comité de lecture.

Promega – Parc d'Activités des Verrières  
 24, Chemin des Verrières – 69260 Charbonnières-les-Bains  
 Tél. : +33 (0)4 37 22 50 00 – Fax : +33 (0)4 37 22 50 10  
[www.promega.com/OncoMateCEIVD](http://www.promega.com/OncoMateCEIVD)

## Ajout des tests de TP / INR en POC



La société Nova Biomedical a annoncé l'ajout des tests TP / INR sur l'analyseur Allegro, un analyseur de sang capillaire pour les tests en Point-Of-Care (POC). Désormais doté de la capacité de tester les troubles de la coagulation et de surveiller l'efficacité des traitements anticoagulants, l'analyseur et son lecteur StatStrip-A rendent les résultats de 18 analyses pour aider les cliniciens dans leurs prises de décisions et les ajustements thérapeutiques. L'Allegro et son nouveau test TP / INR sont maintenant disponibles dans les pays réglementés par le marquage CE.

## Lactate, hémoglobine et hématocrite en POC



Nova Biomedical a lancé deux nouveaux lecteurs, StatStrip et StatStrip Xpress2 Lactate, Hémoglobine et Hématocrite dans tous les pays réglementés par la norme CE. Ces deux analyseurs fournissent des résultats pour le lactate en seulement 13 secondes, à partir d'un échantillon de sang capillaire de 0,6 microlitre, et les résultats pour l'hémoglobine et l'hématocrite en 40 secondes, à partir d'un échantillon de sang capillaire de 1,6 microlitre.

Nova Biomedical – Parc Technopolis, Bât Sigma  
3 avenue du Canada – 91940 Les Ulis Courtabœuf  
Tél. : +33 (0)1 64 86 11 74 – Fax : +33 (0)1 64 46 24 03  
Email: fr-info@novabio.com – www.novabio.us/fr/

## Un réactif DDi par immunoturbidimétrie

La société HORIBA Medical poursuit le développement de sa gamme en hémostase avec le nouveau réactif Yumizen G DDi par méthode immunoturbidimétrique.

Le réactif est prévu pour être utilisé dans le diagnostic d'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse (MTE), de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et le suivi des patients atteints de la COVID-19.

Dans le cadre du diagnostic d'exclusion de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), le seuil est de 0,5 µg FEU/mL. La valeur prédictive négative du réactif Yumizen G DDi est de 99 %.

Les laboratoires de biologie médicale ont des exigences à la fois de qualité et de délai de rendu de résultats de plus en plus élevées. Pour répondre à leurs attentes, la société basée à Montpellier propose une formulation 100 % liquide afin de limiter les interventions manuelles et de permettre d'atteindre des performances de reproductibilité et de répétabilité en adéquation avec les recommandations les plus exigeantes.

Le réactif Yumizen G DDi est prêt à l'emploi, sa disponibilité est immédiate et la stabilité à bord des automates

est de deux semaines. De façon à préserver les échantillons, le volume de prélèvement est de seulement 10 µlitres. Ce réactif offre des résultats du test D-Dimères en moins de 5 minutes.

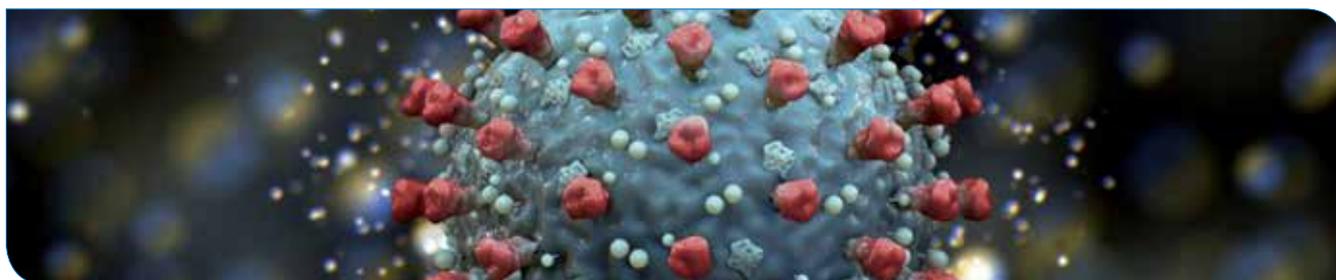
Pour s'adapter à tous les types d'activités, laboratoires d'urgence, laboratoires satellites et plateaux de routine, HORIBA Medical propose le test D-Dimères sur 5 instruments de la gamme Yumizen G, les semi-automates Yumizen G200/G400 et les automates Yumizen G800/G1500/G1550.

Avec ce nouveau kit, HORIBA Medical propose une gamme de réactifs de routine PT, aPTT, D-Dimères prêts à l'emploi en conditionnement liquide.



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

## La réponse de DiaSorin à la pandémie de Covid-19



**L**a période que nous venons de traverser a été extrêmement éprouvante.

Nous tous, acteurs de la santé, avons su faire preuve d'engagement et d'agilité. Pendant que vous assuriez de manière exemplaire votre mission auprès des patients, toute l'équipe DiaSorin France est restée mobilisée en télétravail. En Italie et aux Etats-Unis, nos équipes R&D, production et logistique ont travaillé 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 pour non seulement assurer la continuité d'approvisionnement, mais également travailler sur le développement et le déploiement de solutions diagnostiques pour le dépistage du nouveau SARS CoV-2.



Notre kit **Simplexa™ Covid-19 Direct** a obtenu le marquage CE le 20 mars 2020 et sa validation par le CNR le 8 mai 2020.

Il s'agit d'un test PCR en temps réel qui permet de rendre un diagnostic unitaire en ur-

gence au sein d'un laboratoire d'analyses médicales. Nous avons été en mesure de le proposer à tous nos utilisateurs déjà équipés d'un LIAISON® MDX en France et nous continuons de le déployer sur le territoire.

En parallèle, nous développons une solution pour le diagnostic différentiel de la grippe et du covid-19 en prévision de l'hiver prochain : le kit grippe/VRS de 2<sup>ème</sup> génération pourra être lancé en même temps que le test Covid-19 et les résultats seront disponibles en 80 minutes directement depuis le prélèvement.

Ces tests viennent compléter le menu déjà disponible (HSV, VZV, Bordetella, *C.difficile*, CMV congénital, Strepto B).

Du côté de la sérologie, notre kit **LIAISON® SARS CoV-2 S1/S2 IgG** a été marqué CE le 17 avril 2020 et validé par le CNR début juillet, au moment même où nous sortons notre kit **LIAISON® SARS CoV-2 IgM**. Les deux réactifs sont disponibles sur notre automate de chimiluminescence LIAISON® XL, et fournissent un résultat pour chaque isotype en 35 minutes.

Dans le cadre de la procédure de marquage CE, nos 2 tests ont été évalués selon un cahier des charges strictes sur plus



de 1400 échantillons à chaque fois ; **les performances de sensibilité et de spécificité reportées répondent aux exigences de la HAS** (spécificité diagnostique  $\geq 98\%$  et sensibilité diagnostique  $\geq 90\%$  à J7 après l'apparition des symptômes pour les IgM et à J14 pour les IgG).

En complément, nous avons effectué une étude de corrélation de notre test IgG quantitatif avec un test de neutralisation par réduction des plages de lyse, qui permet d'identifier les anticorps neutralisants, responsables de l'immunité protectrice. Nous avons observés une corrélation de 94 %.

Maintenant, nous avons repris un mode de fonctionnement normal, et nous tenions à vous le dire : nous sommes heureux de vous retrouver !

Ensemble, dans le respect des gestes barrières, restons mobilisés pour la lutte contre le Covid-19. ■



The Diagnostic Specialist

• Contact DiaSorin SA – [marketing.france@diasorin.it](mailto:marketing.france@diasorin.it)  
[www.diasorin.com](http://www.diasorin.com)

## ANALYSES

## L'arthrite septique dépistée en 15 minutes

**D**iafir, qui a déjà lancé un test non invasif basé sur la signature métabolique de la NASH, à partir d'une simple goutte de sérum, lance cette fois en Europe le Synofast™. L'arthrite septique est une urgence médicale et chirurgicale associée à un taux de mortalité et de morbidité important. Il est donc essentiel de différencier rapidement une origine infectieuse d'une origine non infectieuse afin d'améliorer le pronostic. Aujourd'hui, les résultats des cultures de liquide synovial, l'outil de diagnostic de référence, ne sont obtenus qu'après plusieurs jours, ce qui retarde la décision clinique. Par conséquent, en cas d'arthrite aiguë, il est nécessaire de disposer d'une méthode rapide, simple et fiable pour prendre la décision thérapeutique appropriée.

Synofast™ permet un processus de dépistage rapide, en utilisant la plateforme brevetée de spectroscopie dans l'infrarouge moyen SPID™ combinée à un algorithme d'apprentissage machine propriétaire, pour une détection qualitative du risque d'arthrite septique à partir du liquide synovial en 15 minutes.

Contrairement aux pratiques de routine actuelles, le test ne nécessite pas de culture de l'échantillon, ce qui apporte à la fois des avantages au niveau du processus de laboratoire, en réduisant considérablement le besoin de cultures, et des avantages cliniques, en fournissant des informations précoces et pertinentes sur le plan clinique. Les résultats rapides et complets du test permettent de prendre des décisions de prise en charge des patients en temps utile et sur la base de données probantes, ce qui contribue à améliorer les processus de soins de santé.

Jérôme Bernard, directeur général des soins de santé chez Diafir, a déclaré « nous travaillons depuis trois ans au développement de Synofast™. Nous sommes très heureux d'avoir l'opportunité de construire une société de diagnostic avec notre technologie de rupture et de lancer Synofast™ en Europe ».

**Diafir – Parc Lorans, 26J – Avenue Chardonnet - 35000 Rennes**  
Tél. : +33 (0)2 99 67 15 41 – [info@diafir.com](mailto:info@diafir.com) – [www.diafir.com](http://www.diafir.com)

## Test en POC pour la dysfonction endothéliale

**L**a société de diagnostic SpingoTec sort son sphingotest® IB10 bio-ADM®, un test au point de soin marqué CE-IVD pour déterminer quantitativement les niveaux sanguins d'adrénomédulline bioactive (bio-ADM®). Ces niveaux sanguins reflètent en temps réel l'état fonctionnel de l'endothélium, la couche cellulaire interne des vaisseaux sanguins. Le test est disponible sur la plate-forme de soins rapides Nexus IB10 de la société, qui utilise des échantillons de sang entier sans aucun prétraitement, nécessite moins de trois minutes de temps de manipulation et fournit des résultats au bout de 20 minutes. Le Nexus IB10 peut être déployé avec souplesse dans les laboratoires ou dans des environnements proches des patients, tels que les unités de soins intensifs (USI) et les services d'urgence. Dans de nombreuses études portant sur plus de 22 000 patients admis dans les unités de soins intensifs et les urgences, il a été démontré que le bio-ADM® permet de prédire les distorsions de l'endothélium. Il a été démontré également que la défaillance de la fonction endothéliale précède l'œdème et

la chute de pression sanguine qui met la vie en danger et qui provoque un choc et une défaillance de plusieurs organes, par exemple chez les patients atteints de septicémie dans les unités de soins intensifs et les services d'urgence. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, les taux sanguins de bio-ADM® reflètent de manière fiable et objective la congestion des tissus et la congestion résiduelle. Des données récentes montrent que des niveaux sanguins élevés de ce biomarqueur fonctionnel permettent également d'identifier les patients de la population générale des USI qui ont besoin d'interventions thérapeutiques immédiates pour leur sauver la vie. Chez les patients de l'USI atteints de COVID-19 grave, la dysfonction endothéliale a été identifiée comme jouant un rôle crucial dans la progression de la maladie, ce qui justifie la surveillance du bio-ADM® pour guider la thérapie stabilisant l'endothélium (6).

**SpingoTec – <https://sphingotec.com>**

## MATERIEL DE LABORATOIRE

## Transport à haute traçabilité

**C**haque année en France, 130 millions de bilans sont analysés dont seulement 40 % sont prélevés au sein des laboratoires ; dans 60 % des cas, le prélèvement est effectué au domicile des patients par les infirmiers libéraux.

Or, 80 % des erreurs d'analyses médicales proviennent de la phase pré-analytique. Une grande majorité est due à la corruption des échantillons par un choc thermique ou à une durée d'acheminement trop longue. Malgré l'importance de leur travail dans le flux du laboratoire, les infirmiers libéraux sont faiblement équipés pour contrôler voire maîtriser les conditions de transport des échantillons biologiques.

Filolab propose une solution complète de traçabilité des échantillons médicaux. Dès le prélèvement, elle permet le suivi de tous les intervenants logistiques, de la chronologie de chaque évé-

ment. La start-up propose, à ce jour, la seule solution pré-analytique intégrant le paramètre température pour chaque échantillon biologique. L'intégralité

des informations collectées est mise à disposition de tous les acteurs de la chaîne logistique. Cette transparence permet d'améliorer la confiance entre les professionnels libéraux et les fédérations dans la résolution des anomalies révélées. L'amélioration de la qualité bénéficie pleinement aux patients.

**Filolab – 81 Rue des Martyrs – 59113 Seclin**  
Email : [contact@filolab.eu](mailto:contact@filolab.eu) – <https://filolab.eu>



## Un colorateur de lames/cyto centrifugeuses

Fabriqué par ELITEchGroup Inc., le colorateur de lames/cyto centrifugeuse Aerospray® Cytology automatise la préparation et la coloration des échantillons de cytologie en milieu liquide pour faciliter l'examen d'un large éventail de types cellulaires à l'aide des techniques de coloration de Papanicolaou. Il vient compléter la gamme actuelle de colorateurs destinés aux colorations de microbiologie (Gram, BK) et d'hématologie.



Il offre des capacités de coloration régressive (coloration de Harris) et progressive (coloration de Gill) programmables qui peuvent être stockées en mémoire pour répondre aux besoins et préférences de chaque utilisateur.

L'instrument standardise la coloration entre les laboratoires, propose des fonctions intégrées de contrôle qualité, nécessite peu d'entretien, réduit les temps de main-d'œuvre ainsi que le volume de réactif par

lame. Le système Aerospray® Cytology a pour avantage de remplir deux fonctions, la première dédiée à la préparation des échantillons par cyto centrifugation, et la deuxième à la coloration des échantillons. Le système maximise la récupération des cellules sur la lame grâce à l'utilisation de son rotor Cytopro®, puis élimine les risques de contamination croisée en appliquant du réactif frais sur chaque lame colorée.

lame. Il constitue un support apprécié pour les laboratoires à haut niveau d'automatisation souhaitant mettre en place des colorations spécialisées ou gérer les périodes de maintenance.

ELITEch Distribution – 13-15 rue Jean Jaurès – 92800 Puteaux  
Tél. : +33 (0)6 70 68 61 31 – Contact : Cyril VIDAL  
Email : elitechfrance@elitechgroup.com – www.elitechgroup.com

## Automatisation complète et intégrale du panel des marqueurs Alzheimer sur automate CLIA

Historiquement, Fujirebio a commercialisé ces marqueurs en technique Elisa depuis le milieu des années 90. Afin d'améliorer la qualité du rendu, la rapidité et la fiabilité, Fujirebio Diagnostic propose maintenant une évolution technologique pour le dosage des 4 marqueurs Alzheimer en technique automatisée, sur automate « Random Access ».



Avec environ 900 000 personnes malades en France et 225 000 nouveaux cas tous les ans, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est devenu un enjeu de santé public. L'établissement précoce du diagnostic est essentiel afin de préparer patient et famille.

A ce jour, le diagnostic est basé sur des examens cliniques, imagerie et dosages biologiques. Ces dernières années, les dosages biologiques se sont montrés d'une grande valeur ajoutée pour la classification des pathologies neuro-dégénératives.

Deux types de marqueurs sont ainsi recherchés : Les protéines Amyloïdes (1-42 et 1-40) et les protéines Tau (Tau

total et Tau phosphorylé). Le dosage en systématique de ces 4 marqueurs est important afin de réaliser différents ratios (1-42/1-40, 1-42/t Tau...), pour orienter au mieux la confirmation du diagnostic.

La technologie CLEIA (Immuno Analyse par chimiluminescence) est adapté sur les automates Lumipulse de chez Fujirebio. Ces marqueurs complètent la gamme

des marqueurs à haute valeur ajoutée de Fujirebio (KL-6, PIVKA II, HE4...) et également la gamme des marqueurs de routine (Cardiaques, PCT, AMH...). Deux plateformes, les Lumipulse LP 600 (automate de paillasse) et LP 1200 (automate sur pieds connectable sur chaîne Inpeco) permettent de réaliser ces analyses.

Fujirebio France SARL  
1 Avenue de l'Atlantique – 91976 Courtaboeuf  
Tél. : +33 (0)1 69 07 48 34 – Contact : Sandy Guilly  
Email : sandy.guilly@fujirebio.com – www.fujirebio.com

## HemoCell : une chaîne robotique dédiée à l'hémostase

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

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

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

Le Data Management System (DMS) HemoHub spécialisé



en hémostase permet le contrôle de cet ensemble.

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

## ROTEM® Sigma

**L**ors de la prise en charge d'un patient présentant une hémorragie, la correction précoce de la coagulopathie est l'une des priorités thérapeutiques au même titre que l'hémostase chirurgicale. L'intérêt du ROTEM® Sigma a été démontré dans la gestion précoce de certaines hémorragies notamment en chirurgie cardiaque, hépatique, chez les polytraumatisés et en période du *post-partum*.

Le ROTEM® Sigma est, sur le marché, l'appareil délocalisé qui rend les résultats les plus rapides sur la dynamique de formation d'un caillot, sa stabilisation et sa dissolution.

Le système est composé d'un seul automate, et d'une seule cartouche qui contient déjà tous les réactifs permettant ainsi l'exploration des voies intrinsèques (acide ellagique, INTEM) et extrinsèques (facteur tissulaire, EXTEM), du fibrinogène (cytochalasine D, FIBTEM), de la fibrinolyse (aprotinine, APTEM) ou de l'héparine (Héparinase, HEPTEM).

Entièrement automatisé, il est parfaitement adapté à l'environnement des soins.

En termes de connectivité, deux plateformes numériques sont disponibles : le GEMweb® Plus pour répondre aux besoins spécifiques de la biologie délocalisée (norme 22870) et HemoHub™ dédiée à l'ensemble de l'hémostase au laboratoire et en délocalisé.



Pour les cliniciens, nous disposons de l'outil ROTEM®Live qui permet une visualisation en temps réel des mesures du ROTEM® dans les services de soins. Grâce à cette offre globale et innovante, nous apportons une solution permettant une nouvelle approche médicalisée de la biologie et un renforcement du lien clinicien-biologiste.

## Hemochron® SIGNATURE ELITE

**D**ans les services, tels que les blocs de chirurgie cardiovasculaire, il est essentiel d'obtenir des informations rapides sur la formation du caillot de fibrine et une mesure précise de l'action de l'héparine pour des concentrations de 0,1 jusqu'à 6 IU/mL.

L'Hemochron® SIGNATURE ELITE est, sur le marché, l'appareil délocalisé qui rend les résultats les plus rapides de la formation du caillot de fibrine (4-5 minutes).

Cette technologie de mesure de l'ACT+ optimise la mise en œuvre de la CEC (Circulation Extra-Corporelle), le contrôle de la concentration d'héparine pendant la durée de la procédure ainsi que la neutralisation de l'héparine en fin de CEC.

- ACT+ non affecté par l'hémodilution et l'hypothermie (situation habituelle en chirurgie cardiaque)
- Reflet en temps réel de la formation du caillot de fibrine
- Cuvette ACT-LR pour les contextes cliniques à faibles concentrations d'héparine (0,1 à 2,5 IU/mL) (cathétérisme, dialyse, ECMO)



L'Hemochron® SIGNATURE ELITE est compatible avec les exigences de l'accréditation : contrôles qualité électroniques intégrés et automatiques, validation des lots de contrôles qualité et des cuvettes, blocage des lots de contrôles qualité et cuvettes non validés et/ou périmés, utilisation de l'appareil possible uniquement pour les opérateurs enregistrés et validés, sécurité assurée grâce au lecteur de code-barres, connectable aux principaux systèmes d'information des laboratoires.

PUBLI-PRODUIT

## GEM® Premier™ 5000



Le Concept GEM® Premier™ 5000, destiné aux laboratoires et aux services délocalisés des établissements de santé, participe à l'amélioration de la prise en charge des patients, notamment en biologie d'urgence.

**Qualité – Sécurité :** A la pointe de la technologie grâce à son système de management intelligent de la qualité iQM2®- IntraSpect, l'analyseur à gaz du sang réalise un contrôle avant, pendant (détection d'erreur transitoire) et après chaque passage d'échantillon. C'est aujourd'hui, sur le marché, le seul système de gestion de la qualité, autonome, capable de détecter, d'identifier, de corriger et de documenter en automatique et en continu une anomalie rencontrée (micro caillot, bulle d'air, interférence...) lors de l'analyse d'un gaz du sang.

**Simplicité – Rapidité :** Sa cartouche unique multiparamétrique conservée à température ambiante, son interface utilisateur graphique de démarrage rapide, son rendu de résultat sécurisé, ses vidéos de formation embarquées, en font un analyseur agréable et facile d'utilisation.

**Plateforme numérique :** De plus, la solution numérique universelle GEMweb® Plus500 Open Connectivity participe à la mise en place de la stratégie d'Examens de Biologie Médicale Délocalisée (EBMD) en permettant la gestion de tout analyseur EBMD, du système de Contrôle Qualité, des opérateurs, de leur habilitation et du maintien de leurs compétences en automatique.

**Norme ISO 22870 :** C'est ainsi, que le concept GEM® Premier™ 5000 avec GEMweb® Plus500 répond parfaitement aux exigences de la norme d'accréditation de la biologie délocalisée.

\* *Nous contacter pour connaître les autres solutions de la gamme EBMD et de biologie d'urgence de Werfen.*

Werfen France – Immeuble Yvoire – 88-96 Rue André Joineau  
93315 Le Pré Saint Gervais Cedex – Tél. : +33 (0)1 82 30 86 00  
<https://fr.werfen.com>

## SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MÉDICAL



**NOUVEAU**

## LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MÉDICAL

### PRESSE DIAGNOSTIC

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

## Un test de diagnostic pour la stratification du risque cardiovasculaire

**A**terovax, fort de son expertise dans le domaine cardiovasculaire, propose deux tests pour la quantification de la sPLA2-IIA.

Les Phospholipases A2 (PLA2) sont une famille d'enzymes jouant un rôle clé dans les processus inflammatoires par la génération d'intermédiaires chimiques.

Une hausse de la concentration des PLA2 sécrétées (sPLA2) et en particulier de la sPLA2IIA, est étroitement associée à la rupture de la plaque d'athérosclérose et aux risques cardiovasculaires qui s'en suivent.

L'intérêt de la mesure de la sPLA2-IIA, biomarqueur d'évaluation des risques, unique et indépendant d'autres facteurs de risques cardiovasculaires, est validée par des études cliniques chez plus de 15 000 patients pour :



- la stratification des risques dans le management des syndromes coronariens aigus,
- la prédiction d'événements cardiaques récidivants chez les patients présentant des pathologies cardiaques chroniques,
- la prédiction des risques chez les patients apparemment en bonne santé indépendamment des facteurs de risque traditionnels.

Pour la quantification de la sPLA2-IIA, la société Aterovax propose le test AteroDX ISO® sPLA2-IIA ELISA (96 tests) et le test Myocheck® sPLA2-IIA en format test rapide immunochromatographique unitaire quantitatif sur le lecteur concile® Ω100 (20 tests).

ATEROVAX – 10 Rue Mesnil – 75016 Paris  
Tél. : +33 (0)1 56 82 22 00 – Email : [contact@aterovax.com](mailto:contact@aterovax.com)

## Nouveaux tests de prédiction de l'insuffisance cardiaque

**L**a prédiction et la stratification de l'insuffisance cardiaque représentent des besoins majeurs de santé publique, souvent partiellement couverts par la faible valeur prédictive des biomarqueurs cardiaques traditionnels, conduisant ainsi à des dépenses de prise en charge importantes et à des ré-hospitalisations plus fréquentes pour les patients.

Développés par Firalis et commercialisés par QuantaMatrix Europe, QuantiGal et Quanti9 sont deux tests sandwich ELISA, permettant la quantification de la protéine NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated-Lipocalin) et MMP9 (Métalloprotéase Matricielle 9) dans des échantillons de plasma EDTA.

La validation clinique de ces deux biomarqueurs sur différentes cohortes a permis la détermination de seuil d'interprétation en fonction des taux mesurés.

La mesure du taux de MMP9 permet le diagnostic de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (ICFER) avec



une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 40 % chez les patients après le premier infarctus du myocarde. La mesure du taux de NGAL permet le diagnostic de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER) chez les patients avec antécédents d'infarctus du myocarde. En effet, ces deux biomarqueurs ont une très haute valeur prédictive de la maladie.

Marqués CE-IVD, QuantiGal et Quanti9 sont adaptés sur les plateformes de gestion de microplaques de type Dynex DS2®, Dynex DSX® ou plateformes équivalentes. Le caractère innovant de ces deux biomarqueurs a été reconnu par leur inscription dans les listes du référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie (RIHN) de 2020.

QuantaMatrix Europe – Villejuif Biopark – 1 mail du Pr Georges Mathé  
94800 Villejuif – Tél. : +33 (0)9 75 29 18 65 – Contact : Louis ROTA  
Email : [contact-europe@quantamatrix.com](mailto:contact-europe@quantamatrix.com)  
[www.quantamatrix.com](http://www.quantamatrix.com)

## suPAR : un biomarqueur de pronostic de sévérité de la maladie

**L**e suPAR (*soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor*) est un biomarqueur de l'inflammation. Le niveau de suPAR reflète le niveau d'activation immunitaire et augmente dans de nombreuses maladies infectieuses (virales/bactériennes) et lors d'autres processus inflammatoires.

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

Sa mesure permet d'estimer les chances de survie, et de surveiller l'évolution et la progression de la maladie. Sa



valeur prédictive négative permet d'exclure une maladie grave et par exemple, dans une phase de tri, de pouvoir renvoyer plus de patients à domicile.

Le dosage se fait sur plasma (EDTA/héparine) et le test suPARnostic® Turbilatex est adapté en turbidimétrie sur canal ouvert. Le marquage CE est déjà disponible sur les modules

ROCHE Cobas c500 et c700 séries, SIEMENS Advia XPT, et prochainement sur ABBOTT Architect. Il est en cours de finalisation sur d'autres plateformes de turbidimétrie telles que SIEMENS Atellica, et ABBOTT Alinity.

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

PUBLI-COMMUNIQUÉ

## Aujourd'hui, XN c'est plus de 1000 modules en France intégré dans une configuration XN-Series

**X**N est pensé comme une aide au diagnostic, à la prise en charge ainsi qu'au suivi des patients en hématologie.

La technologie utilisée sur les différents canaux de mesure permet un comptage des érythroblastes en première intention lors de la numération avec une autocorrection de la numération leucocytaire. Une performance accrue au sein du canal de la formule avec un comptage de la population des granulocytes immatures et la mise à disposition de nouveaux paramètres inflammatoires. Un canal des réticulocytes renseignant sur la qualité de l'érythropoïèse avec des paramètres comme le contenu en hémoglobine des réticulocytes (RET-He) et la différence de contenu en hémoglobine des érythrocytes et des réticulocytes (Delta-He). Des plaquettes en fluorescence issues du canal PLT-F assurant un compte précis et fiable en cas de thrombopénie grâce à un volume de comptage augmenté et à une limitation des interférences possibles. La valeur absolue de la fraction des plaquettes immatures (IPF) qui a une valeur clinique pertinente pour les patients en cardiologie par exemple.

L'Extended IPU, quant à lui, cerveau de nos configurations, dispose d'un ensemble de règles structuré et complet, issu du savoir-faire et de l'expérience Sysmex tout en s'appuyant sur les recommandations du GFHC depuis 2016. Grâce à celles-ci, il orchestre le workflow en limitant les réanalyses et en diminuant les délais d'exécution tout en apportant une validation sécurisée en allant plus loin que le simple rendu de paramètres diagnostiques par ses applications qui lui sont propres (CBC-O, MWO) par exemple.

Nous vous remercions pour votre confiance et avons à cœur de continuer à vous satisfaire.



Contact : Séverine JENN – Chef de Produits Hématologie  
jenn.severine@sysmex.fr  
01 48 17 01 90

PUBLI-COMMUNIQUÉ

## Caresphere™ XQC : L'« eXternalisation » des contrôles qualité par Sysmex



Caresphere™ XQC

**C**aresphere™ XQC - successeur de SNCS IQAS online - est une application web et fait partie du Sysmex Quality Concept. Il s'agit d'un outil de comparaison inter-laboratoire disponible pour les clients de Sysmex. Il offre la possibilité de comparer les résultats du contrôle interne de la qualité Sysmex avec des groupes de pairs. La force du Caresphere XQC réside dans le nombre avec par exemple plus de 1500 analyseurs XN et donc des données robustes. Caresphere™ XQC de par sa nouvelle interface vous apporte de nouvelles possibilités :

- Des graphiques et rapports conviviaux et complets
- Une comparaison entre analyseurs
- Des rapports et export CSV utiles
- Possibilité de créer un groupe de pairs pour son organisation
- Un accès direct aux résultats avec des erreurs
- Une solution certifiée ISO 17043

Cette nouvelle interface est accessible à l'adresse suivante : <https://snscs-web.com/quality/login>. Votre login et mot de passe sont inchangés. Caresphere™ XQC et SNCS IQAS online sont accessibles en concomitance jusqu'au 31 août 2020.

Un webinaire : Comparaison des CQ entre laboratoires - de SNCS à Caresphere XQC est accessible sur la Sysmex Academy Online.



Contact : Séverine JENN – Chef de Produits Hématologie  
jenn.severine@sysmex.fr  
01 48 17 01 90

MATERIEL DE LABORATOIRE

## Des pipettes électroniques pour renforcer productivité et performances

La gamme de pipettes électroniques monocanal et multicanaux Voyager et Viaflo d'Integra permet aux laboratoires d'améliorer la précision et d'optimiser l'ergonomie, tout en gagnant du temps à moindre coût. L'ergonomie, la productivité et les performances ont été nettement améliorées. Les programmes peuvent être standardisés, améliorant la reproductibilité, en empêchant la variabilité inter-opérateur et réduisant les erreurs de manipulations. Les utilisateurs peuvent également définir des programmes personnalisés pour chaque étape, afin de personnaliser des protocoles du début à la fin et de simplifier les processus de pipetage complexes. De plus, les pipettes électroniques proposent une ergonomie optimisée, soulageant la pression exercée sur le pouce, le poignet et la main par un pipetage prolongé. Ces pipettes proposent également d'autres avantages. Une pi-



pette électronique peut remplacer plusieurs instruments de laboratoire, permettant le pipetage standard, la distribution répétée, les dilutions et le titrage avec la même pipette ; il suffit de choisir le programme adapté aux besoins. Souvent, une pipette électronique peut remplacer deux pipettes mécaniques car elle peut couvrir une plage de volume plus large avec de meilleures spécifications. Et avec une seule pipette à entretenir, le temps et les coûts d'étalonnage sont diminués.

**Integra Biosciences SAS**  
**Zone Industrielle Béthunes-La Mare II**  
 8 avenue du Fief  
 CS 79570 St Ouen l'Aumône  
 95062 Cergy Pontoise Cedex 1  
 Tél. : +33 (0)1 34 30 76 76  
 Email : [info-fr@integra-biosciences.com](mailto:info-fr@integra-biosciences.com)  
[www.integra-biosciences.com](http://www.integra-biosciences.com)

## Des gants jetables biodégradables

Dans le contexte actuel, l'utilisation de gants à usage unique est plus que jamais importante pour certains professionnels. Pourtant, il est nécessaire de maintenir une réflexion et des démarches menant à des modes de consommation et de développement plus respectueux de l'environnement. Commercialisés dans le monde entier, les gants SHOWA Eco Best Technology® assurent la même protection, les mêmes performances et la même adhérence que leurs équivalents en nitrile ordinaires, mais sont plus écologiques avec une dégradation 20 fois plus rapide.

En temps normal (hors contexte de pandémie mondiale), on estime qu'environ 100 milliards de paires de gants sont jetées chaque année. Or, ils nécessitent en moyenne plus de 100 ans pour se décomposer naturellement dans un site d'enfouissement.

Unique en son genre, la gamme Eco Best Technology® est le fruit de plusieurs années de recherche et développement qui ont abouti à la fabrication d'un composé particulier. Ce dernier permet une décomposition rapide des gants, une fois jetés.

Brian Mosely, responsable R&D et inventeur de l'EBT, explique : « Nous avons donc conçu un composé organique que nous ajoutons au nitrile pendant la production et qui a pour effet d'accélérer la biodégradation des gants dans les sites d'enfouissement biologiquement actifs. Les microorganismes présents dans ces sites décomposent les matériaux EBT en composés naturels. »



Des laboratoires indépendants et certifiés ont effectué des tests de longue durée : en 386 jours, les gants en nitrile de cette gamme étaient biodégradés à 82,0 %, contre seulement 1,9 % pour les gants en nitrile ordinaires. Les gants EBT conservent cependant toutes les propriétés qui sont associées au nitrile.

Afin d'inciter ses clients, utilisateurs et distributeurs, à prendre des décisions plus respectueuses de l'environnement pour l'achat de gants de protection, SHOWA les invite à rechercher la variante EBT de leur gant en nitrile habituel et à « trouver la différence » entre les deux. Pour participer à ce test et demander un échantillon d'essai gratuit, il suffit d'envoyer un e-mail à l'adresse : [Info@SHOWAgroup.eu](mailto:Info@SHOWAgroup.eu).

**Showa group – Email : [Info@SHOWAgroup.eu](mailto:Info@SHOWAgroup.eu)**  
[www.showagroup.eu/fr](http://www.showagroup.eu/fr)

## Logiciel amélioré pour la traçabilité

Les automates Immucor couplés à la solution logicielle intermédiaire ImmuLINK®, permettent de contrôler facilement les données, comme la gestion des antériorités mais également de consulter et de valider les résultats à distance. Une nouvelle version ImmuLINK® est désormais disponible sur les automates Echo Lumena™ et Neo Iris™, dont voici les principales améliorations :

- Disponibilité des antigammes sur ImmuLINK® permettant d'avoir une maîtrise de la traçabilité des tests de dépistage et d'identification des anticorps
- Amélioration des tests de compatibilité : ImmuLINK 2.0 peut désormais afficher le type de poche de sang de don-

neur pour chaque résultat d'un test de compatibilité. Pour un patient, plusieurs poches de sang de donneur peuvent être affichées sur la même page afin de voir les différentes unités disponibles compatibles avec le patient.

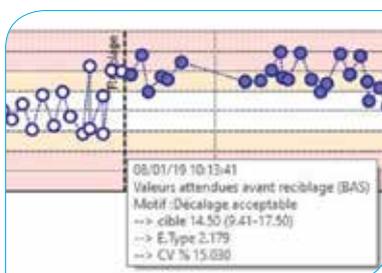
- Nouvel outil d'archivage et de purge : cette fonctionnalité a été améliorée pour permettre une meilleure gestion des flux et de traçabilité même avec une base de données importante.

Immucor – 8, rue de la Croix Jarry – 75013 Paris  
Tél. : +33 (0)1 58 89 02 65 – Fax : +33 (0)1 58 89 02 75  
Fra-Marketing@immucor.com – www.immucor.com

## Nouvelles versions du logiciel de vérification de méthodes

BYG Informatique intègre dans ses dernières versions EVM de nombreuses innovations, en particulier sur les modules qualité et vérification des méthodes de ses solutions, qui est un domaine d'expertise reconnu de la société. Les fonctionnalités innovantes de la solution VMLink portent sur :

- La gestion du Contrôle de Qualité Interne avec la mise en place d'une synthèse graphique du CQI, une parfaite gestion des périodes probatoires, une gestion intégrée du recyclage.
- L'intégration des Contrôles de Qualité Externes dans EVM et l'import automatisé vers les SHFORM 43.
- Des nouvelles fonctionnalités intégrées au module de vérification des méthodes telles que l'intégration de la procédure dite du test ANOVA (ANALYSIS OF VARIANCE) permettant une comparaison de méthodes multi-instruments, le SHFORM disponible en mode groupé et la génération au-



tomatique du SHFORM au format Word en plus du format pdf déjà disponible.

- L'analyse des tendances qui permet d'accéder à des fonctionnalités telles que la synthèse des résultats CQ et leur comparaison avec les valeurs attendues par le fournisseur ou des sociétés savantes, la possibilité d'importer les résultats de CQ externalisés dans le but de comparer les résultats avec des

groupes pairs, ou la comparabilité inter-automate permettant d'évaluer la différence des résultats obtenus pour un automate donné du laboratoire en comparaison avec les autres automates effectuant le même panel d'analyse.

BYG Informatique – 13 rue d'Ariane – ZA de Montredon  
31240 L'Union – Tél. : +33 (0)5 34 25 07 10  
Fax : +33 (0)5 61 58 28 60 – <http://byg-info.com>

## Écouvillon floqué pour auto-prélèvement vaginal

Dans le cadre de la prise de décision clinique, les tests sur les patients peuvent être pratiqués avec un auto-prélèvement. Celui-ci permet de lever d'éventuels obstacles pratiques, émotionnels ou des freins culturels de la part du patient.

Les aspects positifs et utiles de l'auto-prélèvement sont reconnus par les organisations de santé. Grâce à ce dernier, ces organisations ont constaté une augmentation du taux de participation à leurs programmes de santé.

L'écouvillon floqué pour auto-prélèvement FLOQSwabs™ Copan permet :

- la réalisation d'un prélèvement vaginal en toute autonomie et à domicile,
- des analyses en biologie moléculaire dont les résultats sont similaires à ceux de prélèvements issus de praticiens\*. Le confort du patient est assuré avec les fibres en nylon.



L'écouvillon est conçu pour un recueil simple grâce à son design ergonomique et anatomique. Il est accompagné d'un mode d'emploi et la zone de préhension est facilement identifiable.

Une double étiquette avec code à barres dont une est détachable permet une parfaite traçabilité. Cet écouvillon est conditionné avec le tube sous emballage stérile unitaire.

\* SAVILLE M *et al.*, Analytical performance of HPV assays on vaginal self-collected vs practitioner-collected cervical samples: the SCoPE study, *Journal of Clinical Virology*, 2020, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104375

Labelians – 1, rue des Palis – 77140 Nemours  
Tél. : +33 (0)800 970 724 – Contact : [servicedient@labelians.fr](mailto:servicedient@labelians.fr)  
[www.labelians.fr](http://www.labelians.fr)

## FOCUS CORONAVIRUS : 2 tests moléculaires pour la détection du COVID-19 (SARS-CoV-2)

**F**ace à l'épidémie de COVID-19, Mobidiag se mobilise et concentre ses efforts dans le but de créer des solutions de diagnostic innovantes et fiables pour la détection du COVID-19.

Suivant le volume d'échantillon à traiter, Mobidiag propose une offre globale pour la détection du COVID-19 :

- Pour les volumes importants :  
La solution Amplidiag® COVID-19



Le test Amplidiag® COVID-19 est un test de RT-PCR en temps réel qui détecte en 45 minutes 2 gènes cibles du SARS-Cov-2 (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère - Coronavirus 2) : orf1ab et N à partir de prélèvements nasopharyngés.

L'interprétation des résultats est simplifiée grâce au logiciel Amplidiag® Analyzer.

L'intégralité du processus (extraction et préparation des plaques de PCR) peut être automatisée avec la plateforme Amplidiag® Easy.

Le test Amplidiag® COVID-19 est marqué CE.

- Pour des tests à la demande :  
La solution Novodiag® COVID-19



Grâce son système fermé de cartouches à usage unique et prêtes à l'emploi, la solution Novodiag® COVID-19 permet de rendre des résultats rapidement (environ 1h), de façon sécurisée et simple (<5 min de préparation) à partir de prélèvements nasopharyngés.

Conformément aux recommandations, ce test de RT-PCR détecte 2 gènes distincts : orf1ab et N.

Le test Novodiag® COVID-19 est marqué CE.

	Novodiag® COVID-19 CE IVD	Amplidiag® COVID-19 CE IVD
Référence	NVD-CV-012	AD-CV-864
Conditionnement	12 cartouches	864 tests
Type d'échantillon	Prélèvements nasopharyngés	Prélèvements nasopharyngés
Technologie	RT-PCR	RT-PCR
Cibles	SARS-CoV-2 (orf1ab) SARS-CoV-2 (N)	SARS-CoV-2 (orf1ab) SARS-CoV-2 (N)
Temps d'analyse	Environ 1h	Amplification 45min/ <3h (en incluant l'extraction et la préparation des plaques de PCR avec Amplidiag® Easy)
Capacité	Tests à la demande	Tests en série

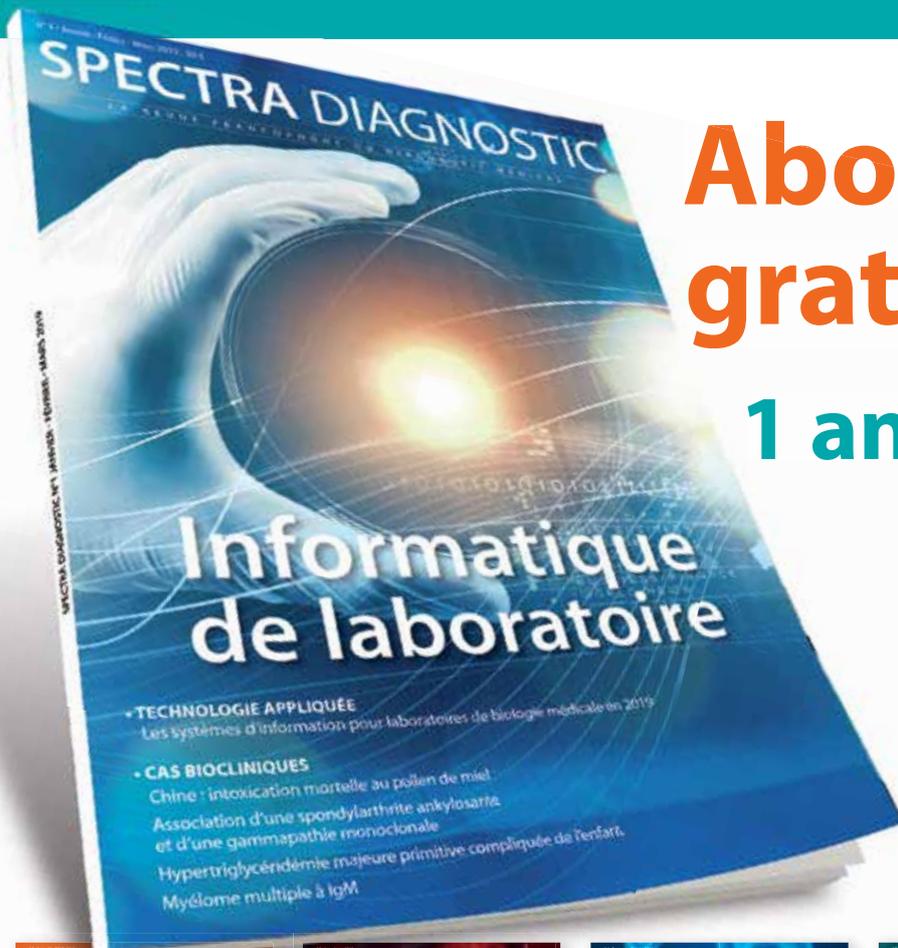
Avec ces 2 solutions complémentaires (diagnostic biologique des patients infectés par le COVID-19), Mobidiag propose aux cliniciens différents outils pour les aider dans la prise en charge des patients et le contrôle de la pandémie.

# MOBIDIAG

Contact MOBIDIAG : 172 rue de Charonne – 75011 Paris  
Tél : 01 55 25 17 00 – [adv@mobidiag.com](mailto:adv@mobidiag.com)  
[www.mobidiag.com](http://www.mobidiag.com)

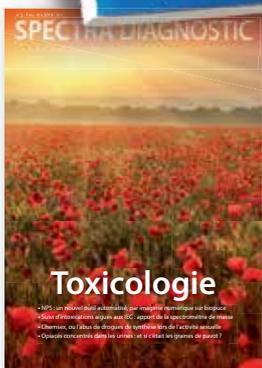
# SPECTRA DIAGNOSTIC

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](mailto: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

# LISTE DES ANNONCEURS

**BYG** ..... pages 25 et 64

**Diagast** ..... page 23

**Diasorin** ..... page 53

**Eurobio** ..... pages 16 à 18

**Greiner Bio-One** ..... page 21

**Grifols** ..... 2<sup>e</sup> de couverture

**Hologic** ..... page 9

**HORIBA Medical** ..... page 7

**JFBM 2020** ..... 3<sup>e</sup> de couverture et page 11

**JIB 2020** ..... page 15

**Sebia** ..... page 27

**Sysmex** ..... Face sommaire et page 59

**Valab** ..... page 21

**Werfen** ..... 4<sup>e</sup> de couverture et pages 56-57

## Contact Publicité

Catherine Leclercq

E-mail : [catherine.leclercq@spectradiagnostic.com](mailto:catherine.leclercq@spectradiagnostic.com)

Tél : + 33 6 89 46 39 28

## BYG4lab®

BYG est un **groupe de renommée mondiale**, fort de 70 collaborateurs et spécialiste de solutions Middleware à forte valeur ajoutée. Notre domaine est la santé humaine, notre zone d'expertise les laboratoires de biologie médicale.

Vous souhaitez intégrer une société à taille humaine avec un réel dynamisme technologique ? **Rejoignez-nous !**

Face à **l'accroissement de nos activités nous recherchons deux profils :**

- Un(e) **Ingénieur(e) Commercial(e) en CDI** qui viendra renforcer le pôle commercial du groupe BYG. Poste basé sur Paris ou France Ouest. Son objectif sera **d'assurer le développement de l'activité BYG sur le secteur France Ouest**. Ses objectifs sont clairs : prises de commande par gamme de produits et atteinte d'un chiffre d'affaires global.

- Un(e) **Ingénieur(e) Technico-commercial en CDI** qui viendra renforcer le pôle ventes du groupe BYG. Son objectif sera d'être un **véritable support avant-vente, en accompagnant les ingénieurs commerciaux** dans la réalisation de leurs missions auprès des clients existants et des prospects identifiés.

Nous recherchons des profils ayant au **minimum 3 ans d'expériences réussies dans la vente de solutions à destination des laboratoires de biologie médicale**. Il est essentiel que le candidat maîtrise les tenants et aboutissants de la biologie médicale.

+33 05 34 25 07 10

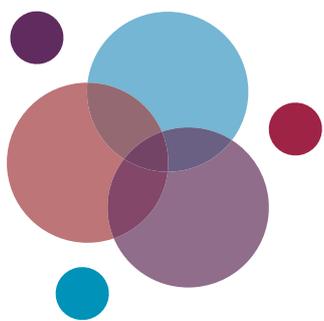
[www.byg-info.com](http://www.byg-info.com)

### BYG4lab recrute :

- **1 ingénieur(e) commercial(e)**  
(Paris et Ouest France).
- **1 ingénieur(e) Technico-commercial**

Merci d'envoyer votre CV et lettre de motivation à [alexia.sinclair@byg4lab.com](mailto:alexia.sinclair@byg4lab.com) sous la référence IC ou ITC.





# JFBM

## 4<sup>ÈMES</sup> JOURNÉES FRANCOPHONES DE BIOLOGIE MÉDICALE

COUVENT DES JACOBINS  
RENNES

14 • 16  
OCTOBRE  
2020

[www.jfbm.fr](http://www.jfbm.fr)

ASSOCIATION  
ACNBH

**Habilitation** du personnel :

Formation, maintien et évaluation des compétences

## Renforcez votre expertise

Des formations dispensées par des biologistes / cliniciens, leaders d'opinion.

## Bénéficiez d'un outil flexible et complet, dédié à la formation

Une mise à disposition des supports officiels Werfen, et possibilité de les compléter avec vos supports internes.

## Définissez votre programme et celui de vos équipes

Une flexibilité totale selon votre rythme, vos exigences, vos besoins et votre niveau.

## Optimisez le suivi des activités de l'ensemble des opérateurs

Un accès à un tableau de bord intuitif pour le suivi de l'évolution des connaissances théoriques et pratiques des utilisateurs.

La plateforme de formation en ligne pour les professionnels de santé dans les domaines spécialisés de l'Acute Care\*, l'Auto-Immunité et l'Hémostase.



Avec solutions numériques spécialisées

HEMOHUB

ACUTE CARE  
DIAGNOSTICS

HEMOSTASE

AUTO-IMMUNITE

GEMweb<sup>Plus</sup>500

QUANTA Link<sup>®</sup>



\* Soins aigus