

**Pensé**  
*pour vous !*

## Alegria® 2

L'auto-immunité  
et la sérologie  
infectieuse en  
test unitaire.



## Biologie moléculaire

- Boucles R : cibles thérapeutiques et diagnostiques ?
- Les éléments transposables L1 impliqués dans certaines pathologies
- Intérêt de l'index kappa dans le diagnostic de la SEP
- Hypocalcémie sévère révélatrice du syndrome de Fahr
- Les biomarqueurs du DIV en bourse : du potentiel à la réalité commerciale

# Alegria® 2

**Prise en charge personnalisée  
des patients atteints de maladies  
auto-immunes et infectieuses.**

## Diagnostiques Rhumatologiques

- ANA Detect
- ANAscreen
- Anti-C1q
- Anti-CCP hs®
- Anti-Centromere B
- Anti-dsDNA IgG
- Anti-Histones
- Anti-Jo-1
- Facteurs Rhumatoïdes IgM, IgA
- Anti-MCV
- Anti-Nucleosome
- Anti-RNP / Sm
- Anti-Scl-70
- Anti-Sm
- Anti-SS-A
- Anti-SS-B
- ENAscreen

## Diagnostiques Thyroïdiens

- Anti-TG
- Anti-TPO

## Diagnostic en Gastro-entérologie

- AMA-M2
- Anti-Facteur Intrinsic
- Anti-Cellules Pariétales
- Anti-DGP IgA, IgG
- ASCA IgG, IgA
- Anti-Tissue-Transglutaminase IgA, IgG

## Diagnostiques de Thrombose

- Anti-beta-2-Glycoprotéine I IgG, IgM, IgA, Screen
- Anti-Cardiolipine IgG, IgM, IgA, Screen
- Anti-Phospholipides Screen IgG, IgM

## Diagnostic des ANCA et des Vascularites

- ANCAscreen hs (haute sensibilité)
- Anti-MPO
- Anti-GBM
- Anti-PR3 hs

## Diagnostic des Selles

- Calprotectine

## Tests pour les maladies infectieuses

- Anti-Borrelia IgG, IgM Abs.
- Anti-Chlamydia pneumoniae IgA, IgG, IgM Abs.
- Anti-Chlamydia trachomatis IgA, IgG
- Anti-EBV (EBNA-1) IgG
- Anti-EBV (VCA) IgG, IgM Abs.
- Anti-Helicobacter pylori IgA, IgG
- Anti-HSV-1 IgG, IgM Abs.
- Anti-HSV-2 IgG, IgM Abs.
- Anti-HSV-1/2 IgG, IgM Abs.
- Anti-Rougeole IgG, IgM Abs.
- Anti-Oreillons IgG, IgM Abs.
- Anti-Mycoplasma pneumoniae IgA, IgG, IgM Abs.
- Anti-VZV IgG, IgM Abs.

## Métabolisme Osseux et Minéral

- 25-OH Vitamine D3 / D2



L'offre complète des tests sur Alegria® 2  
devrait être disponible d'ici fin 2022

## Biologie moléculaire

- Boucles R : cibles thérapeutiques et diagnostiques ?
- Les éléments transposables L1 impliqués dans certaines pathologies
- Intérêt de l'index kappa dans le diagnostic de la SEP
- Hypocalcémie sévère révélatrice du syndrome de Fahr
- Les biomarqueurs du DIV en bourse : du potentiel à la réalité commerciale

**MOINS**  
d'incertitude

—

**PLUS**  
de confiance

+

## PLUS qu'une PCR

Lorsque vos patients ont besoin de savoir s'il s'agit de la grippe ou de la COVID-19, choisissez un système de dépistage avec une PCR d'un haut niveau d'excellence, qui offre plus que des résultats.

**Vitesse**, plus  
**Précision**, plus  
**Flexibilité**.

Tels sont les avantages  
de la **PCRplus**.  
Pour en savoir plus, consultez  
le site [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com)



## Les 5<sup>es</sup> JFBM : de bonnes raisons de vous inscrire pour Saint-Etienne !



Carole POUPON,  
Présidente du SNBH  
et des JFBM

**D**e la Mine à la Manu, en passant par le Chaudron, temple mythique du football, qui d'entre vous n'a jamais entendu parler de Saint-Etienne ? Le vert reste la couleur de mise et nous vous proposons de le revêtir pour quelques jours. Et puis entre SAINTÉ et SANTÉ, il n'y a qu'une lettre, le « I » d'Innovation. Et c'est sur ce thème que les 5<sup>es</sup> JFBM vont s'articuler.



Jérôme GROSJEAN,  
Président du comité  
scientifique des JFBM,  
membre du Conseil  
d'Administration du SNBH

Cette année, le comité scientifique change de présidence, Vincent Estève a passé la main à Jérôme Grosjean, membre du Conseil d'Administration du SNBH. Le comité scientifique vous promet un programme de qualité comme nous en avons l'habitude en conservant le même format : sessions plénières et ateliers simultanés. Des sessions plénières parfois provocantes sur le thème de « La biologie sans biologistes médicaux », « Quelle biologie médicale pour les laboratoires de demain, au lit des patients ou dans les usines ? », « La biologie médicale face à la nouvelle réglementation Européenne IVD : concilier innovation responsable et sécurité des patients », des ateliers spécialisés avec cette année une série simultanée sur le thème de « La biologie pour les nuls » afin de vous permettre de sortir du champs de votre spécialité. Vous aurez aussi le plaisir de découvrir les dernières nouveautés au cours des communications parrainées par nos partenaires mais aussi dans l'espace partenaire.

Nous maintenons aussi notre désormais habituelle session poster coordonnée par Marie-Hélène Tournoys. Celle-ci se fera sous format e-poster mais nous vous offrons en plus, cette année, un format qui sera affiché au centre de l'espace partenaire.

Oui, nous vous attendons à SAINTÉ, une ville à découvrir si vous ne l'avez pas encore fait.

Venez partager avec nous quelques surprises !

**Carole POUPON**  
Présidente du SNBH et des JFBM  
[Carole.Poupon@ch-gonesse.fr](mailto:Carole.Poupon@ch-gonesse.fr)

# cobas<sup>®</sup> pure

*Simplicity meets Excellence\**



La famille **cobas<sup>®</sup>** s'agrandit avec les **solutions intégrées cobas<sup>®</sup> pure**.

Avec ses configurations plurielles : immunologie, chimie ou mixte, cette gamme innovante favorise la simplicité au quotidien et contribue à la qualité analytique au service des patients.



## Découvrez les solutions **cobas<sup>®</sup>**



**cobas<sup>®</sup> t 511/711**



**cobas<sup>®</sup> pro**

Ces trois innovations, harmonisées et complémentaires, transforment votre laboratoire grâce à une intégration optimale.

Pour en savoir plus, scannez le QR Code.

*Le cobas<sup>®</sup> pure integrated solutions est un dispositif de diagnostic in vitro utilisé pour la quantification en chimie clinique et en immunochimie de divers fluides biologiques. Dispositif médical de diagnostic in vitro. Mandataire : Roche Diagnostics GmbH (Allemagne) - Distributeur : Roche Diagnostics France Lire attentivement les instructions figurant dans le guide de l'utilisateur. Guide de l'utilisateur v1.1 - Août 2021*



**cobas<sup>®</sup>**

*\*Quand la simplicité rencontre l'Excellence*

# SOMMAIRE

#20 AVRIL - MAI 2022

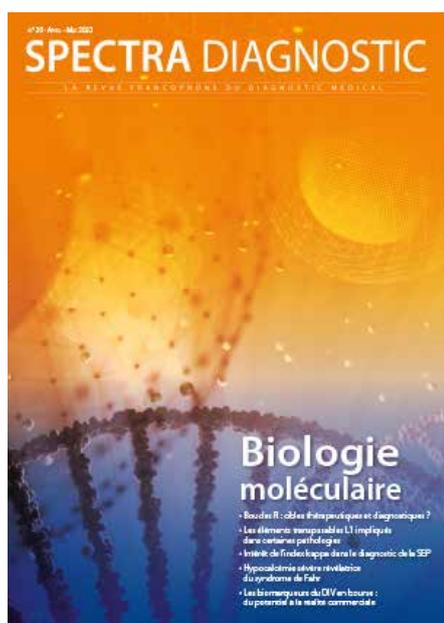


Photo : © Shutterstock

## ABONNEMENTS

Pages 21 et 79

## NOTES AUX AUTEURS

Page 4

## LISTE DES ANNONCEURS

Page 80

## SPECTRA DIAGNOSTIC

### Une publication de la société Presse Diagnostique

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

SASU - RCS Saintes : 848 458 410

SIRET : 848 458 410 00018

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

Dépôt légal à parution - ISSN : 2677-6596

Edition numérique - ISSN : 2779-0398

### Directrice de publication et commerciale

Catherine Leclercq

catherine.leclercq@spectradiagnostic.com

Tél. : +33 6 89 46 39 28

### Rédactrice en chef

Edwina Morisseau

edwina.morisseau@spectradiagnostic.com

### Direction artistique

Jérémie Mourain

pao@spectradiagnostic.com

Imprimeur : IMPRIM'TON ID - Jean-Yves Charrier

Route de Royan - 17260 GÉMOZAC

Tél : +33 5 46 94 21 85

www.imprimtonid.fr

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

## 01 — TRIBUNE

Les 5<sup>es</sup> JFBM : de bonnes raisons  
de vous inscrire pour Saint-Etienne !

Carole POUPON

## 05 — ACTUALITÉS

05 — Vie des sociétés

14 — Profession

24 — Sciences

38 — Manifestations

## 42 — BOURSE & BIOTECHS

Secteur du diagnostic *in vitro* spécialisé dans le domaine  
des biomarqueurs en bourse : du potentiel technologique  
à la réalité commerciale oui mais pas pour tout le monde

CHARLOTTE DE MOL, TINE THURMAN, PHILIPPE LE, ARSIA AMIR-ASLANI

## 44 — MISE À JOUR DES CONNAISSANCES

Les boucles R (structures hybrides) :  
cibles thérapeutiques et diagnostiques ?

PHILIPPE KAHN

## 60 — MISE À JOUR DES CONNAISSANCES

Point sur les éléments transposables L1  
impliqués dans certaines pathologies

PHILIPPE KAHN

## 64 — CAS BIOCLINIQUES

Hypocalcémie sévère chez un patient épileptique,  
révélatrice du syndrome de Fahr avec hyperparathyroïdie

HICHAM ESSELMANI, ASMAA YASSINE, TOURIA FATIHI, OTMANE TOUZANI,

ABDELLATIF BOUNSIR, ABDERRAZAK LFAKIR

## 67 — LABORATOIRE PRATIQUE

Intérêt de l'index kappa dans le diagnostic  
de la Sclérose en Plaques

MATHILDE MARLAS, CHLOÉ BOST, BÉNÉDICTE PUISSANT-LUBRANO

## 74 — 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)

## Roche et BMS collaborent sur des algorithmes de pathologie numérique et des tests de diagnostic du cancer

Les progrès de l'informatique et de l'IA dans le domaine de la pathologie numérique semblent prometteurs pour répondre à la demande d'une évaluation plus précise et plus complète des résultats. L'imagerie de lames entières, associée à des outils modernes d'analyse d'images basés sur l'IA, a le potentiel de transformer la pratique de la pathologie.

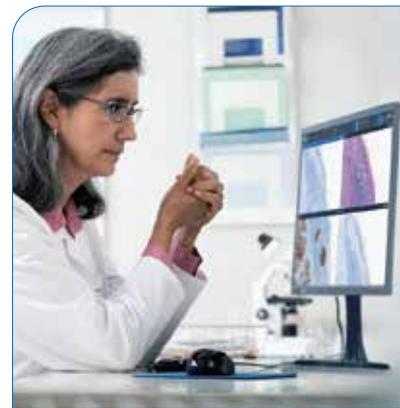
C'est pourquoi Roche (Suisse) a conclu une collaboration avec Bristol Myers Squibb (États-Unis) pour soutenir, d'une part, le développement de deux tests destinés aux essais cliniques, et d'autre part, le développement et le déploiement de deux nouveaux algorithmes de pathologie numérique. Roche fournit la solution de pathologie numérique, depuis la coloration des tissus jusqu'à la production d'images numériques de haute définition, qui pourront être analysées par les algorithmes automatisés d'analyse d'images cliniques.

Dans le cadre du premier projet de cette collaboration, Roche Digital Pathology crée un algorithme d'analyse d'images basé sur l'IA pour aider les pathologistes à interpréter le test PD-L1 (SP142) de VENTANA, déjà commercialisé. BMY Squibb utilisera cet algorithme pour générer des données sur les biomarqueurs à partir des échantillons d'essais cliniques. Dans le cadre du second projet, Roche tirera parti de sa collaboration avec PathAI, annoncée récemment dans le cadre du programme Open Environment, pour intégrer un algorithme développé par PathAI pour l'analyse des biomarqueurs CD8

dans le logiciel de flux de travail NAVIFY Digital Pathology. L'algorithme alimenté par l'IA sera utilisé par BMY pour analyser les échantillons d'essais cliniques qui ont été colorés avec le test CD8 de Roche et pour générer des données quantitatives spatiales sur les biomarqueurs. Les données issues des deux projets seront utilisées pour faciliter le diagnostic du cancer et faire progresser les options de traitement personnalisé. Ces outils d'imagerie pathologique devraient en effet contribuer à enrichir les essais cliniques de recherche d'options thérapeutiques ciblées. L'élargissement de l'accès à ces outils d'imagerie innovants grâce à l'environnement ouvert de Roche Digital Pathology peut potentiellement permettre des diagnostics plus précis, une meilleure prise de décision clinique et conduire à des stratégies de traitement plus personnalisées.

• Bristol Myers Squibb – [www.bms.com](http://www.bms.com)

• Roche – [www.roche.com](http://www.roche.com)



## LC&S recycle vos anciens automates



Luc-André  
DELACUVELLERIE

La société belge LC&S (Laboratory, Consulting & Services) est active depuis près de 20 ans dans le rachat d'automates de laboratoire clinique, analytique et biotech. Les automates rachetés à des laboratoires européens (France, Belgique, Pays-Bas, Luxembourg, Suisse,...), aussi bien publics que privés, sont ensuite reconditionnés ou revendus en l'état, partout dans le monde (Moyen-Orient, Afrique, Europe de l'Est mais aussi Grèce, Italie

ou Turquie). « Nous privilégions cependant des appareils qui ont été mis à l'arrêt il y a peu de temps et qui ont été entretenus régulièrement », précise son gérant, Luc-André Delacuvellerie.

« En effet, nous nous portons garants du bon fonctionnement de ces appareils. Nous recherchons donc des appareils qui sont encore en bon état de marche, même s'il faut parfois changer quelques pièces... ».

LC&S rachète aussi bien des appareils de diagnostic clinique (biochimie, immuno, hématologie, bactériologie, coagulation...) que des appareils analytiques (chromatographie), ou même biotech (PCR, extraction d'ADN).

N'hésitez donc pas à les contacter pour recevoir une offre personnalisée pour vos anciens appareils. Vous gagnerez de la place et de l'argent, tout en diminuant votre empreinte écologique !

LC&S, Laboratory, Consulting & Services – 55 rue de la citadelle  
7500 Tournai - Belgique – Contact : Luc-André Delacuvellerie  
Tél. : + 32 496 45 00 05 – Email : [info@lc-s.eu](mailto:info@lc-s.eu) – <https://lc-s.eu>

## Eli Lilly et Quanterix veulent faire passer le diagnostic sanguin de l'Alzheimer en routine

Eli Lilly and Company et Quanterix Corporation entament une collaboration visant à faire progresser le diagnostic, le suivi et le traitement de la maladie d'Alzheimer. Dans ce cadre, Quanterix recevra une licence mondiale non exclusive sur la technologie de l'anticorps P-tau217, propriété de Lilly, pour une utilisation potentielle tout d'abord dans des produits et services destinés à la recherche, puis pour de futures applications de diagnostic *in vitro*. L'accord contient également de futurs projets axés sur le développement des immunodosages Simoa de Quanterix.

Ces nouveaux accords représentent un engagement à faire progresser les biomarqueurs sanguins vers une utilisation

clinique de routine. Les biomarqueurs plasmatiques sont récemment apparus comme des outils potentiels pour les essais cliniques : accélérer le recrutement, améliorer les résultats, éliminer les techniques invasives nécessaires pour surveiller l'efficacité des médicaments et réduire les coûts. La collaboration initiale dans le cadre de ces accords devrait être axée sur le P-tau217, un biomarqueur sanguin qui s'est révélé prometteur pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer.

• Eli Lilly - [www.lilly.com](http://www.lilly.com)

• Quanterix - [www.quanterix.com](http://www.quanterix.com)

## bioMérieux acquiert Specific Diagnostics et ses antibiogrammes rapides

**b**ioMérieux a encore renforcé son arsenal dans la lutte contre l'antibiorésistance par l'acquisition de Specific Diagnostics (États-Unis), un spécialiste des solutions d'antibiogramme rapide. Specific a développé un système qui fournit un antibiogramme phénotypique directement à partir d'hémocultures positives. Le système Specific Reveal Rapid AST a été développé sur la base d'une technologie unique et brevetée de signature métabolomique et offre un instrument facile à utiliser avec un menu ciblé, un faible encombrement et une conception modulaire pour un débit adaptable, bien adapté pour répondre aux besoins des laboratoires cliniques. Ce système fournit des résultats exploitables pour les bactéries Gram-négatives directement à partir d'hémocultures positives en cinq heures en moyenne. Cela aide les cliniciens à relever le défi des infections sanguines, permettant soit une désescalade

opportune vers un traitement ciblé, plus approprié et moins coûteux, soit une escalade rapide vers un traitement plus efficace en cas d'infection multirésistante. Cette solution s'intègre parfaitement aux solutions de bioMérieux : Bact/Alert Virtuo, Vitek MS Prime, Biofire BCID2, Vidas PCT et Vitek2. Avec cet ajout, la gamme sepsis de bioMérieux permet d'obtenir le jour même des résultats d'antibiogramme pour les bactéries Gram-négatives afin de permettre une thérapie plus ciblée et d'améliorer les résultats pour les patients.

« Cette acquisition renforce notre engagement de longue date à maintenir l'efficacité des antibiotiques pour les générations futures », a déclaré Alexandre Mérieux, PDG de bioMérieux.

- bioMérieux France – [www.biomerieux.fr](http://www.biomerieux.fr)
- Specific Diagnostics – <https://specificdx.com>

## Qiagen acquiert le fournisseur d'enzymes Blirt

**Q**iagen s'est engagé à acquérir une participation majoritaire de 96 % dans la société polonaise BLIRT SA, un fabricant d'enzymes recombinantes pour l'industrie des sciences de la vie.

Blirt développe, fabrique et commercialise des solutions standardisées et personnalisées pour les protéines et les enzymes ainsi que des réactifs de biologie moléculaire. Son offre comprend des protéines et des enzymes essentielles pour l'industrie des sciences de la vie et les fabricants de kits de diagnostic, en particulier pour les applications non Covid-19. Les technologies d'échantillonnage de Qiagen isolent et analysent l'ADN, l'ARN et les protéines décelées dans le sang ou les tissus.

« L'ajout de Blirt à Qiagen apporte des capacités hautement complémentaires qui créeront des perspectives de croissance

supplémentaires pour nos activités d'enzymes et de réactifs », a déclaré Thomas Schweins, vice-président directeur et responsable des activités en sciences de la vie de Qiagen. « Blirt élargira également notre présence géographique, ajoutera de nouveaux canaux de vente, renforcera nos capacités de production et de R&D et consolidera nos circuits d'approvisionnement. Cette acquisition renforcera davantage notre activité de technologies d'échantillonnage, l'un de nos cinq piliers de croissance. Et cela soutient également notre stratégie visant à nous concentrer sur des opportunités de croissance attrayantes sur les marchés des sciences de la vie et du diagnostic moléculaire ».

- Blirt – <https://blirt.eu>
- Qiagen – [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com)

## Microbiote : Synlab France en partenariat avec Luxia Scientific

**S**ynlab France devient partenaire de la société de biotechnologie Luxia Scientific, spécialisée dans la recherche et la conception de tests innovants ciblant les microbiotes. Synlab France assurera la distribution des kits de tests conçus par Luxia Scientific et l'analyse des prélèvements, en commençant par le diagnostic du microbiote intestinal. Une nouvelle offre bientôt disponible dans les laboratoires du réseau Synlab France.

Si l'étude des microbiotes est encore récente dans l'histoire de la médecine, les données publiées démontrent aujourd'hui le rôle majeur du microbiote dans le bien-être et la santé des patients. Synlab parie donc sur l'idée que l'évaluation du microbiote sera un nouvel élément à prendre en compte en médecine préventive et dans la prise en charge de certaines pathologies pour les médecins, qu'ils soient gastro-entérologues, nutritionnistes, allergologues, gynécologues, neurologues, pédiatres, hépatologues, immunologistes, etc.

Selon la société, le diagnostic du microbiote intestinal est ainsi particulièrement approprié pour les personnes qui ont des affections digestives ou des maladies métaboliques. Il est également adapté aux personnes qui cherchent à perdre du poids de manière efficace et durable ou tout simplement à entretenir leur bien-être, grâce un rééquilibrage de la flore intestinale.

### La métagénomique et les « bonnes bactéries »

Pour rendre ses diagnostics, Synlab France s'appuie sur de nouveaux séquenceurs (NGS) et utilise la technique de métagénomique *Shotgun*, basée sur le séquençage total de l'ADN extrait d'un échantillon, afin de décrire la composition taxonomique des bactéries qui résident dans l'intestin et d'en évaluer la diversité.

Synlab France se positionne ainsi en acteur novateur de ce nouveau secteur du marché du diagnostic métagénomique dédié au microbiote, tandis que Luxia Scientific accroît les capacités de déploiement de son test innovant du microbiote. Luxia Scientific adressera désormais l'ensemble des tests de microbiote commandés par ses clients directs, patients ou prescripteurs, au laboratoire Synlab Barla à Nice, équipé d'un plateau dédié à la biologie spécialisée et intégrant désormais la technologie de Luxia Scientific. Le laboratoire assurera également les analyses de microbiote pour les patients et prescripteurs, partenaires des laboratoires Synlab France.

- LUXIA Scientific – [www.luxia-scientific.com](http://www.luxia-scientific.com)
- SYNLAB France – [www.synlab.fr](http://www.synlab.fr)

# Pensé *pour vous !*

## Alegria® 2



Amenez vos tests de  
dépistage des maladies  
**auto-immunes et infectieuses**  
à un niveau supérieur.

### **Flux de travail simplifié**

jusqu'à **80 résultats en simultané**  
pour un diagnostic rapide et complet

### **Automatisation complète**

**Résultats standardisés & traçabilité complète**  
depuis le prélèvement de l'échantillon  
jusqu'au rendu du résultat

### **Vos analyses au coup par coup**

**Aucune perte de réactifs** grâce au format unitaire  
des barrettes de test

**ORGENTEC**

by **sebia**

## Biosynex poursuit son développement d'envergure

**P**orté par les excellents chiffres effectués depuis la pandémie, Biosynex a initié de nouveaux partenariats pour développer ses activités.

En effet, au 1<sup>er</sup> trimestre 2022, la société a réalisé un chiffre d'affaires de 110,1 M€, soit 47% de plus qu'au 1<sup>er</sup> trimestre 2021. 89 % des ventes du trimestre sont liés à la Covid-19. La 5<sup>e</sup> vague de la pandémie, alimentée par la montée en puissance du variant Omicron plus contagieux, a accéléré l'utilisation de Tests de Diagnostic Rapide (TDR) ainsi que d'autotests.

La hausse des ventes s'est également poursuivie à l'international, représentant aujourd'hui plus de la moitié de l'activité totale du groupe.

En parallèle, la société engrange les premiers fruits de ses diversifications avec des premières ventes encourageantes pour le LabPad, fabriqué par sa filiale grenobloise Avalun, dispositif destiné à contrôler directement auprès du patient les traitements par antivitaminé K et une reprise de l'activité historique, notamment sur les tests Angine.

### Partenariats avec Para'kito, Primadiag et BHR

Ainsi, le 19 avril, le groupe a tout d'abord annoncé l'acquisition de la marque Para'kito, leader européen dans la prévention et le soin des piqûres de moustiques avec des formulations 100% naturelles, de ses actifs et de son IP (Brevets et marques). Par cette opération, Biosynex renforce le segment Prévention de son offre de Santé familiale en proposant cette gamme auprès des pharmacies en France et en Europe, *via* ses filiales en Belgique, au Luxembourg et en Suisse. Biosynex va parallèlement exploiter la marque et ses brevets pour l'Europe, l'Afrique et l'Amérique du Sud.

Le lendemain, 20 avril, le groupe annonçait avoir pris une participation de 23,31% dans la société Primadiag et n'excluait pas

de renforcer cette participation ultérieurement. Cela devrait lui permettre d'accélérer son déploiement sur le marché en forte croissance de la biologie moléculaire, Primadiag ayant développé une plateforme robotique modulaire qui permet d'automatiser la préparation des analyses biologiques et génétiques.

Au-delà de l'investissement, Biosynex souhaite que ce rapprochement débouche sur un partenariat industriel entre les deux sociétés, pour associer le robot de primadiag aux kits ampliquick développés par Biosynex.

Enfin, le 19 mai, Biosynex officialisait sa prise de participation de 75% dans la société anglaise BHR Pharmaceuticals Ltd., une première position majoritaire à l'international.

Fondée en 1990, BHR a construit sa réputation sur le marché du Point of Care (POC), en particulier dans les centres de soins primaires du NHS, système de santé publique du Royaume-Uni. BHR est fournisseur du « NHS Primary Care » avec une offre de tests diagnostiques couvrant les domaines du diabète, du bilan lipidique, de l'analyse d'urine par bandelette, de l'obstétrique et de la neurologie. Il est également le distributeur exclusif de la plateforme ProciseDx® destinée au monitoring des biothérapies (infiximab, adalimumab) et au dosage de la calprotectine chez les patients souffrants de MICI. BHR distribue également au Royaume Uni le test Amnioquick® de Biosynex, destiné au diagnostic de la rupture prématurée des membranes fœtales.

Les synergies attendues de ce rapprochement devraient permettre à Biosynex et BHR d'atteindre un chiffre d'affaires combiné de près de 10 millions de livres dans 4 ans.

- Biosynex – [www.biosynex.com](http://www.biosynex.com)
- BHR – [www.bhr.co.uk](http://www.bhr.co.uk)
- Primadiag – [www.primadiag.com](http://www.primadiag.com)

## Biolog-id soutenu par les Fonds Xerys pour son expansion commerciale mondiale

**X**erys Invest, société de capital-investissement centrée sur la santé, les sciences de la vie, les énergies renouvelables et la greentech, a effectué un investissement supplémentaire de 25 millions de dollars dans Biolog-id, fournisseur de solutions de santé numériques axées sur l'optimisation de la chaîne de valeur.

Le succès commercial de ces 24 derniers mois confirme le potentiel de la plateforme de Biolog-id ainsi que la valeur multidimensionnelle qu'elle apporte à ses utilisateurs. Grâce à ces fonds complémentaires, Biolog-id pourra accélérer sa croissance et son implantation dans de nouveaux segments attendants au secteur de la santé.

« Les Fonds Xerys ont su rapidement voir le potentiel mondial de la solution Biolog-id », explique Olivier Ossipoff, Président de Xerys Invest. « Nous sommes ravis d'être témoins de la mise en œuvre commerciale de la vision de Biolog-id et, avec ce financement, de stimuler encore davantage cette formidable dynamique de marché d'amélioration des soins de santé. »

« Avec un investissement total de plus de 100 millions de dollars, le soutien des Fonds Xerys permettra à Biolog-id d'exploiter tout

son potentiel dans de nombreux segments du secteur de la santé », ajoute Jean-Claude Mongrenier, Président de Biolog-id. « Nous sommes bien positionnés pour introduire notre solution d'optimisation de chaîne de valeur sur les principaux marchés de la santé aux États-Unis, en Europe et au Moyen-Orient, ce qui représentera une opportunité de chiffre d'affaires récurrent annuel de 6 milliards de dollars. »

Biolog-id développe des solutions d'optimisation de la chaîne de valeur qui permettent de créer, de collecter et de consolider des données de grande qualité afin de stimuler l'impact opérationnel, commercial et clinique des produits de santé de grande valeur et à fort impact. Orientée sur la transfusion, le plasma, ou encore l'oncologie, la plateforme brevetée de Biolog-id est utilisée par de nombreux clients aux États-Unis, en Europe, au Moyen-Orient, en Inde et en Asie-Pacifique. L'entreprise est détenue par son fondateur, ainsi que les Fonds Xerys.

- Biolog-id – [www.biolog-id.com](http://www.biolog-id.com)
- Xerys – [www.xerys.com](http://www.xerys.com)

## ENSEMBLE, LIBÉRONS LE PLEIN POTENTIEL DE VOTRE LABORATOIRE

L'analyse des flux de travail **MyOptiLab** est un processus collaboratif au cours duquel nous vous accompagnons dans l'atteinte de vos objectifs d'excellence.



### QUALITÉ



Optimisez la qualité grâce à la méthode analytique reconnue Six Sigma™ en réduisant les variations.



### PRODUCTIVITÉ



Gagnez en productivité en adoptant les technologies nécessaires pour un laboratoire efficace.



### EFFECTIFS



Éliminez les processus inefficaces pour libérer votre personnel et l'affecter à des tâches à forte valeur ajoutée.

\*Ces chiffres sont donnés à titre indicatif et peuvent fortement varier suivant votre organisation.

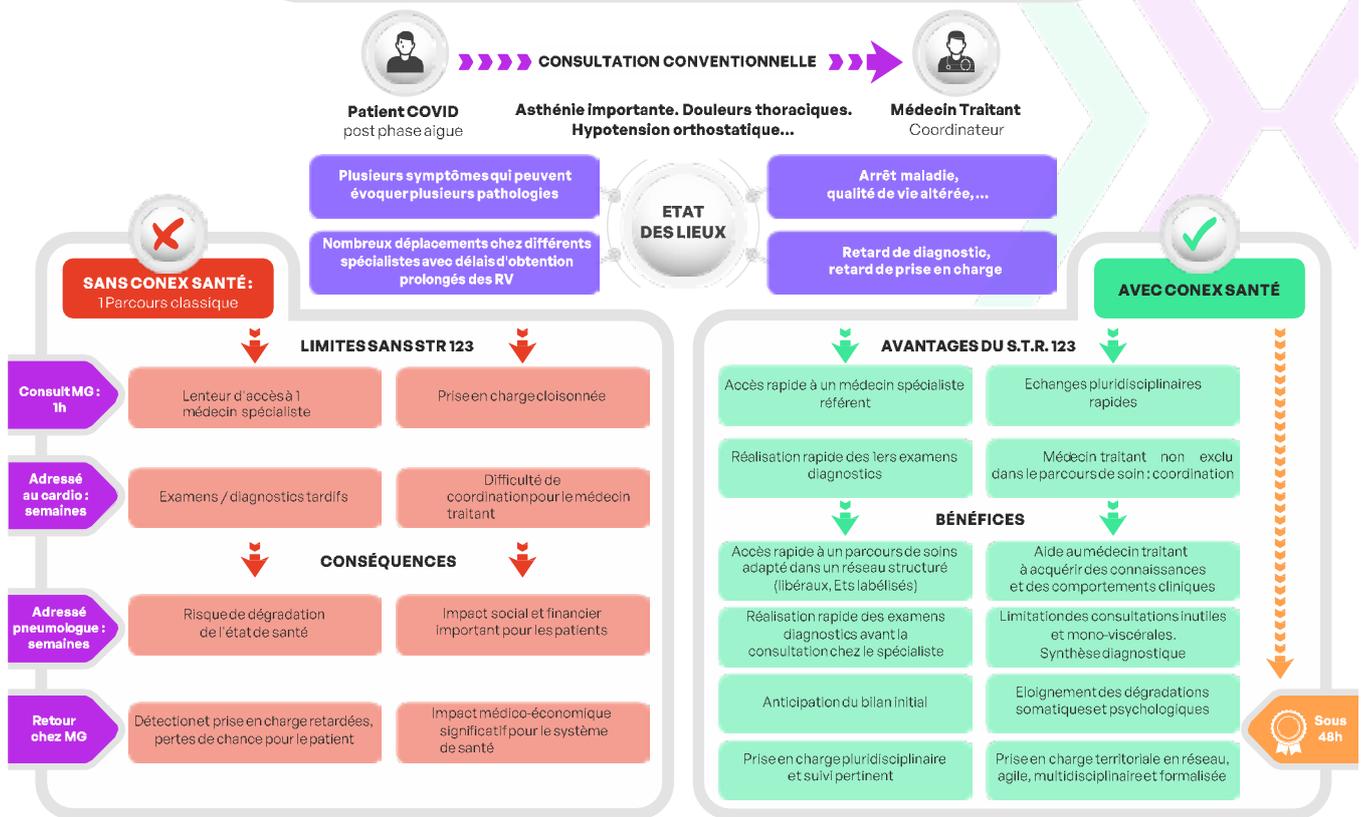


Accédez à notre site internet  
[stago.com/fr](http://stago.com/fr) en scannant ce QR code

# Conex Santé : une solution innovante de télé-expertise rapide en réseau à la rescousse des patients souffrant de Covid Long

## CAS D'USAGE : Prise en charge COVID long

CE CAS CONCERNE POTENTIELLEMENT 1 MILLION DE PATIENTS EN FRANCE. LEURS SYMPTÔMES: ICI POLYMORPHES, LE DIAGNOSTIC EST DÉFINI COMME UN DIAGNOSTIC D'EXCLUSION



Le docteur Julien Astaing, médecin généraliste référent Covid long à la clinique Clémentville à Montpellier met en évidence l'intérêt du S.T.R. 1-2-3 de Conex Santé au travers du cas d'usage décrit ci-après.

Le cas du Covid long concerne potentiellement 1 million de patients en France. Son diagnostic reste pour l'instant défini comme un diagnostic d'exclusion chez des patients ayant présenté un covid aigu, initialement confirmé ou non par une PCR positive, et présentant des symptômes persistants depuis au moins quatre semaines.

Ces symptômes peuvent être très variables et, compte tenu du caractère inflammatoire et systémique de l'atteinte liée au SARS-Cov-2, provoquent des atteintes pulmonaires, hématologiques, cardiovascu-

laires, neuropsychiatriques, rénales, endocriniennes, digestives, hépatobiliaires et dermatologique.

Le caractère polymorphe de ces symptômes et un tableau clinique d'intensité et d'impact variable selon les organes, nécessitent des temps de consultation significatifs.

Dans un parcours de soin classique, le patient est confronté à une lenteur d'accès à un médecin spécialiste, à une prise en charge cloisonnée, des examens & diagnostics tardifs, plus, dans la majorité des cas, à une exclusion du Médecin traitant de ce parcours.

Le résultat de ce parcours est un processus long pour le patient, qui sera étalé sur plusieurs semaines et qui présente plusieurs limites comme une lenteur d'accès à un médecin spécialiste, des examens et diagnostics

## PUBLI-REPORTAGE

tardifs et une prise en charge cloisonnée. De plus, le médecin traitant dans la plupart des cas se retrouve dans l'impossibilité de coordonner ce parcours patient.

Les conséquences du parcours de soin classique pour le patient sont de nature à dégrader son état de santé, à retarder sa prise en charge et à engendrer des retombées sociales et financières importantes ainsi qu'entraîner une perte de chances significative. Se rajoute à cela un impact médico-économique important au système de santé.

Avec sa solution numérique innovante, Conex Santé apporte le premier service de télé-expertise rapide de premier, deuxième et troisième recours avec le 'S.T.R. 1-2-3', concept unique qui anime et optimise les réseaux de professionnels de santé dans une logique de proximité territoriale.

Cette solution permet aux médecins traitants d'orienter très vite leurs patients vers des réseaux locaux connectés pour une prise en charge multidisciplinaire et spécialisée.

Conex Santé connecte très rapidement le Médecin traitant à un spécialiste. Ce dernier est lui-même connecté à d'autres spécialités pour partager leur expertise et poser un diagnostic éclairé grâce à une approche pluridisciplinaire et formalisée.

Dans le cas du Covid long, l'application de ce service de télé-expertise rapide offre au patient des avantages considérables : un accès rapide à un médecin spécialiste référent, une réalisation rapide des premiers examens et diagnostics, des échanges pluridisciplinaires rapides sur son cas, et le médecin traitant reste coordinateur du parcours.

Le patient bénéficie d'une prise en charge territoriale en réseau agile, multidisciplinaire et formalisée dans un parcours de soins complet sous 48 heures. ■

**CONEX  
SANTÉ**

• Contact Conex Santé : Parisanté Campus  
10 Rue d'Oradour-sur-Glane – 75015 Paris – Tél. : 07 62 15 55 01  
contact@conexsante.com – www.conexsante.com



## PUBLI-INFO

## Conex Santé et Biogroup deviennent partenaires !

**Biogroup-Laborizon Centre a fait le choix de CONEX SANTE pour assurer sa téléexpertise.**



DR. CHILLOU

**N**ous avons trouvé cette solution pertinente pour mieux répondre à nos besoins de communication avec les autres praticiens pour la biologie spécialisée, comme la PMA, la génétique, mais aussi pour pouvoir demain communiquer sur toutes les spécialités de la Biologie Médicale conventionnelle.

Conex Santé nous met à disposition des moyens modernes et bien construits, qui nous évitent de perdre du temps et qui assurent une traçabilité des échanges. Nous y voyons un intérêt certain dans le déploiement des nouvelles pratiques comme la communication avec les IPA (Infirmière de Pratique Avancée) et l'ensemble des IDE (Infirmiers Diplômés d'État).

Conex Santé est pour nous un moyen de communiquer non plus un résultat mais une interprétation. Cette solution nous permettra de mettre à disposition des praticiens l'expertise des laboratoires. C'est une nouvelle façon de travailler (validée par les institutions et les ARS) qui est pour nous un atout majeur pour garder un lien étroit dans les « déserts médicaux », et devient très certainement aussi un support important pour nos IPA.

Nous pensons que les biologistes doivent s'inscrire dans ce tournant numérique et nous comptons sur Conex Santé pour la valorisation de notre profession.

C'est un outil complémentaire dans la biologie délocalisée de demain qui permet la mise en place de réseau professionnels personnalisés tout en ayant un apprentissage et une prise en main très simples.

Pour Biogroup, c'est un outil numérique qui accompagne les relations humaines sur le territoire. ■

**CONEX  
SANTÉ**

**biogroup**  
biologie médicale

**laborizon**  
CENTRE

• CONEX SANTÉ – Parisanté Campus  
10 Rue d'Oradour-sur-Glane – 75015 Paris – Tél. : 07 62 15 55 01  
contact@conexsante.com – www.conexsante.com



• LABORIZON CENTRE – 19 avenue Alexandre Minkowski  
37170 CHAMBRAY-LES-TOURS  
www.biogroup.fr

## Conex Santé : « être la plateforme de e-santé préférée des biologistes et des pathologistes les plus exigeants, pour valoriser leur expertise et leur prestation de conseil dans le parcours de soins coordonnés des patients. »



Patrice ANCILLON

**Spectra Diagnostic : Bonjour Patrice Ancillon, pouvez-vous présenter brièvement Conex Santé ?**

**Patrice Ancillon :** Société fondée par 4 associés le 25 février 2020. Les associés fondateurs sont passionnés par le domaine médical, et ils ont une solide expérience dans la Santé. Ils sont aussi passionnés par

les opportunités d'innovation qui contribuent à améliorer le parcours de soin des patients en aidant les soignants à être plus performants.

CONEX SANTÉ apporte le **premier service de télé-expertise Rapide en réseau**, de premier, second et troisième recours (**S.T.R. 1-2-3**) et de la téléconsultation, grâce à un projet médical collaboratif, qui a été imaginé et développé par des professionnels de santé pour des médecins, des pharmaciens et des paramédicaux. Ce projet médical collectif favorise l'égalité d'accès aux soins et la lutte contre les déserts médicaux.

La solution Conex Santé a été conçue autour de 2 grandes logiques : **Proximité et Rapidité**. L'animation des **ESP** (Equipe de Soins pluridisciplinaires), des **ESS** (Equipe de Soins Spécialisés) et des **ESSP** (Equipe de Soins Spécialisés Pluridisciplinaires) apporte une solution visionnaire et idéale pour la mise en place des Equipes de Soins Coordonnées avec le Patient (**ESCAP**).

**Spectra Diagnostic : Quelle est place de la biologie médicale et de l'anapath dans votre stratégie ?**

**Patrice Ancillon :** Notre vision est d'être la plateforme de e-santé préférée **des biologistes et des pathologistes les plus exigeants**, pour valoriser leur expertise et leur prestation de conseil dans le parcours de soins coordonnés des patients. **Avec Conex Santé nous favorisons et nous valorisons la biologie médicale de Proximité, son Expertise, ses Innovations, son rôle dans la prévention. Une spécialité médicale essentielle au cœur de la santé pour renforcer le système de santé.**

Il s'agit donc d'une stratégie gagnant-gagnant, avec les LBM et les laboratoires d'anapath. Ils sont prioritaires dans notre stratégie car nous avons la conviction que nous pouvons ensemble :

**Consolider le maillage de soins primaires, améliorer le lien Ville -Hôpital et la pertinence des soins.**

**Avec Conex Santé les biologistes et les pathologistes peuvent améliorer la gestion des soins non programmés et organiser des permanences de soins pour libérer les urgences.**

**Ils peuvent aussi, accélérer la coopération interprofessionnelle notamment au niveau des CPTS, des GHT, des MSP et des ESMS.**

**L'exercice mixte ville-hôpital, la prévention, l'innovation, la TLM vont se développer. Avec le S.T.R 1-2-3 de Conex Santé les biologistes médicaux sont au cœur de la e-santé.**

**Nous avons la conviction que la médecine du XXI<sup>e</sup> siècle se fera avec un S.T.R 1-2-3 car le besoin est là et les bénéfices médico-économiques apportés sont énormes.**

Notre projet, s'adresse aux médecins et à tous les professionnels de santé, il répond aux missions et aux objectifs des : CPTS, MSP, EHPAD et GHT... **La coordination et l'animation des équipes de Soins Pluridisciplinaires (ESP) et des Equipe de Soins Spécialisés. (ESS)** est nécessaire pour offrir le S.T.R. 1-2-3.

**Spectra Diagnostic : Quels sont les chiffres clés à retenir CONEX SANTE et vos perspectives ?**

**Patrice Ancillon :**

**2 :** bureaux à Toulouse et à Parisanté Campus, le cœur de la e-santé en France et en Europe.

**24 :** nous avons démarré à 4 nous sommes 24 aujourd'hui et nous serons rapidement plus de 100.

**70 % :** la part de marché globale représentée par les acteurs privés de la biologie médicale qui ont choisi CONEX SANTE : nous démarrons les déploiements...

**+ 80,** le nombre d'ESS actives sur la CONEX SANTE aujourd'hui

**+ 90** le nombre de contrats signés avec les CPTS, MSP, Etablissements de santé publics et privés, Etablissement de santé médico-sociaux, GHT...

**+ 1000** le nombre de professionnels de santé inscrits sur CONEX, ils seront + 4000 fin 2022...

## PUBLI-REPORTAGE

**Des perspectives très encourageantes :**

Tout d'abord car les médecins apprécient le S.T.R 1-2-3 : ils gagnent du temps et valorisent leurs avis !

Avec l'avenant 9 : **les infirmiers et infirmières rentrent dans le champ de droit commun** de la téléexpertise avec 17 autres professions paramédicales et les Pharmaciens.

Nous lançons l'application mobile le 10 mai et nous proposerons à tous nos partenaires biologistes médicaux d'inviter leurs infirmiers et infirmières à utiliser CONEX SANTE pour valoriser leurs avis dans le parcours de soins coordonnés des patients.

Courant S2 grâce aux contrats signés avec les plus grands groupes de santé nationaux, nous allons déployer Conex Santé dans de nombreuses régions : IDF, Aquitaine, Touraine, Est, Nord, PACA...

Dedalus, éditeur leader du numérique en Santé en France et en Europe, a choisi CONEX SANTE pour sa solution de Téléexpertise afin d'apporter le S.T.R 1-2-3 à l'ensemble de leurs clients. C'est une formidable opportunité pour nous, en particulier pour les GHT dans le secteur public !

Nous avons aussi des perspectives de croissances internationales

**L'innovation, au cœur de la stratégie de Conex Santé est un facteur clé de création de valeur médicale, organisationnelle et économique. Avec Conex Santé les biologistes et les pathologistes valorisent leur expertise et renforcent le lien clinico-biologique, pour une prise en charge plus efficiente des patients.**

**Toute l'équipe Conex Santé, se réjouit d'aller à la rencontre des Biologistes et des Pathologistes pour contribuer à leur réussite. ■**

CONEX  
SANTÉ

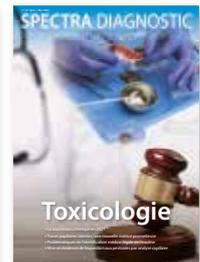
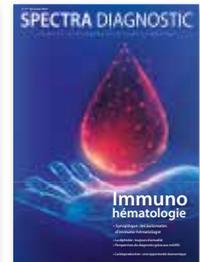
• Contact Conex Santé : Patrice Ancillon  
E-mail : [Pancillon@conexsante.com](mailto:Pancillon@conexsante.com) – Tél. : 07 62 15 55 01  
ou Eric Estaque – E-mail : [eestaque@conexsante.com](mailto:eestaque@conexsante.com)  
Tel : 07 82 86 47 48

• Contact Conex Santé : Parisanté Campus  
10 Rue d'Oradour-sur-Glane – 75015 Paris – Tél. : 07 62 15 55 01  
[contact@conexsante.com](mailto:contact@conexsante.com) – [www.conexsante.com](http://www.conexsante.com)



## SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE TRANSFORMANTE DU DIAGNOSTIC VITO CA



La revue  
**Spectra Diagnostic**  
en accès gratuit  
sur notre site web  
[www.spectradiagnostic.com](http://www.spectradiagnostic.com)



PRESSE DIAGNOSTIC



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

## Becton Dickinson acquiert Cytognos et sa cytométrie en flux

**B**ecton, Dickinson and Company (États-Unis) a finalisé l'acquisition de Cytognos (Salamanque, Espagne) auprès de Vitro SA (Séville, Espagne).

Cytognos est spécialisée dans les solutions de cytométrie en flux pour le diagnostic du cancer du sang, la détection des maladies résiduelles minimales (MRM) et la surveillance immunitaire des maladies du sang. Cette acquisition renforce la stratégie de BD orientée sur le monitoring des maladies chroniques en élargissant son portefeuille de diagnostics du cancer du sang, de tests d'évaluation immunitaire et des solutions informatiques associées. En surveillant les MRM, il est possible de détecter de faibles niveaux de cellules cancéreuses après un traitement, afin de déterminer si la maladie est toujours présente ou s'il y a un signal de récurrence.

Les produits Cytognos sont marqués CE IVD et disponibles uniquement en Europe et dans d'autres pays où l'approbation réglementaire des produits a été obtenue. En outre, Cytognos

fournit plusieurs tests de recherche pour le myélome multiple, les MRM et la surveillance immunitaire, ce qui élargit le portefeuille de BD dans ce domaine. Cytognos apporte également des solutions informatiques dans le domaine en plein essor de l'immunologie.

Avec cette acquisition, BD obtient un accès exclusif aux tests avancés sous licence du Consortium EuroFlow, un réseau scientifiquement indépendant dans les domaines de l'hématologie et de l'immunologie, regroupant des scientifiques et des chercheurs de plus de 20 universités et hôpitaux européens. BD, qui avait déjà des accords de licence avec EuroFlow pour plusieurs autres tests, renforce ainsi sa collaboration avec ce réseau.

- Becton, Dickinson and Company (BD) – [www.bd.com/fr-fr](http://www.bd.com/fr-fr)
- Cytognos – [www.cytognos.com](http://www.cytognos.com)

## PROFESSION

## Biologie Habilitation veut garantir un déploiement sécurisé des EBMD

**A** l'aube du déploiement de la biologie hors-les-murs, les laboratoires doivent mettre en œuvre les exigences en matière de sécurité et de garantie des résultats. Pour ce faire, la nouvelle plateforme Biologie Habilitation doit sécuriser et protéger les laboratoires dans leurs obligations liées aux EBMD.

Comment gérer les formations de tant d'opérateurs, vérifier leurs connaissances et aptitudes pratiques, en conserver la preuve, gérer l'accès de chaque opérateur aux divers systèmes déployés, et leur habilitation ? Comment informer tous les utilisateurs d'un changement de procédure et avoir la preuve de la lecture du message ?

Afin de permettre aux biologistes de maîtriser le processus hors les murs avec le même niveau d'exigence que pour la biologie traditionnelle, Biologie e-learning a développé le nouveau logiciel Biologie Habilitation, qui permet :

- l'habilitation digitale des opérateurs de biologie délocalisée (en lieu et place du papier aujourd'hui utilisé dans les plateaux de biologie, adapté au petit nombre d'opérateurs à habiliter) ;
- la conservation sécurisée de la preuve de l'habilitation : vidéo validée, nécessaire en cas de contrôle ou de mise en cause du laboratoire ;

- la gestion automatisée des habilitations et la sécurisation des accès à la machine pour garantir un accès strictement réservé au personnel qualifié et autorisé ;
- les échanges *via* une messagerie dédiée avec accusé de lecture une fois les opérateurs informés d'un changement de procédure par le laboratoire.

Biologie Habilitation est compatible avec les interfaces de gestion automatisée des habilitations. La nouvelle plateforme a par exemple noué un partenariat technique avec Roche Diagnostics.

Cette plateforme complète les initiatives du Dr Laure Dellamonica, qui a créé Biologie e-learning, organisme de DPC qui forme à distance (elearning et jeux de rôle en visio) chaque année plusieurs milliers de professionnels de laboratoires ; et Formatrod, dédié à la formation des professionnels non spécialistes du diagnostic biologique à l'utilisation des TROD. Biologie e-learning s'est vu nominé aux Trophées de la Biologie médicale 2016, et au Challenge Ambitionnelles 2019 dans la catégorie Prix de Croissance.

Biologie habilitation – [www.biologie-elearning.fr/programmes/habilitation/](http://www.biologie-elearning.fr/programmes/habilitation/)

## L'IA dans le diagnostic : vers un marché de 5,6 milliards de dollars en 2027

**L**e marché mondial de l'intelligence artificielle (IA) dans le diagnostic était évalué à 300 millions de dollars US (USD) en 2020 et devrait enregistrer un TCAC d'environ 33,5% sur la période 2022 à 2027 pour dépasser 5,6 milliards USD d'ici 2027, si l'on en croit la dernière étude de *Precedence Research*, un fournisseur canadien de services d'études de marché.

La croissance du marché sera tirée par l'intérêt croissant pour la réduction des coûts, l'amélioration de la prise en charge des

patients ou encore la réduction du temps du personnel. L'analyse d'images pour le diagnostic des tumeurs, les tests biochimiques pour le diabète, la détection vidéo des problèmes de marche et de prédiction des chutes, et l'analyse de la voix pour évaluer l'état émotionnel et les maladies psychiatriques ne sont que quelques-unes des nombreuses applications de l'IA dans le diagnostic médical. En conséquence, l'IA modifiera considérablement l'approche actuelle du diagnostic médical.

Precedence research - [www.precedenceresearch.com](http://www.precedenceresearch.com)



# L'intelligence artificielle au service du biologiste



Gain de temps



Sécurité



Objectif TAT



Validation  
harmonisée



Aide  
à l'accréditation

## Le système expert d'aide à la validation biologique

[www.valab.com](http://www.valab.com)



La société VALAB est  
certifiée ISO 9001

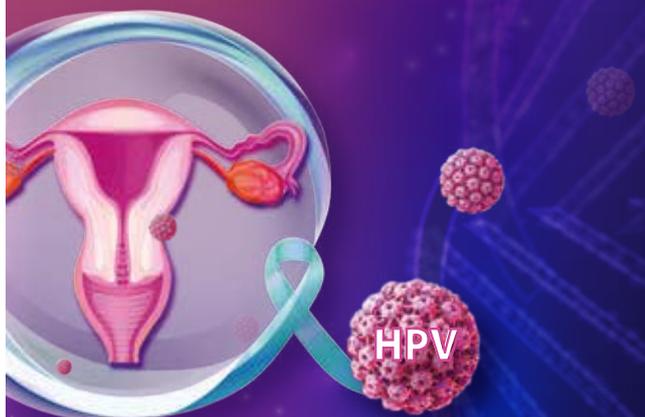
eurobio  
SCIENTIFIC

CE IVD

## DÉPISTAGE PRIMAIRE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

### Anyplex™ II HPV HR Detection\*

Le suivi de vos patientes exige un test ADN répondant **aux recommandations de la HAS** pour le dépistage des papillomavirus à hauts risques



### DÉTECTION ET TYPAGE INDIVIDUALISÉS DE 14 GÉNOTYPES À HAUTS RISQUES<sup>2</sup>

16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68

Spécificité > 99%<sup>3</sup> / Seuil de détection : 50 copies / réaction<sup>3</sup>

\* Anyplex™ II HPV HR Detection (réf. : HP7E00X) est un test PCR permettant l'amplification, la détection et la différenciation simultanées des acides nucléiques. Produit fabriqué par Seegene et distribué par Eurobio Scientific.

1. HAS, Juillet 2019.

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/synthese\\_et\\_recommandations\\_hpv.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/synthese_et_recommandations_hpv.pdf)

2. Pour plus d'information, se référer au chapitre « Domaine d'utilisation » de la notice d'utilisation.

3. Pour plus d'information, se référer au chapitre « Performances » de la notice d'utilisation.

CE IVD Ce dispositif médical de diagnostic *in vitro* est un produit de santé réglementé qui porte le marquage CE. A destination des professionnels de santé.

Lire attentivement les instructions figurant sur la notice d'utilisation.

Code NABM : 4127 et 4509 (B100)

Eurobio Scientific  
7 avenue de Scandinavie  
91940 Les Ulis

marketing@eurobio-scientific.com  
eurobio-scientific.eu

EUR260122-HPV01

## PROFESSION

### Maladies rénales : Biogroup organise une campagne de dépistage inédite

La Maladie Rénale Chronique (MRC) est une pathologie silencieuse et très fréquente : plus de 6 millions de Français sont concernés mais beaucoup ne le savent pas. D'où l'idée du groupe de biologie médicale Biogroup, à l'occasion de la semaine de prévention des MRC, de proposer un dépistage national gratuit et inédit au sein de ses 900 laboratoires. Près de 25 000 mesures des taux de créatinine ont été effectuées.

Voici les principaux enseignements à retenir de cette étude :

- Au total, 1 043 patients (4,2 % du total) qui n'avaient pas connaissance de la maladie ont pu être alertés grâce à la campagne de dépistage ;
- 73 % des patients avec DFG bas (30-60) et 33 % des patients avec DFG anormalement bas (DFG <30) n'avaient pas connaissance de la maladie ;
- Les patients diabétiques et hypertendus commencent à dégrader leur fonction rénale à un âge précoce (30-40 ans), ce qui renforce la nécessité d'un dépistage précoce ;
- En taux relatif, les régions avec le taux le plus élevé de patients avec DFG ≤ 60 sont les régions Grand-Est (9,3 % des patients analysés), Hauts-de-France (9,1 %) et la Corse (9,0 %).

Cette campagne a ainsi permis de sensibiliser massivement à cette pathologie mal connue, de dépister de nouveaux patients mais aussi d'identifier des patients présentant une hypertension artérielle ou un diabète qui n'étaient pas dépistés pour une altération de leur fonction rénale. L'hypertension artérielle et le diabète sont en effet les principaux facteurs de risque et sont responsables de près d'un cas sur deux de MRC. Cette étude a ainsi permis de mettre en évidence une carence de dépistage et d'information chez les patients ayant un DFG abaissé, ainsi qu'un suivi certainement insuffisant des patients diabétiques et hypertendus.

Le Pr Philippe Halfon, Directeur médical et scientifique de Biogroup, conclut : « Cette première journée de dépistage de la maladie rénale dans tout le réseau Biogroup a été un vrai succès, avec une participation de près de 25 000 patients. Elle met en exergue le rôle des biologistes, outre celui qu'ils ont joué dans la crise du COVID-19, en tant qu'acteur majeur de dépistage et de prévention de maladies invalidantes et coûteuses pour la société. Notre étude a en effet permis de dépister plus de 1 000 patients qui avaient une altération méconnue de leur fonction rénale. Nous nous proposons de réitérer chaque année cet événement afin de continuer à sensibiliser le grand public sur cette maladie et intervenir précocement avant l'avènement de complications. »

Biogroup – [www.biogroup.fr](http://www.biogroup.fr)

making a difference



**DÈS LE PRÉLÈVEMENT  
STABILISATION  
DU GLUCOSE**

**VACUETTE®**  
Tube FC Mix

Inhibition efficace de la glycolyse pour une détermination exacte de la concentration in vivo de glucose dans le sang.  
Pour le diabète sucré et le diabète gestationnel.

[www.gbo.com](http://www.gbo.com)

Greiner Bio-One SAS / Courtaboeuf, France / E-MAIL [accueil.france@gbo.com](mailto:accueil.france@gbo.com)  
We are a global player / Find the contact details of your local partner on our website.

  
**greiner**  
BIO-ONE

## Abbott, partenaire indispensable de la réorganisation du Laboratoire de Biologie Médicale du Centre Hospitalier de Saint Denis (93)

Nous avons rencontré Mme le Dr Fatima KADDARI-HIMEUR, Cheffe de Service du Laboratoire de Biologie Médicale du Centre Hospitalier de Saint Denis. Accompagnée de son équipe de biologistes et techniciens, elle nous a confié les clés de la réussite du projet de réorganisation du laboratoire.



Hôpital Delafontaine, l'un des deux sites du CH de Saint Denis (93)

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

**Dr Fatima KADDARI-HIMEUR :** Nous sommes le Laboratoire de Biologie Médicale du Centre Hospitalier de Saint Denis (93). L'hôpital a une capacité de 841 lits répartis sur deux sites : le site Delafontaine qui regroupe les activités MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) et le site Casanova où se trouvent les activités de Gériatrie, de MPR (médecine physique et de réadaptation) et de Soins Palliatifs. Outre ces services de soins, le Centre Hospitalier comprend des Urgences Adultes, Pédiatriques et Obstétricales qui totalisent 93 000 passages par an, une Maternité de niveau 3 qui réalise 4 500 accouchements annuels, une Réanimation Adultes de 18 lits et une Réanimation Néonatale.

Notre laboratoire est constitué de 3 secteurs disposant chacun d'un personnel dédié : le secteur de Biochimie, Immunologie, Pharmaco-Toxicologie, le secteur d'Hématologie et dépôt de sang et le secteur de Microbiologie. Nous traitons environ 900 dossiers par jour pour une activité de 46 millions de B. Nous réalisons des examens pour l'ensemble du Centre Hospitalier et également pour des structures externes : l'établissement public de santé de Ville Evrard et le Centre d'Hémodialyse privé Diaverum de Saint Denis. Notre équipe est composée de 12 biologistes médicaux et de 54 techniciens.

### **Spectra Diagnostic : Vous avez décidé de renouveler votre plateforme technique en 2016. Quels étaient les enjeux pour votre laboratoire ?**

**Dr Fatima KADDARI-HIMEUR :** Nous avons mené une grande réflexion en amont de ce projet. Au-delà de la nécessité de changer nos automates, nous avons un besoin urgent de faire évoluer notre organisation pour une optimisation aussi bien technique qu'administrative de notre structure. Notre accueil des prélèvements était trop éloigné de la technique. Nous avons choisi d'installer une plateforme pré-analytique, analytique et post-analytique automatisée avec une chaîne robotique. Nous avons été accompagnés dans notre réflexion par un consultant qui a réalisé un audit de notre laboratoire. Nous voulions mutualiser des activités alors réparties sur nos trois secteurs qui étaient extrêmement cloisonnés. Nous souhaitons automatiser les tâches répétitives, telles que le débouchage, l'aliquotage, le transfert des tubes entre les automates, afin de dédier plus de personnel technique, d'une part à la surveillance du pré-analytique, et d'autre part au suivi de la performance analytique. L'amélioration de la traçabilité faisait également partie de nos enjeux, ainsi que la réduction des erreurs liées aux manipulations des échantillons. L'amélioration du délai de rendu de nos résultats d'examen était également un objectif majeur. La récupération de temps administratif nous a permis de



**Le plateau technique automatisé du laboratoire**

réorganiser notre secrétariat et nous avons également récupéré du temps qualité pour nos techniciens.

### **Spectra Diagnostic : Sur quels critères s'est fait votre choix ?**

**Dr Fatima KADDARI-HIMEUR :** Nous souhaitons mettre en œuvre une chaîne robotique circulaire et de préférence ouverte. Le choix de nos automates s'est fait sur des critères de performance, définis par l'ensemble des biologistes par spécialité (Biochimie, pharmaco-toxicologie, sérologies infectieuses, cytologie et hémostase) et sur des critères d'ergonomie, définis par l'ensemble des techniciens. C'est pourquoi nous avons choisi la chaîne et les automates Alinity d'Abbott.

### **Spectra Diagnostic : Parmi les différents éléments de la plateforme, quels ont été les bénéfices apportés par la solution Middleware AlinIQ AMS d'Abbott ?**

**Aurélien ROSSFELDER, Technicien Référent :** La solution Middleware AlinIQ AMS d'Abbott nous a, en premier lieu, apporté plus de sécurité sur le plan technique. Nous avons travaillé avec les biologistes afin de définir des alarmes afin de sécuriser notre validation technique. La solution nous permet également de localiser l'échantillon et l'état d'avancement de sa prise en charge au sein des processus. La gestion automatisée des repassages fait aussi partie des fonctionnalités essentielles de la solution.

**Dr Hortense LANNELUC, Biologiste Médicale :** La solution Middleware AlinIQ AMS nous permet d'affiner les seuils d'alerte pour le patient. Nous avons pu paramétrer différents degrés de résultats pathologiques, avec des codes couleurs très significatifs. L'attention du technicien est ainsi immédiatement attirée sur les résultats qui doivent être téléphonés d'urgence aux cliniciens concernés.

**Dr Fatima KADDARI-HIMEUR :** La solution Middleware AlinIQ AMS nous apporte les garde-fous indispensables à la révision technique des résultats, en amont de la validation biologique sur le SIL. Nous avons ainsi très significativement réduit les erreurs techniques. C'est un extraordinaire outil de traçabilité. Tous les résultats, les événements, les alarmes, les contrôles, l'identification des lots, enregistrés sur l'automate sont transmis au middleware et intégrés au dossier analyse et/ou patient.

C'est une sécurité et une aide considérable apportée aux techniciens dans la gestion des résultats. Le suivi d'avancement de l'échantillon nous a énormément facilité l'ajout d'examen(s) à la demande d'un clinicien. La possibilité de remettre dans le circuit analytique de la chaîne, un échantillon préalablement stocké dont la stabilité a été vérifiée, contribue à diminuer la spoliation sanguine des patients. Ne pas rechercher un échantillon sur des portoirs est un gain de temps technique considérable pour le laboratoire.

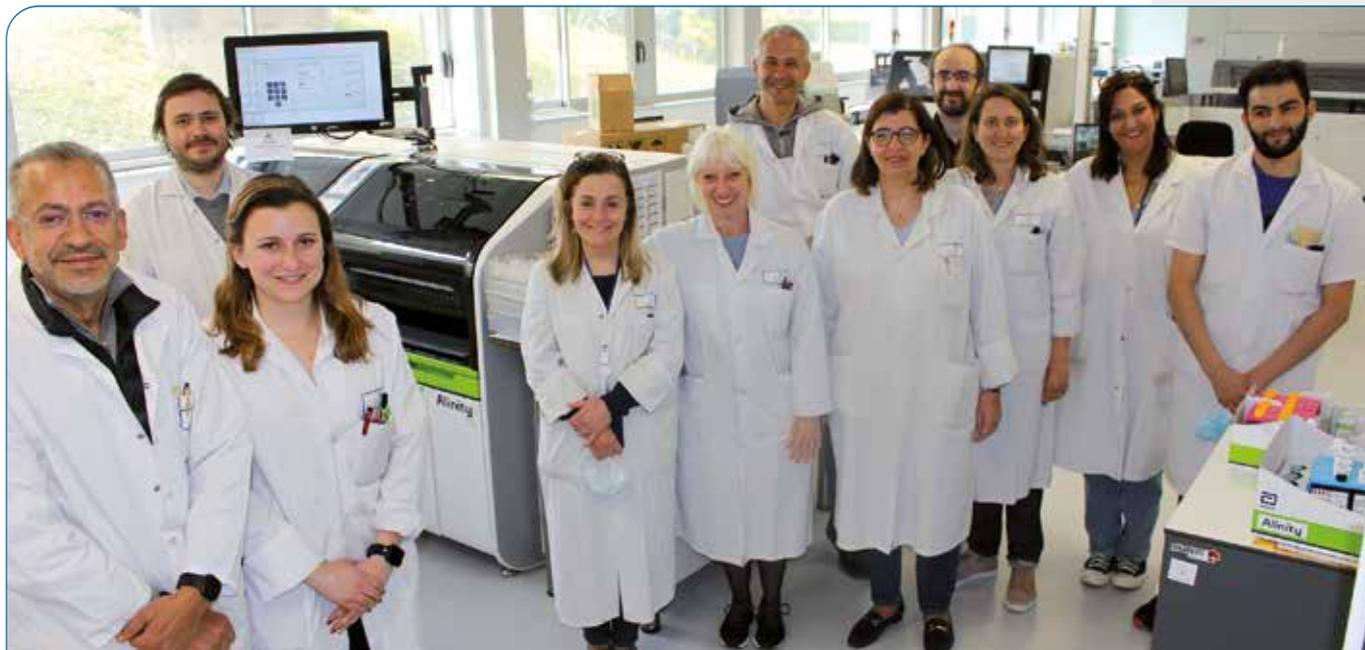
### **Spectra Diagnostic : Quels sont les avantages des automates de la gamme Alinity d'Abbott ?**

**Dr Hortense LANNELUC :** Étant déjà clients de la société Abbott avec des automates ARCHITECT ci8200, nous étions familiarisés avec le principe de fonctionnement des instruments de la marque. Lors des visites préalables à notre acquisition, nous avons déjà remarqué leur ergonomie de fonctionnement. Le logiciel qui équipe les instruments est très intuitif. La gamme Alinity présente également plusieurs avantages par rapport à leurs prédécesseurs : le chargement en continu, la maintenance, la gestion des réactifs, la lecture code à barre pour les calibrateurs. Connectés sur la chaîne robotique par la partie arrière de l'automate, leur accès frontal reste disponible pour un chargement manuel, pratique notamment pour passer des échantillons en urgence.

**Aurélien ROSSFELDER :** Les tâches d'archivages et de sauvegardes peuvent être réalisées pendant le fonctionnement de l'appareil, ce qui améliore leur temps de disponibilité analytique.

### **Spectra Diagnostic : Quels ont été les facteurs clés de la réussite de votre projet ?**

**Dr Fatima KADDARI-HIMEUR :** Pour revoir en profondeur notre organisation, nous avons eu besoin de l'adhésion et de la participation de l'ensemble des biologistes médicaux, et ce fut le cas. Nous avons bénéficié de la très grande implication des techniciens qui ont participé au paramétrage de la solution. La collaboration avec nos services supports a été essentielle (Direction des Services Techniques, Service Biomédical, Direction des Achats), notamment pour penser et réaliser les travaux d'aménagement de nos locaux, implanter les équipes



Mme le Dr KADDARI-HIMEUR (7<sup>e</sup> en partant de la gauche) avec une partie de l'équipe du laboratoire

ments. L'accompagnement de la Sté Abbott a été très important pour la réussite de notre projet : estimation du besoin, dimensionnement de la solution, configuration adaptée à nos locaux. La présence à nos côtés des équipes spécialisées d'Abbott a été constante lors des phases de paramétrage et de démarrage. Ce fut un véritable accompagnement au changement. Toutes nos équipes ont été rassurées par cette disponibilité permanente des spécialistes d'Abbott. La qualité de leur pédagogie a été un élément déterminant pour assurer le transfert de compétence vers nos techniciens.

#### **Spectra Diagnostic : Quelle a été est la plus-value de cette nouvelle organisation ?**

**Dr Fatima KADDARI-HIMEUR :** Nous interrogeons régulièrement nos personnels sur la pertinence de nos choix d'organisation. Les mots qui reviennent le plus souvent sont confort, simplicité et fluidité. Les techniciens ont aujourd'hui la possibilité de se concentrer sur le suivi analytique du fait de la suppression des tâches répétitives à faible valeur ajoutée. Ainsi, la qualité de réponse à nos prescripteurs s'est améliorée. Nos délais de prise en charge de l'urgence ont été réduits, avec un délai moyen de rendu pour une kaliémie urgente de 42 mn. La satisfaction de nos prescripteurs est notre plus grande fierté. Leurs retours sont très positifs sur notre délai de rendu, la qualité de notre réponse, la traçabilité et la conservation des échantillons.

#### **Spectra Diagnostic : Prévoyez-vous d'autres évolutions pouvant impacter l'organisation de votre laboratoire ?**

**Dr Fatima KADDARI-HIMEUR :** L'organisation que nous avons décrite est en routine depuis le 15 octobre 2018. Depuis lors, nous avons réalisé la deuxième phase constituée de la rénovation des locaux et de la réorgani-

sation de la microbiologie. Nous atteignons maintenant la troisième et dernière phase de rénovation de nos locaux. Fin 2022, nous avons planifié l'installation d'un système de transmission pneumatique entre le laboratoire et les services de soins pour l'acheminement des prélèvements. Actuellement, nous sommes en cours de déploiement d'un dossier patient informatisé dans les services cliniques. Dès que ce projet aura été mené à terme, nous mettrons en place une solution de prescription totalement connectée avec les services de soins. Ainsi, le placement des échantillons sur la chaîne robotique entrainera leur acquittement sans étape manuelle préalable d'enregistrement de la demande biologique. ■



- Contact Laboratoire : Dr Fatima KADDARI-HIMEUR  
fatima.kaddari@ch-stdenis.fr
- Contact Abbott : François GUDER – Segment Marketing Manager  
Marketing Core Diagnostics  
Abbott – 40/48 rue d'Arcueil – BP 10457 – 94593 Rungis Cedex  
France – Tel. : 33 1 45 60 21 18 – 33 6 64 49 77 64  
francois.guder@abbott.com

Les automates Alinity sont destinés à réaliser des dosages in vitro dans des liquides biologiques humains (sang, urine). AlinIQ AMS (AMS) est une solution logicielle conçue pour la gestion des données et le contrôle des processus pré-analytiques, analytiques et post-analytiques des laboratoires d'analyses médicales. Lire attentivement les instructions figurant dans le (les) manuel(s) d'utilisation du (des) système(s) Alinity et ou AlinIQ AMS et sur les étiquetages et/ou dans la (les) notices d'utilisation du (des) réactif(s).

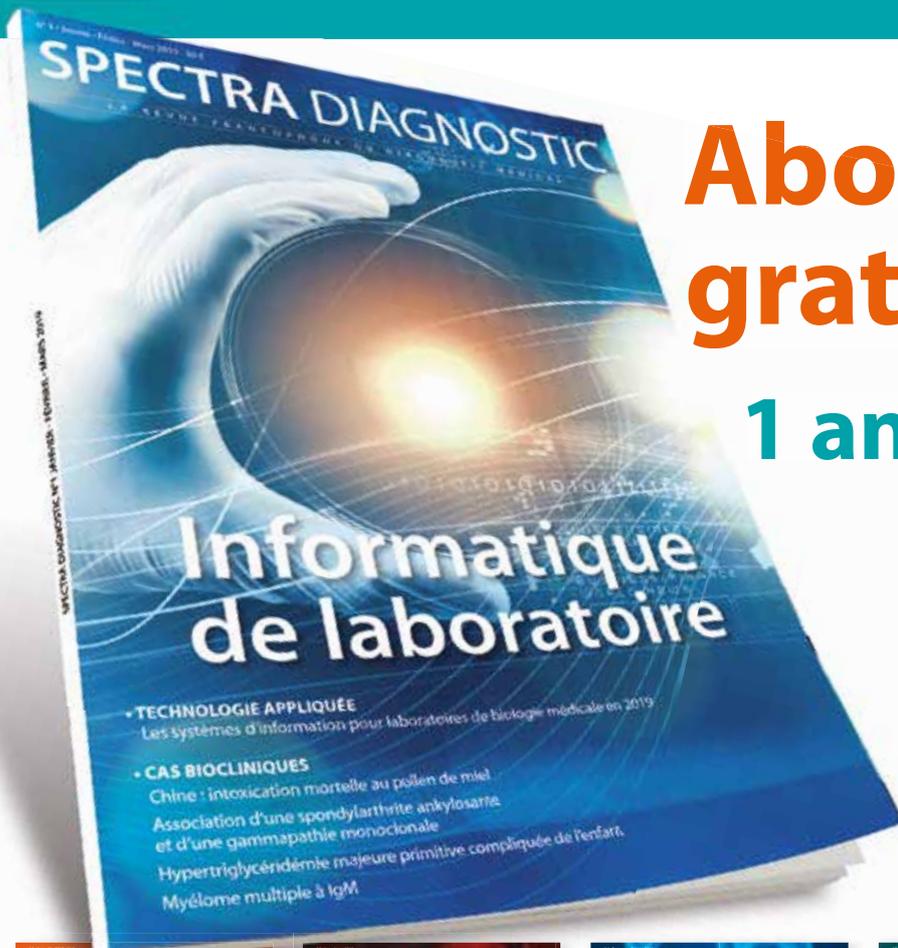
Mandataire Alinity : Abbott Allemagne.

Fabricant AlinIQ AMS : ABBOTT SRL Italie

ADD-139026-FRA-FR

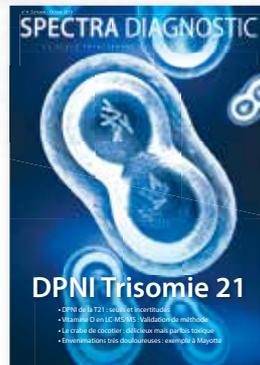
# SPECTRA DIAGNOSTIC

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

## L'heure du bilan 2021 pour le numéro vert SPS

Depuis sa mise à disposition il y a cinq ans, le numéro vert SPS (Soins aux professionnels de la santé), accessible en composant le 0 805 23 23 36 ou via l'application Asso SPS, a reçu près de 16 000 appels, dont près de 12 000 en deux ans. Le nombre d'appels a bondi depuis mars 2020 (75% du total des appels enregistrés depuis l'ouverture en 2016).

Gratuit, anonyme et confidentiel, 7/7 et 24/24, professionnel avec cent psychologues formés... Ce dispositif d'appel et d'accompagnement psychologique a été créé pour briser l'isolement et apporter du soutien, mais aussi répondre rapidement et efficacement à la souffrance de ceux qui sont en grande situation d'urgence.

### Une hausse variable selon les profils

En 2021, la plate-forme a reçu près de 5 700 appels (soit 16/j), de 25 minutes en moyenne, mais plus de 4 % ont duré plus d'une heure. Les appelants sont en majorité des femmes, près de la moitié sont salariés (45%), 8% en libéral, plus du tiers sont étudiants. Leur âge moyen est de 43 ans pour les professionnels, et de 23 ans pour les étudiants.

Les plus représentées sont les infirmier(ère)s (15%), les aides-soignant(e)s (9%), les médecins et les professionnels du secteur médico-social (6%). Ces quatre profils constituent plus du tiers des appels. Un quart des appels sont passés depuis l'Île-de-France ; suivent les régions PACA et Auvergne-Rhône-Alpes.

Depuis l'ouverture de la plateforme SPS à tous les étudiants en

avril 2021, on estime que près de 43 % des appels proviennent de la population étudiante (seul un quart fait des études en santé).

### Une évolution des motifs d'appel et de la gravité

Si, en 2020, 55% des appels concernaient la Covid-19, les motifs en 2021 sont plus diversifiés : 37% sont d'ordre personnel, 19% d'ordre professionnel et 13% liés à la pandémie. Plus de la moitié étaient de niveau 1 (« anxiété plus ou moins addiction »), mais dix étaient de niveau 5 « risque de passage à l'acte imminent » et 98 de niveau 4 « idéations suicidaires ». Les dix appels de très grande urgence émanaient de 7 étudiants et de 3 professionnels de santé. En comparaison, l'année 2020 avait été marquée par 17 appels de niveau 5. Au total sur les deux dernières années, la plateforme a permis de répondre à une centaine d'appels de personnes à risque suicidaire (imminence du passage à l'acte ou idées suicidaires). Grâce à elle, il a été possible d'adopter des comportements de soutien et de désamorçage de la crise suicidaire.

Près de 60% des appels ont fait l'objet d'une réorientation, et notamment vers un psychologue en face à face (19%), les psychologues du réseau Souffrance et travail (13%), le médecin traitant (12%), ou encore d'autres réseaux ou dispositifs. À noter que les appels de niveaux 3 (« épuisement professionnel ») à 5 sont systématiquement réorientés vers un médecin généraliste et un psychiatre.

Association SPS – [www.asso-sps.fr](http://www.asso-sps.fr) – Tél. : 0 805 23 23 36

## Encadrer pour encourager la désescalade thérapeutique en oncologie

L'ESMO, organisation professionnelle de premier plan en matière d'oncologie, a publié dans *Annals of Oncology* un nouveau cadre réglementaire pour guider la recherche et l'interprétation des données sur la désescalade thérapeutique en oncologie.

La réglementation de l'ESMO pour « la modulation adaptée au risque de désescalade thérapeutique des traitements anticancéreux » vise à proposer aux oncologues, aux organismes de recherche et aux décideurs réglementaires, un ensemble de définitions et de critères communs permettant de progresser dans la personnalisation des traitements, à destination des patients.

Ce nouveau cadre réglementaire met en avant deux principaux objectifs :

- dissiper les incertitudes sur la manière d'interpréter les données issues de nouveaux essais, à travers une classification à trois niveaux de preuves pour la désescalade thérapeutique ;
- mieux communiquer auprès des patients exprimant des réticences à participer à la recherche sur la désescalade par crainte d'être sous-traités.

« Les essais de non-infériorité randomisés et contrôlés sont la référence lorsqu'il s'agit de tester des traitements moins actifs, mais leur réalisation nécessite de nombreuses années, des échantillons de très grande taille et de lourds investissements financiers. Pour faire progresser ce domaine de recherche, dirigé plus souvent par des groupes universitaires que par l'industrie pharmaceutique, nous devons être en mesure de concevoir des études de haute qualité avec moins de patients et des durées de réalisation plus courtes, qui peuvent être utilisées pour évaluer la désescalade dans des populations à très faible risque. Ce cadre réglementaire vise donc à aider les investigateurs à mieux adapter la conception des essais au type de biomarqueurs et à la situation clinique qu'ils souhaitent aborder, ainsi qu'à définir les conditions nécessaires pour que les résultats soient considérés comme valides à différents niveaux de preuve », a expliqué le Professeur Fabrice André, du Centre de cancérologie de Gustave Roussy.

• TRAPANI *et al.*, Risk-adapted modulation through de-intensification of cancer treatments: an ESMO classification, *Annals of Oncology*, 2022; en ligne, doi:10.1016/j.annonc.2022.03.273

• ESMO - [www.esmo.org](http://www.esmo.org)



Solutions pionnières pour le dépistage de la maladie d'Alzheimer en routine et en recherche - Votre partenaire pour le présent et l'avenir

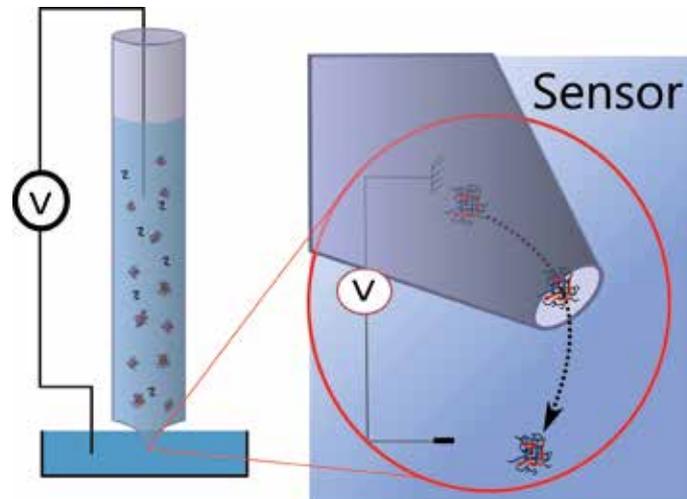
- Très bonne sensibilité
- Une solution complétée par le dosage des amyloïdes (1-42 et 1-40)
- Une prélèvement non invasif
- Une expertise reconnue de Fujirebio

## Vers un nouvel outil de diagnostic précoce de la maladie de Parkinson

Les agrégats de protéines sont à l'origine de nombreuses pathologies liées à l'âge. Parmi ces agrégats, l' $\alpha$ -synucléine est un biomarqueur des troubles neurodégénératifs liés la maladie de Parkinson. Le détecter à un stade précoce est rendu difficile de par sa faible concentration, son état transitoire et le polymorphisme des agrégats. La stratégie la plus aboutie actuellement, appelée RT-QuIC, repose sur l'amplification des agrégats de protéines préexistants. Elle s'effectue par ajout de thiofalinine T, marqueur fluorescent des fibres qui constituent les agrégats, qui requiert plusieurs jours d'incubation. Les résultats, déjà longs à obtenir, ne donnent pas d'information quantitative sur la concentration et la morphologie des agrégats d' $\alpha$ -synucléine.

Dans ce contexte, des scientifiques de l'Institut Européen des membranes (CNRS/ Université de Montpellier) et de l'Institut des neurosciences de Montpellier (Inserm/ Université de Montpellier) ont adapté à la détection des agrégats protéiques à l'origine des troubles neurogénéralifs une méthode dédiée au séquençage de l'ADN utilisant une technologie à base de nanopores. Elle consiste à immerger un pore de taille nanométrique dans une solution d'électrolyte et à mesurer le courant ionique à un voltage constant. La perturbation sur le courant induite par le passage des agrégats dans le nanopore peut alors être corrélée à ses propriétés. Pour cela, ils ont développé un dispositif original utilisant des nanopipette qui permet d'accélérer l'agrégation de l' $\alpha$ -synucléine à partir des agrégats préexistants et de les détecter en temps réel.

Cette nouvelle méthode baptisée RT-FAST (*real-time fast amyloid seeding and translocation*) réduit à 90 minutes le



Monomères



Monomères + agrégates



© Sébastien Balme

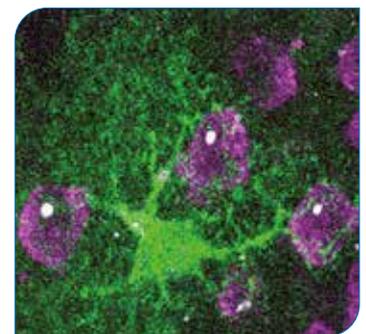
temps nécessaire à l'identification des agrégats d' $\alpha$ -synucléine. Mais mieux encore, elle permet d'obtenir une information sur la concentration des agrégats préformés et permettrait, dans le futur, d'accéder à leur taille et à leur morphologie, paramètres qui pourraient s'avérer pertinents pour le développement d'outils de diagnostic précoce de la maladie de Parkinson.

MEYER N *et al.*, *Real-Time Fast Amyloid Seeding and Translocation of  $\alpha$ -Synuclein with a Nanopipette*, *ACS Central Science*, 2022; 8(4):441-448, doi:10.1021/acscentsci.1c01404

## Maladie de Huntington : les astrocytes comme alliés ?

La maladie de Huntington est due à la mutation du gène codant pour la huntingtine, une protéine nécessaire au bon fonctionnement de plusieurs cellules du cerveau. Mutée, elle n'est plus en mesure d'assurer ses fonctions : elle devient même toxique pour les neurones, ce qui déclenche un mécanisme de défense du cerveau. Les astrocytes, cellules de soutien des neurones, changent alors de comportement : ils deviennent « réactifs ». Traditionnellement, les astrocytes réactifs sont considérés comme délétères pour le cerveau car ils aggravent les symptômes d'autres maladies cérébrales comme la maladie d'Alzheimer. Mais dans une récente étude, une équipe de recherche, dirigée par une chercheuse du CNRS, révèle, chez des souris modèles de la maladie, que stimuler la formation d'astrocytes réactifs favorise l'élimination de la protéine mutée en réduisant la quantité et la taille des amas.

Ces résultats montrent que les astrocytes réactifs coopèrent avec les neurones face à la maladie de Huntington. Les chercheurs et chercheuses veulent maintenant identifier la façon de stimuler sélectivement ces astrocytes réactifs, ce qui pourrait ouvrir la voie à de possibles traitements.



ABJEAN L *et al.*, *Reactive astrocytes promote proteostasis in Huntington's disease through the JAK2-STAT3 pathway*, *Brain*, 2022, doi:10.1101/2021.04.29.441924



## LA SUITE LOGICIELLE DU LABORATOIRE

- **lamweb**  
Le SIL du laboratoire
- **midISYA**  
Le middleware de microbiologie
- **preana**  
Le pré analytique dématérialisé
- **io-data**  
Gestion d'extractions statistiques
- **leo**  
Le serveur de résultats
- **COLISYA**  
Gestion du colisage



HISTONE

323 Av. Denis Papin  
13340 Rognac

Tel : 04 86 64 19 49

Mail : [contact@histone.fr](mailto:contact@histone.fr)

[WWW.HISTONE.FR](http://WWW.HISTONE.FR)

## Traitement épigénétique : le nouvel allié des chimiothérapies ?

Si les chimiothérapies sont efficaces chez certains patients et patientes, les cellules tumorales peuvent acquérir une tolérance à ces traitements. En d'autres termes, les cellules s'adaptent à la chimiothérapie à laquelle elles peuvent alors survivre. Dans une nouvelle étude, une équipe de recherche du CNRS à l'Institut Curie apporte des résultats prometteurs en étudiant les mécanismes épigénétiques qui régulent l'expression des gènes.

L'épigénome d'une cellule représente l'ensemble des modifications chimiques de l'ADN ou des protéines associées qui vont déterminer l'expression des gènes et ainsi l'identité de ladite cellule. En modifiant son épigénome, la cellule peut s'adapter rapidement à son environnement. Génétique et épigénétique travaillent donc de concert pour permettre aux cellules d'assurer leur fonction.

L'équipe de recherche, menée par Céline Vallot, directrice de recherche CNRS au sein du laboratoire Dynamique de l'information génétique : bases fondamentales et cancer (CNRS/Institut Curie/Sorbonne Université) et le Département de recherche translationnelle de l'Institut Curie, a analysé cellule par cellule les variations épigénétiques acquises par les cellules tumorales au cours du traitement par chimiothérapie. En collaboration avec l'équipe de Léila Périé, chercheuse CNRS au laboratoire Physico-chimie Curie (CNRS/Institut Curie/Sorbonne Université), les scientifiques ont ainsi identifié les gènes

dont l'expression permettait aux cellules de tolérer le traitement, ainsi que les modifications épigénomiques qui les régulent. Les scientifiques ont révélé que des marques épigénomiques « verrouillaient » l'expression de ces gènes en l'absence de traitement, et que ce verrou sautait sous chimiothérapie dans de rares cellules. Si l'on empêche ce verrou de sauter, les cellules cancéreuses restent toutes sensibles au traitement. Les scientifiques en ont fait la démonstration en utilisant sur des modèles animaux de cancer du sein des composés chimiques, appelés épi-drugs, qui inhibent le retrait de marques épigénétiques. Ces molécules doivent encore être adaptées pour un usage chez l'humain.

Ces résultats montrent clairement l'implication de l'épigénome dans la résistance aux traitements anticancéreux. Les scientifiques recherchent maintenant activement comment appliquer ce concept à l'humain dans une optique thérapeutique. Si les futurs tests cliniques sont convaincants, les scientifiques imaginent que ces épi-traitements pourraient être utilisés en conjonction avec les chimiothérapies afin de prolonger leur efficacité chez les patients.

**MARSOLIER J et al., H3K27me3 conditions chemotolerance in triple-negative breast cancer, *Nature Genetics*, 2022; 54:459-468, doi:10.1038/s41588-022-01047-6**




🧬

### Biologie Moléculaire

## Panel Transplant Immunodéprimés

- 18 Tests
- Jusqu'à 25 matrices
- Résultats en moins de 3H

CMV  
EBV  
BKV  
VZV  
HSV1  
HSV2  
PARVOVIRUS B19  
ADENOVIRUS  
ENTEROVIRUS

JCV  
HHV6  
HHV7  
HHV8  
HEV  
T. GONDII  
ASPERGILLUS  
P. JIROVECI  
WNV



**Contact : [ef-marketing@elitechgroup.com](mailto:ef-marketing@elitechgroup.com)**      **Site internet : [elitechgroup.com/france/](http://elitechgroup.com/france/)**

**Fabricant :** EG s.p.a  
C.so Svizzera,  
185 10149 Torino - Italy  
**Distributeur :** ELITech France  
13-15 rue Jean Jaurès  
92000 Puteaux - France

**IVD** Dispositif médical de diagnostic *in vitro*  
**CE** Conforme aux exigences de la directive européenne 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

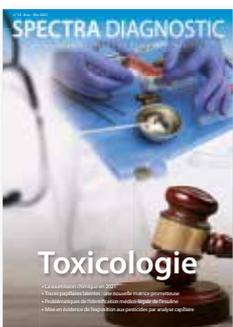
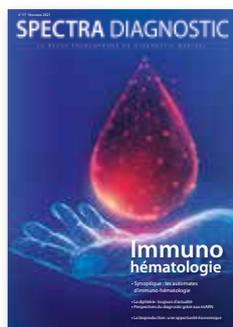
Lire les instructions figurant sur la notice d'utilisation et/ou l'étiquetage du/des produits sur [www.elitechgroup.com](http://www.elitechgroup.com)  
Ce dispositif médical de diagnostic *in vitro* est à destination des professionnels de santé.  
Ce document est à destination des professionnels de santé.  
Certains tests moléculaires sont pris en charge par l'assurance maladie.

\* Les tests tiers peuvent être développés sur demande. Renseignez-vous auprès de votre commercial.

EF-P-2204-37 v01

# SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MEDICAL



La revue **Spectra Diagnostic**  
en accès gratuit sur notre site web  
[www.spectradiagnostic.com](http://www.spectradiagnostic.com)



PRESSE DIAGNOSTIC



SPECTRA DIAGNOSTIC

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

## Les antiémétiques augmenteraient le risque d'AVC ischémique

Depuis le début des années 2000, la prise des médicaments antipsychotiques indiqués en psychiatrie a été associée à un risque augmenté d'AVC ischémique. Ce risque a été démontré pour l'ensemble de ces médicaments à propriétés antidopaminergiques. Or, les antiémétiques, utilisés contre les nausées et vomissements, présentent aussi cette propriété antidopaminergique. Cependant à ce jour, aucune étude n'avait évalué le risque d'AVC ischémique associé à ces traitements, pourtant couramment utilisés.

Des chercheurs et chercheuses de l'Inserm, de l'université et du CHU de Bordeaux ont réalisé une étude dite « cas propre-témoin » en utilisant les données de remboursement de l'Assurance Maladie et celles des admissions à l'hôpital. Dans ce type d'étude, l'utilisation potentielle du médicament dans la période précédant immédiatement l'accident (ici 14 jours) est comparée à la même utilisation au cours d'une période plus ancienne (ici plus d'un mois) où elle ne peut avoir provoqué l'événement. Cette méthode où le sujet est sa propre référence permet de prendre en compte automatiquement les facteurs de risque personnels.

Chez les 2 612 premiers adultes étudiés, hospitalisés pour un premier AVC ischémique et ayant débuté un traitement par antiémétiques dans les 70 jours précédents, a été retrouvé une plus forte consommation d'antiémétiques dans les jours précédant l'AVC, marquée par un pic d'initiation de traite-

ment sur cette période. Il y aurait donc une augmentation du risque d'AVC ischémique en début d'utilisation de ces médicaments.

Pour éliminer un biais dû à une période de forte utilisation du médicament dans la population générale (épidémies de gastro-entérite aiguë...), l'étude a ensuite considéré, sur la même période, un groupe aléatoire de 21 859 personnes n'ayant pas présenté d'AVC. Chez ces personnes, aucun pic ou excès d'utilisation d'antiémétiques comparable à celui mis en évidence chez les patients ayant présenté un AVC n'a été retrouvé. Les auteurs concluent à une augmentation du risque d'AVC ischémique dans les premiers jours d'utilisation des médicaments antiémétiques antidopaminergiques. Cette augmentation était retrouvée pour les trois antiémétiques étudiés - dompéridone, métoclopramide et métopimazine -, et le risque apparaissait plus élevé dans les premiers jours d'utilisation.

**BENARD-LARIBIERE A *et al.*, Risk of first ischemic stroke and use of antidopaminergic antiemetics: nationwide case-timecontrol Study, *BMJ*, 2022;376:e066192**



**ELITech Distribution**



# Macroduct® Advanced

Système de stimulation et de recueil de la sueur

Diagnostic de la mucoviscidose



**MACRODUCT® ADVANCED**

- Interface à écran tactile avec des instructions graphiques intégrées à chaque étape
- Options flexibles de gestion des données
- Répond aux exigences de traçabilité

**CHLOROCHEK®**

- Compagnon idéal du Macroduct® Advanced
- Dosage des ions chlorures par coulométrie



**Collecteurs de sueur**

- Collecteur de forme elliptique adapté aux petits bras
- Repère visuel pour valider le volume de sueur prélevé (15µL minimum requis)

**Electrodes**

Détektent l'absence de disque Pilogel



www.elitechgroup.com  
elitechfrance@elitechgroup.com

**ELITech Distribution**  
13-15 rue Jean Jaurès  
92800 PUTEAUX - FRANCE

Tél : +33 4 83 36 10 82  
Fax : +33 4 83 36 10 81



CE IVD

**MAINTENANT  
DISPONIBLE**

## Aptima® CMV Quant Assay

Des résultats CMV fiables<sup>2</sup> pour  
l'analyse de la charge virale dans  
le sang total et le plasma.

### Demandez plus à votre test CMV

Le test Aptima® CMV Quant allie performance et automatisation exceptionnelle pour le contrôle de la charge virale chez les patients transplantés.<sup>1</sup>

Exécuté sur le système Panther®, le test a prouvé qu'il fournissait des résultats précis et hautement reproductibles dans les échantillons de sang total et de plasma.<sup>2</sup>



EXÉCUTEZ  
VOS TESTS SUR  
**PANTHER®**

**Références :** 1. Test Aptima CMV Quant Dx [notice], AW-25509-001. San Diego, Californie : Hologic, Inc. ; 2021. 2. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. Transplantation. 2018;102(6):900-931.

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



Authorised European Representative  
Hologic BV, Da Vincilaan 5, 1930 Zaventem, Belgium  
Numéro de l'organisme notifié, si applicable

Le test Aptima® CMV Quant est un test d'amplification de l'acide nucléique in vitro conçu pour la quantification de l'ADN du cytomegalovirus dans le plasma EDTA et le sang total humains sur le système entièrement automatisé Panther system. Le test Aptima® CMV Quant est prévu pour faciliter le diagnostic et la prise en charge des patients ayant fait l'objet d'une transplantation d'organes solides et d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. L'utilisation du test Aptima CMV Quant n'est pas indiquée pour le dépistage de la présence du CMV dans le sang ou les produits sanguins. • Fabricant : Hologic, Inc. • Lire attentivement les instructions figurant dans le manuel d'utilisation. • ADS-03359-FRA-FR Rév 001 © 2022 • Tous droits réservés. Hologic®, Panther® et les logos associés sont des marques commerciales et/ou des marques déposées d'Hologic, Inc. et/ou de ses filiales aux États-Unis et/ou dans d'autres pays. Ces informations sont destinées aux professionnels de santé. Elles ne doivent pas être considérées comme des sollicitations ni faire la promotion de produits lorsque ces activités sont interdites. La documentation Hologic étant distribuée par l'intermédiaire de sites Internet, de diffusions en ligne et de salons professionnels, il n'est pas toujours possible d'en contrôler la disponibilité. Pour obtenir des informations spécifiques concernant les produits disponibles à la vente dans un pays donné, contactez votre représentant Hologic local ou écrivez à [france@hologic.com](mailto:france@hologic.com)

## Le gène MICA prédit l'échec d'une greffe de rein

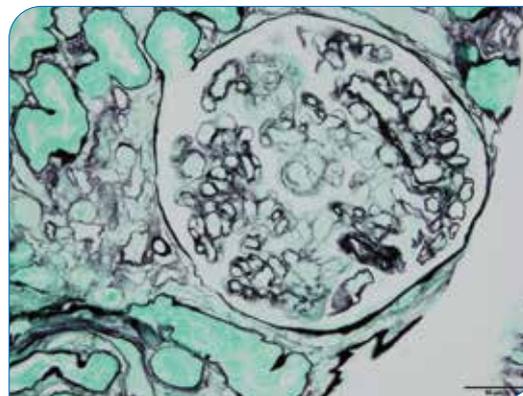
La greffe de rein est aujourd'hui le meilleur traitement disponible pour les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. Le rejet du greffon en est la limite principale, d'autant qu'il peut se produire même quand les gènes HLA du donneur et du receveur sont compatibles. Ce phénomène suggère que d'autres gènes d'histocompatibilité non encore identifiés peuvent être impliqués dans les rejets. Des chercheurs et chercheuses de l'Inserm, de l'université de Strasbourg et des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et leurs partenaires du LabEx Transplantex se sont donc intéressés à un gène découvert il y a déjà presque trente ans par Seiamak Bahram qui a coordonné ces nouveaux travaux.

Ce gène, MICA, code pour une protéine exprimée sur plusieurs types de cellules. De précédentes études avaient déjà suggéré que ce gène était important pour prédire le devenir d'une greffe, mais elles ne s'intéressaient pas au système MICA dans son ensemble, dans ses aspects tant génétiques (histocompatibilité) que sérologiques.

L'étude de plus de 1500 patients greffés et de leurs donneurs a montré que lorsque receveur et donneur présentent une version différente du gène MICA, la survie du greffon est diminuée.

De plus, ces incompatibilités du gène MICA sont à l'origine chez les patients de la synthèse d'anticorps dirigés contre les protéines MICA du donneur, qui interviennent dans le rejet de greffe.

Le gène MICA serait donc un gène d'histocompatibilité pertinent en cas de greffe, et la recherche d'anticorps anti-MICA pourrait également être intéressante pour prédire le succès ou



l'échec de la greffe. Ses résultats doivent maintenant être validés dans le cadre de larges études prospectives dans laquelle MICA sera considéré au même titre que les gènes HLA classiques.

« Suite à ce travail, on pourrait d'ores et déjà envisager de généraliser en clinique le séquençage du gène MICA et l'identification d'anticorps anti-MICA chez les patients avant la greffe pour évaluer l'histocompatibilité avec le donneur et après la greffe pour mieux prévenir les épisodes de rejets. Enfin, nous envisageons aussi d'étudier le rôle du gène MICA dans la greffe d'autres organes solides, notamment le cœur, le poumon ou encore le foie », souligne Seiamak Bahram.

CARAPITO R *et al.*, The MHC class I MICA gene is a histocompatibility antigen in kidney transplantation, *Nature Medicine*, 2022; doi:10.1038/s41591-022-01725-2

## Grippe : nouvelle piste pour développer des traitements innovants

La grippe saisonnière reste associée à une mortalité importante. Or l'efficacité de la vaccination varie d'une année sur l'autre, et les médicaments ciblant directement ce virus laisse une fenêtre de temps d'action très courte. De plus, certains de ces virus deviennent résistants à leur action.

Alors que les traitements actuels fonctionnent par ciblage de certains constituants du virus, Mustapha Si-Tahar, directeur de recherche Inserm, et ses collègues au Centre d'Étude des Pathologies Respiratoires, tentent plutôt de mieux comprendre les réponses cellulaires et moléculaires de l'hôte face à l'infection virale.

L'équipe s'est demandée si une infection grippale pouvait provoquer une reprogrammation du métabolisme des cellules cibles du virus et si certains métabolites spécifiques jouaient un rôle particulièrement actif dans la réponse immunitaire antigrippale.

Chez des souris grippées, les chercheurs ont notamment observé une accumulation de succinate dans les poumons. Ce phénomène a ensuite été confirmé chez l'humain, en comparant des fluides respiratoires de patients en réanimation souffrant ou non de pneumonie grippale.

Ils ont ensuite exposé des cellules de l'épithélium pulmonaire au succinate, et démontré que la molécule a une action antivirale en bloquant la multiplication du virus. Le succinate contribue aussi à réduire la forte réponse inflammatoire qui se déclenche dans les poumons suite à l'infection grippale.

De plus, les souris exposées au virus qui reçoivent du succinate

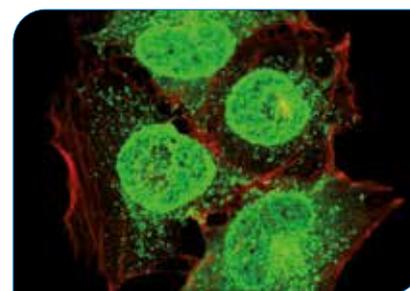
par voie intranasale sont mieux protégées contre l'infection et ont un taux de survie plus important.

En analysant l'impact du succinate sur les différentes étapes du cycle de réplication virale, ils ont démontré que ce métabolite

n'influence pas les étapes précoces de ce cycle mais une étape plus tardive : ce métabolite empêcherait la nucléoprotéine virale de sortir du noyau des cellules infectées, ne permettant pas l'assemblage de la particule virale finale. Le cycle de multiplication du virus est donc interrompu.

Toutes ces données suggèrent le rôle important du succinate dans le contrôle de l'infection grippale, ainsi que son intérêt thérapeutique. Des études complémentaires devront être réalisées pour tester le potentiel thérapeutique du succinate et identifier d'autres métabolites d'intérêt.

GUILLOIN A *et al.*, Host succinate inhibits influenza virus infection through succinylation and nuclear retention of the viral nucleoprotein, *EMBO Journal*, 2022; doi:10.15252/embj.2021108306



# LAUNCH DIAGNOSTICS, ACTEUR MAJEUR EN BIOLOGIE SPECIALISEE, PROPOSE UNE GAMME COMPLETE EN BIOLOGIE MOLECULAIRE



INFECTIONS RESPIRATOIRES



IMMUNODEPRIMES



HEPATITES



IST



ERUPTIONS CUTANEEES



MALADIES TROPICALES



RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES



MALADIES CARDIOVASCULAIRES



GENETIQUE

Anatolia  
geneworks

meridian BIOSCIENCE™  
LIFE DISCOVERED. LIFE DIAGNOSED.

BioGX  
Molecular Made Easy

ABACUS Diagnostica

MIKROGEN  
DIAGNOSTIK

Clonit

Contactez notre équipe pour en savoir plus!



LAUNCH  
DIAGNOSTICS

Pour plus d'informations, contactez-nous au

0805 11 94 82

ou visiter notre site internet

[launchdiagnostics.fr](http://launchdiagnostics.fr)

## Nouvelles pistes de compréhension de la maladie d'Alzheimer

Les progrès de l'analyse du génome humain, couplés à la mise en place de grandes études d'associations pangénomiques permettent aujourd'hui des avancées importantes dans le domaine de l'identification des facteurs de risques génétiques de la maladie d'Alzheimer.

Des chercheurs et chercheuses de l'Inserm, de l'Institut Pasteur de Lille, du CHU de Lille et de l'Université de Lille - en collaboration avec des équipes européennes, américaines et australiennes - ont ainsi identifié 75 régions du génome associées à cette maladie. Parmi elles, 42 sont nouvelles, n'ayant encore jamais été impliquées dans la maladie, ouvrant de nouvelles pistes de traitement et de diagnostic. « *La suite de notre travail a consisté à caractériser ces régions du génome que nous avons identifiées pour leur donner du sens par rapport à nos connaissances biologiques et cliniques, et donc mieux comprendre les mécanismes cellulaires et les processus pathologiques à l'œuvre* », souligne Jean-Charles Lambert.

Les scientifiques ont, d'une part, pu confirmer l'importance des deux processus pathologiques cérébraux déjà bien documentés : l'accumulation de peptides bêta-amyloïdes et la modification de Tau, qui se retrouve sous la forme d'agrégats dans les neurones.

D'autre part, ces analyses révèlent également qu'un dysfonctionnement de l'immunité innée et de l'action de la microglie serait à l'œuvre dans la maladie d'Alzheimer. La microglie se rapporte aux cellules immunitaires présentes dans le système nerveux central et y élimine les substances toxiques.

Enfin, cette étude montre pour la première fois l'implication dans la maladie de la voie de signalisation dépendante du fac-



© NIH/domaine public

Accumulation de peptides bêta-amyloïdes et agrégats de protéine Tau dans les neurones.

teur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha).

Ces résultats permettent de confirmer et de renforcer nos connaissances des processus pathologiques impliqués dans la maladie, et d'ouvrir de nouvelles voies pour la recherche thérapeutique. Ils confirment par exemple l'intérêt de mener des essais cliniques sur des traitements ciblant la protéine précurseur de l'amyloïde, de poursuivre les travaux sur les cellules microgliales, initiés il y a quelques années mais aussi de cibler la voie de signalisation du TNF-alpha.

**BELLENGUEZ C et al., New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related Dementias, *Nature Genetics*, 2022; 54:412-436 (2022), doi: 10.1038/s41588-022-01024-z**

## VIH : L'immunité particulière des patients « contrôleurs post-traitement »

De rares individus porteurs du VIH-1 et ayant bénéficié d'un traitement précoce maintenu pendant plusieurs années ont la capacité, à l'arrêt de leur traitement, de contrôler le virus sur le long terme, d'une manière encore inconnue.

L'équipe de chercheurs, menée par le Dr Hugo Mouquet, directeur du laboratoire d'Immunologie humorale à l'Institut Pasteur (organisme de recherche partenaire d'Université Paris Cité), a mené une étude exhaustive chez les individus PTC afin de caractériser leur réponse humorale, en comparaison aux individus non contrôleurs.

Les scientifiques ont montré qu'il existe une hétérogénéité de profils de la réponse immunitaire humorale, selon l'activité du virus observée chez les sujets. Chez les PTC qui connaissent de courts épisodes pendant lesquels le virus reprend une faible activité après l'interruption de leur traitement, l'exposition transitoire aux antigènes viraux induit :

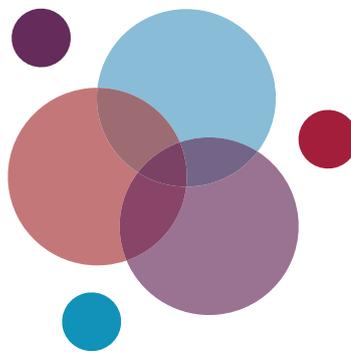
- une réponse humorale anti-VIH-1 forte, impliquant l'intervention plus fréquente de cellules B mémoires spécifiques des antigènes d'enveloppe du VIH-1
- la production d'anticorps ayant une activité neutralisante croisée et qui possèdent des activités antivirales dites « effectrices », impliquant la reconnaissance des cellules infectées liées aux anticorps par les cellules de l'immunité innée, qui induisent alors leur élimination
- l'augmentation dans le sang de lymphocytes B mémoires atypiques et de sous-populations de lymphocytes T auxiliaires activées.

Cette réponse humorale spécifique, polyfonctionnelle et robuste pourrait contribuer au contrôle de leur infection en l'absence de traitement.

En revanche, d'autres PTC chez qui le virus reste indétectable en permanence après l'interruption du traitement ne développent pas de réponse humorale forte. Les mécanismes de contrôle chez ces patients continuent à être investigués dans le cadre de l'étude VISCONTI.

La découverte de ces deux types de réponse immunitaire humorale, dépendant du profil des PTC, apportent un nouvel éclairage sur le phénomène de contrôle du VIH. Pour Hugo Mouquet, chercheur à l'Institut Pasteur et investigateur principal de l'étude, « *ces résultats montrent que la mise en place d'un traitement antirétroviral précoce peut faciliter le développement optimal de réponses immunitaires humorales, permettant dans certains cas de contrer le rebond viral après interruption du traitement* ». L'exemple de la réponse immunitaire des PTC ayant des épisodes courts de « réveil » du virus pourrait même inspirer de nouvelles stratégies thérapeutiques ou vaccinales.

**MOLINOS-ALBERT LM et al., Transient viral exposure drives functionally coordinated humoral immune responses in HIV-1 post-treatment controllers study, *Nature Communication*, 2022; doi:10.1038/s41467-022-29511-1**



# JFBM

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



PALAIS DES CONGRÈS  
**SAINT-ÉTIENNE**



05 • 07  
OCTOBRE  
2022

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

ASSOCIATION  
 **ACNBH**

MERCREDI 05 OCTOBRE

9H - 10H30	Assemblée Générale SNBH
10H30 - 11H	Pause
11H - 13H	<p><b>INAUGURATION DES 5<sup>ÈMES</sup> JFBM PAR</b> Monsieur Gaël Perdriau, <i>Maire de Saint-Étienne Métropole</i></p> <p><b>PRÉSENTATION DE L'EUROPEAN FEDERATION OF LABORATORY MEDICINE</b></p> <p><b>SESSION PROFESSIONNELLE : UNE BIOLOGIE SANS BIOLOGISTES MÉDICAUX ?</b> * Directeur(trice) général(e) de la Direction Générale des Soins O. Bossard, Directeur général du CHU de Saint-Étienne * Président(e) du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens P. Vittoz, Président du Conseil Régional Rhône-Alpes de l'Ordre des Médecins F. Morfin, Directrice Adjointe de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon P. Berthelot, Doyen de l'Université Jean Monnet, Saint-Étienne I. Aimone-Gastin, Présidente du Conseil National Professionnel de Biologie Médicale * Président(e) de la Fédération National des Syndicats des Internes en Pharmacie et Biologie Médicale</p> <p>Modérateurs : Carole Poupon (SNBH) et Lionel Barrand (Les Biologistes Médicaux)</p>
14H - 15H30	<p><b>QUELLE BIOLOGIE MÉDICALE POUR LES LABORATOIRES DE DEMAIN ? AU LIT DU PATIENT OU DANS DES USINES ?</b> <b>SESSION PLÉNIÈRE SNBH</b> I. Tongio, Présidente du Syndicat de l'Industrie du Diagnostic In Vitro * Représentant de la Direction Générale de l'Organisation des Soins JF. Cibien, Médecin urgentiste, Agen P. Vittoz, Médecin généraliste, La Rochette P. Cathebras, Interniste, Saint-Étienne T. Bourlet, Chef de pôle de Biologie, Saint-Étienne A. Janel, Biologiste Libéral, Clermont-Ferrand Modérateur : J. Grosjean</p>
15H30-15H45	1 Communication parrainée
15H45-16H15	Pause
16H15-17H45	<p><b>LA BIOLOGIE MÉDICALE FACE À LA NOUVELLE RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE IVD : CONCILIER INNOVATION RESPONSABLE ET SÉCURITÉ DES PATIENTS</b> <b>SESSION IFCC / EFLM</b> M. Plebani, European Federation of Laboratory Medicine T. Sirdey, Agence Nationale de Sécurité du Médicament C. Boulvin, Syndicat de l'Industrie du Diagnostic In Vitro * T. Valentine, CEO Medtech * E. MacIntyre, Paris Modérateurs : D. Gruson, B. Gouget</p>

JEUDI 06 OCTOBRE

9H - 9H45	<p><b>D1 NEURO FILAMENT LIGHT</b> <b>SFBC</b> S. Lehmann, Montpellier A. Bedel, Montpellier Modérateur : V. Sapin</p>	<p><b>B1 ANOMALIES CYTOLOGIQUES ET DIAGNOSTIC BIOCHIMIQUE DES MALADIES DE SURCHARGES LYSOSOMALES</b> <b>CNBH</b> M. Pettazzoni, Lyon S. Girard, Lyon Modérateur : M. Annette-Reisch</p>	<p><b>D2 ÉVOLUTION DES POC EN AFRIQUE BIOLOGIE SANS FRONTIÈRES</b> P. Flori, Saint-Étienne Modérateur : C. Poupon</p>
10H - 10H30	2 Communications parrainées		
10H30 - 11H	Pause		
11H - 11H45	<p><b>M1 ACTUALITÉS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET DIAGNOSTIQUES DE LA TOXOPLASMOSE</b> <b>CoBVH</b> C. Mahinc, Saint-Étienne Modérateur : J. Violette</p>	<p><b>D3 LA BIOLOGIE MÉDICALE EN SUISSE : UN MODÈLE À SUIVRE ?</b> <b>FNSIP-BM</b> F. Stehlin, Berne Modérateur : MF. Gaudeau Toussaint</p>	<p><b>B2 MARQUEURS DE REMODELAGE OSSEUX</b> <b>CNBH</b> Y. Tholance, Saint-Étienne Modérateur : H. Talabani Boizot</p>



## JEUDI 06 OCTOBRE

12H - 12H45	<b>H1</b> GESTION DE LA CCMH AU LABORATOIRE : RÉSULTAT DE L'ENQUÊTE NATIONALE ET RECOMMANDATIONS DU GFHC <b>CHH</b> S. Girard, <i>Lyon</i> Modérateur : C. Hamon	<b>D4</b> PLAN FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025 <b>SNMBCHU</b> C. Vinciguerra, <i>Lyon</i> Modérateur : JP. Feugeas	<b>D5</b> HYPERPLASIES CONGÉNITALES DES SURRENALES PAR DÉFICIT EN 21 HYDROXYLASE <b>FIFBCML</b> V. Tardy, <i>Lyon</i> Modérateur : L. Chabraoui
14H - 14H45 SESSION « POUR LES NULS »	<b>B3</b> INTERPRÉTATION DES GAZ DE SANG ? <b>CNBH</b> R. Balluet, <i>Saint-Étienne</i> Modérateur : E. Roman	<b>H2</b> L'ABC DE L'HÉMOSTASE <b>CHH</b> JC. Gris, <i>Nîmes</i> Modérateur : O. Crépin <i>Avec le soutien de STAGO</i>	<b>M2</b> ANTILOGRAMMES DIFFICILES : PIÈGES ET ACTUALITÉS <b>CoIBVH</b> A Carricajo, <i>Saint-Étienne</i> Modérateur : JM. Delarbre <i>Avec le soutien de BIORAD</i>
15H - 16H	4 Communications parrainées		
16H - 16H30	Pause		
16H30 - 17H15	<b>M3</b> RETOUR D'EXPÉRIENCE DE L'UTILISATION DE LA PCR MULTIPLEX DANS LES INFECTIONS GASTRO- INTESTINALES <b>CoIBVH</b> P. Lureau, <i>Niort</i> Modérateur : M. Thouvenin	<b>B4</b> IA D'INTERPRÉTATION AUTOMATISÉE DES ÉLECTROPHORÈSES DES PROTÉINES SÉRIQUES <b>CNBH</b> F. Chabrun, <i>Angers</i> X. Dieu, <i>Angers</i> Modérateur : MC. Curutchet Burtin	<b>H3</b> RATIONALISATION DE LA PRESCRIPTION BIOLOGIQUE DEVANT UNE HYPERÉOSINOPHILIE <b>CHH</b> JE Kahn, <i>Boulogne-Billancourt</i> Modérateur : L. Mouly <i>Avec le soutien de SYSMEX</i>
17H30 - 18H15	<b>M4</b> ACTUALITÉS DES INFECTIONS PULMONAIRES PAR TECHNIQUES DE PCR MULTIPLEX <b>CoIBVH</b> B. Pozzetto, <i>Saint-Étienne</i> Modérateur : P. Lureau	<b>H4</b> BILAN DE THROMBOSES ET TIH <b>CHH</b> Modérateur : A. Plat <i>Avec le soutien de SYSMEX</i>	<b>B5</b> RÔLE DU BIOLOGISTE MÉDICAL DANS LE DIAGNOSTIC DES DYSLIPIDÉMIES : DU PHÉNOTYPE AU GÉNOTYPE <b>CNBH</b> O. Marmontel, <i>Lyon</i> Modérateur : F. Schmitt

## VENDREDI 07 OCTOBRE

9H - 9H45	<b>H5</b> PROPHYLAXIE FOETO-MATERNELLE RHÉSUS <b>CHH</b> A. Mailloux, <i>Paris</i> Modérateur : V. Estève <i>Avec le soutien de DIAGAST</i>	<b>M5</b> DÉPISTAGE HPV ET CANCER DU COL DE L'UTÉRUS : NOUVELLES RECOMMANDATIONS <b>CoIBVH</b> T. Bourlet, <i>Saint-Étienne</i> Modérateur : P. Lureau <i>Avec le soutien de ROCHE</i>	<b>B6</b> AMYLOSE <b>CNBH</b> L. Karlin, <i>Lyon</i> Modérateur : MH. Tournays <i>Avec le soutien de THE BINDING-SITE</i>
10H - 10H30	2 Communications parrainées		
10H30 - 11H	Pause		
11H - 11H45	<b>D6</b> ENQUÊTE NATIONALE SUR LES DÉLAIS DE RENDU DES RÉSULTATS DE TROPONINE AUX URGENCES : PREMIERS RETOURS, PREMIÈRE ANALYSE <b>SFBC</b> C. Gobeau, <i>Paris</i> YE. Claessens, <i>Monaco</i> Modérateur : C. Delavallée <i>Avec le soutien de SIEMENS</i>	<b>H6</b> LA GÉNÉRATION DE THROMBINE, OÙ EN SOMMES-NOUS ? <b>CHH</b> A. Lebreton, <i>Clermont-Ferrand</i> Modérateur : C. Peillon <i>Avec le soutien de STAGO</i>	<b>D7</b> MON ESPACE SANTÉ <b>SFIL/SNBH</b> * O. Clatz, <i>Délégation ministérielle du Numérique en Santé</i> * J. Lucas, <i>Agence du Numérique en Santé</i> Modérateur : E. Lainé
12H-13H	PRÉSENTATION ET PRIX POSTERS / CHALLENGE 180 SECONDES		

\* (à confirmer)

## Le réseau Les Biologistes Indépendants poursuit son développement

Témoignage de Jean-Jacques DUSSART



Jean-Jacques DUSSART

Après 32 années au sein d'un grand groupe américain à occuper différentes fonctions et à développer des compétences dans divers domaines, j'ai décidé d'orienter différemment ma carrière.

Mon intérêt s'est porté sur **le réseau Les Biologistes Indépendants, organisation nationale indépendante, à taille humaine**, qui défend une biologie française de proximité et d'humanité,

équitable et efficiente, centrée sur l'accompagnement des patients et des professionnels de santé. Les valeurs du réseau ont toujours fait écho à mes propres valeurs.

Je rejoins aujourd'hui l'équipe LBI Développement en tant que **Directeur du Développement et de l'Innovation**. Mes missions seront de soutenir les projets déjà initiés et de créer de nouveaux partenariats. Nos laboratoires innovent, se développent et se consolident régionalement, nous les accompagnons pour créer le laboratoire de biologie médicale LBI du futur.

**Du fait de sa couverture géographique et de son dynamisme, le réseau Les Biologistes Indépendants est de plus en plus sollicité.** Des industriels, des sociétés pharmaceutiques ou encore des startups s'adressent à nous pour divers projets. Des évaluations multicentriques publiques-privées sont en cours. Et d'ici quelques mois, un projet technologique innovant, d'envergure nationale, devrait d'ailleurs voir le jour.

Le réseau attire de plus en plus les jeunes biologistes, chefs d'entreprise, pour des projets de création. Nous ambitionnons de les soutenir pleinement dans leurs démarches d'entrepreneuriat individuel ou collectif en mettant à leur disposition nos équipes, nos supports et nos services. ■



**650**

Sites de laboratoires



**23%**

Parts de marché



**81 000**

Nombre de patients/jour



**1,2 Mds**

Chiffre d'affaires consolidé



**18%**

Population couverte



**978**

Biologistes



**190 Mio**

Chiffre d'affaires centrale d'achats



**7045**

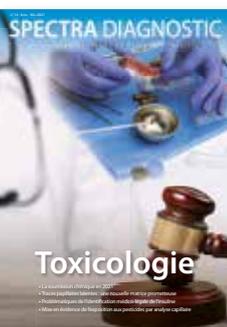
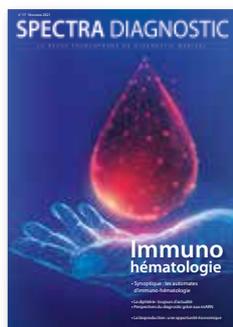
Collaborateurs



• Contact LBI : Jean-Jacques DUSSART  
Directeur Développement et Innovation  
[jj.dussart@lesbiologistesindependants.fr](mailto:jj.dussart@lesbiologistesindependants.fr)

# SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MEDICAL



La revue **Spectra Diagnostic**  
en accès gratuit sur notre site web  
[www.spectradiagnostic.com](http://www.spectradiagnostic.com)



PRESSE DIAGNOSTIC



SPECTRA DIAGNOSTIC

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

DATE	EVÈNEMENTS	LIEU	FORMAT	SITE WEB
<b>2022</b>				
22-24 juin	<b>62<sup>es</sup> Journées des Ingénieurs Hospitaliers de France (IHF)</b>	PARIS	présentiel	<a href="http://www.ihf.fr/paris-2022">www.ihf.fr/paris-2022</a>
5-8 Septembre	<b>59<sup>e</sup> congrès TIAFT (SFTA)</b>	VERSAILLES	présentiel	<a href="http://versailles2022.sfta.org">http://versailles2022.sfta.org</a>
18-22 septembre	<b>2022 International HBV Meeting</b>	PARIS	présentiel	<a href="http://www.hbvmeeting.org">www.hbvmeeting.org</a>
19-20 septembre	<b>FORUM LABO</b>	LYON	présentiel	<a href="http://www.forumlabo.com">www.forumlabo.com</a>
3-5 octobre	<b>Microbes 2022</b>	MONTPELLIER	présentiel	<a href="http://www.alphavisa.com/sfm/2022/fr/">www.alphavisa.com/sfm/2022/fr/</a>
5-7 octobre	<b>5<sup>es</sup> Journées Francophones de Biologie Médicale (JFBM)</b>	SAINT-ETIENNE	présentiel	<a href="http://www.jfbm.fr">www.jfbm.fr</a>
16-18 novembre	<b>Carrefour Pathologie</b>	PARIS	présentiel	<a href="http://www.carrefour-pathologie.org">www.carrefour-pathologie.org</a>
22-24 novembre	<b>Congrès annuel conjoints de la Société Française d'immunologie et de l'Association Française de Cytométrie</b>	NICE	présentiel	<a href="http://www.alphavisa.com/sfi-afc/2022/fr">www.alphavisa.com/sfi-afc/2022/fr</a>
23-25 novembre	<b>Congrès National de la Société Française de Vigilance et de Thérapeutique Transfusionnelle (SFVTT)</b>	PARIS	présentiel	<a href="http://www.sfvtt.org">www.sfvtt.org</a>
1 <sup>er</sup> -2 décembre	<b>65<sup>es</sup> Journées de l'Innovation en Biologie (JIB)</b>	PARIS	présentiel et distanciel	<a href="http://www.jib-innovation.com">www.jib-innovation.com</a>
12-13 décembre	<b>41<sup>e</sup> Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI)</b>	PARIS	présentiel	<a href="http://www.ricai.fr">www.ricai.fr</a>
<b>2023</b>				
23-24 mars	<b>20<sup>es</sup> Journées de l'Informatique en Biologie Médicale (SFIL)</b>	POITIERS	présentiel	<a href="http://www.sfil.asso.fr">www.sfil.asso.fr</a>
23-25 mai	<b>SANTEXPO et Salon Infirmier</b>	PARIS	présentiel	<a href="http://www.santexpo.com">www.santexpo.com</a>
29-30 nov et 1 <sup>er</sup> déc	<b>Société Française de Transfusion Sanguine (SFTS)</b>	TOULOUSE	présentiel	<a href="http://www.sfts.asso.fr/association/congres-sfts-2023">www.sfts.asso.fr/association/congres-sfts-2023</a>



# JIB

65<sup>e</sup> ÉDITION

## JOURNÉES DE L'INNOVATION EN BIOLOGIE

LA BIOLOGIE AU SERVICE  
DU PROGRÈS MÉDICAL

Ouverture  
de l'appel  
à communication  
16 mai 2022



Inscrivez-vous  
dès maintenant  
en ligne !

1-2  
DÉCEMBRE  
2022

PALAIS  
DES CONGRÈS  
DE PARIS  
FRANCE

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

## 59<sup>e</sup> congrès TIAFT, Versailles, 5-8 SEPTEMBRE 2022

Organisateurs : Jean-Claude ALVAREZ et Amine LARABI



Le 59<sup>e</sup> congrès mondial de toxicologie de « The International Association of Forensic Toxicologists TIAFT » se tiendra cette année à Versailles du 5 au 8 septembre 2022, et sera un congrès joint avec la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA), où pas moins de 500 participants multinationaux seront attendus pour participer à un programme scientifique et social très riche. Un symposium de jeunes scientifiques (< 40 ans) membres des deux sociétés savantes TIAFT et SFTA sera organisé le lundi 5 Septembre, et précédera l'ouverture officielle du congrès dans le sublime amphithéâtre Richelieu du palais de congrès, suivie de la réception de bienvenue à l'hôtel de Ville de Versailles.

Le programme scientifique compte 100 communications orales, 189 posters sur des thématiques traitant de la toxicologie clinique et médicolegale, le dopage, le métabolisme et la métabolomique, les nouvelles approches analytiques et ma-

trices alternatives, ou encore les intoxications aux plantes. Le programme social s'annonce lui aussi très riche. Une course royale de 3,6 km au tour de la pièce d'eau des suisses sera organisée le mercredi 7 Septembre au matin où les participants pourront admirer la vue splendide sur l'orangerie du Château. Le soir même du mercredi, une croisière de 2h30 sur le plus grand paquebot de Paris sera organisée afin d'admirer les somptueux monuments de la capitale (Tour Eiffel, Notre Dame, musée Le Louvre...), tout en dégustant un prestigieux cocktail dinatoire.

Les sponsors seront accueillis à partir du lundi 5 Septembre pour installer leurs stands dans la superbe salle Mazarin, qui sera également le lieu d'échanges autour des différentes pauses café et déjeuners proposés par le chef Raynier Marchetti. Neuf ateliers leur seront également dédiés tout au long du congrès.

Tous les congressistes auront droit à une entrée gratuite pour visiter le plus grand château jamais construit dans le monde, le château de Versailles, sur l'une des trois dates du congrès.

Le congrès sera enfin clôturé par un diner gala qui aura lieu aux Pyramides (Port Marly) le jeudi 8 Septembre à partir de 19h30 où un diner royal sera servi, suivi de la remise des prix du congrès et d'une soirée dansante.

59<sup>e</sup> congrès TIAFT (SFTA) – <http://versailles2022.sfta.org>



Auditorium « Richelieu »



Hôtel de Ville de Versailles



Pièce d'eau des suisses



Croisière sur la Seine



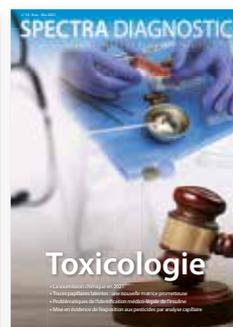
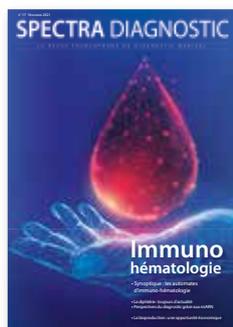
Salle Mazarin



Les pyramides (lieu du diner gala)

# SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MEDICAL



Retrouvez **Spectra Diagnostic** sur

LinkedIn®



PRESSE DIAGNOSTIC



SPECTRA DIAGNOSTIC

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

Charlotte DE MOL<sup>1</sup>, Tine THURMAN<sup>1</sup>, Philippe LE<sup>2</sup>, Arsia AMIR-ASLANI<sup>2</sup>

# Secteur du diagnostic *in vitro* spécialisé dans le domaine des biomarqueurs en bourse : du potentiel technologique à la réalité commerciale oui mais pas pour tout le monde

<sup>1</sup> Etudiante en Mastère Spécialisé « Management des entreprises de biotechnologie et pharmaceutiques » de Grenoble Ecole de Management

<sup>2</sup> Professeur Associé à Grenoble Ecole de Management - 12 Rue Pierre Sézard - 38000 Grenoble  
Tél. : +33 (0)4 76 70 60 60 - www.grenoble-em.com

L'utilisation des biomarqueurs est aujourd'hui considérée comme un élément fondamental de la médecine personnalisée. Elle est également intégrée par l'industrie pharmaceutique comme une solution susceptible de participer à la rationalisation de la recherche et du développement. Cet intérêt accru pour les biomarqueurs a entraîné depuis quelques années des rapprochements entre l'industrie pharmaceutique et celle du diagnostic *in vitro*.

## I - IMPLICATIONS ORGANISATIONNELLES ET INDUSTRIELLES

Un processus efficace d'intégration des données issues de l'utilisation des biomarqueurs doit débiter dans les phases les plus précoces de recherche et développement et fournir un itinéraire pour les étapes suivantes du développement des médicaments. L'intégration de la stratégie des biomarqueurs peut conduire certaines sociétés pharmaceutiques à modifier de façon radicale la gestion de leur activité de recherche, elle impacte également à terme leur compétitivité. Quoi qu'il en soit la juste intégration de la technologie des biomarqueurs s'impose comme un exercice difficile. En effet, cette stratégie repose sur des techniques et des plateformes technologiques complexes dans un environnement lui-même marqué par une complexité croissante. Cette situation a conduit ces dernières années à un rapprochement des entreprises du secteur de diagnostic et plateforme technologique entre elles, lesquelles sont pourtant caractérisées par des champs concurrentiels similaires.

Parallèlement l'association spécifique de certains biomarqueurs à des médicaments, l'approche théranostique, contribue à redéfinir les rapports, les interactions, entre les sociétés pharmaceutiques et les sociétés du secteur du diagnostic *in vitro*. De fait, l'utilisation de certains biomarqueurs validés constitue une approche permettant de fournir à des patients des traitements sûrs et efficaces. Toutefois, les écueils scientifiques et techniques associés à l'identification et à la validation des biomarqueurs

font qu'un nombre encore très restreint de ceux-ci font pour l'heure l'objet d'une utilisation obligatoire ou recommandée.

Les sociétés spécialisées dans le développement des biomarqueurs sont confrontées à autant de défis que d'opportunités, alors que l'ensemble de leur secteur d'activité se transforme. Ces entreprises sont aujourd'hui obligées de se fixer des objectifs en fonction de la configuration de l'environnement économique, financier et réglementaire. Leurs modèles économiques doivent ainsi tenir compte non seulement des besoins immédiats en termes d'innovation, mais également des attentes des investisseurs institutionnels et des ressources dont elles disposent.

## II - DE L'INTÉRÊT DE LA VISIBILITÉ

L'intérêt accru des industriels du secteur pharmaceutique vis-à-vis de solutions permettant de rationaliser les processus de recherche et développement et d'augmenter les chances de succès au cours des phases d'essais cliniques contribue aujourd'hui au développement de l'utilisation des biomarqueurs dans le secteur pharmaceutique. Néanmoins, les marchés financiers sont non seulement préoccupés par les enjeux liés à la crise sanitaire de la Covid-19 mais également à la crise ukrainienne. Compte tenu des besoins médicaux sur le marché mondial, les entreprises du diagnostic *in vitro* ont profité de la visibilité médiatique procurée par le Coronavirus. A l'instar du secteur de biotechnologie, la communauté financière a bien soutenu ce secteur comme le montrent les performances boursières des entreprises du secteur (cf. Figures) entre mi-mars 2020 et mi-février 2021. La tendance à la baisse du cours de bourse depuis mi-février 2021 reflète en partie le sentiment d'incertitude générale lié à la crise ukrainienne mais également une projection plus réaliste des entreprises spécialisées dans le domaine des biomarqueurs et du diagnostic *in vitro* spécialisées dans le domaine du cancer, de la part de la communauté financière après l'euphorie boursière liée à la crise sanitaire. En effet, on constate déjà que la performance boursière de deux acteurs importants (Exact Sciences et Neogenomics) dans le secteur s'est soldée par une performance négative. Ce contexte particulier lié à la Covid-19 avait suscité beaucoup d'espoirs tant de la part des entreprises

du diagnostic *in vitro* que de la communauté financière, mais il n'a pas permis aux entreprises ne jouissant pas d'une grande lisibilité stratégique pour les investisseurs, d'en profiter pleinement.

En effet, les entreprises telles que Epigenomics et Genetic Technologies du fait de leurs fondamentaux financiers fragiles se dirigent doucement vers les abysses des marchés financiers. ■

**Figures**

**Données économiques et graphiques du cours de bourse depuis cinq ans des sociétés Epigenomics, Genetic Technologies, Exact Sciences, Neogenomics**

Fleche bleue au 20 mars 2020 : Date du début d'engouement en bourse pour les valeurs de biotechnologie et de diagnostic.

**Epigenomics**

Capitalisation Boursière : 8,16M\$ (25/05/2022), Chiffre d'affaires : 6,2M\$ (31/12/2021), Trésorerie : 22,9 M\$ (31/12/2021) Stratégie de croissance externe : NA



**Genetic Technologies**

Capitalisation Boursière : 19,5 M\$ (25/05/2022), Chiffre d'affaires : 120,000 AU\$ (31/12/2021), Trésorerie : 20 AU\$ M\$ (31/12/2021) Stratégie de croissance externe : Easy DNA (2021)



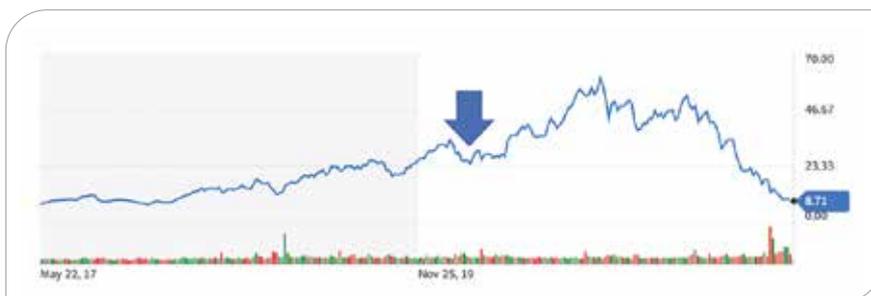
**Exact Sciences**

Capitalisation Boursière : 8,426 Mds \$ (25/05/2022), Chiffre d'affaires : 1,77 Mds\$ (31/12/2021), Trésorerie ; 1,03 Mds \$ (31/12/2021) Stratégie de croissance externe : Genomic health (2019), Paradigm Diagnostics, Inc., Viomics, Inc. e Base Genomics Ltd. (2020), Trive Earlier Detection Corporation (2021), Prevention Genetics (2022).



**Neogenomics**

Capitalisation Boursière : 969M\$ (25/05/2022), Chiffre d'affaires : 486M\$ (31/12/2021), Trésorerie ; 515M \$ (31/12/2021) Stratégie de croissance externe : Path Logic (2014), GE healthcarte Division Clariant (2015), Genoptix (2018), Trapelo Health (2021), Invata (2020)



Philippe KAHN\*

# Les boucles R (structures hybrides) : cibles thérapeutiques et diagnostiques ?

## RÉSUMÉ

Pendant la transcription, l'ARN naissant peut s'associer à l'ADN matrice formant une structure hybride à trois brins connue sous le nom de R-loop (1).

Ces structures, d'une taille de 150 à 500 pb, découvertes dans les années 70 et présentes à travers les espèces ont été considérées comme des intermédiaires transitoires ; leur rôle important dans certains mécanismes cellulaires a été mis en évidence dans les années 80. La mise au point de techniques telles que DRIP ou R-ChIP a permis de définir leur localisation et formation dans le génome. Dans les conditions normales, les boucles R qui se forment sont rapidement résolues ; c'est le cas sous l'effet de certains facteurs protéiques et d'épissages ou en cours d'élongation de l'ARN messager. Ces R-loops se forment principalement dans des régions non codantes et peuvent fragiliser l'ADN, avoir un effet répressif sur la transcription (2) ou la réplication (3) et provoquer une instabilité du génome suite aux collisions entre réplication et transcription (4). Les chercheurs ont également mis en évidence un lien entre l'apparition de ces structures hybrides et des pathologies comme certains cancers ou troubles neurologiques suite à la répression transcriptionnelle de certains gènes.

Il est également envisagé d'utiliser les R-loops comme outil de diagnostic et cibles thérapeutiques.

Cet article fait un état des lieux sur l'ensemble de ces aspects.

## MOTS-CLÉS

Boucle R - Transcription - Hybride - DRIP - R-ChIP

## R-loops (hybrid structures): therapeutic and diagnostic targets?

## SUMMARY

During transcription, nascent RNA can associate with template DNA forming a three-stranded hybrid structure known as R-loop (1).

These structures, ranging in size from 150 to 500 bp, discovered in the 1970s and present across species have been considered transient intermediates; their important role in certain cellular mechanisms was demonstrated in the 1980s. The development of techniques such as DRIP or R-ChIP made it possible to define their location and formation in the genome. Under normal conditions, the R-loops that form are quickly resolved; this is the case under the influence of certain protein factors and splicing or during extension of messenger RNA.

These R-loops are formed mainly in non-coding regions and can weaken DNA, have a repressive effect on transcription (2) or replication (3) and cause genome instability following collisions between replication and transcription (4). Researchers have also demonstrated a link between the appearance of these hybrid structures and pathologies such as certain cancers or neurological disorders following the transcriptional repression of certain genes. It is thus possible to consider using R-loops as therapeutic and diagnostic targets. The article is to make an inventory of these aspects.

## KEYWORDS

R-loop - Transcription - Hybrid - DRIP - R-ChIP

\* Biochimiste – Ingénieur conseils

Pour correspondance : philippe.kahn.bio@gmail.com

## LISTE DES ABBREVIATIONS ET ACRONYMES

<b>ADN</b> : Acide désoxyribonucléique	<b>NF-κB</b> : Nuclear factor-kappa B
<b>AOA2</b> : Ataxie Oculomotrice Apraxia de type 2	<b>PCR</b> : Polymerase Chain Reaction
<b>ARN</b> : Acide ribonucléique	<b>PLA</b> : Proximity Ligation Assay
<b>ATM</b> : Ataxia Telangiectasia Mutated	<b>ChIP</b> : Chromatin ImmunoPrecipitation
<b>ATR</b> : Ataxia Telangiectasia and Rad 3-related	<b>RNase</b> : Ribonuclease
<b>CpG</b> : Cytosine phosphate Guanine	<b>RNAP</b> : RNA Polymerase
<b>CPSF</b> : Cleavage and Polyadenylation Specificity Factor	<b>RPA</b> : Replication Protein A
<b>CSA</b> : Cockayne Syndrom A	<b>TC-NER</b> : Transcription Coupled Nucleotide Excision Repair
<b>CPT</b> : Camptothécine	<b>TERRA</b> : Telomeric repeat-containing RNA
<b>DRIP</b> : DNA-RNA Immuno Precipitation	<b>TRF</b> : Telomeric Repeat Factor
<b>FMRP</b> : Fragile-X Mental retardation protein	<b>TSS</b> : transcription start site
<b>HK2</b> : Hexokinase 2	<b>TTS</b> : Transcription termination site
<b>iPSC</b> : Induced Pluripotent Stem Cell	<b>VIM – AS</b> : Vimentin anti-sens
<b>MCF</b> : Michigan Cancer Foundation	<b>XPD</b> : xeroderma pigmentosum group D

## I - HISTORIQUE DE LA RECHERCHE SUR LES R-LOOPS

Les R-loops, structures à 3 brins thermodynamiquement plus stables que le duplex ADN (5), qui se forment lorsque l'ARN s'hybride à un ADN complémentaire entraînant le déplacement de l'autre brin ont été observées *in vitro* dès 1976 (Figure 1) par microscopie électronique en présence de 70 % de formamide (6) (Figure 2).

Par la suite, ces structures ont été observées *in vivo* chez *E.coli* puis chez les eucaryotes et ont suscité un grand intérêt puisqu'elles sont impliquées dans la régulation de l'expression des gènes et dans certaines maladies.

Ces boucles se rencontrent principalement lors de la transcription et jouent un rôle important lorsque fourche de réplication et bulle de transcription entrent en collision.

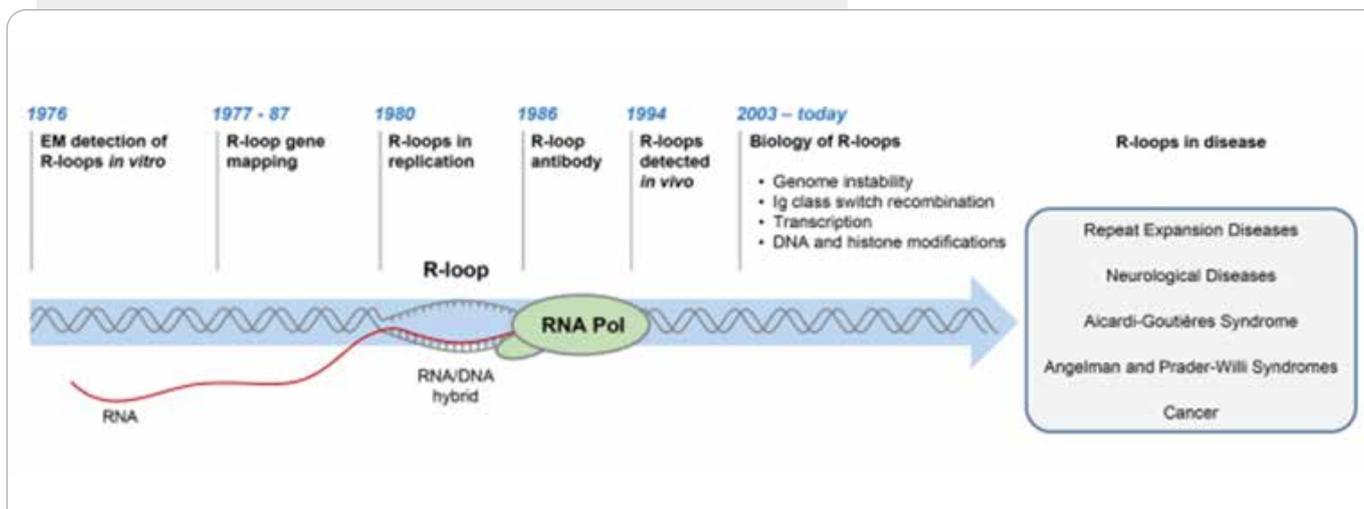
## II - MÉCANISME DE FORMATION DES R-LOOPS

Des hybrides ARN-ADN peuvent se former au cours du processus de transcription au site actif de l'ARN polymérase pendant l'incorporation de ribonucléotides triphosphates (Figure 3).

La formation des R-loops *in vivo* est favorisée par différentes caractéristiques structurales de l'ADN telles que le surenroulement négatif, car la double hélice d'un ADN surenroulé négativement est plus facile à ouvrir. Le surenroulement négatif est généré en amont de l'ARN polymérase (Figure 4) lors de la transcription et peut conduire à un déroulement transitoire local des brins d'ADN induisant l'appariement de l'ARN naissant avec l'ADN. La proportion de guanines dans la séquence, la présence de cassures ou la formation de structures tétraplex de guanine favorise également la formation des R-loops (1).

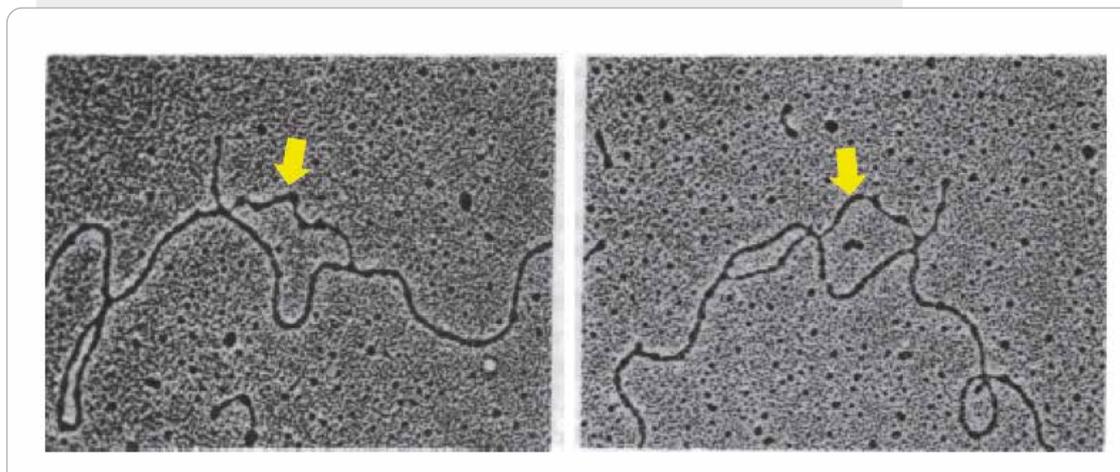
**Figure 1**  
**Historique des découvertes des R-loops**

Développements majeurs dans le domaine des R-loops et maladies associées (5).



**Figure 2**  
**R-loops vues au microscope électronique**

Observation *in vitro* des boucles R après traitement de l'ADN et de l'ARNr au formamide (6).



Pour expliquer le mécanisme de formation des R-loops, l'équipe du D<sup>r</sup> Drolet propose 2 mécanismes :

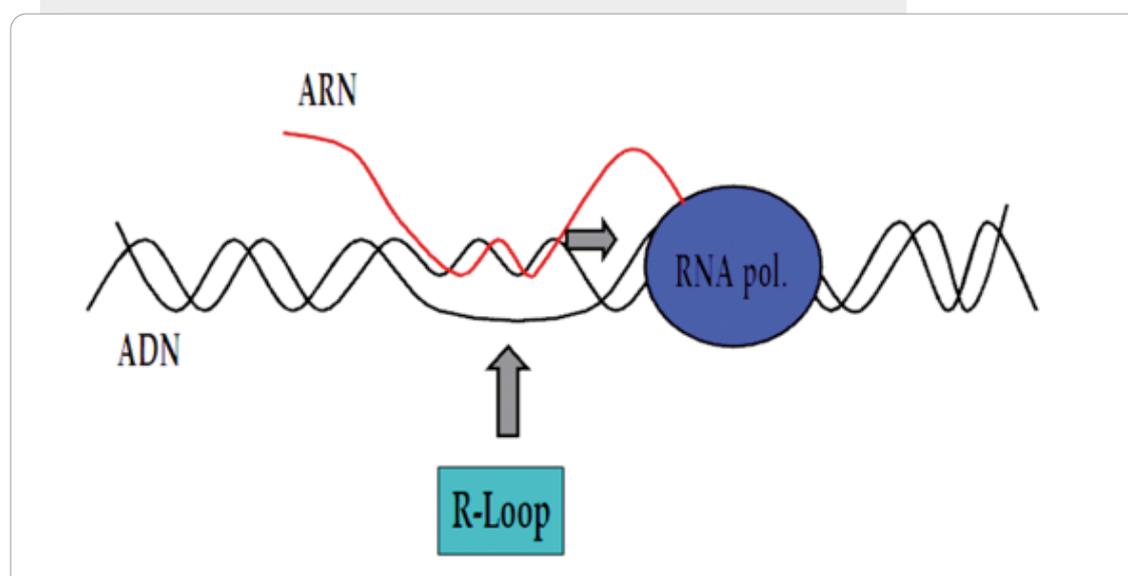
1. le prolongement de l'hybride ADN-ARN, au-delà de 8 à 9 paires de bases, déjà existant dans la bulle de transcription. La taille des boucles R peut atteindre plusieurs centaines de paires de bases (jusqu'à 2 kilobases) (9).
2. le ré-appariement de l'ARN avec l'ADN à sa sortie de l'ARN polymérase.

Dans le premier cas, la formation de R-loops serait directement liée aux propriétés de l'ARN polymérase et au processus de transcription. Dans le deuxième cas, la formation de R-loops serait plutôt dépendante de l'accumulation du surenroulement négatif à l'arrière de l'ARN polymérase et de la capacité de l'ARN à s'apparier avec l'ADN complémentaire (10) (Figure 5).

Les R-loops se forment en particulier dans les régions riches en îlots CpG (11) immédiatement après le site de début de transcription.

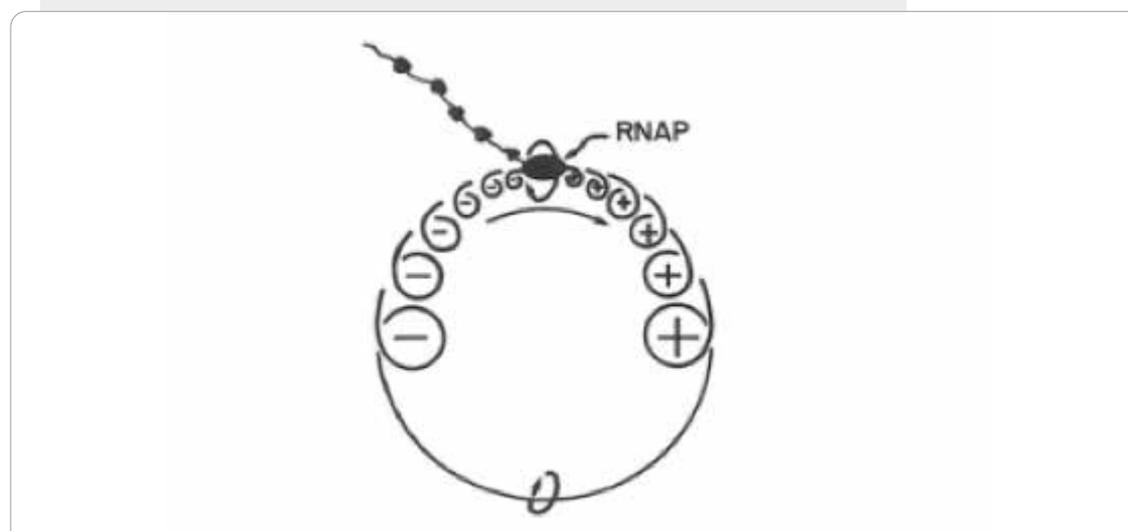
### Figure 3 Schéma d'une R-loop

A la sortie de l'ARN polymérase, l'ARN naissant s'hybride avec le brin d'ADN complémentaire laissant le brin d'ADN non complémentaire non apparié (7).



### Figure 4 Le modèle des « twin supercoiling domain » de Liu et Wang

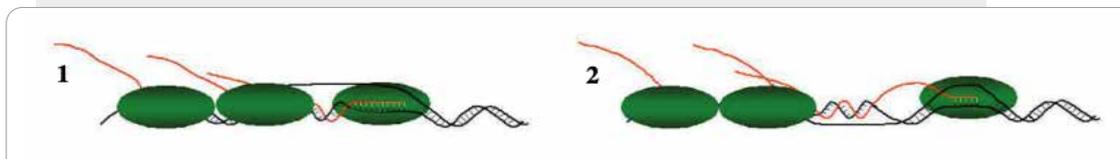
Dans un ADN contraint, l'avancée de l'ARN polymérase génère du surenroulement négatif en amont et positif en aval (8).



**Figure 5**

**Modèle du mécanisme de formation des R-loops et inhibition de la transcription**

1. La boucle R est une extension de l'hybride ARN/ADN dans la bulle de transcription.
2. Réappariement de l'ARN naissant en amont de l'ARN polymérase (10).



**III - ASPECT THERMODYNAMIQUE DES BOUCLES R**

Comme évoqué précédemment, la formation des boucles R dépend de la séquence et de la topologie de l'ADN.

Plusieurs types d'énergie sont impliqués dans ce processus de formation comme les énergies de jonction et d'appariement des bases, les énergies associées à la superhélicité et à l'enroulement en torsion du simple brin d'ADN déplacé autour de l'hybride ARN-ADN (9).

Cette partie aborde le calcul des énergies de liaisons qui permettra d'établir un algorithme pour la prédiction des régions génomiques susceptibles de former des hybrides ARN-ADN avec un brin détaché. Les auteurs ont utilisés des données énergétiques expérimentales de gammes de séquences formant ou non des hybrides.

Dans le cycle thermodynamique de ces structures (Figure 6) (12), le calcul de l'énergie qui permet de passer directement des états 1 à 5 correspond à la somme des énergies du chemin le plus long entre les deux états.

La différence énergétique des 2 états déterminera quel est l'état qui sera préféré; la valeur ΔG la plus basse sera favorisée car correspondant à l'état le plus stable.

$$\Delta\Delta G = (\Delta G_{\text{hybrid}} + \Delta G_{\text{DNAfolding}}) - (\Delta G_{\text{DNA duplex}} + \Delta G_{\text{RNAfolding}})$$

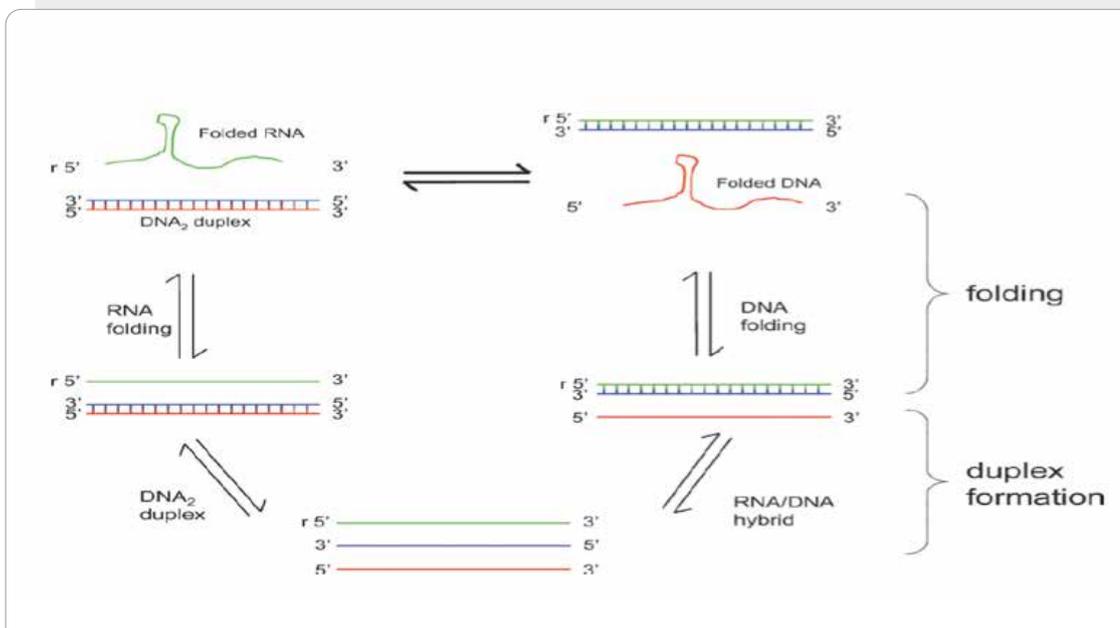
Une valeur ΔΔG négative signifie que la formation de l'hybride est préférée.

Pour déterminer le ΔG d'une séquence, prenons par exemple la séquence 5'-GGTT-3' avec sa complémentaire 3'-CCAA-5', son énergie calculée est la somme des énergies pour la paire de base GC initiale, la paire de base AT terminale, les dyades GG, GT, TT dans la séquence.

**Figure 6**

**Cycle thermodynamique pour la formation d'un hybride ARN-ADN (vert-bleu) et d'un brin codant d'ADN plié (rouge) à partir d'un duplex d'ADN (rouge-bleu) et d'un ARN complémentaire (vert)**

Les deux étapes au bas de la figure représentent la formation d'un ADN duplex (à gauche) ou un hybride ARN-ADN (à droite). Les étapes en haut de la figure représentent le repliement du brin restant, qui est soit l'ARN (à gauche), soit l'ADN (à droite) (12).



**Tableau I**

**Paramètres thermodynamiques déterminés expérimentalement de  $\Delta G$  en kcal.mol<sup>-1</sup>**

Premier → Second ↓	ADN <sub>2</sub>				ARN-ADN				ARN-ADN - ADN <sub>2</sub>			
	G	C	A	T	G	C	A	U	G	C	A	T/U
G	-1,84	-2,17	-1,28	-1,45	-2,2	-1,2	-1,4	-1,0	-0,36	0,97	-0,12	0,45
C	-2,24	-1,84	-1,44	-1,30	-2,4	-1,5	-1,6	-0,8	-0,16	0,34	-0,16	0,5
A	-1,3	-1,45	-1,00	-0,58	-1,4	-1,0	-0,4	-0,3	-0,1	0,45	0,6	0,28
T/U	-1,44	-1,28	-0,88	-1,00	-1,5	-0,9	-1,0	-0,2	-0,06	0,38	-0,12	0,8

$\Delta G$  des dyades du duplex ADN à gauche, de l'hybride ARN-ADN au centre, de la différence à droite.

Les séquences sont représentées pour le brin d'ARN si présent et avec la première base de la dyade dans le sens 5' – 3' (colonne), la deuxième base (ligne). Ainsi, par exemple, la position en italique pour ARN – ADN décrit une séquence 5'-GC-3' appariée avec 3'-CG-5' (12).

A partir des données expérimentales (Tableau I), les  $\Delta G$  de cette séquence montrent que la formation de l'hybride n'est pas privilégiée avec un  $\Delta G(\text{duplex}) < \Delta G(\text{hybrid})$  :

$$\Delta G_{(\text{duplex})} = \Delta G_{(\text{GC initiation})} + \Delta G_{(\text{AT terminal})} + \Delta G_{(\text{GG/CC})} + \Delta G_{(\text{GT/CA})} + \Delta G_{(\text{TT/AA})} = 0,98 + 1,03 - 1,84 - 1,44 - 1,00 = - 2,27 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

$$\Delta G_{(\text{hybrid})} = \Delta G_{(\text{GC initiation})} + \Delta G_{(\text{AU terminal})} + \Delta G_{(\text{GG/CC})} + \Delta G_{(\text{GU/CA})} + \Delta G_{(\text{UU/AA})} = 0,98 + 1,03 - 2,2 - 1,5 - 0,2 = - 1,89 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

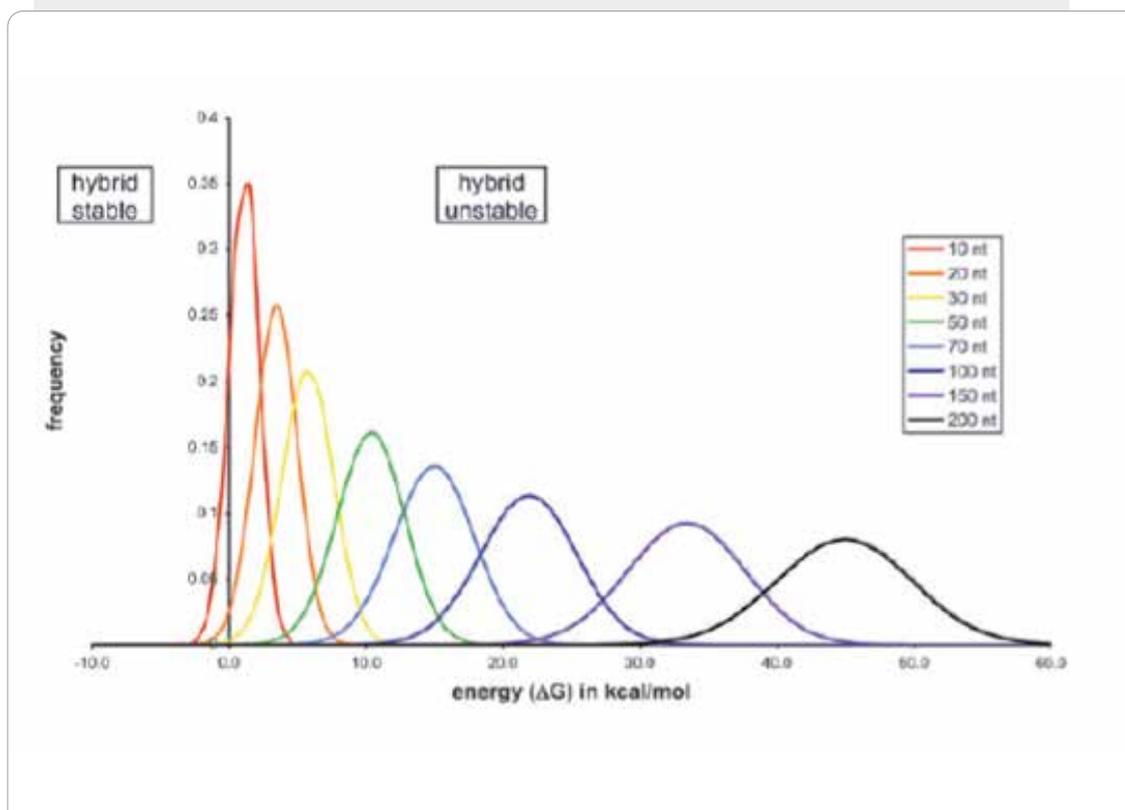
A partir de ce type de calcul, peut-on prédire quelles sont les régions génomiques qui favoriseraient la formation d'hybride ADN-ARN ?

Le principe repose sur l'étude de séquences aléatoires de longueur fixes (par exemple 100 nucléotides) afin de calculer les différences de  $\Delta G$  entre le duplex ADN et l'hybride ADN-ARN. Lorsque la taille de la fenêtre d'étude augmente, la proportion de séquences prédites pour favoriser la forme hybride ARN-ADN diminue de façon exponentielle (Figure 7). Ceci s'explique par le fait que la probabilité que des séquences relativement

**Figure 7**

**Distribution des énergies de liaison à mesure que la taille de la fenêtre augmente**

Seule une très petite proportion de séquences a une énergie libre négative pour former l'hybride l'ARN-ADN par rapport à l'ADN duplex (12).



rare se produisent suffisamment souvent pour aboutir à une stabilité de l'hybride ARN-ADN diminue (12).

L'algorithme calculera la stabilité relative de l'hybride ARN-ADN contre celle du duplex ADN sur une fenêtre de 100 paires de bases ; le calcul sera répété en décalant la fenêtre d'un nucléotide. Si la forme hybride paraît la plus stable, alors les calculs de repliement seront effectués de manière à produire une prédiction thermodynamique.

#### IV - DÉTECTION DES STRUCTURES R-LOOPS

Essentiellement 2 techniques ont été développées pour détecter les boucles R dans le génome :

- DRIP Seq : DNA-RNA Immuno Precipitation
- R-ChIP: RNA Chromatin Immuno Precipitation

### 1. LA TECHNIQUE DRIP SEQ

DRIP-seq, technique d'immunoprécipitation, est la méthode la plus utilisée et met en œuvre un anticorps monoclonal anti-hybride ARN/ADN S9.6 mis au point dans les années 1980 par l'équipe du Pr Boguslawsky (Figure 8). Dans cette technique, les acides nucléiques sont extraits de cellules et fragmentés à l'aide d'enzymes de restriction ou par sonication. Après immunoprécipitation et séparation des hybrides de l'anticorps, l'analyse des acides nucléiques peut être réalisée selon 3 méthodes :

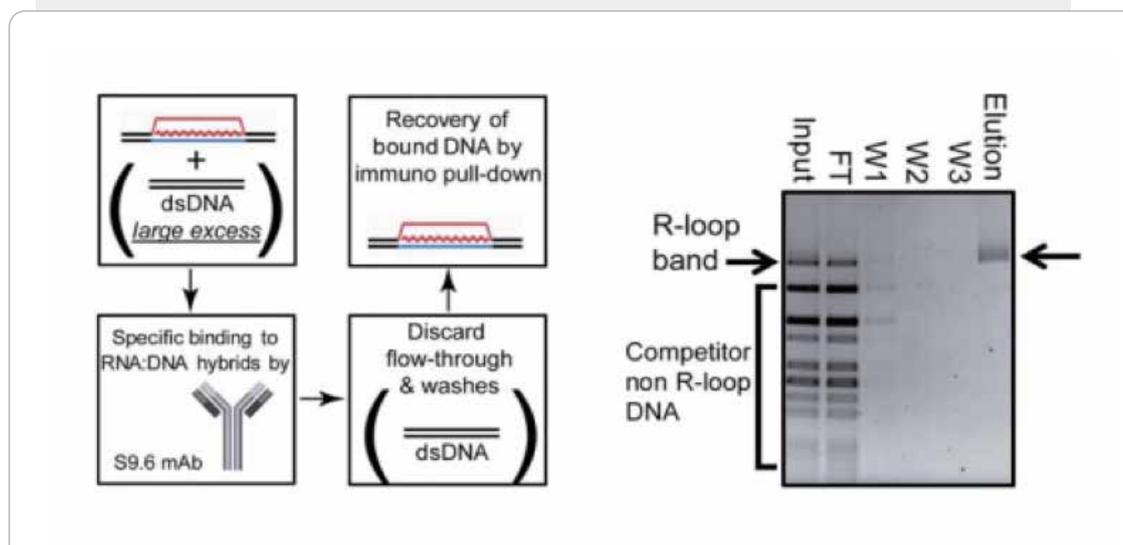
- PCR quantitative
- séquençage haut débit
- slot blot.

Un contrôle pour lequel l'ADN est prétraité par la RnaseH est généralement inclus dans l'expérience. Cette enzyme est spécifique des hybrides ADN/ARN qu'elle digère, éliminant donc le signal.

**Figure 8**

#### Schéma de la méthode DRIP – Expérience préliminaire

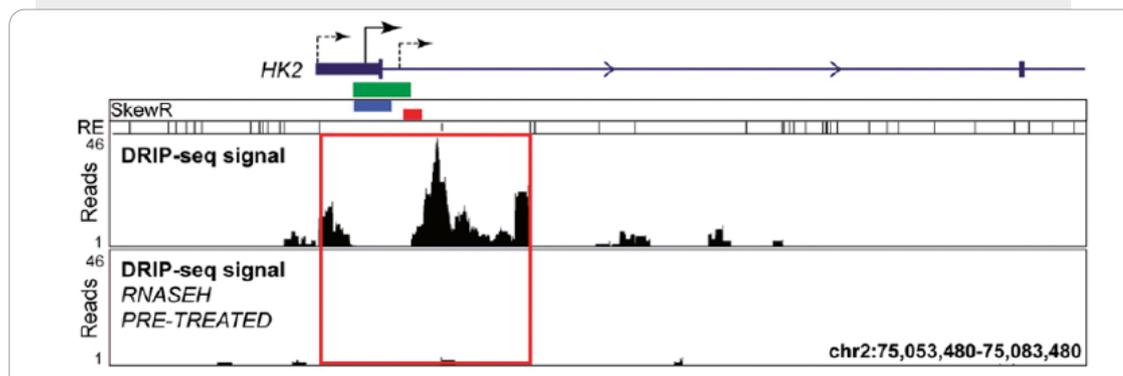
La bande supérieure (flèche) correspond au substrat R-loop qui a été mélangé à de l'ADN double brin en présence de l'anticorps S9.6. L'anticorps S9.6 s'est lié spécifiquement à la boucle R (flèche droite) (11).



**Figure 9**

#### Données DRIP Seq

La région analysée est le site de démarrage de la transcription du gène HK2 indiqué par les flèches brisées. Sont représentés : le premier exon (rectangle bleu), l'îlot CpG (rectangle vert), la région présentant un biais GC (rectangle rouge) (11).





Ces résultats ont permis à Yong Woo Lee et ses collaborateurs de proposer un modèle d'action de TRF1 et TRF2 vis-à-vis des boucles R télomériques (Figure 12).

La technique de DRIP est donc un outil très utile pour l'étude des boucles R.

Cependant, l'anticorps S9.6 qu'elle utilise a aussi une certaine affinité pour l'ARN double brin, il convient donc d'être prudent dans l'interprétation des résultats.

## 2. LA TECHNIQUE R-CHIP

Une autre méthode utilisée est R-Chip, qui implique l'expression d'un mutant inactif de la RNaseH1 qui reconnaît les hybrides ARN-ADN sans les dégrader. La RNase H est une endonucléase qui dégrade spécifiquement le brin d'ARN dans les hybrides ARN/ADN par hydrolyse de la liaison phosphodiester en présence de  $Mg^{2+}$  ou  $Mn^{2+}$  (Figure 13). Cette enzyme est présente chez les procaryotes, les eucaryotes et les virus ; elle éliminerait les amorces d'ARN des fragments d'Okazaki (19).

L'hydrolyse de la liaison phosphodiester par la RNase H entraîne la formation de groupes 3' hydroxyle et 5' phosphate (20).

L'équipe de chercheur a travaillé avec deux protéines mutantes ; une enzyme contenant la mutation D210N abolissant son activité catalytique et une enzyme contenant la mutation précédente ainsi que trois autres mutations W43A, K59A et K60A (WKKD) dans le domaine de liaison, l'empêchant ainsi de se lier aux hybrides ARN/ADN et qui servira de contrôle négatif (Figure 14). Les types sauvage (WT) et mutant (D210N et WKKD) ont été introduits dans des cellules HEK293T.

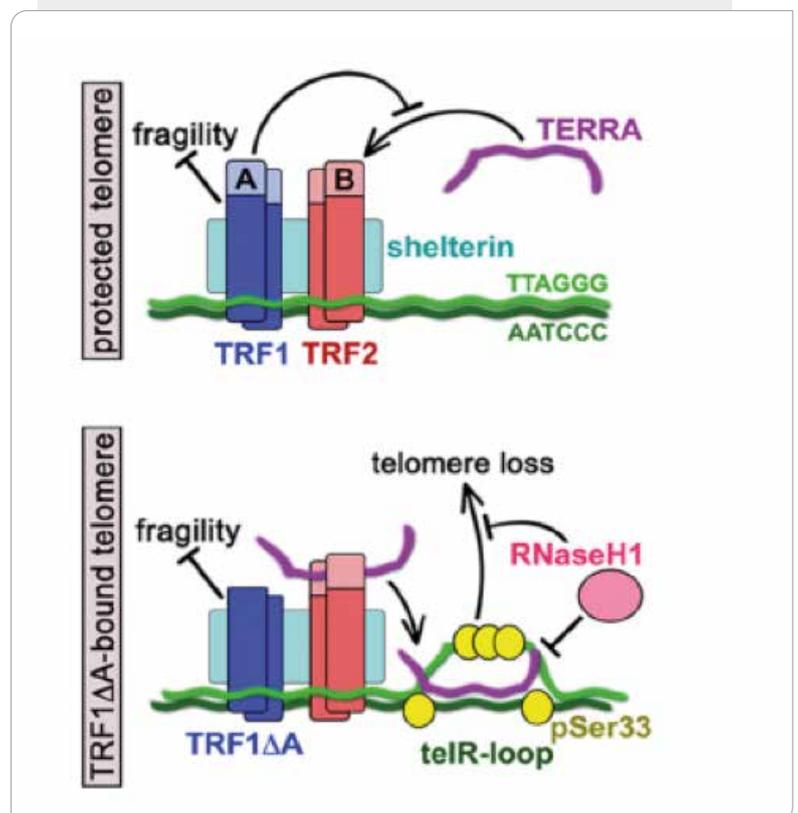
L'expérience consiste à effectuer dans un premier temps une immunoprécipitation de la chromatine (ChIP) avec un anticorps anti-V5 (Figure 15). L'ADN précipité de l'hybride ARN/ADN a ensuite été converti en ADN double brin en utilisant une amorce aléatoire suivie d'une PCR et d'un séquençage.

Ces résultats montrent la présence d'hybrides dans la région promotrice du génome au niveau du site de démarrage de la transcription. D'autres boucles R ont été détectées également à d'autres endroits du génome, à la terminaison du gène (6,6 %) et dans des régions intergéniques (16,9 %). Cependant, l'intensité du signal est significativement plus élevée au niveau du promoteur (59,3 %) (Figure 16).

### Figure 12

#### Modèle spéculatif sur l'interaction TRF1, TRF2 et TERRA au niveau des télomères

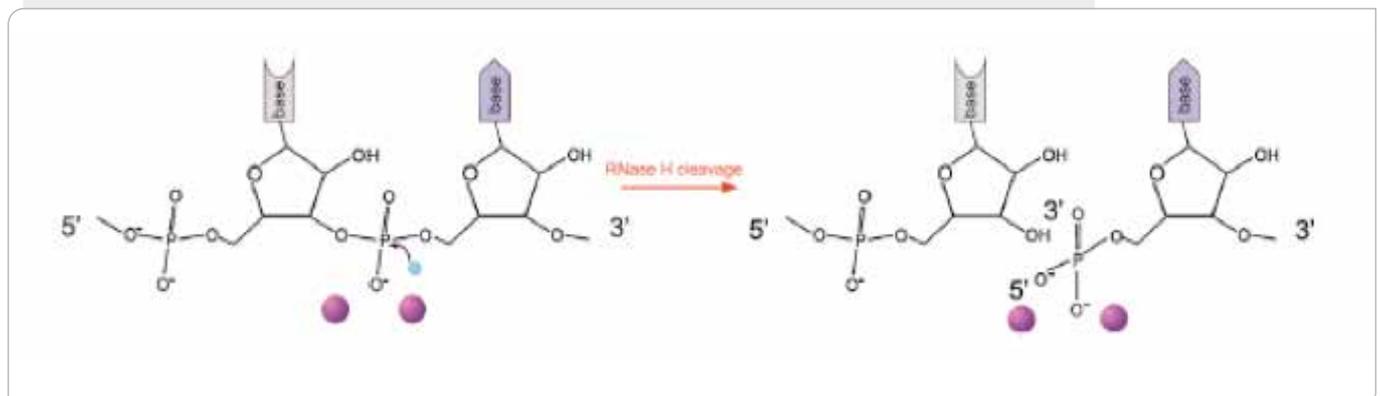
Lorsque TRF1 est remplacé par TRF1 $\Delta$ A, l'interaction TERRA avec le domaine TRF2 B entraîne l'invasion de TERRA dans l'ADNdb télomérique et la formation de boucles R (18).



### Figure 13

#### Schéma représentatif de la réaction catalysée par la RNase H

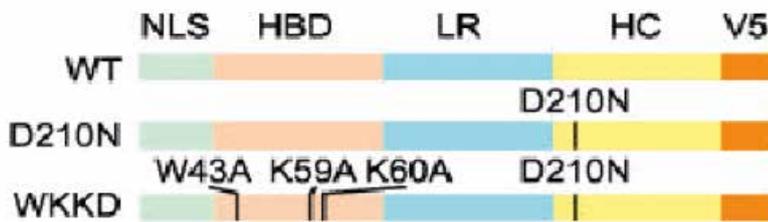
Les ions magnésium et l'eau nucléophile sont représentés par les sphères violettes et bleues respectivement (20).



**Figure 14**

**Design des différentes RNase H1**

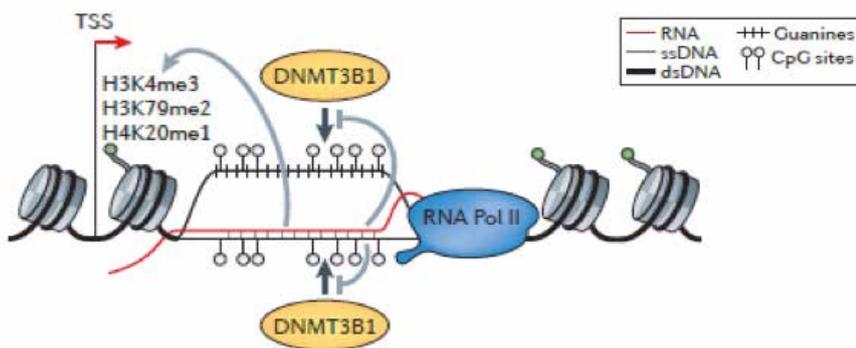
NLS: signal de localisation nucléaire ; HBD: domaine de liaison hybride ARN/ADN; LR: domaine de linker; HC : domaine catalytique hybride ARN/ADN; V5: épithope V5 (21).



**Figure 17**

**Activation de la transcription au niveau des îlots CpG des promoteurs**

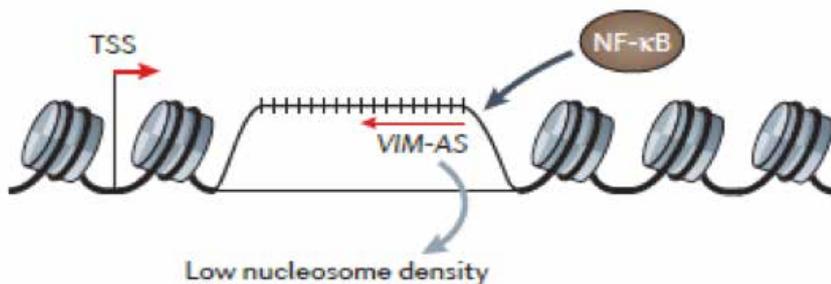
La présence de boucle R empêche la méthylation de l'ADN et des histones (1).



**Figure 18**

**Activation de la transcription au niveau du promoteur VIM**

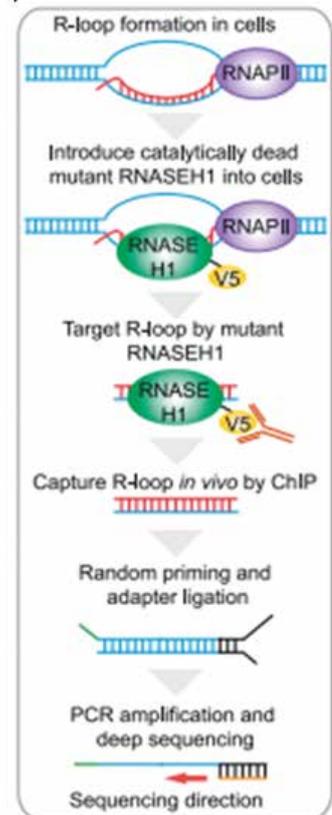
Les boucles R réduisent la densité des nucléosomes et favorisent ainsi l'activation de la transcription (1).



**Figure 15**

**Présentation schématique de la stratégie R-ChIP**

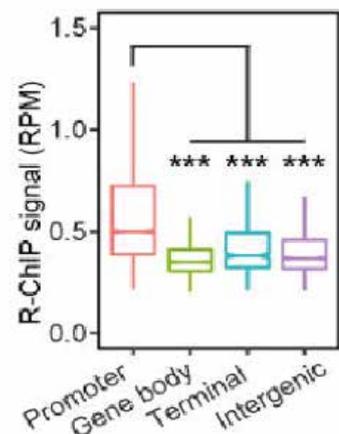
Après immunoprécipitation de la chromatine, l'ADN de l'hybride ARN/ADN est amplifié par PCR puis séquencé (21).



**Figure 16**

**Distribution de l'intensité du signal R-ChIP dans différentes régions du gène**

L'intensité est significativement plus élevée dans la région promotrice du gène (21)..



## V - LES EFFETS POSITIFS ET NÉGATIFS DES R-LOOPS

La présence de ces structures hybrides peut constituer à la fois une menace pour la stabilité du génome et un moyen de régulation de la transcription et même de la réparation.

### 1. LES ASPECTS POSITIFS DES BOUCLES R

Plusieurs exemples existent dans la littérature montrant le côté bénéfique des boucles R dans des contextes variés chez les eucaryotes et procaryotes. L'instabilité générée par les boucles R pourrait être exploitée pour ajuster le taux de mutation de gènes sensibles au stress (22). Les collisions entre fourches de réplication et les boucles R qui en résultent favoriseraient la recombinaison télomérique permettant ainsi de maintenir leur longueur et d'empêcher la sénescence (23).

Les R-loops protègent également l'ADN de l'action des méthyltransférases qui inhibent l'expression des gènes. Le défaut de méthylation induit par les boucles R, rend la transcription possible. Les boucles R favorisent ainsi l'activation de la transcription (Figure 17).

Cette méthylation est effectuée sur les cytosines associées aux dinucléotides CpG souvent localisées au niveau des promoteurs et des premiers exons non codants d'environ 50 % des gènes humains (24).

La formation de boucles R induit également une modification des méthylations des histones jouant aussi un rôle de régulateur de la transcription.

Cette régulation dépendante des R-loops semblent être médiée par de l'ARNnc. Par exemple il a été

démontré dans le cas de l'adénocarcinome du colon humain que l'ARN antisens forme une boucle R au niveau des îlots CpG du promoteur du gène de la vimentine (VIM), entraînant l'activation de la transcription en améliorant l'ouverture de la chromatine par diminution de la densité des nucléosomes, favorisant ainsi le recrutement de facteurs de transcription comme NF-Kb (Figures 18).

Les chercheurs ont aussi constaté que les boucles R étaient impliquées dans le mécanisme de terminaison de la transcription.

Chez les eucaryotes, un facteur CPSF (*Cleavage and Polyadenylation Specificity Factor*) reconnaît une séquence AAUAAA, signal de polyadénylation, qui déclenchera l'arrêt de l'ARN polymérase (25).

Certaines études ont démontré que les régions riches en GC à l'extrémité 3' d'un gène étaient corrélées avec l'accumulation de boucles R et une faible méthylation de l'ADN suggérant un mécanisme de protection à la méthylation similaire à celui des promoteurs.

Les boucles R formées dans ces régions facilitent la pause de l'ARN pol II en aval du signal poly (A) (Figure 19). Une fois formées, les boucles R sont ensuite résolues par l'hélicase Sénataxine pour libérer l'ARN naissant (26).

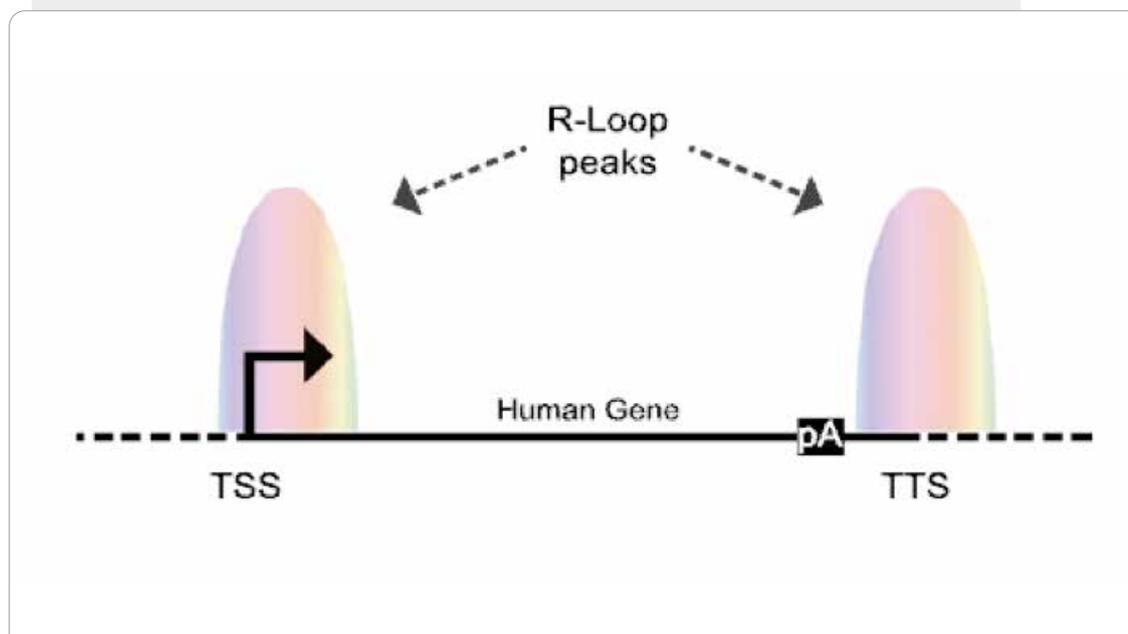
### 2. LES BOUCLES R : UN DANGER POUR LE GÉNOME ?

Les dysfonctionnements que pourraient provoquer une accumulation de ces structures hybrides lors de la transcription ou de la réplication peuvent générer un stress, une instabilité du génome, des altérations de la chromatine ou une inhibition de l'expression d'un gène pouvant être associée à

**Figure 19**

#### Enrichissement des boucles R aux deux extrémités du gène

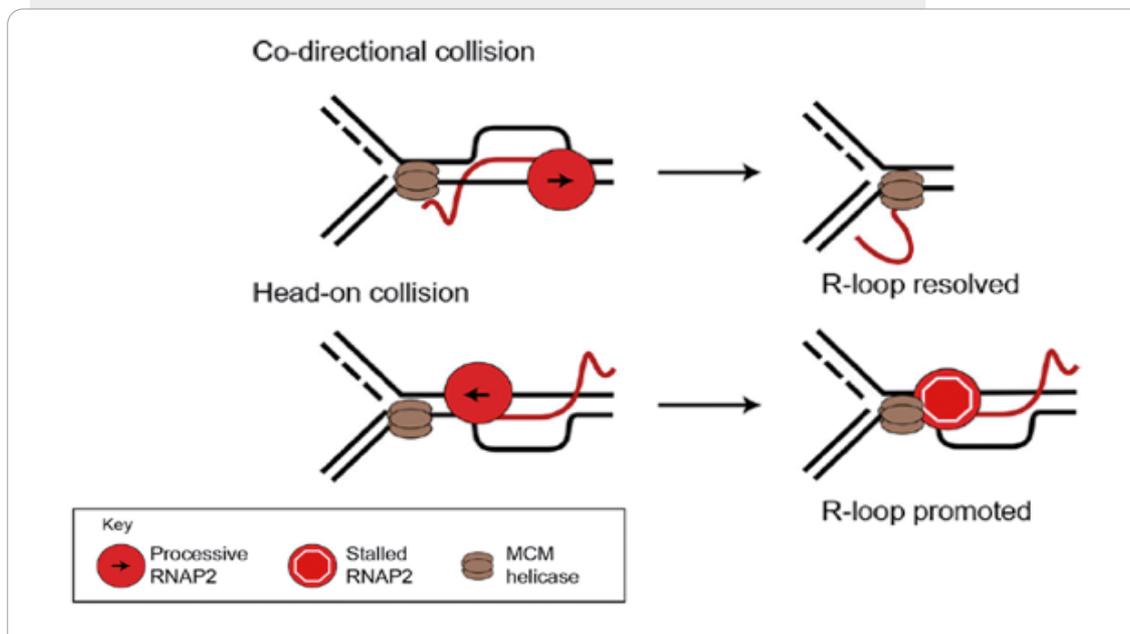
Les boucles R se forment au niveau des régions riches en G et favorisent l'arrêt de la transcription (26)



**Figure 20**

**Boucle R lors de collision répllication-transcription**

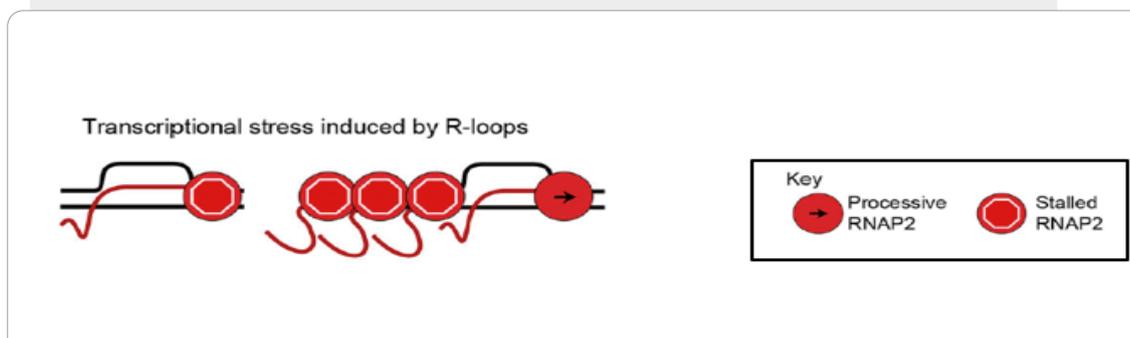
La boucle R peut être résolue par les hélicases réplificatives lorsque répllication et transcription sont co-directionnelles ou être stabilisée dans le cas d'une collision frontale (27).



**Figure 21**

**Stress transcriptionnel et boucle R**

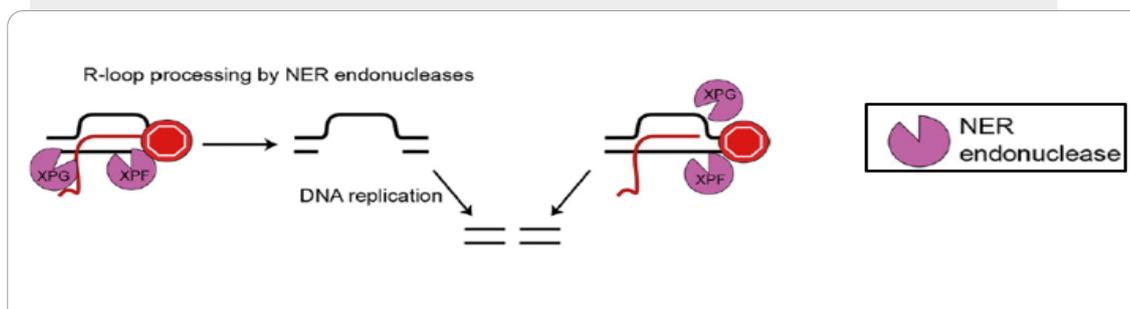
Le stress transcriptionnel peut provenir d'une ARN polymérase bloquée associée à une boucle R (à gauche) ou plusieurs polymérases en amont de la boucle (à droite) (27).



**Figure 22**

**Action de TC-NER sur les boucles R**

Deux façons de démanteler les boucles R, en coupant l'ADN hybridé conduisant à un simple brin puis un double brin par répllication, ou en coupant de façon non canonique pour créer directement un double brin à l'extrémité 3' ou 5' de la boucle R (27).



certaines maladies génétiques ou cancéreuses (27). Lorsque la réplication et la transcription partagent la même matrice d'ADN, la fourche de réplication peut rencontrer la machinerie de transcription. Les conséquences biologiques vont dépendre de l'orientation des deux processus, ces rencontres peuvent être soit frontales, et sont alors nommées collisions, soit co-directionnelles. Les collisions peuvent causer des dommages à l'ADN ; en effet la surexpression de l'enzyme RNase H réduit les dommages à l'ADN et le ralentissement de la fourche de réplication (27). Certaines études ont démontré que les boucles R bloquent la réplication et favorisent l'instabilité du génome lors de rencontres frontales.

A l'inverse, les effets sont plus tolérables dans le cas de transcription-réplication co-directionnelle car les hélicases de la réplication sont capables de démanteler la boucle R (27) (Figure 20).

Durant la transcription, la formation des boucles R peut provoquer une pause, un arrêt ou un retour en arrière de l'ARN polymérase induisant un stress transcriptionnel et un blocage de la transcription (27). Toutefois, comme vu dans le chapitre précédent, la transcription de certains gènes peut aussi être facilitée par des boucles R. Actuellement, on ne sait pas ce qui distingue les boucles R favorisant la transcription de celles qui la bloque. Cependant Cimprich et ses collaborateurs estiment que les boucles R sont rapidement démantelées et ne persistent pas assez longtemps dans les conditions normales de transcription pour bloquer la progression de la RNA polymérase (RNAP). La difficulté est également de savoir si les problèmes de transcription proviennent d'une RNAP bloquée avec la boucle R ou si la boucle R agit comme un bloc transcriptionnel aux polymérases en amont de celles-ci (Figure 21). De plus, une pause persistante de la RNAP peut aussi favoriser la formation de ces boucles.

## VI - DÉMANTÈLEMENT DES BOUCLES R

Lors d'un stress transcriptionnel, certains processus sont activés pour relancer la transcription ou réparer l'ADN endommagé, en particulier la réparation par excision de nucléotides couplés à la transcription TC-NER « *Transcription Coupled Nucleotid Excision Repair* ».

Ces facteurs interviennent de façon canonique pour corriger une grande variété de lésions de l'ADN en provoquant une distorsion de la double hélice bloquant la transcription et la réplication (28) mais peuvent participer à la résolution des boucles R.

Le système de réparation TC-NER procède en plusieurs étapes :

- Une étape de reconnaissance de la lésion par CSA (Cockayne Syndrom A) et CSB
- Le déroulement de la double hélice ADN par les hélicases XPB et XPD
- Le recrutement de RPA et XPD qui stabilisent le complexe
- L'incision de la lésion en 3' et 5' par ces endonucléases
- la resynthèse de l'ADN et ligation.

TC-NER intervient pour corriger une grande variété de lésions de l'ADN (28) mais peut aussi participer à la résolution des boucles R (Figure 22). Dans les cas de collision transcription/réplication, et donc en phase S, les kinases ATM et ATR de la voie de signalisation des dommages à l'ADN sont activées.

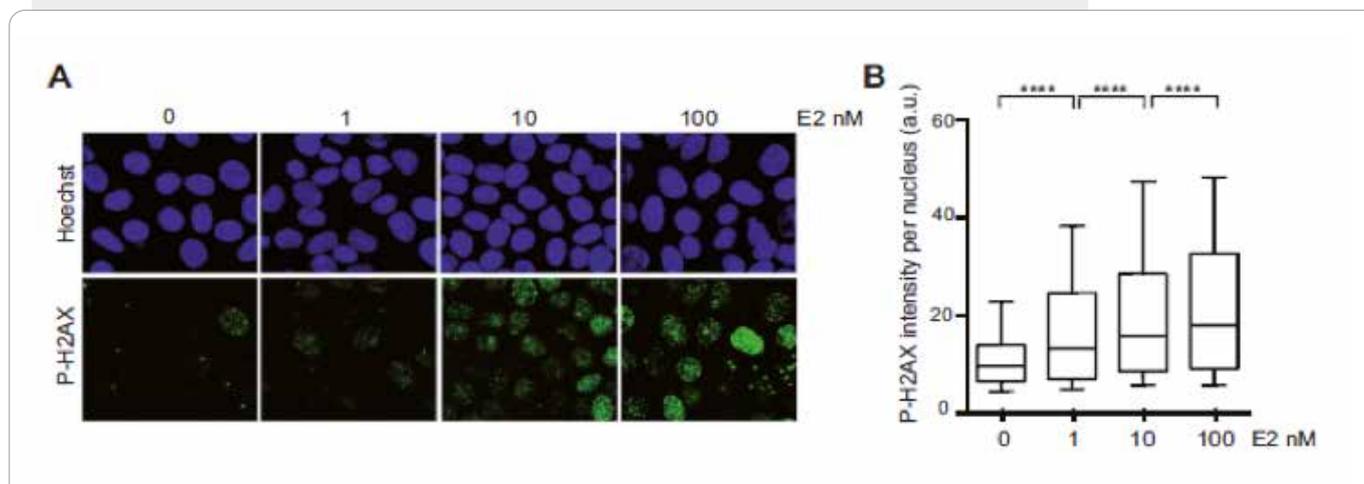
D'autres facteurs interviennent en réponse aux dommages de l'ADN impliquant les boucles R, comme ATM (*Ataxia Telangectasia Mutated*) et ATR (*Ataxia Telangectasia and Rad 3-related*).

**Figure 23**

### L'œstrogène E2 induit des dommages à l'ADN

(A) ImmunoFish de P-H2AX dans les cellules MCF7 traitées avec 0, 1, 10 ou 100 nM de E2 pendant 24 heures.

(B) Quantification des données indiquées en (A) (32).



## VII - IMPLICATION DES R-LOOPS DANS CERTAINES PATHOLOGIES

Les R-loops, qui sont des structures transitoires et réversibles, se forment dans plusieurs régions du génome des eucaryotes et peuvent être des acteurs majeurs de certaines pathologies suite à l'instabilité du génome qu'elles occasionnent.

Dans cette partie, nous allons détailler les pathologies concernées par ces structures.

### 1. CANCER DU SEIN

L'hormone œstrogène E2 est essentielle au développement et au fonctionnement du tissu et stimule la production de cellules (29). Cependant l'exposition à cette hormone est également associée à un risque élevé de carcinogenèse mammaire.

Cette pathologie est liée aux dommages de l'ADN dans les cellules épithéliales du sein qui expriment le récepteur des œstrogènes (30). L'instabilité du génome est expliquée par une prolifération incontrôlée induite par la dérégulation de certains gènes (31) et une forte augmentation de la transcription augmentant la présence et la persistance de boucles R et des cassures dues à leur dégradation (32). Après avoir traité des cellules MCF7 (lignée de cellules tumorales mammaires) à l'œstrogène E2, les chercheurs ont observé une forte augmentation de P-H2AX (forme phosphorylée de l'histone H2AX, marqueur de dommage à l'ADN) (Figure 23).

Cette augmentation de dommages à l'ADN s'accompagne d'une augmentation des hybrides ADN/ARN comme observé par la technique de DRIP-seq avec l'anticorps monoclonal S9.6. (Figures 24A et B).

Ces différents résultats suggèrent que le traitement des cellules MCF7 par l'œstrogène E2 induit la formation de boucles R.

### 2. MALADIE NEURODÉGÉNÉRATIVE : CAS DE L'ATAXIE OCULOMOTRICE APRAXIA DE TYPE 2 (AOA2)

L'apraxie (incapacité d'exécuter des mouvements volontaires) oculomotrice de type 2 se caractérise par une atrophie cérébelleuse progressive et une neuropathie périphérique (33).

Le gène défectueux, SETX, code pour la sénataxine, une hélicase qui joue un rôle dans la terminaison de la transcription et dans la réponse aux dommages oxydatifs de l'ADN. Cette enzyme est également impliquée dans le déroulement des hybrides ARN/ADN formant les boucles R (34).

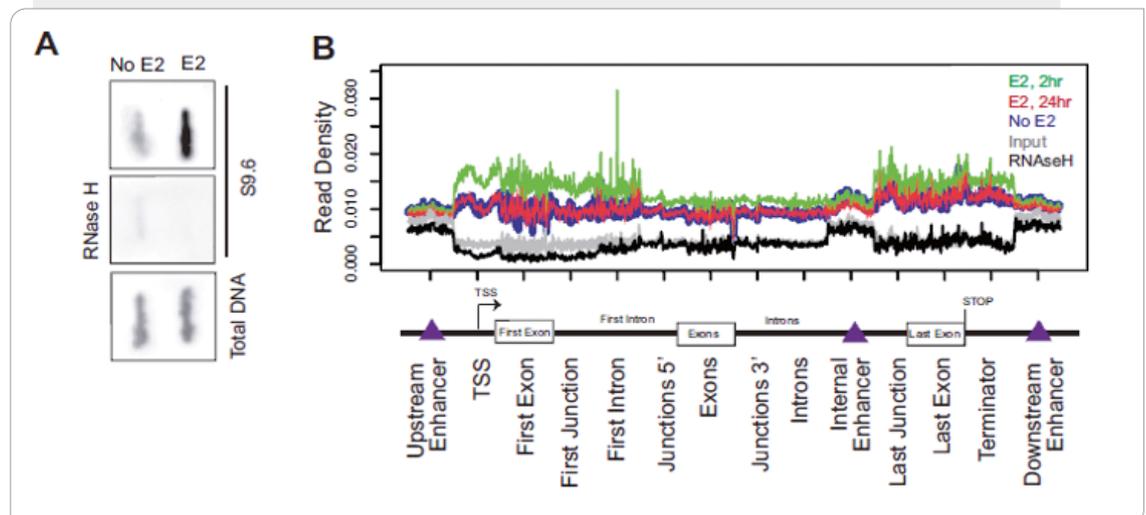
Pour vérifier l'implication des boucles R dans cette pathologie, les chercheurs ont utilisé des cellules iPSC « *Induced Pluripotent Stem Cell* » AOA2 et ont observé, comme précédemment, une accumulation de boucles R en utilisant l'anticorps S9.6 ; pour vérifier les données, les cellules ont été traitées à la camptothécine (CPT) qui bloque l'activité de la topoisomérase I (Figure 25) (33).

Après différenciation des cellules en progéniteurs neuraux, les chercheurs ont évalués la présence de boucles R par la technique DRIP. Ainsi, il a été démontré une plus grande concentration des R-loop à l'extérieur du nucléole (Figure 26).

Une augmentation significative de la formation de boucles R dans les nucléoles et les mitochondries ont été observées dans les progéniteurs neuraux AOA2 par rapport aux témoins.

**Figure 24**  
**L'œstrogène E2 et la formation de boucles R**

(A) Slot blot pour détecter les hybrides ARN-ADN avec l'anticorps S9.6 dans les cellules MCF7 traitées ou non par 100 nM d'œstrogène E2 pendant 24 heures. En contrôle, la RNase H a été ajoutée comme indiqué. (B) Signaux DRIP indiquant un enrichissement des hybrides ARN/ADN principalement au début du gène et au niveau du site de terminaison transcriptionnelle (32).



### 3. LE SYNDROME DE L'X FRAGILE

Cette pathologie est due à l'inhibition de l'expression du gène *FMR1* codant pour la protéine *FMRP*, qui a pour rôle de lier et transporter des molécules d'ARN le long des prolongements neuronaux jusqu'aux synapses où elles sont libérées lorsque les neurones sont activés. En l'absence de cette protéine, les synapses sont trop nombreuses ce qui entraîne des déficits mentaux et physiques importants chez les enfants atteints du syndrome de l'X-fragile (35). Le transcrit du gène *FMR1* porte des répétitions étendues du trinucéotide 5'CGG/3'GCC. Il a été démontré que cette région de répétitions interagit avec son gène sur une longueur de 92 à 196 pb par hybridation directe sans intermédiaires protéiques (36). De plus, les expériences de R-ChIP montrent un signal détectable dans cette région sur environ 1 200 pb (Figure 27) suggérant la présence de R-loops. L'équipe du Dr Disney a identifié une molécule bioactive (9-hydroxy-5,11- diméthyl-2-(2-(pipéridin-1-yl) éthyl)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-ium) en définissant des motifs chimiques qui interagissent spécifiquement avec les répétitions CGG de l'ARNm et empêche son hybridation à l'ADN. Ces résultats préliminaires sont très prometteurs pour un possible ciblage des boucles R à visée thérapeutique.

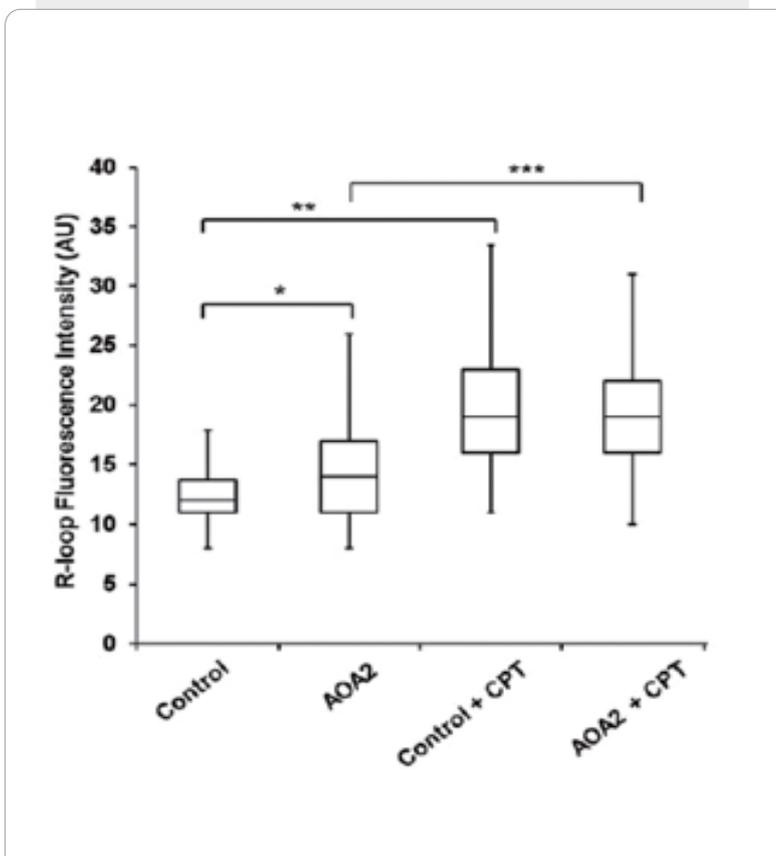
## VIII - CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les boucles R sont impliquées dans différents processus de régulations et de dommages à l'ADN en favorisant ou inhibant la liaison de facteurs impliqués dans la réparation ou le remodelage de la

**Figure 25**

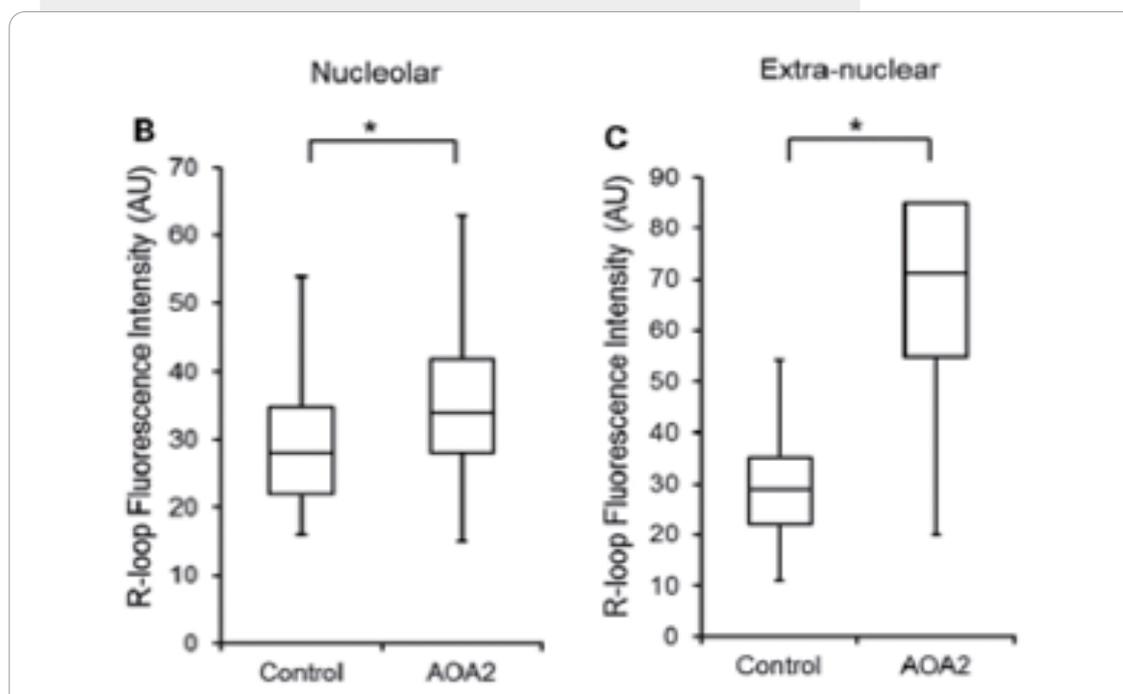
### Formation de boucles R dans AOA2 iPSC

Quantification de la moyenne de l'intensité de fluorescence des boucles R (AU) dans l'iPSc non traitée et traitée par CPT (33).



**Figure 26**

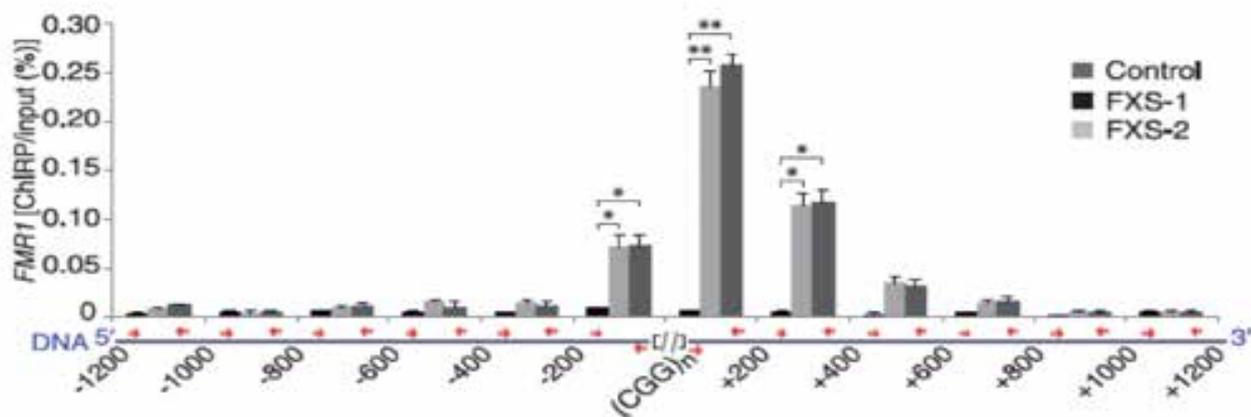
### Accumulation des R-loops dans les progéniteurs neuronaux AOA2 (33)



**Figure 27****Le transcrit FMR1 se lie à la portion de séquences répétée CGG du gène FMR1**

FXS1 : Cellules souches embryonnaires humaines – Lignée WCMC-37 – Masculin

FXS2 : Cellules souches embryonnaires humaines – Lignée SI-214 – Masculin (36).



chromatine. Ces structures peuvent être à l'origine de problèmes transcriptionnels et répliatifs et participer à certaines pathologies comme un cancer du sein, une maladie neurodégénérative ou un syndrome de l'X fragile. Le ciblage de ces structures à visée thérapeutique est donc envisageable (37) comme le suggèrent les résultats de l'équipe de Disney. Mais, du fait des rôles positifs que peuvent aussi jouer les boucles R, il conviendra d'accompagner ces stratégies d'études minutieuses des conséquences biologiques de l'inhibition de la formation de ces structures. Ces études nécessiteront le développement de techniques

nouvelles de détection et d'analyse des R-loops. En effet, si l'utilisation de l'anticorps S9.6 présente l'avantage certain de s'affranchir de l'expression d'une RNase H mutée (à la base du R-ChIP et donc difficilement utilisable pour l'analyse d'échantillons humains), les doutes quant à sa spécificité sont un frein certain à son utilisation à des fins cliniques. ■

**DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS**

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

**RÉFÉRENCES**

- (1) SANTOS-PEREIRA JM, AGUILERA A, R Loops: New Modulators of Genome Dynamics and Function, *Nature Reviews Genetics*, 2015; 16(10):583-97, <https://doi.org/10.1038/nrg3961>
- (2) HUERTAS P, AGUILERA A, Cotranscriptionally Formed DNA:RNA Hybrids Mediate Transcription Elongation Impairment and Transcription-Associated Recombination, *Molecular Cell*, 2003; 12(3):711-21, <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2003.08.010>
- (3) TUDURI S, CRABBE L, CONTI C, TOURRIERE H, HOLTGREVE-GREZ H, JAUCH A, PANTESCO V *et al.*, Topoisomerase I Suppresses Genomic Instability by Preventing Interference between Replication and Transcription, *Nature Cell Biology*, 2009; 11(11):1315-24, <https://doi.org/10.1038/ncb1984>
- (4) HAMPERL S, BOCEK MJ, SALDIVAR JC, SWIGUT T, CIMPRICH KA, Transcription-Replication Conflict Orientation Modulates R-Loop Levels and Activates Distinct DNA Damage Responses, *Cell*, 2017; 170(4):774-786.e19, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.043>
- (5) GROH M, LUFINO MMP, WADE-MARTINS R, GROMAK N, R-Loops Associated with Triplet Repeat Expansions Promote Gene Silencing in Friedreich Ataxia and Fragile X Syndrome, Édité par Andrés Aguilera, *PLoS Genetics*, 2014; 10(5):e1004318, <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004318>
- (6) THOMAS M, WHITE RL, DAVIS RW, Hybridization of RNA to Double-Stranded DNA: Formation of R-Loops, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1976; 73(7):2294-98, <https://doi.org/10.1073/pnas.73.7.2294>

- (7) BAAKLINI I, Les R-loops et leurs conséquences sur l'expression génique chez *Escherichia coli*. Library and Archives Canada, Bibliothèque et Archives Canada, 2010
- (8) WU HY, SHYY S, WANG JC, LIU LF, Transcription Generates Positively and Negatively Supercoiled Domains in the Template, *Cell*, 1988; 53(3):433-40, [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90163-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(88)90163-8)
- (9) STOLZ R, SULTHANA S, HARTONO SR, MALIG M, BENHAM CJ, CHEDIN F, Interplay between DNA Sequence and Negative Superhelicity Drives R-Loop Structures, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2019; 116(13):6260-69, <https://doi.org/10.1073/pnas.1819476116>
- (10) DROLET M, The Problem of Hypernegative Supercoiling and R-Loop Formation in Transcription, *Frontiers in Bioscience*, 2003; 8(4):d210-221, <https://doi.org/10.2741/970>
- (11) GINNO PA, LOTT PL, CHRISTENSEN HC, KORF I, CHÉDIN F, R-Loop Formation Is a Distinctive Characteristic of Unmethylated Human CpG Island Promoters, *Molecular Cell*, 2012; 45(6):814-25, <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.01.017>
- (12) HUPPERT JL, Thermodynamic Prediction of RNA–DNA Duplex-Forming Regions in the Human Genome, *Molecular BioSystems*, 2008; 4(6):686, <https://doi.org/10.1039/b800354h>
- (13) TAKAI KK, KIBET T, DONIGIAN JR, FRESCAS D, DE LANGE T, Telomere Protection by TPP1/POT1 Requires Tethering to TIN2, *Molecular Cell*, 2011; 44(4):647-59, <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.08.043>
- (14) GIRAUD-PANIS M-J, TEIXEIRA M-T, GELI V, GILSON E, CST Meets Shelterin to Keep Telomeres in Check, *Molecular Cell*, 2010; 39(5):665-76, <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.08.024>
- (15) DE LANGE T, Shelterin-Mediated Telomere Protection, *Annual Review of Genetics*, 2018; 52(1):223-47, <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-032918-021921>
- (16) YE J, LENAIN C, BAUWENS S, RIZZO A, SAINT-LEGER A, POULET A, BENARROCH D *et al.*, TRF2 and Apollo Cooperate with Topoisomerase 2 $\alpha$  to Protect Human Telomeres from Replicative Damage, *Cell*, 2010; 142(2):230-42, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.05.032>
- (17) BARRAL A, DEJARDIN J, Telomeric Chromatin and TERRA, *Journal of Molecular Biology*, 2020; 432(15):4244-56, <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.03.003>
- (18) LEE YW, ARORA R, WISCHNEWSKI H, AZZALIN CM, TRF1 Participates in Chromosome End Protection by Averting TRF2-Dependent Telomeric R Loops, *Nature Structural & Molecular Biology*, 2018; 25(2):147-53, <https://doi.org/10.1038/s41594017-0021-5>
- (19) RYCHLIK MP, CHON H, CERRITELLI SM, KLIMEK P, CROUCH RJ, NOWOTNY M, Crystal Structures of RNase H2 in Complex with Nucleic Acid Reveal the Mechanism of RNA-DNA Junction Recognition and Cleavage, *Molecular Cell*, 2010; 40(4):658-70, <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.11.001>
- (20) HYJEK M, FIGIEL M, NOWOTNY M, RNases H: Structure and Mechanism, *DNA Repair*, 2019; 84:102672, <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.102672>
- (21) CHEN L, CHEN J-Y, ZHANG X, GU Y, XIAO R, SHAO C, TANG P *et al.*, R ChIP Using Inactive RNase H Reveals Dynamic Coupling of R-Loops with Transcriptional Pausing at Gene Promoters, *Molecular Cell*, 2017; 68(4):745757.e5, <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.10.008>
- (22) LANG KS, HALL AN, MERRIKH CN, RAGHEB M, TABAKH H, POLLOCK AJ, WOODWARD JJ, DREIFUS JE, MERRIKH H, Replication-Transcription Conflicts Generate R-Loops That Orchestrate Bacterial Stress Survival and Pathogenesis, *Cell*, 2017; 170(4):787-799.e18, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.044>
- (23) GRAF M, BONETTI D, LOCKHART A, SERHAL K, KELLNER V, MAICHER A, JOLIVET P, TEIXEIRA M-T, LUKE B, Telomere Length Determines TERRA and R-Loop Regulation through the Cell Cycle, *Cell*, 2017; 170(1):72-85.e14, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.006>
- (24) SZYF M, Targeting DNA Methylation in Cancer, *Ageing Research Reviews*, 2003; 2(3):299-328, [https://doi.org/10.1016/S1568-1637\(03\)00012-6](https://doi.org/10.1016/S1568-1637(03)00012-6)
- (25) RICHARD P, MANLEY JL, Transcription Termination by Nuclear RNA Polymerases, *Genes & Development*, 2009; 23(11):1247-69, <https://doi.org/10.1101/gad.1792809>
- (26) SKOURTI-STATHAKI K, PROUDFOOT NJ, A Double-Edged Sword: R Loops as Threats to Genome Integrity and Powerful Regulators of Gene Expression, *Genes & Development*, 2014; 28(13):1384-96, <https://doi.org/10.1101/gad.242990.114>
- (27) CROSSLEY MP, BOCEK M, CIMPRICH KA, R-Loops as Cellular Regulators And Genomic Threats. *Molecular Cell*, 2019; 73(3):398-411, <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.01.024>
- (28) AUCLAIR Y, ROUGET R, DROBETSKY EA, Du nouveau sur la régulation de la réparation de l'ADN par excision de nucléotides, *médecine/sciences*, 2009; 25(6-7):555-57, <https://doi.org/10.1051/medsci/2009256-7555>
- (29) LEGRIER M-E, BIECHE I, GASTON J, BEURDELEY A, YVONNET V, DEAS O, THULEAU A *et al.*, Activation of IFN/STAT1 Signalling Predicts Response to Chemotherapy in Oestrogen Receptor-Negative Breast Cancer, *British Journal of Cancer*, 2016; 114(2):177-87, <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.398>
- (30) CAVALIERI E, FRENKEL K, LIEHR JG, ROGAN E, ROY D, Chapter 4: Estrogens as Endogenous Genotoxic Agents–DNA Adducts and Mutations, *JNCI Monographs*, 2000; 27:75-94, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a024247>
- (31) CALDON CE, Estrogen Signaling and the DNA Damage Response in Hormone Dependent Breast Cancers, *Frontiers in Oncology*, 2014; 4, <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00106>
- (32) STORK CT, BOCEK M, CROSSLEY MP, SOLLIER J, SANZ LA, CHÉDIN F, SWIGUT T, CIMPRICH KA, Co-Transcriptional R-Loops Are the Main Cause of Estrogen-Induced DNA Damage, *ELife*, 2016; 5:e17548, <https://doi.org/10.7554/eLife.17548>
- (33) BECHEREL OJ, SUN J, YEO AJ, NAYLER S, FOGEL BL, GAO F, COPPOLA G *et al.*, A New Model to Study Neurodegeneration in Ataxia Oculomotor Apraxia Type 2, *Human Molecular Genetics*, 2015; 24(20):5759-74, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv296>
- (34) COHEN S, PUGET N, LIN Y-L, CLOUAIRE T, AGUIRREBENGOA M, ROCHER V, PASERO P, CANITROT Y, LEGUBE G, Senataxin Resolves RNA:DNA Hybrids Forming at DNA Double-Strand Breaks to Prevent Translocations, *Nature Communications*, 2018; 9(1):533, <https://doi.org/10.1038/s41467-018-02894-w>
- (35) KHAYACHI A, GWIZDEK C, POUAPON G, ALCOR D, CHAFAI M, CASSE F, MAURIN T *et al.*, Sumoylation Regulates FMRP-Mediated Dendritic Spine Elimination and Maturation. *Nature Communications*, 2018; 9(1):757, <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03222-y>
- (36) DISNEY MD, LIU B, YANG W-Y, SELLIER C, TRAN T, CHARLET BERGUERAND N, CHILDS-DISNEY JL, A Small Molecule That Targets r(CGG)exp and Improves Defects in Fragile X-Associated Tremor Ataxia Syndrome, *ACS Chemical Biology*, 2012; 7(10):1711-18, <https://doi.org/10.1021/cb300135h>
- (37) COLAK D, ZANINOVIC N, COHEN MS, ROSENWAKS Z, YANG W-Y, GERHARDT J, DISNEY MD, JAFFREY SR, Promoter-Bound Trinucleotide Repeat mRNA Drives Epigenetic Silencing in Fragile X Syndrome, *Science*, 2014; 343(6174):1002-5, <https://doi.org/10.1126/science.1245831>

Philippe KAHN\*

# Point sur les éléments transposables L1 impliqués dans certaines pathologies

## RÉSUMÉ

Les éléments transposables sont des séquences d'ADN endogènes mobiles constituant environ 40 % du génome humain (1). Parmi eux, les rétrotransposons autonomes L1, produisant leur propre machinerie de transposition, sont les seuls actuellement actifs chez les mammifères et couvrent environ 17 % du génome (2).

Il a été démontré que l'activité de L1 est impliquée dans certaines maladies neurodégénératives (maladie de Huntington) (2), auto-immunes et dans diverses formes de cancers (3).

Ainsi, l'expression des L1 chez l'homme aboutit, par l'insertion de nouvelles copies dans le génome qui activent ou inactivent la transcription selon leur site d'intégration, à un fort potentiel de changement de l'expression de gènes (1).

Pour maintenir l'intégrité du génome et se protéger de la rétrotransposition, les cellules ont développées des mécanismes de régulations épigénétiques transcriptionnelles et post-transcriptionnelles conduisant au *silencing* de ces éléments mobiles (1).

## MOTS-CLÉS

Rétrotransposon - Régulation - Epigénétique - ARNm - Intégration - Séquence

## Update on L1 transposable elements involved in certain pathologies

## SUMMARY

Transposable elements are mobile endogenous DNA sequences that make up approximately 40 % of the human genome (1).

Among them, the autonomous L1 retrotransposon, which produces its own transposition machinery, is the only one currently active in mammals and covers approximately 17% of the genome (2).

L1 activity has been shown to be involved in certain neurodegenerative (Huntington's disease) (2), autoimmune diseases and various forms of cancer (3).

Thus, the expression of L1 in humans leads, through the insertion of new copies in the genome which activate or inactivate transcription according to their integration site, to a strong potential for changing the expression of genes (1).

To maintain genome integrity and protect themselves from retrotransposition, cells have developed transcriptional and post-transcriptional epigenetic regulatory mechanisms leading to the silencing of these mobile elements (1).

## KEYWORDS

Retrotransposon - Regulation - Epigenetic - RNAm - Integration - Sequence

\* Biochimiste – Ingénieur conseils

Pour correspondance : philippe.kahn.bio@gmail.com

## I - STRUCTURE D'UN RÉTROTRANSPON L1

Un élément L1 est composé de 6 kbp environ. Il contient un promoteur bidirectionnel en région 5'UTR, deux cadres de lectures ouverts, ORF1 et ORF2, et une région 3'UTR avec une polyadénylation (polyA) (Figure 1) (3). ORF1 code

pour une protéine chaperonne d'environ 40 kD nécessaire pour stabiliser une nouvelle copie L1. ORF2 code pour des protéines d'environ 150 Kd ayant des activités endonucléase et rétrotransposase nécessaires au processus de rétrotransposition.

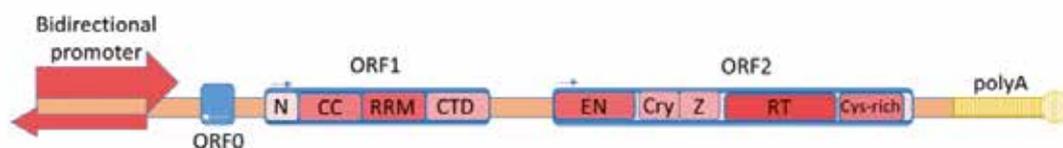
### Figure 1

#### Structure d'une copie intégrale du rétrotransposon L1 (3)

ORF1 : Domaine N-terminal avec un motif de reconnaissance d'ARN (RRM) et un domaine C-terminal (CTD).

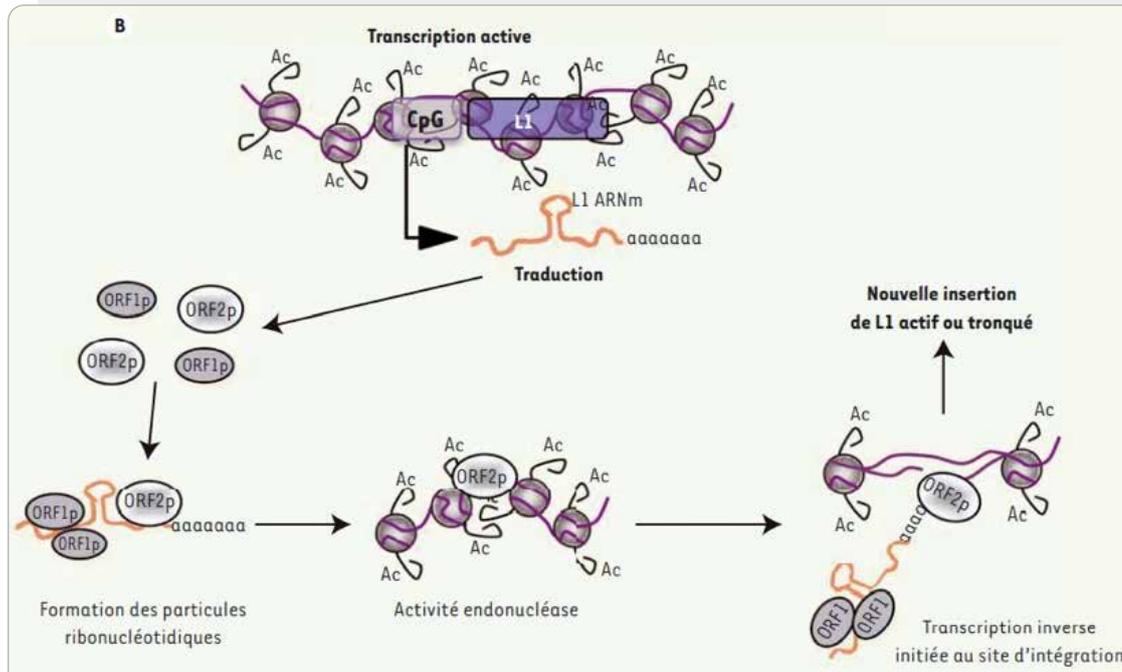
ORF2 se compose d'un domaine endonucléase (EN), un domaine rétrotransposase (RT).

Le domaine C-terminal est riche en cystéine.



**Figure 2****Schéma du mécanisme de rétrotransposition classique de L1 (1)**

La partie supérieure gauche de la figure montre l'expression d'une copie intégrale de L1 active dans le noyau cellulaire. Le transcrite d'ARN L1 (en rouge) est transporté vers le cytoplasme. Les protéines L1 ORF1p et ORF2p sont synthétisées et le L1 RNP est formé. Ensuite, à travers le réticulum endoplasmique (EPR) et le complexe de pores nucléaires (NPC), le RNP L1 est transporté vers le noyau et la copie d'ADN L1 formée par une transcription inverse est intégrée dans un nouveau locus génomique (dans la partie supérieure droite de la figure). De nombreux facteurs cellulaires sont impliqués dans le processus de rétrotransposition, non détaillés dans cet article (3).



Selon certaines données, ORF0 est impliqué dans la formation de protéines améliorant la mobilité de L1.

tronquées en 5' par l'intervention de facteurs protéiques associés aux mécanismes de réparation de l'ADN (7).

## II - LES MÉCANISMES DE RÉTROTRANSPOSITION

Un nouveau transcrite de L1 polyadénylé quitte le noyau (Figure 2) et passe dans le cytoplasme où ORF1 et ORF2 seront traduits avec formation de la ribonucléoprotéine L1 (RNP L1).

L'intervention de complexes protéiques est cruciale dans le transport de RNP L1 du cytoplasme au noyau. Certaines études ont montré que le complexe RNP L1 pénètre dans le noyau pendant la mitose et que l'intégration de la nouvelle copie de l'élément L1 dans le génome se produit dans la phase S (4).

Cependant, la rétrotransposition peut se produire dans des cellules qui ne se divisent pas, comme les neurones (5).

Une fois dans le noyau, l'endonucléase reconnaît le site de clivage consensus 3'-A/TTT-5' ; le transcrite L1 est attaché *via* la queue polyA à la région du site de reconnaissance de l'endonucléase (6), la transcription inverse se produit et le brin est inséré dans la séquence d'ADN (1).

Les copies L1 nouvellement intégrées sont souvent

## III - LA RÉGULATION DE L'ACTIVITÉ L1 DANS LES CELLULES SOMATIQUES

Dans la plupart des cellules somatiques de l'organisme, L1 est réprimée et son activation est associée à diverses pathologies, telles que le cancer et certaines maladies auto-immunes et neuropsychiatriques (8-9). Une exception est le tissu cérébral, où l'activité L1 semble être courante dans les neurones et les cellules gliales (10-11).

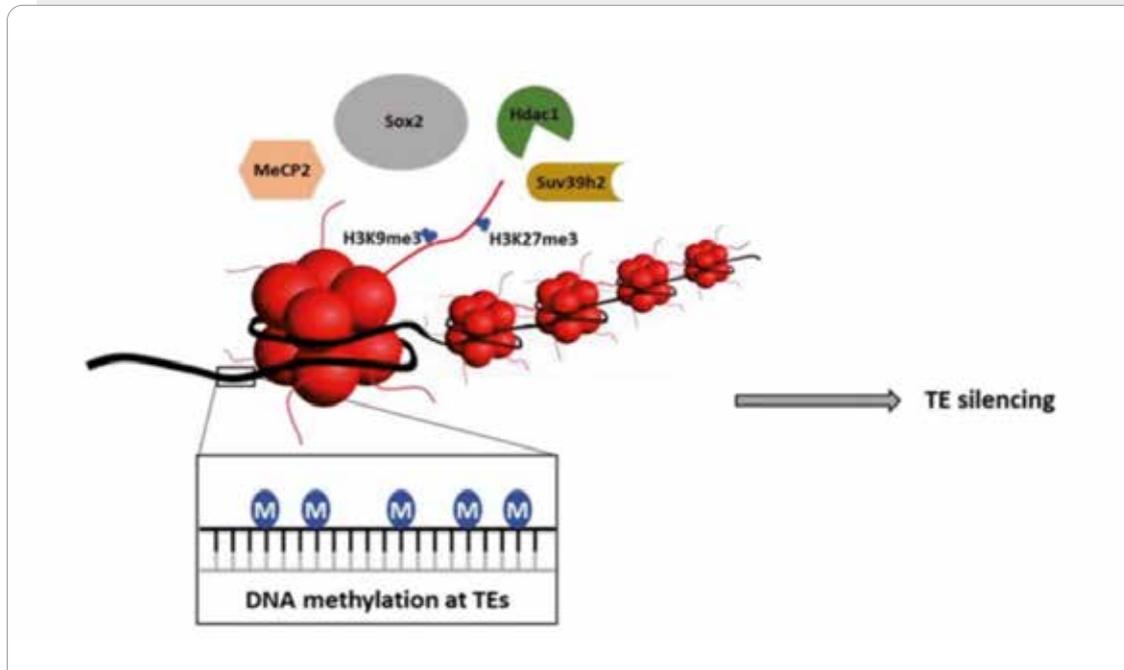
Les mécanismes de régulation de L1 dans les cellules somatiques sont principalement étudiés dans des cellules en culture dérivées de tissus cancéreux, souches et embryonnaires humains et murins.

Certains mécanismes moléculaires tels que la méthylation de l'ADN (Figure 3) et la diminution de la disponibilité de la chromatine se forment au cours du développement embryonnaire et persistent au cours de la vie adulte (Figure 3) (9).

La perte de facteurs de régulation, par exemple, après un stress ou pendant la différenciation cellulaire, peut conduire à la transcription de

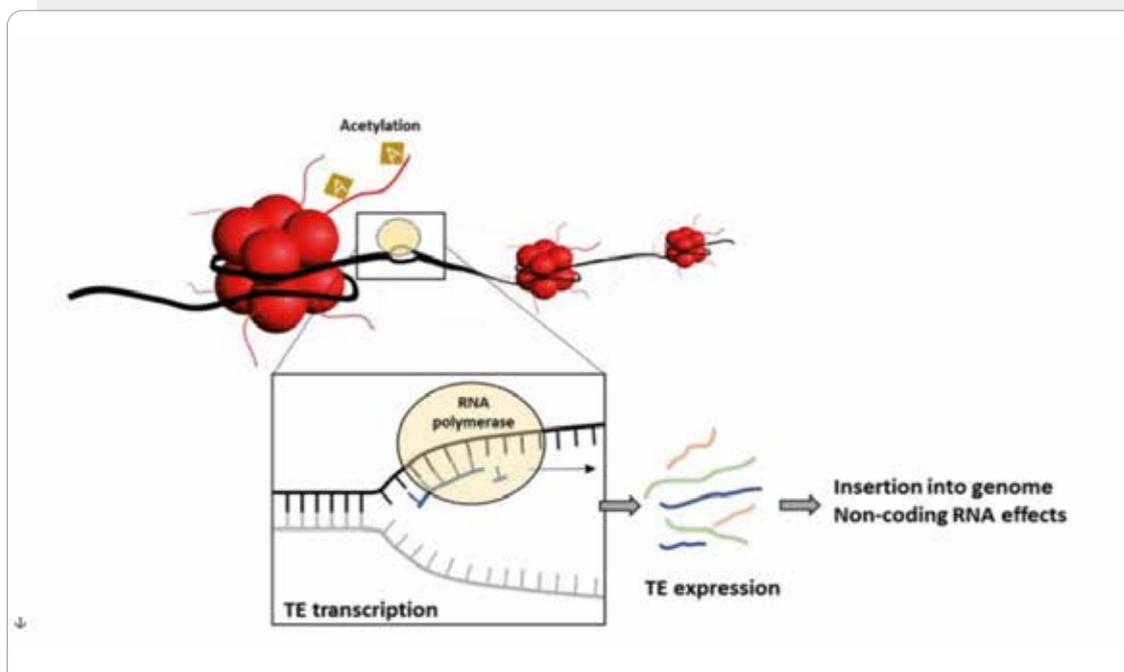
**Figure 3**  
**Facteurs de régulation de l'expression L1**

Plusieurs facteurs contribuent à la régulation pré-transcriptionnelle des éléments de transposition (TE), y compris MeCP2, Sox2, Hdac1, Suv39h2. La méthylation de l'ADN contribue au *silencing* des TE (9).



**Figure 4**  
**Perte des facteurs de régulation de l'expression L1**

La perte des facteurs de régulation conduit à la transcription de TE et à son insertion dans le génome ou à une activité ARN non codant (9).



TE qui pourra être réinséré dans le génome à un nouvel emplacement ou exercer d'autres effets dans la cellule en tant qu'ARN non codant (Figure 4) (9).

#### IV - CONCLUSION

L'implication des ET dans diverses pathologie cancéreuses neurologiques et auto-immunes a été démontrée dans de nombreuses études ainsi que certaines influences environnementales dès le début de la vie. La question est de savoir si les perturbations environnementales modifient l'activité des ET au cours du développement mais également dans la vie de l'adulte.

Nous savons que la régulation épigénétique d'une façon générale est soumise à ces facteurs extérieurs et que l'expression des ET est elle-même dépendante des modifications chimiques épigénétiques telles que la méthylation et/ou l'acétylation.

Par exemple, des études démontrent l'implication des ET dans les troubles mentaux où les individus pathologiques présentent une hypométhylation, une expression accrue et un nombre accru de copies de ces éléments par rapport aux individus sains dans divers tissus ; cela suggère une mauvaise régulation des ET dans ces différents troubles.

De nombreuses fonctions de ces éléments transposables transcrits sont encore à découvrir, mais il est probable que leur surexpression entraîne une multiplicité d'effets qui interagissent avec d'autres facteurs de risques pour provoquer divers symptômes.

Un développement des méthodologies et techniques d'investigations est donc attendu pour compléter les résultats et les données actuels. ■

#### DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

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

#### RÉFÉRENCES

- (1) GUIDEZ F, Rétrotransposons et cellules somatiques: Parasites ou acteurs actifs du contrôle épigénétique ?, *médecine/sciences*, 2014; 30(6-7): 659-64, <https://doi.org/10.1051/medsci/20143006016>
- (2) FLOREANI L, ANSALONI F, MANGONI D, AGOSTONI E, SANGES R, PERSICHETTI F, GUSTINCICH S, Analysis of LINE1 Retrotransposons in Huntington's Disease, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2022; 15:743797, <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.743797>
- (3) PROTASOVA MS, ANDREEVA TV, ROGAEV EI, Factors Regulating the Activity of LINE1 Retrotransposons, *Genes*, 2021; 12(10):1562, <https://doi.org/10.3390/genes12101562>
- (4) MITA P, WUDZINSKA A, SUN X, ANDRADE J, NAYAK S, KAHLER DJ, et al., LINE-1 Protein Localization and Functional Dynamics during the Cell Cycle, *eLife*, 2018; 7:e30058, <https://doi.org/10.7554/eLife.30058>
- (5) MACIA A, WIDMANN TJ, HERAS SR, AYLLON V, SANCHEZ L, BENKADDOUR-BOUMZAOUAD M, et al. « Engineered LINE-1 Retrotransposition in Nondividing Human Neurons », *Genome Research*, 2017; 27(3): 335-48, <https://doi.org/10.1101/gr.206805.116>
- (6) DOUCET AJ, WILUSZ JE, MIYOSHI T, LIU Y, MORAN JV, A 3' Poly(A) Tract Is Required for LINE-1 Retrotransposition, *Molecular Cell*, 2015; 60(5):728-41, <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.10.012>
- (7) ZINGLER N, WILLHOEFT U, BROSE HP, SCHODER V, JAHNS T, HANSCHMANN KMO et al., Analysis of 5' Junctions of Human LINE-1 and Alu Retrotransposons Suggests an Alternative Model for 5'-End Attachment Requiring Microhomology-Mediated End Joining, *Genome Research*, 2005; 15(6):780-89, <https://doi.org/10.1101/gr.3421505>
- (8) BURNS KH, Transposable Elements in Cancer, *Nature Reviews Cancer*, 2017; 17(7):415-24, <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.35>
- (9) LAPP HE, HUNTER RG, Early Life Exposures, Neurodevelopmental Disorders, and Transposable Elements, *Neurobiology of Stress*, 2019; 11:100174, <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100174>
- (10) ROHRBACK S, SIDDOWAY B, LIU CS, CHUN J, Genomic Mosaicism in the Developing and Adult Brain: Genomic Mosaicism, *Developmental Neurobiology*, 2018; 78(11):1026-48, <https://doi.org/10.1002/dneu.22626>
- (11) SUAREZ NA, MACIA A, MUOTRI AR, LINE-1 Retrotransposons in Healthy and Diseased Human Brain: L1 Activity in the Human Brain, *Developmental Neurobiology*, 2018; 78(5): 434-55, <https://doi.org/10.1002/dneu.22567>

Hicham ESSELMANI<sup>1</sup>, Asmaa YASSINE<sup>2</sup>, Touria FATIHI<sup>2</sup>, Otmane TOUZANI<sup>3</sup>, Abdellatif BOUNSIR<sup>4</sup>, Abderrazak LFAKIR<sup>5</sup>

# Hypocalcémie sévère chez un patient épileptique, révélatrice du syndrome de Fahr avec hyperparathyroïdie

## RÉSUMÉ

Le syndrome de Fahr est une entité anatomo-clinique rare, caractérisée par une triade associant des calcifications intracérébrales bilatérales et symétriques des noyaux gris centraux, des troubles du métabolisme phosphocalcique et des manifestations neuropsychiques. Les crises épileptiques sont inhabituelles dans ce syndrome. L'hypoparathyroïdie, primitive ou postopératoire, est l'anomalie la plus classique. L'hyperparathyroïdie est exceptionnellement rapportée comme cause du syndrome de Fahr. Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 36 ans suivi depuis l'âge de 28 ans pour une épilepsie, qui a présenté une hypocalcémie devant un bilan demandé en urgence suite à la survenue d'une crise tonico-clonique généralisée révélant un syndrome de Fahr avec la particularité de l'existence d'une hyperparathyroïdie.

## MOTS-CLÉS

Syndrome de Fahr - Epilepsie - Hypocalcémie - Hyperparathyroïdie

## Severe hypocalcemia in a patient with epilepsy indicative of Fahr syndrome with hyperparathyroidism

## SUMMARY

Fahr syndrome is a rare anatomical-clinical entity characterized by a triad of bilateral and symmetrical intracerebral calcifications of the basal ganglia, disorders of phosphocalcium metabolism, and neuropsychic manifestations. Epileptic seizures are unusual in this syndrome. Hypoparathyroidism, either primary or postoperative, is the most common abnormality. Hyperparathyroidism is exceptionally reported as a cause of Fahr's syndrome. We report the case of a 36-year-old patient followed since the age of 28 years for epilepsy, who presented with hypocalcemia before an emergency workup following the occurrence of a generalized tonic-clonic seizure revealing a Fahr syndrome with the particularity of the existence of a hyperparathyroidism.

## KEYWORDS

Fahr syndrome - Epilepsy - Hypocalcemia - Hyperparathyroidism

<sup>1</sup> Laboratoire HAFIR d'analyses médicales, Fkih Ben Salah, Maroc.

<sup>2</sup> Service de médecine A, Centre Hospitalier Régional, Béni Mellal, Maroc.

<sup>3</sup> Laboratoire TOUZANI d'analyses médicales, Témara, Maroc.

<sup>4</sup> Hôpital Privé les Oliviers-Yasmine, Fkih Ben Salah.

<sup>5</sup> Faculté des Sciences et Techniques, Université Sultan Moulay Slimane, Béni Mellal, Maroc.

Pour correspondance :

Hicham ESSELMANI – Tél. : +212 662 067 101 – Fax : +212 523 435 724

Email : esselmani1@yahoo.fr

## I - INTRODUCTION

Le syndrome de Fahr (SF) est une entité anatomo-clinique rare, caractérisée par des calcifications intracérébrales bilatérales et symétriques, non artériosclérotiques, localisées dans les noyaux gris centraux (1). Cette affection est souvent associée à des troubles du métabolisme phosphocalcique, secondaire principalement à une hypoparathyroïdie primitive ou postopératoire. L'hyperparathyroïdie est exceptionnellement rapportée comme cause du SF (2). Nous rapportons dans notre observation cette entité inhabituelle avec la particularité de l'existence d'une hyperparathyroïdie, objectivée chez un sujet de 36 ans suivi depuis 8 ans pour épilepsie, qui a présenté une hypocalcémie lors d'un bilan demandé en urgence suite à la survenue d'une crise tonico-clonique généralisée.

## II - PATIENT ET OBSERVATION

Il s'agit d'un patient âgé de 36 ans suivi depuis l'âge de 28 ans pour une épilepsie avec une bonne évolution clinique sous Carbamazépine. Devant la survenue d'une crise tonico-clonique généralisée, le patient a été admis aux urgences du Centre Hospitalier Régional de Beni Mellal avec prescription d'un bilan biologique. Le bilan phosphocalcique, le dosage de la parathormone (PTH) intacte et de la 25 hydroxy-vitamine D ont permis de mettre en évidence une hyperparathyroïdie marquée par une hypocalcémie sévère à 38 mg/L (soit 1 mmol/L)(Architect Abbott ; VN: [83-102]), une hyperphosphorémie à 93 mg/L (Architect Abbott ; VN: [25-45]), une PTH 1-84 élevée à 228 pg/mL (Immuno-fluorescence Biomérieux VIDAS ; VN: [9,2-47,3]), une 25-OH vitamine D effondrée à 13 ng/mL (ECLIA Architect Abbott ; VN: [30-60]) et une hypocalciurie (8.4 mg/24h ; VN :[100-300]). La numération formule sanguine,

le bilan thyroïdien, l'ionogramme sanguin, les taux de protides et d'albumine, le bilan hépatique, le bilan rénal et l'hémoglobine A1c étaient normaux. L'électroencéphalogramme (EEG) était sans particularité. Une IRM cérébrale faite en urgence a révélé la présence des calcifications bilatérales et symétriques des noyaux gris centraux et dentelés (Figure 1 et Figure 2).

Le diagnostic de SF secondaire à une hyperparathyroïdie primaire était retenu et une correction rapide de l'hypocalcémie était démarrée par administration intraveineuse du gluconate de calcium en association avec un traitement substitutif par calcivitamine D.

### III - DISCUSSION

Le syndrome de Fahr (SF) est une affection rare, caractérisée sur le plan radiologique par la présence de calcifications stratio-pallido dentelées, non artériosclérotiques, bilatérales et symétriques (1, 3). Le mécanisme physiopathologique à l'origine de ces calcifications reste mal élucidé. La plupart des auteurs évoquent un trouble métabolique des cellules oligogiales avec dépôts de muco-polysaccharides et apparition secondaire de lésions vasculaires, périvasculaires et d'incrustations calcaires. Certains auteurs évoquent une exagération d'un processus normal de dépôts calcaires ou ferreux au niveau des noyaux gris centraux et dentelés (4).

Les manifestations cliniques du SF comportent en premier lieu des signes neuropsychiatriques : troubles du comportement, syndrome confusionnel ou délirant. D'autres manifestations neurologiques sont possibles mais moins habituelles, comme des

troubles cognitifs, une détérioration intellectuelle, un retard mental, une atteinte extrapyramidale, des crises convulsives généralisées ou partielles, plus rarement un syndrome pyramidal et une hypertension intracrânienne (1). Les crises épileptiques sont inhabituelles dans ce syndrome (5). Elles peuvent être localisées ou généralisées. Le mécanisme incriminé est l'hypocalcémie qui peut être aggravée par certains antiépileptiques tels la phénytoïne qui altère l'absorption intestinale de calcium et le phénobarbital qui accélère le métabolisme de la vitamine D (5).

Le SF survient préférentiellement chez les patients présentant des dysparathyroïdies, dont principalement l'hypoparathyroïdie. L'hyperparathyroïdie est exceptionnellement rapportée comme cause du syndrome de Fahr (2). La pseudohypoparathyroïdie est une affection familiale définie par une résistance périphérique à la parathormone. Sur le plan biologique, on retrouve alors une hypocalcémie, une hyperphosphorémie, mais un taux sérique de la parathormone normal ou élevé (1). La particularité de notre observation est la découverte fortuite du SF traité comme une épilepsie à la suite du dosage de la calcémie, les crises épileptiques et l'association à une hyperparathyroïdie étant inhabituelles dans ce syndrome, leur présence au premier plan a entraîné un retard diagnostic pour notre patient. L'analyse de la littérature a permis de colliger moins d'une dizaine d'observations d'hyperparathyroïdie et/ou de pseudohypoparathyroïdie au cours du syndrome de Fahr (1, 6-7). Il est important de ne pas confondre le SF avec les autres affections pouvant engendrer des calcifications intracérébrales notamment les endocrinopathies (hypothyroïdie, hypogonadisme), les pathologies systémiques (la sclérodémie systémique, le lupus érythémateux disséminé, la maladie cœliaque) les infections

**Figure 1**

Séquence T2 montrant des calcifications bilatérales et symétriques des noyaux gris centraux



**Figure 2**

Séquence T2 montrant des calcifications bilatérales et symétriques des noyaux dentelés en hyposignal franc



(la toxoplasmose, la neurocysticercose, la rubéole), les maladies diverses (insuffisance rénale chronique, intoxication à la vitamine D, cytopathies mitochondriales) et les tumeurs cérébrales primitives ou secondaires calcifiées. Cependant, les calcifications intracérébrales observées au cours de ces différentes pathologies ont des sièges et des aspects différents (7). Pour la prise en charge thérapeutique, il n'existe pas de traitement spécifique en dehors de celui du trouble phosphocalcique associé, qui permet dans certains cas une régression des troubles neuropsychiques (7). Par rapport à l'évolution, le SF est de bon pronostic et la correction des troubles du métabolisme phosphocalcique permet souvent une régression notable de la symptomatologie (1).

## IV - CONCLUSION

Le SF est une pathologie rare, l'hypocalcémie chez un patient épileptique peut en être révélatrice comme dans le cas de notre patient. Notre observation souligne l'intérêt de la recherche des troubles du métabolisme phosphocalcique en présence des crises d'épilepsie associées à des calcifications des noyaux gris centraux, afin de dépister un SF et d'adopter les mesures thérapeutiques les plus appropriées. ■

## DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

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

## RÉFÉRENCES

- (1) RHARRABTI S, DAROUICH I, BENBRAHIM M, BELAHSEN F, RAMMOUZ I, ALOUANE R, A confusional syndrome revealing a Fahr syndrome with hyperparathyroidism, *Pan Afr Med J*, 2013; 29:14-123
- (2) CECCALDI B, EL MAGHRAOUI A, MAYAUDON H, DUPUY O, EULRY F, BAUDUCEAU B, Syndrome de Fahr et hyperparathyroïdie, *Presse Med*, 1999; 28(13):689
- (3) CHEVALIER D, MARIE I, TILLON J, LEVESQUE H, Une cause de calcifications intracérébrales à ne pas méconnaître : le syndrome de Fahr, *Rev Med Interne*, 2005; 26:668-677
- (4) DOUMBIA M, KOUASSI L, KOUAME-ASSOUAN AE, DOUAYOUA-SONAN TH, BOA-YAPO F, Maladie de Fahr révélée par des troubles de la marche et de la parole, *Rev Int Sci Med*, 2006; 8:32-35
- (5) DI ROIO C, Maladie de Fahr : un cas familial révélé par une épilepsie, *Méd Intensive Réa*, 2017; 26:443-445
- (6) KHADIR K, MOUSSAID L, EL OAZZANI T, GAM I, SLASSI I, AZZOUZI S *et al.*, Syndrome de Fahr secondaire à une hypoparathyroïdie à révélation dermatologique, *Ann Dermatol Venerol*, 2004; 131(11):979-983
- (7) RAFAIA MA, OUMARIA S, LYTIMA S, BOULAAJAJC FZ, EL MOUTAWAKKILA B, SLASSI I, Le syndrome de Fahr : aspects cliniques, radiologiques et étiologiques, *Feuillets de radiologie*, 2014; 54: 2-8

Mathilde MARLAS\*, Chloé BOST\*, Bénédicte PUISSANT-LUBRANO\*

# Intérêt de l'index kappa dans le diagnostic de la Sclérose en Plaques

\* Laboratoire d'Immunologie, Institut Fédératif de Biologie, Hôpital Purpan, CHU TOULOUSE  
Pour correspondance : bost.c@chu-toulouse.fr

## I - INTRODUCTION

La Sclérose en plaques (SEP), maladie neurologique inflammatoire démyélinisante, représente aujourd'hui la première cause de handicap chez l'adulte jeune et notamment chez la femme jeune avec un sexe ratio à 3/1. Sa prévalence dans le monde et en France est respectivement de 50 à 300 et de 150 cas pour 100 000 habitants (1). Trois types de SEP sont actuellement décrites : la forme majoritairement retrouvée dite récurrente-rémittente (SEP-RR), la forme secondairement progressive (SEP-SP) et la forme primaire progressive (SEP-PP).

Le diagnostic de SEP repose sur la mise en évidence de critères de dissémination spatiale (DIS) et de dissémination temporelle (DIT). La DIS est objectivée par la présence à l'imagerie de plusieurs lésions démyélinisantes dans différents territoires du Système Nerveux Central (SNC). La dissémination temporelle est objectivée par imagerie (IRM cérébrale et médullaire) répétée ou par le diagnostic clinique de poussée inflammatoire à différents temps chez le patient. Depuis 2017, la révision des critères McDonald de diagnostic de SEP a réintroduit la présence de bandes oligoclonales d'IgG (BOC) dans le Liquide Cérébro-Spinal (LCS) (1), reflet d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines, comme substitut à la dissémination temporelle (1). Au cours de ces dernières années, il a en effet été montré que la présence de BOC dans le LCS était fortement prédictive d'une évolution vers une SEP chez les patients présentant un événement clinique isolé (CIS) (2).

A l'heure actuelle, l'isoélectrofocalisation (IEF), technique manuelle ou semi-automatisée, constitue le gold standard pour la détection de BOC avec une sensibilité (Se) et une spécificité (Spé) pour le diagnostic de SEP d'environ respectivement 95 % et 86 % (3), 85 % et 89 % (4) (Tableau I). Devant la difficulté de réalisation et la subjectivité de lecture de cette analyse, de nombreuses études s'intéressent à de nouveaux biomarqueurs quantitatifs et automatisés de la synthèse intrathécale d'immunoglobulines (Ig) tels que l'immuno-dosage par turbidimétrie ou néphélométrie des chaînes légères libres kappa (CLLκ) dans le LCS, et le calcul de l'index kappa (Index K) qui en découle (5). En effet, l'index kappa explore les chaînes légères libres (CLL) sécrétées physiologiquement par les plasmocytes en plus des immunoglobulines complètes (6). Certaines études

ont également évalué l'utilité de l'indice lambda (L) dans le diagnostic de SEP, avec la conclusion que l'indice K représente l'outil le plus fiable pour la production de CLL polyclonales dans le LCS (7-9).

## II - INDEX KAPPA DANS LE DIAGNOSTIC DE LA SEP

L'index kappa se calcule par la formule :

$$I_{\kappa} = \frac{[CLL_{\kappa} \text{ (LCS)} / CLL_{\kappa} \text{ (sérum)}]}{[\text{albumine (LCS)} / \text{albumine (sérum)}]}$$

Ce calcul est basé sur le dosage des chaînes légères libres kappa et sur celui de l'albumine, à la fois dans le sérum et dans le LCS du patient. L'analyse quantitative de ces deux paramètres est effectuée par méthode immuno-turbidimétrique, par le test Freelite® sur l'automate Optilite ou autres automates (The Binding Site Group Ltd., Birmingham, UK) ou par le test N Latex® sur l'automate BN Prospec (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, German). Ces deux techniques présentent des différences concernant l'antiglobuline choisie, la technologie et la limite inférieure de quantification : les antiglobulines sont polyclonales pour The Binding Site qui utilise la turbidimétrie avec une limite de quantification des kappas libres à 0,33 mg/L dans le LCS, tandis que la société Siemens utilise deux antiglobulines monoclonales en néphélométrie avec une limite de quantification à 0,06 mg/L.

L'utilité de l'index kappa dans le diagnostic de la SEP a été évalué par plusieurs études qui ont réalisé en parallèle ce dosage ainsi que la recherche de BOC chez des patients atteints de SEP, +/- de CIS, d'autres pathologies inflammatoires du SNC et de pathologies neurologiques non inflammatoires et/ou périphériques. Il est à noter que plusieurs études ont dosé les CLL kappa avec les réactifs Freelite® sur des automates Siemens, ce qui est hors des recommandations du fournisseur actuellement.

Les performances de l'index K pour le diagnostic de la SEP sont proches des BOC avec une spécificité de 81 - 86 %, une sensibilité de 89 - 96 %, une valeur prédictive positive (VPP) de 74 - 88 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 91 - 93 % (4, 10-12). Une méta-analyse réalisée en 2019 retrouve pour l'index K des performances similaires, voire supérieures, à l'IEF pour le diagnostic de la SEP, avec une sensibilité médiane à 91 % et une spécificité médiane à 89 % (13) (actualisé dans le Tableau I). La majorité des études retrouve une meilleure sensibilité de l'index K *versus* les BOC, au

détriment d'une moins bonne spécificité. Chez les patients CIS notamment, l'index K présenterait une meilleure sensibilité, renforçant ainsi l'intérêt pour cette technique rapide et quantitative (12). L'index K a ainsi été proposé comme outil prédictif de l'évolution vers la SEP chez les patients atteints de CIS. Plusieurs études ont rapporté que les patients atteints de CIS ayant évolué vers la SEP avaient un index K significativement plus élevé au moment du diagnostic que ceux qui n'ont pas évolué (14-15), et qu'ils évoluaient d'autant plus vite que leur index K était élevé (16). Comme décrit pour les BOC, l'index K représente un facteur indépendant de l'IRM pour prédire l'évolution de la SEP (16).

Cependant, comme discuté par Menéndez-Valladares et coll. en 2019 (13), les seuils ou cut-off concernant l'index K sont hétérogènes (Tableau I), rendant difficile son insertion dans la stratégie diagnostique de la SEP pour le moment. Cette hétérogénéité peut s'expliquer par :

- l'utilisation de différents seuils décisionnels allant de 2 à 20 ;
- l'utilisation de deux techniques principales présentant des différences notamment sur la limite inférieure de quantification ;

- la sélection des groupes de patients qui incluent ou non les (CIS) et d'autres maladies nerveuses centrales et/ou périphériques ;
- un nombre limité de patients dans certaines études ;
- l'inclusion ou non de patients avec un index K non calculable (CLL inférieures aux limites de détection).

### III - ETUDE TOULOUSAINE

Une étude prospective a été effectuée de mars à décembre 2021 chez les patients issus du service de Neurologie du CHU de Toulouse (UA Neuro-inflammatoire) pour lesquels une recherche de BOC avait été prescrite. Après exclusion des patients avec des données incomplètes (n=38), 274 patients ont été inclus. Dans cette étude, ont été distingués les patients SEP (n=48), les patients avec syndrome cliniquement isolé (n=29), les patients présentant d'autres Maladies Neurologiques Inflammatoires (MNI, n=35, encéphalites auto-immunes, méningites infectieuses, maladies auto-immunes systémiques avec expression

Tableau I

Références	Menendez-Vallarez 2015	Zeman 2016	Crespi 2019	Leurs 2019
Technique	Freelite BNII	N latex / Freelite	N latex	Freelite SPAPLUS
Nombre de patients inclus	176	124	385	669
SEP	29	17	127	284
CIS/RIS	77	30	-	242
MNI	15	20	117	67
MNNI	14 + 41	57	141	76
<b>Seuil retenu pour l'Index K</b>	<b>10,62</b>	<b>3,21 / 3,25</b>	<b>5</b>	<b>6,6</b>
<b>Performances de l'Index K</b>				
Se	93,1		96,1	93
Spé	95,7		77,9	83
VPP	90		68,2	88
VPN	97,1		97,6	91
<b>Performances des BOC</b>				
Se	96,5			86
Spé	98,6			92
VPP	96,6			94
VPN	98,6			84

neurologique) et les patients avec des atteintes neurologiques (système nerveux central ou périphérique) autres, non inflammatoires (MNNI, n=162, maladies neurodégénératives telle que la maladie d'Alzheimer, la dégénérescence lobaire fronto-temporale, mais également les maladies séquellaires de troubles vasculaires, neuropathies). La grande majorité des patients (incluant les SEP) ont été inclus au stade diagnostic. Le dosage des chaînes légères a été réalisé sur Optilite et celui de l'albumine sur Cobas 8000 (Roche Diagnostics). La recherche de BOC a été réalisée par la technique de référence (IEF) (17), par une technique manuelle associant une migration sur gel d'agarose en présence d'ampholytes puis transfert sur gel de nitrocellulose. L'immunofixation a été réalisée à l'aide d'un antisérum polyclonal anti-IgG humaines couplé à la PAL (Dako-Agilent) et révélée par l'ajout du substrat BCIP/NBT (Interchim, ref. UP099851). La recherche de BOC est considérée comme positive à partir de deux bandes retrouvées sélectivement dans le LCS.

L'index kappa présentait une valeur médiane significativement plus élevée chez les patients SEP ( $98,0 \pm 14,4$ ) et CIS ( $89,2 \pm 32,0$ ) par rapport aux

patients atteints d'une MNI ( $14,4 \pm 4,8$ ,  $p = 0,005$  and  $p = 0,052$  respectivement) ou d'une MNNI ( $3,1 \pm 0,6$ ,  $p < 10^{-4}$  et  $p = 0,002$  respectivement). Pour tenir compte des résultats indénombrables de l'index K (principalement dans les groupes MNI et MNNI), les patients avec des CLLk dans le LCS inférieures à la limite de quantification ( $< 0,33$  mg/L) ont été inclus en utilisant une valeur de 1 pour l'index K (correspondant à la plus faible valeur de l'index kappa calculable chez les autres patients) et utilisés pour évaluer les performances des cut-off dans l'ensemble de la population. Après une approche statistique utilisant les courbes ROC, nous avons pu proposer l'utilisation de trois seuils. Un seuil à 3,3 présente une très bonne sensibilité (Se : 97,9 %) permettant de distinguer les patients SEP des patients MNNI (Spé : 95,7 %) et des patients MNI (Spé : 91,4 %). Cet index  $K < 3,3$  présente également une VPN élevée, d'environ 99 %, puisque nous avons retrouvé un indice K inférieur à cette limite dans un seul cas de SEP (sans BOC) par rapport à 180/197 patients du groupe MNNI et MNI. Le seuil optimal à 9,1 (indice de Youden) présente une bonne spécificité (Spé : 93,8 %) tout en conservant une bonne sensibilité

Ferraro 2020	Gaetani 2020	Rosenstein 2021	Sanz Diaz 2021	Vecchio 2021	Alves Martin 2022
Freelite Optilite	Freelite BN Prospec	N latex Atellica	Freelite Optilite	N latex	Freelite BNII
652	170	252	245	373	191
84	38	203	45	133	39
28	26	20	3	18	4
223	24	29		75	73
317	82	75	197	147	79
<b>6,2</b>	<b>7,83</b>	<b>4,6</b>	<b>3,04</b>	<b>5</b>	<b>7,25</b>
89	89	93	98	93	85
84	81	87	86	85	88
51	74	93	62		ND
98	93	87	99		99,9
85	83	88	89	95	77
89	92	89	91	85	91
58	86	88	69		
97	90	93	97		99,9

(Se : 96,95 %), en comparant SEP versus MNI et MNNI. Enfin, le troisième seuil de 55 est celui au-dessus duquel tous les patients présentaient une SEP. Ces valeurs de cut-off sont cohérentes avec celles de la littérature (18-19).

En confrontant les résultats d'index K avec la recherche de BOC réalisée en parallèle, nous obtenons un coefficient de Cohen de 0,857 (intervalle de confiance 95 % : 0,785 - 0,930) montrant donc une très bonne concordance entre l'index K et les BOC chez 249 patients (hors patients CIS) (détails dans le *Tableau II*).

Une association ayant été précédemment établie entre le nombre de BOC d'une part, et l'évolution et la gravité de la SEP d'autre part (20-22), nous avons évalué le nombre de BOC en fonction du niveau de l'indice K. Le nombre de BOC était associé de manière significative avec le niveau de l'index K chez les patients atteints de SEP :

- 0 BOC avec un index K inférieur à 3,3 ;
- une moyenne de  $0,5 \pm 0,5$  BOC pour les index K entre 3,3 et 9,1 ;
- une moyenne de  $6,0 \pm 0,9$  BOC pour les index K entre 9,1 et 55 ;
- et une moyenne de  $10,0 \pm 0,8$  BOC lorsque l'indice K dépasse 55.

Cependant, la corrélation entre le nombre de BOC et l'indice K était imparfaite avec un  $r^2$  de Spearman = 0,15 ( $p = 0,006$  Spearman). Ces données soutiennent donc le concept selon lequel l'oligoclonalité augmente avec les valeurs d'indice K, mais que l'indice K et les BOC ne sont pas superposables (23-24).

Dans notre étude, 29 patients ont été classés comme CIS au moment de l'IEF/Immunoblot et de la détermination de l'index K. Parmi eux, 4/29 ont

évolué vers une SEP définitive. Ils présentaient un index K et des BOC comme suit (valeur de l'index K/nombre de BOC) : 28,4/1 ; 43/5 ; 64/11 et 341/15. Ces quatre patients CIS présentaient donc un index K supérieur au seuil physiopathologique ( $> 9,1$ ), conformément aux études citées précédemment. Un patient n'a finalement pas été classé en SEP (Index K : 1, pas de BOC). 8 patients CIS n'ont présenté aucune évolution clinique ou IRM (5 Index K  $< 3,3$  sans BOC ; 5/0 ; 45/0 ; 66/5). L'IRM et la clinique n'ont pas encore été réévalués pour les 16 patients CIS restants. Quatre patients CIS présentaient un index K positif au seuil de 9,1 en l'absence de BOC, plaidant, encore une fois, pour une meilleure sensibilité de l'indice K par rapport aux BOC.

#### IV - LA PROBLÉMATIQUE DES CLL<sub>k</sub> INDOSABLES DANS LE LCS

Comme observé en pratique courante, en utilisant les réactifs Freelite® sur l'automate Optilite, cette étude montre qu'un nombre non négligeable de patients - 162/274 soit environ 60,0 %, proportion identique à celle retrouvée dans l'étude de Sanz Diaz en 2021 (19) - présente des CLL<sub>k</sub> dans le LCS inférieures à la limite de quantification et donc un index K non calculable. Ces patients sont principalement atteints de MNI ( $n = 128$ ) ou de MNNI ( $n = 23$ ) mais on retrouve également 10 CIS et 1 SEP. La grande majorité de ces 162 patients ne présentait pas de profil positif à l'IEF. Seuls deux patients présentaient 2 bandes d'IgG à l'IEF (c'est-à-dire se trouvaient au seuil décisionnel) et ne présentaient pas de SEP ni de CIS.

Si la technique d'immunonéphélométrie sur automate BN Prospec (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, German) permet de s'affranchir de ce problème car sa limite

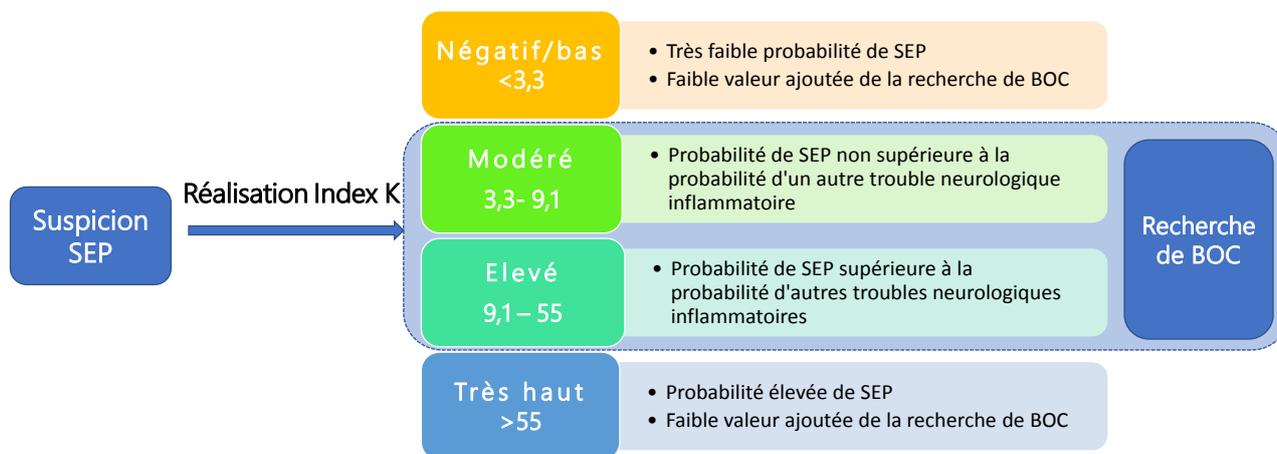
**Tableau II**

Répartition des patients selon leurs valeurs d'indice kappa (index K) et une recherche positive ou négative de bandes oligoclonales (BOC)

Groupes	BOC	Seuils de l'index K			
		< 3,3	3,3 - 9,1	9,1 - 55	> 55
SEP (n = 48)	-	1	2	3	-
	+ (≥ 2 bandes)	-	-	18	24
CIS (n = 29)	-	11	3	3	1
	+ (≥ 2 bandes)	-	-	4	7
MNI (n = 35)	-	24	5	1	-
	+ (≥ 2 bandes)	1	1	3	-
MNNI (n = 162)	-	153	4	1	-
	+ (≥ 2 bandes)	2	1	1	-

**Figure 1**

Propositions de seuils décisionnels pour l'index kappa d'après l'étude réalisée au CHU de Toulouse



*Dans tous les cas, une IRM est nécessaire (critères diagnostiques indépendants).*

de quantification à 0,06 mg/L est peu souvent atteinte chez les patients, un peu plus de la moitié des patients inclus dans les cohortes étudiées utilisant l'automate Optilite de la société The Binding Site ont des valeurs de CLL $\kappa$  inférieures à 0,33 mg/L (4,19). Il est dès lors important de souligner la variabilité d'utilisation de ces données et selon les études, plusieurs solutions pour intégrer ces dernières ont été choisies. Des valeurs arbitraires de CLL $\kappa$  ont été attribuées, 0,001mg/L (19) ou 0,15 mg/L (4). Ces modalités d'attribution arbitraire de concentration kappa dans le LCS font varier considérablement les index entre ces deux études notamment. D'autres peuvent choisir d'écarter ces patients de leur étude, ce que nous avons étudié, afin de réaliser une analyse statistique non biaisée. Ce choix diminue *de facto* l'effectif et la puissance statistique de l'étude. Il est à noter que les seuils trouvés en fixant l'index K à 1 dans notre étude étaient similaires à ceux obtenus en attribuant une valeur arbitraire de 0,001 mg/L pour les CLL $\kappa$ , comme cela était proposé dans l'étude de Sanz Diaz (19).

Selon les résultats de l'étude de Toulouse, la grande majorité des patients avec des CLL $\kappa$  inférieures au seuil de quantification (0,33 mg/L) ne présentaient pas de BOC et pouvaient raisonnablement être considérés comme ne présentant pas une synthèse intrathécale d'immunoglobuline. A ce jour, aucun consensus n'existe sur ce point et afin d'harmoniser les pratiques nous proposons, sur la base de notre étude, de considérer l'index kappa comme négatif pour les patients présentant des CLL $\kappa$  indétectables dans le LCS. En effet, l'attribution d'une valeur empirique, telle que nous l'avons effectuée ici à des fins statistiques, n'est absolument pas indiquée dans la pratique médicale courante. Cependant, cette limite nécessitera une harmonisation des pratiques et des recommandations de groupes d'experts et/

ou des fabricants concernant l'interprétation des résultats et la définition des seuils à l'avenir.

## V - CONCLUSION

L'étude réalisée au CHU de Toulouse a permis de confirmer qu'il existe une différence significative de concentration des CLL $\kappa$  entre les patients atteints de SEP et les patients contrôles et que l'index K est un marqueur fiable d'un état inflammatoire du SNC. L'évaluation de l'index kappa dans le diagnostic de SEP montre des performances similaires voire légèrement supérieures au gold standard actuel, la recherche de BOC. Il paraît donc raisonnable de penser qu'à l'avenir la facilité de réalisation et d'interprétation de l'index K permettra de rationaliser les demandes de BOC dont l'interprétation, nécessitant une lecture visuelle, est plus délicate. En attendant des recommandations de groupes d'experts qui fixeront des valeurs seuils consensuelles, nous proposons une approche originale avec plusieurs seuils utiles, permettant de limiter la recherche de BOC dans un grand nombre de cas : les valeurs d'Index K non comprises entre 3,3 et 55 présentant une très bonne corrélation avec les BOC et étant même un peu plus performants, la recherche de BOC ne serait plus nécessaire. Pour les valeurs situées entre 3,3 et 9,1, au minimum, ainsi que possiblement pour les valeurs entre 9,1 et 55, il y aura un intérêt à la recherche des BOC pour confirmation (Figure 1). La communauté médicale reste cependant dans l'attente de seuils consensuels et de recommandations afin de positionner ce test dans la stratégie diagnostique de la SEP. ■

## RÉFÉRENCES

- (1) THOMPSON AJ, BANWELL BL, BARKHOF F, CARROLL WM, COETZEE T, COMI G *et al.*, Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria, *The Lancet Neurology*, 2018; 17(2), 162–173, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
- (2) DOBSON R, RAMAGOPALAN S, GIOVANNONI G, The effect of gender in clinically isolated syndrome (CIS): a meta-analysis, *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 2012; 18(5), 600–604, <https://doi.org/10.1177/1352458511426740>
- (3) FREEDMAN MS, THOMPSON EJ, DEISENHAMMER F, GIOVANNONI G, GRIMSLEY G, KEIR G *et al.*, Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement, *Archives of Neurology*, 2005; 62(6):865–870, <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.62.6.865>
- (4) FERRARO D, BEDIN R, NATALI P, FRANCIOTTA D, SMOLIK K, SANTANGELO M *et al.*, Kappa index versus CSF oligoclonal bands in predicting multiple sclerosis and infectious/inflammatory CNS disorders, *Diagnostics*, 2020; 10(10):1–11, <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100856>
- (5) VOORTMAN MM, STOJAKOVIC T, PIRPAMER L, JEHNA M, LANG-KAMMER C, SCHARNAGL H *et al.*, Prognostic value of free light chains lambda and kappa in early multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 2017; 23(11):1496–1505, <https://doi.org/10.1177/1352458516681503>
- (6) BETTACCHIOLI E, LE GAFFRIC C, MAZEAS M, BORGHI MO, FROSTEGARD J, BARTUREN G *et al.*, An elevated polyclonal free light chain level reflects a strong interferon signature in patients with systemic autoimmune diseases, *Journal of Translational Autoimmunity*, 2021; 4(February), <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100090>
- (7) DUELL F, EVERTSSON B, AL NIMER F, SANDIN Å, OLSSON D, OLSSON T *et al.*, Diagnostic accuracy of intrathecal kappa free light chains compared with OCBs in MS, *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2020; 7(4):1–8, <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000775>
- (8) HEGEN H, WALDE J, MILOSAVLJEVIC D, ABOULENEIN-DJAMSHIDIAN F, SENEL M, TUMANI H, PRESSLAUER S, Free light chains in the cerebrospinal fluid. Comparison of different methods to determine intrathecal synthesis, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2019; 57(10), <https://doi.org/10.1515/CCLM-2018-1300>
- (9) SAADEH RS, BRYANT SC, MCKEON A, WEINSHENKER B, MURRAY DL, PITTOCK SJ, WILLRICH MAV, CSF Kappa Free Light Chains: Cutoff Validation for Diagnosing Multiple Sclerosis, *Mayo Clinic Proceedings*, 2022; 97(4):738–751, <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.09.014>
- (10) GAETANI L, DI CARLO M, BRACHELENTE G, VALLETTA F, EUSEBI P, MANCINI A, DI FILIPPO M *et al.*, Cerebrospinal fluid free light chains compared to oligoclonal bands as biomarkers in multiple sclerosis, *Journal of Neuroimmunology*, 2020; 339(October 2019), 577108, <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.577108>
- (11) LEURS C, TWAALFHOVEN H, LISSENBERG-WITTE B, VAN PESCH V, DUJMOVIC I, DRULOVIC J, TEUNISSEN T, Kappa free light chains is a valid tool in the diagnostics of MS: A large multicenter study, *MSJ*, 2020; 26(8):912–923, <https://doi.org/10.1177/https>
- (12) PRESSLAUER S, MILOSAVLJEVIC D, BRÜCKE T, BAYER P, HÜBL W, Elevated levels of kappa free light chains in CSF support the diagnosis of multiple sclerosis, *Journal of Neurology*, 2008; 255(10):1508–1514, <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0954-z>
- (13) MENENDEZ-VALLADARES P, GARCIA-SANCHEZ MI, ADORNA MARTINEZ M, GARCIA DE VEAS SILVA JL, BERMUDO GUITARTE C, IZQUIERDO AYUSO G *et al.*, Validation and meta-analysis of kappa index biomarker in multiple sclerosis diagnosis, *Autoimmunity Reviews*, 2019; 18(1):43–49, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.07.010>
- (14) MENENDEZ-VALLADARES P, GARCIA-SANCHEZ MI, CUADRI BENITEZ P, LUCAS M, ADORNA MARTINEZ M, CARRANCO GALAN V, IZQUIERDO AYUSO G *et al.*, Free kappa light chains in cerebrospinal fluid as a biomarker to assess risk conversion to multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 2015; 1:1–9, <https://doi.org/10.1177/2055217315620935>
- (15) VECCHIO D, BELLOMO G, SERINO R, VIRGILIO E, LAMONACA M, DIANZANI U *et al.*, Intrathecal kappa free light chains as markers for multiple sclerosis, *Scientific Reports*, 2020; 10(1):1–6, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77029-7>
- (16) BEREK K, BSTEH G, AUER M, DI PAULI F, GRAMS A, MILOSAVLJEVIC D, ETEGEN *et al.*, Kappa-Free Light Chains in CSF Predict Early Multiple Sclerosis Disease Activity, *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2021; 8(4):1–10, <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001005>
- (17) VILLAR LM, MASJUAN J, SADABA MC, GONZALEZ-PORQUE P, PLAZA J, BOOTELLO A, ÁLVAREZ-CERMEÑO JC, Early differential diagnosis of multiple sclerosis using a new oligoclonal band test, *Archives of Neurology*, 2005; 62(4), 574–577, <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.62.4.574>
- (18) ROSENSTEIN I, RASCH S, AXELSSON M, NOVAKOVA L, BLENNOW K, ZETTERBERG H, LYCKE J, Kappa free light chain index as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis: A real-world investigation, *Journal of Neurochemistry*, 2021; 159(3):618–628, <https://doi.org/10.1111/jnc.15500>
- (19) SANZ DIAZ CT, DE LAS HERAS FLOREZ S, CARRETERO PEREZ M, HERNANDEZ PEREZ MÁ, MARTIN GARCIA V, Evaluation of Kappa Index as a Tool in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: Implementation in Routine Screening Procedure, *Frontiers in Neurology*, 2021; 12 (August):1–11, <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.676527>
- (20) AVASARALA JR, CROSS AH, TROTTER JL, Oligoclonal band number as a marker for prognosis in multiple sclerosis, *Archives of Neurology*, 2001; 58(12):2044–2045, <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.58.12.2044>
- (21) KOCH M, HEERSEMA D, MOSTERT J, TEELKEN A, KEYSER JDE *et al.*, Cerebrospinal fluid oligoclonal bands and progression of disability in multiple sclerosis, *European Journal of Neurology*, 2007; 14(7):797–800, <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01859.x>
- (22) TINTORE M, ROVIRA À, RIO J, OTERO-ROMERO S, ARRAMBIDE G, TUR C *et al.*, Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis, *Brain : A Journal of Neurology*, 2015; 138(Pt 7):1863–1874, <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWV105>
- (23) AGNELLO L, SASSO BL, SALEMI G, ALTAVILLA P, PAPPALARDO EM, CALDARELLA R *et al.*, Clinical use of  $\kappa$  free light chains index as a screening test for multiple sclerosis, *Lab Medicine*, 2020; 51(4):402–407, <https://doi.org/10.1093/labmed/lmz073>
- (24) VALENCIA-VERA E, MARTINEZ-ESCRIBANO GARCIA-RIPOLL A, ENGUIX A, ABALOS-GARCIA C, SEGOVIA-CUEVAS MJ, Application of  $\kappa$  free light chains in cerebrospinal fluid as a biomarker in multiple sclerosis diagnosis: development of a diagnosis algorithm, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2018; 56(4):609–613, <https://doi.org/10.1515/CCLM-2017-0285>

Sclérose En Plaques

Myélome Multiple

# Solution complète

pour le dosage des Chaines Légères Libres dans le sérum et le LCR



## Sclérose En Plaques

Echantillons appariés de sérum et de LCR

IgG      IgA      IgM  
CLL\* κ & λ      Albumine

**K**

Index Kappa



Haute sensibilité  
et spécificité



Facile à  
interpréter

**Optilite® avec  
Freelite Mx™ ... les  
bénéfices sont clairs**

Innovant

Chaines Légères  
Libres dans le LCR

Automatisé

Chaines Légères Libres  
dans le sérum

Menu de tests pour les  
Protéines Spécifiques

Service et expertise

Résultat final  
rapide et quantitatif

## Myélome Multiple

Analyse du sérum

CLL\* κ & λ      Ratio CLL\* κ/λ  
Ratio CLL\* i/ni      dFLC



Diagnostic  
et Suivi



Détection précoce  
de la rechute



Recommandé  
par l'IMWG

\*CLL: Chaines Légères Libres



BIOLOGIE MOLECULAIRE

## Nouveau kit CTGCTV seconde génération

**L**e nouveau test BD MAX™ CTGCTV2 permet la détection de *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Trichomonas vaginalis* à partir d'écouvillons vaginaux, prélevés par les patientes ou un praticien (dans un environnement clinique), à partir d'écouvillons endocervicaux, d'échantillons d'urine masculine ou féminine, ou à partir d'échantillons de cytologie en milieu liquide (LBC).

Ce test est destiné au diagnostic des infections à *Chlamydia trachomatis*, à *Neisseria gonorrhoeae* et/ou *Trichomonas vaginalis* chez les individus asymptomatiques et symptomatiques. Ce nouveau test possède une seconde cible moléculaire pour la détection de *Neisseria gonorrhoeae* (GC). De plus, cette nouvelle génération ne nécessite pas d'étape de préchauffage pour les échantillons d'urines et écouvillonnés.

L'automate BD MAX™ est une solution intégrée pour le diagnostic moléculaire par approche syndromique. L'automatisation de cet instrument s'inscrit dans le flux des analyses au laboratoire, et permet un rendu du résultat à JO. Le système BD MAX™ et les réactifs associés constituent une solution de



biologie moléculaire flexible s'adressant aux laboratoires de biologie médicale privés et hospitaliers.

**Becton Dickinson France S.A.S. – 11 rue Aristide Bergès  
38800 Le Pont-de-Claix – Tél : +33 (0)4 76 68 36 36  
Email : [diaginfo@bd.com](mailto:diaginfo@bd.com) – [www.bd.com/fr](http://www.bd.com/fr)**

## Panel syndromique pour les infections articulaires

**b**ioMérieux a reçu l'autorisation *De Novo* de la FDA pour son panel BIOFIRE® Joint Infection (JI). Ce panel détecte 31 agents pathogènes impliqués dans la plupart des infections articulaires aiguës et couvre également 8 gènes d'antibiorésistance afin d'optimiser l'antibiothérapie et de favoriser un usage raisonné des antibiotiques.

Les infections articulaires (arthrite septique) constituent des urgences médicales qui peuvent toucher les patients à tout âge. La rapidité et la précision du diagnostic en assurent une meilleure prise en charge. Cependant, ce diagnostic reste difficile à établir par les méthodes disponibles.

Le panel de bioMérieux est le tout nouveau panel syndromique destiné à faciliter ce diagnostic : en un seul test rapide et simple, les agents pathogènes les plus répandus peuvent être identifiés rapidement en cas de suspicion. Le même test peut

aussi détecter les gènes d'antibiorésistance afin de guider au mieux le choix d'antibiothérapie.

Il offre un délai d'exécution court d'environ 1 heure et un vaste menu de 39 cibles. Le panel BIOFIRE® JI fournit des résultats à partir d'échantillons de liquide synovial provenant directement de l'articulation concernée. Il fonctionne sur les systèmes entièrement automatisés BIOFIRE® FILMARRAY® 2.0 et BIOFIRE® Torch avec seulement 2 minutes de préparation des échantillons.

bioMérieux envisage un lancement commercial aux Etats-Unis d'ici l'été et la procédure pour l'obtention du marquage CE sera lancée dans les prochaines semaines.

**bioMérieux SA – 376 Chemin de l'Orme – 69280 Marcy l'Etoile  
Tél. : +33 (0)4 78 87 20 00 – [www.biomerieux.com](http://www.biomerieux.com)**

## Une PCR Covid à 3 cibles pour de futures mutations

**L**a nouvelle version du test de Cepheid, nommé Xpert® Xpress CoV-2 plus, a reçu le marquage CE. Cette nouvelle version ajoute un 3<sup>e</sup> gène cible pour améliorer la détection des futurs variants du SARS-CoV-2. La société aborde ainsi de manière proactive la diversité génétique croissante du virus en optimisant la couverture génétique, afin de permettre une détection systématique des futures mutations virales.

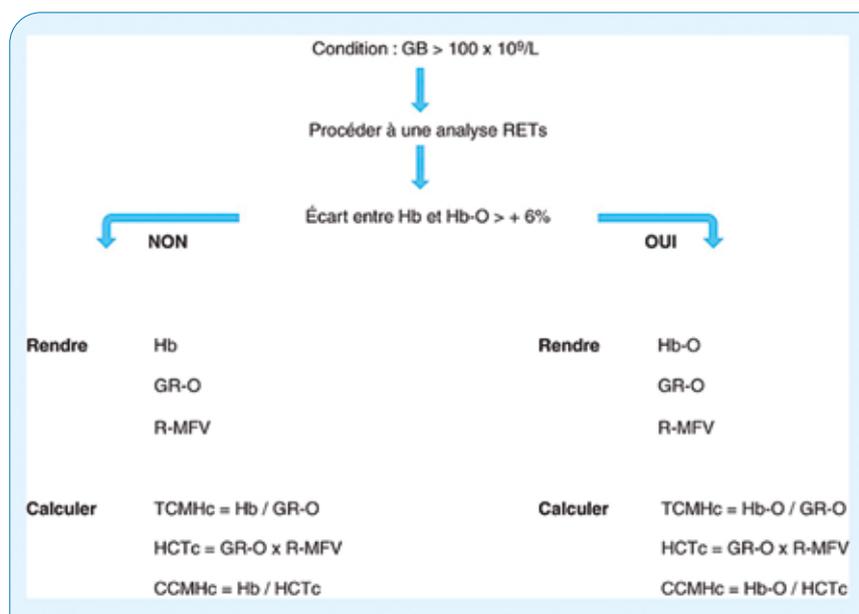
Ce test est conçu pour être utilisé sur les plus de 40 000 systèmes GeneXpert® de Cepheid en place dans le monde entier. Ce test peut offrir une détection rapide à la demande du SARS-CoV-2 dans un délai de 20 minutes seulement pour des résultats positifs. Le test effectue un arrêt prématuré en cas de positifs uniquement ; le compte-rendu des négatifs est délivré en 30 minutes environ.

Ce test rejoint Xpert® Xpress CoV-2/Flu/RSV plus et les autres tests du portefeuille de tests respiratoires PCRplus de Cepheid, qui offrent des résultats respiratoires rapides, précis et exploitables.

**Cepheid – Vira Soleih – 81470 Maurens-Scopont  
Tél. : 05 63 82 53 00 – [www.cepheid.com/coronavirus](http://www.cepheid.com/coronavirus)**



## Impact des hyperleucocytoses sur les paramètres érythrocytaires de la numération : prise en charge par l'analyseur XN-10 RET



Arbre décisionnel de prise en charge des hyperleucocytoses sur automate XN-10 RET. Le canal RET correspond au canal de mesure optique des réticulocytes, l'Hb-O correspond à l'Hb optique mesurée dans le canal RET, les GR-O aux GR optiques comptés dans le canal RET. Le R-MFV correspond au pic de la courbe de distribution des GR (volume des GR le plus fréquent), la TCMHc à la TCMH corrigée, l'HCTc à l'HCT corrigé et la CCMHc à la CCMH corrigée.

Dans cette étude, une méthode automatisée sur XN est recherchée afin de garantir la rapidité et l'exactitude du résultat de l'hémogramme en cas d'hyperleucocytose majeure, phénomène rare mais source d'erreurs. En effet, cette hyperleucocytose peut interférer avec le dosage de l'hémoglobine (Hb), la numération érythrocytaire (GR) et le calcul des constantes érythrocytaires (VGM...). Les recommandations actuelles imposent diverses manipulations de l'échantillon, ce qui entraîne une grande variabilité inter-opérateur.

Un deuxième rendu des paramètres érythrocytaires en optique (Hb-O, GR-O) est possible sur XN grâce au canal RET, et corrèle avec les méthodes de référence par photométrie (Hb) et impédance (VGM, GR-I) sur le groupe témoin de l'étude, sans hyperleucocytose. Parmi les patients présentant une hyperleucocytose majeure, les leucocytes (GB) des groupes leucémie lymphoïde chronique (LLC) et leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) induisent une interférence sur les GR-I et le VGM, pas sur l'Hb. Dans les groupes leucémie myéloïde chronique (LMC) et leucémies aiguës myéloïdes



(LAM), les GB interfèrent sur l'Hb, pas sur les GR-I ni sur le VGM. Un arbre décisionnel s'appuyant sur des critères simples de déclenchement des mesures optiques et du R-MFV (volume le plus fréquent des GR) est proposé pour permettre de corriger rapidement les résultats des paramètres impactés par l'interférence liée à l'hyperleucocytose. Un ensemble de règles suivant ces recommandations sera prochainement intégré à l'Extended IPU.

Source : « Impact des hyperleucocytoses sur les paramètres érythrocytaires de la numération : prise en charge par l'analyseur XN-10 RET », Schillinger, et al. 2021



• Sysmex – 22, avenue des Nations, Paris Nord 2  
CS 51414 Villepinte – 95944 Roissy CDG Cedex  
Contact : Matthieu Mosca – Tél. : +33 (0)1 48 17 01 90  
Email : mosca.matthieu@sysmex.fr – www.sysmex.fr

## Alegria®2, l'alliance entre l'innovation et la technologie SMC® reconnue mondialement

**S**ebia est le premier fournisseur mondial d'équipements et de réactifs d'électrophorèse protéique clinique pour le dépistage et le suivi de pathologies dans les domaines de l'oncologie, des maladies métaboliques, génétiques, auto-immunes et inflammatoires. Lors du congrès IFCC EuroMedLab 2022, Sebia a dévoilé le système Alegria®2, spécialisé dans les tests auto-immuns et infectieux.

Cette nouvelle génération de l'Alegria® améliore l'expérience utilisateur, la sécurité, l'autonomie et le temps de rendu du résultat.

L'Alegria®2 conserve la technologie innovante SMC® (*Sensotronic Memorized Calibration*) développée et brevetée par la société ORGENTEC (Groupe Sebia).

Cette technologie assure une traçabilité complète et automatisée des ID patients et des réactifs, permettant ainsi à l'opérateur de limiter ses interventions et de travailler en toute confiance !

Avec plus de 130 tests disponibles d'ici fin 2022, l'Alegria®2 offre de nouvelles perspectives en auto-immunité. Son large panel de tests spécialisés vous permet de traiter vos analyses de routine comme vos urgences. Enfin, le format unitaire des barrettes de test couplé au logiciel embarqué simple et intuitif de l'Alegria®2, confère à l'opérateur une souplesse d'utilisation et une gestion optimale de vos réactifs.

En automatisant chaque étape du processus analytique, du dépôt de l'échantillon jusqu'au rendu du résultat patient, la solution Alegria®2 s'intègre parfaitement à votre environnement et optimise votre flux de travail.



• Sebia - Parc Technologique Léonard de Vinci – 27 rue Léonard de Vinci – CP8010 Lisses 91008 Evry Cedex  
 Contact : Rémi THOME - [marketing.france@sebia.com](mailto:marketing.france@sebia.com) – [www.sebia.com](http://www.sebia.com)

## Contourner l'interférence de l'isatuximab dans le traitement du myélome multiple

**A**u fil des ans, de nouveaux médicaments et de nouvelles stratégies thérapeutiques ont amélioré l'espérance de vie des patients atteints de myélome. Le traitement initial peut prendre plusieurs formes différentes, par exemple une combinaison de 2 ou 3 médicaments avec ou sans greffe de cellules souches autologues.

Les anticorps monoclonaux ont eu un impact significatif sur le paysage du traitement des myélomes multiples.

Pour les patients éligibles, le daratumumab (DARZALEX®) est approuvé comme première ligne de traitement. Pour les patients en rechute et réfractaires, un second anticorps monoclonal anti-CD38, isatuximab (SARCLISA®),

a été approuvé en 2020. Ils induisent tous deux l'apoptose des cellules tumorales chez ces patients.

Ces immunoglobulines IgG Kappa peuvent engendrer des interférences sur les gels d'immunofixation, lesquels sont utilisés pour l'évaluation de la réponse au traitement.

Sebia a développé la gamme HYDRASHIFT incluant HYDRASHIFT daratumumab et HYDRASHIFT isatuximab pour éviter ces interférences et ainsi améliorer le suivi des patients atteints de myélome multiple.



• Sebia- Parc Technologique Léonard de Vinci – 27 rue Léonard de Vinci – CP8010 Lisses 91008 Evry Cedex – Tél. : +33 (0)1 69 89 80 80 – [www.sebia.com](http://www.sebia.com)  
 Contact : Service Marketing France – [marketing.france@sebia.com](mailto:marketing.france@sebia.com)

ANALYSES

## Une appli identifiant les patients présentant un risque de Covid-19 aux urgences

**B**eckman Coulter a obtenu le marquage CE pour son application MDW-SARS CoV-2, qui permet d'identifier les patients adultes susceptibles d'avoir une infection virale au SARS-CoV-2 lorsqu'ils se présentent au service des urgences. L'indice de distribution du volume monocyttaire (MDW) est une mesure de la variabilité morphologique accrue des monocytes en réponse à des infections bactériennes, virales ou fongiques. Cet indice, rendu automatiquement dans le cadre de la formule sanguine complète, est régulièrement demandée par les services d'urgence. C'est le seul biomarqueur hématologique breveté et autorisé, exclusif aux analyseurs de Beckman Coulter, qui aide à identifier le risque d'infection sévère et de sepsis chez les patients adultes aux urgences.

Plusieurs études européennes influentes ont rapporté une élévation du MDW chez les patients diagnostiqués avec la Covid-19. Sa mesure immédiate en attendant les résultats moléculaires du SARS-CoV-2 pourrait ainsi permettre des diagnostics différentiels rapides dans les situations d'urgence. Ces observations sont cohérentes avec la compréhension actuelle de la Covid-19 comme une maladie multi-organique résultant d'une réponse accrue en cytokines pro-inflammatoires circulantes par l'activité de monocytes morphologiquement différenciés.

Tommaso Trenti, directeur du département de médecine de

laboratoire de l'unité de soins locale de Modène, en Italie, explique : « *La morphologie des monocytes change lorsque l'activation du système immunitaire déclenche un stimulus, comme dans le cas d'infections bactériennes ou virales.*

*Grâce au nouvel analyseur hématologique DxH 900 pour la NFS, nous pouvons mesurer la nature de ces altérations cellulaires en laboratoire ».*

Ce test a montré une haute sensibilité (87 %) avec une valeur prédictive négative élevée (96 %). Ce test et le dépistage de ce biomarqueur sont disponibles sur les analyseurs d'hématologie Beckman Coulter DxH 900 et DxH 690T dans le cadre d'une NFS.



Beckman Coulter – 22 Av. des Nations – 93420 Villepinte  
Tél. : +33 (0)1 49 90 90 00 – [www.beckmancoulter.com/mdw](http://www.beckmancoulter.com/mdw)

**ELITech Microbio** • Fabricant et distributeur d'une gamme complète de tests en Microbiologie (tests antigéniques & sérodiagnostic)

• Leader mondial dans le diagnostic des mycoplasmes urogénitaux (U.u / M.h)

• Commercialisation dans + de 100 pays

**Fabriqué en FRANCE**

**DIAGNOSTIC DES MYCOPLASMES UROGENITAUX**

- MYCOFAST® Revolution N 2
- Gélules A7
- MYCOPLASMA Control

**RESISTANCE AUX POLYMYXINES**

- SUPERPOLYMYXIN®
- Rapid Polymyxin™

**ANTIBIOGRAMME DES ENTEROBACTERIES URINAIRES**

**PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE**

- ELI.H.A® : sérodiagnostic par hémagglutination indirecte
- ELITex® : identification par agglutination
- CANDIFAST® / FUNGIFAST® : galeries d'identification et/ou tests de résistance aux antifongiques

**ELITechGroup**  
EMPOWERING IVD  
[www.elitechgroup.com](http://www.elitechgroup.com)  
[em-marketing@elitechgroup.com](mailto:em-marketing@elitechgroup.com)

**ELITech Microbio**  
19 allée d'Athènes  
83870 SIGNES - FRANCE  
Tél : +33 4 83 36 10 82  
Fax : +33 4 83 36 10 81

CE IVD

ANALYSES

## Nouveaux biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer

**F**ujirebio, leader dans le développement de biomarqueurs pour les maladies neurodégénératives, poursuit ses efforts dans le développement de ces marqueurs et proposent depuis avril dernier les tests sanguins Lumipulse G pTau 181,  $\beta$ -Amyloid 1-42 et 1-40 pour les systèmes d'immunodosage complètement automatisés LUMIPULSE G. Ces tests CLEIA (*chemiluminescent enzyme immunoassay*) sont capables de mesurer quantitativement la protéine Tau phosphorylée à la thréonine 181, la  $\beta$ -Amyloid 1-42 et la 1-40 dans le plasma humain en tout juste 35 minutes.

« Les projections d'augmentation du nombre de personnes souffrant de démence posent d'importants défis de santé publique à l'échelle mondiale, pour lesquels un diagnostic précoce sera d'une importance considérable », a déclaré Goki Ishikawa, président et PDG de Fujirebio Holdings, Inc. « Fujirebio est prêt

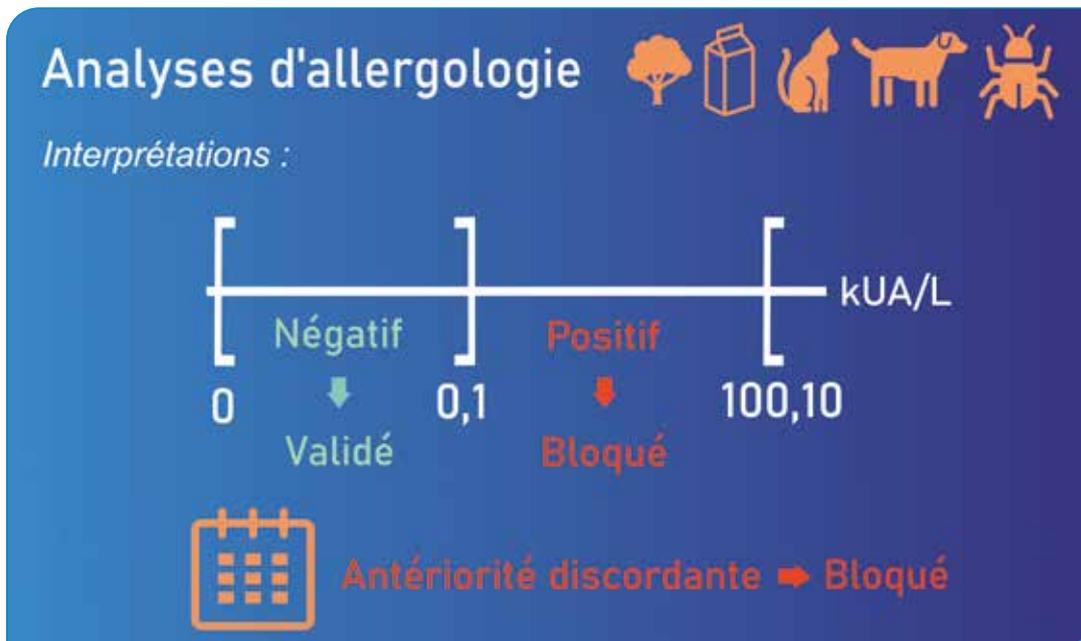
à relever ce défi en mettant à disposition des tests plasmatiques entièrement automatisés à partir de notre plateforme reconnue LUMIPULSE G. Cette innovation ouvre un nouveau chapitre dans le domaine des tests de neurodégénérescence. »

Ces tests sanguins viennent compléter le panel des quatre principaux tests du liquide cébrospinal (LCS) ( $A\beta$ 1-42,  $A\beta$ 1-40, tTau et pTau 181) déjà disponibles sur cette plateforme. Grâce au lancement de ces nouveaux tests de neurodégénérescence, les tests automatisés de biomarqueurs sanguins pour la maladie d'Alzheimer (MA), et notamment le test du plasma pTau 181, pourraient bientôt dépasser le stade de la recherche et devenir une routine clinique.

Fujirebio France – Les Conquérants – 1 Avenue de l'Atlantique  
91976 ZA Courtaboeuf – Tél. : +33 (0)1 69 07 48 34  
Fax : +33 (0)1 69 07 45 00 – [www.fujirebio.com](http://www.fujirebio.com)

INFORMATIQUE DE LABORATOIRE

## Système expert d'aide à la validation : un catalogue enrichi



**L**e pôle biologique de la société VALAB a modélisé de nouvelles analyses enrichissant le catalogue de son système expert d'aide à la validation biologique, Valab®.

Vingt analyses d'IgE spécifiques ont été modélisées pour le diagnostic et le suivi des maladies allergiques. Ces analyses incluent le dosage des allergies de type respiratoire (Phadiatop, Phléole, Pollens de Bouleau...) et de type alimentaire (Tro-phatop, Lait de vache...). Le paramétrage de ces analyses se base sur un mécanisme de seuil de positivité ainsi que sur la vérification de la cohérence d'antériorités valides.

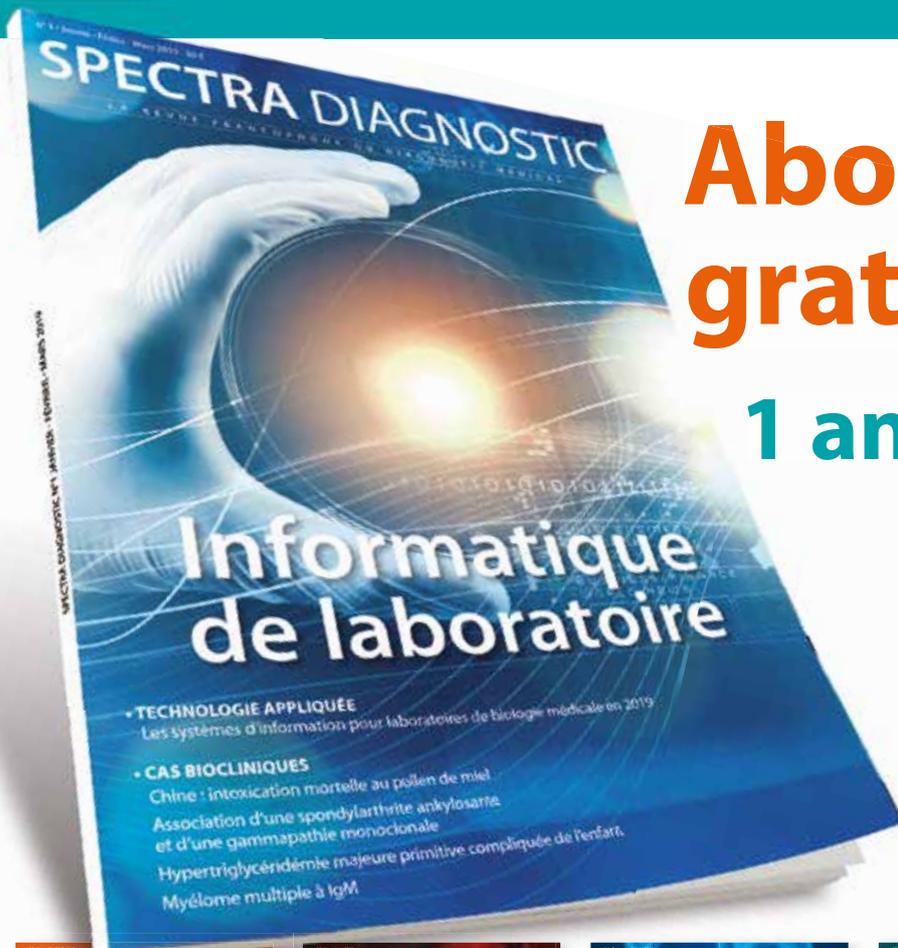
La deuxième nouveauté est la modélisation des influences des indices HIL (Hémolyse, Ictère et Lipémie) sur les analyses

existantes dans Valab®. Les interférences identifiées lors d'un contrôle visuel des échantillons étaient, jusqu'à maintenant, interprétées dans l'expertise du système sous la forme d'une information qualitative. Suite à l'actualisation de la mesure automatisée des interférences par des analyseurs, l'échelle de valeur rendue est prise en compte par des influences progressives sur les analyses concernées. Cette modification prend en compte plus de 74 influences concernant principalement le domaine de la biochimie et de la coagulation.

VALAB - 13, chemin de la madeleine – 31 130 Flourens  
Tél. : +33 (0)5 31 08 34 99 – Email : [contact@valab.com](mailto:contact@valab.com)  
[www.valab.com](http://www.valab.com)

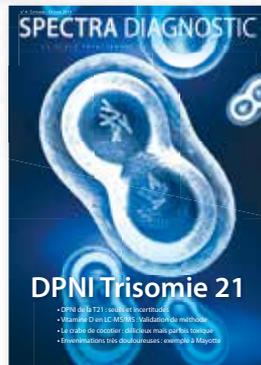
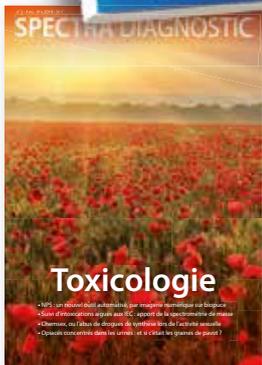
# SPECTRA DIAGNOSTIC

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

## SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE TRANSFORMANTE DU DIAGNOSTIC



La revue  
**Spectra Diagnostic**  
 en accès gratuit  
 sur notre site web  
[www.spectradiagnostic.com](http://www.spectradiagnostic.com)



PRESSE DIAGNOSTIC  
  
 SPECTRA DIAGNOSTIC

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

<b>Abbott</b> .....	pages 18-20
<b>Conex Santé</b> .....	pages 10-13
<b>Cepheid</b> .....	2 <sup>e</sup> de couverture
<b>Elitech</b> .....	pages 26, 28 et 77
<b>Eurobio</b> .....	page 16
<b>Fujirebio</b> .....	page 23
<b>Greiner Bio-One SAS</b> .....	page 17
<b>Histone</b> .....	page 25
<b>Hologic</b> .....	page 29
<b>HORIBA Medical</b> .....	3 <sup>e</sup> de couverture
<b>JFBM 2022</b> .....	pages 33-35
<b>JIB 2022</b> .....	page 39
<b>Launch Diagnostic</b> .....	page 31
<b>LBI</b> .....	page 36
<b>Roche Diagnostics</b> .....	Face sommaire
<b>Sebia</b> .....	Rabat de couverture, pages 7 et 76
<b>Stago</b> .....	page 9
<b>Sysmex</b> .....	page 75
<b>TECHNIDATA</b> .....	4 <sup>e</sup> de couverture
<b>The Binding Site</b> .....	page 73
<b>Valab</b> .....	page 15

### Contact Publicité

Catherine Leclercq  
 E-mail : [catherine.leclercq@spectradiagnostic.com](mailto:catherine.leclercq@spectradiagnostic.com)  
 Tél : + 33 6 89 46 39 28



**HORIBA**  
Medical



**HORIBA Medical relève dès à présent les défis de demain.**

De renommée internationale, HORIBA Medical conçoit, fabrique et développe des automates de diagnostic in vitro. Les instruments et réactifs produits à Montpellier sont expédiés et utilisés en France et partout dans le monde, participant à poser un diagnostic, établir un pronostic ou encore optimiser le traitement thérapeutique d'un patient.

En collaborant avec plus de 250 entreprises de l'hexagone pour la conception de ses produits, et déjà engagé dans la démarche de transition énergétique et écologique, HORIBA Medical est un acteur important de l'économie française.



Explore the future

Automotive | Process & Environmental | Medical | Semiconductor | Scientific

**HORIBA**



## ACCÉLÉREZ VOTRE TRANSFORMATION NUMÉRIQUE AVEC <sup>TD</sup>NEXLABS 2.0

Notre nouveau système d'information de laboratoire <sup>TD</sup>NexLabs 2.0, compatible SÉGRUR, maximise l'intégration et l'interopérabilité des systèmes, tout en garantissant la sécurité des données.

Nos équipes vous accompagnent pour déployer les changements organisationnels et structurels au sein de vos laboratoires en facilitant l'installation des nouvelles fonctionnalités :

- La transmission de vos comptes-rendus d'examens via MSSanté
- L'alimentation de Mon espace santé avec les comptes-rendus
- L'accès direct à "Mon espace santé" des patients depuis le SIL
- L'uniformisation du catalogue d'analyses via le transcodage LOINC
- L'intégration et la restitution de l'INS des patients
- La connexion sécurisée à <sup>TD</sup>NexLabs par carte CPS et eCPS

TECHNIDATA s'engage à vos côtés pour fluidifier et généraliser le partage des données de santé avec vos usagers afin de répondre aux objectifs ambitieux de la feuille de route du Ségur du numérique en santé.