

BYG4lab®

Next Generation Software
for Laboratories and Diagnostics

NOUVEAU



LOGICIEL EXPERT D'ÉVALUATION
DES PERFORMANCES QUALITÉ



Ynfectio®

LOGICIEL D'ÉPIDÉMIOLOGIE
ET DE PRÉVENTION DES INFECTIONS



Cybersécurité & Toxicologie

- Identifier la ritaline dans les phanères
- Toxicité hépatique de la cocaïne
- Soumission par des drogues entactogènes
- Cyberattaque : récit et leçons pratiques
- Cybersécurité : retour d'expérience d'un éditeur
- BSF : Témoignage après 2 missions



Validation manager™



Indépendance et automatisation
pour tout le laboratoire



Portées A/B, études quantitatives
& qualitatives, SH Form 43



Conforme norme ISO 15189 et
17025, COFRAC, CLSI, IVDR

Ynfectio®



Tableau de bord avec
alertes en temps réel



Suivi des infections et des
précautions complémentaires



Statistiques d'épidémiologie
avec études de résistances



Cybersécurité & Toxicologie

- Identifier la ritaline dans les phanères
- Toxicité hépatique de la cocaïne
- Soumission par des drogues entactogènes
- Cyberattaque : récit et leçons pratiques
- Cybersécurité : retour d'expérience d'un éditeur
- BSF : Témoignage après 2 missions

NOUVEAU



LOGICIEL EXPERT D'ÉVALUATION
DES PERFORMANCES QUALITÉ



Digitalisation



Automatisation



Standardisation



Centralisation

Vos vérifications/validations des méthodes à la portée de tous, en un temps record

- Ouverture à tous les instruments, toutes les disciplines et toutes les organisations de laboratoires
- Solution SaaS Cloud offrant une accessibilité et disponibilité sans limite
- Puissance et sécurité des calculs statistiques
- Imports et traitements des données consolidés
- Interfaces intuitives et accompagnements pas à pas
- Edition automatisés et personnalisables des rapports
- Conforme aux exigences réglementaires ISO 15189, 17025, COFRAC, CLSI et IVDR



Validation Manager nous a permis de faire progresser nos projets de vérification des instruments et de comparaison de méthodes à un rythme beaucoup plus rapide qu'avec notre précédente approche, et ce, malgré nos contraintes de ressources humaines.

[Denise O'Toole, Responsable Qualité Laboratoire](#)



Validation Manager nous permet de produire des rapports de vérification/validation sans avoir besoin de connaissances avancées en statistiques. Désormais, notre processus de validation/vérification peut être effectué par la plupart des membres du personnel.

[Ana Teles, Responsable de Biochimie](#)



BYG4lab®

Next Generation Software for Laboratories and Diagnostics

www.byg4lab.com

La SFTA vous attend à Dijon, du 4 au 7 juin 2024 !



Jean-Claude ALVAREZ^{1,2*},
Président du Conseil
Scientifique de la SFTA

Après les cigognes de Strasbourg en 2023, le Congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA) sera cette année sur les traces de la chouette de Dijon, du 4 au 7 juin 2024, conjointement à nos amis suisses du ccCTA (centre de compétences en chimie et toxicologie analytique).

Ce sera l'occasion d'échanger sur les dernières données scientifiques, les derniers développements analytiques afin d'identifier de nouvelles substances et/ou les derniers cas d'intoxication intéressants. 81 résumés ont été soumis, soit une forte hausse par rapport à l'an passé. Sur les 80 retenus, 54 seront des communications orales, et 26 des posters présentés en 180 secondes. Ces communications affichées présentées en un temps très court sont toujours très intéressantes et appréciées.

Le congrès débutera avec la réunion des Jeunes Scientifiques, réservée au moins de 36 ans, qui présenteront entre eux leurs travaux. A cette occasion, seront présentées 3 communications de trois jeunes scientifiques de la SFTA ayant reçu des distinctions lors du dernier congrès : meilleure thèse de sciences 2022, meilleure thèse d'exercice 2022 et meilleur article publié en 2022 dans le journal de la SFTA, ToxAC.

Le mercredi, le congrès débutera avec la session du DPC, consacrée aux opiacés et opioïdes « painkillers ». L'après-midi, sera abordée la toxicologie judiciaire sous ses différents aspects, avec de nombreux cas rapportés et développés. En fin de journée, les congressistes seront reçus à la mairie dans les locaux du Palais des Ducs de Bourgogne pour un moment de convivialité.

Le lendemain, une session particulière sur les adultérations et les contaminations aura lieu, suivi d'une session sur la métabolomique. L'après-midi sera consacrée aux nouveaux produits de synthèse, toujours fortement présents dans les congrès de la SFTA, et enfin aux thèmes libres. Cette journée sera conclue par la soirée de gala où seront distribués tous les prix de l'année 2023 de la société.

Enfin, le lendemain, sera abordée la toxicologie hospitalière, puis le Conseil Scientifique remettra les prix du congrès.

Vous aimez ou êtes intéressé(e) par la toxicologie hospitalière, ses aspects analytiques, et en particulier ce qui touche à la chromatographie et à la spectrométrie de masse, à la toxicologie médicolégale ? Alors n'hésitez plus et venez nous rejoindre du 4 au 7 juin au palais des congrès de Dijon !

¹ Service de Pharmacologie-Toxicologie, Hôpital Raymond Poincaré, Groupe Hospitalier Universitaires AP-HP. Paris-Saclay, 92380 Garches, France, Mail : jean-claude.alvarez@aphp.fr

² Université Paris-Saclay/Versailles, Inserm U-1018, CESP, Équipe MOODS, Garches, France.

TriageTrue®

Venez aux urgences mais n'y restez pas !

Qualité analytique de laboratoire à la vitesse du POC¹.

Vraie troponine hyper sensible TnI **en moins de 15 minutes**¹.

Une prise de décision sûre pour 75% des patients entre 0-1h (algorithme 0/1h validé dans les recommandations ESC 2023)^{1 2}.



Notre présence aux congrès 2024

BIOMED-J, stand 19, du 23 au 24 Mai.

URGENCES, stand 52, du 05 au 07 Juin.
Symposium « Comment optimiser la prise en charge des douleurs thoraciques au SMUR et aux urgences ? » Mercredi 05 Juin à 12h30.

JFBM, stand 38, du 09 au 11 Octobre.

 QuidelOrtho™

¹ Boeddinghaus J, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with point-of-care high-sensitivity cardiac troponin I. (2020)75:1111-1124. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.065>
² European Heart Journal (2023) 00, 1-52, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>, Supplementary material online, Table S4.

SOMMAIRE

#32 AVRIL - MAI 2024



Photo : © Shutterstock

ABONNEMENT

Page 39

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 : Spektar JSC.

7 Heidelberg – Str. 1582 Sofia

Drujba 2 distr. – Bulgaria

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

01 — TRIBUNE

La SFTA vous attend à Dijon, du 4 au 7 juin 2024 !

Jean-Claude ALVAREZ

05 — ACTUALITÉS

05 — Vie des sociétés

22 — Profession

26 — Sciences

38 — Manifestations

40 — BOURSE & BIOTECHS

Pour les Nano-caps américains,
communiquer rime avec grande volatilité

GEORGES EL HADDAD, AHMED AZIZ AMRI, ARSIA AMIR-ASLANI

41 — BIOTECHNOLOGIES

La compétitivité du secteur des biotechnologies
en France passe par le financement

MATHIEU DURAND, ARSIA AMIR-ASLANI

42 — INTERVIEW

Retour d'expérience : 2 missions de BSF
entre 2022 et 2024 dans l'Ouest camerounais

ELISABETH ROTH JARROUX, BERNADETTE JACQUET

46 — LABORATOIRE PRATIQUE

Cyberattaques et cybersécurité :
que doivent savoir les biologistes médicaux en 2024
Récit d'une cyberattaque

LAURENCE MOULY, NASSER AMANI

52 — LABORATOIRE PRATIQUE

Cybersécurité : retour d'expérience de BYG4lab®,
un des acteurs de l'univers informatique de la biologie médicale

GÉRARD DOMAS, CYRIL VERHILLE

55 — TECHNOLOGIE APPLIQUÉE

Identification du méthylphénidate
et de l'acide ritalinique dans les phanères

MORGANE BAUDRY, ALICE AMELINE, JEAN-SÉBASTIEN RAUL, PASCAL KINTZ

62 — CAS BIOCLINIQUES

Toxicité hépatique de la cocaïne :
illustration à travers un cas d'intoxication aiguë

BOUCHRA TALBI, EMILIE BERLAND, PIERRE MORA, MARIE-DOMINIQUE PIERCECCHI,
LISELOTTE POCHARD, CAROLINE SOLAS, ANNE-LAURE PELISSIER-ALICOT, NICOLAS FABRESSE*

67 — CAS BIOCLINIQUES

Analyses toxicologiques en milieu hospitalier : un cas
de soumission chimique avec des drogues entactogènes

ROMAIN MAGNY, THOMAS SCHIESTEL, CHRYSTELLE OPPON, PAULINE THIEBOT,
LAURENCE LABAT, PASCAL HOUZE

73 — INNOVATIONS

SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MEDICAL

NOTE AUX AUTEURS

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

PRÉSENTATION DU MANUSCRIT

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

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

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

TEXTE

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

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

PREMIÈRE PAGE

Elle doit comporter :

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

TABLEAUX ET FIGURES

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

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

NOMENCLATURE, OBSERVATIONS, SYMBOLES, UNITÉS

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

BIBLIOGRAPHIE

Les références doivent être **numérotées par ordre d'apparition dans le texte**. Les références d'articles parus dans des périodiques doivent comporter, dans l'ordre, et séparés par des virgules : le numéro de la référence entre parenthèses, **le nom en capitales des auteurs suivis des initiales de leurs prénoms** (jusqu'à 6 auteurs ; s'il y a plus de 6 auteurs, ne mettre que les

3 premiers, suivis de « et al. »), le titre complet de l'article dans sa langue d'origine, le nom du journal suivi de l'année de parution, du numéro du tome en gras et de l'indication de la première et de la dernière page ; les mentions « résumé » ou « lettre à l'éditeur » (respectivement « summary » ou « letter to the editor » lorsqu'ils ont été publiés dans des périodiques en langue anglaise) doivent figurer entre parenthèses à la suite du titre.

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

BON À TIRER ET COPYRIGHT

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

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

Informations brèves

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

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

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

BYG4lab fait coup double vers l'international

Les dernières annonces du groupe BYG4lab ont confirmé son élan de développement à l'international.

Un renforcement en Europe



Au centre, Cyril Verhille C.E.O BYG4lab ; à gauche et à droite : Teemu Qvick et Akseli Virtanen, co-fondateurs de Finbiosoft

La société a tout d'abord signé à la mi-mars un accord d'exclusivité pour l'acquisition de Finbiosoft, un éditeur finlandais de solutions logicielles spécialisées à destination des LBM. Fondée en 2011, Finbiosoft propose une suite de logiciels permettant d'améliorer et de simplifier les processus qualité du laboratoire, notamment la solution Validation Manager dédiée à la vérification et à la validation de méthodes. Basée à Helsinki, l'entreprise a une implantation mondiale avec des clients directs et des distributeurs dans 16 pays européens ainsi qu'aux Etats-Unis.

Cette acquisition complète parfaitement l'offre de BYG4lab® ouvrant ainsi d'importantes opportunités commerciales et technologiques. Cette opération va également permettre à l'éditeur français d'accélérer son expansion sur de nouveaux marchés mondiaux.

Akseli Virtanen, cofondateur et PDG de Finbiosoft a déclaré : « Nous croyons vraiment à la complémentarité de nos offres et nous nous réjouissons de collaborer avec BYG4lab pour poursuivre notre aventure ensemble, dans l'intérêt de nos clients et pour construire un grand avenir pour nos employés. »

BYG4lab, éditeur de logiciels spécialisés dans les solutions de gestion des données dans le secteur de la santé, propose des solutions disponibles en 11 langues, utilisées par plus de 4500 laboratoires dans le monde. La société est également le partenaire privilégié de plusieurs entreprises de l'industrie du diagnostic *in vitro*, notamment des fournisseurs d'instruments et des réseaux de laboratoires privés ou publics. Cette acquisition témoigne de la volonté du groupe de devenir la référence mondiale des logiciels de *data management* spécialisés en biologie médicale.

Et un pied en Amérique



Tim Bickley

Un mois plus tard, le groupe français a ouvert sa filiale américaine BYG4lab, Inc. basée à Chicago. Tim Bickley a été nommé Vice-Président des ventes pour le marché américain.

Cyril Verhille, CEO de BYG4lab, a déclaré : « Les États-Unis constituent le plus grand marché mondial de logiciels de Data Management à destination des laboratoires. La nomination de Tim et l'ouverture de la filiale américaine marquent une étape décisive dans le cadre de l'implantation de BYG4lab sur ce marché. Grâce à notre leadership et notre grande expérience dans le domaine du diagnostic, nous sommes prêts à déployer nos solutions expertes auprès de nouveaux laboratoires et partenaires aux Etats-Unis. Fort de plusieurs décennies d'investissement en R&D, nous nous engageons à leur apporter une valeur substantielle, et à contribuer, à notre niveau, à une meilleure prise en charge des patients. »

Tim Bickley a ajouté : « Je suis ravi de rejoindre les équipes de BYG4lab pour lancer cette nouvelle génération de logiciels sur le marché américain. Ils reposent sur une architecture full web innovante et sont conçus pour améliorer la productivité et les processus de nos partenaires. Plus important encore, je suis convaincu que cette suite logicielle, que nous commencerons à déployer dans les prochaines semaines, offrira des avantages inégalés à nos clients et améliorera la qualité des soins fournis aux patients. »

Tim Bickley dispose de plus de 25 ans d'expérience dans l'industrie du laboratoire et du DIV. Précédemment, il a occupé des postes de Vice-Président des ventes et du marketing chez les principaux fournisseurs de SIL.

- BYG4lab – <https://byg4lab.com> – www.byg4lab.com/us
- Finbiosoft – www.finbiosoft.com

Marquage CE pour le système de monitoring à distance de RDS

RDS, société de technologie médicale, a obtenu le marquage CE pour MultiSense®, sa solution brevetée et connectée de monitoring patient à distance et en continu, une étape majeure dans le parcours réglementaire de la société.

MultiSense est un dispositif de monitoring patient à distance, composé d'un patch connecté, d'une plateforme sécurisée en ligne et de services d'accompagnement associés. Selon la société, dans sa version actuelle, il permet de suivre à distance, de manière continue et avec un niveau de qualité équivalent au moniteur hospitalier, six paramètres physiologiques : la fréquence cardiaque, le rythme respiratoire, la saturation en oxygène, la température cutanée, le niveau d'activité et la posture des patients. Le dispositif a fait l'objet de six études cliniques.

Le patch intègre cinq capteurs miniaturisés, un adhésif breveté et une batterie permettant de capturer les paramètres physiologiques des patients pendant au moins cinq jours. Il est fourni sous forme d'un kit « prêt à l'emploi », majoritairement réutilisable après une remise en état dans une logique de durabilité et de minimisation de l'empreinte carbone.

La plateforme MultiSense, une interface sécurisée de type cloud, permet aux professionnels de santé d'utiliser les données de monitoring patient dans le cadre d'un suivi à distance. Elle intègre plusieurs fonctionnalités de visualisation des paramètres physiologiques et de notifications, permettant de traiter les événements cliniques.

Le déploiement du système devrait bénéficier du contexte de transformation des parcours de soins, en particulier à travers le développement de la sortie précoce d'hospitalisation des patients à l'issue d'une chirurgie, à l'instar des protocoles de RAAC (Récupération Améliorée Après Chirurgie).

La phase de pré-commercialisation a déjà débuté, et la société prévoit une levée de fonds de Série A courant 2024, afin de soutenir sa commercialisation en Europe, de continuer à développer les produits de l'entreprise, de lancer de nouveaux essais cliniques et d'enregistrer le produit auprès des autorités américaines, pour une arrivée aux États-Unis prévue en 2025. Le marché mondial du monitoring patient à distance pesait environ 53,6 milliards de dollars en 2022, avec un taux de croissance annuel moyen de 26,7 % prévu pour la période 2022-2027.

MultiSense est protégé par plus de 20 brevets et l'équipe de RDS a reçu de multiples récompenses, dont le prix i-Lab en 2020, le Grand Prix de l'Académie des Technologies en 2022 et le prix i-Nov en 2023. La société, créée en 2020 et basée à Strasbourg est incubée chez SEMIA/Quest for Health et accélérée chez Future4Care. Elle emploie actuellement une vingtaine de collaborateurs.

RDS – www.rdsdiag.com

PUBLI-COMMUNIQUÉ

VALAB – Top 10 des fournisseurs de solutions d'IA en Europe !

La société VALAB a été reconnue par le magazine CIOApplications Europe comme l'un des dix premiers fournisseurs européens de solutions d'IA en 2024.

Cette distinction reconnaît des entreprises telles que VALAB pour leur réputation en matière d'engagement pour un déploiement éthique et responsable de l'IA. En effet, le jury souligne la transparence, l'équité et la responsabilité de ces entreprises dans leurs cadres algorithmiques ainsi que dans leurs mises en œuvre opérationnelles, des critères qui sont chers à VALAB et appliqués depuis plus de 30 ans. La société VALAB est profondément reconnaissante de pouvoir jouer un rôle décisif dans l'avancée de l'innovation dans le domaine des laboratoires de biologie médicale, grâce à son expertise et à son réseau étendu comprenant des centaines d'utilisateurs et de nombreux partenaires, sans lesquels cette distinction n'aurait pas été possible. Cette reconnaissance témoigne de son engagement constant en faveur de l'harmonisation, de l'efficacité et de l'amélioration de la qualité des processus de validation biologique. Dans ce sens, le logiciel Valab® est une excellente solution pour les laboratoires, leur permettant de répondre aux enjeux imposés par la complexité de leur organisation et par les exigences de l'accréditation.

Valab® explore de nouveaux horizons avec succès. En effet, son caractère flexible et adaptable lui a permis, l'année dernière, de montrer son efficacité dans le processus postanalytique des laboratoires vétérinaires, en automatisant la validation biologique de dossiers canins et félins. De plus, VALAB continue ses efforts pour développer des solutions avancées et éthiques, répondant aux besoins évolutifs de ses clients à travers l'Europe, avec le récent lancement de nouveaux produits, le VSP et ValView. Le VSP, un serveur de licence hébergée, et ValView, module BI de Valab®, permettent de fournir, respectivement, une gestion augmentée de la licence Valab® et de suivre l'activité du laboratoire au travers de tableaux de bord et des indicateurs de production Valab®.

En tant que leader sur le marché français et en pleine expansion sur le marché européen, VALAB continuera à collaborer étroitement avec ses utilisateurs et partenaires en mettant l'accent sur la transparence, l'équité et la responsabilité dans tous ses projets et initiatives.



• VALAB – www.valab.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



La société VALAB est
certifiée ISO 9001

Une filière innovation et achat durable pour UniHA

Dans la continuité de son repositionnement stratégique au service des nouveaux enjeux de l'achat public, UniHA annonce la création d'une nouvelle filière « Innovation et achat durable » dont la mission principale sera de développer l'accès des hôpitaux aux techniques et dispositifs innovants dans un objectif de développement durable pour la planète et notre société. Cette filière aura un positionnement original puisqu'elle devra à la fois coordonner des actions transversales au sein d'UniHA et produire des marchés spécifiques.

Préparée tout au long de l'année 2023, l'ouverture de cette nouvelle filière marque un tournant dans l'organisation du premier acheteur public de la santé, plus que jamais tourné vers les préoccupations de ses adhérents.

Elle sera coordonnée par Stéphanie Geyer, Directrice des Achats du GHT Sud Lorraine, cheffe du Département Territorial investissement et logistique du CHRU de Nancy et coordinatrice de la commission achat logistique de la CNDG des CHU pendant plus de 5 ans. La filière comprend en outre deux acheteurs expérimentés :

- Julie Létang, précédemment acheteuse au sein de la filière RH et Prestations intellectuelles d'UniHA, qui dispose d'une solide expérience de la fonction achats au sein d'entreprises industrielles et pharmaceutiques ;
- Pierre Hubert, spécialiste des achats publics, engagé dans une démarche d'achat responsable, avec plusieurs expériences au sein de collectivités territoriales.

Capitalisation des expertises achat au sein d'UniHA

La nouvelle filière Innovation et achat durable d'UniHA aura pour vocation d'impulser, de repérer et de diffuser les leviers et stratégies permettant à toutes ses filières de proposer une offre de produits et services répondant aux ambitions actuelles des établissements de santé.

Elle devra en particulier coordonner la politique d'achat durable de l'institution, qui se traduira par l'adoption d'un SPASER (schéma de promotion des achats publics socialement et écologiquement responsable) pour UniHA courant 2024.

Cette création d'activité stimulera la montée en compétences des équipes d'UniHA en matière d'achat durable et d'innovation en santé.

Immunovia près d'une détection précoce du cancer du pancréas

Immunovia, la société de diagnostic dont la mission est d'augmenter le taux de survie au cancer du pancréas grâce à une détection précoce, a développé avec succès des tests exacts et précis pour mesurer les protéines ciblées pour son test de nouvelle génération.

La société suédoise a tout d'abord finalisé avec succès une étude de découverte qui a évalué près de 3 000 protéines afin d'identifier 15 biomarqueurs protéiques prometteurs pour son test de nouvelle génération destiné à détecter le cancer du pancréas à un stade précoce.

Ensuite, elle a développé des tests précis et fiables pour mesurer les protéines les plus prometteuses identifiées dans l'étude de découverte, afin de passer à une étude de développement de modèle.

Les nouveaux tests s'appuient sur des réactifs commerciaux



Stéphanie Geyer



Julie Létang



Pierre Hubert

Production de nouveaux marchés spécifiques pour répondre aux besoins des hôpitaux

Au-delà du pilotage transversal des enjeux d'innovation et de durabilité et de l'accompagnement de l'ensemble des acheteurs d'UniHA, la nouvelle filière Innovation et achat durable développera un programme de travail dédié.

Afin de répondre aux besoins des hôpitaux en termes de durabilité, la filière va ainsi :

- Produire un marché de conseil en développement durable, afin de permettre aux adhérents d'être accompagnés par des spécialistes dans la conception et le suivi de leurs actions en la matière ;
- Produire des marchés qui permettront de réduire effectivement l'empreinte carbone ou de mettre en valeur la responsabilité sociétale des adhérents : cartouches d'impression reconditionnées, marchés réservés aux entreprises adaptées et ESAT, etc.

Les futurs marchés d'innovation portés par la filière seront axés sur :

- L'optimisation des parcours patients, en adoptant une approche transversale et globale dans les outils qui pourront être proposés aux adhérents (avant, pendant et après le passage à l'hôpital), dans une optique de responsabilité populationnelle et d'innovation digitale ;
- L'attractivité des établissements de santé, en poursuivant notamment le travail engagé de longue date par UniHA sur l'accompagnement des hôpitaux à la réforme de la protection sociale complémentaire (PSC) qui se mettra en place en 2026.

UniHA – www.uniha.org

et une plateforme de test ELISA automatisée à haut débit. En passant de la plateforme propriétaire IMMray utilisée pour le test précédent d'Immunovia, IMMray PanCan-d, à la nouvelle plateforme ELISA, la société entend réduire considérablement le délai de production et le coût des nouveaux tests.

Immunovia mène actuellement une étude de développement de modèle pour le test de nouvelle génération dans laquelle elle sélectionnera les biomarqueurs les plus performants à inclure dans le test, définira l'algorithme pour produire un résultat diagnostique et fournira une première évaluation de la performance clinique du test. L'entreprise prévoit de publier les résultats de l'étude de développement du modèle au début du deuxième trimestre 2024.

Immunovia – www.immunovia.com

sthemO
by Stago
301

Hemostasis is in our blood.

Le premier système d'une nouvelle génération



Un cœur analytique
révolutionnaire



Pensé pour faciliter
votre quotidien



Une autonomie
maximale pour plus
de productivité



L'analyseur sthemO 301 est une plateforme d'hémostase quantitative automatisée de diagnostic in vitro à destination du personnel des laboratoires cliniques. Les performances des couples Instruments/Réactifs sont disponibles dans les notices d'utilisation des réactifs.



POUR EN SAVOIR PLUS
SUR **sthemO**

 **Diagnostica Stago S.A.S**

Lire attentivement les instructions figurant
dans le (les) manuel(s) d'utilisation

sthemO est une marque du Groupe Stago. Les droits relatifs aux marques et logos
utilisés dans ce document appartiennent au Groupe Stago. L'utilisation de ces marques
n'est pas permise sans l'autorisation du Groupe Stago.


Stago

Diagnostics is in our blood.

Avalun, filiale de Biosynex, récompensée pour son nouveau test de coagulation

Les Trophées de la HealthTech sont organisés chaque année par l'association France Biotech pour mettre en valeur les innovations de rupture des sociétés françaises du secteur de la santé (biotech, medtech, diagnostic, santé numérique).

Lors de la soirée de remise des prix du 25 mars 2024, la société Avalun, filiale de Biosynex, s'est vue décerner le trophée dans la catégorie diagnostic pour le développement de son nouveau test de coagulation Tsmart® FIB Batrox permettant de doser le fibrinogène sur une goutte de sang citraté.

Meilleur biomarqueur connu pour évaluer la sévérité d'une hémorragie massive (hémorragies de la délivrance, poly-trauma) et pour le suivi des interventions à risques hémorragiques (chirurgie cardiaque, chirurgie hépatique, transplantation, CEC, ECMO), la mesure rapide du fibrinogène développée sur le lecteur Labpad® permettra prochainement de mesurer en situation d'urgence le fibrinogène en 1 à 4 minutes.

Ce produit présentera des avantages concurrentiels majeurs par rapport aux autres systèmes rapides, en particulier l'insensibilité aux héparines, anticoagulants directs et sulfate de protamine, permettant une utilisation par exemple en per et post CEC ainsi que la capacité à mesurer des concentrations très basses de fibrinogène (jusqu'à 0,3 g/L).

A ce titre, ce nouveau produit représentera une rupture pour la prise en charge en urgence des hémorragies sévères. Biosynex estime le potentiel mondial à terme du marché de dosage d'urgence du fibrinogène à 150 millions de dollars annuels pour la seule vente de réactifs.

Le produit est en cours de marquage CE selon la nouvelle réglementation IVDR. Avalun a également initié le processus de certification américain FDA (510k) en s'appuyant sur les compétences réglementaires des filiales américaines de Biosynex.

Le produit a également suscité un vif intérêt parmi les biologistes et les anesthésistes-réanimateurs. Plusieurs CHU européens ont démarré des évaluations cliniques. Les résultats préliminaires confirment les performances élevées du test et les résultats des premiers travaux devraient être présentés au congrès de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) en juin 2024 à Bangkok.

« Ce test est à la fois le résultat de 10 ans de travail d'une équipe expérimentée et performante dans le développement et la production de tests portables de coagulation, et de la vision du groupe Biosynex qui investit à long terme sur des innovations de rupture dans différentes niches du diagnostic clinique », se réjouit Vincent Poher, fondateur et directeur général d'Avalun.

« Avec ce test nous allons aider les cliniciens à optimiser la prise en charge de patients en situation critique et ainsi contribuer à sauver des vies, ce qui fait partie de nos valeurs et de notre mission. De plus, ce test va nous ouvrir de belles perspectives de croissance organique à forte valeur ajoutée », conclut Larry Abensur, PDG du groupe Biosynex.

- Biosynex – www.biosynex.com
- Congrès de l'ISTH – www.isth2024.org

PUBLI-COMMUNIQUÉ

Oncologie : Optimiser les soins de santé au bénéfice des patients

« Une étroite intégration entre notre solution GLIMS Genetics – qui gère les techniques moléculaires – à DaVinci, notre solution dédiée à l'anatomo-pathologie, est indispensable », constate Stéphane Decap. En effet, l'implication des nouvelles techniques moléculaires dans le domaine de l'anatomie pathologique a révolutionné la compréhension et le diagnostic des maladies. Au service des pathologistes pour une meilleure réponse à l'évolution de leur activité, Clinisys développe des intégrations fortes entre deux de ses systèmes. L'objectif : créer la console idéale pour le médecin pathologiste qui reprend toutes les techniques désormais utilisées au quotidien, pour améliorer les temps de rendu, préciser le diagnostic et centraliser les demandes... au bénéfice du patient.

En effet, la combinaison des deux permettra une meilleure prédiction du pronostic et une personnalisation



des traitements pour augmenter leurs chances de réussite : la précision du diagnostic combinée à une connaissance accrue de la maladie et à une gestion du temps optimisée constituant des facteurs clés dans la prise en charge du patient.

- Clinisys – www.clinisys.com

making a difference



NOTRE PRIORITÉ, VOTRE SÉCURITÉ

VACUETTE® EVOPROTECT Unité de Prélèvement Sécurisée

VACUETTE® EVOPROTECT est dotée d'un mécanisme de sécurité semi-automatique. Les gâchettes situées en latéral permettent de l'activer d'une seule main. Le même dispositif peut être utilisé pour le prélèvement suivi d'une perfusion de courte durée, évitant ainsi une piqûre additionnelle.



Microsite dédié
EVOPROTECT

www.gbo.com

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


greiner
BIO-ONE

eurobio
SCIENTIFIC

CE IVD

AMÉLIORER DES VIES GRÂCE AU DIAGNOSTIC DE PRÉCISION®

Exclusivité Eurobio Scientific

De la détection sur gel au **NGS**, Eurobio Scientific propose une large gamme de produits pour identifier et suivre avec précision **les biomarqueurs hématologiques**.

CLONALITE B/T ET MRD

- Gamme **Identiclone®** (électrophorèse)
- Gamme **Lymphotrack® Dx** (NGS)
 - Plusieurs cibles pour les récepteurs B et T
 - Multiplexage possible
 - Valide sur MiSeq® et Ion S5™/PGM™

MUTATION FLT3

- Kit **LeukoStrat®**
(test de diagnostic compagnon)
- Marqué CE IVD R

HYPERMUTATION SOMATIQUE

- Identification de l'IGHV leader
- Gamme **Lymphotrack® Dx**
(NGS)

Eurobio Scientific
7 avenue de Scandinavie ZA de Courtaboeuf 91940 Les Ulis FRANCE
Tel : +33 (0)1.69.79.64.80 Mail : oncologie@eurobio-scientific.com



PUBIVS01-11042024

Lymphotrack®, Leukostrat® et Identiclone® sont des marques déposées par Invivoscribe Technologies, Inc. MiSeq® et Ion S5™/PGM™ sont les marques commerciales enregistrées, respectivement, par Illumina, Inc et Thermo Fisher Scientific.

CE IVD Ce dispositif médical de diagnostic *in vitro* est un produit de santé réglementé qui porte, au titre de cette réglementation, le marquage CE à destination des professionnels de santé

Lire attentivement les instructions figurant dans la notice d'utilisation. Code NABM : Dépend de l'examen pratiqué.

VIE DES SOCIÉTÉS

Le test METAgglut1 de Metafora Biosystems remboursé en France

Metafora Biosystems, une healthtech qui développe une plateforme d'analyse du métabolisme cellulaire, annonce la prise en charge officielle par l'Assurance Maladie depuis le 22 février 2024 de son test METAgglut1™, pour le diagnostic précoce de la maladie de De Vivo ou encéphalopathie par déficit en transporteur de glucose de type 1 (Glut1DS).

Selon le ministère de la Santé et de la Prévention, METAgglut1 est le premier produit à obtenir un remboursement définitif par le biais du Forfait Innovation. Ce dispositif a permis de mettre en place une étude de 30 mois pour démontrer l'efficacité du test dans la détection précoce du syndrome Glut1DS. En mai 2023, la HAS publiait une recommandation positive pour une prise en charge sur la base d'une Amélioration du Service Attendue de niveau 2.

METAgglut1 est désormais disponible dans deux laboratoires de biologie médicale en France, le Service de Pharmacologie de l'hôpital Bichat (APHP, Paris) et le laboratoire Cerba (Frépillon).

Il s'agit d'une avancée majeure pour Metafora, qui démontre l'impact clinique de sa plateforme technologique. Celle-ci permet de détecter des dysfonctionnements du métabolisme cellulaire, qui peuvent être à l'origine, ou accompagner, de nombreuses maladies dans différentes aires thérapeutiques : maladies métaboliques ou inflammatoires, oncologie.

Metafora poursuit en parallèle des travaux afin de concevoir et valider de nouveaux tests visant à caractériser le métabolisme de cellules tumorales et immunitaires dans certains cancers. La société prévoit ainsi de développer une gamme de tests pour améliorer le diagnostic et le pronostic sur le marché en plein essor de l'immuno-oncologie.

La maladie de De Vivo est une pathologie neurologique rare qui touche environ 30 000 personnes en Europe et aux États-Unis, dont moins de 2 000 ont été diagnostiquées. Les patients atteints souffrent d'un défaut d'absorption du glucose par les cellules du cerveau, entraînant des crises d'épilepsie, des mouvements anormaux et souvent un retard de développement. Le traitement consiste à mettre en place un régime cétogène riche en corps gras, qui améliore considérablement les symptômes des patients, en particulier lorsqu'il est mis en place dès les premiers signes de la maladie.

Le test sanguin METAgglut1 permet d'identifier les patients en 48 heures, ce qui est bien plus rapide que les tests de diagnostic actuels, qui reposent sur une ponction lombaire - une procédure invasive -, et/ou sur une analyse génétique complexe. L'étude multicentrique de validation montre que METAgglut1 a une spécificité proche de 100 % et une sensibilité de 80 %.

Metafora Biosystems – www.metafora-biosystems.com



clinisys

**DONNEZ UNE AUTRE
DIMENSION À VOS
DIAGNOSTICS**

Pensé et créé par un pathologiste

Clinisys
DaVinci

Softway Medical nomme Guillaume Pascal pour accélérer sa croissance

Le groupe Softway Medical, spécialisé dans les solutions e-santé, a nommé Guillaume Pascal au poste de Directeur Général du Groupe, dans le cadre d'une stratégie d'expansion internationale ambitieuse.

Rattaché à Patrice Taisson, Président du groupe, Guillaume Pascal va poursuivre la transformation du groupe pour accélérer sa croissance.

« Guillaume est un professionnel du secteur de la technologie, doté d'un leadership et d'une vision stratégique capable d'emmener les équipes vers de nouveaux horizons. Il est animé par la même passion et le même esprit de pragmatisme et d'humilité que les fondateurs du Groupe Softway Medical. Son expérience et ses compétences sont des atouts précieux pour accompagner l'entreprise dans une nouvelle phase de développement », a déclaré Patrice Taisson.

Son expertise doit permettre d'accompagner le groupe dans une nouvelle étape de sa croissance tant géographique que stratégique, vers la médecine préventive et prédictive, la médecine à domicile, le lien médecine de Ville/hôpital, la gestion de la data ou l'intelligence artificielle.

« Depuis mon arrivée, je prends chaque jour un peu plus la mesure de la passion pour le monde de la santé et de l'esprit de conquête qui animent les équipes du groupe. Les fondamentaux sont bons, les collaborateurs investis, la croissance forte et pérenne, l'innovation quotidienne et les perspectives foisonnantes. C'est une grande chance de rejoindre une telle équipe et un tel projet dans une industrie si noble et inspirante », a ajouté Guillaume Pascal.

Guillaume Pascal est un professionnel accompli du secteur de la technologie, des solutions et de la transformation digitale



Patrice Taisson, Président

Guillaume Pascal, Directeur Général

dans l'univers B2B. De nationalité française, il cumule 30 ans d'expérience dans des groupes internationaux tels qu'Esso, Gemplus/Gemalto et Ingenico/Worldline. Après un début de carrière centré sur le product management, le marketing et les ventes, il occupe depuis 10 ans des fonctions de Directeur Général de pays, de régions, puis de Business Unit d'envergure mondiale.

Softway Medical – www.softwaymedical.fr

Surge veut transformer la médecine de précision

Surge, société spécialisée dans l'interprétation du système immunitaire, veut ouvrir la voie à une nouvelle médecine de précision. Avec le lancement de PreCyte®, son produit phare pour la prédiction des risques post-opératoires, et l'inauguration de SurgeLab™, un laboratoire d'excellence dédié à la découverte de biomarqueurs immunitaires, l'entreprise parisienne ambitionne de transformer les parcours de soins, en optimisant la prise en charge des patients et en réduisant les durées d'hospitalisation.

La société vient de boucler un second tour de table de 7,5 millions d'euros, mené par Eurazeo avec la participation de Kima, Teampact et MH Innov', ainsi qu'avec le soutien des fonds historiques Boutique Venture, HCVC et 50 Partners Santé. La levée de fonds est complétée par des subventions de la BPI, notamment l'aide au développement deep tech et le programme d'investissement d'avenir dont Surge a été lauréate.

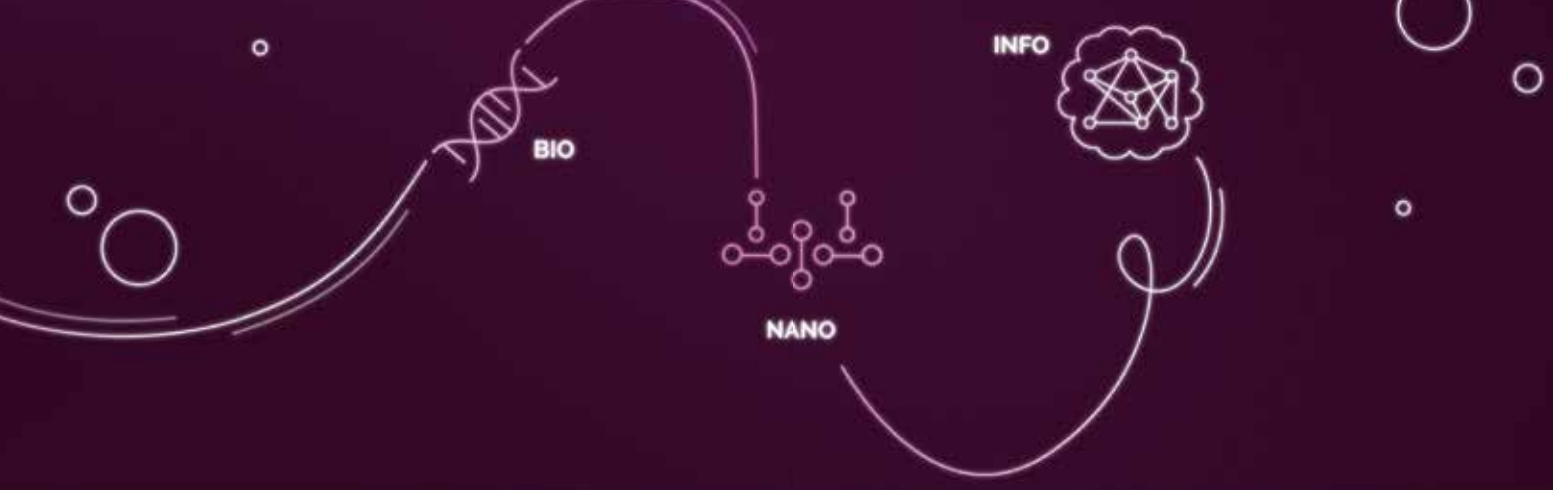
Ce second tour de financement, marqué par l'entrée d'investisseurs stratégiques, reflète l'accélération du développement de Surge et son début d'expansion commerciale. Ce financement permettra d'ouvrir SurgeLab™ et de finaliser l'industrialisation de PreCyte®. Il soutiendra également le perfectionnement de ses algorithmes d'intelligence artificielle (IA) de pointe.

Le lancement de PreCyte® constitue le premier jalon de la stratégie à long terme de Surge, qui vise à élaborer un écosystème complet d'outils pour la médecine de précision. Cette initiative est un pas décisif vers la personnalisation des soins pour les patients chirurgicaux.

Grâce à un partenariat avec plusieurs institutions de renom dont l'hôpital Foch et l'AP-HP, Surge a pu finaliser sa première étude clinique d'envergure qui a permis la validation de PreCyte®, son test prédictif des complications postopératoires, auprès de 283 patients pris en charge dans ces institutions pour une chirurgie majeure. Les premiers résultats démontrent une capacité prédictive jusqu'à trois fois supérieure aux solutions existantes.

Dans le prolongement de ses avancées cliniques, la brique technologique d'IA de Surge a également été le fruit de progrès substantiels. La publication d'un article dans *Nature Biotechnology* en janvier 2024 souligne les capacités de son algorithme breveté dénommé Stabl. Celui-ci traduit les données à très haute dimension en signatures cliniquement pertinentes, permettant ainsi une véritable médecine personnalisée.

Surge – www.surge.care



La solution DENDRIS : Diagnostic moléculaire syndromique Innovant

Triple combinaison gagnante



BIO

La technologie est basée sur une **PCR multiplex complexe** lue par une biopuce sur plateforme d'hybridation automatisée

Un revêtement nano chimique de **Dendrimères**, appliqué à une **puce à ADN**, augmente la densité des sondes



NANO



INFO

L'interprétation des résultats biologiques se fait grâce à un logiciel d'**analyse des profils** obtenus et comparés à une base de données de référence constituée par **Machine Learning (IA)**

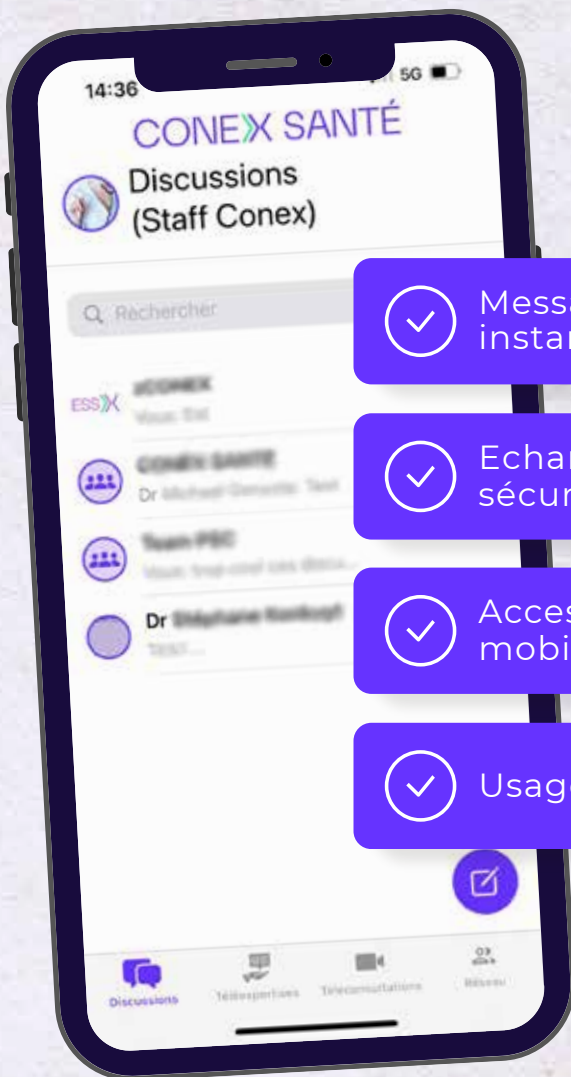
Les DendriskIT Infections Ostéo-Articulaires (OA) et Dermatophytes (DP) sont déjà disponibles et certifiés CE-IVD



CONEX SANTÉ

Améliorons la Coordination Pluriprofessionnelle de Santé

Biologistes, grâce au forfait d'animation, utilisez "Staff Conex" GRATUITEMENT pour discuter facilement avec vos confrères et consœurs au quotidien tout en préservant la sécurité des données de santé des patients.



Messagerie instantanée



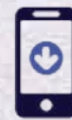
Echanges sécurisés



Accessible sur mobile et Web



Usage GRATUIT



TÉLÉCHARGEZ
L'APPLICATION MOBILE



Avec qui je peux discuter et qui peut m'écrire via Staff Conex ?



Les PS* que vous avez ajouté à "Mon réseau" ou qui sont membres d'une équipe ou d'une structure ajoutée à "Mon réseau".



Les PS* avec lesquels vous avez déjà échangé lors d'une téléexpertise ou d'une téléconsultation assistée.

STAFF CONEX, MESSAGERIE INSTANTANEE ET SECURISEE



QUE M'APPORTE STAFF CONEX ?

Staff Conex est une messagerie instantanée à visée médicale offrant une rapidité d'échange tout comme les messageries

instantanées classiques (WhatsApp, Messenger, etc.). Les messages échangés sont chiffrés et hébergés en France sur un serveur Hébergeur de Données de Santé (HDS), certifiant un haut niveau de sécurité. Il suffit de vous connecter à votre espace et d'aller dans l'onglet "discussions" dans le menu à gauche.

Utilisez Staff Conex pour :

- Initier des conversations instantanées sécurisées, correspondre et partager les documents avec d'autres professionnels de santé.
- Créer des équipes multidisciplinaires en associant des spécialistes de divers domaines médicaux.
- Discuter de sujets variés, allant au-delà des simples directives médicales, et préparer le terrain pour des Téléconsultations, des Téléconsultations assistées ou encore des Téléexpertises.
- Optimiser la coordination des parcours de soins de vos patients.

contact@conexsante.com
www.conexsante.com

La parole est donnée à nos 2 nouveaux affiliés sur leur intégration au réseau Les Biologistes Indépendants

XLABS est un laboratoire multisite (13 sites et bientôt 16) implanté sur 3 départements (49-Maine et Loire, 85-Vendée et 79-Deux-Sèvres), présent sur 2 régions de santé (Pays de la Loire et Nouvelle-Aquitaine) qui place son dynamisme au service des patients et des professionnels de santé. XLABS emploie 130 salariés.

BIPOLE c'est 16 sites situés dans le sud-ouest, 14 dans les Pyrénées-Atlantiques et 2 dans les Landes : un plateau technique à Orthez et un 2^{ème} plateau d'urgence à Mont-de-Marsan, une équipe de 125 collaborateurs.



Pourquoi avoir adhéré au réseau LBI ? XLABS :

« Pour rester Indépendants mais pas tout seul »
« C'est intégrer une communauté qui défend des valeurs communes ! »

Michel BENDAHAN

Défendre notre indépendance fait partie de notre ADN. Adhérer à LBI c'est intégrer au seul réseau d'indépendants en France, qui plus est, qui correspond à nos attentes et nos valeurs : Liberté, Humanité, Proximité.

Il était aussi essentiel pour nous d'intégrer un tel réseau afin de pouvoir accéder à la centrale d'achat LBI coopérative qui pèse de tout son poids auprès des fournisseurs tout en les respectant.

Tous ces éléments nous ont convaincus d'adhérer au réseau, le choix était pour nous évident.

BIPOLE :

« Cela nous permet de garder notre indépendance sans rester isolé »

Anne-Sophie Defebvin.

Avec nos 16 sites de laboratoires localisés essentiellement dans les Pyrénées-Atlantiques, nous étions les seuls indépendants de la région. Nous nous retrouvions un peu isolés par rapport à nos principaux concurrents, plus largement implantés.

Du fait de son maillage territorial, de son nombre d'affiliés et de son organisation, le réseau nous permet d'avoir une grande visibilité nationale.

Nous avons aussi besoin d'une nouvelle centrale d'achat

pérenne qui nous permettait d'optimiser notre organisation et générer des économies d'achat.

Le réseau LBI répond en tout point à ces critères.

Comment avez-vous entendu parler du réseau, ses services et bénéfices ? XLABS :

Faisant historiquement partie de ARMORIS Services, la centrale d'achat des Biologistes de Bretagne, le rapprochement avec LBI nous a paru une évidence. En effet, ces 2 réseaux partagent les mêmes valeurs fondatrices. C'est donc tout naturellement que nous nous sommes tournés vers LBI pour poursuivre notre aventure tout en gardant notre indépendance.

BIPOLE :

Dès la création de LBI, il y a 8 ans, nous avons eu des contacts avec eux. Nous avons pu aussi échanger avec des adhérents du réseau qui nous ont parlé des avantages et des inconvénients de l'affiliation. Il s'est avéré qu'à la suite de toutes ces discussions nous sommes arrivés à la conclusion qu'il n'y avait que des avantages. Cela nous a permis d'être accompagné et d'avoir une meilleure visibilité au niveau national grâce aux différents services qu'offre le réseau.

Qu'est ce qui dans l'offre LBI vous a séduit ? XLABS :

LBI nous a séduit pour 3 raisons :

- Premièrement, la confiance que nous avons dans l'équipe dirigeante : nous la connaissons depuis longtemps
- Deuxièmement, pour des motifs d'éthique professionnelle.

Nous privilégions toujours l'humain dans nos choix stratégiques. Le réseau LBI nous permet de mutualiser les achats, services et supports tout en laissant une place importante au biologiste.

- Troisièmement, pour une raison plus matérielle relevant du bon sens.

LBI nous apporte beaucoup de supports et de services. Il nous permet d'améliorer notre visibilité, nous aide au recrutement grâce à l'organisation de rencontres avec les Internes en biologie médicale. La centrale d'achat fonctionne sur un modèle coopératif ouvert et nous permet de bénéficier d'offres de qualité et négociées au niveau national.

« Seuls, nous n'aurions pas accès à tous ces services et nous ne serions pas capables de faire tout cela y compris pour des motifs économiques. »

« L'Union fait la Force »

BIOPOLE :

Nous avons un grand intérêt pour le partage avec nos confrères du réseau : pour connaître et avoir un œil extérieur sur les pratiques courantes des laboratoires indépendants ; pour échanger avec les structures affiliées organisées comme nous.

Les différents services mis à disposition au sein de LBI sont un réel plus pour notre vie de tous les jours. Cela nous aide à développer nos laboratoires, nous pouvons nous appuyer sur LBI pour nous apporter toute l'aide nécessaire.

Il va sans dire aussi que la Coopérative nous intéresse énormément, cela nous permet d'avoir une centrale d'achat solide pour nous accompagner.

« Ce qui nous a séduit c'est la possibilité d'avoir comme une sorte de « boîte à outils » en intégrant LBI. »

Quels services et supports vous intéressent particulièrement ?

XLABS :

LBI nous aide dans la conception d'outils de communication orientés vers les patients et les professionnels de santé, fortement apprécié. Il nous accompagne également dans l'organisation d'événements pour améliorer notre visibilité. C'est un gain de temps énorme car nous avons réellement tout un service de communication à notre disposition.

Dans le futur, nous ferons aussi appel au service « organisation » de LBI. L'intervention de Didier Hanriot, Directeur projets est une réelle plus-value pour nos projets de développement (construction de nouveaux plateaux techniques, etc...).

« Le service organisation de LBI apporte une structuration, une méthodologie, un gain de temps dans l'élaboration et la mise en œuvre. »

BIOPOLE :

Avoir la possibilité de nous tourner vers le service qualité LBI nous rassure dans le cas d'écart COFRAC compliqué à gérer. Nous avons aussi grâce à ce service des informations et formations RGPD qui nous sont bien utiles. La veille scientifique, réglementaire et normative faite par LBI nous permet



de gagner un temps précieux. Nous avons toutes les informations en temps réel sans avoir besoin de personnes dédiées qui seraient obligées constamment d'effectuer les recherches.

Le service communication aussi est un réel avantage pour nous, en nous aidant à améliorer notre visibilité.

« Nous voyons un énorme intérêt au service Qualité proposé par LBI »

Comment se passe votre affiliation ?

XLABS :

Nous avons bien été accompagnés lors de notre intégration par Jean-Jacques DUSSART, Directeur Développement et Innovation.

Les échanges régionaux et nationaux, le partage d'expérience et les liens avec nos confrères indépendants constituent pour nous, une réelle plus-value.

Dans ce contexte de grande instabilité conjoncturelle, la profession doit faire face à des défis sans précédent. Ensemble nous sommes plus forts, c'est incontestable.

« Nous sommes ravis d'avoir rejoint Les Biologistes Indépendants. »

BIOPOLE :

Nous sommes très satisfaits du fonctionnement du réseau LBI que ce soit concernant le Développement ou la Coopérative.

La communication externe plus importante nous apporte une visibilité et une notoriété nationale.

L'accueil et le bien-être patient ainsi que la qualité de service et la proximité sont notre priorité. Nous sommes indépendants et donc maîtres de notre entreprise, de notre outil de travail. Nous pouvons prendre nos propres décisions sans être dictés par des intérêts autres que la biologie.

« Nous sommes fiers de faire savoir autour de nous que nous sommes membres du réseau. »



• Contacts Les Biologistes Indépendants :

Jean-Jacques Dussart, Directeur Développement et Innovation

E-mail : jj.dussart@lesbiologistesindependants.fr

<https://lesbiologistesindependants.fr>

Amgen et l'IGR veulent prédire l'efficacité des anticorps conjugués

Réunir l'efficacité des chimiothérapies et la spécificité des anticorps, c'est le défi relevé depuis quelques années avec les anticorps conjugués (*antibody-drug conjugates/ADC*) qui commencent à s'inscrire dans la prise en charge des patients, en transformant de façon majeure leur espérance de vie et leur qualité de vie. Cependant, une partie des patients ne répondront pas à ces traitements. Afin de comprendre pourquoi certains patients ne répondent pas aux traitements et pouvoir prédire l'efficacité et le risque de développement de résistances, Amgen vient de signer un accord de recherche d'un million d'euros avec Gustave Roussy pour étudier précisément les interactions de l'ADC avec la cellule tumorale. Objectifs : identifier des biomarqueurs pour mieux cibler les patients et affiner les doses optimales d'utilisation.

Les ADC, qui couplent des molécules de chimiothérapie à un anticorps, ouvrent une nouvelle ère dans les traitements anticancéreux avec des résultats impressionnants pour certains cancers.

Les recherches vont explorer d'une part les 3 étapes qui suivent la fixation de l'ADC à la cellule tumorale : l'endocytose, le transport des ADC par les endosomes jusqu'au lysosome, et enfin les éléments du lysosome intervenant dans le clivage des

ADC, séparant anticorps et chimiothérapie. D'autre part, les facteurs non spécifiques des tumeurs - endocytose par les cellules stromales ou les tissus sains - seront également étudiés car ils peuvent canaliser l'anticorps, atténuant ainsi son action sur les cellules cancéreuses.

« Pour mener ces investigations et identifier les déterminants et les composés qui peuvent contrer l'efficacité de ces traitements innovants, nos chercheurs travailleront sur des organoïdes créés à partir de culture 3D de cellules de patients, ce qui nous permettra d'être plus rapide et plus précis. C'est un projet enthousiasmant pour nos équipes », indique le Pr Fabrice André, directeur de la recherche de Gustave Roussy.

La caractérisation des éléments impliqués dans l'internalisation des ADC au sein de la cellule tumorale devrait permettre d'identifier des biomarqueurs, qui pourront être utilisés pour prédire l'efficacité du traitement chez les patients et sinon, pour pouvoir lui proposer un autre traitement sans perte de chance. Les résultats de ces recherches devraient également permettre d'affiner les doses optimales et les séquences à mettre en place pour une efficacité maximum.

- Amgen France – www.amgen.fr
- Gustave Roussy – www.gustaveroussy.fr

bioMérieux et Mérieux NutriSciences lancent un nouveau modèle de collaboration

bioMérieux, acteur mondial du DIV, et Mérieux NutriSciences, leader mondial de la qualité, de la sécurité et de la durabilité des aliments ont initié un nouveau modèle de collaboration baptisé « Trusted Third Party ». Ce modèle, basé sur l'exploitation de données, a été conçu avec un groupe de partenaires de l'industrie agroalimentaire mondiale, pour créer les conditions d'une collaboration de confiance au sein de l'industrie agroalimentaire et mieux anticiper les risques de sécurité alimentaire.

En effet, malgré des efforts importants, l'industrie agroalimentaire connaît de nombreux problèmes de sécurité et de qualité générant des menaces pour la santé publique, des rappels de produits et des conséquences opérationnelles. Il convient donc d'améliorer les systèmes actuels, fondés principalement sur l'audit, la certification et les tests. bioMérieux et Mérieux NutriSciences explorent une nouvelle piste : agir conjointement en tant que « tiers de confiance » (Trusted Third Party).

Sur la base de besoins opérationnels clairement identifiés par l'ensemble des partenaires agroalimentaires, les données des parties prenantes sont agrégées en toute confidentialité et sécurité, puis elles sont combinées avec d'autres données publiques dignes d'intérêt (cours des matières premières, événements liés à la sécurité des aliments, données météorologiques, etc.). Ces informations consolidées anonymisées peuvent ainsi accompagner la prise de décisions critiques pour l'entreprise. Dans le même temps, il s'agit de renforcer les programmes de

gestion des risques et l'intégrité de la chaîne d'approvisionnement des partenaires pour la sécurité alimentaire, et de favoriser la compétitivité entre les acteurs de l'industrie dans le but de réhausser les standards de qualité et de sécurité.

Bien que la gestion des risques liés aux fournisseurs soit une priorité initiale, le modèle « Trusted Third Party » pourra être étendu à de nombreuses applications additionnelles dans le futur.

Barry Callebaut, Danone, Mars, Mondelēz International, Nestlé et PepsiCo, impliqués dès l'exploration du modèle puis dans sa conception ces deux dernières années. Chaque entreprise a partagé des jeux de données pour établir la preuve de concept et évaluer l'intérêt potentiel du modèle, aidé à identifier les questions opérationnelles centrales et les problèmes de sécurité alimentaire, et contribué à la conception de la plateforme. Chaque partenaire soutient aujourd'hui le développement et l'expansion du modèle.

bioMérieux et Mérieux NutriSciences sont désormais prêts à accueillir de nouveaux partenaires avec l'ambition d'améliorer de manière continue ce modèle « Trusted Third Party » dans les prochains mois, afin de créer davantage de valeur pour l'industrie agroalimentaire et d'améliorer la sécurité des consommateurs.

- bioMérieux – www.biomerieux.com
- Mérieux NutriSciences – www.merieuxnutrisciences.com

Au sein du réseau Les Biologistes Indépendants, nos biologistes peuvent avoir différentes missions

Superviseur pré-analytique, analytique et/ou post-analytique

Biologiste du CLIN en établissements de soins

Responsable de plateau technique polyvalent

Validation et dialogue clinico-biologique

Expert (bactério, hémato, AMP, auto-immunité...)

Responsable formation des internes

Responsables ressources humaines

Responsable communication

Responsable logistique

Dirigeant d'entreprise

Responsable de site

Animateur de CPTS

Auditeur qualité

Informatique



Crédits photos : Anthony Wacajone

Nous recrutons !



lesbiologistesindependants.fr

Notre indépendance
fait toute la différence



Communiqué

ELA International alerte sur l'importance du dépistage des leucodystrophies à la naissance

Diagnostiquée trop tard, Alice a perdu en moins d'un mois la parole, la mobilité... Suite à ce cataclysme, sa petite sœur Coline a pu être dépistée très tôt, avant même les premiers symptômes de la maladie. C'est ce qui a tout changé pour elle. Coline a pu être sauvée grâce à un traitement innovant.

Cette histoire est identique pour Mathieu avec sa petite sœur Eléonore, pour Nathanaël et son petit frère Augustin, et pour beaucoup d'autres... Cela dure depuis plusieurs années et pourrait se répéter encore longtemps si on ne dit pas STOP ! Comme si ce sacrifice des aînés était inévitable.

Pourtant tous ces enfants auraient pu être sauvés car un traitement efficace existe à condition qu'il soit administré très tôt, avant même l'apparition des premiers symptômes. Et cela est possible à condition de mettre en place un dépistage à la naissance de tous les bébés. Certains états étrangers l'ont déjà mis en place. Il permet d'identifier les enfants à risques de développer la leucodystrophie et de les suivre. Le coût du test est dérisoire (moins de 1 euro/test) au regard de la gravité de la maladie et des répercussions énormes sur l'ensemble de la famille. Dans son avis référencé de janvier 2024, le comité d'éthique d'ELA International composé d'experts de tous horizons se dit très favorable au dépistage néonatal des leucodystrophies qui peuvent bénéficier d'un traitement.

Il nous reste à convaincre les autorités de santé du bien fondé de notre revendication. Inutile de vous dire que les familles d'ELA International sont déterminées à obtenir la généralisation du dépistage des leucodystrophies, et que cesse enfin l'insupportable fatalité du 1^{er} enfant qui sauve le 2^e. Partager c'est déjà Aider. Merci pour votre soutien.

À propos d'ELA

Fondée en 1992 par Guy Alba, présidée par Crystelle Cottart, l'Association Européenne contre les Leucodystrophies (ELA) regroupe des familles qui se mobilisent pour vaincre ces maladies génétiques qui détruisent la myéline (la gaine des nerfs) du système nerveux. Chaque semaine en France, 3 à 6 enfants naissent atteints de ces pathologies qui entraînent progressivement la perte de toutes les fonctions sensorielles, motrices... et vitales. L'Association, reconnue d'utilité publique depuis 1996, est parrainée depuis 23 ans par Zinédine Zidane. Depuis sa création, grâce aux dons, ELA a permis de soutenir l'accompagnement des familles à hauteur de 16,7 millions d'euros et de financer 571 programmes de recherche pour un montant de 48,8 millions d'euros. À ce titre, ELA est l'un des principaux financeurs de la recherche médicale sur les leucodystrophies.

Association ELA contre les leucodystrophies
<https://ela-asso.com>

Visez l'excellence ! Le tube de prélèvement S-Monovette®, la nouvelle référence du prélèvement sanguin



Le tube de prélèvement sanguin qui s'adapte à toutes les situations.



40 % d'émissions de CO₂e en moins à chaque prélèvement*
 32 % de matériel en moins utilisé*



Pre Analytical Workflow
 Synergie des solutions SARSTEDT pour une optimisation des flux



Pour la sécurité et le confort des patients



Un échantillon, un résultat : minimisez le risque de devoir recommencer un prélèvement sanguin



Pour une gestion optimale du capital sanguin des patients. Une large gamme de volumes notamment volumes réduits ou pédiatriques sont disponibles.



Prise en charge des patients optimale

Le tube S-Monovette® adapté à chaque application. De nombreuses préparations sont disponibles pour satisfaire chaque spécificités analytiques

**White paper S-Monovette® The sustainable blood collection system versus vacuum systems* disponible sur demande

SARSTEDT

Sarstedt S.A.R.L. · Route de Gray · Z.I. des Plantes · 70150 Marnay · Tel : +33 384 31 95 95 · info.fr@sarstedt.com · www.sarstedt.com

+ 5700
laboratoires
accompagnés
dans le monde

NOUVELLE SUITE LOGICIELLE CONVERGÉE DEDALUS InVitro

Alors que 70% des décisions médicales dépendent des résultats d'examens de laboratoires, Dedalus lance sa suite InVitro, globale et intégrée. Regroupant les systèmes d'information du Diagnostic InVitro, la suite intègre les technologies numériques les plus récentes pour une gestion complète du workflow : **archivage, middleware, hub d'interopérabilité, portails de résultats, business intelligence et management de la qualité**, en respectant les exigences du Ségur.



Une suite SaaS
dernière génération



Intelligence
Artificielle



Automatisation
des processus métiers



Installation Mono-site
ou Multi-site

BIO MED
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR
DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

Assistez à des démonstrations
du 23 au 24 mai 2024.
Rendez-vous sur notre **stand n°24 !**



La carte interactive des annonces des professionnels de santé

MapClinic est la première carte interactive en ligne dédiée aux annonces d'emplois dans le domaine de la santé, et souhaite s'imposer comme l'outil incontournable pour les professionnels de santé à la recherche de nouvelles opportunités, qu'elles soient salariées ou libérales. Créée par le Dr Tommy Gross, médecin anesthésiste-réanimateur et entrepreneur passionné, elle propose une solution novatrice et gratuite pour la recherche et la diffusion d'annonces dans le domaine de la santé.

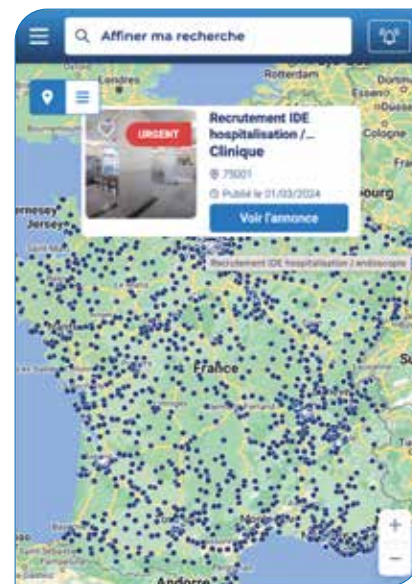
Conçue pour simplifier la vie des professionnels de santé, la plateforme permet aux utilisateurs de visualiser immédiatement sur une carte interactive l'ensemble des opportunités et de publier gratuitement autant d'annonces qu'ils le souhaitent, que ce soit pour des emplois en CDI, CDD, vacation, remplacements, installations libérales, ou pour la location ou l'achat de locaux médicaux.

« MapClinic est bien plus qu'une simple plateforme d'annonces. C'est un véritable outil d'accompagnement pour les professionnels de santé, permettant de faire le lien entre le libéral et le sala-

rié, la ville et la campagne, et luttant contre les déserts médicaux », déclare le Dr Tommy Gross.

Cette plateforme permet aux professionnels de santé de diffuser eux-mêmes leurs annonces gratuitement, tout en ayant accès à une multitude d'opportunités de carrière, qu'il s'agisse d'explorer de nouvelles options d'exercice, de trouver le cabinet idéal ou de recruter des professionnels de santé.

MapClinic
www.mapclinic.com



Communiqué commun : Académie nationale de Médecine (ANM)/Académie nationale de Pharmacie (ANP)/Association des professeurs de Biologie et Géologie (APBG)

Alertes sur l'orientation des bachelier(e)s vers les études en pharmacie et médecine : Il est encore temps de réagir

Il est à déplorer, depuis plusieurs années, une baisse régulière du nombre de bachelier(e)s souhaitant s'orienter vers des études scientifiques, notamment les formations en santé et plus précisément la pharmacie. La mise en place de la réforme de l'entrée dans les études de santé, et celle, contemporaine, de l'enseignement scientifique au lycée, ont aggravé la situation : plus de 1100 places ont été vacantes en deuxième année de pharmacie en 2022 et 500 en 2023, accentuant la prévision de « déserts pharmaceutiques » dans la prochaine décennie. Il est également primordial de sauvegarder l'industrie pharmaceutique nationale, domaine stratégique pour la France et l'Europe. L'une des causes de la désaffection des bachelier(e)s pour ces métiers est le constat de plus en plus flagrant de lacunes de connaissances dans les matières scientifiques en général avant le baccalauréat et notamment celles en lien avec la santé. Il existe également un déficit évident d'informations adaptées en vue de l'orientation des élèves tant au collège qu'au lycée. Concernant la médecine, le « concours » d'entrée très sélectif conduit au problème majeur du nombre de jeunes partant faire leurs études à l'étranger. Face à ces défis pour le système de santé national, les enseignants, et plus spécialement les enseignants de SVT (Sciences de la vie et de la Terre) ont un rôle majeur à jouer au sein du système éducatif. C'est la seule discipline scientifique qui intègre et qui doit expliquer par ses savoir-faire, ses méthodes et ses savoirs, la complexité des relations entre l'Homme et son environnement dans un objectif affiché et indispensable d'une prévention en santé de l'environnement et de l'humain. La physique, la chimie, mais aussi la biochimie dispensée par les professeurs de SVT, complètent cette formation en particulier pour la pharmacie et les soins médicaux.

Paradoxalement, il existe un appauvrissement systémique de l'enseignement des sciences en général et des SVT en particulier dans ce qu'elles ont d'expérimental depuis la réforme du collège en 2015, puis celle du lycée en 2019, aux antipodes des besoins dans les domaines précités et des enjeux pour l'avenir

de la France. Un élève ne recevra jusqu'en fin de seconde qu'en moyenne 1h30 de SVT par semaine soit au total 270 heures.

Une autre des causes de la désaffection des lycéens pour la filière santé, résulte de la réforme du baccalauréat en 2019, qui a fait disparaître les séries S, qui constituaient le principal vivier des étudiants des filières médecine et pharmacie. En classe de première les élèves doivent choisir 3 spécialités privilégiées de 6 h sur une offre large (12) et n'en conservent que 2 en terminale. Pour certains jeunes sans information, ceci entraîne un désengagement pour les spécialités scientifiques car les combinaisons apparaissent quelquefois peu logiques pour suivre les filières scientifiques de santé, ce dont les lycéens s'aperçoivent au moment de leur choix d'orientation dans l'enseignement supérieur.

Les pouvoirs publics ont affiché leur volonté « d'accroître le niveau des élèves sur les savoirs fondamentaux. » Il est essentiel d'intégrer parmi ces savoirs fondamentaux les dimensions « santé » et inclure ainsi, en plus des mathématiques et du français, les connaissances du corps humain et la prévention des multiples risques sanitaires. En découlent les métiers qui y sont rattachés.

Face à ces constats

- une réflexion approfondie est indispensable, animée par les ministères concernés (éducation nationale, enseignement supérieur et de la santé) pour revaloriser la place de l'enseignement des sciences, de la biologie humaine et de la santé au collège et au lycée, avec en particulier le renforcement des enseignements dirigés et des travaux pratiques.
- il est indispensable et urgent de mieux informer les jeunes au moins dès la première sur la diversité des métiers de la santé et leurs valeurs grâce au concours des professionnels de la santé, de la recherche et de l'orientation, afin d'expliquer les différents parcours possibles.

Académie nationale de Médecine – www.academie-medicine.fr



Lutter contre l'antibiorésistance grâce au diagnostic



Plus d'informations sur notre site internet
www.sysmex.fr/pa100

Focus sur les avancées récentes en vaccins contre le cancer

Pour la 9^e édition des « Jeudi du PSCC », le Paris Saclay Cancer Cluster a réuni des experts du monde académique, industriel et de l'investissement en santé autour de la thématique des vaccins contre le cancer et les récentes avancées sur leur développement pour apporter de nouvelles solutions thérapeutiques pour les patients. Sont ici résumées les présentations des 2 intervenants axés sur l'aspect scientifique des vaccins.

Les vaccins thérapeutiques anticancer : les challenges actuels – par Olivier Lantz, Institut Curie



Olivier Lantz, responsable du laboratoire d'immunologie clinique à l'Institut Curie, a présenté cette approche de traitement des cancers par la vaccination thérapeutique qui permet d'éduquer le système immunitaire d'un patient atteint d'un cancer contre les antigènes spécifiques de la tumeur.

L'objectif d'un vaccin thérapeutique contre le cancer est d'obtenir une réponse immunitaire cellulaire (lymphocytes T) capable de détruire les cellules tumorales tout en préservant les tissus sains. A cet effet, il est nécessaire d'avoir des cibles spécifiques de la tumeur, de bonnes méthodes d'immunisation et une association avec des immuno-modulateurs. On retrouve deux grandes catégories de vaccins thérapeutiques anti-cancer, les vaccins génériques (dit « off the shelf » ou « en rayon »)

pour un type tumoral donné et les vaccins personnalisés adaptés à chaque patient. La réponse induite doit être bien tolérée et induire une forte stimulation antigénique conduisant à une réponse cellulaire des lymphocytes CD4 et CD8 mais pas de lymphocytes T régulateurs. Ces vaccins peuvent être utilisés en combinaison avec des immunothérapies et/ou thérapies conventionnelles/ciblées, tels que les inhibiteurs de point de contrôle (anti-PD1 ou anti-PDL1 par exemple).

Les vaccins thérapeutiques doivent stimuler une réponse immunitaire contre des cibles exclusivement tumorales (néo-antigènes), liées à des mutations passagères ou au processus oncogénique lui-même. Le vaccin personnalisé, qui est compliqué et coûteux à fabriquer, cible à façon les néo-antigènes tumoraux spécifiques de chaque individu. Les vaccins « off the shelf » ciblent des antigènes communs à un groupe de patients présentant des tumeurs ayant une oncogénèse commune. Ceci permet de préparer des lots de vaccins exprimant des combinaisons de néo-antigènes adaptées à un groupe de patients. Il est nécessaire de valider correctement les listes de ces néo-antigènes, mais la méthode étant universelle, les coûts peuvent être partagés entre les patients.

Les modèles précliniques sont importants pour démontrer l'efficacité de l'approche vaccinale en cancer dans son principe dans des modèles syngéniques. La valeur prédictive de ces modèles reste tout de même faible, notamment sur la validation des cibles, l'immunogénicité, les adjuvants, l'optimisation des schémas d'administration et la sécurité. Le choix des patients pour les phases initiales de développement est crucial : il est nécessaire de s'orienter vers des tumeurs connues pour exprimer des néo-antigènes chez des patients ayant une maladie à un stade pas trop avancé et aucune alternative de traitement. A l'Institut Curie, un essai clinique est en cours avec le vaccin personnalisé de Transgène (TG4050) dans le cancer tête et cou. Les patients traités sont en phase d'observation, et n'ont pour le moment pas présenté de rechute de leur cancer, en comparaison aux patients n'ayant pas reçu le vaccin pour lesquels des récurrences ont été documentées. Lors de la caractérisation de la réponse immunitaire après vaccination, il a été mis en évidence une activation de la réponse cellulaire CD8 aux antigènes du vaccin. D'autres essais sont en cours dans des indications comme le mélanome de l'œil pour lequel un essai est en préparation avancée alors que des antigènes du domaine public ont été mis en évidence dans le sarcome d'Ewing.

Pour chacun des développements de nouveau vaccin thérapeutique, les enjeux sont multiples. Tout d'abord, il part d'une découverte académique qui fait face à des difficultés de financement, criblage des antigènes à faible débit, puis la nécessité de rapidement identifier un partenaire industriel pour développer une plateforme de vaccination dont le coût de développement sera abordable. Les freins réglementaires sont importants, notamment avec le choix et la validation des modèles précliniques avant le passage en essai clinique. Le coût de l'essai clinique académique dans le mélanome de l'œil est estimé à 2,5 millions d'euros pour 45 patients traités sur 4 ans, sans tenir compte de tous les frais liés à la production du vaccin.



hycor™

Improving Lives

Améliorer la qualité de vie des patients grâce à notre nouvelle technologie permettant un diagnostic plus précis des tests d'allergie



Le plus faible volume d'échantillon par test



Tests réalisés sur microparticules



Élimination des interférences




Productivité du laboratoire




Prélever
MOINS
d'échantillon
pour PLUS
de bénéfices



 **Noveos^{flex}** La nouvelle référence en matière de dosage d'IgE de routine qui limite l'impact des interférences avec une *flexibilité* optimale.

Identifiez vos véritables déclencheurs d'allergie avec seulement **4 µL d'échantillon par allergène avec le NOVEOS flex.**

 @hycor france
fr.hycorbiomedical.com

Pour plus d'informations, contactez-nous par mail:
xjentet@hycorbiomedical.com

Focus sur les avancées récentes en vaccins contre le cancer (partie 2)

Développement clinique du vaccin OSE2101 (Tedopi®) pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avec une résistance secondaire aux inhibiteurs de points de contrôles (Immune Checkpoint Blockers – ICB)
par Silvia Comis, OSE Immunotherapeutics



OSE Immunotherapeutics, société de biotechnologie créée en 2012, possède un portefeuille de projets en clinique pour des thérapies princeps en immuno-oncologie et immuno-inflammation. Certains développements sont conduits par la société elle-même, comme pour le Tedopi®, un vaccin avec des néo-épitopes en cours d'investigation de phase 3 pour le CPNPC en 2^e ligne de traitement, alors que d'autres développements sont réalisés en partenariat avec des groupes pharmaceutiques (par exemple, Boehringer Ingelheim). Le vaccin thérapeutique Tedopi® a obtenu une désignation de médicament orphelin auprès de la FDA pour l'indication du CPNPC et ce vaccin possède une forte protection industrielle jusqu'en 2038 (USA, Europe, Asie).

Une analyse des études cliniques en cours sur le site « Clinical-Trials.gov » montre que de nombreux essais cliniques en vaccination thérapeutique sont en cours dans le cancer. Tedopi® est le plus avancé en clinique (phase 3). Pour le développer, les équipes de R&D avaient connaissance des limitations dans l'immunité afin d'adresser la spécificité des tumeurs. Ils ont conçu un vaccin contenant 9 néo-épitopes (un épitope = fragment d'un antigène présenté à la surface de la tumeur qui est reconnu par le système immunitaire) modifiés pour accroître leur immunogénicité, ainsi qu'un épitope en lien avec la réponse des cellules T CD4 universelle nécessaire pour une réponse T CD8 de qualité et durable. Les 9 néo-épitopes sont issus d'antigènes exprimés dans différents types de cancers avec une forte affinité pour les récepteurs HLA-A2, permettant ainsi une activation directe de cellules T spécifiques de la tumeur. Cette approche est différente des inhibiteurs de points de contrôle (ICB) qui eux permettent d'enlever le « frein »

limitant l'effet des lymphocytes T sur la tumeur.

Le développement préclinique a nécessité une adaptation du modèle murin, qui devait posséder le système HLA -A2 (humain). Dans ce modèle appliqué, les équipes de R&D ont mis en évidence l'induction d'une réponse antigénique spécifique des cellules T présentes dans les sécrétions pulmonaires et le poumon, avec un niveau de réponse similaire pour chaque néo-épitope. Ce profil de réponse immunitaire a été confirmé dans les études cliniques de phase 1 et de phase 2 conduites chez les patients. Cette activation des cellules T spécifiques corréle significativement avec une survie prometteuse dans une étude de phase 2 conduite sur 64 patients atteints de CPNPC et prétraités à la chimiothérapie. De plus, les études cliniques suivantes suggèrent que Tedopi® est un nouveau vaccin thérapeutique contre le cancer chez les patients avec des résistances secondaires ou acquises aux ICB.

En effet, l'étude de Phase 3 a été conduite chez des patients atteints du CPNPC après échec de la chimiothérapie et des ICB, avec un groupe traité au Tedopi® et un groupe traité avec un traitement de référence (docetaxel ou pemetrexed) au ratio 2:1. En février 2020, une première analyse de futilité sur les 103 premiers patients a permis de montrer que le critère principal a été atteint avec un taux de survie à 1 an de 46 % versus 36 % pour le groupe de référence.

Du fait de la pandémie de la Covid, le comité indépendant de l'essai a demandé d'arrêter prématurément le recrutement de l'étude clinique du fait d'un surrisque de mortalité. Compte-tenu de la population d'étude réduite (219 patients randomisés au lieu des 363 prévus), un nouveau plan d'analyse statistique a été soumis à la FDA avant la clôture de la base de données, avec une analyse principale proposée sur une population d'intérêt (118 patients) tenant compte des facteurs de stratification, en particulier les patients en 3^e ligne en échappement aux ICB (84% de la population) et d'un rationnel biologique en résistance secondaire aux ICB définie comme ayant eu précédemment un bénéfice clinique sous ICB pendant plus de 12 semaines (54 % de la population de l'essai). Les données analysées après levée de l'aveugle sur ce large sous-groupe correspondant à un facteur de stratification basé sur un rationnel clinique et biologique. Le plan d'analyse statistique a été revu en tenant compte de la population d'étude plus réduite (du fait de l'arrêt de recrutement pour cause de pandémie) et l'insertion de facteur de stratification. Il a ainsi été montré que Tedopi® améliore significativement la survie des patients HLA-A2 positifs atteints d'un CPNPC avec une résistance secondaire définie par les experts.

Ces résultats ont ainsi permis d'établir le plan d'un nouveau protocole d'étude clinique de phase 3 qui évaluera l'effet de Tedopi®, toujours chez des patients atteints d'un CPNPC, mais cette fois en 2^e ligne de traitement versus un traitement standard de chimiothérapie. Les patients seront en résistance secondaire aux ICB, c'est-à-dire ayant échappé à une première ligne de traitement par ICB combiné à une chimiothérapie à base de platine (ICB poursuivis seuls en maintenance pendant au moins 12 semaines). Cette étude, si les résultats du critère principal d'évaluation sur la survie sont positifs, permettra une demande d'enregistrement auprès des autorités réglementaires pour un accès au marché.

BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

23 & 24 mai Palais des congrès de Paris ■ Porte Maillot

PRÉSIDENTS

Dr Lionel Barrand & Dr Nicolas Germain

COMITÉ D'ORGANISATION

Dr Lionel Barrand, Dr Pierre Adrien Bihl, Dr Nicolas Germain,
Dr. Stéphanie Haim-Boukobza & Monica Rapp

— VOUS SOUHAITEZ-VOUS INSCRIRE AU CONGRÈS ? —



INSCRIPTION



PROGRAMME

Focus sur les avancées récentes en vaccins contre le cancer (partie 3)

D'autres essais cliniques sont également en cours avec Te-dopi®, dans le CPNPC en combinaison avec la chimiothérapie (docetaxel) ou l'immunothérapie (nivolumab), dans le cancer des ovaires en combinaison avec l'immunothérapie (pembrolizumab), et le cancer du pancréas en combinaison avec un traitement de référence (Folfiri).

Les vaccins thérapeutiques ouvrent des perspectives prometteuses pour le traitement des cancers à mauvais pronostics.

Olivier LANTZ, Institut Curie

Titulaire d'un doctorat en médecine et d'un doctorat de l'Université Paris XI. Il a été professeur de médecine associé à l'Université Paris-Sud avant de rejoindre l'Institut Curie en 2000. Depuis, il dirige le laboratoire d'immunologie clinique de l'hôpital de l'Institut Curie à Paris et un groupe de recherche en immunologie fondamentale au sein de ce centre de recherche.

Silvia COMIS, Ose Immunotherapeutics

Titulaire d'un doctorat en médecine. Elle a été directrice médicale senior chez IQVIA et responsable Europe des affaires médicales des produits précoces en oncologie chez Novartis. Plus récemment, elle a rejoint Ose Immunotherapeutics en tant que responsable du développement clinique et des affaires réglementaires.

A propos du Paris Saclay Cancer Cluster (PSCC)

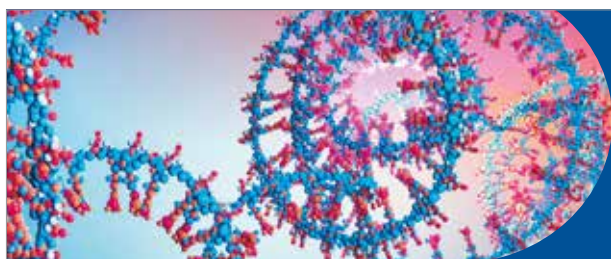
Fondé en février 2022 par Gustave-Roussy, Sanofi, l'Inserm, l'Institut Polytechnique de Paris et l'Université Paris-Saclay, le Paris Saclay Cancer Cluster est le premier lauréat de AMI Biocluster de France 2030. Rejoint par UNICANCER, l'Institut Curie, l'AP-HP et Medice, le biocluster rassemble à ce jour près de 100 start-ups, biotechs et groupes pharmaceutiques.

L'ambition du PSCC est d'accélérer l'innovation en oncologie et de faciliter le développement en France, de nouveaux traitements, dispositifs médicaux et diagnostics contre le cancer. Pour concrétiser cette vision, le biocluster dynamise les échanges entre les acteurs de l'écosystème réunis sur un site à haut potentiel et propice aux échanges, ancré à Villejuif autour de Gustave Roussy : le quartier Campus Grand Parc.

Pour favoriser l'émergence de nouvelles solutions pour les patients, le PSCC accompagne des porteurs de projets industriels prometteurs en leur facilitant l'accès aux meilleurs experts, à des services et à une offre scientifique renforcée : essais cliniques, data, échantillons, plateformes technologiques, infrastructures, laboratoires, formations...

Affirmant une envergure internationale, le PSCC ambitionne de hisser la France parmi les leaders mondiaux de la transformation de la science en valeur, pour les patients et la société dans son ensemble.

PSCC – www.parissaclaycancercluster.org



BD

Expert dans la stabilisation des biomarqueurs, de la recherche au diagnostic clinique

Un prélèvement d'échantillons de qualité est la première étape pour garantir des résultats analytiques fiables*

La gamme de produits BD Vacutainer® pour la conservation des cellules sanguines et des biomarqueurs est largement utilisée à travers le monde pour la recherche et pour des applications moléculaires, protéomiques, et cellulaires.



Les tubes BD Vacutainer® CPT™

en système clos fournissent un isolement en une étape des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) à partir du sang total dans un tube de prélèvement de sang primaire.



Les tubes PAXgene® RNA

permettent d'enregistrer des profils d'ARN précis en stabilisant l'ARN du prélèvement.



Les tubes PAXgene® ccDNA

en PET sans formaldéhyde permettent une stabilisation de l'ADN libre circulant dans le plasma et de l'ADN génomique dans la fraction de cellules nucléées.



(Liste de produits non exhaustive. Pour plus d'informations merci de contacter votre représentant commercial local).


* Balogh EP, Miller BT, Ball JR, eds. Board on Health Care Services, Institute of Medicine. *Improving diagnosis in health care*. Washington, DC: The National Academy of Sciences, The National Academies Press, 2015.
Vacutainer CPT™, tubes de préparation cellulaire avec citrate de sodium pour le prélèvement, le confinement et le transport d'échantillons de sang veineux humain et pour la séparation, le stockage et le transport de cellules mononucléées pour les tests diagnostiques in vitro. Dispositif médical de diagnostic in vitro de classe A stérile (IVDR 2017/746), CE 0123, Fabricant: Becton Dickinson and Company. Pour une bonne utilisation se référer à la notice d'utilisation. Edition septembre 2023. **Tube PAXgene®** pour ARN sanguin, destiné au prélèvement, à la conservation et au transport des échantillons sanguins ainsi qu'à la stabilisation de l'ARN intracellulaire. Dispositif médical de diagnostic in vitro de classe A stérile (IVDR 2017/746), CE 0123, Fabricant: PreAnalytix GmbH. Pour un bon usage se référer à la notice d'utilisation. Edition septembre 2023. **PAXgene®** Tube pour ADNc sanguin, destiné au prélèvement, à la conservation et au transport de sang total veineux humain et à la stabilisation de l'ADN libre circulant. Dispositif médical de diagnostic in vitro de classe A stérile (IVDR 2017/746), CE 0123, Fabricant: PreAnalytix GmbH. Pour une bonne utilisation se référer à la notice d'utilisation. Edition septembre 2023.

Engagés pour la santé de demain

BD - 11, rue Aristide Bergès - ZI des Illes - BP4 - 38801 Le Pont de Claix Cedex. Tél : 04 76 68 36 36
bd.com/fr



BD, le logo BD et toutes les autres marques sont la propriété de Becton, Dickinson and Company ou de ses filiales. © 2023 BD. Tous droits réservés. BD-102732. Ann-BI-Biomarq. AB+Com 09/23. Becton Dickinson France S.A.S. au capital de 64 719 915 € / RCS Grenoble B 056 501 711 / Siret 056 501 711 00115.



JIB

67^e ÉDITION

**JOURNÉES
DE L'INNOVATION
EN BIOLOGIE**

LA BIOLOGIE AU SERVICE
DU PROGRÈS MÉDICAL



07 - 08 NOVEMBRE 2024
PALAIS DES CONGRÈS DE PARIS

WWW.JIB-INNOVATION.COM

#JIB2024

SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MEDICAL



Retrouvez **Spectra Diagnostic** sur



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



Côté scientifique

DPC : « opiacés/opioïdes painkillers : aspects épidémiologiques, pharmacologiques, addictologiques, analytique et pratiques »

Autres thèmes abordés : Toxicologie Judiciaire et Hospitalière

Journée jointe au ccCTA : Métabolomique, Nouveaux Produits de Synthèses (NPS), Adultération-Contamination

Réunion annuelle de la CNBAE

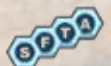
Réunion des JS de la SFTA

Nombreux workshops



Côté social

Apéritif local offert par la Mairie
Soirée Bourguignonne à la Cité de gastronomie
Soirée réseautage des JS
Soirée de Gala au Château de Marsannay



12^e COLLOQUE

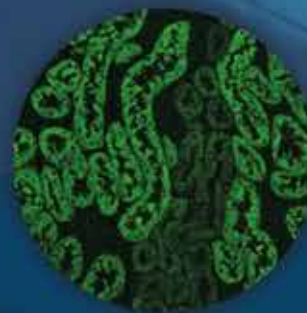
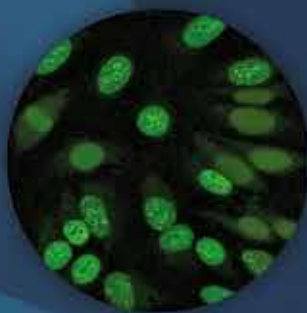
**Geai**



Actualités
AUTOANTICORPS

6 & 7 juin 2024

INSTITUT PASTEUR de Paris - Auditorium

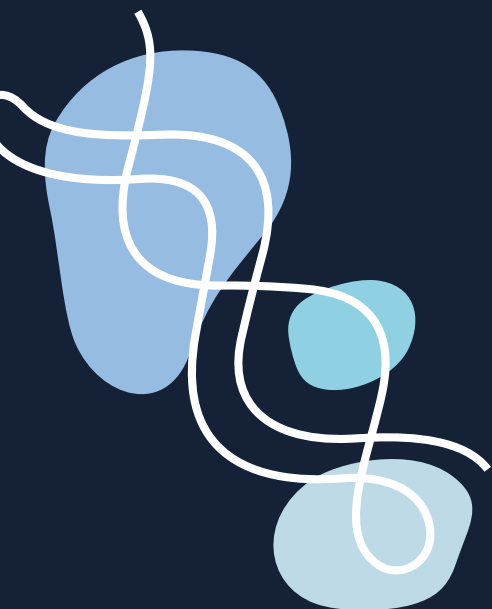
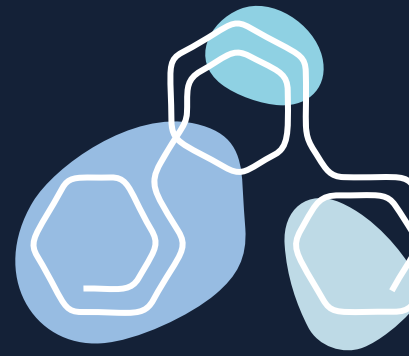


www.alphavisa.com/geai/2024 - geai@alphavisa.com

JFBM

7^e JOURNÉES FRANCOPHONES
DE BIOLOGIE MÉDICALE

9 – 11 octobre 2024
Centre des Congrès de l'Aube
Troyes La Champagne



INSCRIPTION SUR
www.jfbm.fr



SYNOPTIQUE DU MERCREDI 9 OCTOBRE

9H - 10H30	Assemblée Générale du SNBH		
10H30 - 11H	Accueil - Pause-Café au cœur de l'Espace Partenaires		
11H - 13H	Conférence inaugurale <i>L'intelligence artificielle (IA)</i> <i>De son impact dans notre société à celui en médecine...</i> <i>Faut-il en avoir peur?</i>		
13H - 14H15	Déjeuner au cœur de l'Espace Partenaires		
14H15 - 15H	La prolactine: une demoiselle au goût du jour	Diagnostic des LMMC - Recommandations OMS 2022 et place de la cytométrie en flux	Actualités diagnostiques et épidémiologiques des Infections Fongiques Invasives (Hors Mucormycoses)
15H - 15H45	Prise en charge des intoxications au protoxyde d'azote	Actualité sur les anticoagulants circulants de type lupiques	Les Mucormycoses, de redoutables pathogènes!
15H45 - 16H15	Pause-Café au cœur de l'Espace Partenaires		
16H15 - 16H45	Communications parrainées au cœur de l'Espace Partenaires		
16H45 - 17H30	Stratégie territoriale en biologie médicale de la théorie à la pratique. L'exemple du GCS SHAB	Situation conflictuelle au laboratoire: Comment la gérer? De la conciliation à la médiation, à une décision disciplinaire?	Actualités NABM et pertinence des actes

SYNOPTIQUE DU JEUDI 10 OCTOBRE

9H - 9H45	Sources d'erreurs au Laboratoire': Objectifs et premiers projets	Impact des nouveaux traitements anti-hémophiliques sur les tests d'hémostase	L'examen parasitologique des selles (EPS) sans microscope? Débat contradictoire
10H - 10H30	Communications parrainées au cœur de l'Espace Partenaires		
10H30 - 11H	Pause-Café au cœur de l'Espace Partenaires		
11H - 11H45	Actualités sur la troponine	Pièges en hémostase	Antibiogramme pour les nuls
11H45 - 12H30	Intelligence artificielle et biologie médicale	Interprétation des génotypes RHD foétaux	La réforme du troisième cycle (R3C = internat en biologie médicale)
12H30 - 14H	Déjeuner au cœur de l'Espace Partenaires		
14H - 14H30	Communications parrainées au cœur de l'Espace Partenaires		
14H30 - 15H15	Biologie du sport	Anatomie d'une chute... de plaquettes	Actualités diagnostiques et épidémiologiques de l'hépatite E
15H30 - 16H	Communications parrainées au cœur de l'Espace Partenaires		
16H - 16H30	Pause-Café au cœur de l'Espace Partenaires		
16H30 - 17H15	Biothérapie	Diagnostic biologique de la TIH	Épidémiologie des encéphalites virales
17H15 - 18H	Le SEGUR du numérique	Télémédecine et biologie médicale	Éthique et secret professionnel en biologie médicale

SYNOPTIQUE DU VENDREDI 11 OCTOBRE

9H - 9H45	Actualités sur le complément	Innovations dans les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) et les syndromes lymphoprolifératifs	Maladie de Lyme
10H - 10H30	Pause-Café au cœur de l'Espace Partenaires		
10H30 - 11H30	Les nouvelles drogues de synthèse en 2024	Décarbonons notre biologie médicale	Helicobacter pylori
11H30 - 12H	Conférence de clôture <i>OneHealth</i> <i>Santé humaine, santé du vivant, santé de notre planète, médiatisation et réalité...</i>		
12H - 13H	Présentation et Prix posters / Challenge 180 secondes		
13H - 14H30	Déjeuner au cœur de l'Espace Partenaires		

DATE	EVÈNEMENTS	LIEU	FORMAT	SITE WEB
2024				
21-23 mai	SANTEXPO	PARIS	Présentiel	https://www.santexpo.com/salon-santexpo/
23-24 mai	Biomed J	PARIS	présentiel	www.congres-biomedj.fr
4-7 juin	32^e Congrès annuel SFTA	DIJON	Présentiel	www.sfta.org/pages/view/agenda
5-7 juin	Congrès Urgences 2024	PARIS	présentiel	https://urgences-lecongres.org/
6-7 juin	12^e Colloque de GEAI	PARIS	présentiel	https://www.alphavisa.com/geai/2024/index.php
12-13 septembre	Journées Pédagogiques et Scientifiques de l'Association des Enseignants en Biochimie et Biologie Moléculaire (AE2BM)	BORDEAUX	présentiel	http://ae2bm.org
3-4 octobre	14^e CNRC	NANCY	présentiel	https://www.congres-reseaux-cancerologie.fr/
9-11 octobre	7^{es} Journées Francophones de Biologie Médicale - JFBM	TROYES	présentiel	https://jfbm.fr/index.php
9-11 octobre	Les Journées AFIB 2024	STRASBOURG	présentiel	https://afib.asso.fr/details/evenement/les-journees-afib-2024
7-8 novembre	67^{es} Journées Internationales de Biologie (JIB)	PARIS	présentiel	https://jib-innovation.com/fr_FR/
11-14 novembre	MEDICA 2024	DÜSSELDORF	présentiel	www.medica-tradefair.com/fr/
22-24 novembre	Carrefour Pathologie	PARIS	présentiel	https://carrefour-pathologie.org/
27-29 novembre	XV^e JCongrès National de la Société Française de Vigilance et de Thérapeutique Transfusionnelle	DIJON	présentiel	www.sfvtt.org
16-17 décembre	44^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse - RICAI	PARIS	présentiel	www.ricai.fr/
2025				
11-14 mars	CIM 2025	LYON	présentiel	https://www.cim-metrology.org/en/press
25-27 mars	Forum Labo	PARIS	présentiel	https://www.forumlabo.com/paris/fr-fr.html

SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MEDICAL



Abonnez-vous gratuitement !

1 an = 6 numéros



Nom : Prénom :
Société : Fonction :
Adresse :
Code Postal : [] [] [] [] [] [] Ville :
Tél. : E-mail (**indispensable**) :

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

Date :
Signature :

Georges EL HADDAD¹, Ahmed Aziz AMRI¹, Arsia AMIR-ASLANI²

Pour les Nano-caps américains, communiquer rime avec grande volatilité

¹ Etudiant en Mastère Spécialisé « Management des entreprises de biotechnologie et pharmaceutiques », Grenoble Ecole de Management

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

Dans le contexte d'incertitude boursière post-Covid, les firmes de biotechnologie doivent identifier et communiquer sur leurs atouts stratégiques. Mi-avril, plusieurs entreprises américaines appartenant à la catégorie des nano-Caps (Capitalisation Boursière < 100 M\$) ont communiqué sur des thématiques aussi diverses que l'obtention d'un brevet, une augmentation de capital ou encore sur l'état d'avancement de leur portefeuille de produits. Les valorisations des actions de sociétés à faible capitalisation sont nettement inférieures à celles des valeurs de société à grande capitalisation. Ainsi, leurs actifs sont caractérisés par plus de risques sur le marché et de surcroît par une très grande volatilité du cours d'action suite à l'annonce d'un évènement. Les actions de la société NKGen Biotech, Inc. ont clôturé en hausse de 28 % à la suite de l'annonce des résultats positifs de la thérapie cellulaire NK dans les maladies neurodégénératives. La société a présenté des données cliniques d'innocuité et d'efficacité de l'essai clinique de phase 1 de SNK01 pour la maladie de Parkinson.

Quant à Hepion Pharmaceuticals, Inc., elle semble vivre un scénario à la Genfit. En effet, la société a annoncé le 19 avril

qu'elle avait commencé à réduire progressivement les activités de son essai ASCEND-NASH, tout en continuant d'explorer d'autres alternatives stratégiques. Suite à cette annonce, les autorités boursières ont suspendu toute transaction boursière concernant ses actions.

Par ailleurs, le cours de bourse de Kineta, Inc. a grimpé de 7 % suite à l'annonce par l'entreprise le 16 avril de l'obtention d'un brevet américain intitulé « Composés améliorant l'activité du protéasome (y compris les méthodes de traitement du cancer ou des tumeurs) ».

De même, Bio-Path Holdings, Inc. a également annoncé l'obtention de brevets récemment délivrés au Mexique, en Australie et au Japon. L'entreprise a également annoncé l'achèvement de la deuxième cohorte de son essai clinique de phase 1/1b de BP1002. Cette phase a pour objectif d'évaluer la capacité de ce candidat médicament à traiter les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë réfractaires/récidivantes, y compris les patients résistants au vénétoclax. Les actions ont clôturé en hausse de 32 % à 4,26 dollars.

Benitec Biopharma Inc. a levé 40 millions de dollars par la vente de 5 749 152 actions à 4,80 \$. La société américaine a également annoncé des données cliniques positives provisoires concernant son produit BB-301 dans le traitement de la dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP). Les actions ont clôturé en hausse de 42 % à 6,82 dollars. ■

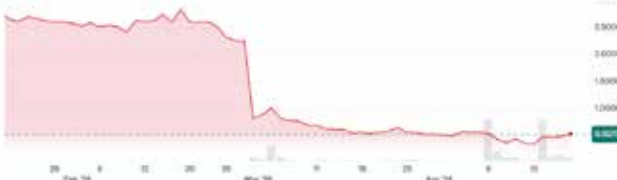
**NKGen Biotech (CB : 25,2 M\$
et cours de bourse sur les 3 derniers mois)**



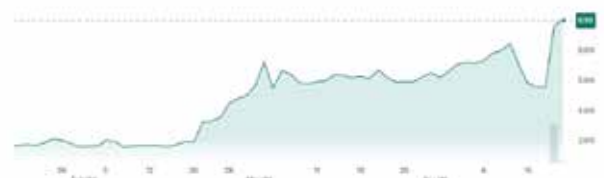
**Hepion Pharmaceuticals (CB : 11 M\$
et cours de bourse sur les 3 derniers mois)**



**Kineta (CB : 5,78M\$ et cours
de bourse sur les 3 derniers mois)**



**Benitec Biopharma (CB : 18,21M\$
et cours de bourse sur les 3 derniers mois)**



**Bio-Path Holdings (CB : 3,24 M\$
et cours de bourse sur les 3 derniers mois)**



Mathieu DURAND¹, Arsia AMIR-ASLANI²

La compétitivité du secteur des biotechnologies en France passe par le financement

¹ Diplômé du Mastère Spécialisé « Management des entreprises de biotechnologie et pharmaceutiques », Grenoble Ecole de Management

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

La contrainte liée au financement de l'innovation et en particulier à ses conditionnalités reste centrale dans la fluctuation du modèle économique des petites firmes de biotechnologies. Les défis sont encore plus grands pour ces sociétés, car l'accès au financement en phases initiales de développement est de plus en plus difficile. Par ailleurs, le modèle économique sur lequel les sociétés de biotechnologie se sont appuyées durant les dernières décennies est certes parfaitement viable dans un cadre américain du fait des montants financiers disponibles et de la grande tolérance par rapport à la prise de risque. Au contraire, ce modèle montre ses limites dans le contexte européen et plus particulièrement français sous le poids du décalage existant entre les exigences et les attentes des investisseurs privés (*Spectra Analyse*, novembre 2017, 32-37). De plus, la pénurie de fournisseurs de capitaux financiers privés dotés d'une expertise sectorielle et prêts à investir en capital investissement a rendu les conditions d'accès au financement encore plus difficile pour les entreprises de biotechnologie.

I - DES MARCHÉS FINANCIERS NON RÉCEPTIFS

De plus, une déconnexion s'est créée entre les investisseurs se trouvant en aval de la chaîne de valeur et ceux se trouvant en amont, contribuant à un réel dysfonctionnement de la chaîne du financement des *start-up* dans le secteur. Ceci se manifeste par une absence de relais suffisants de financements vers les phases se situant en aval de la chaîne de valeur pharmaceutique, dissuadant ainsi les investisseurs en amont de participer pleinement aux investissements, faute de possibilités de sortie *via* les introductions en bourse ou encore industrielle.

D'autant plus, la principale motivation pour un investisseur en capital est d'investir dans une société non-cotée et de réaliser une plus-value lorsque cette entreprise innovante sera introduite en bourse ou rachetée par un groupe industriel. Ceci est parfaitement envisageable sur les marchés financiers américains car ils permettent effectivement une valorisation optimale des titres des entreprises de biotechnologie. Tandis que les conditions difficiles sur les marchés des capitaux européens figurent comme la principale raison pour laquelle la valorisation des entreprises de biotechnologies est plus faible (*Spectra Diagnostic*, juin/juillet/août 2023, 44-45).

Les marchés financiers français ne représentent aucunement, du moins actuellement, une alternative sérieuse d'accompagnement de l'innovation des sociétés françaises ayant une activité intensive en recherche. De très loin derrière les États-Unis en termes de maturité, le secteur des biotechnologies en France comprend essentiellement des entreprises de petite taille appartenant à la catégorie des Nano-caps et Micro-caps. Le nombre de firmes cotées est encore

modeste, leur poids boursier est souvent négligeable et les investisseurs tardent à s'impliquer dans des activités orientées vers la recherche active, non profitables à court terme (*Spectra Diagnostic*, décembre 2023/janvier 2024, 32-33).

Par ailleurs, les sorties industrielles ne permettent pas aux sociétés de capital-risque de réaliser un retour sur investissement. En effet, les activités de fusions et acquisitions dans ce secteur sont beaucoup trop rares. A titre d'exemple, le rachat de la société française Amolyt Pharma, spécialiste des maladies endocriniennes rares, par le géant pharmaceutique AstraZeneca fait office davantage d'une exception que d'une généralité (*Spectra Diagnostic*, février/mars 2024, 32).

II - UN BESOIN DE FONDS CORPORATE VENTURE CAPITAL

Traditionnellement, le capital-risque pour les sociétés biopharmaceutiques a été dominé par les fonds appartenant à des sociétés pharmaceutiques, que sont par exemple Pfizer Venture Investments, Amgen Ventures et GSK's. L'entrée récente de Regeneron dans le capital-risque avec un fonds doté de 500 M\$ souligne à quel point ces fonds font partie intégrante des *start-ups*. L'exemple de Regeneron est très intéressant car il est celui d'une entreprise biopharmaceutique en pleine croissance et cet outil d'investissement va lui permettre d'accéder à l'innovation (John Carroll, *Endpoint News*, 2024).

Dans ce cadre, outre le financement qui leur est proposé, les entreprises ont accès aux ressources que Regeneron est en mesure de leur proposer et peuvent mettre en commun les technologies et savoir-faire. Puisque les marchés financiers ne permettent pas aux petites entreprises d'avoir la visibilité nécessaire pour leurs financements, de cette manière de grandes entreprises vont se comporter en investisseurs stratégiques capables d'agir rapidement. Ainsi, ils peuvent fournir les fonds nécessaires pour permettre aux petites entreprises de biotechnologies de se protéger face aux aléas des marchés financiers et de résoudre les problèmes au moment opportun, permettant ainsi de créer la base d'une bonne relation de coopération dans la durée. Il est à noter que la société Ono Pharmaceutical a fait de même en 2020 avec un fonds de 100 millions de dollars et Chugai Pharmaceutical a mis en place un fonds de 200 millions de dollars. Il est nécessaire qu'en France des entreprises spécialisées dans la chimie fine, la bio-production ou encore des entreprises pharmaceutiques de taille moyenne répliquent cette initiative en vue d'élargir l'éventail des possibilités de financement pour les entreprises de biotechnologie pour qu'elles surmontent le manque de financement chronique dans ce secteur en France. ■

DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

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

Elisabeth ROTH JARROUX*, Bernadette JACQUET



Retour d'expérience : 2 missions de BSF entre 2022 et 2024 dans l'Ouest camerounais

Biologie sans Frontières œuvre dans de nombreux pays et notamment en Afrique et apporte une expertise reconnue dans le domaine de la Biologie Médicale. Sa devise est de développer pour ne plus assister. BSF a déjà effectué plus de 250 interventions dans 37 pays depuis sa création par des internes lyonnais en 1992. Elisabeth ROTH JARROUX, biologiste au CH de la Dracénie (Draguignan), a accepté de relater son expérience en binôme avec Bernadette JACQUET, de l'antenne lyonnaise de BSF, afin d'illustrer le fonctionnement de l'association.

* Pour correspondance : elisabeth.rothjarroux@ch-draguignan.fr

Spectra Diagnostic : Vous revenez d'une mission au Cameroun pour le compte de BSF. Comment ce type d'intervention est-il décidé et préparé ?

Elisabeth ROTH JARROUX : En amont de notre première mission humanitaire au sein du laboratoire de l'Hôpital de Bangwa en mars 2022, Bernadette Jacquet a réalisé une première visite en mai 2021. Ensuite, une équipe de 2 personnes (une biologiste, Odette Terry, et une technicienne, Chantal Rich) a réalisé un audit préparatoire en novembre 2021 pour connaître les besoins du laboratoire et pour bien cerner l'aide que BSF pourrait apporter. Lors de cette mission, un état des lieux est réalisé, tant au niveau du matériel existant qu'au niveau du personnel et de leurs compétences. A l'issue de cet audit, BSF a décidé d'envoyer une équipe en mission.

Spectra Diagnostic : Quels objectifs généraux guidaient votre première mission sur ce site ?

Elisabeth ROTH JARROUX : Le but principal était de sensibiliser le personnel technique à la démarche qualité et à la mise en place de contrôles de qualité pour toutes les paillasses et notamment en microbiologie. Nous avions également d'autres missions :

- renforcer le poste de bactériologie : cultures, identification et antibiogrammes,
- consolider les techniques usuelles dans diverses disciplines : hématologie, hémostase, biochimie, en aidant notamment les techniciens à l'utilisation de leurs nouveaux automates,
- mettre en place des contrôles de qualité pour fiabiliser les résultats.

Spectra Diagnostic : Votre intervention étant réalisée en fonction des besoins de la structure visitée, quelle forme a-t-elle pris plus précisément ?

Elisabeth ROTH JARROUX : L'Hôpital a été construit en 1928 et compte environ 150 lits effectifs. Le bassin de population est de 30 000 habitants pour Bangwa, ce nombre est porté à 40 000 avec les habitants des villages du bassin.

Il y est pratiqué une activité de médecine générale, petite chirurgie, maternité, pédiatrie et urologie. Périodiquement, interviennent d'autres spécialistes (cardiologue, ophtalmologue, neurologue, ORL). Des services de radiologie, d'échographie, d'endoscopie et de laboratoire d'analyses médicales sont aussi présents.

Lors de cette mission, nous avons apporté du matériel ainsi que des contrôles de qualité en biochimie et en hémostase et des souches ATCC pour la partie microbiologie.

Au niveau du laboratoire de microbiologie, tous les milieux sont coulés sur place et les identifications se font à l'aide de tubes Kligler, de milieux de citrate de Simmons et de mannitol mobilité (également préparés sur place) et d'esculine (*Photo 1*).

Photo 1

Quelques exemples d'identification en milieu Kligler, citrate de Simmons et test Kovac's.



Les souches ATCC apportées sont les souches de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*.

Il est convenu d'en passer 2 tous les 15 jours et de consigner les résultats sur un cahier, de tracer à l'aide des initiales la personne qui a réalisé le CIQ et de noter en cas de non-conformité la conduite à tenir.

Les prélèvements principaux sont des CBU, coprocultures et prélèvements vaginaux mais il y a également des LCS, des liquides de ponction et des spermocultures. Une formation concernant la coloration de Gram, les CBU et les prélèvements vaginaux ainsi qu'une formation sur la spermato-génèse/spermoculture ont été réalisées.

L'équipe a également été sensibilisée concernant les Gram et la qualité des colorations ou encore sur le tri des déchets (coupants, produits souillés, ordures ménagères).

Enfin, une formation à la démarche qualité, à l'interprétation des courbes de Lewey-Jennings et à l'exploitation des non-conformités a été dispensée par Bernadette. Elle a également réalisé un audit qualité.

Spectra Diagnostic : Quel bilan avez-vous pu établir après ce premier passage à Bangwa en 2022 ?

Elisabeth ROTH JARROUX : A l'issue de cette première mission, des axes d'amélioration ont été soulignés, notamment pour la partie préanalytique (prévoir plus de confidentialité, changer le fauteuil de prélèvement, améliorer l'hygiène, mettre en place une mallette de prélèvements pour les prélèvements dans les services).

Pour la partie microbiologie, il faudrait surveiller la température de l'étuve, faire appel à l'autoclave du bloc opératoire pour stériliser les milieux, investir dans un microscope.

Pour les paillasse hématologie et biochimie, des pannes récurrentes sur les automatés gênent la bonne marche du laboratoire.

Heureusement, face à ces difficultés, nous avons pu constater un fort engagement de la Direction, ainsi que la motivation et l'implication du personnel, leur rigueur et leur écoute lors des formations délivrées (*Photo 2*).

Spectra Diagnostic : Que se passe-t-il ensuite pour les structures visitées ?

Elisabeth ROTH JARROUX : BSF a pour habitude de laisser un laps de temps de 2 ans avant d'envisager un retour sur le site. Cela laisse le temps au personnel sur place de mettre en place les conseils prodigués, de s'approprier le mode de fonctionnement et de travailler de manière autonome. Pendant cette période, nous restons en contact avec eux et toujours prêtes à répondre à leurs sollicitations.

Spectra Diagnostic : Vous y êtes donc retournées 2 ans après. Quel constat avez-vous pu établir lors de cette nouvelle visite ?

Elisabeth ROTH JARROUX : En effet, en mars 2024, Bernadette et moi sommes retournées à l'Hôpital de Bangwa, où un nouveau médecin, qui est urologue, a pris en charge la Direction de l'Hôpital depuis août 2022. De plus, un gynécologue et un traumatologue sont désormais présents. Nous avons retrouvé la plupart des personnes déjà en poste en 2022 (*Photo 3*).

Nous avons beaucoup échangé avec ces 3 médecins lors de notre séjour pour cerner leurs besoins et ce que l'on pouvait leur apporter.

Concernant la partie microbiologie, j'ai été agréablement surprise de constater que le suivi sur le cahier des contrôles de qualité des souches ATCC était tenu avec régularité avec les diamètres attendus, la cible et les résultats trouvés.

Les isollements et les antibiogrammes sont réalisés de manière très correcte (*Photos 4, 5, 6*).

Le tri des déchets est également bien suivi.

Le fauteuil de prélèvement a été changé et les accompagnants attendent dehors, pour respecter la confidentialité requise. Pour les prélèvements dans les services, il a été mis en place une mallette de prélèvement.

Photo 2

Personnel de l'Hôpital de Bangwa en mars 2022 (major, techniciens, stagiaires, Bernadette JACQUET en haut au centre, Elisabeth ROTH JARROUX en bas au centre)



Photo 3

Personnel de l'Hôpital de Bangwa en mars 2024 (majors, techniciens, stagiaires, Bernadette et Elisabeth)

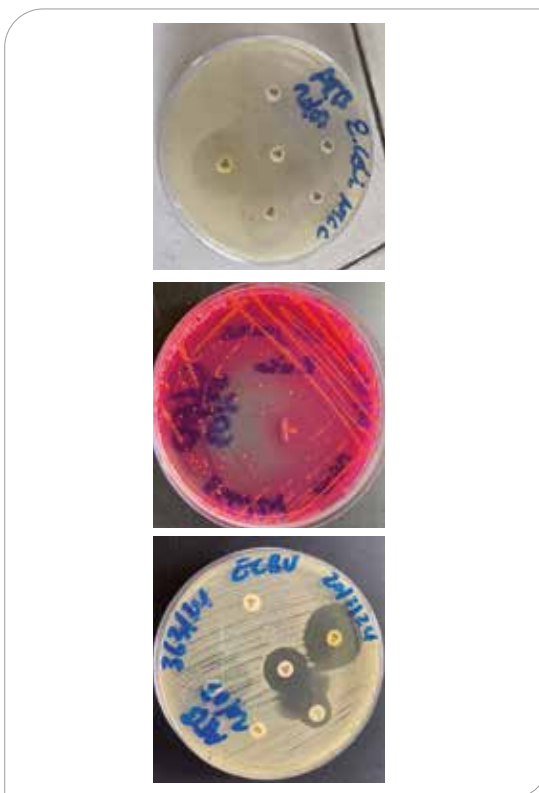


Photo 4, 5 et 6

Antibiogramme de la souche ATCC *E. coli*, exemple d'isolement, image de synergie

Nous avons apporté un microscope pour remplacer le leur qui pourra être utilisé dans un autre hôpital du district, ainsi qu'un ordinateur portable. Grâce à ce microscope, nous obtenons une observation très correcte des frottis (Photo 7).

Dorénavant, ils font de la biologie moléculaire pour les charges virales VIH adulte et enfant ainsi que la recherche de BK dans les expectorations.

Pendant notre présence, un automate était en démonstration pour réaliser les dosages de troponine et de DDimères.

Le laboratoire sert aussi de banque de sang. Lors de ma venue, j'ai réalisé un audit depuis le recrutement des patients pour le don de sang jusqu'à la mise en place de la poche au lit du patient, j'ai suivi toutes les étapes avant le don (numération sanguine, sérologies HIV, hépatite B et C et syphilis) et les tests de compatibilité.

Concernant le laboratoire classique, nous avons pu faire un bilan des activités de biologie de routine.

En biochimie, un nouveau spectrophotomètre a été

acquis, c'était une demande lors de notre venue en 2022. Nous les avons resensibilisés sur le passage régulier des CIQ en hémostase.

Un étalonnage de l'appareil d'hématologie a été nécessaire et nous avons refait une formation en cytologie.

La biosécurité a aussi été améliorée avec un affichage sur les portes. Suite à notre demande en 2022, une formation incendie a été réalisée pour tout le personnel.

Quant à la qualité par rapport à 2022, un gros effort a été réalisé au niveau documentaire : il existe un manuel qualité, un manuel de prélèvement et un manuel de biosécurité rédigés par la major et une autre ONG (Cameroon Baptist Convention).

En conclusion, nous avons pu constater que les éléments mis en place en 2022 étaient suivis (tri des déchets, CIQ, changements des fauteuils) ; une grande partie du personnel est toujours en activité. La Direction et tout le personnel sont impliqués et toujours à l'écoute de nos conseils.

Photo 7

Hématie parasitée par *Plasmodium falciparum*
(3 trophozoïtes)

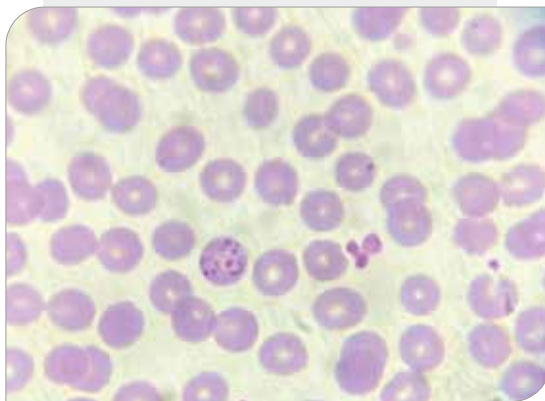


Photo 8

Personnel de l'Hôpital du plateau de Bafoussam en mars 2024



Spectra Diagnostic : Si l'Hôpital de Bangwa était votre objectif principal, vous avez également profité de votre mission pour d'autres visites. Pouvez-vous nous en dire plus ?

Elisabeth ROTH JARROUX : Oui, nous avons profité de notre venue au Cameroun pour intervenir ensuite sur d'autres sites avec lesquels une collaboration était en cours et qui étaient situés sur le même district.

Nous avons notamment mis en place des CIQ de microbiologie (souches ATCC *E.coli* et *Staphylococcus aureus*) et des contrôles en biochimie pour le spectrophotomètre à l'Hôpital de Bangangté.

Nous avons également réalisé un audit sur l'Hôpital du plateau de Bafoussam où nous avons rencontré une Direction très engagée et du personnel extrêmement motivé et impliqué et pu évaluer leurs besoins en matériels et formations (Photo 8).

Enfin, nous avons pu allier travail et immersion dans la tradition camerounaise grâce aux techniciens qui nous ont permis de découvrir les chefferies de l'Ouest Camerounais, un grand moment de partage de leur culture (Photos 9 à 14).

Un grand merci à Rose Adèle, notre cuisinière préférée qui nous a préparé des plats traditionnels (Photo 9).

Spectra Diagnostic : Pour conclure, que retirez-vous à titre personnel de ces missions ?

Elisabeth ROTH JARROUX : Ces missions humanitaires sont un moment de partage et d'échanges tant au niveau professionnel que culturel et humain.

Le personnel rencontré est soucieux de faire au mieux et de rendre des examens de qualité malgré les moyens limités. Nous remercions d'ailleurs les Directions des 3 sites et l'ensemble du personnel (techniciens et majors) pour leur implication et leur sérieux. Le fait de pouvoir revenir sur place une seconde fois permet aussi de voir le suivi et l'évolution de ce que nous avons mis en place. Nous restons toujours en contact avec eux et à leur écoute.

Photo 9
Rose Adèle



Photo 10 à 14
Immersion dans les chefferies
de l'Ouest Camerounais, mars 2024

Photo 10



Photo 11



Photo 12



Photo 13



Photo 14



Au-delà de la pure pratique professionnelle, j'apprécie la démarche de Biologie sans Frontières car le but n'est pas de faire à leur place mais de mettre en place un outil adapté à chaque situation pour une pérennité. J'engage donc mes confrères et consœurs à soutenir l'action de BSF : n'hésitez pas à vous rendre sur le site et à y faire un don.

Toute action aussi infime soit-elle est une aide précieuse pour mener à bien ces projets. Je vous invite à vous rendre sur le site de Biologie Sans Frontières : <https://biologiesansfrontieres.org>.

Merci de votre soutien !



LAURENCE MOULY¹, NASSER AMANI²

Cyberattaques et cybersécurité : que doivent savoir les biologistes médicaux en 2024

Récit d'une cyberattaque

RÉSUMÉ

Au cours des dernières années, le secteur de la santé a été confronté à une augmentation alarmante des cyberattaques. Cet article explore les impacts d'une cyberattaque contre les Hôpitaux Nord-Ouest, mettant en lumière les défis rencontrés par les organisations et pour la continuité des soins aux patients.

La cyberattaque a affecté massivement les serveurs, les postes de travail et les données, entraînant une interruption totale du système d'information. Les efforts de remédiation ont été compliqués par le changement récent du système d'information et par les effectifs réduits pendant les vacances.

Cette attaque a eu des conséquences graves sur la continuité des soins aux patients. Cependant, elle a également permis de tirer des enseignements précieux et de renforcer la préparation face aux menaces cybernétiques. La mise en place d'une stratégie de gestion de la sécurité des systèmes d'information est essentielle pour garantir la résilience des établissements de santé face à de telles attaques à l'avenir.

MOTS-CLÉS

Cyberattaques - Cybersécurité - Hôpital - Laboratoire - Systèmes d'Information

Cyberattacks and cyber security: what medical biologists need to know in 2024

The story of a cyber attack

SUMMARY

In recent years, the healthcare sector has faced an alarming increase in cyberattacks. This article explores the impact of a cyberattack on Hôpitaux Nord-Ouest (France), highlighting the challenges faced by organisations and for the continuity of patient care.

The cyberattack massively affected servers, workstations and data, leading to a total disruption of the information system. Remediation efforts were complicated by the recent change in the information system and the reduced staffing levels during the holidays.

This attack had serious consequences for the continuity of patient care. However, it has also provided valuable lessons and strengthened preparedness against cyber threats. The implementation of an information systems security management strategy is essential to ensure the resilience of healthcare organisations to such attacks in the future.

KEYWORDS

Cyber attacks - Cybersecurity - Hospital - Laboratory - Information systems

¹ Laboratoire de Biologie Médicale, Centre Hospitalier de Villefranche sur Saône, 69655 Villefranche sur Saône

² Direction des Services Numériques du Territoire, Centre Hospitalier de Villefranche sur Saône, 69655 Villefranche sur Saône
Pour correspondance : Laurence MOULY - Tél : +33 (0)4 74 09 29 61 - Email : l.mouly@hno.fr

INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, notre système de santé est confronté à une augmentation alarmante des cyberattaques, avec une multiplication par deux des incidents signalés par les établissements de santé depuis l'année 2020. L'avènement de l'informatisation dans tous les aspects des processus médicaux, en particulier au sein des laboratoires hospitaliers, a sans aucun doute amélioré la qualité et la rapidité de la prise en charge des patients. Cependant, cette avancée technologique a également ouvert la porte à de nouvelles menaces, principalement les cyberattaques, qui ciblent désormais de manière croissante les établissements de santé.

Les laboratoires de biologie médicale jouent un rôle critique dans le diagnostic et le suivi des patients, et par conséquent, ils sont devenus des cibles de choix pour les attaquants informatiques. Les conséquences d'une cyberattaque sur un

laboratoire de biologie médicale hospitalier peuvent être dévastatrices, affectant profondément les opérations quotidiennes et compromettant la continuité des soins prodigués aux patients.

Cet article se propose d'explorer les répercussions d'une cyberattaque, telle qu'elle s'est déroulée aux Hôpitaux Nord-Ouest le 15 février 2021. Ce retour d'expérience mettra en lumière les impacts significatifs sur les organisations concernées et sur la continuité des soins aux patients, ainsi que les défis majeurs auxquels sont confrontés les professionnels de la santé contraints de travailler dans un environnement «dégradé» pendant des périodes souvent prolongées.

I - PRÉSENTATION DES HÔPITAUX NORD-OUEST ET DU LABORATOIRE

Les Hôpitaux Nord-Ouest (HNO) sont réunis par une direction commune, et regroupent 5 centres hospitaliers, les hôpitaux de Beaujeu (69), Belleville-en-Beaujolais (69), Tarare-Grandris (69), Trévoux (01), Villefranche-sur-Saône (69) et 10 Ehpad qui leur sont rattachés. Ensemble, ils assurent le

service public de santé pour les 320 000 habitants du territoire Rhône Nord Beaujolais Dombes. L'ensemble des établissements des HNO appartiennent au Groupement Hospitalier Rhône Nord Beaujolais Dombes et représente :

- 2 230 lits et places sanitaires et médico-sociales
- 270 000 consultations par an
- 50 000 hospitalisations par an
- 100 000 passages aux urgences
- 12 000 interventions chirurgicales et 2 000 accouchements
- 3800 professionnels
- 384 professionnels médicaux

Le laboratoire des Hôpitaux Nord-Ouest, situé à Villefranche sur Saône, est polyvalent, mono-site et gère un dépôt de sang. Il comptabilise 6,4 ETP biologistes et 36 ETP techniciens pour gérer les 30 millions de B/an (soit 800 dossiers/jours hors Covid).

L'ensemble de ces établissements partage un système d'information unique totalement convergé, et une direction des services numériques unique. Pour ce faire, le système compte notamment plus de 60 applications au cœur du processus de soin, 450 serveurs physiques ou virtuels, pour 3 000 postes de travail.

II - RÉCIT DE LA CYBER-ATTAQUE : J-0

La cyberattaque qui a frappé l'établissement s'est déroulée dans un contexte particulièrement délicat. En effet, elle a eu lieu dans la nuit du dimanche 14 au lundi 15 février 2021, soit au milieu des vacances scolaires. Cette période est souvent marquée par une réduction des effectifs dans tous les services, qu'ils soient liés aux soins, techniques ou administratifs. De plus, la troisième vague de la pandémie de la Covid-19 débutait, impliquant une activité particulièrement soutenue dans l'établissement. Pour ajouter à la complexité de la situation, le laboratoire avait récemment changé de système d'information, seulement deux mois avant l'attaque.

Il convient également de noter que cette cyberattaque est survenue seulement une semaine après celle ayant visé l'hôpital de Dax. Cette proximité temporelle avait déjà sensibilisé les diverses équipes aux conséquences dévastatrices qu'une telle attaque peut avoir sur le fonctionnement des établissements.

1. 4H30 : PREMIER SIGNALEMENT

Le 15 février 2021, à 4h30 du matin, le service des Urgences signale une défaillance du système d'information de gestion des urgences. L'informaticien de permanence analyse rapidement la situation et découvre un incident majeur de sécurité caractérisé par un chiffrement massif des serveurs, des postes de travail et des données. Parallèlement, au laboratoire, le technicien de garde constate

également cette panne et sollicite l'intervention de l'équipe informatique de permanence, qui lui ordonne de procéder immédiatement à l'extinction de tous les ordinateurs.

À 4h50, le directeur de garde reçoit l'alerte ; par chance il s'agit du directeur des services numériques de territoire (DSNT). Il peut rapidement déployer la procédure de confinement total du système d'information. La téléphonie et toutes les liaisons vers l'extérieur sont coupées. L'hôpital est contraint de passer en mode dégradé tandis que la DSNT entame son analyse d'impacts sur le système d'information (SI).

À 6h30, la procédure de déclaration d'incident est activée et transmise à plusieurs parties prenantes :

- La Directrice Générale
- Les prestataires de réponse à incident (MGM Solutions - OCD)
- Le CERT-FR (Agence Nationale de Sécurité des Systèmes d'Information)
- L'Agence Régionale de Santé (ARS)
- La régulation du SAMU 69 - 01 - 42
- Les prestataires du SI.

Une action coordonnée est engagée pour répondre à cette situation critique.

A 7h38, la Directrice Générale envoie un sms aux Chefs de Pole, aux présidents de CME et au comité de direction.

*« Bonjour,
Nous faisons l'objet d'une très sérieuse attaque virale sur l'ensemble des sites HNO. Nasser et ses équipes sont sur le terrain pour tout couper afin d'arrêter la propagation. SAU, laboratoire et imagerie fonctionnent en mode dégradé. Il n'y a plus d'accès au DPI Easily, ni messagerie, ni téléphonie. Il ne faut pas redémarrer les PC. A plus tard. »*

Le premier constat qui s'impose est celui de la sidération : tous les moyens de communication habituels tels que les téléphones, les fax et le réseau sont coupés. Cette situation engendre de grandes difficultés pour contacter les services. De plus, tous les ordinateurs ont dû être arrêtés, rendant ainsi tout document non préalablement édité inaccessible. Malheureusement, il n'existe aucune procédure dégradée prévue pour faire face à ce type de situation inattendue.

2. ADAPTER LE LABORATOIRE

Cependant, quelques éléments positifs subsistent au sein du laboratoire : les automates fonctionnent toujours, à l'exception des électrophorèses des protéines, car le logiciel nécessaire est installé sur un PC de l'hôpital. De même, une photocopieuse demeure utilisable, ne nécessitant pas la connexion d'un opérateur pour imprimer. En outre, une équipe motivée et déterminée est présente pour faire face à cette crise.

Face à cette situation d'urgence, le laboratoire a rapidement mis en place plusieurs actions. Tout

d'abord, il a été décidé de limiter les examens réalisés à ceux de la liste des examens urgents définie au préalable avec la commission médicale. La procédure d'enregistrement manuel des demandes, exceptionnellement utilisée, a été rappelée à l'ensemble du personnel.

De plus, une nouvelle organisation a été mise en place pour le rendu des résultats : ces derniers sont édités directement à partir des automates et validés par le biologiste sur papier avant d'être transmis aux services. Cependant, plusieurs difficultés ont été rencontrées, notamment en ce qui concerne l'impression des résultats des automates. En effet, la plupart des automates sont connectés à des imprimantes du réseau, ce qui pose problème en l'absence de connexion. De plus, les comptes rendus automatisés sont parfois difficiles à interpréter pour les médecins, en raison de codes peu explicites, de différences d'unités par rapport aux comptes rendus habituels, et de l'absence de valeurs de référence pour certains paramètres.

Une autre difficulté majeure réside dans la communication des résultats en l'absence de réseau et de fax. En effet, le laboratoire n'était relié par pneumatique qu'aux services des urgences et à la réanimation, ce qui limite la diffusion des résultats. Toutes ces problématiques ont été discutées lors de la première réunion de crise qui s'est tenue à 12h30.

3. CELLULES DE CRISE

A 12h30 se tient la première cellule de crise.

Le directeur des Services Numériques a procédé à un examen approfondi de la situation et a confirmé la gravité d'un incident de sécurité majeur, qualifié de « *Cyber Attaque Totale* », qui affecte de manière significative le fonctionnement même du « *cœur de notre système d'information* ». Malgré cette attaque,

le système de sauvegarde demeure intact, et aucune preuve d'extraction de données n'a été détectée jusqu'alors.

À ce stade, il est impossible de fournir une estimation précise de la durée d'indisponibilité du système. Les premières mesures prises par le laboratoire ont consisté à établir une connexion directe entre les imprimantes et les automates afin de pouvoir produire des comptes rendus de résultats, ainsi qu'à mettre en place un service de coursiers chargés de transporter régulièrement les résultats vers les différentes unités de soins. Ces actions visent à garantir une continuité minimale des services malgré les perturbations causées par l'attaque.

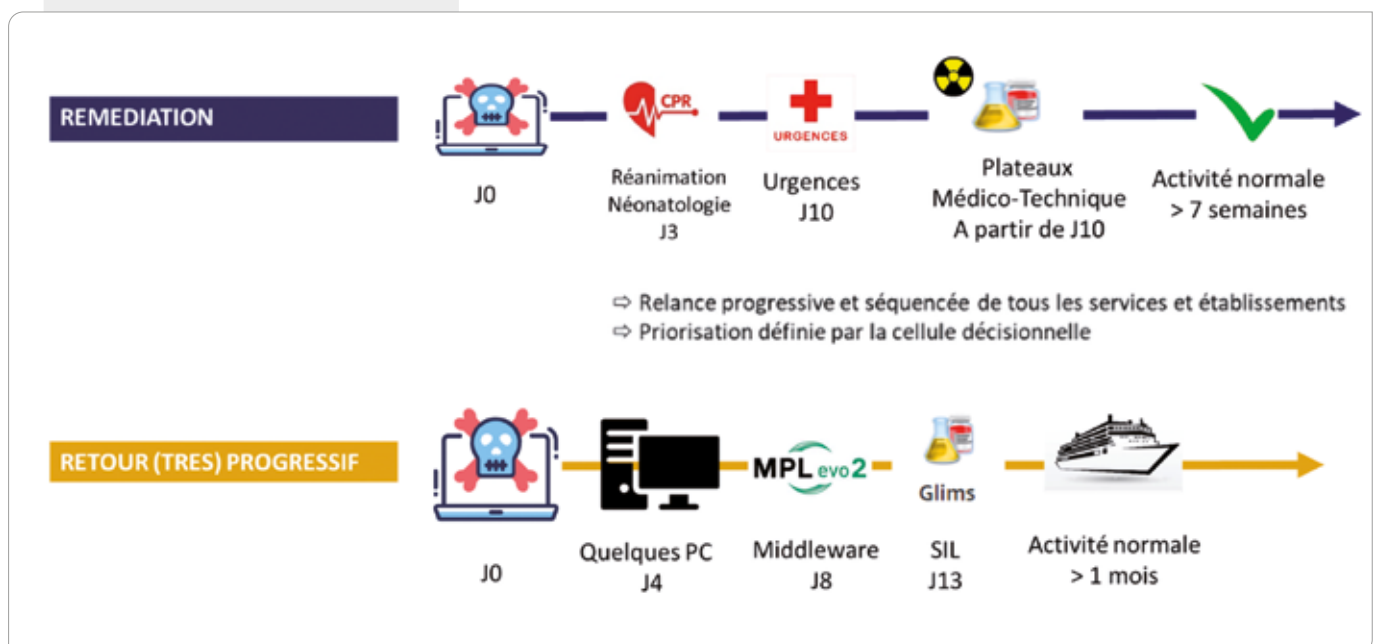
A 18h30, seconde cellule de crise.

Le Directeur des services numériques confirme que le Système de sauvegarde est intègre, ce qui nous permettra, en temps voulu, de remédier au système d'information sans perte de données. La téléphonie a été rétablie, n'ayant pas été impactée par la cyberattaque. Les différents services s'apprêtent à engager une restauration complète du système, bien que la durée de la panne demeure incertaine. Pour accompagner l'établissement dans cette démarche, une équipe de l'Agence Nationale de la Sécurité des Systèmes d'Information (ANSSI) est en route, composée de dix personnes.

Du point de vue médical, le service d'accueil des urgences est fermé au Service d'Aide Médicale d'Urgence (SAMU) et aux ambulances ; seuls les patients se présentant spontanément aux urgences sont pris en charge. Une partie des interventions chirurgicales, sans perte de chance pour les patients, est déprogrammée, tandis que les patients stables des services critiques sont maintenus. Seuls deux patients nécessitant des soins critiques sont transférés dans un autre établissement.

Figure 1

La remédiation du système d'information



III - J+1

Le 16 février 2021, dans un souci de transparence et de communication efficace, l'établissement a organisé une conférence de presse sur l'incident de sécurité en cours. Les journalistes ont été accueillis afin de leur fournir les dernières informations disponibles concernant cet événement et d'annoncer l'ouverture d'une enquête par le parquet de Paris, démontrant ainsi l'engagement à collaborer pleinement avec les autorités compétentes. La cyberattaque en question a donc été portée à l'attention du public à travers les médias, reflétant la volonté du groupe d'assumer ses responsabilités et de maintenir un dialogue ouvert avec toutes les parties prenantes.

A 12h se tient la troisième cellule de crise. Après des échanges et des conseils avisés de l'ANSSI, une révision complète de la stratégie de remédiation a été entreprise. Il est désormais impératif de reconstruire intégralement le Système d'Information. Ainsi, la phase de remédiation est immédiatement lancée. La Cellule de crise est chargée de déterminer la stratégie à adopter ainsi que les priorités à suivre, incluant notamment le Plan de Continuité d'Activité (PCA) et le Plan de Reprise d'Activité (PRA).

Du côté du laboratoire, tout espoir de résolution rapide de la crise s'est dissipé, plusieurs semaines pourront être nécessaires avant de récupérer l'intégralité des logiciels. Dans cette optique, la priorité est désormais accordée à la récupération du middleware, élément crucial permettant de sécuriser le mode dégradé.

IV - J+2 ET LES SUIVANTS

Dans tout l'établissement, une règle stricte prévaut : aucun ordinateur ne peut être démarré avant d'avoir été soumis à une analyse et reformaté si nécessaire (*Figure 1*). Au laboratoire, cette analyse a débuté par les postes MPL (le middleware), ceux des automates et de Myla (middleware de bactériologie).

Face à cette panne prolongée, il a fallu prendre de nouvelles mesures.

Le mode dégradé repose sur l'utilisation d'étiquettes pré-imprimées, toutefois, leur nombre s'est révélé insuffisant, nous obligeant à en faire imprimer davantage auprès d'un autre hôpital utilisant le même système d'information de laboratoire (SIL) que le nôtre.

Afin d'optimiser la prise en charge des patients en réanimation et aux urgences, une filière spécifique a été mise en place. Elle est caractérisée par l'utilisation de feuilles d'enregistrement de demandes dégradées d'une couleur distincte de celles des patients hospitalisés. De plus, l'instauration d'un processus d'acheminement direct des prélèvements aux techniciens a ainsi permis de garantir une réactivité accrue dans le traitement des urgences.

Certains points partiellement négligés pendant les 48 premières heures ont été réorganisés comme le

sui des températures avec la surveillance toutes les 4 heures des enceintes et l'installation de dispositifs mobiles indépendants du réseau dans les enceintes du dépôt de sang. De même, en l'absence de logiciel de gestion de stocks, des cahiers de traçabilité des commandes et des déstockages ont d'abord été utilisés, avant d'être remplacés par un tableau Excel. De la même façon, aux différents postes de travail, les maintenances ont été suivies dans des cahiers de traçabilité avec les échanciers pour chaque automate. Concernant le problème des sauvegardes automatisées sur le réseau, et donc non réalisées, elles ont été progressivement possibles sur clé USB une fois que les PC avaient été contrôlés.

L'immuno-hématologie s'est limitée à la réalisation des groupages sanguins et des recherches d'anticorps irréguliers pour les transfusions urgentes. Les délivrances programmées et la traçabilité des délivrances urgentes étaient réalisées par l'EFS.

En bactériologie, après à peine plus de deux mois de « bactériologie sans papier », il a fallu reprendre les fiches Scanbac, pour la traçabilité des lectures de boîtes et des tests réalisés. Des modèles types de compte-rendu ont été créés, à compléter par le biologiste. Le même process a été mis en place pour les résultats des PCR du Sars-CoV-2.

En sérologie, l'activité s'est limitée aux sérologies toxoplasmoses toutes les 48 h pour les suivis de grossesse et aux urgences au coup par coup (Accidents d'exposition au sang, Ag Hbs urgents de la maternité...).

Afin de sécuriser la phase analytique des examens, il a fallu aussi gérer la difficulté à suivre les contrôles internes de qualité (CIQ) sans middleware (ne pas en oublier sans échancier, problématique des critères d'acceptabilité non paramétrés dans les automates).

Les jours suivants ont vu la remise en place de la gestion des non-conformités, puis progressivement l'élargissement de la liste des examens réalisés, et enfin la reprise de la sous-traitance afin d'assurer la meilleure prise en charge des patients.

V - BILAN POST-CRISE

Cette cyberattaque a constitué une véritable mise à l'épreuve tant du personnel hospitalier que des procédures préalablement mises en place pour la gestion de crises. Le bilan de l'évènement souligne les nombreux points forts de cette structure hospitalière, mais pointe également des lacunes ou des dysfonctionnements qui appellent à des améliorations.

1. CE QUI A BIEN FONCTIONNÉ

- Les cellules de crise de gestion de l'incident ont été opérationnelles et décisionnelles, permettant une réaction rapide et coordonnée face à la crise.
- Le maintien et la poursuite de l'activité dans les services de soins et médico-techniques en mode

dégradé ont été assurés avec succès, malgré les difficultés rencontrées. Bien que ce mode se soit parfois révélé inadapté, notamment en raison de son incapacité à gérer une indisponibilité aussi prolongée, les équipes ont su faire preuve de résilience.

- La réactivité et l'engagement des équipes IT HNO, ainsi que des prestataires informatiques et biomédicaux, ont été exemplaires, contribuant à la résolution rapide des problèmes techniques.
- Le mode hybride d'hébergement de nos applications a été un atout majeur. Le fait que le dossier patient et les applications RH/Paie ne soient pas hébergés dans nos *data centers* a permis une certaine flexibilité et résilience face à l'incident.
- La stratégie de reprise d'activité et de redémarrage des applications au cœur du processus de soins était bien établie et maîtrisée.
- Le soutien, la collaboration, la solidarité et l'entraide au sein de l'équipe IT, ainsi qu'avec l'ensemble des professionnels des établissements, ont été remarquables, renforçant ainsi l'efficacité de la réponse à la crise.
- La communication externe et la transparence sur l'incident rencontré ont été assurées de manière proactive, renforçant la confiance des parties prenantes.

2. CE QUI A MANQUÉ OU PAS FONCTIONNÉ

- Des difficultés ont été rencontrées pour téléphoner et communiquer le premier jour de la crise, soulignant l'importance cruciale de la communication en début de crise.
- L'absence d'un annuaire papier à jour a constitué un obstacle supplémentaire, mettant en évidence le

besoin de disposer de supports de communication alternatifs.

- La digitalisation complète de nos processus a entraîné une disponibilité très limitée de documents au format papier, ce qui a rendu la gestion de la crise plus complexe.
- Le nécessaire pour déployer une organisation efficace nous a semblé trop long, soulignant ainsi l'importance de la réactivité et de la préparation préalable.
- Les procédures dégradées n'étaient pas adaptées à des pannes de cette ampleur ni de cette durée, mettant en lumière la nécessité de revoir et d'adapter les plans de continuité des activités.

VI - CONCLUSION

Dans un contexte actuel d'augmentation des cyberattaques contre le monde de la santé, l'expérience du HNO retracée ici a permis d'en retirer des enseignements valables pour tout établissement de santé.

- Cela n'arrive pas qu'aux autres.
- L'importance cruciale de la mise en place rapide d'une cellule de crise pour coordonner efficacement la réponse à l'incident.
- La nécessité de mettre en place un plan de communication clair et exhaustif pour informer toutes les parties prenantes.
- La pertinence de conserver des versions papier de certains documents essentiels en cas de perte d'accès aux systèmes informatiques.
- L'importance de ne pas connecter l'ensemble des photocopieuses sur le réseau.
- La nécessité de tester régulièrement les procédures dégradées pour garantir leur efficacité, notamment lors de changements de version des logiciels.
- La préparation préalable est essentielle pour faire

Figure 2
Système de management de la sécurité des SI basée sur 5 piliers



face à ce type d'incident, notamment à travers l'établissement de check-lists, la disponibilité d'un kit « dégradé », la réalisation d'exercices de crise et la tenue de réunions de retour d'expérience en cas de pannes réseaux.

Depuis cet incident nous avons mis en place une nouvelle doctrine de management de la sécurité des SI basée sur 5 piliers : gouvernance, protection, défense, résilience, sensibilisation / Formation (Figure 2).

La perturbation des opérations normales d'un laboratoire de biologie médicale peut avoir des conséquences graves et potentiellement mortelles. La capacité à effectuer des tests médicaux essentiels peut être menacée, retardant ainsi les diagnostics et les traitements nécessaires. De plus, la confidentialité des données médicales des patients peut être compromise, entraînant des risques pour la vie privée et la sécurité des patients.

En outre, les cyberattaques peuvent avoir un impact financier considérable, avec des coûts associés à la restauration des systèmes informatiques, à la récupération des données perdues et aux éventuelles amendes pour non-conformité aux

réglementations en matière de protection des données. Ces dépenses supplémentaires peuvent exercer une pression financière énorme sur les établissements de santé déjà confrontés à des contraintes budgétaires conséquentes.

Enfin, il est important de reconnaître les répercussions psychologiques sur les professionnels de la santé et les patients eux-mêmes. Le stress, l'anxiété et la frustration liés à la gestion d'une crise causée par une cyberattaque peuvent être extrêmement préjudiciables pour le bien-être mental et émotionnel de tous les acteurs impliqués. Les cyberattaques contre les établissements de santé représentent une menace sérieuse pour la sécurité des patients, la continuité des soins et la stabilité financière des établissements de santé. Il est impératif que les organismes de santé prennent des mesures proactives pour renforcer leur cybersécurité et se préparer à faire face à de telles menaces afin de protéger efficacement la santé et le bien-être de leurs patients. ■

REMERCIEMENTS

Merci à Marine Jourdain pour le schéma de la remédiation.

SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MEDICAL



Retrouvez **Spectra Diagnostic** sur

LinkedIn



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



Gérard DOMAS¹, Cyril VERHILLE²

Cybersécurité : retour d'expérience de BYG4lab[®], un des acteurs de l'univers informatique de la biologie médicale

¹ Vice-Président de la SFIL, Société Française d'Informatique de Laboratoire

² Président, C.E.O BYG4lab

I - CYBERSÉCURITÉ : LE FLÉAU

Des études rapportent que la valeur financière d'un dossier médical serait 50 fois plus élevée qu'un dossier bancaire sur le dark web. De ce fait, les données de santé sont des plus lucratives pour les cybercriminels. On recense 422 établissements de santé à avoir déclaré au moins un incident en 2023. Ce qui les place en 3^e position des cibles privilégiées des pirates (10 % des rançongiciels traités ou rapportés à l'ANSSI en 2022). La digitalisation et l'interconnexion des systèmes de santé s'accroissent également à un rythme plus élevé que la sécurisation de l'écosystème informatique.

Les cyberattaques peuvent avoir plusieurs profils. Les plus fréquentes ont pour objectif un accès non autorisé aux données, par l'interception du flux de données par un individu malveillant qui peut alors les conserver, les modifier, voire les crypter. Cela peut également être la mise en œuvre de logiciels malveillants (malware) qui sont des programmes destinés à perturber les fonctionnalités du logiciel, pouvant entraîner une perte de contrôle, un ralentissement, etc.

Parmi les solutions dédiées à la biologie médicale, les « Middleware » sont nativement positionnés comme un nœud central au cœur des écosystèmes informatiques des organisations : dispositifs médicaux et systèmes de management des laboratoires. Il est devenu évident que la cybersécurité doit être un axe incontournable et prépondérant de la stratégie des sociétés qui interviennent sur ce marché.

Cela implique d'entreprendre des actions concrètes, sur des aspects humains, organisationnels et techniques, afin de minimiser le risque existant. C'est un enjeu global qui touche tous les départements de l'entreprise.

II - DE LA RÉFLEXION À LA MISE EN PLACE EFFECTIVE

Cette stratégie peut se résumer en trois axes majeurs : le respect d'exigences normatives, la sécurité dès la conception des solutions (*security by design*) associée à des choix technologiques et des processus de développement adaptés et enfin, des outils de contrôle du développement et de maintenance des solutions garantissant l'adéquation avec les exigences et les usages dans le domaine de la biologie médicale.

III - UN SUIVI NORMATIF ET RÉGLEMENTAIRE RIGoureux

Il est important de penser que ceux qui ont défini des exigences réglementaires ne l'ont pas fait pour rajouter des contraintes, mais pour permettre aux structures de se protéger. La prise en compte effective des exigences réglementaires et normatives de cybersécurité dans un Système de Management de la Qualité (SMQ) certifié ISO 13485 : 2016 est un point de départ déterminant. C'est avant tout une volonté de la direction de l'entreprise qui doit être comprise et adoptée par l'ensemble des strates de la société.

Tout commence par une étude pragmatique des référentiels existants, qu'ils soient opposables ou non. En voici une liste, malheureusement non exhaustive :

- Guidelines de cybersécurité des dispositifs médicaux émises par la *Food and Drug Administration* (FDA), l'équivalent aux Etats-Unis de l'Agence du médicament en France (ANSM)),
- IEC 82304-1 : 2016 « Sécurité et sureté des produits logiciels de santé »,
- RGPD - Règlement général sur la protection des données,
- MDCG 2019-16 « Guidance on Cybersecurity for medical devices »,

- CLSI AUTO 11 « IT Security of In Vitro Diagnostic Instruments and Software Systems »,
- ISO 81001-5-1 « Sécurité, efficacité et sûreté des logiciels de santé et des systèmes ITI de santé »
- IEC 62304 : 2006 « Logiciels de dispositifs médicaux – Processus du cycle de vie du logiciel ».

Parmi les dispositions à appliquer dans le SMQ, l'intégration d'une gestion des risques basée sur les exigences de la norme NF EN ISO 14971 : 2019 « Dispositifs médicaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux » est essentielle.

L'étape suivante, pour s'engager à respecter les meilleures pratiques en matière de management de la sécurité de l'information, consiste à se mettre en conformité avec les exigences de la norme NF EN ISO/IEC 27001 : 2023 « Sécurité de l'information, cybersécurité et protection de la vie privée - Systèmes de management de la sécurité de l'information – Exigences ». Le but est alors de renforcer la confidentialité, l'intégrité et la disponibilité de l'ensemble des données du

système d'information et de minimiser les risques de cyberattaques.

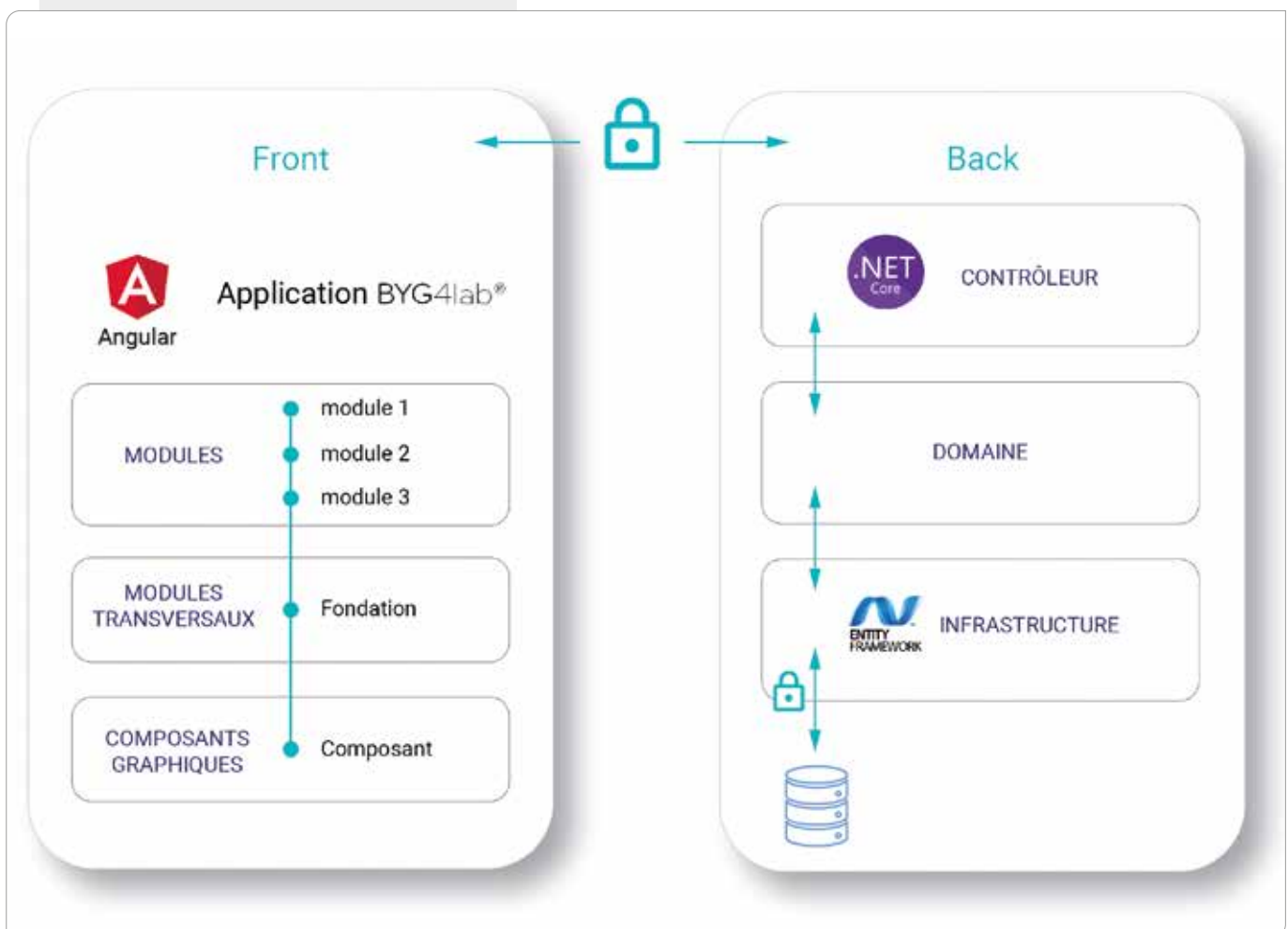
A titre d'exemple, la certification ISO 13485 : 2016 implique un développement logiciel suivant les recommandations de l'IEC 62304 : 2006. Il devient alors obligatoire de mettre en place une surveillance régulière des mises à jour des SOUP (*Software of Unknown Provenance*). Ce sont des logiciels non développés par l'entreprise mais qui sont intégrés dans les solutions produites. Par exemple, .net Core, Angular ou Entity Framework sont des logiciels développés dans ce but par Google ou Microsoft. Il faut donc évaluer, à une fréquence définie, la criticité de chacun de ces SOUP et réaliser une analyse d'impacts des vulnérabilités identifiées et de leur acceptabilité. L'ensemble est consigné dans une fiche de test permettant de valider l'intégration du SOUP dans les solutions et d'assurer la traçabilité des actions.

IV - SÉCURITÉ DÈS LA CONCEPTION (SECURITY BY DESIGN)

Il est aujourd'hui nécessaire d'intégrer la sécurité dès la phase de conception des outils informatiques. Cela nécessite la mise en place d'une évaluation des risques pour chaque choix technologique majeur et pour chaque évolution de l'architecture, des

Figure 1

Exemple de composants constitutifs d'une solution logicielle



outils, du code, des fonctionnalités et de la base de données.

De la même manière, il convient de maîtriser l'obsolescence des composants et des stacks logiciels utilisés par les applications, c'est-à-dire l'ensemble des technologies et composants utilisés pour développer et faire fonctionner un produit logiciel.

A titre d'exemple, la conception des solutions développées par Byg4lab repose sur une architecture présentant une indépendance des couches logicielles (Back, Front, ORM), une sécurisation interne et externe de l'accès à chacune de ces couches (HTTPS, SSL), le chiffrement de la base de données, et l'utilisation d'outils et de Framework jouissant d'une communauté importante et active avec des mises à jour régulières corrigeant de possibles vulnérabilités (*Figure 1*).

La mise en place de la sécurité dès la conception est un travail permanent permettant de minimiser le risque en matière de cybersécurité.

V - DES OUTILS DE SUIVI ET DE MAINTENANCE ADAPTÉS

En plus de s'appuyer sur des Framework récents et maîtrisés, il faut définir et mettre en œuvre des bonnes pratiques de programmation.

La formation et la sensibilisation des développeurs est un travail continu. L'inspection de l'implémentation par des experts techniques doit être régulière et la qualité du code (maintenabilité, sécurité, suivi des bonnes pratiques) contrôlée grâce à des outils spécialisés comme SonarQube par exemple. Ils fournissent une aide à la détection, à la classification et à la résolution de défauts dans le code source, permettent d'identifier les duplications de code, de mesurer le niveau de documentation et de connaître la couverture de test déployée.

L'accès à distance aux différentes solutions est également un axe majeur d'une politique de sécurisation. Beaucoup de solutions sur le

marché ont encore des mots de passe permettant au personnel des éditeurs de se connecter sur l'ensemble des applications métiers à l'aide d'un mot de passe générique.

Plusieurs axes de travail sont nécessaires pour renforcer la sécurisation des accès pour les intervenants extérieurs. La politique renforcée de la gestion des mots de passe repose sur l'unicité du couple identifiant/mot de passe, le respect des règles de complexité du mot de passe, la gestion de l'obsolescence des mots de passe, l'utilisation de la règle du moindre privilège, la déconnexion automatique ainsi que l'authentification à deux facteurs pour les intervenants.

L'utilisation d'une solution dédiée aux équipes techniques et aux partenaires indispensables aux opérations de maintenance doit assurer une identification sécurisée et privilégiée aux applications utilisées par les clients. Le même niveau de sécurisation doit être garanti, quel que soit l'outil utilisé, mobile ou non, pour permettre un accès distant à la solution sur laquelle une intervention est nécessaire. L'autorisation et la révocation d'accès de chacun des intervenants doit être gérée en temps réel. Ainsi, une application mobile utilisée sur un smartphone préalablement déclaré et identifié, couplée avec la lecture en temps réel du QR code unique généré par chacune des applications, permet l'identification univoque de l'intervenant et l'autorisation ou non de sa connexion.

VI - L'HUMILITÉ RESTE ESSENTIELLE

Malgré un travail continu dédié à la cybersécurité, les investissements importants mis en œuvre et les tests d'intrusion effectués à intervalles réguliers sur les solutions par une société prestataire extérieure, il convient de rester humble.

La donnée médicale est une nouvelle monnaie d'échange. Le risque existera toujours, quelle que soit la vigilance dans le développement et le support des solutions. ■

Morgane BAUDRY¹, Alice AMELINE¹, Jean-Sébastien RAUL¹, Pascal KINTZ^{1,2}

Identification du méthylphénidate et de l'acide ritalinique dans les phanères

RÉSUMÉ

Depuis sa mise sur le marché dans les années 1990, le méthylphénidate est devenu la seule molécule utilisée dans le traitement des Troubles Déficitaires de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH). Commercialisé principalement sous le nom de Ritaline®, ce médicament est classé comme stupéfiant. Plusieurs études ont été publiées rapportant des consommations de méthylphénidate et d'acide ritalinique détectables dans les fluides biologiques ainsi que dans les cheveux. Malgré cela, aucune d'entre elles n'a mis en évidence la présence de ces molécules dans les ongles. L'Institut de Médecine Légale de Strasbourg a alors développé une méthode permettant la détection et la quantification du méthylphénidate et de l'acide ritalinique applicable aux différentes phanères grâce à un système chromatographique de type LC-MS/MS. L'utilisation de cette méthode a permis la recherche de ces molécules dans deux cas, le premier concerne une analyse capillaire et le second une analyse des ongles de la main. Dans les cheveux segmentés on retrouve des concentrations en méthylphénidate et en acide ritalinique variant de 455 à 946 pg/mg et de 80 à 172 pg/mg. Dans les ongles les concentrations sont nettement plus faibles avec 4,7 pg/mg de méthylphénidate et 0,9 pg/mg d'acide ritalinique. Ces concentrations capillaires ont pu être comparées aux données de la littérature et ont permis de déceler un usage médical et/ou récréatif de méthylphénidate. Compte tenu de l'absence de données dans la littérature à propos des ongles il est difficile d'exploiter ces résultats mais ceux-ci pourraient tout de même évoquer une consommation répétée.

MOTS-CLÉS

LC-MS/MS - Méthylphénidate - Acide ritalinique - Cheveux - Ongles

Testing for methylphenidate and ritalinic acid in the nail clippings and hair

SUMMARY

Since its introduction to the market in the 1990s, methylphenidate has become the only molecule used in the treatment of Attention Deficit Disorder with or without Hyperactivity (ADHD). Marketed mainly under the name Ritalin®, this medicine is classified as a narcotic. Several studies have been published reporting consumption of methylphenidate and ritalinic acid and their detection in biological fluids and hair. Despite this, none of them mention the presence of these molecules in nail. The Strasbourg Institute of Forensic Medicine have developed a method allowing the detection and quantification of methylphenidate and ritalinic acid applicable to hair and nail clippings using an LC-MS/MS type chromatographic system. The use of this method allowed testing varied for these molecules in two cases. The first case concerns a hair analysis and the second an analysis of fingernails. In segmented hair, case concentrations of methylphenidate and ritalinic acid from 455 to 946 pg/mg and from 80 to 172 pg/mg respectively. In the nails the concentrations were significantly lower with 4.7 pg/mg of methylphenidate and 0.9 pg/mg of ritalinic acid. These hair concentrations could be compared to literature data and made it possible to interpret medical and/or recreational use of methylphenidate. Given the absence of data in the literature regarding nails, it is difficult to evaluate these results but they could still suggest repeated consumption.

KEYWORDS

LC-MS/MS - Hair - Nails - Methylphenidate - Ritalinic acid

¹ Institut de Médecine Légale, Strasbourg, France

² X-Pertise Consulting, Mittelhausbergen, France

Pour correspondance : Morgane BAUDRY - morgane.bdry@gmail.com

I - INTRODUCTION

1. TDAH ET TRAITEMENT

Les Troubles Déficitaires de l'Attention avec ou sans Hyperactivité nommés TDAH touchent 3 à 6 % des enfants de 6 à 11 ans en France (1). Les TDAH sont des troubles neurodéveloppementaux caractérisés par l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité (2). Le traitement des TDAH s'établit par des interventions médicales tels que la psychomotricité, l'orthophonie et la neuropsychologie (3) mais aussi par un traitement médicamenteux, principalement composé de méthylphénidate (Figure 1). Cette molécule va permettre d'augmenter l'attention et de réduire l'agitation de l'enfant par le biais d'une action psychostimulante. Sur le plan pharmacocinétique,

l'absorption du méthylphénidate se fait principalement par voie orale mais elle peut, dans certains cas, se faire par voie parentérale ou par voie nasale. La molécule est ensuite rapidement hydrolysée en son métabolite principal : l'acide ritalinique (Figure 1). L'excrétion de cette molécule se fait majoritairement dans les urines. La demi-vie du méthylphénidate est relativement courte. Sur le plan analytique cela entraîne alors l'absence de détection dans le sang et les urines 48 heures après une exposition unique (4).

En 2021, l'ANSM a autorisé la prescription du méthylphénidate pour traiter les TDAH chez l'adulte. En revanche, le traitement peut être délivré uniquement si la présence de symptômes a été établie dans l'enfance et si les troubles présentent un impact modéré à sévère sur les composantes suivantes : professionnelles, universitaire, sociale et familiales.

En France, le méthylphénidate est classé comme médicament stupéfiant, ce qui rend sa prescription et sa détention réglementées que ce soit chez l'adulte

ou chez l'enfant. Chez l'enfant, l'ordonnance doit être établie par des praticiens hospitaliers tels que des pédiatres ou des neurologues et par le biais d'ordonnances dites sécurisées. Depuis 3 ans, les praticiens libéraux tels que les psychiatres, les neurologues et les pédopsychiatres peuvent également établir des prescriptions initiales de méthylphénidate.

2. USAGES DÉTOURNÉS

Ces directives sont justifiées par l'accroissement des usages récréatifs du méthylphénidate, les autorités françaises ayant observé une nette augmentation de cette pratique. Le réseau français d'addictovigilance a d'ailleurs alerté les professionnels de santé sur des usages détournés du méthylphénidate et notamment par voie intraveineuse (5).

Il a également été mis en évidence des mésusages chez les étudiants qui l'utilisent afin d'accroître leurs capacités de concentration mais aussi afin d'augmenter l'éveil (6,7). Selon une étude de 2018, le méthylphénidate est le psychostimulant le plus utilisé chez les étudiants pratiquant le dopage cognitif, quel que soit l'âge, le pays ou la population concernée. D'autres travaux publiés en 2005 évoquent également des cas d'usages récréatifs chez un groupe d'étudiants polyconsommateurs d'autres stupéfiants (8).

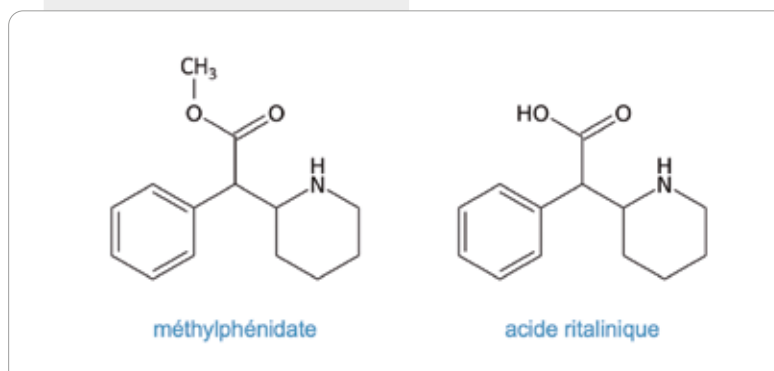
Le méthylphénidate a également fait parler de lui dans le milieu sportif. En effet, les athlètes l'utilisent afin d'augmenter leurs capacités de concentration mais aussi pour accroître leur réactivité et masquer la fatigue (9). L'Agence Mondiale Antidopage (AMA) classe le méthylphénidate parmi les stimulants de classe S6, ce qui rend la molécule interdite de consommation lors des compétitions. Mais grâce à des Autorisations d'Usage à des fins Thérapeutiques (AUT), les athlètes parviennent à l'utiliser légalement. D'après le Docteur De Mondenard, médecin du sport français spécialiste du dopage sportif, près de 3000 AUT seraient accordées chaque année dans le monde et la moitié d'entre elles concernerait des traitements incluant le méthylphénidate permettant alors aux sportifs d'échapper aux sanctions. Cette molécule permet de répondre aux besoins de différentes catégories d'individus rendant sa circulation plus conséquente et donc plus dangereuse.

D'autre part, la littérature rapporte quelques cas de dosages de méthylphénidate dans les fluides biologiques notamment lors de suivis de posologies (10,11).

Elle recense également les mésusages de cette molécule (12-15). Un article évoque deux cas de suicides avec ingestion de méthylphénidate (16). De la même façon plusieurs articles évoquent le dosage de cette molécule et de son métabolite dans les cheveux (4,17-19) mais aucun dans les ongles. Les années et les progrès analytiques ont permis un usage plus large des phanères en toxicologie. Il a été démontré qu'elles permettent d'élargir la fenêtre de détection mais aussi de différencier une utilisation chronique d'un usage unique. Ces informations

Figure 1

Structure chimique des molécules d'intérêts



ne sont pas négligeables, c'est pourquoi l'Institut de Médecine Légale de Strasbourg a décidé de mettre au point et de valider une méthode sensible permettant le dosage du méthylphénidate et de l'acide ritalinique dans les cheveux mais également dans les ongles, qui parfois, restent la seule matrice disponible. Deux cas ont alors permis l'application de cette méthode.

II - DESCRIPTION DES CAS

1. CAS N°1

Une jeune femme de 22 ans est retrouvée sans vie à son domicile. Sur place, les enquêteurs ont rapporté la présence d'un couteau ensanglanté, d'une lettre à visée suicidaire ainsi que plusieurs boîtes de médicaments (paracétamol, hydroxyzine, méthylphénidate, etc.). Les proches de la jeune femme ont évoqué deux précédentes tentatives de suicide, l'une par ingestion de médicaments et l'autre par mutilation. Lors de la levée de corps, le médecin légiste a mis en évidence une spoliation sanguine due à plusieurs plaies possiblement auto-infligées.

Du sang cardiaque, de l'urine, de l'humeur vitrée, de l'épanchement thoracique ainsi que des cheveux ont été prélevés. La totalité des fluides biologiques ont été conservés à +4 °C. Le prélèvement capillaire était constitué d'une mèche de cheveux châtain d'une vingtaine de centimètres nouée par une ficelle à des fins d'orientation. Elle a été conservée à température ambiante. La mèche a été segmentée pour l'analyse afin de travailler sur des segments de 3 cm et de retracer les consommations des mois précédents les faits.

2. CAS N°2

Le cas n°2 est celui d'un homme que l'on suppose consommateur récréatif de méthylphénidate. La seule information disponible est qu'il pratique le sikhisme.

Le sikhisme est la cinquième religion la plus pratiquée dans le monde, elle provient du nord-ouest de l'Inde et arbore cinq signes distinctifs.

Certaines personnes respectent la règle des « purs » qui interdit de se couper les cheveux et la barbe (20). Au sein de cette religion, la consommation d'alcool, de drogue ainsi que de tabac est prohibée. Du fait de ces interdictions, seuls les ongles de la main ont été prélevés afin de mettre en évidence une possible consommation de méthylphénidate.

III - MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. AGENTS CHIMIQUES ET RÉACTIFS

Les solutions méthanoliques de méthylphénidate, de méthylphénidate D10 et d'acide ritalinique à 1 g/L ont été fournis par Lipomed (Arlesheim, Suisse). L'acétonitrile et le méthanol proviennent de la société VWR Chemicals (Fontenay-Sous-Bois, France). L'eau a été obtenue par un purificateur d'eau MilliQ Direct-Q 3 UV-R Merck (Molsheim, France). Le formiate d'ammonium a été fourni par Alfa Aesar Thermo Fisher (Karlsruhe, Allemagne). L'acide formique a été acheté à la société Carlo Erba (Emmendingen, Allemagne). Des cheveux dépourvus des molécules d'intérêts ont été récoltés auprès de volontaires attestant n'avoir jamais consommé de méthylphénidate.

2. PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS

Les cheveux ont été finement coupés au ciseau et les ongles broyés à l'aide d'un broyeur à billes. À 20 mg de ces matrices kératinisées sont ajoutées 20 ng de méthylphénidate D10 et 1 mL de méthanol. Le mélange est ensuite incubé pendant deux heures aux ultrasons puis incubé durant la nuit dans une étuve à 40 °C. Le lendemain, le méthanol est repris puis évaporé à sec. L'extrait sec est repris dans 30 µL de tampon formiate d'ammonium 5 mM ajusté à pH=3. 2 µL ont été injectés en LC-MS/MS.

3. INSTRUMENT

Le méthylphénidate et l'acide ritalinique ont été analysés sur un système de chromatographie en phase liquide ultra haute performance couplée à un spectromètre de masse en tandem de type Xevo TQD Waters.

La séparation des composés est réalisée par le biais d'une colonne HSS C18 Acquity UPLC Waters (1,8 µm, 2,1x150 mm) chauffée à 50 °C et par le biais d'un gradient composé d'une phase mobile A (ammonium formate 5 mL pH=3,0) et d'une phase mobile B (acétonitrile + 0,1 % acide formique). L'élution s'est faite à un débit de 0,4 mL/min à une composition initiale 87/13 % (A/B) conservée durant 0,5 minutes. Entre 0,5 et 10 minutes la composition a varié jusqu'à 50/50 %. Après 0,75 minutes, la composition était de 5/95 % conservée durant 1,5 minutes. Le retour à la composition initiale s'est fait en 0,25 minutes, conservée 2,5 minutes. Les temps de rétention des molécules sont décrits dans le Tableau I. La détection s'est faite à l'aide d'un spectromètre de masse triple quadropôle composé d'une source d'ionisation electrospray (ESI) opérant en mode positif. Les conditions suivantes se sont avérées optimales pour notre analyse : tension du capillaire à 1,50 kV, température de désolvatation : 600 °C, débit de gaz pour la désolvatation : 1000 L/heure, température de la source : 150 °C. La tension du cône ainsi que l'énergie de collision ont été optimisées pour chacune des transitions MRM afin d'obtenir le meilleur signal pour les ions concernés. Ces valeurs ainsi que les transitions utilisées sont décrites dans le Tableau II. Les données ont été traitées avec le logiciel MassLynx V 4.2.

La méthode a été validée et présente une linéarité allant de 0,5 à 1000 pg/mg avec un coefficient de corrélation de 0,999 pour le méthylphénidate et pour l'acide ritalinique. La limite de détection est

Tableau I

Informations chromatographiques du méthylphénidate, de l'acide ritalinique et du standard interne utilisé

Molécule	RT (min)	Transition MRM	Cône (V)	Energie de collision (eV)
Méthylphénidate	4,04	234,1 > 84,1	32	22
		234,1 > 174,1	32	22
Acide ritalinique	2,84	220,1 > 84,1	20	16
		220,1 > 220,1	20	10
Méthylphénidate D10	4,01	244,1 > 93,1	8	20

Tableau II

Résultats analytiques concernant le cas n°1

		Méthylphénidate	Acide ritalinique	Hydroxyzine	Cétirizine
Sang		1702 µg/L	3020 µg/L	205 µg/L	449 µg/L
Cheveux	0-3 cm	455 pg/mg	130 pg/mg	/	
	3-6 cm	576 pg/mg	96 pg/mg		
	6-9 cm	643 pg/mg	80 pg/mg		
	9-12 cm	675 pg/mg	101 pg/mg		
	12-15 cm	946 pg/mg	172 pg/mg		
	15-19 cm	923 pg/mg	152 pg/mg		

de 0,1 pg/mg et la limite de quantification est de 0,5 pg/mg, cela pour les deux molécules. Des tests de répétabilité ont été réalisés à des concentrations de 5 et 500 pg/mg sur cinq jours. Les tests ont été validés par l'obtention d'un Coefficient de Variation CV inférieur à 20 %.

IV - RÉSULTATS ET DISCUSSION

1. CAS N°1

Dans le cas n°1, les analyses toxicologiques de référence ont permis de déceler la présence de méthylphénidate à 1702 µg/L, d'acide ritalinique à 3020 µg/L, d'hydroxyzine à 205 µg/L et de cétirizine à 449 µg/L dans le sang cardiaque. Une précédente étude (21) rapporte un *ratio* Sang Cardiaque/Sang Périphérique C/P de 0,9 pour le méthylphénidate. On considère alors que, lorsque le *ratio* C/P est proche de 1, la molécule est peu impactée par les phénomènes de redistribution *post-mortem*. Les concentrations sanguines d'hydroxyzine et de cétirizine sont de l'ordre thérapeutique (22). Cela n'est pas le cas des concentrations en méthylphénidate et en acide ritalinique qui sont nettement supérieures aux valeurs thérapeutiques. Celles-ci peuvent alors être à l'origine d'hallucinations sévères et d'une arythmie cardiaque (16). Il a été conclu que le décès est la conséquence d'une spoliation sanguine secondaire à plusieurs plaies par arme blanche dans un contexte d'imprégnation toxique au méthylphénidate.

Dans les segments de cheveux, les concentrations en

méthylphénidate variaient entre 455 et 946 pg/mg et celles de l'acide ritalinique entre 80 et 172 pg/mg. L'acide ritalinique, comme son nom l'indique, est une molécule de nature acide, qui s'incorpore moins dans la matrice capillaire par rapport à la molécule mère. Plusieurs articles (4,17,18) se sont focalisés sur la détection de la molécule mère mais la méthode ici présentée permet également de détecter l'acide ritalinique dans les cheveux, même à de très faibles concentrations.

De précédentes études visant à quantifier le méthylphénidate dans des cheveux d'enfants sous traitement avaient montré des concentrations allant de 73 à 963 pg/mg et de 150 à 4170 pg/mg (17-18).

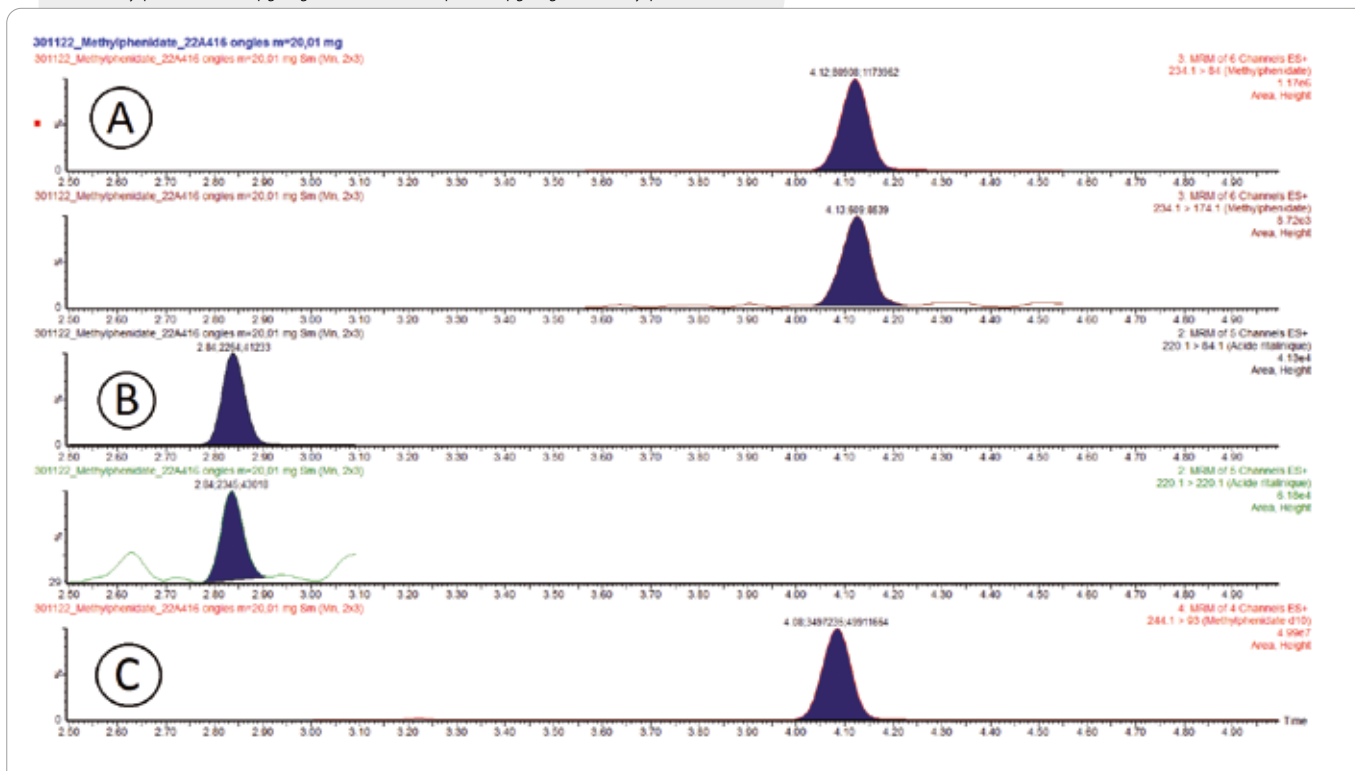
En 2019, l'analyse des cheveux de toxicomanes présumés dépourvus de prescription officielle détectait des concentrations en méthylphénidate oscillant entre 0 et 265 pg/mg (19).

Le dossier étant dépourvu du dossier médical de la jeune femme, il n'est pas possible d'affirmer que les concentrations retrouvées reflètent un traitement pharmaceutique. En revanche, ces résultats mettent en avant une consommation répétée sur l'année précédant les faits sans exclure la possibilité d'une consommation récréative.

Les concentrations observées sont plus importantes dans les segments distaux que dans les autres segments. Un changement de posologie pourrait expliquer ce phénomène mais aussi une possible contamination. En effet, les dommages structurels des segments les plus éloignés de la racine peuvent engendrer une perméabilité plus importante (23). Ces segments ont pu être davantage exposés aux traitements cosmétiques (shampooing, coloration,

Figure 2

Chromatogrammes des transitions ioniques d'échantillon d'ongles
 A : méthylphénidate (4,7 pg/mg), B : acide ritalinique (0,9 pg/mg), C : méthylphénidate D10



décoloration) pouvant entraîner une porosité plus importante du cheveu et donc une augmentation du risque de contamination.

La littérature rapporte plusieurs cas de contamination capillaire par le biais de fluides corporels et notamment par le biais de la sueur ; par exemple, deux cas d'intoxication mortelle à la metformine dans lesquels une contamination par la sueur est suggérée au vu des concentrations retrouvées (24). La capacité des molécules à se lier à la sueur dépend de différents facteurs comme la masse molaire, le pKa et le caractère hydrophile. Lors d'une étude de la pharmacocinétique du méthylphénidate et de l'acide ritalinique dans la sueur, seul le méthylphénidate a été détecté et cela cinq heures après l'ingestion (25). Cette étude confirme que le méthylphénidate peut s'incorporer dans la sueur et donc contaminer la matrice capillaire. En revanche, cela est très peu probable pour l'acide ritalinique. Aucun article ne met en évidence ce phénomène pour cette molécule mais il est important de ne pas exclure cette hypothèse dans l'interprétation des résultats.

2. CAS N°2

Dans le cas n°2, seule la recherche de méthylphénidate et d'acide ritalinique a été effectuée. L'analyse quantitative a mis en évidence 4,7 pg/mg de méthylphénidate et 0,9 pg/mg d'acide ritalinique (Figure 2). Le manque de données littéraires complexifie l'interprétation de ces résultats puisqu'aucune étude n'évoque la présence de ces molécules dans les ongles. Néanmoins, cette concentration pourrait suggérer une consommation répétée puisqu'il avait déjà été démontré qu'une exposition unique au méthylphénidate ne génère qu'un très faible signal chromatographique (4).

Parmi la littérature existante, une étude de Rygaard *et al.* répertorie les *ratios* métabolite/molécule mère de différentes familles de stupéfiants (26). Celle-ci présente les *ratios* Acide ritalinique (AR)/ Méthylphénidate (Mph) obtenus à partir d'une analyse capillaire. La comparaison de ces *ratios* avec ceux du cas n°2 est présentée dans le Tableau III.

Cette comparaison montre que les *ratios* rapportés dans la littérature sont similaires aux *ratios* obtenus pour les deux matrices kératinisées. En règle générale,

Tableau III

Récapitulatif des *ratios* métabolite/molécule mère

Ratio AR/Mph littérature	Ratio AR/Mph cheveux (cas n°1)	Ratio AR/Mph ongle (cas n°2)
[0,18 ; 0,52]	[0,12 ; 0,29]	0,19

et c'est également le cas dans l'étude de Rygaard *et al.*, les matrices kératinisées contiennent davantage de molécules mères que de métabolites. Cela se traduit par des *ratios* métabolite/molécule mère inférieur à 1. Les *ratios* obtenus ici traduisent alors une quantité plus importante de méthylphénidate que d'acide ritalinique. Cette dernière est de nature acide ce qui influe sur sa capacité à s'incorporer dans les cheveux et dans les ongles. Il a été démontré (27) que les molécules basiques ont plus de facilité à diffuser à travers la membrane cellulaire du fait de leur affinité pour le gradient de pH. Cela facilite alors l'incorporation dans le follicule pileux. Les molécules acides, dépourvues de cette affinité, ont alors une faible capacité à traverser la membrane, rendant leur incorporation plus complexe.

Il est important de souligner que les *ratios* ne varient que très peu entre les cheveux et les ongles. Une meilleure incorporation dans les cheveux par rapport aux ongles peut être due à la présence de mélanine, qui favorise notamment l'incorporation de molécules basiques comme cela a été démontré dans la littérature (28).

En ce qui concerne les molécules neutres ou acides, plusieurs auteurs ont démontré que la couleur des cheveux n'influe pas sur l'incorporation de celles-ci dans les cheveux. Cela a été décrit pour l'hydrochlorothiazide (29), pour l'acide Gammahydroxybutyrique (GHB) (30) et pour la carbamazépine (31), également acide.

En effet, la mélanine est chargée négativement au pH du cheveu qui est d'environ 5. A ce pH, les molécules acides ou neutres ne peuvent pas établir de liaison de charge avec celle-ci, ce qui explique ce phénomène.

Par conséquent, l'incorporation du méthylphénidate et de l'acide ritalinique ne dépend pas de la quantité de mélanine du cheveu. C'est probablement pour

cette raison que les *ratios* entre les cheveux et les ongles sont similaires.

Il serait intéressant de pouvoir comparer des résultats d'analyse capillaire et d'analyse des ongles sur un seul et même cas afin de savoir dans laquelle des deux matrices les molécules s'incorporent le mieux.

V- CONCLUSION

Cet article présente le développement et la validation d'une méthode de dosage du méthylphénidate et de son métabolite principal, l'acide ritalinique dans les phanères. Cette méthode a permis de mettre en évidence une consommation répétée durant l'année précédant le suicide de la jeune femme grâce à l'analyse capillaire. Le second cas a permis de déceler pour la première fois ces deux molécules dans les ongles d'un homme pour qui ces phanères étaient la seule matrice disponible. A l'avenir, cette méthode pourrait permettre la détection d'usages controversés du méthylphénidate si les dossiers médicaux ne révèlent aucune prescription. Ceci est un phénomène en expansion notamment chez les étudiants qui recherchent à améliorer leurs performances et leurs capacités de concentration mais aussi chez les sportifs. Dans le cadre du dopage, il est essentiel de pouvoir déceler de faibles concentrations de ces molécules, ce qui est désormais possible avec cette méthode. ■

DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

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

RÉFÉRENCES

- (1) À l'écoute des enfants hyperactifs : le pari de la psychanalyse, Champ Social Eds Du, 2022, 150 p.
- (2) LE HEUZEY MF, Le Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant : approche médicale, *J Pédiatrie Puériculture*, 2020; 33(3):101-8
- (3) FELDMAN ME, CHARACH A, BELANGER SA, Le TDAH chez les enfants et les adolescents, partie 2 : le traitement, *Paediatr Child Health*, 2018; 23(7):473-84
- (4) KINTZ P, VILLAIN M, Violence under the influence of methylphenidate as determined by hair analysis, *Forensic Toxicol*, 2010; 28(2):115-8
- (5) MICALLET J, FRAUGER E, PALMARO A, BOUCHERIE Q, MESTRE ML, Un exemple d'investigation d'un phénomène « émergent » en addictovigilance : à propos du méthylphénidate, *Thérapies*, 2015; 70(2):191-6
- (6) CARTON L, CABE N, MENARD O, DEHEUL S, CAOUS AS, DEVOS D *et al.*, Dopage cognitif chez les étudiants : un moyen chim(ér)ique de s'en mettre plein la tête ? *Thérapies*, 2018; 73(4):319-29
- (7) OUTRAM SM, The use of methylphenidate among students: the future of enhancement? *J Med Ethics*, 2010; 36(4):198-202
- (8) BARRETT SP, DARREDEAU C, BORDY LE, PIHL RO, Characteristics of Methylphenidate Misuse in a University Student Sample, *Can J Psychiatry*, 2005; 50(8):457-61
- (9) DE MONDENARD JP, <https://dopagedemondenard.com/>, 2023, Dopage - Les affaires décodées, commentées par un expert indépendant de toutes les instances nationales et internationales
- (10) SEÇILIR A, SCHRIER L, BIJLEVELD YA, TOERSCHKE JH, JORJANI S, BURGGRAAF J *et al.*, Determination of methylphenidate in plasma and saliva by liquid chromatography/tandem mass spectrometry, *J Chromatogr B*, 2013; 923-924:22-8
- (11) JOSEFSSON M, RYDBERG I, Determination of methylphenidate and ritalinic acid in blood, plasma and oral fluid from adolescents and adults using protein precipitation and liquid chromatography tandem mass spectrometry—A method applied on clinical and forensic investigations, *J Pharm Biomed Anal*, 2011; 55(5):1050-9
- (12) FRAUGER E, PAULY V, NATALI F, PRADEL V, REGGIO P, COUDERT H *et al.*, Patterns of Methylphenidate Use and Assessment of its Abuse and Diversion in Two French Administrative Areas Using a Proxy of Deviant Behaviour Determined from a Reimbursement Database: Main Trends from 2005 to 2008, *CNS Drugs*, 2011; 25(5):415-24

- (13) BRUGGISSER M, CESCHI A, BODMER M, WILKS M, KUPFERSCHMIDT H, LIECHTI M, Retrospective analysis of stimulant abuse cases reported to the Swiss Toxicological Information Centre during 1997-2009, *Swiss Med Wkly* [Internet], oct 2010 [cité 1 sept 2023]; Disponible sur: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/1204>
- (14) GAHR M, FREUDENMANN RW, HIEMKE C, KÖLLE MA, SCHÖNFELDT-LECUONA C, Abuse of methylphenidate in Germany: Data from spontaneous reports of adverse drug reactions, *Psychiatry Res*, 2014; 215(1):252-4
- (15) BJARNADOTTIR GD, HARALDSSON HM, RAFNAR BO, SIGURDSSON E, STEINGRIMSSON S, JOHANNSSON M *et al.*, Prevalent Intravenous Abuse of Methylphenidate Among Treatment-Seeking Patients With Substance Abuse Disorders: A Descriptive Population-Based Study, *J Addict Med*, 2015; 9(3):188-94
- (16) MARKOWITZ JS, LOGAN BK, DIAMOND F, PATRICK KS, Detection of the novel metabolite ethylphenidate after methylphenidate overdose with alcohol coingestion, *J Clin Psychopharmacol*, 1999; 19(4):362-6
- (17) STICHT G, SEVECKE K, KÄIFERSTEIN H, DÖPFNER M, ROTHSCHILD MA, Detection of Methylphenidate in the Hair of Children Treated with Ritalin, *J Anal Toxicol*, 2007; 31(9):588-91
- (18) MARCHEI E, MUÑOZ JA, GARCÍA-ALGAR Ó, PELLEGRINI M, VALL O, ZUCCARO P *et al.*, Development and validation of a liquid chromatography-mass spectrometry assay for hair analysis of methylphenidate, *Forensic Sci Int*, 2008; 176(1):42-6
- (19) JANG M, KIM J, SHIN I, KANG S, CHOI H, YANG W, Simultaneous determination of methylphenidate and ritalinic acid in hair using LC-MS/MS, *Forensic Sci Int*, 2019; 294:183-8
- (20) MATRINGE D, Le sikhisme en sa diversité : à propos de trois ouvrages récents, *Arch Sci Soc Relig*, 2014; (168):29-41
- (21) CANTRELL FL, OGERA P, MALLETT P, MCINTYRE IM, Fatal Oral Methylphenidate Intoxication with Postmortem Concentrations, *J Forensic Sci*, 2014; 59(3):847-9
- (22) KATSELOU M, ATHANASELIS S, NIKOLAOU P, DONA A, SPILIOPOULOU C, PAPOUTSIS I, Development and validation of a GC-MS method for the determination of hydroxyzine and its active metabolite, cetirizine, in whole blood, *J Pharm Biomed Anal*, 2017; 145:765-72
- (23) BOUMBA VA, ZIAVROU KS, VOUGIOUKLAKIS T, Hair as a Biological Indicator of Drug Use, Drug Abuse or Chronic Exposure to Environmental Toxicants, *Int J Toxicol*, 2006; 25(3):143-63
- (24) ARBOUCHE N, FARRUGIA A, WALCH A, RAUL JS, KINTZ P, Specific interpretation of hair concentrations in 2 fatal metformin intoxication cases, *Leg Med*, 2021; 48:101803
- (25) MARCHEI E, FARRÈ M, PELLEGRINI M, GARCÍA-ALGAR Ó, VALL O, PACIFICI R *et al.*, Pharmacokinetics of methylphenidate in oral fluid and sweat of a pediatric subject, *Forensic Sci Int*, 2010; 196(1-3):59-63
- (26) RYGAARD K, LINNET K, JOHANSEN SS, A Systematic Review of Metabolite-to-Drug Ratios of Pharmaceuticals in Hair for Forensic Investigations, *Metabolites*, 2021; 11(10):686
- (27) KINTZ P, Analytical and practical aspects of drug testing in hair, *Boca Raton*, 2006; 382 p. (Forensic science series; vol. 1)
- (28) HENDERSON GL, HARKEY MR, ZHOU C, JONES RT, JACOB P, Incorporation of Isotopically Labeled Cocaine and Metabolites into Human Hair: 1, Dose-Response Relationships, *J Anal Toxicol*, 1996; 20(1):1-12
- (29) GHEDDAR L, RAUL JS, KINTZ P, First identification of a diuretic, hydrochlorothiazide, in hair: Application to a doping case and interpretation of the results, *Drug Test Anal*, 2019; 11(1):157-61
- (30) KINTZ P, CIRIMELE V, JAMEY C, LUDES B, Testing for GHB in Hair by GC/MS/MS after a Single Exposure, Application to Document Sexual Assault, *J Forensic Sci*, 2003; 48(1):2002209
- (31) MIECZKOWSKI T, TSATSAKIS AM, KRUGER M, PSILLAKIS T, The concentration of three anti-seizure medications in hair: the effects of hair color, controlling for dose and age, *BMC Clin Pharmacol*, 2001; 1(1):2

Bouchra TALBI¹, Emilie BERLAND², Pierre MORA³, Marie-Dominique PIERCECCHI⁴, Liselotte POCHARD⁵,
Caroline SOLAS¹, Anne-Laure PELISSIER-ALICOT⁶, Nicolas FABRESSE^{7*}

Toxicité hépatique de la cocaïne : illustration à travers un cas d'intoxication aiguë

RÉSUMÉ

L'article présente un cas rare d'hépatotoxicité résultant de l'usage de cocaïne. Une jeune femme de 21 ans, ayant des antécédents médicaux de schizophrénie, d'abus de cannabis et de cocaïne ainsi que de consommation d'alcool, a souffert d'une crise convulsive et de deux arrêts cardiaques successifs. Son état a décliné rapidement, manifestant une cytolysé hépatique accompagnée d'une insuffisance hépatique, de rhabdomyolyse, et d'une insuffisance rénale aiguë. Malgré une intervention médicale ciblée, elle est décédée d'une défaillance multi-organique 41 heures après son admission à l'hôpital. L'examen histologique *post-mortem* du foie a montré une stéatose microvésiculaire (80 %) et partiellement macrovésiculaire (20 %), avec des zones dispersées de nécrose. Les tests toxicologiques effectués à son admission ont détecté une concentration de cocaïne de 339 ng/mL, ainsi que la présence de benzoylecgonine, d'ecgonine méthylester, de cocaéthylène et de lévamisole. Les concentrations de cocaïne mesurées après le décès étaient de 105 ng/mL dans le sang périphérique, 21 ng/mL dans le sang cardiaque et 76 ng/mL dans l'humeur vitrée. L'hépatotoxicité liée à la cocaïne découle de la génération d'espèces réactives de l'oxygène par le biais du métabolisme oxydatif microsomal, un phénomène amplifié chez les consommateurs de cocaïne exposés à des inducteurs enzymatiques tels que l'alcool, comme observé dans ce cas. Cette observation constitue le premier cas documenté intégrant des données cliniques, biologiques, et histologiques aux mesures des concentrations de cocaïne *pré- et post-mortem*.

MOTS-CLÉS

Hépatotoxicité - Stéatose - Toxicologie

Hepatic toxicity of cocaine: illustration based on a case of acute intoxication

SUMMARY

This study details an uncommon case of hepatic toxicity caused by cocaine in a 21-year-old female patient with previous diagnoses of schizophrenia and dependencies on cannabis and cocaine, along with ethanol use. Initially presenting with a seizure which then led to two instances of cardiac arrest, her condition quickly worsened, unveiling significant hepatic cytolysis alongside hepatocellular insufficiency, rhabdomyolysis, and acute kidney failure. In spite of receiving fitting medical intervention, she succumbed to failure of multiple organs 41 hours post-admission. Autopsy and subsequent histological analysis of the liver identified both microvesicular (80 %) and macrovesicular (20 %) steatosis, alongside necrotic regions. Toxicological screening of her admission blood samples detected cocaine (339 ng/mL), benzoylecgonine, ecgonine methyl ester, cocaethylene, and levamisole. Measurements of cocaine in samples taken after death showed levels of 105 ng/mL in peripheral blood, 21 ng/mL in cardiac blood, and 76 ng/mL in the vitreous humor. The liver toxicity associated with cocaine use arises from the creation of reactive oxygen species through the microsomal oxidative metabolism, a process that is notably more prevalent in individuals using cocaine who are also exposed to enzyme inducers such as ethanol. According to the authors, this report is pioneering in linking clinical, biological, and histological findings with both ante- and post-mortem concentrations of cocaine in the bloodstream.

KEYWORDS

Cocaine - Liver toxicity - Steatosis - Toxicology

¹ Laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie, CHU La Timone, 264 rue Saint-Pierre, 13005, Marseille, France

² SNPS, Laboratoire de Police Scientifique de Marseille, Section Toxicologie, 97, boulevard Camille Flammarion, BP30, 13245 Marseille, France

³ Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Hôpital Nord, chemin des Bourrely, 13915 Marseille, France

⁴ Service de Médecine Légale et droit de la santé, CHU La Timone, 264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 05, France ; Aix-Marseille Université, CNRS, EFS, ADES, Marseille, France

⁵ Service de Pharmacologie clinique et de Pharmacovigilance, CHU La Timone, 264 rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France

⁶ Aix Marseille Univ, APHM, INSERM, INMED UMR 901, CHU Timone, service de Médecine Légale, 13005 Marseille, France

⁷ Aix Marseille Univ, APHM, INSERM, UMR 1252, CHU Timone, laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie, 13005 Marseille, France

*Pour correspondance : Dr Nicolas FABRESSE – Laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie – CHU La Timone
264 Rue Saint-Pierre – 13005 Marseille, France – Tél. : +33 (0)4 91 38 83 96 – nicolas.fabresse@ap-hm.fr

I - INTRODUCTION

La substance connue sous le nom de cocaïne est un composé chimique naturel, spécifiquement un alcaloïde, qui est dérivé des feuilles du buisson d'*Erythroxylon coca*. Ce buisson est principalement cultivé dans les régions d'Amérique du Sud, avec une

présence notable en Colombie. En dépit des strictes réglementations qui interdisent la consommation et le commerce de cette substance, on observe une tendance à la hausse de sa production globale, qui est passée de 1134 tonnes en 2010 à 1789 tonnes en 2019. Cette augmentation s'accompagne d'un essor de la consommation de cocaïne, illustré par le fait que l'expérimentation de cette drogue en France a quadruplé depuis les années 1990, plaçant sa forme de chlorhydrate en tant que seconde substance illicite la plus utilisée après le cannabis [1]. En 2022, environ 2,1 millions de Français ont essayé la cocaïne, avec 600 000 d'entre eux l'ayant consommée dans l'année [2]. De plus, la pureté de la cocaïne disponible sur le marché français est en hausse, passant de 45,8% en 2011 à 63,5% en 2020, avec des occurrences de cocaïne non coupée [2]. Les principales formes consommées sont la poudre (chlorhydrate de cocaïne), prise ou injectée, et

le crack, une version cristallisée fumée. En 2019, la majorité des consommateurs optaient pour la cocaïne en poudre, bien que l'usage du crack soit en augmentation, ciblant souvent les individus en situation de vulnérabilité.

Les effets recherchés par les usagers de la cocaïne incluent une sensation d'euphorie, de l'empathie et un effet stimulant, provoqués par l'augmentation de la libération et la réduction de la réabsorption des neurotransmetteurs sympathomimétiques, comme la dopamine et la noradrénaline [3,4]. Les symptômes d'une intoxication aiguë à la cocaïne peuvent varier d'une tachycardie ou bradycardie à une hypertension, en passant par des sueurs et une dilatation des pupilles [5]. Des troubles comportementaux tels que l'agitation et la confusion sont courants, et des cas de convulsions ont été rapportés. L'effet vasoconstricteur de la cocaïne peut également entraîner des thromboses dans le cerveau ou le cœur, surtout chez les jeunes adultes sans antécédents cardiaques. Les dommages hépatiques aigus liés à la cocaïne sont moins connus, dû à leur rareté et à un manque de compréhension des mécanismes sous-jacents. Ce document vise à présenter un cas d'intoxication aiguë par la cocaïne ayant conduit au décès d'une patiente à cause d'une destruction massive des cellules du foie, résultant en une insuffisance hépatique grave.

II - DESCRIPTION DU CAS

1. CLINIQUE

Cette étude de cas concerne une patiente de 21 ans avec un historique de schizophrénie non stabilisée, d'abus de substances incluant le cannabis et la cocaïne, ainsi qu'une consommation régulière d'alcool. Elle a été admise en urgence par le Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR) dans la nuit du 22 juillet, à la suite d'un traumatisme crânien sévère provoqué par une chute de 15 mètres après une crise convulsive généralisée. À son évaluation initiale, la patiente avait un score de Glasgow de 5, indiquant un état de conscience sévèrement altéré, une mydriase bilatérale aréactive, une pression artérielle de 120/80 mmHg, une bradypnée avec une saturation en oxygène périphérique (SpO₂) à 96%, et une tachycardie à 110 battements par minute.

La prise en charge immédiate a inclus la gestion d'un arrêt cardiorespiratoire initial sur un rythme non défibrillable, avec une période de faible débit sanguin (*low flow*) de 23 minutes, réanimé avec succès après l'administration de 1 mg d'adrénaline et une intubation orotrachéale. Un second arrêt a suivi, avec 12 minutes de faible débit récupéré grâce à trois administrations supplémentaires d'1 mg d'adrénaline, maintenu ensuite par une perfusion continue d'1 mg/h d'adrénaline, totalisant 35 minutes de faible débit.

L'électrocardiogramme (ECG) a été interprété comme normal, sans anomalies de repolarisation ou de conduction, et sans signes d'ischémie

myocardique. Une échographie cardiaque transthoracique et des radiographies du thorax et du bassin n'ont révélé aucune anomalie significative. Cependant, un scanner corporel a identifié une fracture du crâne et de la face, ainsi qu'une accumulation de liquide dans la région abdominopelvienne, nécessitant une surveillance rapprochée.

Sur le plan biologique, la patiente présentait une hyperleucocytose à 35 G/L, signe potentiel d'une réponse inflammatoire systémique, une élévation légère de la troponine I à 73 ng/L, suggérant une atteinte cardiaque mineure, une rhabdomyolyse caractérisée par une créatine kinase élevée à 731 UI/L, et une cytolysé hépatique marquée par des transaminases élevées jusqu'à neuf fois la normale. Ces constatations étaient accompagnées d'une insuffisance hépatocellulaire, avec un taux de prothrombine à 53 % et un facteur V à 27 %, justifiant l'initiation d'un traitement par N-acétylcystéine.

Malgré la stabilisation hémodynamique post-réanimation et le maintien de la ventilation assistée, la patiente a développé une hyperthermie à 38,4°C, nécessitant une reprise des sédations. Son état neurologique s'est détérioré, avec un score de Glasgow tombé à 3, indiquant une absence quasi totale de réponse, et une aggravation rapide de la rhabdomyolyse, conduisant à une insuffisance rénale et une défaillance hépatique sévère, s'inscrivant dans un tableau de défaillance multiviscérale.

La complexité de son cas, caractérisée par un pronostic neurologique défavorable post-arrêts cardiorespiratoires répétés, une défaillance multiviscérale et des antécédents de troubles psychiatriques non contrôlés avec polytoxicomanie, a rendu la patiente inéligible pour une transplantation hépatique. La patiente décédera le 24 juillet à 17 heures après arrêt des amines, soit 41 heures après son admission.

2. AUTOPSIE

L'analyse *post-mortem* de la patiente effectuée le 28 juillet a révélé une stature de 161 cm et un poids corporel de 68 kg. L'inspection visuelle du corps a montré des marques de grattage sur les cuisses. Le foie est d'aspect chamoisé, il pèse 1450 g et n'a montré aucune autre anomalie à part des indications de défaillance circulatoire avancée. L'investigation microscopique du foie a décelé des dommages aigus attribuables à un arrêt circulatoire, non spécifiques, au sein d'une stéatose hépatique étendue, composée à 80 % de vésicules microvésiculaires et à 20 % de vésicules macrovésiculaires, affectant la totalité des hépatocytes et suggérant une origine toxique de cette stéatose ainsi que du décès (*Figure 1*). Des foyers nécrotiques parsemés, prenant la forme de corps acidophiles, étaient également perceptibles. Aucune altération de la structure hépatique ni signe inflammatoire n'a été observé. Par ailleurs, une alvéolite macrophagique pigmentée a été notée dans les poumons, indiquant une exposition

habituelle au tabac et/ou au cannabis. L'examen minutieux du cœur a révélé la présence de tissu adipeux dans le muscle du ventricule droit sans trace de fibrose ou de désordre structurel, excluant ainsi toute association avec des troubles du rythme cardiaque.

III - MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. DÉPISTAGE EN IMMUNO-ANALYSE

Le dépistage qualitatif en immunoanalyse a été réalisé par méthode KIMS (*kinetic interaction of microparticles in a solution*) sur un automate cobas® 8000 (Roche, Bâle, Suisse). Le seuil de positivité dans le sang est de 300 ng/mL pour les antidépresseurs tricycliques, 50 ng/mL pour les benzodiazépines et 5 µg/mL pour le paracétamol. Dans les urines, il est de 300 ng/mL pour la cocaïne, les opiacés et les benzodiazépines, 50 ng/mL pour le THC et 500 ng/mL pour les amphétamines.

2. CRIBLAGE ET QUANTIFICATION EN LC-HRMS

Le criblage non ciblé et la quantification ont été réalisés en chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse haute résolution de type Orbitrap (Thermo Fisher Scientific, Les Ulis, France) selon une méthode publiée [6]. Brièvement, les échantillons sont extraits à partir d'une prise d'essai de 200 µL selon une méthode utilisant des sels QuEChERS, 5 µL de l'extrait sont ensuite injectés dans le système chromatographique. Les analytes sont séparés sur une colonne Luna® Omega Polar (100 × 2,1 mm ; 1,6 µm, Phenomenex, Le Pecq, France), puis analysés sur un Orbitrap de type Exploris 120 en mode DDA (*data dependant*

analysis), 132 composés d'intérêt sur le plan toxicologique sont recherchés et quantifiés de façon ciblée. Le fichier d'acquisition est ensuite retraité avec le logiciel Compound Discoverer® 3.2 (Thermo Scientific, Les Ulis, France) pour le criblage non ciblé.

IV - RÉSULTATS

Quatre heures après son admission, les analyses toxicologiques réalisées par immunoanalyse ont détecté la présence de benzodiazépines à la fois dans les échantillons sanguins et urinaires, ainsi que de cocaïne et de cannabis uniquement dans l'échantillon urinaire. Une analyse complémentaire en spectrométrie de masse à haute résolution couplée à la chromatographie liquide (LC-HRMS) a validé la présence de cocaïne, de ses métabolites principaux – la benzoylecgonine et l'ecgonine méthylester – ainsi que de cocaéthylène (ce dernier n'étant pas quantifié) dans le sang (Tableau 1). De plus, cette analyse a identifié les cannabinoïdes suivants : delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) à une concentration de 6,6 ng/mL, 11-OH-THC à 3,5 ng/mL, et THC-COOH à 43 ng/mL.

L'examen a également révélé la présence :

- de diazépam à 448 ng/mL et de ses métabolites, le nordiazépam à 537 ng/mL, le témazépam à 48 ng/mL, et l'oxazépam à 39 ng/mL,
- du midazolam à 84 ng/mL,
- de la loxapine à 36 ng/mL et de son métabolite principal, l'amoxapine, à 12 ng/mL.

Ces substances correspondent aux traitements médicaux de la patiente ou à des médicaments administrés durant sa prise en charge médicale, avec des concentrations se situant dans une gamme thérapeutique ; par conséquent, elles ne seront pas discutées plus avant.

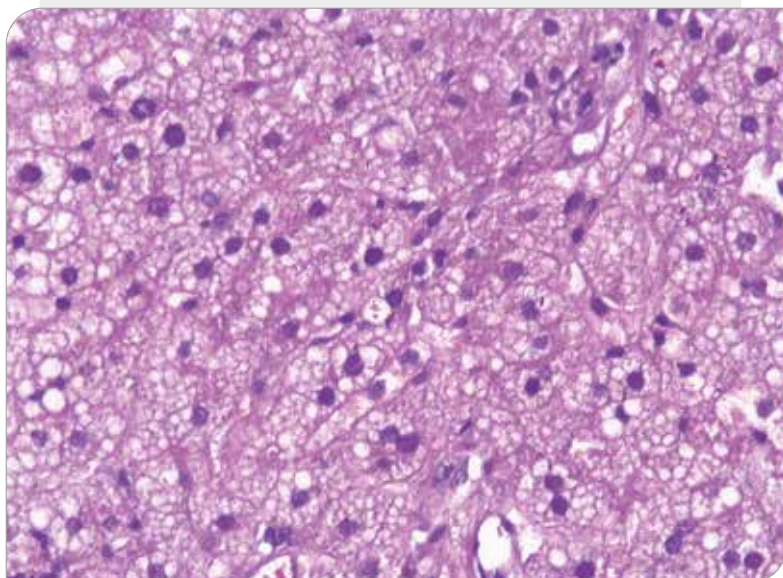
Les tests pour le paracétamol (< 5 µg/mL) et l'éthanol (< 0,1 g/L) dans le sang n'ont retourné aucun résultat positif, et les tests sérologiques pour les hépatites virales (A, B, C, E) et le VIH ont été négatifs.

Lors de l'autopsie, des échantillons de sang périphérique, de sang cardiaque et d'humeur vitrée ont été collectés dans des tubes fluorés pour effectuer des analyses toxicologiques. Les niveaux de cocaïne et de ses métabolites, détaillés dans le Tableau 1, ont été mesurés.

Dans le sang périphérique, les concentrations des cannabinoïdes étaient les suivantes: THC à 2,1 ng/mL, 11-OH-THC à 0,8 ng/mL et THC-COOH à 31 ng/mL. Parmi les autres substances identifiées figuraient plusieurs médicaments qui avaient été prescrits ou administrés à la patiente, y compris le propofol, le midazolam, la laudanosine, le diazépam, le nordiazépam, l'oxazépam, le témazépam, la loxapine et l'amoxapine.

Figure 1

Coupe histologique du foie (x400) montrant une stéatose microvésiculaire (80%) associée à une stéatose macrovésiculaire (20%).



V - DISCUSSION

Dans cet article, les auteurs présentent un cas d'intoxication par la cocaïne qui a provoqué une défaillance hépatique aiguë, aboutissant au décès de la patiente. Les atteintes hépatiques résultant de la consommation de cocaïne sont inhabituelles et rarement rapportées dans les publications scientifiques.

Les diagnostics différentiels, incluant les hépatites d'origine infectieuse et toxique, ont été exclus, tout comme les causes hypoxiques liées à l'arrêt cardiaque et respiratoire. La soudaineté des symptômes n'appuie pas la thèse d'une hépatite auto-immune. En parallèle, une concentration élevée de cocaïne dans le plasma (339 ng/mL) lors de l'admission de la patiente, couplée à l'émergence d'une cytolysé hépatique, est en faveur d'un dommage hépatique d'origine toxique. La demi-vie de la cocaïne se situe entre 30 minutes et une heure, avec un pic plasmatique atteint une demi-heure après insufflation [7,8]. La mesure de la concentration plasmatique de cocaïne 6 heures après la perte de connaissance suggère que le pic plasmatique a dépassé les niveaux toxiques (> 500 ng/mL) et s'est approché des seuils considérés comme létaux (1000 ng/mL) [8]. Les concentrations retrouvées dans des cas fatals liés à la cocaïne fluctuent entre 120 et 3000 ng/mL [9,10]. Peu d'études fournissent des données analytiques spécifiques, et aucune ne détaille les niveaux sanguins observés dans ce type de cas d'intoxication par la cocaïne [11,12]. Les premières observations d'hépatotoxicité causée par la cocaïne ont été signalées par Marks et Chapple, notant une hausse des transaminases et parfois un ictère chez des utilisateurs chroniques d'héroïne et de cocaïne [13]. Bien que cette étude n'ait pas établi de lien direct entre l'exposition à la cocaïne et l'hépatotoxicité, elle a encouragé des expérimentations animales pour confirmer le rôle de la cocaïne et clarifier les mécanismes de lésion hépatique. La première expérimentation animale, menée par Evans et Harbison sur des souris en 1978, montrait qu'une dose de cocaïne intrapéritonéale (75 mg/kg) causait une mortalité de plus de 50 % à trois heures

post-administration [14]. Un prétraitement par phénobarbital réduisait la toxicité aiguë mais engendrait une toxicité retardée, marquée par une nécrose hépatique, une diminution du glutathion hépatique de 40 %, et une mortalité de 50 % dans les sept jours. Une concentration accrue de cocaïne radiomarquée dans le foie suggérait l'adhérence d'un métabolite radioactif aux protéines hépatiques [14,15]. Les hypothèses ont été confirmées : le métabolisme microsomal de la cocaïne produit des espèces réactives de l'oxygène qui se lient de façon covalente aux macromolécules, notamment mitochondriales, causant nécrose ou apoptose cellulaire [16].

La détection de cocaéthylène dans le sang reflète la consommation simultanée d'éthanol et de cocaïne [17]. L'absence d'éthanol au moment de l'admission suggère une exposition antérieure. La toxicité hépatique de la cocaïne est amplifiée par l'éthanol, principalement par l'induction du métabolisme oxydatif [18-20]. La consommation antérieure d'éthanol par la patiente a pu aggraver le dommage hépatique. Les impacts du cocaéthylène sont bien documentés, offrant une toxicité comparable à celle de la cocaïne, bien qu'il soit produit en faible quantité [21]. Son rôle dans les lésions hépatiques chez les consommateurs simultanés d'éthanol et de cocaïne est minoritaire, il est principalement dû à l'induction du métabolisme oxydatif de la cocaïne par l'éthanol [22].

D'un point de vue histologique, l'hépatotoxicité résultant de l'exposition à la cocaïne est caractérisée par des perturbations du métabolisme des lipides, notamment sous la forme d'une stéatose microvésiculaire, indiquant une altération du fonctionnement mitochondrial. Dans le cas examiné, l'atteinte stéatosique affecte la totalité des hépatocytes et se présente principalement sous une forme microvésiculaire (80 %), conformément aux observations rapportées dans la littérature scientifique [23,24]. Néanmoins, cette condition est accompagnée d'une stéatose macrovésiculaire dans 20 % des cas, possiblement liée à l'ingestion d'alcool par la patiente ou à une alimentation riche en graisses [25]. La littérature fait également état de zones nécrotiques, typiquement localisées dans les régions centro-lobulaires après une induction

	Cocaïne (ng/mL)	Benzoylécgonine (ng/mL)	Ecgonine méthylester (ng/mL)
<i>Ante-mortem</i>			
Plasma	339	11440	3210
<i>Post-mortem</i>			
Sang périphérique	105	4658	1435
Sang cardiaque	21	2945	1546
Humeur vitrée	76	4033	904

Tableau 1

Concentrations retrouvées pour la cocaïne et ses deux principaux métabolites (benzoylécgonine et ecgonine méthylester) dans les différentes matrices biologiques avant et après le décès de la patiente.

par le phénobarbital (zone riche en cytochrome P450) et dans les zones péri-portales en l'absence de ce prétraitement. Pour le cas étudié, les foyers de nécrose observés étaient dispersés et sans localisation préférentielle.

VI - CONCLUSION

Les lésions hépatiques causées par la cocaïne sont peu fréquentes ; cependant, lorsqu'elles se manifestent, elles peuvent être sévères et potentiellement fatales, comme illustré par le cas discuté et d'autres cas rapportés dans la littérature scientifique. La cocaïne elle-même n'induit pas de toxicité hépatique directe. Ce sont les métabolites générés par son métabolisme microsomal qui entraînent

la formation d'espèces réactives de l'oxygène, responsables de l'hépatotoxicité. L'ingestion de substances induisant l'activité enzymatique, telles que l'éthanol ou les barbituriques, peut augmenter le risque de développer de telles complications. Il est crucial pour les professionnels de la santé d'être informés de cette complication afin de mieux éduquer les patients sur les risques, d'identifier rapidement les symptômes d'un dommage hépatique et d'initier un traitement médical adéquat pour prévenir des issues sévères. ■

DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

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

RÉFÉRENCES

- [1] OFDT, Cocaïne et crack - Synthèse des connaissances, 2023 [document consulté sur le site : <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cocaine-et-crack/> le 23 avril 2023]
- [2] OFDT, Drogues et addictions, chiffres clés, 2022 [document consulté sur le site : <https://www.ofdt.fr/publications/collections/drogues-et-addictions-chiffres-cles/drogues-et-addictions-chiffres-cles-9eme-edition-2022> le 22 juillet 2023]
- [3] SCHEEL-KRÜGER J, BRAESTRUP C, NIELSON M, GOLEMBIOWSKA K, MOGILNICKA E, Cocaïne: Discussion on the Role of Dopamine in the Biochemical Mechanism of Action, In: Ellinwood EH, Kilbey MM (coordinateurs), *Cocaine and Other Stimulants*, Boston, MA: Springer US, 1977, p. 373-407
- [4] EMCDDA, Cocaïne et crack : fiche drogue [document consulté sur le site : https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cocaine_fr le 24 avril 2023]
- [5] BISMUTH C, Toxicologie clinique, Toxicologie clinique, 5e éd., Paris: Flammarion, 2000
- [6] BECAM J, PELISSIER-ALICOT A-L, DOUDKA N, RICHEL M, SOLAS C, FABRESSE N, Validation of a non-targeted method devoted to identification and quantitation of toxicologically relevant compounds in plasma with HRMS, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2023; 1224:123739
- [7] JEFFCOAT A, PEREZ-REYES M, HILL J, SADLER B, COOK C, Cocaine disposition in humans after intravenous injection, nasal insufflation (snorting), or smoking, *Drug Metab Dispos*, 1989; 17(2):153-9
- [8] REGENTHAL R, KRUEGER M, KOEPEL C, PREISS R, Drug levels: therapeutic and toxic serum/plasma concentrations of common drugs, *J Clin Monit Comput*, 1999; 15:529-44
- [9] LUCENA J, BLANCO M, JURADO C, RICO A, SALGUERO M, VAZQUEZ R *et al.*, Cocaine-related sudden death: a prospective investigation in south-west Spain, *European Heart Journal*, 2010; 31:318-29
- [10] PILGRIM JL, WOODFORD N, DRUMMER OH, Cocaine in sudden and unexpected death: a review of 49 post-mortem cases, *Forensic Sci Int*, 2013; 227:52-9
- [11] PERINO LE, WARREN GH, LEVINE JS, Cocaine-induced hepatotoxicity in humans, *Gastroenterology*, 1987; 93:176-80
- [12] COPELAND AR, The microscopic pathology of the liver in fatal cocaine intoxication, *Journal of the Forensic Science Society*, 1989; 29:185-9
- [13] MARKS V, CHAPPLE PA, Hepatic dysfunction in heroin and cocaine users, *Br J Addict Alcohol Other Drugs*, 1967; 62:189-95
- [14] EVANS MA, HARBISON RD, Cocaine-induced hepatotoxicity in mice, *Toxicol Appl Pharmacol*, 1978; 45:739-54
- [15] EVANS MA, Role of protein binding in cocaine-induced hepatic necrosis, *J Pharmacol Exp Ther*, 1983; 224:73-9
- [16] VITCHEVA V, Cocaine toxicity and hepatic oxidative stress, *Curr Med Chem*, 2012; 19:5677-82
- [17] DEAN RA, HARPER ET, DUMAUAL N, STOECKEL DA, BOSRON WF, Effects of ethanol on cocaine metabolism: Formation of cocaethylene and norcocaethylene, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1992; 117:1-8
- [18] SMITH AC, FREEMAN RW, HARBISON RD, Ethanol enhancement of cocaine-induced hepatotoxicity, *Biochemical Pharmacology*, 1981; 30:453-8
- [19] BOYER CS, PETERSEN DR, Potentiation of cocaine-mediated hepatotoxicity by acute and chronic ethanol, *Alcohol Clin Exp Res*, 1990; 14:28-31
- [20] BOELSTERLI UA, ATANASOSKI S, GÖLDLIN C, Ethanol-induced enhancement of cocaine bioactivation and irreversible protein binding: evidence against a role of cytochrome P-450II1E1, *Alcohol Clin Exp Res*, 1991; 15:779-84
- [21] ROBERTS SM, ROTH L, HARBISON RD, JAMES RC, Cocaethylene hepatotoxicity in mice, *Biochem Pharmacol*, 1992; 43:1989-95
- [22] TAMARGO JA, SHERMAN KE, SÉKALY R-P, BORDI R, SCHLATZER D, LAI S *et al.*, Cocaethylene, simultaneous alcohol and cocaine use, and liver fibrosis in people living with and without HIV, *Drug Alcohol Depend*, 2022; 232:109273
- [23] KANEL GC, CASSIDY W, SHUSTER L, REYNOLDS TB, Cocaine-induced liver cell injury: comparison of morphological features in man and in experimental models, *Hepatology*, 1990; 11:646-51
- [24] WANLESS IR, DORE S, GOPINATH N, TAN J, CAMERON R, HEATHCOTE EJ *et al.*, Histopathology of cocaine hepatotoxicity, Report of four patients, *Gastroenterology*, 1990; 98:497-501
- [25] THEISE ND, Histopathology of alcoholic liver disease, *Clinical Liver Disease*, 2013; 2:64-7

Romain MAGNY^{1,2,*}, Thomas SCHIESTEL¹, Chrystelle OPPON¹, Pauline THIEBOT^{1,2},
Laurence LABAT^{1,2}, Pascal HOUZE^{1,2}

Analyses toxicologiques en milieu hospitalier : un cas de soumission chimique avec des drogues entactogènes

RÉSUMÉ

Les agressions sexuelles facilitées par les drogues impliquent l'utilisation de substances psychoactives dont certaines peuvent appartenir aux nouveaux produits de synthèse. Le recours à des molécules aux propriétés entactogènes reste peu documenté dans ce contexte car celles-ci n'induisent pas d'amnésie antérograde. Nous rapportons ici le cas d'un homme se présentant spontanément au service des urgences afin de réaliser un screening toxicologique suite à une agression sexuelle. Celui-ci a été réalisé sur des matrices plasmatique et urinaire et a nécessité l'usage de techniques analytiques immuno-enzymatiques, de chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse ou de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse à haute résolution. L'analyse a permis de mettre en évidence la présence de cocaïne, de méthamphétamine, d'amphétamine, de sildénafil et d'un nouveau produit de synthèse de la famille des cathinones, l'alpha-pyrrolidinohexiophénone ou α -PHP. Par ailleurs, 10 métabolites de ce dernier ont pu être identifiés dans l'urine et/ou le plasma du patient. La présence d'amphétamine, de méthamphétamine et d' α -PHP est en adéquation avec le tableau clinique observé, lequel inclut notamment une logorrhée et une mydriase aréactive. A notre connaissance, il s'agit du premier cas de soumission chimique impliquant l'utilisation d' α -PHP. Ce cas souligne l'intérêt du screening toxicologique des nouveaux produits de synthèse dans un contexte non récréatif, notamment dans celui d'une soumission chimique.

MOTS-CLÉS

Soumission chimique - Screening toxicologique - Toxicologie clinique - α -PHP - amphetamine

Toxicological analyses in hospitals: a case of chemical submission with entactogenic drugs

SUMMARY

Drug-facilitated sexual assaults involve the use of psychoactive substances, some of which may belong to the new synthetic products. The use of molecules with entactogenic properties remains poorly documented in this context, as they do not induce anterograde amnesia. We report here the case of a man who presented spontaneously to the emergency department for toxicological screening following a sexual assault. The screening was performed on plasma and urine matrices and required the use of enzyme-linked immunosorbent assay techniques, gas chromatography-mass spectrometry or liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. The analysis revealed the presence of cocaine, methamphetamine, amphetamine, sildenafil and a new synthetic product from the cathinone family, alpha-pyrrolidinohexiophenone or α -PHP. In addition, 10 metabolites of the latter were identified in the patient's urine and/or plasma. The presence of amphetamine, methamphetamine and α -PHP was consistent with the clinical picture observed, which included logorrhoea and reactive mydriasis. To our knowledge, this is the first case of chemical submission involving the use of α -PHP. This case highlights the value of toxicological screening of new synthetic products in a non-recreational context, particularly in the case of chemical submission.

KEYWORDS

Chemical submission - Toxicological screening - Clinical toxicology - α -PHP - amphetamine

¹ Laboratoire de Toxicologie Biologique, Fédération de Toxicologie, Hôpital Lariboisière, AP-HP, 75010, Paris, France.

² INSERM UMRS-1144, Université Paris Cité, 75006, Paris, France.

* Pour correspondance : romain.magny@aphp.fr

I - INTRODUCTION

Les agressions sexuelles facilitées par les drogues (ASFD) sont un type de soumission chimique dans lequel l'agresseur administre à sa victime une substance psychoactive à son insu en vue de lui faire subir des actes sexuels. Sous l'effet de la drogue, la victime n'est alors pas en mesure de donner son consentement ni même d'opposer une quelconque résistance. Historiquement, les substances sédatives ont été les premières à être utilisées dans un contexte de ASFD, tels que le flunitrazépam, le clonazépam, le bromazépam, l'alprazolam ou d'autres hypnotiques apparentés (1-2). Néanmoins,

les catégories de médicaments utilisés ne se limitent pas aux hypnotiques mais incluent également des substances à activité entactogène comme la méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA) malgré son absence de propriétés amnésiantes (3). La famille des substances entactogènes comprend plusieurs nouvelles substances psychoactives (NPS), dont les cathinones, qui sont des dérivés β -céto-substitués des amphétamines. Les effets associés à la consommation de ces substances comprennent l'euphorie, une augmentation du désir de contact avec autrui, une stimulation et une confiance en soi accrues, une désinhibition, des hallucinations et une agitation. Si l'usage de ces NPS a été particulièrement mis en avant dans le cadre du chemsex, les cas d'ASFD impliquant des cathinones n'ont été que peu décrits dans la littérature

scientifique. Dans cette étude, nous rapportons un cas d'ASFD pour lequel un screening toxicologique réalisé sur des échantillons de plasma et d'urine a permis l'identification de méthamphétamine et d'alpha-pyrrolidinohexiophénone (α -PHP).

II - CAS CLINIQUE

Un homme de 28 ans se présente aux urgences de l'hôpital Lariboisière affirmant avoir été drogué à des fins sexuelles. Le patient, sans domicile fixe, est d'origine bulgare et est arrivé en France il y a environ trois mois. Au cours des quatre derniers jours, le patient a été hébergé par un homme qu'il ne connaissait pas, qui lui aurait administré plusieurs substances par voie injectable, par inhalation et par ingestion, en les écrasant et en les mélangeant dans un yaourt. Le patient affirme que cet homme lui a montré des films pornographiques et lui a proposé des relations sexuelles qui se sont finalement déroulées sans protection. Ces derniers jours, le patient aurait présenté une importante perte de mémoire. Durant son interrogatoire, aucun antécédent notable n'a été identifié hormis la consommation chronique de crack confirmée par le patient lui-même. Il présentait un discours cohérent mais faisait preuve d'une logorrhée sans tachypsychie ni nervosité. Aucun trouble dissociatif ni délirant n'a été objectivé. L'examen clinique retrouvait une mydriase non réactive et une marque d'injection au bras gauche. Etant donné la suspicion de soumission chimique avec possible consommation de cathinone ainsi que l'amnésie des événements récents, une analyse toxicologique plasmatique et urinaire a été réalisée.

III - MÉTHODOLOGIE DES ANALYSES TOXICOLOGIQUES EFFECTUÉES

Les standards de référence utilisés dans le cadre de la recherche sont les suivants : eau, acétonitrile (ACN), éther tert-butylméthyle (MTBE), acétate d'éthyle et méthanol de qualité LC-MS. Ces produits ont été obtenus auprès de Sigma-Aldrich (Saint-Quentin-Fallavier, France). Un mélange d'étalons internes comprenant l'alprazolam-d5, le diazépam-d5, le prazépam-d5, le propranolol-d7, le THC-COOH-d3 et la buprénorphine-d4 provenant du même fournisseur a été utilisé pour notre protocole d'extraction.

Dans un premier temps, un dépistage toxicologique urinaire a été réalisé pour la benzoylecgonine, l'amphétamine, la MDMA, le 11-nor-9-carboxy tétrahydrocannabinol, les opioïdes naturels, l'oxycodone, la 6-monoacétylmorphine, la buprénorphine, les fentanyl, les barbituriques, les benzodiazépines ainsi que la méthadone et son principal métabolite le 2-Ethylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP), par méthodes de dosages immuno-enzymatiques (Alinity, Abbott, France). L'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) a nécessité quant à lui une méthode de dosage

enzymatique (Bühlmann, Schönenbuch, Suisse). Concernant le screening urinaire par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS), une extraction liquide-liquide a été réalisée après dilution de 0,5 mL d'échantillon d'urine dans 1 mL de tampon citrate 0,1 M (pH = 2) et de 0,5 mL du même échantillon d'urine dans 1 mL de tampon carbonate à 0,1 M (pH = 10). Les échantillons ont été vortexés et extraits 10 minutes deux fois avec 1,5 mL d'un mélange de solvants contenant du MTBE et de l'ACN (90/10, v/v). Après centrifugation, la phase organique de chaque solution tamponnée a été rassemblée et évaporée à sec à 40°C sous flux d'azote. L'extrait sec a ensuite été dérivatisé en utilisant 50 μ L d'anhydride heptafluorobutyrique mélangé avec 50 μ L d'acétate d'éthyle pendant 20 minutes à 70°C avant d'être évaporé à sec à 40°C sous flux d'azote. L'extrait sec a été dissous dans 50 μ L d'acétate d'éthyle et un volume de 1 μ L a été injecté dans la GC-MS. Les spectres ont été enregistrés à l'aide d'un chromatographe en phase gazeuse (Trace™ 1300, Thermo Scientific, Dreieich, Allemagne) couplé à un spectromètre de masse (ISQ™, Thermo Fisher Scientific) à l'aide d'un échantillonneur automatique TriPlus RSH. Les échantillons ont été introduits dans la GC-MS en mode « spitless » en utilisant une colonne capillaire CP-Sil 8 CB (25 m x 0,25 cm, épaisseur de film 0,25 μ m). Un gradient de température a été utilisé. La température de l'injecteur a été réglée à 275°C et le gaz vecteur était de l'hélium en débit constant (1,5 mL/min). Concernant les paramètres du spectromètre de masse, les températures de la ligne de transfert et de la source d'ions ont été fixées respectivement à 275°C et 280°C. L'enregistrement des spectres de masse a été fait sur une gamme de rapport masse sur nombre de charge (m/z) de 40 à 450. Les données ont été gérées et analysées à l'aide du logiciel XCalibur™ (Thermo Fisher Scientific). L'analyse a également nécessité l'utilisation d'un screening toxicologique urinaire et plasmatique par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse haute résolution en tandem (LC-HRMS/MS). Un volume de 150 μ L d'eau de qualité LC-MS, 350 μ L d'acétonitrile, contenant un mélange des étalons internes susmentionnés, et 350 μ L d'isopropanol ont été ajoutés à 100 μ L d'échantillon de plasma. Les échantillons ont été rapidement vortexés puis conservés à -20°C pendant une heure pour précipiter les protéines. Les échantillons ont été centrifugés à 14 000 tr/min pendant 10 min. Les surnageants ont été collectés et les solvants ont été évaporés à 40°C sous flux d'azote. Les extraits secs ont été dissous dans un mélange H₂O/MeOH (50/50, v/v) avant injection dans le système analytique. Le système LC-HRMS/MS était constitué d'une pompe Vanquish® LC et d'un échantillonneur automatique couplés à un spectromètre de masse Exploris™ 120 (Thermo Scientific, Brême, Allemagne) équipé d'une source à électronébulisation fonctionnant en mode de commutation de polarité. Le système analytique a été géré à l'aide du logiciel TraceFinder™ 4.0 (Thermo Scientific). La chromatographie

liquide a été réalisée sur une colonne Accucore™ Phenyl Hexyl (100 x 2,1 mm, 2,6 µm, Thermo Scientific) thermostatée à 40°C. Les conditions chromatographiques et de spectrométrie de masse sont telles que décrit précédemment pour l'analyse non ciblée de xénobiotiques (4-6). Le software MZmine 2.53 a été utilisé pour les étapes de déconvolution et d'alignement du traitement des données LC-HRMS/MS.

IV - RÉSULTATS ET DISCUSSION

L'α-PHP est une drogue synthétique pourvue d'une activité psychostimulante de la classe des cathinones et appartenant à la famille des pyrrolidines. Elle a été identifiée pour la première fois en 2014 sur le marché des drogues illégales au Japon. L'α-PHP est structurellement proche de l'α-PVP (alpha-pyrrolidinovalérophénone), lequel possède une action d'inhibition sélective de la recapture des catécholamines et de la sérotonine. La consommation d'α-PHP peut ainsi entraîner les signes cliniques observés après la consommation de cathinone, à savoir tachycardie, mydriase, euphorie, stimulation, anxiété et agitation. Concernant ce patient, la présence de l'α-PHP dans son sang semble corrélée aux signes cliniques observés par le médecin, notamment la logorrhée et la mydriase non réactive.

Initialement, la présence de benzoylecgonine et d'amphétamine dans les urines du patient avait été mise en évidence par méthode immunochimique.

La concentration de GHB était inférieure aux limites de quantification de cette méthode (5 mg/L). Un screening toxicologique urinaire par GC-MS basé sur la détection des structures chimiques dérivées de l'amphétamine a par la suite permis de confirmer la présence d'amphétamine dans l'urine du patient. L'amphétamine ainsi que la méthamphétamine ont été identifiées respectivement à un temps de rétention (t_r) de 6,30 min et de 7,14 min respectivement (Figure 1). La benzoylecgonine, métabolite inactif de la cocaïne a également été retrouvée au screening urinaire par GC-MS. De plus, un composé supplémentaire a été détecté dans l'urine du patient et a été identifié comme étant l'α-PHP (Figure 2). Celui-ci a été détecté à un t_r de 11,2 min et présentait un pic de base au rapport m/z de 140 (Figure 2). Seule la forme non dérivée de l'α-PHP a pu être détectée étant donnée l'absence de fonction chimique dérivable dans la molécule.

L'analyse par GC-MS a été complétée d'un screening par LC-HRMS/MS. Ce screening urinaire ciblé en haute résolution s'est confronté à plusieurs obstacles, notamment le contexte flou de l'ASFD ainsi que l'absence d'α-PHP dans notre bibliothèque qui regroupe pourtant environ 1 500 substances. Un screening non ciblé en haute résolution a alors été réalisé sur des échantillons de plasma et d'urine du patient. Nous nous sommes d'abord focalisés sur l'étude des composés amphétaminiques détectés par les méthodes décrites précédemment (analyse immunologique et analyse par chromatographie gazeuse). Les

Figure 1

Détection de l'amphétamine et de la méthamphétamine dans un échantillon d'urine par analyse GC-MS. Chromatogramme d'ions extraits (A) au rapport m/z 240 et (B) au rapport m/z 254 correspondant à l'amphétamine et à la méthamphétamine respectivement. Spectres de masse d'impact électronique de l'amphétamine (C) et de la méthamphétamine (D).

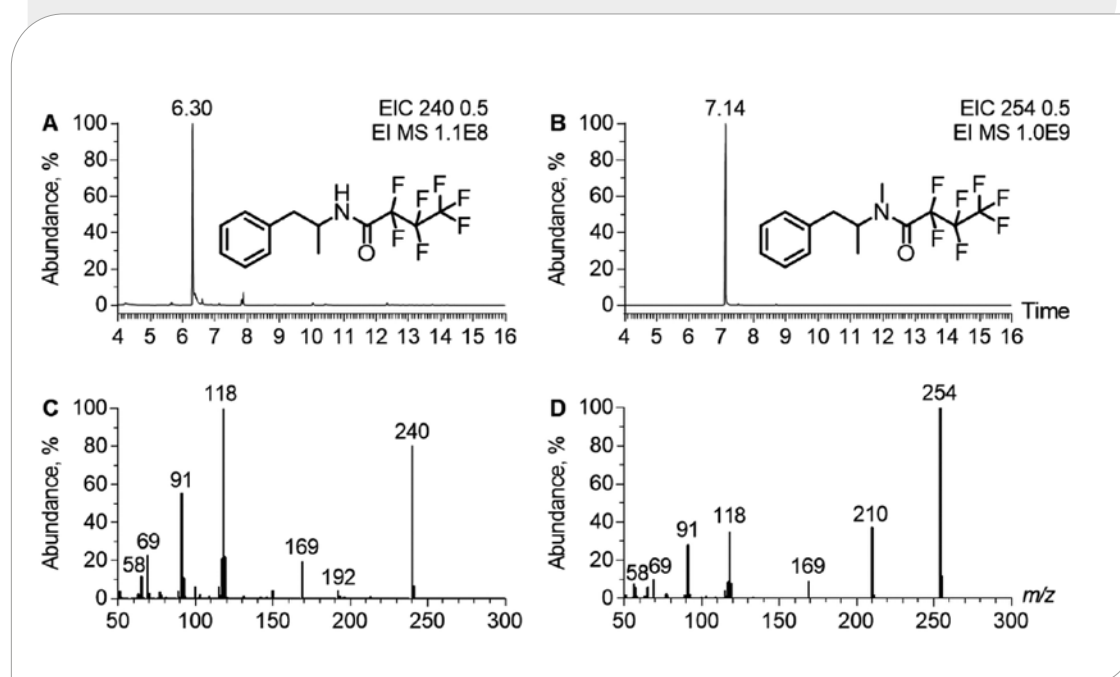
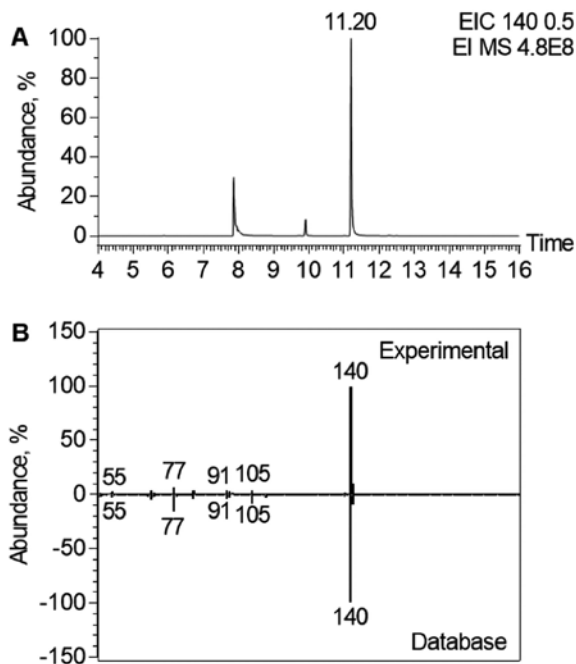


Figure 2

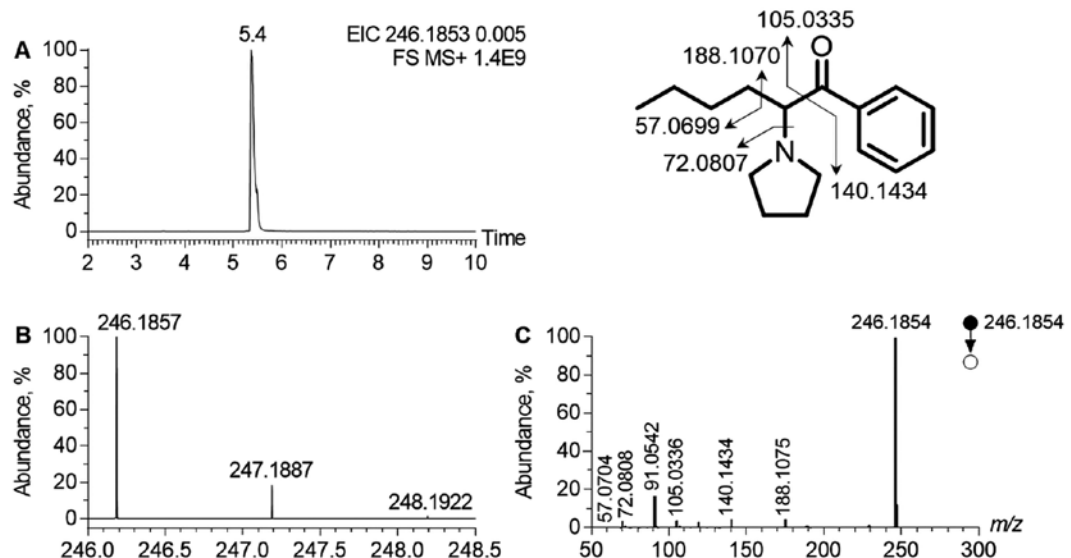
Détection de l' α -PHP dans un échantillon d'urine par analyse GC-MS. Chromatogramme d'ions extrait (A) au rapport m/z 140 correspondant à l' α -PHP. (B) Homologie spectrale entre les spectres de masse d'impact électronique expérimentaux et issue de base de données pour l' α -PHP.



molécules d'amphétamine et de méthamphétamine ont à nouveau été retrouvées dans l'urine du patient. Néanmoins, ces deux composés n'ont pas été détectés dans le sang du patient. Ces résultats ne font que renforcer l'hypothèse d'une consommation de méthamphétamine associée ou non de l'amphétamine dans les jours précédant la consultation aux urgences et concordent avec les affirmations du patient qui a daté cette supposée intoxication à 4 jours avant son admission. L'analyse de l'urine par LC-HRMS/MS a également retrouvé la molécule de benzoylecgonine conformément aux résultats des tests immunologiques et de l'analyse toxicologique urinaire par GC-MS. Par ailleurs, d'autres molécules dérivées de la cocaïne ont été détectées dans l'urine du patient, à savoir l'ecgonine méthyl ester, l'ecgonine et l'anhydroecgonine, lesquelles n'ont pu être identifiées par la GC-MS, moins sensible que la méthode par LC-HRMS/MS. Au niveau plasmatique, seule la benzoylecgonine a été retrouvée. Ainsi, ces résultats confortent l'idée d'une prise de crack par le patient qui se présente lui-même comme un consommateur chronique. Concernant l' α -PHP détectée dans le sang et l'urine du patient par LC-HRMS/MS, le signal intense a été observé au t_r de 5,44 min avec un rapport m/z de 246,1854, correspondant à l'ion $[M+H]^+$ de l' α -PHP (Figure 3A). Par ailleurs, le profil isotopique était en accord avec la formule brute de l' α -PHP, c'est-à-dire $C_{16}H_{23}NO$ (Figure 3B). Contrairement au spectre de masse obtenu par impact électronique de l' α -PHP, les spectres de masse en tandem (MS/MS) générés par LC-HRMS/MS présentaient

Figure 3

Caractéristiques analytiques de l' α -PHP détecté dans un échantillon d'urine analysé par LC-HRMS/MS. (A) Chromatogramme ionique extrait au rapport m/z 246,1853 correspondant à l'ion $[M+H]^+$ de l' α -PHP. (B) Spectres de masse au $t_r = 5,4$ min affichant le massif isotopique expérimental de l' α -PHP à une résolution de 120 000. (C) Spectres MS/MS de l'ion précurseur de rapport m/z 246,1853 correspondant à l'ion $[M+H]^+$ de l' α -PHP.



de nombreux ions (Figure 3C). Les ions générés avec un rapport m/z de 105,0340 et de 140,1439 pourraient être issus d'une réaction d' α -clivage de la fonction carbonyle tandis que les ions obtenus avec un rapport m/z de 188,1075 et de 57,0704 semblent correspondre à une fragmentation impliquant un β -clivage (Figure 3C). D'autres ions ont été identifiés : des ions avec un rapport m/z de 175,118 issus de la perte du radical pyrrolidine, l'ion pyrrolidinium avec un rapport m/z de 72,0808 et enfin, l'ion tropylium avec un rapport m/z de 91,0542, signature du radical phényle de l' α -PHP (Figure 3C). La proposition du schéma de fragmentation de l' α -PHP, basé sur l'analyse des spectres MS/MS et présenté dans la figure 3, souligne l'intérêt de ce type d'approche dans l'analyse structurale des molécules. Par conséquent, l'analyse LC-HRMS/MS a permis de confirmer la détection d' α -PHP dans le sang et l'urine du patient sur la base de plusieurs caractéristiques analytiques : le temps de rétention, la mesure de masse exacte, le profil isotopique ainsi que les spectres MS/MS.

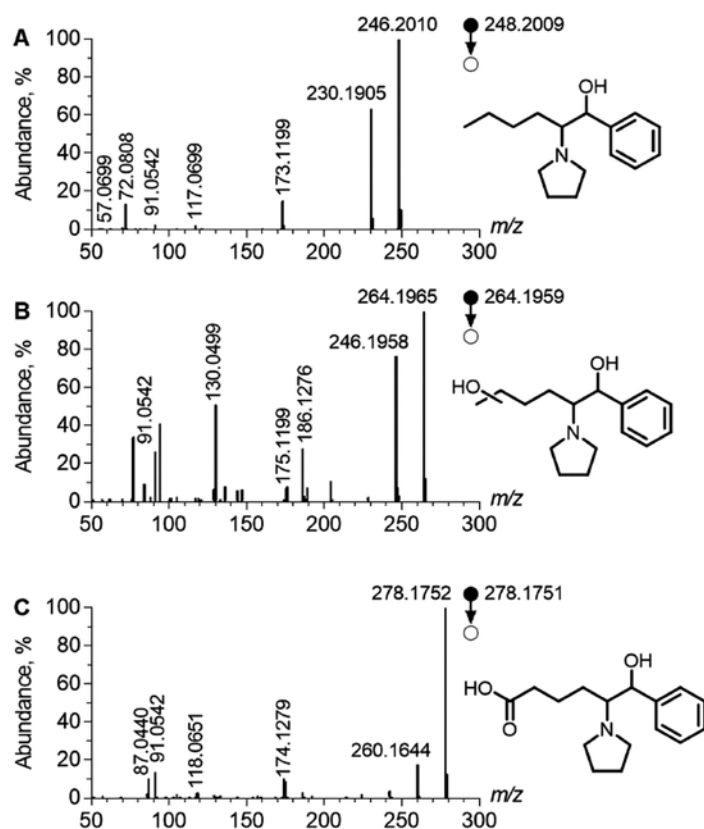
L'analyse non ciblée effectuée par méthode LC-

HRMS/MS sur les échantillons d'urine et de sang a également permis d'étudier le métabolisme de l' α -PHP. Nous avons ainsi pu détecter le métabolite correspondant à la forme réduite de l' α -PHP, à savoir le dihydro- α -PHP, à un t_r de 5,68 min et avec un rapport m/z de 248,2008. Les spectres MS/MS présentaient des ions avec divers rapports m/z utiles pour l'identification : un rapport m/z de 230,1905 pour la perte du radical hydroxyle du dihydro- α -PHP, un rapport m/z de 173,1199 manifestant la perte de neutre des radicaux hydroxyle et butyle, un rapport m/z de 72,0808 attribué à l'ion pyrrolidinium et un rapport m/z de 91,0542 correspondant à un ion tropylium (Figure 4A). La figure 4 illustre également la présence de métabolites hydroxylés et carboxylés de l' α -PHP et du dihydro- α -PHP retrouvés dans le sang et l'urine. Aussi, plusieurs métabolites de phase II glucurono-conjugués de la dihydro- α -PHP et de l' α -PHP hydroxylée et carboxylée ont été détectés dans l'échantillon d'urine du patient (7-10), comme il a déjà été décrit dans la littérature, ainsi que des traces dans les échantillons de plasma. Néanmoins, cette étude est à notre connaissance la première à rapporter la détection de métabolites de l' α -PHP dans un échantillon de sang prélevé dans un contexte de toxicologie clinique. Il convient aussi de noter qu'un seul échantillon de sang et d'urine ont été obtenus sans notion de dose administrée, ce qui rend difficile l'interprétation de la présence de métabolite dans ces matrices. Néanmoins, la recherche concomitante de la molécule mère et de ses métabolites nous semble être pertinente pour le screening toxicologique des consommateurs d' α -PHP, conformément aux données déjà publiées (7-9). Enfin, le screening toxicologique non ciblé a également permis la détection de sildénafil aussi bien dans le sang que dans l'urine du patient, les inhibiteurs de la phosphodiésterase étant largement utilisés en association avec les cathinones pour atténuer les effets vasoconstricteurs de ces molécules. Ce médicament a pu être mélangé au yaourt consommé par le patient.

Si l'ASFD peut impliquer l'utilisation d'un large éventail de substances psychoactives, notamment sédatives, l'analyse toxicologique des matrices de ce patient n'a pas pu identifier de composés appartenant aux benzodiazépines ou à ses molécules apparentées. A noter que le recours à des molécules entactogènes dans les ASFD, dont la MDMA, a été préalablement décrit (11). Par ailleurs, une étude menée auprès de 256 patientes suspectées d'avoir été victimes d'ASFD sur une période de 8 ans (2010 à 2018) a révélé la détection de cathinones dans 5% des cas étudiés (12). L'utilisation des cathinones peut être motivée pour altérer le consentement éclairé de la victime et augmenter la désinhibition et le désir sexuel. Dans le cas présenté ici, cette hypothèse est renforcée par l'identification de sildénafil. L' α -PHP tout comme les autres NPS représente aujourd'hui un véritable défi analytique dans la mesure où une

Figure 4

Identification des métabolites de l' α -PHP. Spectres MS/MS des ions précurseurs correspondant à l'ion $[M+H]^+$ du dihydro- α -PHP, métabolites hydroxylés et carboxylés du dihydro- α -PHP.



majorité de ces molécules ne sont pas incluses dans les bases de données des différentes méthodes de screening toxicologique et notamment en raison de l'émergence croissante et quotidienne de nouvelles molécules structurellement analogues sur le marché.

Cette étude présente plusieurs limites, en particulier en ce qui concerne les échantillons prélevés. En effet, aucune analyse capillaire n'a été réalisée malgré son intérêt pour le diagnostic de l'ASFD. Toutefois, il convient de souligner que cette étude est la première, à notre connaissance, à identifier l' α -PHP dans le cadre d'une soumission chimique, ainsi qu'une co-consommation de méthamphétamine, d'amphétamine et de sildénafil chez un consommateur chronique de crack.

V - CONCLUSION

Cette étude rapporte le cas d'un homme chez lequel ont été détectées des NPS appartenant à la famille des cathinones, à savoir l' α -PHP, dans un contexte d'ASFD. Il aurait été pertinent de réaliser un capillaire à distance des faits afin de conforter le contexte d'ASFD. Ce cas souligne néanmoins l'intérêt du screening toxicologique par les deux méthodes de GC-MS et LC-HRMS/MS avec une approche non ciblée dans le cadre d'une suspicion d'ASFD par les NPS. ■

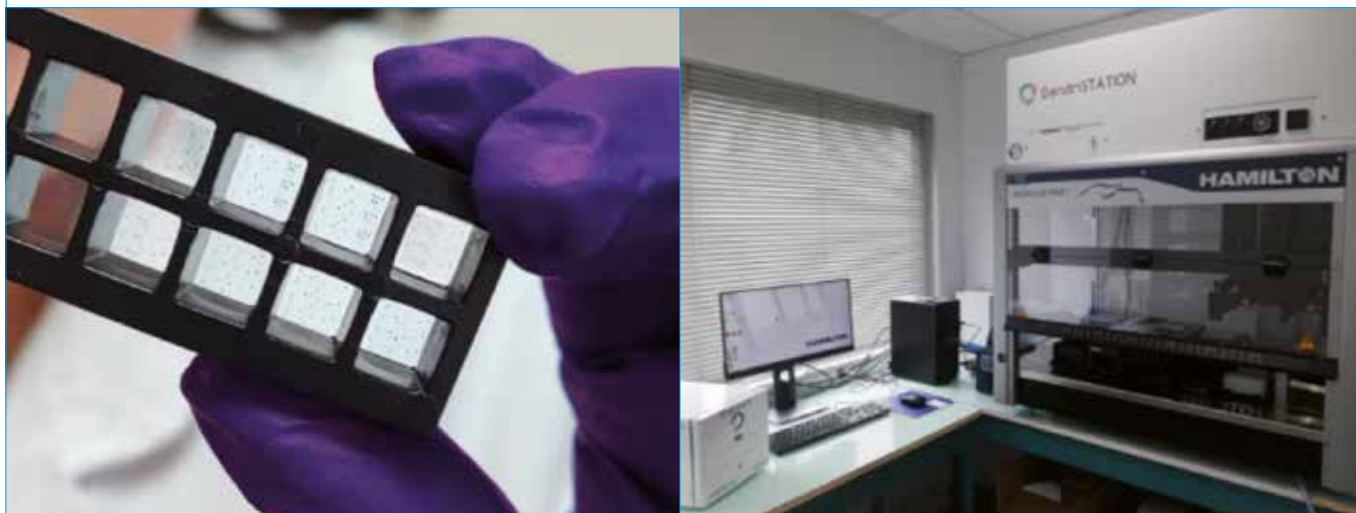
DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

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

RÉFÉRENCES

- (1) GRELA A, GAUTAM L, COLE MD, A multifactorial critical appraisal of substances found in drug facilitated sexual assault cases, *Forensic Sci Int*, 2018; 292:50-60, doi:10.1016/j.forsciint.2018.08.034
- (2) COSTA YR DE S, LAVORATO SN, BALDIN JJCM de C, Violence against women and drug-facilitated sexual assault (DFSA): A review of the main drugs, *J Forensic Leg Med*, 2020; 74:102020, doi:10.1016/j.jflm.2020.102020
- (3) FIORENTIN TR, LOGAN BK, Toxicological findings in 1000 cases of suspected drug facilitated sexual assault in the United States, *J Forensic Leg Med*, 2019; 61:56-64, doi:10.1016/j.jflm.2018.11.006
- (4) MAGNY R, MÉGARBANE B, GUILLAUD P, CHEVILLARD L, AUZEIL N, THIEBOT P *et al.*, Life-Threatening Cardiogenic Shock Related to Venlafaxine Poisoning - A Case Report with Metabolomic Approach, *Metabolites*, 2023; 13:353, doi:10.3390/metabo13030353
- (5) MAGNY R, THIEBOT P, OPPON C, LABAT L, HOUZÉ P, Gelsemium Intoxication in a child detected using targeted and untargeted urinary toxicological screening, *Toxicologie Analytique et Clinique*, 2023; 35(3):235-241, doi:10.1016/j.toxac.2022.12.002
- (6) MAGNY R, AUZEIL N, LEFRÈRE B, MÉGARBANE B, HOUZÉ P, LABAT L, Molecular Network-Based Identification of Tramadol Metabolites in a Fatal Tramadol Poisoning, *Metabolites*, 2022; 12:665, doi:10.3390/metabo12070665
- (7) PAUL M, BLEICHER S, GUBER S, IPPISCH J, POLETTINI A, SCHULTIS W, Identification of phase I and II metabolites of the new designer drug α -pyrrolidinohexiophenone (α -PHP) in human urine by liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry (LC-QTOF-MS), *Journal of Mass Spectrometry*, 2015; 50:1305-1317, doi:10.1002/jms.3642
- (8) MANIER SK, RICHTER LHJ, SCHÄPER J, MAURER HH, MEYER MR, Different *in vitro* and *in vivo* tools for elucidating the human metabolism of alpha-cathinone-derived drugs of abuse, *Drug Test Anal*, 2018; 10:1119-1130, doi:10.1002/dta.2355
- (9) MATSUTA S, SHIMA N, KAKEHASHI H, KAMATA H, NAKANO S, SASAKI K *et al.*, Metabolism of α -PHP and α -PHPP in humans and the effects of alkyl chain lengths on the metabolism of α -pyrrolidinophenone-type designer drugs, *Forensic Toxicol*, 2018; 36:486-497, doi:10.1007/s11419-018-0428-7
- (10) CARLIER J, DIAO X, GIORGETTI R, BUSARDÒ FP, HUESTIS MA, Pyrrolidinyl synthetic cathinones α -php and 4f- α -pvp metabolite profiling using human hepatocyte incubations, *Int J Mol Sci*, 2021; 22:1-17, doi:10.3390/ijms22010230
- (11) KINTZ P, RAUL JS, Entactogènes (MDMA) et soumission chimique, *Revue de Médecine Légale*, 2016; 7:71-74, doi:10.1016/j.medleg.2016.04.001
- (12) BERTOL E, DI MILIA MG, FIORAVANTI A, MARI F, PALUMBO D, PASCALI JP, VAIANO F, Proactive drugs in DFSA cases: Toxicological findings in an eight-years study, *Forensic Sci Int*, 2018; 291:207-215, doi:10.1016/j.forsciint.2018.08.032

Dendris révolutionne la paillasse dermatophytes



DENDRIS société française, développe, produit et commercialise une biotechnologie innovante et unique, basée sur un ensemble de PCR multiplex complexe lue par une bio-puce automatisée à haut débit.

L'originalité de la solution Dendris résulte de l'interprétation des résultats biologiques grâce à un logiciel d'analyse des profils en *Machine Learning*.

Les dermatophytoses sont des infections mycosiques de la peau, des ongles et du cuir chevelu provoquées par des champignons microscopiques filamenteux appartenant aux genres *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* et *Epidermophyton*. Ces infections sont très fréquentes dans la population (environ 22 % dans les pays européens). Le diagnostic mycologique par culture conventionnelle prend plusieurs semaines contrairement à l'approche syndromique proposée par Dendris.

Avec son nouveau kit DendrisKIT DP, Dendris offre un rendu de résultats aux performances accrues en 5h pour couvrir un large panel de dermatophytes et levures en un seul test.

DendrisKIT DP

Dermatophytes

-  *Candida albicans*
-  *Epidermophyton floccosum*
-  *Microsporum spp.*
-  *Nannizzia gypsea*
-  *Trichophyton spp.*
-  *T. benhamiae*
-  *T. mentagrophytes/interdigitale*
-  *T. rubrum*
-  *T. soudanense*
-  *T. tonsurans*
-  *T. verrucosum*
-  *T. violaceum*



Notre site internet s'est fait une nouvelle jeunesse, venez le découvrir : www.dendris.fr

Alegria 2, pour une prise en charge personnalisée des patients atteints de maladies auto-immunes et infectieuses



Sebia, 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 et inflammatoires, vous propose sa plateforme analytique l'Alegria 2 dédiée pour le diagnostic et le suivi des pathologies auto-immunes et infectieuses.

Doté de la technologie innovante SMC® (*Sensotronic Memorized Calibration*) brevetée, l'Alegria 2 vous garantit une traçabilité complète et automatisée des ID patients et des réactifs, améliore la sécurité, l'autonomie et l'expérience utilisateur en limitant ses interventions et réduisant ainsi le temps de rendu du résultat.

Avec plus de 130 tests disponibles, l'Alegria 2 offre de nouvelles perspectives en auto-immunité. Son large panel de paramètres spécialisés vous permet de traiter vos analyses de routine comme vos urgences.

Enfin, le format unitaire des réactifs couplé au logiciel embarqué simple et intuitif de L'Alegria 2, confère à l'opérateur une souplesse d'utilisation.

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.

Diagnostic des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : Dosage de la calprotectine fécale automatisé sur Alegria 2



Depuis le 2 janvier 2024, le dosage de la calprotectine fécale est désormais inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale : une avancée significative dans le diagnostic et la prise en charge des patients souffrants de MICI.

Les maladies inflammatoires gastro-intestinales présentent des symptômes identiques et non spécifiques. Ces derniers sont observés dans de nombreuses pathologies et troubles tels que les infections du tractus digestif, les MICI comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, le syndrome du côlon irritable (SCI) mais aussi les intolérances alimentaires telles que la maladie coeliaque ou les tumeurs gastro-intestinales. La calprotectine fécale joue un rôle crucial car son dosage permet de différencier le SCI, des MICI.

Le format unitaire du test ORG280 calprotectine couplé à l'automatisation sur Alegria 2 vous permet un diagnostic différentiel et une meilleure prise en charge de vos patients :

- Eviter les examens invasifs et coûteux en offrant une alternative non-invasive.
- Faciliter le suivi de l'évolution de la maladie et la détection précoce des rechutes.
- Répondre aux recommandations des directives internationales pour la différenciation des MICI et du SCI. (NICE diagnostic guidance 11, octobre 2013 ; Review decision – May 2017).

Le test est également disponible en format ELISA (ORG580 calprotectine) sur les systèmes de pipetage automatisé pour les analyses à haut débit.

Diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoïde (PR) : Dosage des anticorps anti-MCV pour une meilleure prise en charge des patients



La PR est une maladie auto-immune chronique qui provoque une inflammation généralisée se manifestant par des douleurs articulaires. Si elle n'est pas traitée, elle peut causer de graves lésions des articulations et des tissus environnants. La recherche des anticorps anti-peptides/protéines citrulliné(e)s (ACPA) comme les anti-MCV et les anti-CCP, ainsi que les facteurs rhumatoïdes (FR) sont des éléments essentiels des critères ACR/EULAR pour le diagnostic de la PR.

Environ 15 % des patients négatifs pour les anticorps anti-CCP sont positifs pour l'anti-MCV, la recherche des anti-MCV en plus des anti-CCP permet d'augmenter de manière significative la sensibilité du diagnostic.

Sebia vous propose son offre complète au format unitaire, entièrement automatisée sur Alegria 2, et au format ELISA microplaque pour le diagnostic de la PR.

Les caractéristiques du test anti-MCV sont les suivantes :

- Test ELISA pour la détection quantitative des anticorps IgG dirigés contre la vimentine citrullinée mutée (MCV)
- Permet la détection de la maladie à un stade très précoce, même chez les patients dont le test de dépistage des facteurs rhumatoïdes est négatif et, dans une certaine mesure, avant même l'apparition de symptômes cliniques spécifiques.
- Marqueur prédictif hautement spécifique et sensible pour le suivi et la progression de la PR (97 % de spécificité, 82 % de sensibilité)
- Améliore le diagnostic de la PR et donc la prise en charge des patients en aidant à différencier les formes graves des légères de la maladie.

Diagnostic du syndrome des Anti-phospholipides (SAPL) personnalisé et complet automatisé sur Alegria 2



Le SAPL est une maladie auto-immune rare, défini par des symptômes cliniques : thromboses veineuses ou artérielles, complications obstétricales associées à des anomalies biologiques. Il peut être primaire, ou associé à d'autres maladies auto-immunes comme le lupus systémique. Sans traitement, le risque de récurrence de thrombose ou de complications obstétricales est majeur. Son diagnostic repose en outre, sur la recherche des auto-anticorps dirigés contre les phospholipides et les protéines se liant aux phospholipides permettant la mise en place d'un traitement adapté réduisant ainsi le risque de récurrence.

Sebia vous propose son offre complète au format unitaire, entièrement automatisée sur l'Alegria 2 et au format ELISA microplaque pour le diagnostic du SAPL :

- Tests ELISA pour la détection et le dosage quantitatif des anticorps IgA, IgM et IgG dirigés contre les phospholipides et les protéines se liant aux phospholipides
- Tests ELISA calibrés selon les normes internationales (Harris Sera, Sapporo-Standards)
- Tests ELISA Alegria conformes et répondants aux derniers critères de classification du SAPL 2023 de l'ACR/EULAR
- « Coating » spécial irréversible des antigènes phospholipides tout en préservant leur conformation
- Utilisation de la beta-2-glycoprotéine 1 humaine native purifiée dans sa conformation oxydée immunogène
- Résultats standardisés : Excellente précision et reproductibilité.

sebia
The new language of life

• Sebia – Parc Technologique Léonard de Vinci
27 rue Léonard de Vinci – CP8010 Lisses – 91008 Evry Cedex
Contact : marketing.france@sebia.com
www.sebia.com

BIOCHIMIE

Dosage de la calprotectine fécale par immunocolorimétrie

CalproGold® est un immunodosage de la calprotectine fécale codéveloppé par Diagam et Calpro AS (groupe SVAR) disponible sur les analyseurs de biochimie. Les fondateurs de la société Calpro AS sont les premiers à avoir identifié la calprotectine fécale comme biomarqueur de l'inflammation intestinale et les premiers à avoir développé un test ELISA.

La calprotectine est en effet un biomarqueur d'inflammation gastro-intestinale très spécifique. Son dosage permet de différencier les MICI, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, comme la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique des syndromes fonctionnels (syndrome du côlon irritable). Bien corrélée à l'activité de la pathologie et à la réponse au traitement, elle sert à évaluer également le risque de rechute et constitue donc un bon marqueur pour le suivi du patient et de sa rémission clinique.

Le nouveau dosage par immunocolorimétrie CalproGold® en PECIA (*Particle-Enhanced Colorimetric Immuno Assay*) utilise des anticorps fixés à des nanoparticules d'or.

Cette technologie, développée par Diagam, permet d'amplifier le signal optique grâce à l'agglutination spécifique des particules d'or en suspension dans le milieu réactionnel. Associé au dispositif préanalytique EasyExtract®, l'extraction rapide et précise à l'aide de tubes pré-remplis simplifie le flux de travail du diagnostic de la calprotectine fécale, tout en réduisant la durée totale du test.

Le nouveau dosage de Diagam est applicable sur les princi-



ales plateformes de biochimie, marquées CE, en portée A et disponible par des références spécifiques en flacons dédiés code-barrés.

Diagam, depuis plus de 30 ans, est développeur et fabricant de dosages de protéines spécifiques, en proposant des applications dédiées sur tous les analyseurs de biochimie.

Diagam France – 130 Boulevard de la Liberté – 59000 Lille
 Tél. : +33 (0)3 20 42 85 17 – Contact : pascalelauzero@diagam.com
www.diagam.com



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

CalproGold®

- ✓ Le dosage par immunocolorimétrie de la **calprotectine fécale**
- ✓ Disponible en portée A
- ✓ Validé sur les plateformes de biochimie

EasyExtract®

Du patient au chargement direct



Dosage co-développé par Diagam et Calpro AS, basé sur l'amplification du signal par des nanoparticules d'or.

Diagam
 Votre expert en Protéines Spécifiques

Pour en savoir plus, contactez **Diagam France** :
 T +33 (0)3.20.42.85.17 - mail@diagam.com - www.diagam.com

NEW

EEQ Qualiris HIT Activity

Stago, entreprise française indépendante depuis 1945 et présente sur la scène internationale, experte en solutions de diagnostic en **hémostasie**, vous propose **sthemE Qualiris HIT Activity**, le tout 1^{er} EEQ disponible sur le marché pour l'évaluation qualitative externe des tests **fonctionnels** HIT.

La TIH est une complication prothrombique **rare** mais grave des traitements HNF et HBPM. Son diagnostic est basé sur des **critères cliniques** (score des 4T) et **biologiques**. Néanmoins, on constate un **taux élevé de surdiagnostics** qui entraîne un **usage excessif** des traitements anticoagulants de substitution à l'héparine. Ceux-ci présentent en effet des **risques hémorragiques** pour les patients et un **surcoût financier** pour les établissements de santé. En réalité, **la prévalence de la maladie est faible** et une TIH clinique n'est confirmée que pour environ 10% des patients testés.

Pour toute suspicion de TIH, il est important d'aboutir à une conclusion diagnostique claire qui prenne en compte tous les éléments du dossier et **il est obligatoire de déclarer chaque cas au centre régional de pharmacovigilance**.

Le kit **Qualiris HIT Activity** contient des plasmas de contrôle pour l'évaluation externe de la qualité.



Aide à l'accréditation de la confirmation HIT

Ainsi **Stago** s'engage à vous apporter une solution complète pour le diagnostic de la TIH incluant un nouveau programme pour l'évaluation externe de la qualité.

Témoignage client : « *les participants sont intéressés par ce type de programme qui permet d'accréditer leurs techniques et de se comparer avec d'autres centres* »

sthemE
by Stago
Qualiris

Stago
FRANCE
Diagnostics is in our blood.

• Contact : Diagnostica Stago S.A.S. – 3, allée Thérèse
92600 Asnières sur Seine – France
Tél. : +33 1 46 88 20 20 – Fax : +33 1 47 91 08 91
E-mail : stago@stago.fr – www.stago.fr

Ynfectio®

LOGICIEL D'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE PRÉVENTION DES INFECTIONS



Ynfectio® est le logiciel métier de BYG4lab® qui répond à tous les besoins de surveillance, d'alerte, de publication et d'extraction de données. Il permet un suivi des alertes en temps réel pour les bactéries hautement résistantes émergentes BHRé, les phénotypes de résistance, les maladies à déclaration obligatoire. Ynfectio® permet la gestion complète des infections associées aux soins et un reporting automatique à destination des unités de soins. Il permet de réaliser des statistiques de surveillance et s'adapte aux besoins spécifiques des équipes opérationnelles d'hygiène et des infectiologues. Ynfectio® se base sur le socle technologique Yline®, avec un très haut niveau de sécurisation des données.

BYG4lab®

Next Generation Software for Laboratories and Diagnostics

www.byg4lab.com

BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Dépistage génomique viral 4-en-1 des arbovirus

Grifols, producteur mondial de médicaments dérivés du plasma et de solutions de diagnostic innovantes, a reçu le marquage CE IVD pour son nouveau test Procleix ArboPlex Assay, le premier pour un test d'acide nucléique (NAT) automatisé spécifiquement validé pour le dépistage des donneurs de sang afin de détecter quatre arbovirus majeurs : les virus du chikungunya, de la dengue, du Nil occidental et du Zika.

Il s'agit des quatre arbovirus les plus préoccupants qui se propagent tous par l'intermédiaire de moustiques vecteurs. Les changements climatiques et la connectivité mondiale croissante ont fait de la propagation géographique des arbovirus, et de l'exposition croissante à ces virus, un problème majeur de santé publique. Pour le seul virus de la dengue, plus de 5 millions de cas et 5 000 décès ont été signalés dans le monde en 2023.

Ce test, qui renforce le portefeuille Procleix de Grifols pour le dépistage des donneurs de sang, utilise des échantillons de plasma ou de sérum pour détecter l'ARN des arbovirus. Actuellement, le risque d'arbovirus chez les donneurs de sang est évalué soit par un test monoplex, soit par un test duplex, soit par un questionnaire dans lequel les donneurs déclarant avoir voyagé ou avoir résidé dans des zones d'endémie d'arbovirus sont temporairement exclus. Selon la société, ces exclusions ne seraient plus nécessaires si les donneurs étaient testés négativement à l'aide de ce nouveau test.

Il sera disponible sur tous les marchés CE après avoir satisfait toute autre exigence supplémentaire en matière d'enregistrement et de notification.

Ce NAT utilise la capture de cible magnétique, l'amplification médiée par transcription (TMA) et la chimiluminescence pour détecter la présence des séquences d'ARN des quatre arbovirus dans le plasma et le sérum de donneurs humains. La sensibilité et la spécificité élevées de la technologie Procleix permettent de détecter les pathogènes afin de réduire le risque de transfusion de sang ou de composants sanguins infectés, même lorsque le donneur ne présente pas de symptômes. Le test est réalisé avec le système Procleix Panther, un instrument automatisé de NAT de Grifols.

Ce système automatise tous les aspects du dépistage sanguin en technologie NAT sur une plateforme unique et intégrée, dans un faible espace. Il élimine le besoin de traitement par batches et allie la liberté d'accès à une conception intuitive pour une plus grande facilité d'utilisation.

Fondée en 1909 à Barcelone, Grifols, développe, produit et fournit des services et des solutions de santé innovantes dans plus de 110 pays. Pionnier de l'industrie du plasma, l'entreprise continue de développer son réseau de centres de don, le plus important au monde avec plus de 390 centres en Amérique du Nord, en Europe, en Afrique, au Moyen-Orient et en Chine.

Grifols – www.diagnostic.grifols.com

cobas® t 511/711

Intégrez l'innovation en hémostase

Toute la technologie cobas® appliquée à l'hémostase pour une intégration optimale dans votre laboratoire.

Oubliez la gestion des réactifs...

...Osez l'innovation.






Le cobas t 511 coagulation analyzer et le cobas t 711 coagulation analyzer sont des analyseurs de coagulation autonomes, entièrement automatisés, destinés à la détermination qualitative et quantitative in vitro des analytes de coagulation dans le plasma humain citraté et dont les résultats aident à diagnostiquer les anomalies de coagulation et à suivre les traitements anticoagulants.
 Dispositif médical de diagnostic in vitro. Classe A
 Fabricant : Roche Diagnostics GmbH (Allemagne) - Distributeur : Roche Diagnostics France
 Lire attentivement les instructions figurant dans les manuels d'utilisation. Guide de l'utilisateur version 6.0 - Version du logiciel 2.3 - mars 2023.

 **cobas®**

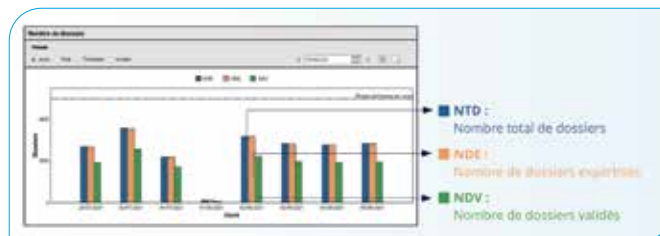
MC-FR-02395 - 02/2024

INFORMATIQUE DE LABORATOIRE

Un module de *Business Intelligence* pour renforcer l'aide à la validation biologique

VALAB a annoncé le développement de son tout premier module BI (*Business Intelligence*), baptisé ValView. Conçu pour simplifier et renforcer le suivi de l'activité du laboratoire, cette solution innovante offre une expérience utilisateur fluide et complète. Quelques clics suffisent pour obtenir une vision globale des analyses statistiques de Valab® grâce à différents tableaux de bords composés de graphiques dynamiques et de tableaux interactifs. Au plus près des performances quotidiennes de Valab®, la visualisation des tendances et des variations d'indicateurs de productions (Flux de dossiers par tranche horaire, taux d'expertise, taux de validation, etc.) sur des périodes ajustables facilite la maintenance et assure un contrôle continu efficace. Également disponibles dans ValView, la lecture intuitive et l'interprétation facilitée de l'évolution des différents taux Valab®, accompagnées de leurs explications détaillées (notamment les motifs de rejets), permettent une évaluation instantanée des performances du système d'aide à la validation.

De manière encore plus approfondie, ValView offre également la possibilité de connaître le classement des analyses les plus fréquemment bloquées ainsi que les dérives des taux de validation par analyse, avec la possibilité de régler les paramètres de sélection. En un coup d'œil, les points clés à optimiser dans



le logiciel d'aide à la validation biologique sont ainsi identifiés, offrant la possibilité de calibrer le système expert selon les besoins spécifiques du laboratoire et ainsi renforcer l'efficacité de la validation automatique réalisée par Valab®.

En résumé, le pilotage de l'activité du laboratoire grâce à ce nouveau module est grandement simplifié. Ce module permet une souplesse, une réactivité en temps réel, une facilité d'analyse et une sécurité solide dans le suivi de l'activité du laboratoire, afin de gagner en maîtrise et en efficacité tout en respectant les normes ISO 15189.

Valab – 13 chemin de la Madeleine – 31130 Flourens
Tél. : +33 (0)5 31 08 34 99 – www.valab.com

PUBLI-PRODUIT

Allergie : un nouvel analyseur d'immunoessais

Hycor Biomédical, fabricant et distributeur mondial de produits de diagnostic *in vitro*, a présenté son dernier analyseur d'immunoessai le NOVEOS flex, solution adaptée pour les laboratoires avec une activité faible à moyenne.

Ce système a été développé pour relever les défis auxquels les laboratoires sont confrontés lors du dosage en routine des IgE spécifiques. Cette innovation associe des technologies éprouvées à des méthodes innovantes. Elle vise l'obtention de résultats de qualité, une réduction des coûts d'exploitation ainsi qu'une amélioration de la productivité.

Grâce aux nombreuses contributions de laboratoires et de cliniciens du monde entier, la conception axée sur le dosage des allergènes offre de nombreux avantages. En effet le NOVEOS flex ne nécessite que 4 µL d'échantillon par test, ce qui réduit les erreurs de quantité insuffisante, le rééchantillonnage et le traumatisme du patient. La technologie de pointe des microparticules limite les interférences dues à la présence de Biotine, IgG/IgG4 et déterminants carbohydrates (CCD) liés à la phase solide.



Le petit volume d'échantillon par test entraîne moins d'interférences avec les substances à base de sérum. Grâce à l'approche des microparticules qui permet une augmentation importante de la surface, l'analyseur obtient une très bonne sensibilité et une excellente précision dans les valeurs basses.

Il s'agit d'un instrument hautement automatisé qui fonctionne avec des réactifs liquides prêts à l'emploi dont la grande stabilité concourt à la limitation des coûts. Doté d'une grande flexibilité grâce à son chargement en continu, il permet d'obtenir des résultats précis en 40 minutes tout en produisant moins de déchets.

hycor
Improving Lives

• Contact : Hycor France – 5 rue de Castiglione – 75001 Paris
Tel +33 1 30 46 75 21 – Email : info@hycorbiomedical.com
www.hycorbiomedical.com

Osmomat™ Osmomètre à point de congélation

Le compagnon idéal des laboratoires pour déterminer la pression osmotique

- ◆ Guidage pas à pas de l'utilisateur grâce à un écran tactile
- ◆ Résultats en 60 secondes
- ◆ Etalonnage automatique en 2 ou 3 points
- ◆ Nombreux domaines d'applications : Industrie, Médical, Recherche, Production, Agro-alimentaire, et bien plus encore !



ELITech Distribution
13-15 rue Jean Jaurès
92800 Puteaux - France

Tel : +33 (0)4 83 36 10 82
Email : elitechfrance@elitechgroup.com
web : www.elitechgroup.com/france/

WE ARE THE OSMOMETER PEOPLE • OSMOMETERS.COM

LISTE DES ANNONCEURS

Alphavisa	page 33	JIB 2024	page 31
BD	page 30	LBI	pages 18-19 et 21
Biomed-J	page 29	Quidel Ortho	Face sommaire
BYG4lab	Rabat de couverture,2 ^e de couverture et page 77	Roche Diagnostics	page 78
Clinisys	page 13	Sebia	pages 74-75
Conex	pages 16-17	SFTA 2024	page 32
Dedalus	page 23	Stago	pages 9 et 77
Dendris	pages 15 et 73	Starstedt	page 22
Diagam	page 76	Sysmex	page 25
Elitech	page 80	The Binding Site	4 ^e de couverture
Eurobio	page 12	Valab	page 7
Greiner Bio-One	page 11		
Hycor	pages 27 et 79		
JFBM 2024	3 ^e de couverture, pages 34-37		

Contact Publicité

Catherine Leclercq

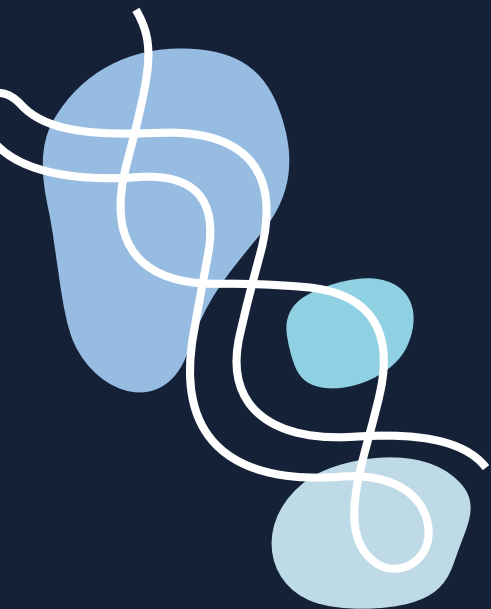
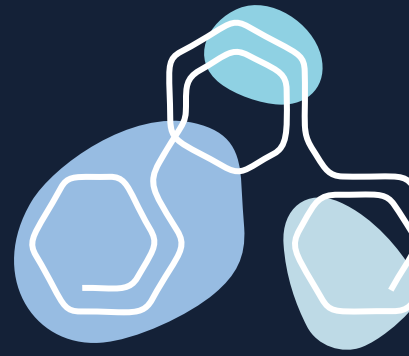
E-mail : catherine.leclercq@spectradiagnostic.com

Tél : + 33 6 89 46 39 28

JFBM

7^e JOURNÉES FRANCOPHONES
DE BIOLOGIE MÉDICALE

9 – 11 octobre 2024
Centre des Congrès de l'Aube
Troyes La Champagne



INSCRIPTION SUR
www.jfbm.fr

Consolidez votre
Pôle de Spécialisation

BIOMED-J, Stand #44

Gammopathies Monoclonales

Freelite® Kappa
Freelite® Lambda
Hevylite® IgA Kappa
Hevylite® IgA Lambda
Hevylite® IgG Kappa
Hevylite® IgG Lambda
Hevylite® IgM Kappa
Hevylite® IgM Lambda

Désordres du Système Nerveux Central

Freelite Mx™ Kappa
Freelite Mx™ Lambda
Albumine Taux Faible
IgG Taux Faible
IgA LCR
IgM LCR

Fonction Rénale

Albumine
Alpha-1-microglobuline Urinaire
Alpha-2-macroglobuline Urinaire
Béta-2-microglobuline
Béta-2-microglobuline Urinaire
Cystatine C
IgG Urinaire
Microalbumine
RBP Urinaire
Transferrine Urinaire

Immunoglobulines

IgG
IgA
IgM
IgD
IgE

Sous-classes

IgG1
IgG2
IgG3
IgG4
IgA1
IgA2

Complément

C1 Inhibiteur
C1q
C3c
C4
C5
CH50
Facteur B

Protéines Spécifiques

Alpha-1-glycoprotéine Acide
Alpha-1-antitrypsine
Alpha-2-macroglobuline
Antistreptolysine O
Apolipoprotéine A1
Apolipoprotéine B
Céruleoplasmine
CRP (Protéine C-Réactive)
CRP (Protéine C-Réactive) Ultra Sensible
Facteur Rhumatoïde
Haptoglobine
Ig Anti-toxine Tétanique
Lipoprotéine (a)
Préalbumine
Protéines Totales
RBP (Retinol Binding Protein)
Récepteur Soluble de la Transferrine
SAA (Sérum Amyloïde A)
Transferrine



Découvrez comment bénéficier de cette solution optimisée en contactant info.fr@bindingsite.com ou en visitant www.thermofisher.com/bindingsite

Optilite, Freelite et Hevylite sont des marques déposées de The Binding Site Group Ltd (Birmingham, UK).
Freelite Mx est une marque déposée de The Binding Site Group Ltd (Birmingham, UK).