

## Auto-immunité

- SNP et encéphalites auto-immunes : nouveau défi en auto-immunité
- Les anticorps anti-phospholipides et le SARS-CoV-2
- Les autoanticorps des myosites
- Les autoanticorps des sclérodermies
- Les enjeux de l'indice NextBiotech
- Bourse et Biotech : l'euphorie boursière

# AIA<sup>®</sup>-360 UN CONCEPT UNIQUE




-  **EN URGENCE,**  
EN ROUTINE,  
EN DECENTRALISE...
-  MAINTENANCE LIMITEE  
ET AUTOMATISEE
-  **CHARGEMENT  
CONTINU**
-  **COMPACT  
ET ROBUSTE**
-  **TOSOH  
BIOTIN-FREE  
TESTS** SANS INTERFERENCE  
AVEC LA **BIOTINE**
-  MISE EN ROUTE EN  
**5 MINUTES**
-  **DISPONIBILITE 24/7**
-  **1 TEST AIA-PACK  
= 1 RESULTAT**

AIA<sup>®</sup>-360 Analyseur d'immunoanalyse automatisé • **Better Diagnostics for Better Living**



TOSOH AIA-Pack

## TOSOH BIOSCIENCE

CONTACTS: [CONTACTS.FR@TOSOH.COM](mailto:CONTACTS.FR@TOSOH.COM)



TOSOH AIA-Pack

## Les autoanticorps en 2021



**A**u cours des 25 dernières années, nos connaissances sur les autoanticorps ont très fortement évolué. Leur nombre est devenu très important et il s'allonge rapidement. Les énormes progrès accomplis dans l'identification des cibles moléculaires ont conduit au développement de méthodes de plus en plus simples, rapides et précises. D'autre part, l'évolution des connaissances sur le rôle de ces autoanticorps comme marqueurs spécifiques de maladie a conduit à un très grand intérêt de la part du corps médical appartenant à toutes les disciplines de la médecine.

Les autoanticorps sont dirigés contre des composants intra ou extracellulaires. Les autoanticorps dirigés contre des antigènes extracellulaires, qui sont directement accessibles (protéines sécrétées, récepteurs et canaux de la surface cellulaire), altèrent leur fonction. Ils sont responsables de nombreuses maladies auto-immunes spécifiques d'organe. Leur présence est directement corrélée avec le déclenchement de la maladie.

Les autoanticorps dirigés contre des cibles intracellulaires (protéines de structure ou impliquées dans la division cellulaire, enzymes, complexes nucléoprotéiques), sont des biomarqueurs des maladies auto-immunes systémiques. Ils ne participent pas directement à la pathogénèse mais sont présents avant l'apparition des symptômes cliniques.

La mise en évidence des autoanticorps fournit donc des informations fondamentales pour le diagnostic de nombreuses maladies et elle doit pour cela être pratiquée par des méthodes sensibles et spécifiques. Le choix de la méthode pour déterminer chaque type d'anticorps nécessite une connaissance approfondie de toutes les caractéristiques techniques des nombreux tests disponibles. La présence d'un autoanticorps n'est utile que si celui-ci est présent à un titre significatif élevé et si sa spécificité fine a été établie.

Dans cette édition de *Spectra Diagnostic* consacrée aux maladies auto-immunes et aux autoanticorps, des membres du GEAI (le Groupe d'Etudes de l'Auto-Immunité) font le point sur des sujets en pleine évolution.

Adrien Thiriet et Benoit Nespola, de Strasbourg, rapportent leur expérience sur la recherche des anticorps anti-phospholipides en cas de Covid, au vu des phénomènes thrombotiques rapportés dans cette maladie, et qui s'est révélée négative. Les anticorps anti-phospholipides représentent une grande famille d'anticorps dirigés contre divers types de phospholipides et plusieurs protéines de liaison à ces phospholipides. Tous ne sont pas pro-thrombogènes. C'est pourquoi il est essentiel de définir avec exactitude le type d'anticorps mesuré, ce qui a d'ailleurs été fait dans cet article, contrairement à d'autres parues dans la littérature.

Nicole Fabien, de Lyon, résume les très nombreux anticorps spécifiques des myosites et des sclérodermies. L'identification de ces différents anticorps est très importante car à chacun d'eux correspond une maladie précise, avec des présentations cliniques et des complications particulières.

Chloé Bost et Françoise Fortenfant, de Toulouse, mettent à jour la liste des anticorps anti-neuronaux, de plus en plus nombreux. Ceux-ci sont classés en deux grands groupes : ceux ciblant des constituants intracellulaires des neurones et qui sont associés aux syndromes neurologiques paranéoplasiques et ceux ciblant des constituants extracellulaires des cellules nerveuses et qui sont responsables de maladies neuropsychiatriques sévères mais traitables, regroupées dans les encéphalites limbiques.

Bonne lecture !

**René-Louis HUMBEL**

Président du GEAI

(Groupe d'Etudes de l'Auto-Immunité)

rlhumbel@pt.lu

## Ensemble, construisons l'Avenir.

**HORIBA Medical a pour objectif de relever dès à présent les défis de demain.**

Notre entreprise développe des analyseurs qui répondent aux exigences des laboratoires et anticipent leurs besoins grâce à une créativité technologique reconnue.

Notre politique d'innovation assure le développement de systèmes avancés et évolutifs dans les domaines de l'Hématologie, l'Hémostase et la Chimie Clinique.

Audacieuse en matière de technologie et respectueuse de l'environnement, la société entend conserver la confiance de ses clients et renforcer sa position d'expert industriel au niveau mondial.



Photo : © Shutterstock

## ABONNEMENT

Page 63

## NOTES AUX AUTEURS

Page 4

## LISTE DES ANNONCEURS

Page 64

## SPECTRA DIAGNOSTIC

### Une publication de la société Presse Diagnostique

4 Rue du Lieutenant Colonel Victor Parizet  
17200 Royan - Tél : + 33 6 89 46 39 28  
SASU - RCS Saintes : 848 458 410  
SIRET : 848 458 410 00018  
TVA : FR 85 848458410 : - Code APE : 5814Z  
Dépôt légal à parution - ISSN : 2677-6596  
Edition numérique - ISSN : 2779-0398

### Directrice de publication et commerciale

Catherine Leclercq  
catherine.leclercq@spectradiagnostic.com  
Tél. : +33 6 89 46 39 28

### Rédactrice en chef

Edwina Morisseau  
edwina.morisseau@spectradiagnostic.com

### Direction artistique

Jérémie Mourain  
pao@spectradiagnostic.com

Imprimeur : IMPRIM'TON ID - Jean-Yves Charrier  
Route de Royan - 17260 GÉMOZAC  
Tél : +33 5 46 94 21 85  
www.imprimtonid.fr

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

**01** — **TRIBUNE**  
Les autoanticorps en 2021  
RENÉ-LOUIS HUMBEL

**05** — **ACTUALITÉS**  
05 — Vie des sociétés  
14 — Profession  
18 — Sciences  
20 — Manifestation

**22** — **BOURSE & BIOTECHS**  
Malgré l'euphorie boursière les cours  
sont toujours aussi sensibles aux annonces  
ARTEM MAKHOTKIN, ANTON ALEKSEEV, ARSIA AMIR-ASLANI

**24** — **BIOTECHNOLOGIES**  
Les enjeux liés à l'indice boursier NextBiotech  
QUENTIN SEVAT, LÉONARD VIEILLY, JORDAN MECCA, ARSIA AMIR-ASLANI

**32** — **MISE À JOUR DES CONNAISSANCES**  
Les syndromes neurologiques paranéoplasiques  
et les encéphalites auto-immunes :  
un nouveau défi en auto-immunité  
CHLOE BOST, FRANÇOISE FORTENFANT

**40** — **MISE À JOUR DES CONNAISSANCES**  
Les anticorps anti-phospholipides au cours  
de l'infection par le SARS-CoV-2  
ADRIEN THIRIET, BENOIT NESPOLA

**44** — **MISE À JOUR DES CONNAISSANCES**  
Les autoanticorps des myosites  
NICOLE FABIEN, DAVID GONCALVES

**50** — **MISE À JOUR DES CONNAISSANCES**  
Les autoanticorps des sclérodermies  
NICOLE FABIEN, DAVID GONCALVES

**55** — **INNOVATIONS**

## NOTE AUX AUTEURS

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

### PRÉSENTATION DU MANUSCRIT

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

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

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

### TEXTE

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

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

### PREMIÈRE PAGE

Elle doit comporter :

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

### TABLEAUX ET FIGURES

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

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

### NOMENCLATURE, OBSERVATIONS, SYMBOLES, UNITÉS

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

### BIBLIOGRAPHIE

Les références doivent être **numérotées par ordre d'apparition dans le texte**. Les références d'articles parus dans des périodiques doivent comporter, dans l'ordre, et séparés par des virgules : le numéro de la référence entre parenthèses, **le nom en capitales des auteurs suivis des initiales de leurs prénoms** (jusqu'à 6 auteurs ; s'il y a plus de 6 auteurs, ne mettre que les 3 premiers, suivis de « et al. »), le titre complet de l'article dans sa langue d'origine, le nom du journal suivi de l'année de parution, du numéro du tome en gras et de l'indication de la première et de la dernière page ; les mentions « résumé » ou « lettre à l'éditeur » (respectivement « summary » ou « letter to the editor » lorsqu'ils ont été publiés dans des périodiques en langue anglaise) doivent figurer entre parenthèses à la suite du titre.

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

### BON À TIRER ET COPYRIGHT

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

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

### Informations brèves

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

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

## VIE DES SOCIÉTÉS

## L'Alliance Promotion Microbiote : La filière microbiote s'organise

**G**âce à des leaders académiques d'envergure internationale, un tissu de start-ups dynamiques, des acteurs historiques, plusieurs investisseurs avec un rayonnement international et le soutien des pouvoirs publics, la France a toutes les cartes en main pour devenir un leader européen (voire mondial) dans le domaine. Pour réaliser cette ambition, il est essentiel que cette filière industrielle se structure et développe sa visibilité.

D'où le lancement de l'Alliance Promotion Microbiote : fruit de l'union d'une quinzaine d'acteurs publics et privés engagés (instituts de recherche, entreprises, pôles de compétitivité), elle vise à promouvoir l'écosystème français impliqué dans cette science émergente. Son objectif : construire un écosystème résilient positionnant la France comme leader européen dans le développement, la production et la commercialisation d'innovations scientifiques et thérapeutiques liées au microbiote.

On distingue plusieurs types de microbiotes (intestinal, cutané, vaginal...) dont les interactions avec l'hôte se précisent chaque jour un peu plus. De nouvelles perspectives thérapeutiques s'appuyant sur ces recherches et sur les avancées technologiques les plus récentes (IA, NGS, etc.) pourraient révolutionner la médecine actuelle, voire répondre à de nombreux enjeux de santé publique majeurs : antibiorésistance, maladies métaboliques, maladies cardiovasculaires, maladies auto-immunes, cancers, maladies neuropsychiatriques...

L'Alliance se fixe 3 ambitions :

- développer et sécuriser l'accès à des thérapies innovantes pour les patients ;
- soutenir les acteurs nationaux et développer l'attractivité de la France ;
- positionner la France comme un leader européen, dans le top 3 mondial.

« Il est indispensable de structurer dès maintenant une filière du microbiote en France. Ce marché est non seulement stratégique mais aussi extrêmement porteur en termes d'investissements, d'emplois et de rayonnement de la France

à l'international. Malgré les grands atouts de l'Hexagone en la matière, seules 3 sociétés françaises ont initié des essais cliniques de phase II. Pour devenir un acteur majeur de la médecine de demain et ne pas laisser passer d'opportunités clés de développement industriel, il est crucial de construire une démarche commune avec tous les acteurs mobilisés, et vite ! »

concluent les membres de l'Alliance Promotion Microbiote. Elle regroupe d'ores et déjà des acteurs représentatifs de la filière : BIOASTER, Biocodex, Biofortis, biose Industrie, Da Volterra, Eligo, Health For Life Capital, Lyonbiopôle, INRAe, MaaT Pharma, Nexbiome, NovoBiome, TargEDys, Pharmabiotic Research Institute, Seventure Partners et Ysopia bioscience.

Le marché global de la filière est estimé à 1,3 milliard de dollars dès 2026, et 10 milliard en 2030 (source Global Data). 130 familles de brevets sont déjà détenues par des structures françaises dans le domaine, et plus de 1 300 emplois ont été créés dans l'Hexagone. 111 millions d'euros ont été levés par des start-up françaises en 2020, 291 millions d'euros ont été investis dans des IHU1, RHU, et l'IRT2 BIOASTER qui ont fait du microbiote un axe majeur de leurs travaux, et 41 millions de financements publics ont été fléchés vers des projets académiques dans ce secteur.

BIOASTER – [www.bioaster.org/fr](http://www.bioaster.org/fr)



## Thierry Dieudonné, nommé Directeur Général de la filiale française de TECHNIDATA



© Technidata 2021

**T**ECHNIDATA a annoncé en début d'année la nomination de Thierry Dieudonné au poste de Directeur Général de la filiale France, où il exerce depuis déjà 10 ans.

Cette nomination s'inscrit dans le cadre d'une véritable transformation culturelle voulue par la société (le projet TECHNIDATA 2.0) qui a démarré en septembre 2019 lorsque la société a rejoint le Groupe Total Specific Solutions (TSS)\*, et dont les impacts se font sentir aussi bien sur le plan humain que technologique.

En 2020, selon l'entreprise, la crise sanitaire n'a pas affecté cette démarche de renouveau, mais a justement permis d'en mesurer les bénéfices. L'engagement des équipes a permis à la

filiale France de démontrer sa capacité à répondre aux besoins de ses utilisateurs et de l'autorité de santé.

Cette performance, ainsi que les bons résultats sur l'ensemble de la gamme, se sont traduits en 2020 par un retour à la croissance, déjà confirmé dès ce début d'année 2021.

Pour Thierry Dieudonné, « l'année 2021 sera complexe et difficile, mais aussi l'occasion pour TECHNIDATA France d'innover aux côtés des professionnels de santé du secteur hospitalier, en présentant plusieurs nouveaux produits en biologie et une approche inédite sur le plan analytique. »

\*TSS fait partie de Constellation Software Inc. (CSI), société cotée à la bourse canadienne avec plus de 3 milliards de \$ de chiffre d'affaires.

TECHNIDATA – [www.technidata-web.com](http://www.technidata-web.com)

## Nouvelles pistes de compréhension et de diagnostic dans le sepsis

**S**elon la société de diagnostic SphingoTec GmbH, deux processus distincts sont impliqués dans le développement du choc septique et les biomarqueurs de la société pour la fonction endothéliale et la dépression cardiovasculaire permettraient une identification précoce de ces mécanismes. Les deux molécules impliquées : l'adrénomédulline bioactive (bio-ADM) et la dipeptidyl peptidase 3 (DPP3). La médecine personnalisée a fait des progrès significatifs dans des domaines tels que l'oncologie ou la cardiologie, mais dans les unités de soins intensifs, il est resté difficile d'identifier des biomarqueurs qui facilitent les traitements personnalisés. Une revue de la littérature a permis à des chercheurs d'avancer que la perte de la fonction endothéliale est induite par deux processus physiopathologiques différents et constitue l'un des principaux facteurs du choc septique, une chute de la pression artérielle potentiellement létale.

La première voie trouve son origine dans la perte de la barrière endothéliale, qui déclenche une production accrue de l'hormone réparatrice, l'adrénomédulline bioactive (bio-ADM), qui a également pour effet secondaire indésirable une vasodilatation. La deuxième menace agissant sur la fonction endothéliale est la libération dans le sang de la protéase DPP3 qui dégrade l'angiotensine II, un processus qui entraîne une diminution du tonus vasculaire et du débit cardiaque. Or, ces deux voies nécessitent des stratégies de traitement différentes, ouvrant la voie à de nouvelles approches de la médecine personnalisée dans le sepsis.

### Une thérapie du sepsis personnalisée

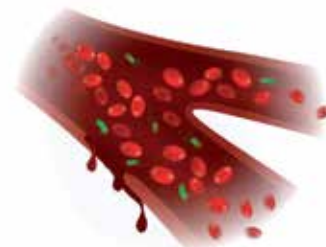
La revue rappelle que les biomarqueurs bio-ADM et DPP3 peuvent identifier ces voies, soutenant un diagnostic précoce et précis et le suivi des patients atteints de sepsis. Dans le cadre de l'étude AdrenOSS-2, les patients présentant

une dysfonction endothéliale associée au sepsis ont été identifiés par une augmentation du bio-ADM pour recevoir un traitement par placebo ou par Adrecizumab (anticorps maintenant des concentrations sanguines protectrices de bio-ADM). En excluant les patients présentant des concentrations sanguines de DPP3 encore plus élevées, les résultats pourraient encore être améliorés. Il a également été démontré que les thérapies bloquant l'activité de la DPP3 améliorent les résultats dans divers modèles précliniques.

Le Dr Andreas Bergmann, fondateur de plusieurs sociétés luttant contre la mortalité due au sepsis et PDG de la société de diagnostic des soins intensifs SphingoTec, a commenté : « *Après une compréhension approfondie de la biologie de la maladie, nous avons mis au point des solutions de diagnostic qui permettent désormais d'élucider l'étiologie des facteurs de mortalité dans le sepsis. Les preuves confirment l'utilité de nos biomarqueurs pour aider les cliniciens à prendre des décisions plus éclairées et, en fin de compte, améliorer la prise en charge des patients.* »

Les nouveaux diagnostics de quantification du bio-ADM et de la DPP3 sont disponibles sous forme de tests sur plaques de microtitration ainsi qu'en point-of-care sur la plateforme d'immunodosage Nexus IB10, à destination des services d'urgence, des unités de soins intensifs et de tout autre laboratoire.

SphingoTec – [www.sphingotec.com](http://www.sphingotec.com)



## OncoDiag lève 2,5 M€ pour ses tests de diagnostic précoce des cancers

**O**ncoDiag, société spécialisée dans le développement de tests de diagnostic pour la détection précoce des cancers, a levé 2,5 millions d'euros lors d'un tour de table de Série A. Une tranche de 1,5 million d'euros provient de plusieurs groupes de business angels, investisseurs historiques ou nouveaux entrants. La région Normandie s'est également associée. A ce financement s'ajoute 1 million d'euros de prêts et subventions accordés par Bpifrance et la Région Normandie, qui complète le précédent million d'euros levé en 2018 lors d'un tour d'amorçage.

OncoDiag souhaite ainsi démarrer la commercialisation en France de son test de diagnostic Urodiag et valider deux nouveaux tests de diagnostic : Prostadiag dans le cancer de la prostate localisé et Colodiag, un test sanguin du cancer colorectal.

Marqué CE depuis octobre 2018, Urodiag est destiné aux patients traités pour des tumeurs de la vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) à niveau faible, intermédiaire ou à haut risque de récurrence. Ce test urinaire non-invasif permet la détection des récurrences précoces du cancer de la vessie, mais également de remplacer la cytologie urinaire et de réduire, voire

de remplacer des examens très invasifs comme les cystoscopies. Il s'agit du cinquième cancer le plus courant en France. En identifiant avec précision les formes indolentes (ou non-agressives) de cancer de la prostate, Prostadiag pourrait éviter aux patients des chirurgies lourdes, ce qui concerne 30 % des cas. Le cancer de la prostate est le 2<sup>e</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme et le 4<sup>e</sup> dans l'ensemble de la population mondiale.

Dans le cas de Colodiag, il s'agit d'un test sanguin qui sera donc probablement beaucoup plus facilement accepté que le test fécal utilisé actuellement et qui n'est réalisé que par 32 % des personnes relevant du dépistage systématique, soit entre 50 et 74 ans. Il permettrait de diagnostiquer plus souvent et plus rapidement ce cancer qui, s'il est détecté tôt, se guérit dans 9 cas sur 10.

Enfin, le financement va aussi permettre à la société de se développer à l'international, notamment en Europe, aux États-Unis, au Canada et au Japon. Créée en 2013, la société compte actuellement cinq collaborateurs.

OncoDiag – [www.oncodiag.fr](http://www.oncodiag.fr)



# Entrez dans une nouvelle dimension



Votre logiciel de gestion du laboratoire  
créé par et pour les pathologistes

Traçabilité

Flexibilité

Interopérabilité

Accréditation

Evolutivité

Multisites

## MIPS l'informatisation de vos laboratoires

### MIPS France

8, Cours Louis Lumière  
94300 Vincennes  
France  
Tel: 01 80 51 65 25  
Fax: 01 80 51 45 24  
commercialfr@mips.be  
<https://www.mips.be/fr>



**MIPS**

Diagnostics Intelligence

## Aval de la HAS pour les tests antigéniques automatisés, après validation du concept par l'AP-HP

**T**echnique de référence pour le diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2, le test PCR présente de nombreuses contraintes. Cependant, ces performances en font l'outil le mieux adapté au diagnostic de l'infection. Les tests antigéniques sont *a priori* moins sensibles que les PCR, car ils n'impliquent pas d'étape d'amplification. Commercialisés sous la forme de tests rapides antigéniques (TRA) individuels, ils sont par contre plus rapides et plus adaptés au dépistage en masse. Plus récemment, des tests ELISA automatisés, réalisables sur des plateformes à haut débit, ont été développés. L'AP-HP a effectué l'évaluation de l'un d'eux, le test VITROS SARS-CoV-2 d'Ortho Clinical Diagnostics, sur la plateforme intégrée automatisée à haut débit VITROS 3600.

Selon le rapport rendu par le laboratoire de virologie et le service de santé publique des Hôpitaux Universitaires Henri-Mondor (AP-HP, Université Paris-Est-Créteil, et INSERM), sous la coordination du Pr Jean-Michel Pawlotsky, ce test ELISA présente à la fois une excellente spécificité et une excellente sensibilité, en comparaison à la RT-PCR, pour identifier la présence du virus dans des prélèvements naso-pharyngés de sujets infectés ayant une charge virale considérée comme compatible avec une excrétion virale significative.

Ce test à haut débit peut être implémenté facilement dans les laboratoires possédant l'appareil VITROS 3600. Selon la conclusion des auteurs, les performances observées dans cette évaluation à la fois rétrospective et prospective indiquent que

ce test peut être utilisé dans les laboratoires de biologie médicale, à la place ou en complément des tests RT-PCR selon une stratégie qui reste à définir, pour permettre d'augmenter le nombre d'exams réalisés.

Se basant notamment sur cette évaluation et sur la position de la Société Française de Microbiologie, la HAS a rendu un avis favorable à l'utilisation des tests antigéniques automatisés sur prélèvement nasopharyngé (tests immunochimiques en plaque (ELISA) ou en milieu liquide avec détection par chimiluminescence (CLIA)) selon une stratégie précise, et uniquement en laboratoire de biologie médicale.

Chez tous les patients (symptomatiques ou non, cas contact ou lors de dépistage), ces tests sont indiqués en seconde intention lorsque des effectifs importants doivent être testés et que la RT-PCR n'est pas disponible. Seule exception : ils ne sont pas indiqués pour les dépistages itératifs compte tenu du prélèvement nasopharyngé requis actuellement pour ces tests.

En conséquence, la HAS est favorable à l'inscription de ces tests automatisés sur la liste des actes et prestations pour service attendu suffisant et amélioration du service attendu de niveau V, si le test présente une sensibilité et une spécificité égales au moins, respectivement, à 80 % et 99 %.

• AP-HP – [www.aphp.fr](http://www.aphp.fr)  
 • Ortho Clinical Diagnostics  
<https://www.orthoclinicaldiagnostics.com/fr-fr>

## Tecan et UgenTec s'associent pour offrir des solutions de l'échantillon au résultat pour la qPCR

**L**a pandémie de Covid-19 a mis en évidence le besoin d'une approche plus intégrée concernant les tests moléculaires à haut débit. Tecan et UgenTec, spécialiste des logiciels de laboratoire, vont développer des solutions entièrement intégrées, de l'échantillon au résultat, pour les flux de travail PCR. Ce nouveau partenariat combinerait l'expertise de Tecan en matière de manipulation et d'automatisation des liquides, avec le logiciel FastFinder d'UgenTec, reconnu dans sa catégorie, intégrant une automatisation de bout en bout avec des outils complets d'analyse de données et de flux de travail, fournissant ainsi des solutions à haut débit pour les tests moléculaires.

Ce logiciel est une solution modulaire de qualité clinique en mode SaaS (Software-as-a-Service) de standardisation et d'automatisation des flux de travail en tests moléculaires. Basée sur l'intelligence artificielle, elle automatise l'analyse des données, de l'échantillon au résultat, pour suivre et tracer les échantillons dans l'ensemble du menu des tests et du parc d'instruments, en temps réel.

Les solutions conjointes seront proposées directement aux laboratoires de diagnostic du monde entier, et constitueront également la base des plateformes de diagnostic *in vitro* OEM développées par Tecan Synergie™.

• Tecan – <https://diagnostics.tecan.com/molecular-genetics>  
 • UgenTec – [www.ugentec.com](http://www.ugentec.com)

## Nouveau traitement contre l'obésité lancé en France

**A**près les Etats-Unis, le traitement Saxenda (liraglutide) de l'entreprise pharmaceutique danoise Novo Nordisk pour la prise en charge de l'obésité est maintenant disponible en France.

Médicament analogue du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) développé par Novo Nordisk, Saxenda® est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adultes en obésité (IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>), ou en surpoids (IMC entre 27 et 30 kg/m<sup>2</sup>) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

En France, près de la moitié des adultes sont en surpoids et plus de 8 millions souffrent d'obésité (soit 17 % de la population adulte). Malgré l'intérêt des entreprises pharmaceutiques sur ce thème, seul le Xenical des laboratoires Roche était pour l'instant en vente en France, sur ordonnance.

Novo Nordisk – [www.novonordisk.fr](http://www.novonordisk.fr)

Sclérose En Plaques

Myélome Multiple

# Solution complète

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



## Sclérose En Plaques

Echantillons appariés de sérum et de LCR

IgG      IgA      IgM  
CLL\* κ & λ      Albumine



**Index Kappa**



**Haute sensibilité  
et spécificité**



**Facile à  
interpréter**

\*CLL: Chaines Légères Libres

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

Innovant

Chaines Légères  
Libres dans le LCR

Automatisé

Chaines Légères Libres  
dans le sérum

Menu de tests pour les  
Protéines Spécifiques

Service et expertise

Résultat final  
rapide et quantitatif

## Myélome Multiple

Analyse du sérum

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



**Diagnostic  
et Suivi**



**Détection précoce  
de la rechute**



**Recommandé  
par l'IMWG**



## Mesure des constantes sur smartphone : la révolution Quantiq en marche ?

**Q**uantiq, startup fondée en 2020 par un physicien expert en IA et un entrepreneur, prend son envol. A peine un an après le démarrage, Quantiq a levé 700 000 euros auprès de business angels, tels que Nicolas Pinto (à l'origine de l'IA sur les smartphones d'Apple). L'équipe a développé une technologie (compatible avec tous les téléphones, ordinateurs et webcams), qui mesure le rythme cardiaque, la fréquence respiratoire et prochainement la saturation en oxygène en analysant le visage du patient à l'aide d'un simple smartphone. La mesure du taux d'absorption de la lumière ambiante par le sang circulant dans le visage permet d'en déduire ces constantes physiologiques. D'autres mé-

triques, telles que la pression artérielle, sont en développement ainsi que le diagnostic de certaines pathologies spécifiques (en essais communs avec des CH et des pharmas). Sa solution est actuellement expérimentée au CHU de Rouen ou à l'APHP. Ces fonds vont soutenir Quantiq pour l'obtention des homologations CE et pour d'autres développements.



Quantiq – <https://quantiq.io>

## Dedalus France enquête sur un grave acte de cybercriminalité

**L**e 26 février, Dedalus France confirmait investiguer sur un grave acte de cybercriminalité ayant conduit à la violation de données de certains de ses clients laboratoires. L'enquête interne ouverte dès le 23 février a permis à la société d'identifier rapidement les 28 laboratoires concernés répartis dans 6 départements (22, 27, 35, 41, 45, 56) et de tous les informer. Dedalus France poursuit ses investigations et coopère avec les autorités compétentes afin de déterminer les sources de cette cyberattaque.

Le groupe avait été mentionné dans des articles de presse relatant des fuites de données. Il avait rappelé dès le 24 février que la sécurité et la protection des données étaient sa priorité et, face à la gravité des sujets évoqués, la société s'est dite pleinement mobilisée. L'enquête approfondie en cours est réalisée avec le support d'une équipe d'experts indépendants.

Dedalus France – [www.dedalus-france.fr](http://www.dedalus-france.fr)

PUBLI-COMMUNIQUÉ

## Le GHU Paris psychiatrie & neurosciences choisit la solution de pathologie numérique Sectra afin d'améliorer ses performances diagnostiques

**L**e GHU Paris psychiatrie & neurosciences a retenu la solution de pathologie numérique de l'entreprise internationale d'imagerie médicale et de cybersécurité Sectra. Cette technologie numérique optimisera l'efficacité du flux de travail et améliorera la collaboration entre les anatomo-pathologistes et autres établissements, facilitant le travail collaboratif dans le domaine de la neuropathologie. Il en résultera, à terme, un diagnostic plus précis et plus rapide pour les patients, ce qui est essentiel dans la prise de décision du traitement approprié notamment dans le cadre de la médecine personnalisée.

L'anatomopathologie est une discipline fondamentale en médecine puisqu'elle propose des diagnostics de certitude. C'est un exercice difficile qui demande le recours à de nombreuses analyses et parfois le recours à un groupe d'experts.

« En tant que centre d'expertise et de recours en neuropathologie, nous traitons un grand nombre de cas provenant d'autres établissements, en particulier pour les tumeurs rares. Avoir accès à la technologie numérique et à des outils d'analyse d'images est donc un énorme avantage pour nous. Avec Sectra, nous disposons désormais de ces outils et, grâce à leur facilité d'utilisation, nos professionnels pourront en profiter dès le premier jour », déclare la Professeure Pascale Varlet anatomopathologiste au GHU Paris psychiatrie & neurosciences.

Les échantillons de tissus cérébraux analysés au GHU Paris sont soit prélevés sur leur site, soit adressés depuis d'autres hôpitaux : les coupes histologiques sont scannées et transformées en fichiers numériques, observables sur un écran. Les patholo-

gistes auront accès au DNP pour pouvoir comparer les images, les quantifier ou les partager. En outre, la solution Sectra fournit aux pathologistes une assistance aux points de décision critiques, telle que la réalisation de quantifications plus précises.

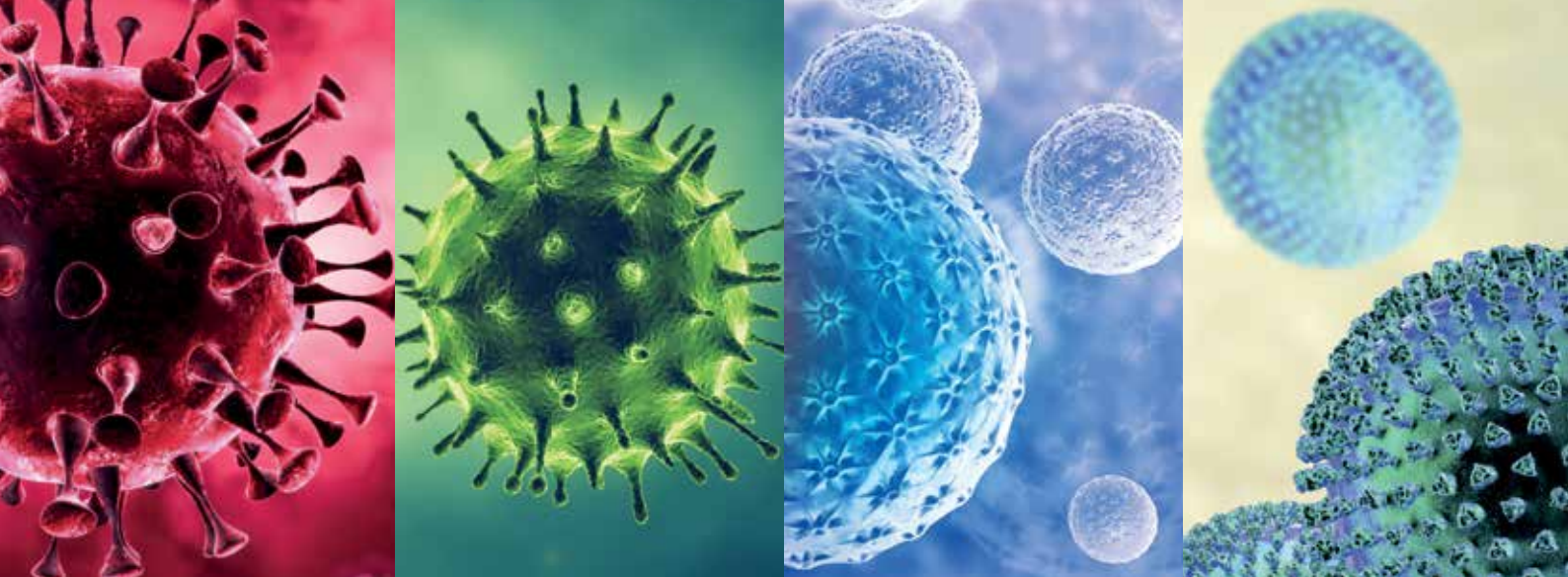
Le GHU Paris sera également en mesure d'accroître

l'efficacité des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP), notamment en permettant l'affichage côte à côte de différents types de données patient. Par ailleurs, il ne sera plus nécessaire de se rencontrer physiquement pour les RCP, ce qui est un grand avantage pour les pathologistes du GHU Paris puisqu'ils sont en contact étroit avec des pathologistes d'autres hôpitaux via le réseau de lecture RENOCLIP, le réseau national des tumeurs rares du système nerveux central. ■



**SECTRA**

Sectra – Contact : Fabien Lozach – Tél. : +33 (0)7 85 46 46 86  
<https://medical.sectra.com>



# 1 échantillon 4 cibles distinctes et simultanées

**Amplidiag® RESP-4**  
COVID-19, Grippe A, Grippe B, VRS



TEST MARQUÉ

CE-IVD

## Avantages :

- Tests en série pour le diagnostic des infections respiratoires les plus courantes durant la saison hivernale
- Distinction des virus responsables de symptômes très proches : SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B, VRS
- Contrôles de processus (vérification de l'extraction des acides nucléiques) et d'échantillonnage (pour garantir la qualité de l'échantillon) inclus dans le test
- Temps de résultats : environ 3h (extraction + PCR avec la plateforme **Amplidiag® Easy**)

Contactez-nous pour plus d'informations ou rendez-vous sur [www.mobidiag.com](http://www.mobidiag.com)

# MOBIDIAG

Mobidiag France  
+33 1 55 25 17 00  
[adv@mobidiag.com](mailto:adv@mobidiag.com)  
[www.mobidiag.com](http://www.mobidiag.com)

## Désinfection : un boom des nouvelles solutions

Qu'il s'agisse des surfaces, de l'air, ou des vêtements, la problématique de la désinfection était déjà cruciale pour lutter contre les maladies nosocomiales. La lutte contre le SARS-CoV-2, en accentuant la demande de solutions efficaces, a boosté l'émergence de nombreuses innovations, voire de nouvelles sociétés qui tentent de répondre à cette attente. En voici quelques exemples.

### Un anti-microbien efficace un an

Une innovation inspirée de la nature, testée pour son efficacité selon 6 normes ISO, dont la composition a été déclarée et enregistrée à l'INRS et à l'Anses, et dont la fabrication en France a été récemment contrôlée et validée par la DGCCRF, est disponible pour les entreprises et le grand public : Liquid Guard®.

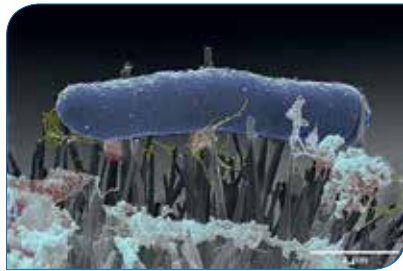
Le concept utilise la nanotechnologie permettant la mise en place d'architectures moléculaires, une technologie sans nanoparticule, parfaitement maîtrisée, pour permettre un traitement des surfaces, antimicrobien mécanique, automatique et permanent. Toutes les surfaces sont ainsi protégées pendant un an contre 99,9 % des bactéries et microbes, qui « éclatent » à son contact.

Inspiré des nano piliers antibactériens découverts sur les ailes des libellules et des cigales, ce désinfectant permanent bicouche créé en 2018 par Nano-Care Deutschland AG est aujourd'hui fabriqué et distribué en France. Basé sur un effet mécanique et non chimique, son impact écologique est majeur en comparaison des désinfectants chimiques.

### Une stérilisation par UV en moins de 4 secondes

L'entreprise alsacienne Concept Light a mis au point le SterilUV Industry et SterilUV Tertiaire, capable d'assainir, en moins de 4 secondes, tous types de surfaces contaminées, et cela, grâce à la trilogie LED UV, innovation validée par le CNRS et labélisée 6 LOG.

Pour les professionnels de santé et tous les lieux recevant du public, SterilUV Industry assure une complète désinfection et garantit un environnement sain et sécurisé. Disponible en deux tailles, SterilUV Industry peut également s'adapter aux



exigences de chaque laboratoire grâce au bureau d'études de Concept Light.

SterilUV Tertiaire, quant à elle, est la solution idéale pour désinfecter les lieux accueillant du public, tels que les salles d'attente. Sans chaleur, sans mercure, ni produits chimiques, SterilUV est efficace sur tous les virus et les bactéries.

### Ligne de vêtements antibactériens et antiviraux



HeiQ, société suisse de référence pour les textiles innovants, a remporté le Swiss Technology Award 2020 pour HeiQ Viroblock NPJ03, la technologie textile testée efficace contre plus de 99,99 % des divers types de virus et de bactéries.

Grâce à cette technologie, la société a élaboré chaque pièce de la gamme (vêtements et accessoires) afin d'apporter une réponse concrète aux sollicitations des professionnels en quête d'équipements textiles adaptées à la situation sanitaire. Fabriquée avec 100 % d'ingrédients de qualité cosmétique, HeiQ Viroblock combine deux mécanismes.

La solution est appliquée aux textiles et fixer sur les fibres de manière permanente, pendant le processus de fabrication du textile.

Les produits utilisés sont certifiés selon les normes ISO 18184, ISO 20743 et AATCC 100 pour leurs caractéristiques antibactériennes, antivirales et antimicrobiennes. Ils ont également été testés pour la sécurité des personnes, la non-irritabilité dermatologique et pour la durabilité environnementale.

« Au bout de 30 minutes d'utilisation, 99,99 % des virus et des bactéries sont éliminés. Par rapport à votre propre germe, que vous ne pouvez plus diffuser, mais aussi par rapport aux autres germes, vous avez une protection de pratiquement 100 %. Je ne connais pas d'autre produit actuellement qui ait les mêmes propriétés. Ces vêtements ont les mêmes propriétés virucides et bactéricides que les masques proposés par cette marque. Je recommande ces produits aux personnels soignants, qui rencontrent notamment le problème des infections nosocomiales », souligne le D<sup>r</sup> Hervé Gompel, Gastro-entérologue et Hépatologue, Hôpital Américain de Paris & Centres Médicaux Chirurgicaux Ambroise Paré.

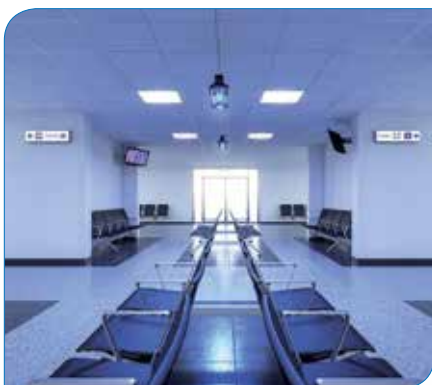
• Nano-Désinfection – Contact : Stéphanie CHARNY  
Tél. : +33 (0)6 71 84 04 98

Email : [stephanie.charny@nano-desinfection.fr](mailto:stephanie.charny@nano-desinfection.fr)  
<https://nano-desinfection.fr>

• Concept Light – Zone d'Activités – Rue des Alpes  
68127 Niederhergheim – Contact : Victor Vincentz  
Tél. : +33 (0)3 89 21 09 15

Email : [victor.vincentz@conceptlight.fr](mailto:victor.vincentz@conceptlight.fr)  
[www.conceptlight.fr/desinfection-uv-led](http://www.conceptlight.fr/desinfection-uv-led)

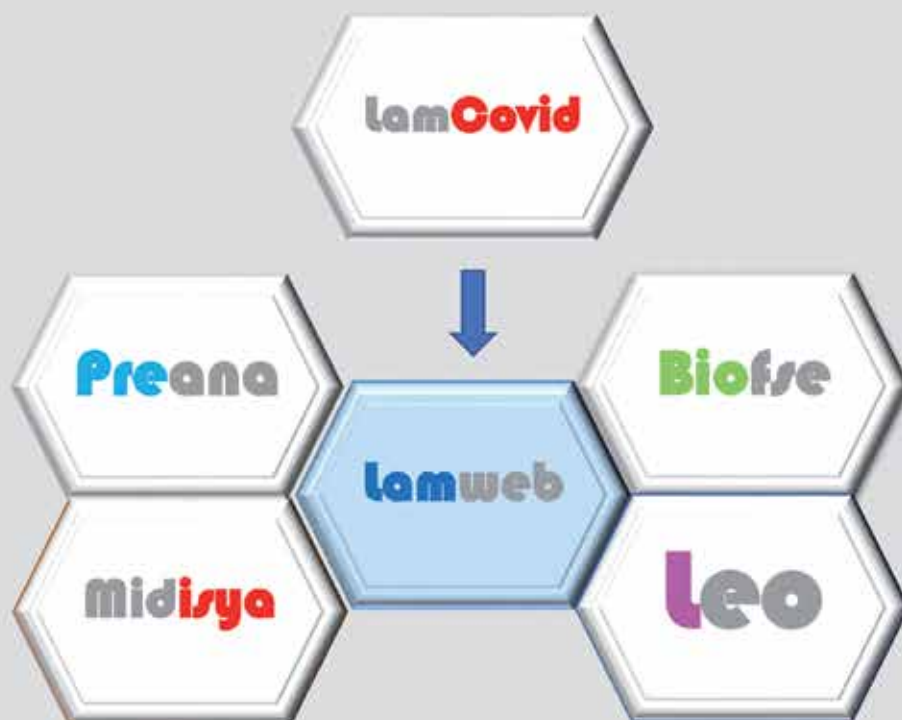
• Mon Masque de France – Avenue Flandres Dunkerque  
1940 02200 Villeneuve-Saint-Germain  
[www.monmasquedefrance.fr](http://www.monmasquedefrance.fr)





Une nouvelle brique dans la suite logicielle

# lamweb



**lamweb**, logiciel de gestion laboratoire

**Preana**, logiciel de gestion des salles de prélèvement

**Biofre**, logiciel de gestion des télétransmissions, ADRI et SCOR

**Midisya**, middleware de bactériologie

**Leo**, serveur de résultats patients et prescripteurs

**lamCovid**, portail de saisie et d'enregistrement des rdv COVID



Pour tout renseignement,

Histone Informatique – ZI Nord Rognac – 323, Avenue Denis Papin – 13340 Rognac

Tel : 04 86 64 19 49 – Fax : 04 86 64 19 46 – Mail : Bruno.zolezzi@histone.fr

## HORIBA acquiert MedTest Dx et Pointe Scientific pour augmenter ses offres en chimie de laboratoire

**H**ORIBA, Ltd., dont le siège est au Japon, et HORIBA Instruments, dont le siège est en Californie, ont fait l'acquisition de la société MedTest Holdings, Inc. (Michigan, USA) qui regroupe MedTest Dx, Inc., Pointe Scientific, Inc., Clinitox Diagnostix, Inc. et Medical Laboratory Solutions, Inc. Cette acquisition doit permettre à HORIBA Medical (segment médical du groupe HORIBA) de combiner ses offres technologiques innovantes et complémentaires à la technologie MedTest Dx, Clinitox.

Pointe Scientific dispose de l'expertise en R&D et en production ainsi que l'exigence nécessaire à l'obtention des autorisations FDA 510K et CLIA. Celles-ci permettront de répondre aux besoins et contraintes des laboratoires d'analyses de diagnostic *in vitro*.

« Notre vision à long terme et nos investissements continus, associés à des employés exceptionnels, ont permis la recherche et la mise au point de solutions technologiques innovantes en chimie et immunochimie. Je suis extrêmement heureux que

cette vision à long terme ait abouti à l'acquisition de MedTest », a déclaré Monsieur Atsushi Horiba, Président et CEO du Groupe HORIBA.

« Cette acquisition offre à HORIBA Medical l'opportunité de répondre aux exigences multidisciplinaires du marché du diagnostic *in vitro*, grâce aux technologies innovantes de Pointe Scientific et des solutions de chimie de haute qualité de MedTest, complémentaires de celles d'HORIBA. HORIBA Medical continuera de proposer des solutions technologiques innovantes à travers sa marque Yumizen et ses canaux de distribution actuels », a déclaré le Docteur Jai Hakhu, leader du segment HORIBA Medical, Président et CEO de HORIBA Instruments Incorporated et Président de HORIBA ABX SAS en France.



HORIBA Medical – [www.horiba.com/fra/medical](http://www.horiba.com/fra/medical)

## BRCA : la SFMPP émet les premières recommandations européennes

**L**es tests BRCA font l'objet d'au moins 15 référentiels différents en Europe, mais aucune synthèse n'existait au niveau européen. Les avancées thérapeutiques récentes dans la personnalisation du cancer du sein et des traitements récemment approuvés avec des inhibiteurs de PARP (poly (ADP) ribose polymérase) dans les cancers du sein, de l'ovaire, de la prostate et du pancréas, ainsi que les modalités de dépistage rapide et d'analyse tumorale, rendaient donc nécessaires cette mise à jour intégrative pour optimiser les pratiques cliniques du testing BRCA.

C'est chose faite, à l'initiative de la Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée (SFMPP), qui les a publiées dans la revue européenne majeure en cancérologie « *European Journal of Cancer* ». La SFMPP a commissionné un travail collaboratif réunissant une cinquantaine d'experts représentant 12 pays, comprenant des généticiens, des oncologues médicaux et chirurgicaux, des pathologistes, des éthiciens et des représentants de patients pour élaborer des recommandations européennes, intégrant les différents développements préventifs et thérapeutiques.

Ces recommandations ont pour but :

- d'identifier les personnes susceptibles de bénéficier de conseils génétiques et de stratégies de réduction des risques,
- de mettre à jour les indications des tests pour les thérapies par PARPi (inhibiteur de PARP) approuvées par les agences du médicament,
- de fournir des recommandations de tests pour une prise en charge personnalisée du cancer du sein précoce et métastatique,
- d'aborder la question des circuits rapides et de l'analyse des tumeurs.

Selon l'INCa, en France, 150 000 à 200 000 personnes sont porteuses d'une prédisposition BRCA, dont 40 000 sont

identifiées. En raison de l'intérêt thérapeutique que revêt aujourd'hui la connaissance de la mutation, plus de 30 000 nouveaux cas supplémentaires de cancer du sein, de l'ovaire, de la prostate et du pancréas justifieront d'un testing BRCA à visée thérapeutique chaque année.

L'article montre que près de 50 % des femmes atteintes d'un cancer du sein et porteuse de cette mutation ne présente pas les critères familiaux de testing. Idem pour le cancer de l'ovaire, de la prostate et du pancréas. Le testing BRCA est donc recommandé indépendamment de l'histoire familiale.

Dans certains cas précisés dans l'article, l'information BRCA peut être utile pour personnaliser les traitements conventionnels dans le cancer du sein, tels que la chirurgie et la radiothérapie lors de la phase initiale de la prise en charge, ou encore l'utilisation de certaines chimiothérapies pour des cancers plus avancés. Pour les indications de testing à visée préventive, les critères d'indications ont été revus et actualisés à la lumière des données disponibles sur la probabilité de porter une mutation en fonction des critères familiaux et personnels.

Pour les indications des PARPi, le testing BRCA doit être proposé indépendamment de l'histoire familiale pour tout cancer de l'ovaire au diagnostic ou en récurrence, dans les cancers du sein et de la prostate métastatique dits hormonorésistants et dans les cancers avancés du pancréas.

Enfin, dans certaines situations où un cancer est diagnostiqué en dehors d'une histoire familiale, les prescriptions peuvent être faites par l'oncologue sur le matériel tumoral en cas d'utilisation thérapeutique. L'information du patient doit alors aussi porter sur le risque familial latent en cas de découverte d'une mutation avec une possibilité de conseil génétique.

Société française de médecine prédictive et Personnalisée (SFMPP) – [www.sfmpp.org](http://www.sfmpp.org)



## Le laboratoire Ouest Biologie à Saint-Brieuc s'équipe du Stil'Air Mini, un assainisseur d'air 100% naturel, efficace contre la COVID-19

### **Spectra Diagnostic : Pourquoi avez-vous fait le choix d'équiper votre laboratoire de plusieurs Stil'Air Mini ?**

**Dr Duparc :** J'ai choisi d'équiper les deux salles de prélèvement de notre laboratoire de Saint-Brieuc car ces pièces n'ont pas de fenêtre. Comme nous ne pouvons pas aérer, j'ai tout de suite vu l'intérêt du Stil'Air Mini, lorsque Greiner Bio-One me l'a présenté. Grâce à ces deux assainisseurs, l'air de nos salles de prélèvement est décontaminé.

De plus, le dispositif fonctionnant en présence humaine, il est visible des patients et il les rassure beaucoup.

En plus d'éliminer les bactéries, champignons et virus présents dans l'air, le Stil'Air est compact et design. C'est un joli objet qui diffuse une odeur agréable.

La solution 100% naturelle, à base de plantes, m'a également plu. C'est un réel atout car je ne souhaitais pas diffuser dans l'air du laboratoire quelque chose de chimique ou d'éventuellement nocif pour les patients et le personnel.

Enfin, c'est made in France et c'est unique sur le marché ! Soutenir les entreprises françaises qui innovent afin de rendre la gestion de la crise sanitaire plus efficace, c'est un plus !

### **Spectra Diagnostic : Quel accueil vos patients ont-ils réservé à ces assainisseurs d'air ?**

**Dr Duparc :** Le Stil'Air Mini étant virucide et actif sur la COVID-19, il rassure beaucoup les patients en cette période de crise.

Au départ, j'ai choisi d'en acquérir deux afin de rassurer les patients puis je me suis rendu compte qu'il rassure aussi le personnel du laboratoire.

Le dispositif a vraiment fait l'unanimité auprès de nos préleveurs et infirmiers, c'est pourquoi j'ai choisi d'en commander un troisième, pour notre salle d'attente.

Greiner Bio-One nous a fourni de petites affiches plastifiées à placer près des assainisseurs expliquant la fonctionnalité ainsi que les avantages du Stil'Air Mini. Les patients savent donc de quoi il s'agit lorsqu'ils voient l'appareil et apprécient que nous soyons équipés d'un tel objet.



**Philippe Duparc, Biologiste Responsable au laboratoire Ouest Biologie, Saint-Brieuc**

Enfin, Greiner Bio-One nous a également fourni des questionnaires à faire remplir aux patients que nous leur distribuons en salle d'attente ; cela nous permet de savoir ce qu'ils en pensent et de récolter leurs avis.

Des patients et un personnel rassurés, grâce au Stil'Air Mini de Greiner Bio-One. ■



- Greiner Bio-One SAS  
3 à 7 avenue du Cap Horn | 91940 Courtabœuf  
Tél : 01.69.86.25.25 – E-mail : [accueil.france@gbo.com](mailto:accueil.france@gbo.com)
- Laboratoire Ouest Biologie  
Dr Philippe DUPARC – 16 rue Michelet – 22000 Saint-Brieuc  
[www.ouest-biologie.com](http://www.ouest-biologie.com)

## Les académies de médecine et de pharmacie veulent tirer la leçon du « retard de la recherche française »

ACADÉMIE  
NATIONALE  
DE MÉDECINE



Académie nationale  
de Pharmacie

L'Académie nationale de médecine et l'Académie nationale de pharmacie ont émis deux rapports bi-académiques sur « l'impérieuse nécessité de réformer la recherche en sciences biologiques et en santé », dont voici les résumés. Des recommandations sont aussi émises pour un meilleur fonctionnement du dispositif de recherche au niveau local, dont dans les CHU, et au niveau national.

### Rapport I : le financement

« La pandémie de la Covid-19 est survenue dans le contexte d'un recul spectaculaire du soutien à la recherche en biologie-santé en France. L'analyse des moyens attribués à ce secteur montre ainsi que les crédits en 2020 correspondent à seulement 17,2 % du total des crédits attribués à la recherche, *ratio* le plus faible depuis au moins 15 ans.

La méthode d'attribution des crédits provenant de l'assurance maladie est une autre faiblesse du système de soutien à la recherche hospitalière. Son alignement sur les bonnes pratiques internationales impliquerait de confier la mission d'allouer ces crédits à un « Conseil d'orientation de la recherche hospitalière », qui devrait aussi être un acteur de la mise en œuvre des programmations nationales de la recherche. »

### Rapport II : l'organisation

« Il serait toutefois illusoire d'espérer qu'une action uniquement budgétaire résolve les difficultés observées si une réorganisation n'était pas envisagée. L'objectif doit être de simplifier et gagner en efficacité. Aussi, quatre principaux scénarios d'évolution du dispositif de recherche sont proposés dans ce deuxième article, en analysant les améliorations attendues et la problématique de conduite du changement. Les deux premiers scénarios, plus spécifiques à la recherche en biologie-santé, conduisent à fédérer les compétences dans ce domaine, et supposent un pilote national unifié. Les deux derniers scénarios concernent l'ensemble de la recherche autant que celle en biologie-santé. Ils sont plus disruptifs et simplificateurs, leur combinaison de réforme locale et nationale apparaissant même comme un dernier cinquième scénario très ambitieux. »

- Académie nationale de médecine – [www.academie-medecine.fr](http://www.academie-medecine.fr)
- Académie nationale de pharmacie – [www.acadpharm.org](http://www.acadpharm.org)

## Un DM connecté pour détecter les complications respiratoires à domicile



Désengorger les hôpitaux tout en assurant une prise en charge en toute sécurité des patients Covid reste une priorité en cette année 2021. Une jeune entreprise rennaise a développé le dispositif connecté BORA Connect™ qui permet de mesurer en continu la fréquence respiratoire, le taux d'oxygène dans le sang, la fréquence cardiaque, la température cutanée et l'activité du patient. Ce dispositif médical a obtenu le marquage CE de classe 2a. Plus de 200 patients insuffisants respiratoires chroniques et patient Covid en sortie d'hôpital ont déjà pu bénéficier de cette solution.

Un bracelet intégrant des capteurs connectés et un téléphone mobile suffisent pour le suivi en continu par les professionnels de santé des paramètres du patient. Alors que l'un des enjeux majeurs est de pouvoir libérer des lits hospitaliers tout en suivant à distance et à domicile les malades chroniques, plus de 70 médecins utilisent cette solution déployée dans 50 centres, pour suivre plus de 200 patients, dont plusieurs dizaines de patients Covid.

Dans le cadre de l'urgence sanitaire et afin de faire face à l'épidémie de COVID-19, le ministère des solidarités et de la santé a publié un arrêté (30 janvier 2021) pour préciser les mesures d'organisation et de prise en charge des patients nécessitant une oxygénothérapie à court terme à domicile. Le forfait a été fixé à 99 € par semaine. Or pour l'instant, il reste très peu utilisé, alors que les hôpitaux sont plus que jamais sous tension. Protégée par 4 brevets, le développement de cette solution a été soutenu par différents concours d'innovation (i-Lab, i-Nov, e-Meuse Santé). En 2020, BiOSECY, créé en juillet 2017, a été lauréat de la Coalition Innovation Santé et à ce titre bénéficie d'un soutien institutionnel des laboratoires pharmaceutiques AstraZeneca et GSK pour déployer BORA Connect™ auprès des professionnels de santé.

BiOSECY – <https://biosency.com>

## PROFESSION

## Prix Inserm : les lauréates et lauréats 2020

Cette année, la cérémonie des Prix Inserm 2020 a distingué huit lauréates et lauréats dont les réalisations contribuent à l'excellence scientifique de l'Institut. En honorant ses talents, l'Inserm entend montrer la diversité et la richesse des métiers qui font la recherche biomédicale ainsi que la créativité et la passion des hommes et des femmes qui l'animent au quotidien.

**Dominique Costagliola, Grand Prix.** Grande spécialiste du virus du sida et directrice adjointe de l'institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique (iPLESP), Dominique Costagliola a été appelée sur le front de la lutte anti-Covid dès janvier 2020.

**France Mentré, Prix Recherche.** Discipline clé de la recherche médicale, la biostatistique permet de garantir la rigueur des études menées chez des patients. Pas étonnant donc que France Mentré, biostatisticienne, et ses collègues soient largement impliqués dans la recherche clinique sur la Covid-19 de l'Inserm.

**Florence Ader, Prix Recherche.** Chercheuse au sein d'une unité Inserm, Florence Ader est également une clinicienne de terrain qui soigne des malades au quotidien. Cette double casquette lui a valu le pilotage du grand essai clinique Discovery.

**Yazdan Yazdanpanah, Prix OPECST-Inserm.** Dès le début de la crise sanitaire, l'équipe du consortium REACTing est montée au front pour coordonner les études sur la Covid. À ce titre, elle est lauréate du Prix Opecst-Inserm, qui récompense l'impact sociétal, à travers son directeur, Yazdan Yazdanpanah, infectiologue et directeur de l'institut thématique Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie de l'Inserm.

**Frédérique Lesaulnier, Prix Innovation.** Depuis le début de l'épidémie, jamais autant d'études sur la Covid-19 n'auraient été lancées aussi rapidement à l'Inserm sans - en partie - l'intervention de Frédérique Lesaulnier, déléguée à la protection des données de l'Institut.

**Hélène Espérou, Prix Innovation.** Responsable du Pôle recherche clinique de l'Inserm, Hélène Espérou et son équipe ont accompagné, lors de la crise sanitaire, le montage des projets de recherche de l'Institut, dans le cadre de leur mission d'encadrement des essais cliniques.

**Jean-Christophe Hébert, Prix Innovation.** Lors de la crise sanitaire actuelle, Jean-Christophe Hébert, directeur du Département des affaires juridiques de l'Inserm, et son équipe ont aussi fortement contribué au montage des contrats nécessaires aux projets de recherche de l'Institut en lien avec la Covid-19.

**Anthony Fauci, Prix International.** Expert des maladies infectieuses de renommée internationale, Anthony Fauci joue un rôle déterminant dans l'information du public sur la Covid-19, et en matière de stratégies et de conseils pour contenir au mieux la pandémie.

Inserm – [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)

eurobio  
SCIENTIFIC

RUO



BIOLOGIE MOLECULAIRE COVID-19

# Détectez les mutations du SARS-CoV-2

La qualité et la performance  
des PCR multiplexes

EN  
1 SEUL  
PUITS

Allplex™ SARS-CoV-2  
Variant I Assay\*

bientôt disponible

Seegene

1

GÈNE RdRp

2

MUTATION E484K

3

MUTATION N501Y

4

DÉLÉTION HV69 / 70

\*Allplex™ est une marque fabriquée par Seegene et distribuée en France par Eurobio Scientific.

Eurobio Scientific  
7 avenue de Scandinavie  
ZA de Courtaboeuf  
91940 Les Ulis  
France

Seegene  
A destination des professionnels de santé.  
Lire attentivement les instructions figurant sur la notice d'utilisation.  
Code NABM : 5271 (B160)

EUR0221-SEE01

## Eurofins Biomnis adapte ses panels NGS spécifiques d'organe à l'oncologie solide

**E**urofins Biomnis propose désormais son expertise en séquençage haut débit (NGS) pour l'oncologie solide, fort de son expérience dans les hémopathies malignes depuis plus d'un an. Pour donner aux cliniciens des informations précises et personnalisées sur les tumeurs solides de leurs patients, le laboratoire propose l'analyse de gènes par panels NGS spécifiques par organe affecté (poumon, côlon etc.), afin que la connaissance des anomalies moléculaires spécifiques d'une tumeur guide thérapie ciblée.

Depuis plusieurs années, Eurofins Biomnis analyse les mutations génétiques tumorales EGFR, BRAF, NRAS, KRAS... grâce à des tests unitaires, réalisés selon une approche séquentielle. Le laboratoire a maintenant développé des panels de gènes pour différentes

tumeurs solides (cancer du poumon, colorectal, GIST -Tumeurs stromales gastro-intestinales-, mélanome et pan-organe).

L'analyse simultanée de plusieurs gènes impliqués en cancérologie (3 à 24 selon le panel prescrit) permet de déterminer la présence, ou non, d'une mutation « actionnable » (pour laquelle une thérapie ciblée peut être prescrite), d'une mutation associée à un pronostic ou d'une mutation de résistance aux traitements.

Le délai de rendu de résultat n'excède pas dix jours à réception. Cette nouvelle offre complète d'autres analyses moléculaires (ex : test FISH ciblé, test MSI...) pour une offre globale et personnalisée en oncologie solide.

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

## Une invention néerlandaise réduit les cas de paludisme de 47 %

**G**âce à un simple tube de ventilation, l'inventrice néerlandaise Anne Osinga de In2Care a pu réduire de 47 % les cas de paludisme en Côte d'Ivoire, lors d'une étude soutenue par la Fondation Bill & Melinda Gates et publiée par *The Lancet*.

Les EaveTubes sont des tubes de ventilation équipés d'un disque en filet métallique traités à l'insecticide en poudre qui sont installés sous les avant-toits des maisons. Les moustiques vecteurs du paludisme sont attirés par la chaleur des corps et les odeurs. C'est pourquoi ils aiment s'infiltrer dans ces tubes. À l'intérieur, ils entrent en contact avec le filet qui fixe l'insecticide en poudre, et meurent. Même les moustiques résistants succombent.

Entre 2016 et 2019, 30 000 EaveTubes ont été installés dans 3000 maisons en Côte d'Ivoire. Dans les villages où les EaveTubes ont été installés dans au moins 70 % des maisons, une

réduction de 47 % des cas de paludisme a été observée chez les enfants par rapport aux villages sans Eave Tubes.

A. Osinga a déclaré : « Dans des études comparables, les moustiquaires ne réduisent le paludisme que de 12%, notamment parce qu'elles sont souvent utilisées à d'autres fins, comme la fabrication d'un poulailler ou d'une cage de football. Les Eave-Tubes offrent une protection quatre fois supérieure. De plus, un disque revêtu d'insecticides ne coûte que dix cents. Cela nous permet de protéger cinq fois plus de maisons que les méthodes de lutte actuelles, telles que la pulvérisation d'insecticides sur les murs. En outre, c'est meilleur pour la santé, parce qu'on utilise cent fois moins de poison. »

In2Care – [www.in2care.org](http://www.in2care.org)

## La cycline A2 est un facteur de pronostic dans le cancer colorectal

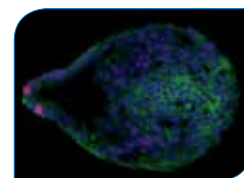
**L**e cancer colorectal, un problème de santé publique majeur, nécessite l'identification de nouveaux biomarqueurs et cibles thérapeutiques. Les scientifiques ont combiné l'analyse de modèles murins et une méta-analyse transcriptomique du CCR pour évaluer le rôle de la cycline A2 dans ce dernier. Bien que des niveaux élevés de cycline A2 aient fréquemment été associés à un mauvais pronostic chez les patients cancéreux, cette étude montre que les niveaux élevés de CCNA2 (l'ARNm codant pour la cycline A2) peuvent représenter un marqueur pronostic favorable dans le CCR.

L'état pathologique des patients peut être classé en fonction du grade histologique de la tumeur (différenciation) et de l'étendue anatomique de la maladie (la classification TNM, pour tumeurs / ganglions / métastases, stades I à IV). Cette nouvelle méta-analyse a identifié l'existence d'au moins 4 sous-types consensus moléculaires (CMS) distincts basés sur des profils d'expression génique spécifiques : le sous-type immunitaire (CMS1), canonique (CMS2), métabolique (CMS3) et mésenchymateux (CMS4). Il est important de noter que les différents CMS répondent différemment aux traitements actuellement disponibles, ainsi seuls les patients de type CMS2 répondent bien aux thérapies conventionnelles.

La cycline A2 est un régulateur connu de la prolifération cellulaire et est souvent utilisée comme marqueur de prolifération. Peu d'études ont, à ce jour, exploré le rôle de la cycline A2 dans le développement tumoral *in vivo* à l'aide de modèles murins génétiquement modifiés.

Selon ces travaux, l'expression de la cycline A2 dans les tissus du CCR reflète des rôles distincts au cours de la carcinogenèse du côlon, tels que l'induction d'une prolifération cellulaire aux stades précoces, lorsqu'elle est fortement exprimée, mais favorisant l'agressivité aux stades suivants, lorsque les niveaux d'expression sont plus faibles. Par conséquent, cette analyse sur la cycline A2 illustre de manière frappante la complexité du CCR, c'est-à-dire qu'une protéine peut exécuter des fonctions distinctes aux différentes étapes du développement de la tumeur, ce qui complique la mise en place de stratégies thérapeutiques.

GUO Y *et al.*, Cyclin A2 maintiens colon homeostasis and is a prognostic factor in CRC, *J Clin Invest*, 2020:131517



© Michael Hahne

## SCIENCES

## Une g notoxine retrouvée chez des patients souffrant d'infections urinaires

Les infections urinaires touchent plus de 50 % des femmes, parfois de manière r curren te. Pour la première fois, des scientifiques ont identifié la présence d'une toxine génotoxique produite par les bactéries dans les urines de patientes. Les bactéries *E. coli* sont impliquées dans 80 % de ces infections et font l'objet de travaux de recherche depuis plusieurs années par Eric Oswald et son équipe à l'Institut de recherche en santé digestive (Inserm/ INRAE/ Toulouse III/  cole nationale vétérinaire de Toulouse).

Les scientifiques s'intéressent notamment à leur capacité à infecter ou endommager les tissus de l'hôte. Ils avaient d j montré que les *E. coli* intestinales peuvent produire une toxine, la colibactine, qui est associée à un risque accru de cancer colorectal. Cette fois, l'équipe a analysé les prélèvements urinaires de 223 adultes avec une infection urinaire liée à la présence d'*E. coli*.

Ils ont identifié un biomarqueur révélant la colibactine produite par *E. coli* dans au moins 25 % des urines collectées. C'est la première fois que cette toxine est identifiée dans le contexte d'une infection urinaire et que des chercheurs apportent une preuve directe de sa production lors d'une infection chez l'Homme.

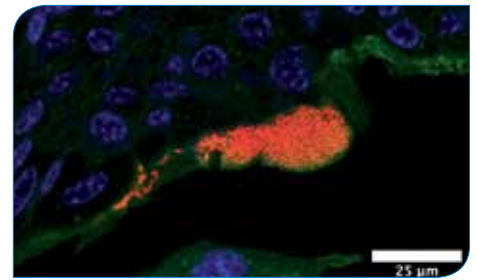
Ils ont montré que chez la souris, cette toxine est produite lors d'une infection urinaire par *E. coli* et qu'elle induit des dommages à l'ADN dans les cellules de la muqueuse de la vessie.

« Si on ne peut pour le moment que spéculer sur l'impact de ces mutations, il est probable qu'elles soient associées à un risque accru de cancer de la vessie », précise Eric Oswald.

Si ces résultats ne peuvent en l'état être transposés aux humains, « on pourrait imaginer mettre en place une prise en charge plus spécifique des patientes souffrant régulièrement d'infections urinaires, avec une recherche systématique des marqueurs de la colibactine dans leurs urines. Et de manière plus proactive, proposer des approches thérapeutiques visant à moduler la composition de leur microbiote intestinal, qui représente le réservoir principal des bactéries *E. coli* », souligne Eric Oswald.

L'équipe travaille sur les probiotiques et a breveté une souche d'*E. coli* non pathogène, capable de mener une « guerre biologique » aux souches uropathogènes.

CHAGNEAU CV *et al.*, Uropathogenic *E. coli* induces DNA damage in the bladder, *Plos Pathogens*, 2021; 17(2):e1009310



Bactéries *E. coli* uropathogènes au sein des cellules superficielles de la vessie, 6 heures après une infection reproduite chez la souris.

  Inse m/Motta, Jean-Paul/  
Chagneau, Camille

# valab

Le seul et unique système  
d'expertise **combinatoire**  
**(biologique et médicale)**  
pour valider vos dossiers

+ 1500 laboratoires  
+ 400 000 d/j  
Multilingue



Expertise  
depuis 1991

- ✓ Accréditation
- ✓ Accompagnement
- ✓ Harmonisation
- ✓ Sécurisation
- ✓ T.A.T.

Tél : +33(0)5 31 08 34 99 / [contact@valab.com](mailto:contact@valab.com) / [www.valab.com](http://www.valab.com)

Création graphique : www.graphistes31.com - Photos : Stock Adobe

## La résistance aux antibiotiques pourrait se propager encore plus facilement que prévu

Les bactéries pathogènes chez l'Homme développent des résistances aux antibiotiques beaucoup plus rapidement que prévu. Des recherches informatiques menées en Suède, en auraient trouvé une des raisons : le transfert génétique important entre les bactéries de nos écosystèmes et les humains. Ces travaux ont également débouché sur de nouveaux outils de recherche.

Des espèces de bactéries distinctes peuvent se transmettre des gènes de résistance en copiant mutuellement leurs plasmides. C'est la conjugaison, mécanisme le plus important de propagation de la résistance aux antibiotiques. Or, ces dernières années, les gènes de résistance se propagent aux agents pathogènes humains à un degré beaucoup plus important qu'attendu. Jan Zrimec, chercheur en biologie systémique et synthétique à l'université de technologie de Chalmers, explique : « Beaucoup de ces gènes semblent avoir trouvé leur origine dans un large éventail d'espèces bactériennes et d'environnements, tels que le sol, l'eau et les bactéries des plantes. Cela a été difficile à expliquer, car bien que la conjugaison soit très courante, nous pensions qu'il existait une limite distincte pour les espèces bactériennes qui pouvaient se transférer des plasmides. Les plasmides appartiennent à différents groupes de mobilité, ou groupes MOB, et ne peuvent donc pas être transférés entre n'importe quelle espèce bactérienne. »

### Des régions spécifiques de l'ADN révèlent le potentiel de propagation

M. Zrimec a mis au point de nouvelles méthodes d'analyse des données qui montrent que le transfert génétique peut être beaucoup plus illimité et étendu que prévu. Son algorithme est capable d'identifier les régions oriT (régions d'ADN nécessaires à la conjugaison) dans l'ADN de milliers de plasmides. Il peut également trier les plasmides en groupes MOB sur la base des régions oriT identifiées.

L'exploration des séquences génétiques connues de plus de 4 600 plasmides naturels provenant de différents types de bactéries, a permis de réévaluer les connaissances sur ces plasmides obtenues par les méthodes antérieures. Cela a révélé, entre autres, que, par rapport aux anciennes données :

- le nombre de régions oriT peut être près de huit fois supérieur ;
- le nombre de plasmides mobiles pourrait être deux fois plus élevé ;
- le nombre d'espèces bactériennes ayant des plasmides mobiles pourrait être presque deux fois plus élevé.

De plus, plus de la moitié de ces plasmides ont des régions oriT qui correspondent à une enzyme de conjugaison d'un autre plasmide qui a été précédemment classé dans un groupe MOB différent. Cela signifie qu'ils pourraient être trans-

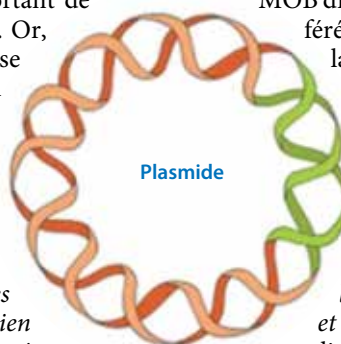
férés par l'un de ces plasmides qui se trouve dans la même cellule bactérienne. Il pourrait donc y avoir des mécanismes de transfert entre un grand nombre d'espèces bactériennes et des environnements où l'on croyait auparavant qu'il y avait des barrières.

« Ces résultats pourraient impliquer qu'il existe un réseau robuste de transfert de plasmides entre les bactéries chez l'homme, les animaux, les plantes, le sol, les environnements aquatiques et les industries, pour n'en citer que quelques-uns », explique M. Zrimec. « Les gènes de résistance sont présents naturellement dans de nombreuses bactéries différentes dans ces écosystèmes, et le réseau hypothétique pourrait signifier que les gènes de tous ces environnements peuvent être transférés aux bactéries qui causent des maladies chez les humains. »

« Cela pourrait expliquer le développement rapide de la résistance chez les agents pathogènes humains que nous avons observé ces dernières années. Notre utilisation intensive d'antibiotiques sélectionne les gènes de résistance, qui pourraient donc provenir d'un réservoir génétique naturel beaucoup plus important que ce que nous avions estimé auparavant. »

Ces résultats doivent être vérifiés expérimentalement à l'avenir, mais les méthodes d'analyse des données mises au point peuvent déjà être utilisées par de nombreux chercheurs travaillant sur la résistance aux antibiotiques dans divers domaines médicaux et biologiques.

ZRIMEC J, Multiple plasmid origin-of-transfer regions might aid the spread of antimicrobial resistance to human pathogens, *MicrobiologyOpen*, 2020, 9(12):e1129



## MANIFESTATION

## À vos agendas ! Les Webinaires de la SFIL commencent dès le jeudi 17 juin 2021

La SFIL, compte tenu de la situation sanitaire, annonçait le report du Congrès SFIL de 2021 au 24 et 25 mars 2022. Afin de maintenir le contact et de continuer ses formations, la SFIL présente le lancement des Webinaires SFIL dès le 17 juin 2021.

La SFIL inaugure ainsi des webinaires interactifs, d'une durée de 1h à 1h30 incluant des questions/réponses, sur des thèmes d'actualité en biologie médicale. Les webinaires vont se répartir dès le 17 juin 2021 et jusqu'au Congrès SFIL 2022. Ces webinaires sont gratuits. L'inscription pourra se faire à partir de mai 2021 sur le site de la SFIL : [www.sfil.asso.fr](http://www.sfil.asso.fr).



Prenez date ! Voici les rendez-vous et thèmes pour 2021

- Jeudi 17 juin 2021 : « Ségur du Numérique en Santé »
- Mardi 7 septembre 2021 : « SIDEP et après SIDEP... ? »
- Mardi 7 décembre 2021 : « Du RGPD au Code de Conduite en Biologie Médicale »

De futurs webinaires seront proposés en 2022.

Inscriptions gratuites à partir de mai 2021 sur le site de la SFIL : [www.sfil.asso.fr](http://www.sfil.asso.fr).

Les places seront limitées pour plus d'interactivité...

SFIL – [www.sfil.asso.fr](http://www.sfil.asso.fr)

## « TECHNIDATA 2.0 » : Nouvelle impulsion chez TECHNIDATA

Adaptabilité, satisfaction client et évolution du secteur de la santé. Rencontre avec Franck Séguy, Directeur Marketing, Stratégie et Innovation chez TECHNIDATA, acteur majeur dans le domaine des logiciels de gestion pour les laboratoires d'analyses médicales et les Centres de Ressources Biologiques.



Franck SÉGUY  
Directeur Marketing,  
Stratégie et Innovation  
TECHNIDATA

**Spectra Diagnostic : Bonjour Franck Séguy. Vous avez rejoint TECHNIDATA en décembre dernier. Que pouvez-vous nous dire sur le changement qui est en train de s'opérer au sein du Groupe ?**

**Franck SEGUY :** Ce qui m'a impressionné en arrivant chez TECHNIDATA, c'est cette volonté de changer profondément l'entreprise de l'intérieur, pour être encore plus performant et innovant vis-à-vis de nos clients, actuels et futurs.

Il y a maintenant plus d'un an, avec l'arrivée du nouvel actionnaire CSI - TSS (Constellation Software Inc – Total Specific Solutions), TECHNIDATA a repensé son organisation ainsi que ses méthodes de développement.

Un virage s'est mis en place, principalement axé autour de <sup>TD</sup>NexLabs — notre solution reconnue pour sa stabilité, sa rapidité de réponse, mais surtout pour sa capacité à s'adapter au plus grand nombre de laboratoires médicaux.

En interne, nous avons baptisé ce programme de transformation « TECHNIDATA 2.0 ».

Il me semble important de noter que les valeurs fortes de TECHNIDATA sont à la fois le respect de nos engagements vis-à-vis de nos clients, la qualité de nos solutions et services, et surtout la passion que nous avons à travailler en étroite collaboration avec nos partenaires au quotidien.

J'aimerais également ajouter que le plaisir et la bienveillance qui règnent au sein de l'entreprise sont des moteurs fondamentaux, pour l'ensemble de nos collaborateurs.

**Spectra Diagnostic : Quelle vision stratégique explique ce changement ?**

**Franck SEGUY :** Notre vision stratégique à court terme est de développer encore plus rapidement des solutions en adéquation avec les standards les plus exigeants du monde de la santé. Interopérabilité, normes d'accréditation, sécurité (comme le RGPD ou l'identitovigilance), mais aussi le Ségur numérique sont en permanence au cœur de nos préoccupations d'adaptation.

Pour TECHNIDATA, ces changements se traduisent par une perspective de croissance forte pour 2021.

Même si la France représente aujourd'hui une grande partie de notre parc installé, nous allons continuer d'élargir notre réseau de distribution, en couvrant toujours plus de territoires. Cela implique de répondre au plus près des attentes et réglementations internatio-

nales, tout en enrichissant nos offres et services associés. Ainsi, nous pourrions partager les développements dédiés à nos territoires internationaux auprès de l'ensemble nos clients français.

De plus, en 2018 nous avons ouvert une filiale en Italie, où notre solution <sup>TD</sup>NexLabs est fortement appréciée. Par ailleurs, nous avons présenté notre solution <sup>TD</sup>Genet aux laboratoires de génétique transalpins, qui ont exprimé leur vif intérêt à utiliser cette solution.

À moyen terme, nous souhaitons poursuivre notre expansion géographique.

**Spectra Diagnostic : Quelles pourraient être vos projections à 5 ans ?**

**Franck SEGUY :** À plus long terme, nous nous engageons à faire la différence en valorisant les données que nous traitons, et surtout en les mettant à la disposition des professionnels de santé.

Nous savons tous que la médecine personnalisée est, non seulement une priorité stratégique des différents gouvernements, mais aussi la voie pour mettre la prévention, le diagnostic et le traitement au service de l'individu tout au long de son parcours de vie.

Chez TECHNIDATA, nous croyons en un futur dans lequel nos solutions amélioreront les systèmes de santé, et où le patient restera la priorité absolue : les soins individualisés, comme la médecine de précision et préventive prévaudront. ■

### À propos :

Acteur majeur dans le domaine de l'édition de logiciels, TECHNIDATA propose des solutions pour la gestion de toutes les disciplines des laboratoires de biologie, d'anatomopathologie, de génétique et de biobanques. La gamme de produits proposée se compose de systèmes d'information de laboratoire (SIL), de solutions middleware, et de serveur web de résultats et de prescriptions.



- [www.technidata-web.com](http://www.technidata-web.com)
- [france@technidata-web.com](mailto:france@technidata-web.com)

Artem MAKHOTKIN<sup>1</sup>, Anton ALEKSEEV<sup>2</sup>, Arsia AMIR-ASLANI<sup>3</sup>

# Malgré l'euphorie boursière les cours sont toujours aussi sensibles aux annonces

<sup>1</sup> Student of MBA program of Institute of Business Studies at RANEP, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Graduate of MBA program of Institute of Business Studies at RANEP, Moscow, Russia

<sup>3</sup> 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

**D**epuis plusieurs semaines, la progression dans le secteur des biotechnologies est partagée et affiche partout une excellente santé boursière. Les avancées démontrées lors des essais cliniques et les autorisations de mise sur le marché accordées par les autorités réglementaires redonnent cependant progressivement confiance aux investisseurs. Une telle performance boursière grâce au coup de pouce du coronavirus a effacé la crise de confiance qui se répercutait plus particulièrement sur les valeurs des biotechnologies, délaissées par les investisseurs au profit d'autres secteurs.

Néanmoins, c'est seulement en connaissant bien les mécanismes de fonctionnement du marché, les attentes des différents acteurs, la nature et les critères des investisseurs, qu'une société de biotechnologie cotée sera en mesure de tirer avantages de toutes les possibilités que lui apporte son parcours boursier.

La bonne performance s'explique par le fait que les principales sociétés de biotechnologies ont profité du soutien de la Bourse, décollant le plus souvent à la suite d'annonces telles que les résultats positifs d'une étude clinique ou un avis favorable des

autorités sanitaires. Néanmoins les entreprises ne sont pas à l'abri d'un échec.

En effet, le cours de bourse d'une société est dépendant d'une information pouvant influencer sa performance boursière : échec ou succès d'un candidat-médicament en phase clinique, offre de rachat ou signature d'un accord de collaboration stratégique, etc.

## EXEMPLES RÉCENTS

### 1. AVEO ONCOLOGY (FIGURE 2)

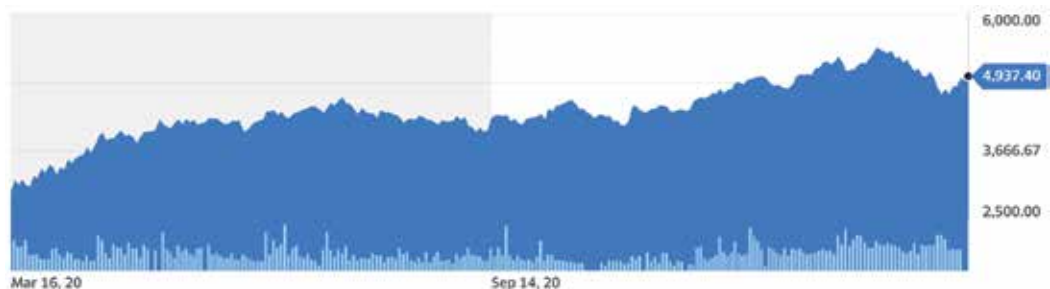
Aveo Oncology a annoncé que la FDA approuvait Fotivda (tivozanib) pour le traitement des adultes atteints de carcinome rénal avancé et ayant reçu au moins deux thérapies systémiques antérieures. Les actions ont clôturé la semaine en hausse de 52 %.

### 2. ACADIA PHARMACEUTICALS (FIGURE 3)

Acadia Pharmaceuticals Inc. commercialise depuis plusieurs années le Nuplazid (pimavansérine) pour traiter la psychose due à la maladie de Parkinson. L'extension vers une nouvelle indication (le traitement de la psychose liée à la démence) demandée par la société a été repoussée par la FDA suite à des manques dans le dossier. Les actions ont accusé une baisse de 45 %.

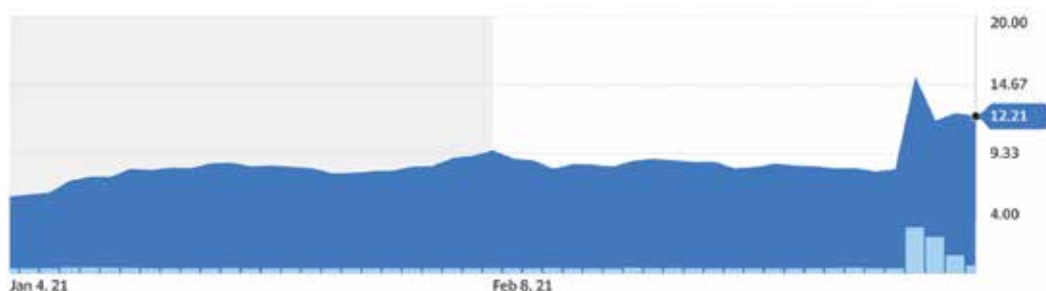
**Figure 1**

Nasdaq Biotech  
(La performance de l'indice depuis la crise au mois de mars 2020)



**Figure 2**

Aveo  
Pharmaceuticals





### 3. VIR BIOTECHNOLOGY ET GSK

Selon un comité indépendant de surveillance des données (IDMC), l'essai d'anticorps COMET-ICE de phase 3 évaluant vir-7831 (GSK4182136) pour le traitement précoce de la Covid-19 chez les adultes à haut risque d'hospitalisation a fait preuve d'une grande efficacité. Lorsque Vir Biotechnology et GSK ont prévu de soumettre une demande d'autorisation accélérée à la FDA, l'action de Vir a clôturé en hausse de 32 % à 61,83 dollars.

### 4. NOVAVAX (FIGURE 4)

Novavax, Inc. a publié les données finales de ses essais de vaccins contre la Covid-19 au Royaume-Uni et en Afrique du Sud. Il a été démontré que le vaccin était efficace à 96,4 % au Royaume-Uni contre la souche originale et à 86,3 % contre la variante

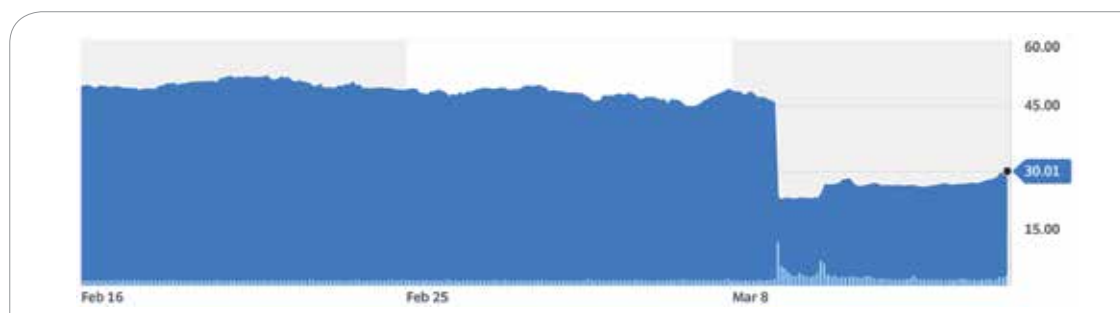
britannique. Les actions ont clôturé la semaine en hausse de 16 % pour s'établir à 202,76 dollars.

### 5. ANAPTYSBIO (FIGURE 5)

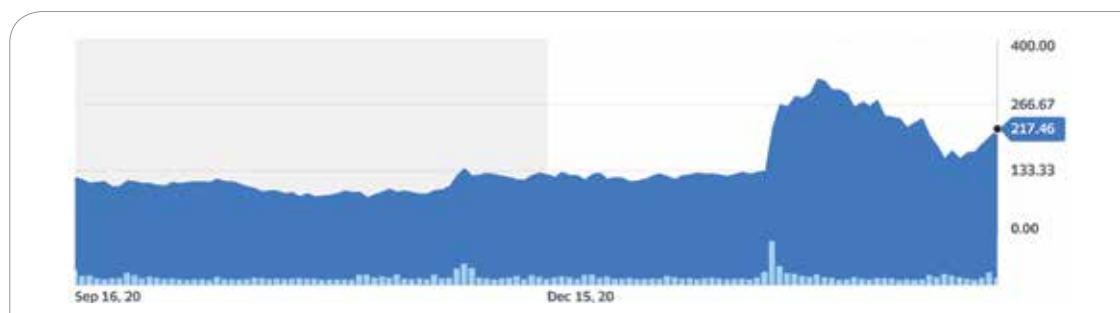
AnaptysBio, Inc. a annoncé que son essai poplar de phase 2 sur l'imsidolimab pour le traitement de la pustulose palmaire modérée à sévère (PPP) n'a pas atteint son critère d'évaluation principal. Les actions ont terminé la semaine en baisse de 28 % à 21,35 dollars.

### 6. GRAYBUG VISION (FIGURE 6)

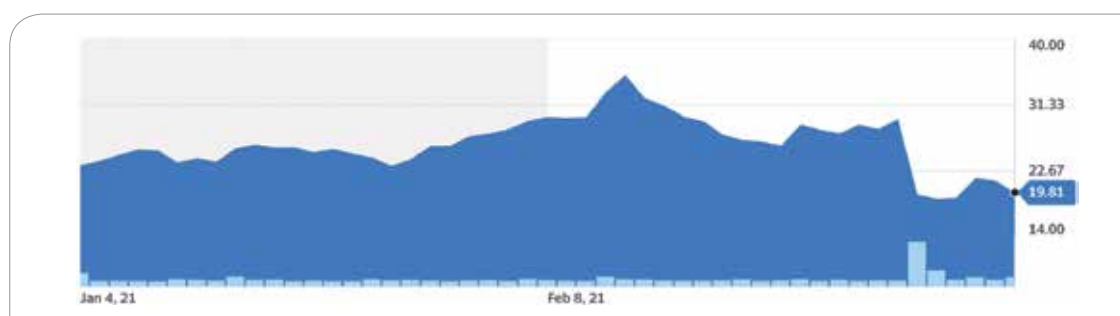
Enfin, l'action de Graybug Vision, Inc. a chuté de 51 % à 7,20 dollars à la suite de la publication de données préliminaires de son essai ALTISSIMO de phase 2b sur gb-102 pour le traitement de la dégénérescence maculaire. ■



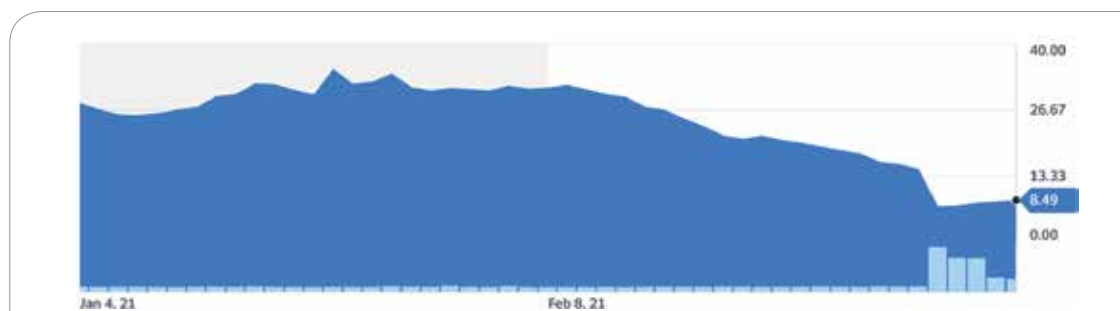
**Figure 3**  
Acadia  
Pharmaceuticals



**Figure 4**  
Novavax



**Figure 5**  
AnaptysBio



**Figure 6**  
Graybug Vision

# Les enjeux liés à l'indice boursier NextBiotech

## INTRODUCTION

Un indice boursier (Dow Jones, CAC 40, FTSE, S&P 500...) est utilisé généralement pour mesurer la performance d'un marché. La performance d'une bourse est habituellement mesurée par plusieurs indices : d'une part, un indice principal qui mesure sa performance globale à partir de la majorité des sociétés ou de seulement celle des grandes sociétés inscrites (DJIA, FTSE 100, NASDAQ composite, CAC 40) et d'autre part, des indices sectoriels qui mesurent chacun la performance d'un sous-ensemble de sociétés ayant des caractéristiques communes ; par exemple, les sociétés d'un secteur d'activité comme les biotechnologies (NASDAQ Biotech, Euronext, Next Biotech) ou les sociétés de tailles semblables comme les petites sociétés (CAC Small). Ainsi, pour s'exposer de la meilleure façon possible aux risques particuliers du secteur des biotechnologies en Europe, de nombreux fonds d'investissement se sont ralliés à la gestion indiciaire. En matière d'investissement, cette approche est dite passive car elle repose sur l'indexation, c'est-à-dire qu'elle reproduit un indice boursier, l'acteur institutionnel organisant alors son portefeuille en suivant la composition de l'indice.

<sup>1</sup> Master 2 IS – SMB – Médicaments Biotechnologiques, Université Grenoble-Alpes - 621 Avenue Centrale, 38400 Saint-Martin-d'Hères

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

## I - Indice NextBiotech : état des lieux

Quentin SEVAT<sup>1</sup>, Léonard VIEILLY<sup>1</sup>, Arsia AMIR-ASLANI<sup>2</sup>

### 1. COMPOSITION DE L'INDICE NEXT BIOTECH D'EURONEXT

Créé en 2008 afin d'accroître la visibilité et de soutenir le développement du secteur des biotechnologies, l'indice « Next Biotech » comprend les sociétés européennes cotées sur l'Euronext. A la date du 31 octobre 2020, l'indice comprenait 54 entreprises dont 39 françaises (72 %), 6 belges (11 %), 7 néerlandaises (13 %), une irlandaise (2 %) et une suisse (2 %) (Figure 1) alors qu'en 2014, au 31 mars, l'indice Next biotech était composé seulement de 25 entreprises.

Par ailleurs, la perception d'une valeur pourrait résulter de la « catégorisation » imposée par les stratégies d'investissement propres aux grands investisseurs institutionnels. Ces derniers distinguent, dans ce cas, plusieurs catégories de valeurs dans lesquelles ils sont susceptibles d'investir. A titre d'exemple on peut ranger les différentes sociétés de biotechnologie comprises dans l'indice Next Biotech dans les catégories suivantes en fonction de leur capitalisation boursière, en euros :

- Large-caps : plus d'un milliard ;
- Mid-caps : entre 500 millions et 1 milliard ;
- Small-caps : entre 250 et 500 millions ;
- Micro-caps : entre 100 et 250 millions ;
- Nano-caps : moins de 100 millions.

Dans cette perspective, les investisseurs définissent, sur la base de ces seuils, un niveau de *ratio* risque/rentabilité qui permet de déterminer le profil des firmes retenues. Les valeurs Nano, Micro et Small-caps, qui concernent un grand nombre de firmes cotées du secteur biotech, génèrent pour les investisseurs des caractéristiques et des contraintes différentes de celles induites par les valeurs Large-cap.

A la date du 11 mars 2021, parmi les 54 entreprises, 34 appartiennent à la catégorie des Nano-caps, 11 sont des Micro-caps, 3 sont des Small caps, 4 sont des Mid-caps et enfin 2 sont des Large-caps (Figure

2). Il est important de noter que les deux sociétés appartenant à la catégorie des Large-Caps ne sont pas des sociétés françaises.

De plus, les 54 entreprises de l'indice peuvent être classées dans quatre catégories selon leur activité : thérapies (44), diagnostics (5), services (3), autres (2). Près de la moitié des 44 sociétés de la catégorie thérapie évoluent dans le domaine de l'oncologie. Les trois autres sous-classes traitent des maladies métaboliques (14), auto-immunes (11) et neurologiques (9). Si l'on prend en compte toutes les classes, 23 entreprises sur 54 évoluent dans le domaine de l'oncologie, ce qui représente 42,6 %.

### 2. SOURCES D'INQUIÉTUDE POUR LES BIOTECHS FRANÇAISES

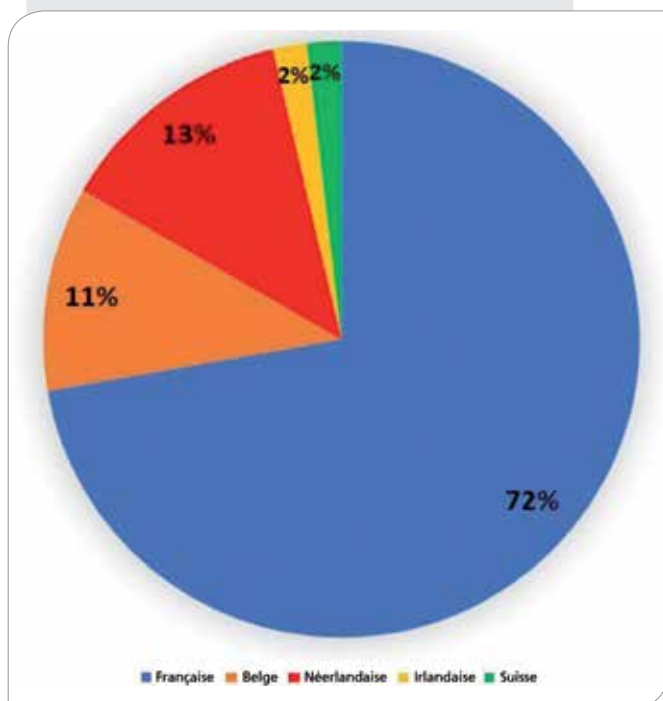
Bien moins mature qu'aux États-Unis, le secteur des biotechnologies en France comprend majoritairement des Nano-caps. Or, quel que soit le secteur, les valeurs Nano-caps présentent un niveau de risque très supérieur et une liquidité moindre. Généralement, plus la capitalisation boursière est grande, plus le volume d'échange est important. Un actif peu liquide est, en effet, porteur de risques. Ce qui explique pourquoi les biotechs des catégories small, micro- ou encore nano-cap, souffrent de faibles volumes échangés, donc de liquidités faibles et représentent, *a priori*, un risque de marché pour les grands investisseurs institutionnels.

De surcroît, ce désavantage lié à la capitalisation est exacerbé pour la plupart des sociétés de biotechnologie. En effet, du fait de leur faible capitalisation boursière et de leurs faibles liquidités, ces dernières n'intéressent que les fonds d'investissements small-cap, technologiques ou sectoriels spécialisés, ce qui réduit d'autant plus leurs possibilités d'échanges.

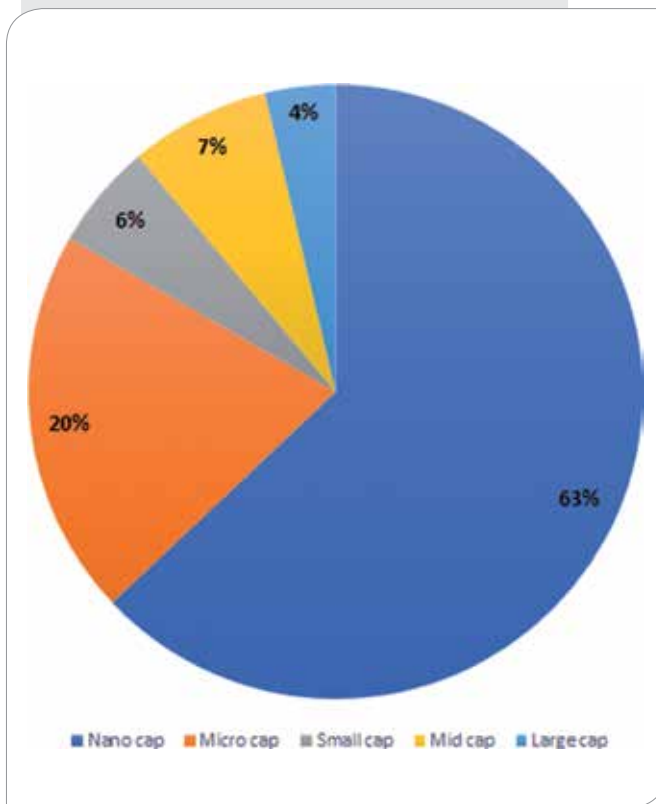
Dans le cas des fonds généralistes visant les nano, micro et small-caps, les entreprises de biotechnologie se trouvent en concurrence avec d'autres valeurs, apparentées aux secteurs technologiques et

aux secteurs traditionnels, mais qui présentent des caractéristiques communes en termes de capitalisation boursière, alors que dans le cas des fonds spécialisés, ces mêmes sociétés se retrouvent en concurrence avec les firmes d'un même secteur, celui des nouvelles technologies par exemple. Enfin, pour rendre la situation encore plus difficile les fonds spécialisés en sciences de la vie manifestent une préférence pour les firmes américaines qui ont généralement plus de liquidités : le marché étant plus grand outre-Atlantique et les investissements plus importants, les achats et ventes d'actions y sont, de fait, plus faciles. ■

**Figure 1**  
Localisation géographique des sociétés de biotechnologie appartenant à l'indice Next Biotech en Europe



**Figure 2**  
Sociétés de biotechnologie de l'indice Next Biotech classées en fonction de la capitalisation boursière



Les investisseurs définissent, sur la base de ces seuils, un niveau de *ratio* risque/rentabilité qui permet de déterminer le profil des firmes retenues. Les valeurs nano-, micro-, small-, qui concernent un grand nombre de firmes cotées du secteur biotech (environ 90 %), génèrent pour les investisseurs des caractéristiques et des contraintes différentes de celles induites par les valeurs Mid- et Large-cap.

## II - Risque d'éclatement d'une bulle spéculative suite à la crise liée à la Covid-19

Arsia AMIR-ASLANI<sup>2</sup>, Leonard VIEILLY<sup>1</sup>, Quentin SEVAT<sup>1</sup>

### 1. ENGOUEMENT POUR LES BIOTECHS

Le fort appétit de la communauté financière pour les valeurs dans le secteur des sciences de la vie depuis le début de la pandémie risque fort de contribuer à l'éclatement d'une bulle spéculative autour des sociétés de biotechnologie. Ce contexte particulier semble refléter ce que le secteur a connu au début de l'année 2000. Alors que l'euphorie des investisseurs, à la fin des années 1990, découlait des espoirs engendrés par les applications médicales du décryptage du génome, l'engouement actuel est surtout porté par la réussite de Moderna, BioNTech

et d'autres sociétés de biotechnologie face à la Covid-19, à l'instar de Valneva qui est devenue la première capitalisation boursière parmi les biotechs françaises.

Le véritable engouement qui s'est emparé des investisseurs, tout particulièrement aux Etats-Unis, s'est généralisé pratiquement à l'ensemble du secteur de la biotechnologie. En effet, cette tendance frénétique d'achat de titres d'entreprises actives dans les sciences de la vie s'est développée l'an dernier grâce à la visibilité médiatique liée au coronavirus. Les avancées démontrées lors des essais cliniques et l'assouplissement des directives

réglementaires concernant ces essais face à l'urgence, ont redonné progressivement confiance et espoir aux investisseurs. Or, les autres sous-secteurs ont également profités de cette frénésie même en l'absence d'informations prometteuses (succès d'un candidat médicament en phase clinique ou signature d'un accord de collaboration stratégique).

## 2. DES ATTENTES IRRÉALISTES

Cette situation atypique a provoqué un tsunami des petites entreprises de biotechnologie ne jouissant pas encore des modèles économiques assez éprouvés pour faire appel aux marchés financiers. Selon le site biotechbourse.fr, en date du 12 février 2021, les biotechs françaises ont levé 133,2 millions d'euros. Il s'agit de la deuxième meilleure année derrière 2020. Par ailleurs, en janvier et février 2021, et toujours selon le site biotechbourse.fr, 15 refinancements ont été annoncés par les biotechs françaises, ce qui constitue un record. C'est déjà plus du double du précédent record de 2020, à la même époque (6 opérations). Cette tendance constatée l'année dernière s'est poursuivie au début de cette année, marquée par la continuation des introductions en bourse (IPO) avec des valorisations élevées. Les attentes irréalistes en termes de performance boursière, l'absence de compréhension du modèle économique et de la plate-forme technologique des sociétés de biotechnologie et de la chaîne de valeur pharmaceutique de la part des investisseurs vont fortement contribuer à créer une situation qui pourrait conduire à l'éclatement d'une bulle spéculative, comme c'était déjà le cas pour les valeurs de biotechnologie et plus particulièrement les sociétés génomiques en 2000.

D'ailleurs cela se reflète dans le changement net de la répartition selon la catégorisation boursière des entreprises composant l'indice Next Biotech entre le 31 octobre 2020 et le 11 mars 2021. En effet, parmi ces entreprises, le nombre d'entreprises par catégorie est passé, durant ces 4 mois :

- de 34 à 26 pour les nano-caps,
- de 11 à 13 pour les micro-caps,
- de 5 à 8 pour les small caps,
- et enfin de 3 à 5 pour les mid-caps,
- tandis qu'il reste toujours 2 sociétés large-caps.

## 3. APRÈS LA CRISE SANITAIRE

Avec la crise, les biotechs ont été confrontées à autant de défis que d'opportunités et l'ensemble du secteur s'est transformé. Les sociétés qui le composent ont été obligées de se fixer des objectifs en fonction de la configuration de l'environnement – en particulier les attentes immédiates de l'industrie pharmaceutique et des investisseurs institutionnels notamment dans le domaine lié à la Covid-19 – et des ressources dont elles disposent afin d'obtenir un avantage concurrentiel durable et défendable.

La similitude avec 2000 permet d'envisager que le risque d'éclatement d'une bulle spéculative existe. Même si les entreprises de biotechnologie sont conscientes des risques encourus tout le long de la chaîne de valeur pharmaceutique, elles sont souvent basées sur une plateforme technologique qui doit leur permettre de mettre un produit sur le marché pour satisfaire les attentes de la communauté financière.

Les annonces attendues par la communauté financière se focalisent plus particulièrement sur un succès clinique, que ce soit pour un essai de phase II ou de phase III, ou la signature d'une alliance stratégique avec un groupe pharmaceutique. Or, le secteur subit encore de nombreux échecs lors des essais cliniques et doit faire face au faible nombre d'autorisations de mise sur le marché accordées par les autorités réglementaires. A titre d'exemple, le titre de la société française Genfit a été lourdement sanctionné par les marchés financiers par une chute de 80 % suite à l'annonce de l'échec en phase III des essais cliniques très attendus pour son traitement expérimental de la NASH, ou maladie du foie gras. Le domaine de la biotechnologie reste certes marqué par une forte volatilité et, même si le nombre d'entreprise a augmenté, le secteur n'a pas encore gagné en maturité, surtout à l'échelle européenne. En effet, après cette période d'euphorie, ces facteurs vont fortement contribuer à l'instauration d'un climat de méfiance qui va considérablement amoindrir l'investissement dans le secteur des biotechnologies, dont le processus de création de valeur s'étale sur plusieurs années. Les entreprises seront confrontées à la nécessité de rationaliser leurs portefeuilles, de sécuriser leurs sources de revenus, de réduire leurs dépenses d'exploitation, de rassembler des moyens pour la R&D et d'élargir ou de compléter leurs réseaux d'alliances. ■

## III - Un modèle économique qui nécessite un accès facile au capital

Arsia AMIR-ASLANI<sup>2</sup>

**L**e modèle économique de l'industrie des biotechnologies est aujourd'hui confronté à ses limites. Outre la complexité technologique de ce secteur ainsi que son grand nombre d'acteurs,

c'est surtout le décalage entre le temps nécessaire à la mise sur le marché d'un produit et les attentes à court terme des apporteurs en capitaux qui appelle de nouvelles méthodologies. Le secteur

des biotechnologies a toujours dû faire face à des périodes cycliques de financement mais, contrairement aux pénuries de financement précédentes de 2008, cette nouvelle crise se démarque par une abondance financière.

Malgré les atouts humains et technologiques, le secteur des biotechnologies européen se heurte à des contraintes chroniques de financement et aux difficultés de façonner un modèle économique capable de rassurer les investisseurs, qui l'ont essoufflé et ont retardé son développement.

Les fluctuations du modèle économique des sociétés de ce secteur sont aussi dues aux évolutions technologiques, aux déplacements sur la chaîne de valeur (R&D, production, commercialisation) – et aux contraintes de l'environnement financier et réglementaire.

## 1. PROFITER DE LA FENÊTRE D'OPPORTUNITÉ DE FINANCEMENT OFFERTE PAR LA CRISE SANITAIRE

L'accès aux capitaux constitue un facteur primordial dans la croissance rapide mais représente un réel défi pour des entreprises de biotechnologie. L'analyse du financement des biotechs *via* les marchés de capitaux laisse apparaître un grand écart entre la France, l'Europe et les États-Unis, ces derniers regroupant plus de firmes cotées et des montants de levées de fonds plus élevés.

De plus, du fait de la concurrence avec d'autres secteurs high-tech plus attractifs (notamment parce qu'ils présentent un cycle de développement plus court et des modèles économiques éprouvés), la pénurie de fournisseurs de capitaux financiers ayant une expertise sectorielle et étant prêts à investir en bourse, a durci les conditions d'accès au financement. Or depuis mars 2020, les investisseurs permettent un accès au capital à go-go pour le secteur des biotechnologies dont le modèle économique n'est pas forcément très adapté aux marchés de capitaux européens. Ce climat favorable a contribué à l'envolée des investissements et des capitalisations boursières des sociétés de biotechnologie. Grandes consommatrices de capitaux, les entreprises du secteur ont été parmi les premières gagnantes de cette aubaine financière.

Les introductions en bourse des sociétés de biotechnologie et les augmentations de capital se sont enchaînées, tirant parti du net regain d'intérêt pour le secteur. Alors que, historiquement, la contrainte liée au financement de l'innovation et à ses conditionnalités de la part de la communauté financière restait centrale dans la fluctuation du

modèle économique des petites sociétés de ce secteur.

## 2. FAIRE DES MARCHÉS DE CAPITAUX UN OUTIL STRATÉGIQUE DE DÉVELOPPEMENT

Les entreprises n'ayant pas forcément un modèle économique, voire une trajectoire, viable, rencontreront, sans nul doute, des difficultés à mobiliser des financements privés au cours des phases du processus d'innovation. Ce risque explique le taux de mortalité élevé des projets et fait donc toute la différence au final sur la qualité de la recherche et du développement.

En France, l'aversion pour le risque des investisseurs privés est le principal frein au développement des biotechs spécialisée dans la découverte de médicaments. Si ces entreprises possèdent le potentiel de création de valeur le plus élevé, elles souffrent d'un plus grand décalage entre le temps nécessaire à la mise sur le marché d'un produit et les attentes à court terme des apporteurs en capitaux. Force est de constater que l'avancement d'un candidat-médicament vers un produit mis sur le marché s'accompagne d'une augmentation de la valeur du projet. Par conséquent, seules les entreprises disposant d'une certaine visibilité financière seront en mesure de mettre en place un programme de développement sur le long terme et ainsi de se libérer des contraintes cycliques des marchés de capitaux. Cette stratégie permettrait d'instaurer un climat de sérénité permettant de réaliser des plus-values intéressantes tout en se libérant de la forte volatilité qui demeure la principale source d'incertitude dans ce secteur.

Le modèle économique sur lequel les biotechs françaises se sont appuyées durant les dernières décennies s'est progressivement effrité notamment sous le poids de son manque de convergence avec les exigences et les attentes de la communauté financière. Il a, en effet, montré ses limites : aujourd'hui, rares sont les entreprises qui ont pu grandir, par exemple, en atteignant une taille critique leur permettant de réaliser des économies d'échelle nécessaires au développement de leur base technologique par un meilleur amortissement des coûts de recherche de plus en plus élevés.

Pour assurer leur pérennité dans un tel contexte d'incertitudes, les sociétés du secteur doivent faire preuve de réactivité, de flexibilité et montrer de la créativité en vue de mettre en place des modèles plus durables permettant de s'affranchir de la pénurie de financement ou accéder à des financements quand les conditions des marchés de capitaux sont très favorables. ■

## IV - L'indice Next Biotech est-il un bon indicateur de performance ?

Arsia AMIR-ASLANI<sup>2</sup>, Jordan MECCA<sup>2</sup>

**E**n France, les principaux indices boursiers sont calculés et publiés par Euronext. La performance d'une bourse est habituellement mesurée par plusieurs indices : un indice principal, qui permet d'apprécier la performance globale d'une bourse à partir d'un ensemble de sociétés inscrites ou de la majorité des grandes sociétés inscrites, et des indices sectoriels qui mesurent la

performance d'un sous-ensemble de sociétés ayant des caractéristiques communes, par exemple, les entreprises d'un secteur d'activité comme les biotechnologies.

À titre d'exemple, l'indice Next biotech d'Euronext mesure la performance du secteur des biotechnologies. Or, réaliser une plus-value financière grâce à ce secteur passe par une connaissance approfondie

**Tableau I**

**Communication d'Argenx et impact sur son cours de bourse et celui de NextBiotech**

↑	8 mai 2019	- Annonce de l'avancement, avec succès, du plan de développement clinique de l'efgartigimod à travers quatre indications auto-immunes : - myasthénie : essai ADAPT, phase 3 - thrombocytopénie immunitaire primaire (ITP) : essai ADVANCE, phase 3 - <i>pemphigus vulgaris</i> - polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (CIDP)  - + 500 millions de dollars obtenus suite à son accord avec Janssen pour évaluer le cusatuzumab pour la leucémie myéloïde aiguë, les syndromes myélodysplasiques et d'autres indications hématologiques potentielles.
↑	23 octobre 2019	Recrutement des patients en bonne voie pour l'essai ADAPT de phase 3 de l'efgartigimod
↑	5 novembre 2019	- 2 lancements d'essais d'efgartigimod attendus au 4 <sup>e</sup> trimestre 2019 : l'essai de preuve de concept de phase 2 chez les patients atteints du CIDP et l'essai ADVANCE de phase 3 chez les patients atteints d'ITP primaire ; - Données de l'essai de phase 1, ENHANZE®
↑	6 décembre 2019	25 millions de dollars reçus de la part de Janssen pour la réalisation de l'étape de recrutement dans le premier essai de phase 2
↑	14 mai 2020	Résultats positifs pour l'essai de phase 3 ADAPT
↑	26 mai 2020	- Essai ADAPT : atteinte du critère d'évaluation principal ( $p < 0,0001$ ) - Bonne tolérance ; profil d'innocuité comparable au placebo ; - Demande d'autorisation BLA ( <i>Biologics Licence Application</i> ) en bonne voie de soumission d'ici la fin de 2020 auprès de la FDA
↑	5 octobre 2020	Résultats de l'essai ADAPT : réponses rapides et cliniquement significatives pour l'efgartigimod avec profil d'innocuité comparable à celui du placebo
↑	1 février 2021	Décision favorable pour l'avancement de l'essai clinique de phase 2 pour la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (CIDP)
↓	24 février 2021	Annonce des résultats financiers en deçà des attentes de la communauté financière

**Tableau II**

**Communication de Galapagos et impact sur son cours de bourse et celui de NextBiotech**

↑	29 mai 2019	Présentation prochaine des derniers résultats scientifiques dans le cadre d'un congrès par Gilead et Galapagos
↑	2 juillet 2019	Intention de soumettre la demande d'agrément auprès de la FDA pour Filgotinib
↑	14 juillet 2019	Annonce d'une alliance stratégique transformative avec Gilead
↑	9 novembre 2019	Résultats positifs concernant Filgotinib dans le domaine de la polyarthrite Rhumatoïde
↑	19 décembre 2019	Demande d'une révision prioritaire auprès de la FDA pour le Filgotinib
↓	19 août 2020	Dans l'état actuel, la demande d'agrément n'est pas recevable par la FDA
↑	11 septembre 2020	Résultats positifs de l'essai Phase 2a NOVESA pour le candidat médicament Ziritaxestat
↓	15 décembre 2020	Renégociation de l'accord de l'alliance stratégique avec Gilead
↓	10 février 2021	Arrêt par Galapagos and Gilead de l'essai de Phase 3 ISABELA

de la chaîne de valeur pharmaceutique car, à la fin de chaque étape du processus de découverte, l'entreprise de biotechnologie est en mesure de créer de la valeur pour ses propres actionnaires. Du fait de l'absence de maturité du secteur en Europe, un investisseur peut légitimement se poser la question : l'indice Next Biotech constitue-t-il un bon indicateur de performance boursière du secteur des biotechnologies ?

## 1. ARGENX ET GALAPAGOS EN HAUT DU PANIER

Parmi les exemples les plus remarquables de la performance de ce secteur, on trouve la société Argenx qui a progressé d'une manière spectaculaire depuis 2019 pour atteindre une capitalisation boursière de 13,3 milliards d'euros au 12 mars 2021 sur fonds d'une communication sur l'avancement de son produit phare, l'efgartigimod.

Argenx, société belgo-néerlandaise de stade clinique, se concentre sur le développement de thérapies à base d'anticorps pour le traitement des maladies auto-immunes, l'hématologie et le cancer. Elle développe son principal candidat médicament, l'efgartigimod pour plusieurs indications. Cette molécule est testée simultanément dans 4 essais cliniques, pour le traitement de la myasthénie (phase 3), de la thrombocytopénie immunitaire (phase 3), du pemphigus vulgaris (phase 3) et enfin de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (phase 2).

Tout de suite après, on trouve la société Galapagos qui jouit d'une capitalisation boursière de 4,49 milliards d'euros. Galapagos à l'instar d'Argenx est une société de biotechnologie belgo-néerlandaise de stade clinique, spécialisée dans la découverte et le développement de composés chimiques caractérisés par de nouveaux modes d'action. L'entreprise ambitionne de devenir une FIPCO (*Fully Integrated Pharmaceutical Company*) maîtrisant l'ensemble de la chaîne de valeur pharmaceutique depuis la découverte jusqu'à la commercialisation.

## 2. UN INDICE À L'IMAGE DE CES MASTODONTES

Les deux valeurs sont très appréciées du marché et ont pu jouir d'un cercle vertueux : leurs valeurs sont très demandées - même malgré les anciens déboires de Galapagos -, elles sont suivies par de plus en plus d'analystes, de nouveaux investisseurs sont venus renforcer la base d'actionnaires et les augmentations ultérieures de capital sont largement souscrites. Du fait du poids de ces deux entreprises dans l'indice Next Biotech, les événements positifs comme négatifs les touchant impactent considérablement la performance de l'indice Next Biotech, comme on peut le constater sur les graphiques (*Tableaux I et II, Figures 3 à 5*).

Avant la chute des marchés financiers en mars 2020 liée à la Covid-19, la capitalisation boursière de Galapagos culminait à 17,8 milliards d'euros et celle d'Argenx aux alentours de 6 milliards d'euros. Aujourd'hui, suite à ses déboires, Galapagos pèse seulement 5,4 milliards d'euros en bourse tandis

que Argenx, porté par les bonnes nouvelles de ses programmes de développement clinique, jouit d'une capitalisation boursière de l'ordre de 13,3 milliards d'euros. Les deux entreprises comptent à elles seules pour pratiquement 50 % du poids de l'indice actuellement. ■

Figure 3

Cours en Bourse de l'indice NextBiotech

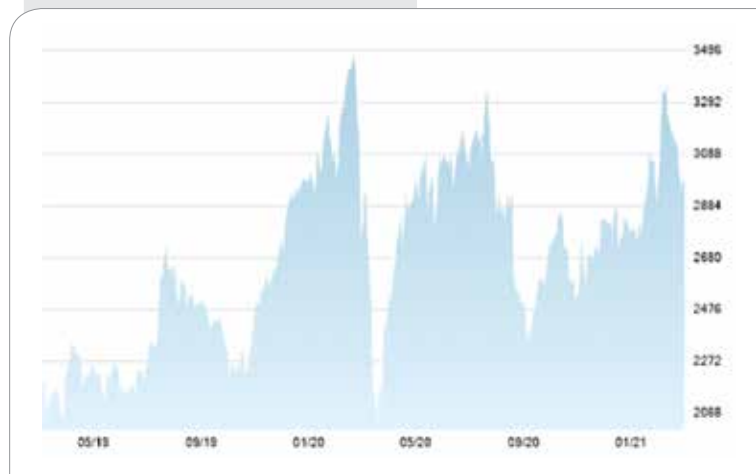


Figure 4

Cours en Bourse de la société Argenx

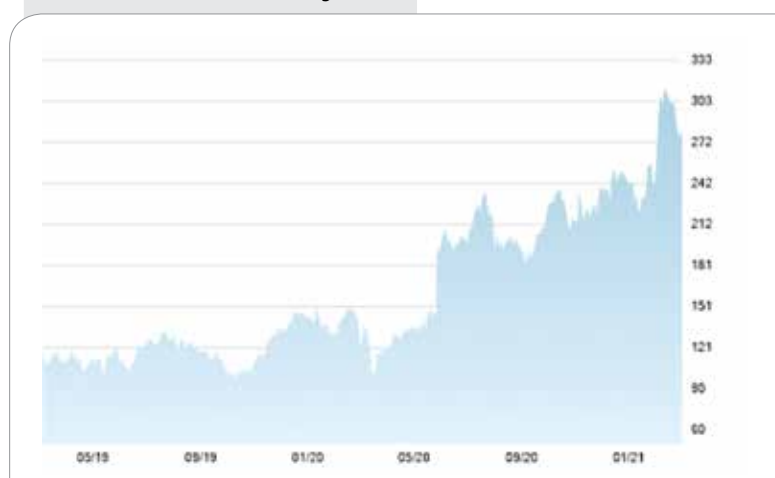
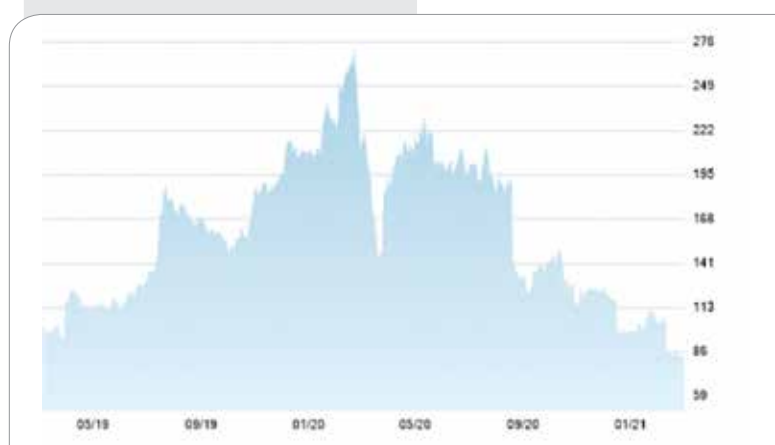


Figure 5

Cours en Bourse de la société Galapagos



## V - Sanofi pèse plus en bourse que l'ensemble de l'indice Next Biotech

Leonard VIEILLY<sup>1</sup>, Quentin SEVAT<sup>1</sup>, Arsia AMIR-ASLANI<sup>2</sup>

La comparaison des valeurs de l'indice Next Biotech avec une entreprise pharmaceutique telle que Sanofi révèle des différences importantes. Le portefeuille de candidats-médicaments en projets, le stade de développement du processus de R&D, la taille du marché visé, le secteur d'activités, la rentabilité financière, la trésorerie disponible, les partenariats, la qualité des accords commerciaux ou encore la capitalisation boursière sont autant d'éléments montrant que les biotechnologies européennes ont encore un long chemin à parcourir.

Enfin, il importe de préciser que le contenu technologique seul ne suffit pas à contribuer à la performance boursière. Des éléments macroéconomiques, ajoutés aux spécificités propres des entreprises faisant partie de l'indice NextBiotech et de Sanofi, justifient en partie les différences qui existent par rapport à l'indicateur financier qui est la capitalisation boursière (Tableau III).

Impossible, tout d'abord, de ne pas constater la grande différence entre Sanofi et les entreprises

biotechnologiques de l'indice Next Biotech, ni de ne pas remarquer le retard qu'accuse l'ensemble du secteur par rapport à Sanofi. À titre de comparaison, les dépenses en R&D de la firme suisse Novartis sont supérieures de 2,5 milliards de dollars à la capitalisation boursière des entreprises françaises faisant partie de l'indice Next Biotech. Par ailleurs la capitalisation boursière de Sanofi est pratiquement 30 fois supérieure à celle des entreprises françaises incluses dans l'indice.

Même si les entreprises de l'indice Next Biotech possèdent de nombreux produits en phase de développement clinique (+ de 142 entre la phase préclinique et la phase 3), les marchés financiers éprouvent beaucoup de difficulté à apprécier la valeur associée à un projet en fonction du contexte spécifique propre à chaque entreprise. On peut conclure que le contenu technologique des entreprises européennes de biotechnologie et leur capacité à mener jusqu'au marché des projets à fort potentiel, font l'objet de sérieux doutes de la part des investisseurs. ■

**Tableau III**

**Éléments macroéconomiques de Sanofi et de divers ensemble de sociétés**

En milliards d'euros, au 31 octobre 2020

	Dépenses R&D	Chiffres d'affaires	Revenu net	Trésorerie et Investissement à court-terme	Capitalisation boursière
Sanofi	6,015	37,6	2,8	9,85	97,25
L'ensemble des entreprises de l'Indice Next Biotech	1,376	1,66	-0,992	9	25
L'ensemble des entreprises de l'indice Next Biotech à l'exception d'Argenx et de Galapagos	0,782	0,69	-0,979	1,9	6,5
L'ensemble des entreprises françaises de l'indice Next Biotech (29 entreprises)	0,58	0,273	-0,796	1,524	3,48





# JFBM

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

COUVENT DES JACOBINS  
RENNES

06 • 08  
OCTOBRE  
2021

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

ASSOCIATION  
ACNBH

Chloé BOST<sup>1\*</sup>, Françoise FORTENFANT<sup>1\*</sup>

# Les syndromes neurologiques paranéoplasiques et les encéphalites auto-immunes : un nouveau défi en auto-immunité

<sup>1</sup> Laboratoire d'Immunologie, Hôpital Purpan, CHU TOULOUSE

\* Membre du GEAI, Groupe d'Etude de l'Auto-Immunité

Pour correspondance : fortenfant.f@chu-toulouse.fr

## I - INTRODUCTION

La première description d'une atteinte neurologique associée à la présence d'un cancer, remonte à 1888. Le neurologue Herman Oppenheim rapportait la présence d'un cas avec un tableau de démence associé à une tumeur gastrique et d'un autre cas d'une patiente présentant un cancer du sein avec une encéphalite limbique. Dès la fin des années 1980, ont été caractérisés les premiers auto-anticorps, comme les anti-Hu, associés à des manifestations neurologiques survenant en présence et à distance d'un cancer, sans être un effet direct de la tumeur (1-3). Ces auto-anticorps ont donc été utilisés comme biomarqueurs de syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) et ont grandement aidé à la découverte de tumeurs, parfois à des stades de développement très précoces (4).

Un tournant a eu lieu en 2007 lors de la caractérisation d'auto-anticorps ciblant un récepteur membranaire, le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate), chez des patients présentant des symptômes similaires à ceux observés dans les SNP mais sans cancer associé, et répondant aux traitements par immunothérapie. Depuis, les descriptions de plusieurs syndromes neurologiques, en rapport avec la présence d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes du système nerveux, paranéoplasiques ou non se sont multipliés. On parle dorénavant de syndromes neurologiques paranéoplasiques et d'encéphalites auto-immunes.

La neuro-immunologie est donc un domaine en constante expansion depuis quelques décennies en raison de la caractérisation d'entités cliniques nouvelles, pouvant répondre aux immunothérapies et de la découverte régulière de nouveaux autoanticorps associées à ces pathologies. La diversité des tableaux cliniques et des anticorps est complexe à appréhender pour les non spécialistes, d'autant plus que les auto-anticorps peuvent avoir plusieurs dénominations dans la littérature.

## II - DÉFINITIONS ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) et les encéphalites auto-immunes (EAI) sont

deux groupes de syndromes neurologiques auto-immuns rares. D'installation aiguë ou subaiguë, rarement chroniques, les symptômes sont variés mais comportent généralement des troubles neurologiques et/ou des troubles psychiatriques. Une fièvre, liée à l'inflammation, peut être associée ou non aux symptômes (5-6).

Ils sont caractérisés par la présence d'auto-anticorps dirigés contre des protéines neuronales et classés selon la localisation de leur cible antigénique. Ces auto-anticorps peuvent être dirigés :

→ contre des antigènes nucléaires et cytoplasmiques des neurones et des cellules gliales (on parle alors d'anticorps anti-neuronaux intracellulaires = onconeuronaux),

→ contre des cibles synaptiques intra-cellulaires ou des cibles membranaires (anticorps anti-neuronaux membranaires = anti-neuropile) (Tableau I).

Classiquement, les atteintes neurologiques avec anticorps dirigés contre des antigènes intracellulaires sont associées à une pathologie tumorale et non reliées à la présence de métastases, d'envahissement du système nerveux par la tumeur ou d'atteinte vasculaire selon la définition de syndrome paranéoplasique. A *contrario*, les atteintes associées à des anticorps anti-neuronaux membranaires ont une origine auto-immune dont le mécanisme initiateur n'est pas identifié. La physiopathologie de ces deux entités ainsi que la sensibilité aux immunothérapies est différente (Tableau I). Mais ce paradigme n'est pas vérifié dans tous les cas, puisque les anti-NMDAR notamment sont associés chez 58 % des femmes de plus de 18 ans à un tératome ovarien uni ou bilatéral (7). De même, des syndromes neurologiques associés à des anticorps anti-neuronaux intracellulaires ou synaptiques (comme les anti-GAD) ne sont pas toujours associés à un cancer. La séparation entre ces 2 entités est donc certainement vouée à disparaître dans les années à venir et il est plus juste de considérer les entités par type d'anticorps.

En Angleterre, entre 2006 et 2008, les encéphalites infectieuses représentaient 42 % des encéphalites diagnostiquées contre 21 % de cause auto-immune (ADEM et encéphalites auto-immunes à anticorps anti-NMDAR principalement (8)). Une étude a montré en 2012 que, chez les patients de moins de 30 ans, les encéphalites auto-immunes à anticorps anti-NMDAR étaient plus fréquentes que les encéphalites d'origine virale (9). Cependant, il est à noter que de vrais cas d'encéphalites auto-immunes peuvent faire suite à des encéphalites

	Ac dirigés contre des cibles intracellulaires	Ac anti-neuronaux dirigés contre des cibles membranaires
Nom	Ac onconeuronaux	Ac anti-neuropile
Cancer associé	Cancer fréquent	Cancer rare
Physiopathologie	Ac généralement non pathogènes	Ac potentiellement pathogènes
Traitement	Intérêt du traitement de la tumeur	Traitements immuno-suppresseurs / modulateurs efficaces
Test de dépistage	IFI sur cervelet-cerveau (singe) estomac-foie (souris)	IFI sur hippocampe (rat)
Tests de confirmation	Dot onconeuronaux, anti-GAD en ELISA	IFI sur cellules transfectées

**Tableau I**  
Principales caractéristiques des encéphalites auto-immunes et des syndromes neurologiques paranéoplasiques

infectieuses à *Herpes Simplex virus* (10). L'incidence des neuropathies associées aux anticorps onconeuronaux est inférieure à 1/10 000 cancers (4). Celles des encéphalites auto-immunes est de 5 à 10 pour 100 000 habitants par an dans les pays développés (11). En France, elle est de 3,2 par million de personnes et par an (12) pour les encéphalites associées à des anti-neuronaux membranaires. Cette incidence est en augmentation en raison de la disponibilité en routine de tests de dépistage d'autoanticorps et de la meilleure connaissance clinique de ces pathologies.

### III - CONTEXTE CLINIQUE

Les atteintes cliniques sont généralement variées et d'installation subaiguë, sans signe clinique d'appel. Dans 85 % des cas, les tableaux cliniques associés aux SNP sont une neuropathie sensitive subaiguë, une encéphalite limbique, une dégénérescence cérébelleuse, une encéphalomyélite, un syndrome de Lambert-Eaton, une dysautonomie ou un syndrome opsoclonus-myoclonus (13). Le *sex ratio* et l'âge de survenue sont généralement liés à la tumeur sous-jacente.

La triade caractéristique des EAI associe des troubles de la mémoire antérograde, des symptômes psychiatriques, des crises épileptiques (14-16). L'association de ces troubles est très évocatrice mais lorsque ces manifestations surviennent de manière isolées ou successives, évoquer le diagnostic d'EAI est moins aisé. D'autres symptômes inauguraux sont possibles à type de mouvements anormaux, de ralentissement psychomoteur, de troubles du sommeil ou de dysautonomie. La symptomatologie clinique varie en fonction de l'anticorps associé. Un début plus insidieux est possible et l'âge de début est variable, ces pathologies pouvant survenir chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte jeune (anti-NMDAR) ou plus tardivement au cours de la vie (anti-Lgi1, -CASPR2). De même, le *sex ratio* est variable en fonction de l'autoanticorps associé (17). Le diagnostic est difficile car ces pathologies se présentent sous la forme de tableaux cliniques complexes et hétérogènes rarement spécifiques d'un anticorps et pour lesquels il existe de nombreux diagnostics différentiels (origine iatrogène, infectieuse, dégénérative, génétique, métabolique). Sur le plan paraclinique, le bilan repose sur

l'IRM, l'EEG (parfois vidéo EEG). Si chacun de ces éléments peut être négatif, la négativité de l'ensemble n'oriente pas vers un diagnostic d'EAI. Le bilan biologique intègre l'examen biochimique et cytologique du LCR. Le LCR peut être normal mais une pléiocytose lymphocytaire modérée avec glycorachie normale et protéinorachie augmentée est évocatrice. La présence de bandes oligoclonales est en faveur du diagnostic d'EAI mais n'est pas obligatoire (18). A partir de ces éléments, des critères diagnostiques ont été proposés pour le diagnostic d'encéphalite limbique (11).

En cas de tumeur sous-jacente, il est nécessaire d'identifier et d'obtenir une rémission complète du cancer afin de stabiliser l'évolution (19). La recherche du cancer est orientée par le type d'anticorps associé et doit être répétée si l'atteinte neurologique est inaugurale, dans 75 % des cas, et ne retrouve pas de tumeur au moment du diagnostic (20). Le traitement des troubles neurologiques repose sur des immunothérapies suppressives ou modulatrices, plus ou moins efficaces selon l'anticorps associé. La rapidité d'instauration du traitement est un facteur essentiel de son efficacité.

### IV - LES ANTICORPS

Il apparaît donc primordial de détecter les auto-anticorps associés à ces pathologies, et cela le plus rapidement possible afin d'instaurer une prise en charge adaptée. Leur détection présente d'abord un intérêt diagnostic en caractérisant le caractère auto-immun du syndrome neurologique. Ensuite, chaque auto-anticorps est associé à une présentation clinique et une association privilégiée avec certains cancers (par exemple les anticorps anti-Hu et les cancers pulmonaires à petites cellules, les anti-Ma2 et les cancers des testicules, les anti-NMDAR et les tératomes ovariens, les anti-amphiphysines et les cancers du sein...). Pour ceux ayant été décrits comme paranéoplasiques, leur détection orientera ainsi la recherche de la tumeur et le suivi du patient (21, 4).

Chaque auto-anticorps est également associé à une évolution, une réponse aux traitements, plus ou moins connue selon l'anticorps en question. Dès lors, leur identification conditionne l'escalade thérapeutique possible en cas de non-réponse aux traitements de première ligne.

L'intérêt du suivi de la positivité, voire du taux, de ces anticorps est encore débattu. Si le taux d'anticorps anti-NMDAR est globalement bien corrélé à l'évolution clinique (22), il est bien établi que le taux d'anticorps anti-GAD reste stable à un niveau élevé quelle que soit la réponse clinique au traitement immuno-modulateur ou immunosuppresseur (23). Dans tous les cas, l'absence d'anticorps n'exclut pas le diagnostic d'EAI. Sa présence, surtout dans le sérum n'est pas non plus spécifique d'EAI (11).

## V - MÉTHODES DE DÉTECTION

Quel que soit l'anticorps recherché, de multiples études sont venues appuyer la nécessité de combiner test de dépistage (*screening*) et test d'identification (24-25).

### 1. ANTI-NEURONAUX À CIBLE INTRA-CELLULAIRE (ONCO-NEURONAUX)

La détection de ces anticorps doit associer un test d'immunofluorescence indirecte (IFI) ou d'immunohistochimie (IHC) (« *Tissue Based Assay* » dans la littérature) sur coupe de cerveau entier ou de cervelet (de primate chez les fournisseurs actuels, sinon coupes de rat dans la littérature) à un test d'identification qui, en pratique courante, est un immunodot comprenant les principales cibles antigéniques reconnues.

Le dépistage des anti-neuronaux intracellulaires repose en routine sur l'immunofluorescence sur coupe de cervelet (*Figure 1*) (26). Cette technique permet de visualiser un large panel d'anticorps (*Tableau II*) :

- les anti-neuronaux intra-cellulaires classiques identifiables en dot : Anti-Hu, Yo, Ri, Ma1, Ma2, Zic, GAD, Amphiphysine, SOX, CV2, Tr, recoverine ;
- des cibles plus rares comme les anti-ANNA-3, PCA2, IgLON5, HOMER3, DPPX, AK5, ARGHAP26, PKC $\gamma$ , CARP VIII... ;
- des anticorps anti-neuronaux membranaires (mGluR1, mGluR5, CASPR2...);
- mais aussi des anticorps dirigés contre des antigènes astrocytaires type anti-AQP4 (aquaporine IV) ou anti-GFAP ;
- et même des anticorps inconnus devant un aspect non décrit jusqu'alors, puisque de nouveaux anticorps sont régulièrement découverts.

La présence, dans un même puits, de coupes supplémentaires d'autres tissus (coupe d'hémisphère cérébral de singe, coupe d'estomac de rongeur...) permet de mieux caractériser l'aspect observé. A titre d'exemple, les anticorps anti-Hu et anti-Ri présentent le même aspect sur cervelet et se différencient par un marquage des cellules myoentériques sur estomac de rongeur par les anti-Hu. De même, les anti-Ma2 qui marquent les nucléoles des neurones, se voient souvent mieux au niveau des coupes d'hémisphère que de cervelet. L'utilisation d'un conjugué spécifique des immunoglobulines humaines est indispensable

pour l'utilisation sur tissus de primate, afin d'éviter une réaction non spécifique avec les immunoglobulines de singe présentes dans les tissus.

Les tests d'identification reposent sur l'immunodot en pratique. Il existe 2 principaux dots commerciaux (produits par Euroimmun et Ravo Diagnostika) qui dans notre expérience, présentent des propriétés équivalentes et proposent les mêmes cibles antigéniques. Les immunodots sont des outils utiles pour l'identification des anticorps onconeuronaux, reconnaissant des épitopes linéaires. Cependant, ils doivent toujours être interprétés en tenant compte de l'IFI (ou IHC) et du contexte clinique. En effet la question du seuil en immunodot est particulièrement importante et de fréquents faux positifs sont retrouvés, à titre souvent peu élevé (25). La cohérence avec l'aspect observé sur coupe de cervelet permet d'améliorer la spécificité. Les anticorps anti-GAD peuvent être dosés par ELISA (ou tests radio-immunologiques). Ils sont généralement présents à taux très élevés, dans le sang et le LCR. Les autres anticorps suspectés en IFI ou IHC doivent être envoyés à des centres de référence pour identification).

### 2. ANTI-NEURONAUX À CIBLES MEMBRANAIRES (ANTI-NEUROPILE)

Le neuropile est la zone du tissu nerveux central qui se trouve entre les corps cellulaires des neurones. A ce niveau s'enchevêtrent les axones, les dendrites et les synapses des neurones et des cellules gliales. Le dépistage des anticorps anti-neuronaux à cibles membranaires repose sur l'IFI ou IHC sur coupe de cerveau entier ou sur coupe d'hippocampe de rat, zone de fixation commune à la majorité de ces anticorps.

Les anticorps anti-NMDAR, les plus fréquents (27), marquent très majoritairement la couche moléculaire de l'hippocampe et légèrement la couche granulaire du cervelet. On observe un aspect ponctué et fin du marquage, épargnant les corps neuronaux (*Figure 1*). Pour confirmer le signal détecté et caractériser la nature de l'épitope, la technique de référence consiste ensuite à identifier l'anticorps par immunofluorescence indirecte sur lames de cellules transfectées (CBA, « *Cell Based Assay* » dans la littérature) avec la protéine d'intérêt (épitope conformationnel). Il existe des lames commercialisées pour la recherche d'anticorps anti- NMDAR, CASPR2, LGI1, AMPAR 1 et 2, GABA $_B$ , DPPX... La recherche d'autres auto-anticorps doit être envoyée à des centres de référence.

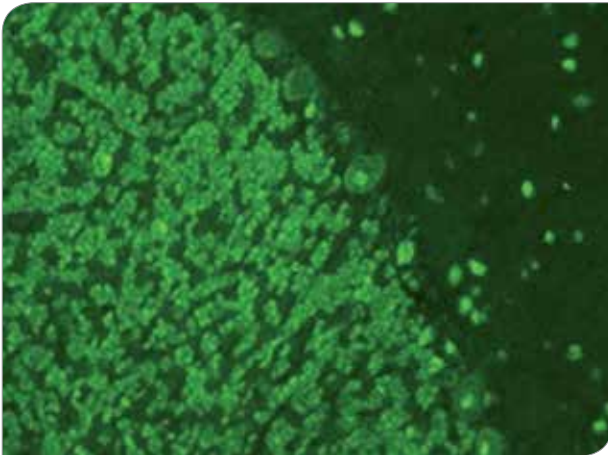
## VI - LA QUESTION DU PRÉLÈVEMENT : SÉRUM OU LCR ?

La recherche des anticorps onconeuronaux s'effectue classiquement sur sérum. *A contrario*, les anti-neuronaux membranaires sont recherchés préférentiellement dans le LCR, leur taux y étant

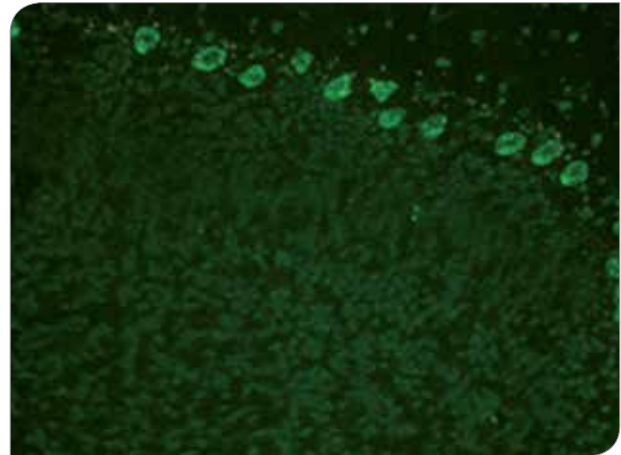
**Figure 1**

**Immunofluorescence indirecte sur coupe de cervelet de singe (Inova Diagnostics)**

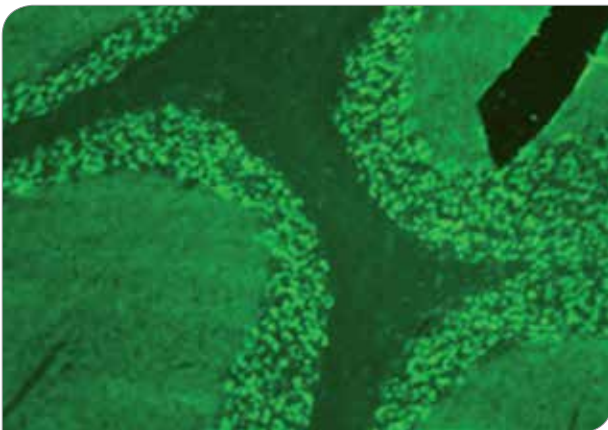
**A : Anti-Hu sur cervelet de singe x20**



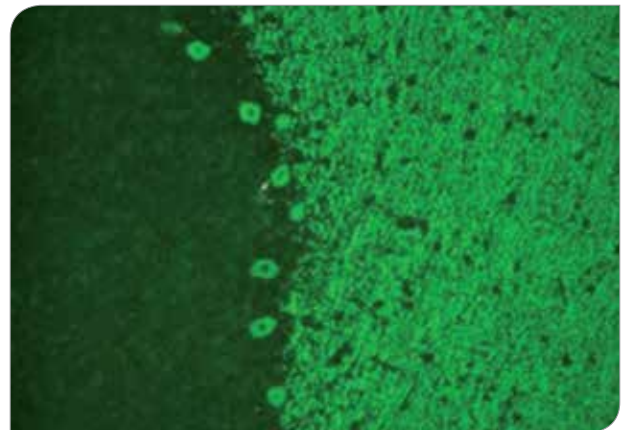
**B : anti-Yo sur cervelet de singe x20**



**C : anti-GAD sur cervelet de singe x20**

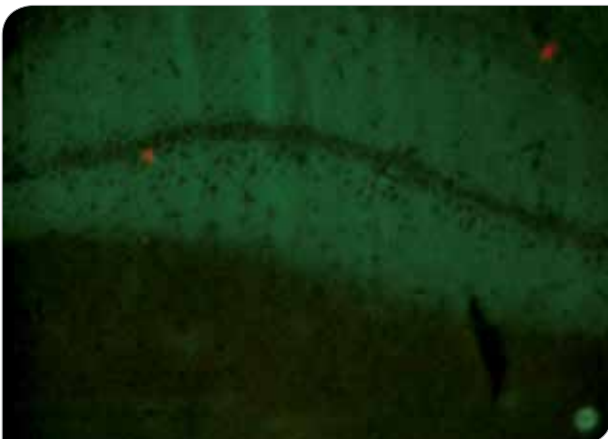


**D : anti-ARGHAP26 sur cervelet de singe x20**

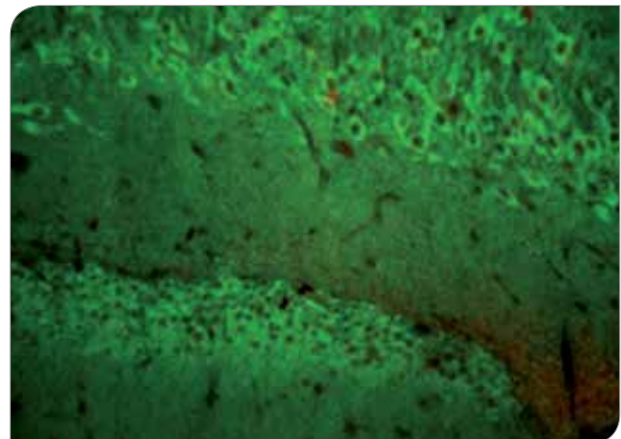


**Immunofluorescence indirecte sur coupe d'hippocampe de rat :**

**E : anti-NMDA sur hippocampe de rat x20**



**F : Anti-AK5 sur hippocampe de rat x20**



**Tableau II****Localisation de la cible antigénique pour le dépistage des anti-neuronaux intracellulaires en immunofluorescence sur coupe de cervelet**

Anticorps anti-	Année de découverte	1 <sup>er</sup> Auteur	Localisation de la cible antigénique
<b>Recherché prioritairement sur coupe de cervelet</b>			
Yo / PCA1	1983	Greenlee J	Intracellulaire
Hu / ANNA1	1985	Graus F	Intracellulaire
Ri / ANNA2	1991	Luque F	Intracellulaire
Amphiphysin	1993	Folli / Camilli P	Intracellulaire
VGCC	1995	Lennon	Membranaire
CV2 / CRMP5	1996	Honorat J	Intracellulaire
Tr / DNER	1997	Troter J	Intracellulaire
Ma/Ta	1999	Dalmau J	Intracellulaire
Ma1	1999	Dalmau J	Intracellulaire
Ma2	1999	Voltz R	Intracellulaire
mGluR1	2000	Sillevis P	Membranaire
PCA-2	2000	Vernino S	Intracellulaire
ANNA-3	2001	Chan K	Intracellulaire
Zic4	2002	Bataller L	Intracellulaire
CARPVIII	2004	Bataller L	Intracellulaire
SOX1	2005	Graus F	Intracellulaire
BRSK-2	2005	Sabater L	Intracellulaire
PKC gamma	2006	Sabater L	Intracellulaire
HOMER 3	2007	Zuliani L	Intracellulaire
AK5	2007	Tüzün E	Intracellulaire
Synaptophysin / neurexine 3 $\alpha$	2008	Tschernatsch M	Membranaire
Ca / ARHGAP26	2010	Jarius	Intracellulaire
Sj - ITPR1	2014	Jarius S	Intracellulaire
IgLON 5	2014	Sabater L	Membranaire
TRIM46	2017	van Coevorden-Hameete M	Intracellulaire
Kelch like 11	2019	Mandel-Brehm C	Intracellulaire
GAD	1988	Solimena M	Intracellulaire
<b>Visible avec intensité comparable sur cervelet et hippocampe</b>			
NB (BETA-NAP) / AP3B2	1991	Darnell R	Intracellulaire

DPPX	2012	Boronat A	Intracellulaire
GABA A R	2014	Ohkawa T	Membranaire
Septin/5	2014	Bahtz R	Membranaire
ATP1A3	2015	Scharf M	Membranaire
Neurochondrin	2015	Miske R	Intracellulaire
TRIM9/ TRIM67	2019	Do LD	Intracellulaire
<b>Recherché prioritairement sur hippocampe</b>			
VGKC	1995	Shillito	Membranaire
NMDA R	2007	Dalmau J	Membranaire
Caspr2	2009	Vincent A	Membranaire
AMPA Receptor	2009	Lai	Membranaire
Lgi1	2010	Lai	Membranaire
GABA B Receptor	2010	Lancaster E	Membranaire
mGluR5	2011	Lancaster E	Membranaire
Cav $\alpha$ 2 $\delta$	2021	Lee ST	Membranaire
<b>Non visible sur tissus</b>			
Glycin Receptor	2008	Solimena M / Hutchinson M	Membranaire
Gephyrin	2000	Butler M	Intracellulaire

réputé plus élevé et surtout plus spécifique (28). Ceci a été bien démontré pour les anticorps anti-NMDAR (29). Si des lames commerciales sont utilisées pour le dépistage, la démarche technique oppose généralement la recherche d'anticorps onconeuronaux sur coupes de cervelet dans le sérum et la recherche d'anticorps anti-neuronaux membranaires sur coupe d'hippocampe dans le LCR. Cependant, les coupes de cervelet permettant également la détection d'anticorps autres que les onconeuronaux classiques identifiés en dot (anti-IgLN5, anti-GFAP), la recherche sur LCR peut être utile à réaliser sur ces coupes. En plus d'une meilleure spécificité, le LCR présente un autre avantage ; le bruit de fond y est moins élevé que dans le sérum. La présence d'anticorps anti-nucléaire peut gêner l'interprétation de l'IFI sur cervelet de même que la présence d'anticorps anti-mitochondries. La recherche dans le LCR permet donc de s'affranchir de faux positifs ou de problèmes de lecture liés à la présence d'anticorps sériques, normalement non retrouvés dans le LCR. En pratique clinique, la variabilité des signes cliniques et l'absence de signes d'appels conduit souvent le clinicien à rechercher d'emblée les anticorps onconeuronaux et les anti-neuronaux membranaires et donc à prélever sérum et LCR.

De plus, la recherche de production locale d'IgG et de bandes oligoclonales au niveau du LCR est souvent pratiquée dans le contexte d'encéphalites auto-immunes, ainsi que l'analyse biochimique et cytologique du LCR. C'est finalement la confrontation de l'ensemble des tests sur sérum et LCR avec le contexte clinique qui permet d'avancer sur le diagnostic.

## VII - CONCLUSION

Le diagnostic des encéphalites auto-immunes ou paranéoplasiques est complexe et repose sur des éléments cliniques et para-cliniques où la mise en évidence d'autoanticorps joue un rôle essentiel, même si leur absence n'exclut pas le diagnostic. La précocité du diagnostic est essentielle pour l'efficacité du traitement et le pronostic.

La caractérisation des auto-anticorps nécessite l'utilisation de tests basés sur des coupes de tissus en immunofluorescence ou immunohistochimie associés à des tests d'identifications. La capacité du laboratoire à dépister un large panel d'anticorps est essentielle car la clinique ne permet que rarement d'orienter vers la recherche d'un anticorps particulier. ■

## DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

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

## RÉFÉRENCES

- (1) ANTOINE JC, HONNORAT J, Paraneoplastic neurologic syndrome, *Orphanet*, 2007, [www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=10425&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Paraneoplastic-neurologic-syndrome&title=Paraneoplastic-neurologic-syndrome&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=10425&Disease(s)/group%20of%20diseases=Paraneoplastic-neurologic-syndrome&title=Paraneoplastic-neurologic-syndrome&search=Disease_Search_Simple)
- (2) GRAUS F, CORDON-CARDO C, POSNER JB, Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer, *Neurology*, 1985; 35(4):538-43, doi:10.1212/wnl.35.4.538
- (3) SZABO A, DALMAU J, MANLEY G *et al.*, HuD, a paraneoplastic encephalomyelitis antigen, contains RNA-binding domains and is homologous to elav and sex-lethal, *Cell*, 1991; 67(2):325-33, doi:10.1016/0092-8674(91)90184-Z
- (4) GRAUS F, DELATTRE JY, ANTOINE JC *et al.*, Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2004; 75(8):1135-40, doi:10.1136/jnnp.2003.034447
- (5) SEJVAR JJ, KOHL KS, BILYNSKY R *et al.*, Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data, *Vaccine*, 2007; 25(31):5771-92, doi:10.1016/j.vaccine.2007.04.060
- (6) TUNKEL AR, GLASER CA, BLOCH KC *et al.*, The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america, *Infectious Diseases Society of America*, 2008; 47:303-27, doi:10.1086/589747
- (7) TITULAER MJ, MCCracken L, GABILONDO I *et al.*, Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis, *Lancet Neurology*, 2014; 12(2):157-65, doi:10.1016/S1474-4422(12)70310-1
- (8) GRANEROD J, AMBROSE HE, DAVIES NWS *et al.*, Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multi-centre, population-based prospective study, *The Lancet Infectious Diseases*, 2010; 10(12):835-44, doi:10.1016/S1473-3099(10)70222-X
- (9) GABLE MS, SHERIFF H, DALMAU J, TILLEY DH, GLASER CA, The frequency of autoimmune N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California encephalitis project, *Clinical Infectious Diseases*, 2012; 54(7):899-904, doi:10.1093/cid/cir1038
- (10) DORCET G, BENAITEAU M, BOST C *et al.*, Two cases of late-onset anti-NMDAr auto-immune encephalitis after Herpes Simplex Virus 1 encephalitis, *Frontiers in Neurology*, 2020; 11:1-4, doi:10.3389/fneur.2020.00038
- (11) GRAUS F, TITULAER MJ, BALU R *et al.*, A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis, *The Lancet Neurology*, 2016; 15(4):391-404, doi:10.1016/S1474-4422(15)00401-9
- (12) HEBERT J, RICHE B, VOGRI G *et al.*, Epidemiology of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitis in France, *Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2020; 7(6):1-10, doi:10.1012/NXI.0000000000000883
- (13) JOUBERT B, HONNORAT J, Quelles différences entre les syndromes neurologiques paranéoplasiques et les encéphalites auto-immunes ?, *La Lettre Du Neurologue*, 2016; 7:203-9
- (14) ESCUDERO D, GUASP M, ARIÑO H *et al.*, Antibody-associated CNS syndromes without signs of inflammation in the elderly, *Neurology*, 2017; 89(14):1471-75, doi:10.1212/WNL.0000000000000454
- (15) BOST C, PASCUAL O, HONNORAT J, Autoimmune encephalitis in psychiatric institutions: current perspectives, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2016; 12:2775-87, doi:10.2147/NDT.S82380
- (16) DALMAU J, GEIS C, GRAUS F, Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system, *Physiological Reviews*, 2017; 97(2):839-87, doi:10.1152/physrev.00010.2016
- (17) DALMAU J, GRAUS F, Antibody-mediated encephalitis, *New England Journal of Medicine*, 2018; 378(9):840-51, doi:10.1056/nejmra1708712
- (18) HEBERT J, GROS P, LAPOINTE S *et al.*, Searching for autoimmune encephalitis: beware of normal CSF, *Journal of Neuroimmunology*, 2020; 345:1-8, doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577285
- (19) DARNELL RB, POSNER JB, Paraneoplastic syndromes involving the nervous system, *The New England Journal of Medicine*, 2003; 349:1543-54
- (20) ZEKERIDOU A, ROSSETTI AO, HOTTINGER AF, DU PASQUIER RA, Anticorps antineuronaux : un domaine en plein développement, *Rev Med Suisse*, 2013; 9:909-914
- (21) TREVISIOL C, CANI I, FABRICIO ASC, GION M, GIOMETTO B, DE MASSIS P, Serum tumor markers in paraneoplastic neurologic syndromes: a systematic review of guidelines, *Frontiers in Neurology*, 2021; 11:1-12, doi:10.3389/fneur.2020.607553
- (22) DALMAU J, ARMANGUE T, PLANAGUMA J *et al.*, An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models, *The Lancet Neurology*, 2019; 18(11):1045-57, doi:10.1016/S1474-4422(19)30244-3
- (23) NAKAJIMA H, NAKAMURA Y, INABA Y *et al.*, Neurologic disorders associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: a comparison of anti-GAD antibody titers and time-dependent changes between neurologic disease and type I diabetes mellitus, *Journal of Neuroimmunology*, 2018; 317:84-89, doi:10.1016/j.jneuroim.2018.01.007
- (24) HÖFTBERGER R, DALMAU J, GRAUS F, Clinical neuropathology practice guide 5-2012: updated guideline for the diagnosis of anti-neuronal antibodies, *Clinical Neuropathology*, 2012; 31(5):337-41, doi:10.5414/np300545
- (25) DECHELOTTE B, MUÑIZ-CASTRILLO S, JOUBERT B *et al.*, Diagnostic yield of commercial immunodots to diagnose paraneoplastic neurologic syndromes, *Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2020; 7(3), doi:10.1212/NXI.0000000000000701
- (26) HUMBEL RL, GEAI Colloque 2016 : Recherche des anticorps anti-neuronaux, *RFL*, 2016; 484S1:25-31
- (27) THOMAS L, MAILLES A, DESESTRET V *et al.*, Autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis is a differential diagnosis of infectious encephalitis, *Journal of Infection*, 2014; 68(5):419-25, doi:10.1016/j.jinf.2013.12.001
- (28) DAHM L, OTT C, STEINER J *et al.*, Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease, *Annals of Neurology*, 2014; 76(1):82-94, doi:10.1002/ana.24189
- (29) GRESA-ARRIBAS N, TITULAER MJ, TORRENTS A *et al.*, Diagnosis and significance of antibody titers in anti-NMDA receptor encephalitis, a retrospective study, *The Lancet Neurology*, 2014; 13(2):167-77, doi:10.1016/S1474-4422(13)70282-5



# SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MÉDICAL



## LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MÉDICAL



PRESSE DIAGNOSTIC

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

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

Adrien THIRIET<sup>1</sup>, Benoit NESPOLA<sup>1\*</sup>

# Les anticorps anti-phospholipides au cours de l'infection par le SARS-CoV-2

## INTRODUCTION

La maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) est une infection virale due au « *Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2* » (SARS-CoV-2) (1). Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN simple brin qui pénètre dans les cellules de l'organisme via l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Cette protéine est largement exprimée, notamment dans les alvéoles pulmonaires et l'endothélium vasculaire (2). Rapidement après sa description, une des complications fréquemment décrites au cours de cette infection était la survenue d'événements thromboemboliques, faisant apparaître la dénomination de « coagulopathie liée à la Covid 19 » (3). Le mécanisme physiopathologique reste encore mal compris, mais les anticorps anti-phospholipides (aPL) semblent avoir un rôle majeur dans la survenue de ces événements thrombotiques. L'objectif de cette revue est de faire un état des lieux des connaissances actuelles concernant les aPL au cours de l'infection par le SARS-CoV-2. Sont-ils un marqueur biologique de gravité ? Sont-ils associés à un risque thrombotique ? Cette revue abordera notamment les aPL conventionnels et non conventionnels, classiquement recherchés par des techniques d'immunologie. L'anticoagulant circulant (ACC), recherché par des techniques d'hémostase, ne sera pas abordé dans cette revue.

<sup>1</sup> Laboratoire d'immunologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

\* Membre du GEAI, Groupe d'Etude de l'Auto-Immunité

Pour correspondance : benoit.nespola@chru-strasbourg.fr

## I - LES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES CONVENTIONNELS

Les anticorps antiphospholipides, et plus précisément les anti-cardiolipines (IgM ou IgG) et les anticorps anti- $\beta$ 2GPI (IgM ou IgG), ainsi que la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (LA) font partie des critères de classification du syndrome des anti-phospholipides (SAPL) révisés en 2006 à Sydney. Les patients affectés par ce syndrome développent des thromboses avec des complications veineuses, artérielles ou obstétricales. Tous les tissus ou organes peuvent être impliqués. D'un point de vue biologique, le titre des anti-cardiolipines et des anti- $\beta$ 2GPI doit être supérieur à 40 UGPL ou MPL ou supérieur au 99<sup>e</sup> percentile à 12 semaines d'intervalle et s'accompagner de critères cliniques de thrombose vasculaire, artérielle ou veineuse, ou d'une morbidité obstétricale pour définir le SAPL (4).

Rapidement après le début de l'épidémie, une équipe chinoise (3) a décrit 3 patients présentant des thromboses cérébrales associées à la présence d'anticorps anti-cardiolipines d'isotype IgA et d'anticorps anti- $\beta$ 2GPI d'isotypes IgA et IgG. Certaines équipes ont comparé la présence d'aPL chez des patients avec des formes graves et chez des patients avec des formes plus modérées de l'infection. Une plus forte prévalence de ces anticorps chez des patients nécessitant une hospitalisation dans des services de réanimation a été rapportée (5, 6, 7), avec la description d'un risque de thromboses cérébrales significativement plus élevé chez les patients ayant des titres moyens ou élevés d'aPL (6). Toutefois, ces titres élevés peuvent également être observés dans des services d'hospitalisation conventionnelle, et une étude a ainsi montré un lien significatif entre la présence d'anticorps anti-cardiolipines IgG, anti-cardiolipines IgM et anti- $\beta$ 2GPI IgA et la survenue d'événements thrombotiques au décours d'hospitalisations dans un service de médecine

interne (8). La prévalence des aPL en fonction de la sévérité de la maladie est résumée dans le Tableau I. Cependant, cette association entre la présence d'aPL et la sévérité de l'infection reste sujet à débat et de multiples études ne montrent pas de corrélation entre la présence d'aPL et la gravité de la maladie ou entre la présence d'aPL et la survenue de thromboses (9-13). Dans ce sens, une étude portant sur une cohorte de 172 patients (14) n'a pas montré de lien entre la positivité des aPL et la survenue de thromboses. Dans d'autres études, les titres décrits au cours de la maladie à Covid-19 semblent plus faibles que ceux attendus par les critères du SAPL (10, 13).

## II - ANTICORPS ANTI-PHOSPHOLIPIDES NON CONVENTIONNELS

D'autres anticorps anti-phospholipides, non inclus dans les critères diagnostiques du SAPL, peuvent induire des thromboses et des complications obstétricales. Les données *in vitro* et *in vivo* s'accroissent en faveur d'un potentiel pathogène de ces derniers. Ainsi, il a été montré que l'administration d'IgG anti-phosphatidylsérine/prothrombine (PS/PT), purifiées à partir de sérum de patients ayant des titres élevés d'anticorps anti-PS/PT, augmentait la taille et le poids des caillots à l'origine d'événements thrombotiques chez des souris (14). Ces anticorps anti-PS/PT sont classiquement décrits comme étant associés à la présence d'anticoagulant circulant et à un risque accru de thromboses. Plusieurs auteurs les ont donc recherchés au cours de l'infection par le SARS-CoV-2. Leur prévalence est comprise entre 5 et 18 %, ce sont majoritairement des anticorps d'isotype IgM. Ces études n'ont cependant pas mis en évidence de risque thrombotique plus important lorsque ces anticorps sont positifs (10, 11, 12, 14). Les anticorps anti-annexine-V ont également été recherchés dans trois études (9, 15, 16), les anticorps anti-phosphatidylsérine et les anticorps anti-phosphatidyl-inositol dans une seule. Leur

**Tableau 1**

**Prévalence (en %) des anticorps anti-cardiolipines et anti-β2GP1 au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 selon la sévérité de la maladie (5-17, 20, 25)**

aCL : anticorps anti-cardiolipines ; aβ2GP1 : anticorps anti-β2GP1

	Forme clinique sévère (%) (cas positifs/cas étudiés)	Forme clinique modérée (%) (cas positifs/cas étudiés)
aCL IgG	16,8 (54/322)	6,2 (8/130)
aCL IgM	6,2 (20/322)	3,1 (4/130)
aCL IgA	10,9 (29/266)	0 (0/82)
aβ2GP1 IgG	7,5 (24/322)	2,5 (4/161)
aβ2GP1 IgM	4,0 (13/322)	4,6 (6/130)
aβ2GP1 IgA	10,2 (27/266)	0 (0/82)

**Tableau 2**

**Prévalence des aPL au cours de l'infection par le SARS-CoV-2**

aCL : anticorps anti-cardiolipines ; aβ2GP1 : anticorps anti-β2GP1 ;

aPS/PT : anticorps anti-phosphatidylsérine/prothrombine; aAnn-V : anticorps anti-annexine V

	aCL IgG	aCL IgM	aCL IgA	aβ2GP1 IgG	aβ2GP1 IgM	aβ2GP1 IgA	aPS/PT IgG	aPS/PT IgM	aAnn-V IgG	aAnn-V IgM
Nombre total de patients étudiés	871	871	710	871	836	702	552	552	113	113
Nombre total de patients positifs	90	52	75	49	36	51	53	62	4	7
Prévalence (%)	<b>10,3</b>	<b>6,0</b>	<b>10,6</b>	<b>5,9</b>	<b>4,3</b>	<b>7,3</b>	<b>9,6</b>	<b>11,2</b>	<b>3,5</b>	<b>6,2</b>
Références	5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25	5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25	6, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 25	5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25	5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25	6, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 25	6, 9, 10, 14, 16, 17, 25	6, 9, 10, 14, 16, 17, 25	9, 17	9, 17

prévalence est très faible et ces anticorps sont majoritairement d'isotype IgM. Par ailleurs, une étude a mis en évidence des titres significativement plus élevés d'anticorps anti-annexine-2 chez des patients ayant développé une forme sévère de la maladie ayant conduit à leur décès (18). Enfin, aucune étude n'a rapporté la présence d'anticorps anti-phosphatidyléthanolamine pourtant décrits comme un facteur de risque de thromboses (19). La prévalence de l'ensemble des aPL recherchés est résumée dans le Tableau II.

### III - ISOTYPE, SPÉCIFICITÉ ANTIGÉNIQUE ET PERSISTANCE DES APL

Concernant l'isotype de ces aPL, certaines études montrent une fréquence plus élevée d'anticorps

d'isotype IgM au cours de l'infection à SARS-CoV-2 (18, 19), cependant l'isotype IgG est plus fréquemment rapporté dans d'autres articles (5, 13). Il ne semble donc pas se dégager un « profil isotypique » IgG ou IgM au cours de cette infection. Plusieurs équipes ont recherché les anticorps anti-cardiolipines et anti-β2GP1 d'isotype IgA. Une équipe a comparé les patients ayant ces aPL d'isotype IgA à des patients présentant des titres positifs d'aPL IgG et/ou IgM, sans montrer de différence en termes de gravité de la maladie entre les deux groupes (21). Au contraire, d'autres auteurs suggèrent que les titres des anticorps anti-cardiolipines IgA et anti-β2GP1 IgA seraient plus élevés au cours des formes graves (22). Cet isotype semble donc assez fréquent au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 et des titres élevés ont été décrits, cependant sa corrélation avec la sévérité de

la maladie reste à objectiver (3, 6, 7, 20, 21, 8). La spécificité antigénique des anticorps anti- $\beta$ 2GPI détectés au cours de la Covid-19 serait différente de celle rencontrée au cours d'un SAPL. Classiquement les anticorps reconnaissant l'épitope D1 sont associés à des complications thrombotiques et obstétricales alors que ceux dirigés contre l'épitope D4-5 ne le sont pas et peuvent être mis en évidence dans d'autres connectivites ou des porteurs d'aPL asymptomatiques (21, 22). De façon surprenante, dans une autre cohorte, seuls 5,2 % des patients ont des anticorps dirigés contre ces domaines (10). Enfin, la cinétique d'apparition des aPL a été brièvement étudiée chez certains patients. Les aPL apparaîtraient plus de 30 jours après le début de la maladie (6). D'autres travaux (17) ont également mis en évidence des titres d'aPL non conventionnels significativement plus élevés (anti-prothrombine et anti-annexine-V) dans des sérums de patients prélevés plus de 19 jours après les premiers symptômes par rapport à des patients prélevés entre 1 et 9 jours après les premiers signes cliniques. Enfin, aucune publication n'a encore réellement décrit la persistance des aPL plusieurs mois après l'infection. Seuls quelques patients ayant bénéficié d'un suivi des titres des aPL sont brièvement décrits, avec des anticorps qui semblent devenir indétectables assez rapidement (23, 11). D'autres investigations sont nécessaires pour confirmer ce caractère transitoire ou non des aPL.

#### IV - HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Il est bien connu que des agents pathogènes peuvent induire la formation d'aPL. Ce mécanisme est bien décrit pour les anticorps anti- $\beta$ 2GPI, avec l'existence d'un possible mimétisme moléculaire entre une structure bactérienne ou virale et une séquence d'acides aminés de la  $\beta$ 2GPI entraînant la production de ces aPL (26). La présence d'aPL a été rapportée au cours d'infection virale à cytomégalovirus (CMV), au Epstein Barr Virus (EBV), à l'*Herpes simplex virus* (EBV) mais cette positivité est le plus souvent transitoire et sans manifestations cliniques. Au contraire, une infection par le Parvovirus B19 peut entraîner un SAPL. Certaines infections bactériennes (*Coxiella burnetti*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*) peuvent être associées à la présence d'aPL mais il existe surtout une réactivité croisée avec les anticorps anti-syphilis (25, 26). Les médicaments ou les vaccins, notamment contre *Influenza*, peuvent également induire la présence d'aPL mais cette positivité disparaît généralement à l'arrêt du traitement inducteur ou quelques semaines après la vaccination (29).

Dans le cadre de l'infection par le SARS-CoV-2, la forte réaction inflammatoire aboutirait à

une activation endothéliale avec un excès de génération de thrombine (30). Ainsi, les atteintes endothéliales occasionnées par le virus et la production de cytokines comme l'IL-6 et le TNF- $\alpha$  pourraient entraîner l'activation des voies de la coagulation et seraient l'une des causes de l'augmentation de l'expression du facteur tissulaire à la surface des cellules endothéliales. Une étude a montré que les patients qui avaient des aPL positifs présentaient une concentration élevée d'IL-6 (9). Le TNF- $\alpha$  est une cytokine décrite comme inductrice de la génération d'aPL et en particuliers d'anticorps anti- $\beta$ 2GPI (31). Suite à la formation d'anticorps, les complexes immuns pourraient activer la cascade du complément (30). Concernant la production d'aPL d'isotype IgA observée au cours de cette infection, elle pourrait s'expliquer par l'inflammation des muqueuses respiratoires et digestives qui sont les cibles principales de ce virus. La réponse anti-virale par les IgA, qui semble être un mécanisme majeur de lutte contre le SARS-CoV-2 (32), pourrait induire une auto-immunité et la production d'aPL de cet isotype (22).

#### V - CONCLUSION

L'intérêt de la recherche des aPL au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 n'est donc en l'état actuel des connaissances pas encore formellement établi. Plusieurs études décrivent une prévalence augmentée dans les formes graves, avec un risque augmenté, ou non, de thromboses. Au contraire d'autres études décrivent des titres faibles d'anticorps, sans aucune signification clinique. Cette faible réactivité pourrait correspondre à celle déjà largement décrite au cours de diverses infections. Les différences entre les études pourraient s'expliquer par les techniques (ELISA, chimiluminescence, fluoroenzymologie) utilisées pour rechercher les anticorps, qui ne sont pas toujours clairement citées dans les publications et dont les performances analytiques peuvent être différentes. Les titres des aPL ne sont pas toujours reportés, ne permettant pas de savoir s'ils sont élevés ou non. Aucune étude n'a encore été publiée sur une persistance des aPL 12 semaines après la première positivité. Rien ne permet donc de parler de SAPL au cours de l'infection par le SARS-CoV-2. D'autres études sont nécessaires pour affirmer le caractère pronostique de la recherche des aPL au cours de cette infection. ■

#### DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

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

## RÉFÉRENCES

- (1) Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2, *Nat Microbiol*, 2020; 5(4):536-544
- (2) LI W, MOORE MJ, VASILIEVA N *et al.*, Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus, *Nature*, 2003; 426(6965):450-454
- (3) ZHANG Y, XIAO M, ZHANG S *et al.*, Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19, *N Engl J Med*, 2020; 382(17):e38
- (4) MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, ATSUMI T *et al.*, International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS), *J Thromb Haemost*, 2006; 4(2):295-306
- (5) BERTIN D, BRODOVITCH A, BEZIANE A *et al.*, Anticardiolipin IgG autoantibody level is an independent risk factor for COVID-19 severity, *Arthritis Rheumatol*, 2020; 72(11):1953-1955
- (6) XIAO M, ZHANG Y, ZHANG S *et al.*, Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with COVID-19, *Arthritis Rheumatol*, 2020; 72(12):1998-2004
- (7) PINETON DE CHAMBRUN M, FRERE C, MIYARA M *et al.*, High frequency of antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 patients: a link with hypercoagulability? *J Intern Med*, 2020; 289:422-424
- (8) LE JONCOUR A, FRERE C, MARTIN-TOUTAIN I *et al.*, Antiphospholipid antibodies and thrombotic events in COVID-19 patients hospitalized in medicine ward, *Autoimmun Rev*, 2021; 20(2):102729
- (9) AMEZCUA-GUERRA LM, ROJAS-VELASCO G, BRIANZA-PADILLA M, *et al.*, Presence of antiphospholipid antibodies in COVID-19: case series study, *Ann Rheum Dis*, 2020; doi:10.1136/annrheumdis-2020-218100
- (10) BORGHI MO, BELTAGY A, GARRAFA E *et al.*, Anti-phospholipid antibodies in COVID-19 are different from those detectable in the antiphospholipid syndrome, *Front Immunol*, 2020; 11:584241
- (11) GALEANO-VALLE F, OBLITAS CM, FERREIRO-MAZÓN MM, *et al.*, Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism, *Thromb Res*, 2020; 192:113-115
- (12) GUTIÉRREZ LÓPEZ DE OCÁRIZ X, CASTRO QUISMONDO N, VERA GUERRERO E, RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ M, AYALA DÍAZ R, MARTÍNEZ LÓPEZ J, Thrombosis and antiphospholipid antibodies in patients with SARS-COV-2 infection (COVID-19), *Int J Lab Hematol*, 2020; 42(6):e280-e282
- (13) ZHANG Y, CAO W, JIANG W *et al.*, Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients, *J Thromb Thrombolysis*, 2020; 50(3):580-586
- (14) ZUO Y, ESTES SK, ALI RA *et al.*, Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19, *Sci Transl Med*, 2020; 12(570):eabd3876
- (15) GATTO M, PERRICONE C, TONELLO M *et al.*, Frequency and clinical correlates of antiphospholipid antibodies arising in patients with SARS-CoV-2 infection: findings from a multicentre study on 122 cases, *Clin Exp Rheumatol*, 2020; 38(4):754-759
- (16) PREVITALI G, SEGHEZZI M, MOIOLI V *et al.*, The pathogenesis of thromboembolic disease in covid-19 patients: Could be a catastrophic antiphospholipid syndrome? *Thromb Res*, 2020; 194:192-194
- (17) CRISTIANO A, FORTUNATI V, CHERUBINI F, BERNARDINI S, NUCCETELLI M, Anti-phospholipids antibodies and immune complexes in COVID-19 patients: a putative role in disease course for anti-annexin-V antibodies, *Clin Rheumatol*, 2021; 19:1-7
- (18) ZUNIGA M, GOMES C, CARSONS SE *et al.*, Autoimmunity to the lung protective phospholipid-binding protein annexin A2 predicts mortality among hospitalized COVID-19 patients, *medRxiv*, 2021; doi:10.1101/2020.12.28.20248807
- (19) SANMARCO M, GAYET S, ALESSI MC *et al.*, Antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with an increased odds ratio for thrombosis. A multicenter study with the participation of the European Forum on antiphospholipid antibodies, *Thromb Haemost*, 2007; 97(6):949-954
- (20) PASCOLINI S, VANNINI A, DELEONARDI G *et al.*, COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci*, 2020; doi:10.1111/cts.12908
- (21) FRAPARD T, HUE S, RIAL C, DE PROST N, MEKONTSO DESSAP A, Antiphospholipid antibodies and thrombosis in patients with COVID-19, *Arthritis Rheumatol*, 2020; doi:10.1002/art.41634
- (22) HASAN ALI O, BOMZE D, RISCH L *et al.*, Severe COVID-19 is associated with elevated serum IgA and antiphospholipid IgA-antibodies, *Clin Infect Dis*, 2020; doi:10.1093/cid/ciaa1496
- (23) CHIGHIZOLA CB, PREGNOLATO F, ANDREOLI L *et al.*, Beyond thrombosis: Anti-β2GPI domain 1 antibodies identify late pregnancy morbidity in anti-phospholipid syndrome, *J Autoimmun*, 2018; 90:76-83
- (24) ANDREOLI L, CHIGHIZOLA CB, NALLI C *et al.*, Clinical characterization of antiphospholipid syndrome by detection of IgG antibodies against β2-glycoprotein I domain 1 and domain 4/5: ratio of anti-domain 1 to anti-domain 4/5 as a useful new biomarker for antiphospholipid syndrome, *Arthritis Rheumatol*, 2015; 67(8):2196-2204
- (25) DEVRESE K MJ, LINSKENS EA, BENOIT D, PEPPERSTRAETE H, Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation? *J Thromb Haemost*, 2020; 18(9):2191-2201
- (26) SCHREIBER K, SCIASCIA S, DE GROOT PG *et al.*, Antiphospholipid syndrome, *Nat Rev Dis Primers*, 2018; 4:17103
- (27) SÈNE D, PIETTE JC, CACOUB P, Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections, *Autoimmun Rev*, 2008; 7(4):272-277
- (28) ABDEL-WAHAB N, TALATHI S, LOPEZ-OLIVO MA, SUAREZ-ALMAZOR ME, Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis, *Lupus*, 2018; 27(4):572-583
- (29) TOPLAK N, KVEDER T, TRAMPUS-BAKIJA A, SUBELJ V, CUCNIK S, AVCIN T, Autoimmune response following annual influenza vaccination in 92 apparently healthy adults, *Autoimmun Rev*, 2008; 8(2):134-138
- (30) MARCHANDOT B, SATTLER L, JESEL L *et al.*, COVID-19 related coagulopathy: a distinct entity? *J Clin Med*, 2020; 9(6):1651
- (31) HOLLERBACH A, MÜLLER-CALLEJA N, CANISIUS A, ORNING C, LACKNER KJ, Induction of tissue factor expression by anti-β2-glycoprotein I is mediated by tumor necrosis factor α, *J Thromb Thrombolysis*, 2020; 49(2):228-234
- (32) STERLIN D, MATHIAN A, MIYARA M *et al.*, IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2, *Sci Transl Med*, 2021; 13(577):eabd2223

Nicole FABIEN<sup>1\*</sup>, David GONCALVES<sup>1</sup>

# Les autoanticorps des myosites

## RÉSUMÉ

La classification des myopathies auto-immunes accorde une place très large aux autoanticorps (aAc), notamment ceux spécifiques de ces maladies, regroupés sous le nom de « MSA » pour « Myositis-Specific Antibodies » dont les aAc anti-aminoacyl-ARNt-synthétases, anti-Mi2, anti-MDA5, anti-TIF-1γ, anti-NXP2, anti-SAE et dans les myopathies nécrosantes auto-immunes les aAc anti-SRP et anti-HMGCoAR. Cette revue générale présente l'intérêt diagnostique ou pronostique des différents autoanticorps.

## MOTS-CLÉS

Autoanticorps - Anticorps antinucléaires - Myosites

## Autoantibodies in myositis

## SUMMARY

Different clinical and biological criteria mostly autoantibodies are nowadays useful for the classification of auto-immune myositis. Among these autoantibodies, one specific group, called « Myositis-Specific Antibodies » included anti-aminoacyl-ARNt-synthetase, anti-Mi2, anti-MDA5, anti-TIF-1γ, anti-NXP2, anti-SAE, anti-SRP and anti-HMGCoAR. Here we review the diagnosis and/or prognosis interest of these autoantibodies.

## KEYWORDS

Autoantibodies - Antinuclear antibodies - Myositis

<sup>1</sup> Service d'Immunologie, UF Auto-immunité, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Hospices civils de Lyon, 69495 Pierre-Bénite Cedex

\* Membre du GEAI, Groupe d'Etude de l'Auto-Immunité

Pour correspondance : nicole.fabien@chu-lyon.fr

## I - INTRODUCTION

La classification des myopathies auto-immunes, affections chroniques du muscle squelettique, a évolué ces dernières années avec l'inclusion de nouveaux critères cliniques et biologiques avec une place importante donnée à la présence de différents autoanticorps (aAc).

Parmi ces aAc, deux groupes ont été décrits : d'une part, les aAc spécifiques des myopathies auto-immunes - dont les aAc anti-aminoacyl-ARNt-synthétases, anti-Mi2, anti-MDA5, anti-TIF-1γ, anti-NXP2, anti-SAE dans les dermatomyosites (DM) - et d'autre part, les aAc anti-SRP et anti-HMGCoAR dans les myopathies nécrosantes auto-immunes. D'autres aAc sont décrits mais sont moins spécifiques des myopathies puisqu'ils sont également présents dans d'autres maladies auto-immunes : les aAc anti-PM/Scl, anti-Ku, anti-U1 RNP et anti-SS-A 60.

En plus de leur intérêt diagnostique, les aAc spécifiques des myopathies auto-immunes présentés dans cette revue ont le plus souvent un important intérêt pronostique. Le tableau I résume les principaux aAc d'intérêt.

## II - DIAGNOSTIC CLINIQUE

Les classifications des myopathies inflammatoires idiopathiques d'origine auto-immune proposées par l'European NeuroMuscular Centre, l'ACR (American College of Rheumatology) et l'EULAR (European League Against Rheumatism) ont permis la distinction entre les dermatomyosites (DM)

auto-immunes, les myopathies nécrosantes auto-immunes et les myosites de chevauchement dont les syndromes des anti-synthétases et des myosites à inclusion (1-4).

### 1. LES DERMATOMYOSITES

Les DM sont caractérisées par une atteinte inflammatoire non infectieuse des muscles et de la peau associée à une vasculopathie qui représente l'élément physiopathologique prédominant. Les signes cutanés caractéristiques sont des papules de Gottron, le rash héliotrope et le signe de la manucure. L'atteinte musculaire - non systématique (DM amyopathique) - se présente comme un déficit moteur d'installation progressive, proximal, bilatéral et symétrique associé ou non à des myalgies. L'électromyogramme (EMG) et l'IRM musculaire permettent d'évaluer respectivement l'existence d'un syndrome myogène et l'activité de la maladie. Les créatines phosphokinases (CPK) sont très souvent augmentées. Le diagnostic histologique est également très important avec la recherche d'anomalies telles que : un dépôt de complément dans les capillaires musculaires, une atrophie périfasciculaire, un infiltrat inflammatoire péri-vasculaire riche en lymphocytes B, en macrophages et en cellules dendritiques plasmacytoïdes.

### 2. LES MYOPATHIES NÉCROSANTES AUTO-IMMUNES

Les myopathies nécrosantes auto-immunes sont quant à elles caractérisées par l'absence d'infiltrat de cellules inflammatoires malgré une rhabdomyolyse importante, et par l'absence de manifestation extramusculaire.

### 3. LES MYOSITES DE CHEVAUCHEMENT

Les myosites de chevauchement sont caractérisées par une myosite associée à au moins une manifestation de chevauchement clinique et/ou d'aAc. Les manifestations extramusculaires associées comprenant pneumopathie interstitielle diffuse (PID), arthralgie, syndrome de Raynaud, mains de mécaniciens, et fièvre définissent le « syndrome des anti-synthétases ».

### 4. LES MYOSITES À INCLUSIONS

La myosite à inclusions (IBM) est un trouble inflammatoire dégénératif des muscles squelettiques lentement progressif, caractérisé par une faiblesse des muscles spécifiques, d'apparition tardive et par des signes histopathologiques caractéristiques.

## III - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

La prévalence des aAc décrits et leur spécificité varient selon les études et les techniques utilisées pour leur identification. Ils sont dépistés, pour une majorité d'entre eux, par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp2, puis identifiés grâce à d'autres techniques de dosage. En général, un seul type d'aAc est présent avec de rares cas d'association. Malgré l'intérêt diagnostique de ces aAc un résultat négatif n'exclue pas le diagnostic de myosite notamment en raison de leur faible prévalence. Les aAc sont le plus souvent liés à des phénotypes distincts et à une association avec différents signes cliniques : atteintes cutanées, pulmonaires, cancers (5-6).

### 1. AUTOANTICORPS

#### ANTI-AMINOACYL-ARNt-SYNTHÉTASES

Les cibles antigéniques de ces aAc correspondent à différents aminoacyl-ARNt-synthétases, enzymes qui permettent la liaison de chaque acide aminé à son ARNt lors de la synthèse protidique. La présence de ces aAc en IFI sur cellules HEp2 est révélée par un aspect cytoplasmique à grains fins pour les aAc anti-Jo1, OJ, EJ avec des dots nucléaires pour ces derniers et cytoplasmiques diffus plus ou moins homogènes pour les aAc anti-PL7 et anti-PL12. A noter que les aAc anti-Jo1 ne sont pas toujours bien visualisés en IFI sur certaines cellules HEp2, ainsi l'identification par une autre technique est indispensable : immunoenzymatique de type ELISA, dot, multiplexage, luminescence. L'écueil de ces techniques peut être une spécificité variable en raison de faux positifs dits « analytiques ». Parallèlement, il existe des « faux négatifs » comme pour les aAc anti-EJ et anti-OJ avec ces différentes techniques en comparaison des techniques de radio-immunoprécipitation qui ont permis leur découverte.

Les aAc anti-Jo-1 sont les plus fréquents des 11 aAc anti-aminoacyl-ARNt-synthétases décrits avec une prévalence de 20 %, et sont associés à différents signes cliniques : arthralgie, PID, fièvre, syndrome de Raynaud et mains de mécaniciens (7-8).

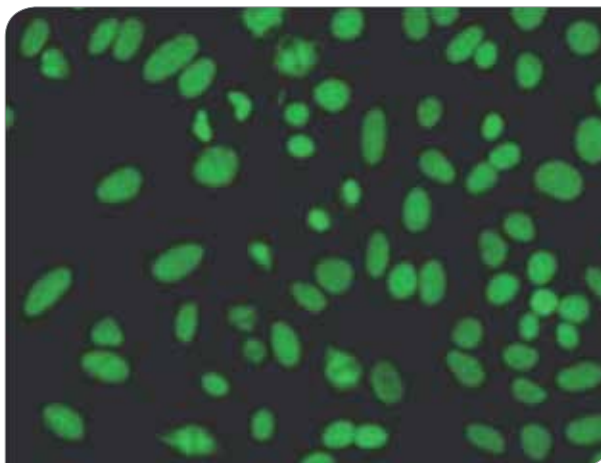
**Figure 1**

**Détection des anticorps des myosites par immunofluorescence indirecte sur cellules HEp2**

Exemples : 1a : anti-Mi2 ; 1b : MDA5 ; 1c : SRP

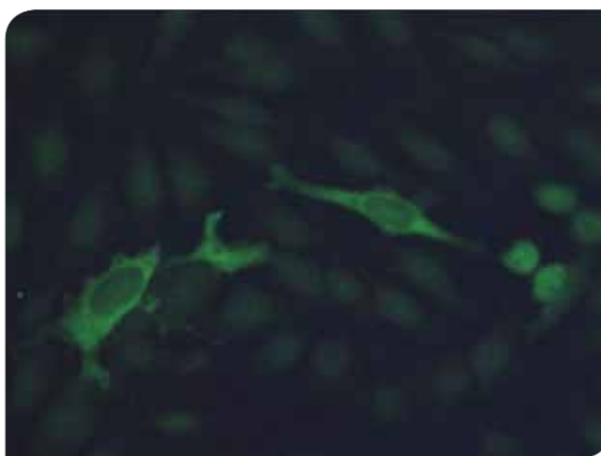
#### 1a : Fluorescence de type anti-Mi-2

Fluorescence nucléaire dense et très finement mouchetée, aspect positif diffus des cellules en mitose



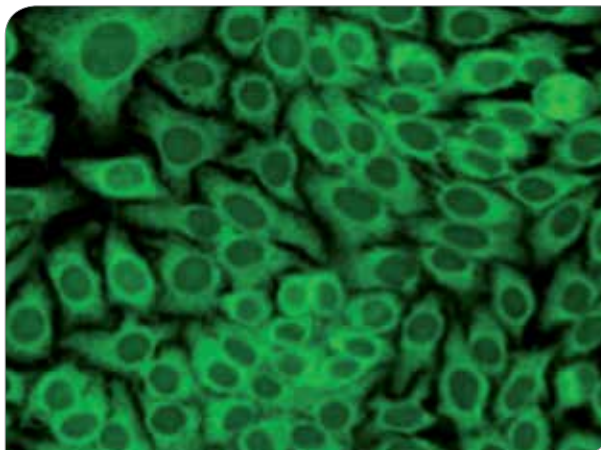
#### 1b : Fluorescence de type anti-MDA5

Fluorescence cytoplasmique finement granuleuse dans certaines cellules



#### 1c : Fluorescence de type anti-SRP

Fluorescence cytoplasmique diffuse, intense et finement granuleuse



Tous les autres aAc réunis ne sont présents que dans moins de 5 à 10 % des myosites. Les Ac anti-PL7 et anti-PL12 sont les aAc les plus fréquents après les aAc anti-Jo1 et sont souvent associés à de la fièvre et à des manifestations pulmonaires de type PID parfois sans signe de myosite (7-8).

Les aAc anti-OJ et EJ, très rares, sont détectés le plus souvent chez des patients atteints de myosites avec PID. Les aAc anti-HA, KS, Zo sont également très rares et ont été plutôt détectés chez des patients atteints de myosite mais également dans des PID isolées sans signes de myosite.

## 2. AUTOANTICORPS ANTI-MI-2

L'antigène est une ATPase ADN-dépendante, stimulée par le nucléosome. L'aspect en IFI est nucléaire dense très finement moucheté avec un aspect positif diffus des cellules en mitose (*Figure 1a*). Décrits dans 5 à 10 % des DM avec une atteinte cutanée caractéristique dont des érythèmes des zones photoexposées, des érythèmes des paupières et des papules de Gottron, l'atteinte musculaire est sévère sans atteinte extra-musculaire, et quelques cas de cancers ont été décrits. Ces aAc sont considérés comme très spécifiques des DM (96-100 %) (6).

## 3. AUTOANTICORPS ANTI-MDA5/CADM-140

Ces aAc, découverts chez des patients atteints de DM amyopathiques ou « *Clinically Amyopathic Dermatomyositis* » (C-ADM), reconnaissent une protéine de 140 kDa, cytoplasmique ubiquitaire codée par le gène associé à la différenciation du mélanome ou « *Melanoma Differentiation-Associated gene-5* » (MDA5). Cette protéine appartient à la famille des récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires spécifiques des pathogènes intracellulaires qui sont impliquées dans l'induction de la synthèse d'interféron de type I et des cytokines pro-inflammatoires en réponse à une infection virale, *via* la reconnaissance des ARN et ADN viraux.

L'aspect des aAc anti-MDA5 en IFI est typique, cytoplasmique finement granuleux et dans certaines cellules uniquement en petits amas (*Figure 1b*). L'identification par une autre technique est indispensable : dot, Addressable Laser Bead ImmunoAssay (ALBIA), ELISA.

Les aAc anti-MDA5 ont été décrits chez des patients adultes et des enfants atteints de DM classique (13-35 %) caractérisée par des lésions cutanées nécrosantes et également dans des DM amyopathiques ou hypomyopathiques avec peu de signes musculaires (53-73 %).

Les aAc anti-MDA5 sont considérés comme des marqueurs de pronostic sévère car ils sont associés à des manifestations pulmonaires de type PID, rapidement progressives et réfractaires dans 50 % voire 80 % des cas (9-13).

## 4. AUTOANTICORPS ANTI-TIF1- $\gamma$

Les antigènes cibles de ces aAc sont des protéines de la famille des facteurs de transcription intermédiaire 1 (*Transcriptional Intermediary Factor 1* ou TIF1). Plusieurs sous-types existent dont les plus importants sont les TIF1- $\gamma$  (ou TRIM 33) de 155 kDa. Ces protéines nucléaires sont impliquées dans la régulation de la transcription, la prolifération cellulaire, le maintien de l'homéostasie tissulaire, l'apoptose et la carcinogénèse.

Leur aspect en IFI est typique, nucléaire finement moucheté, d'aspect « sablé ». L'identification par une autre technique, dot ou ALBIA, est indispensable.

Les aAc anti-TIF1- $\gamma$  ont été détectés chez 11 à 21 % des patients atteints de DM (14). Les lésions cutanées sont caractéristiques et sévères et, à l'inverse, la fréquence des PID et l'atteinte musculaire sont plus faibles chez ces patients que chez ceux présentant des aAc anti-MDA5.

Ce sont des marqueurs biologiques de pronostic sévère. En effet, l'existence fréquente d'un cancer (pulmonaire, digestif, ovarien ou mammaire) antérieur, concomitant voire ultérieur à la découverte de ces aAc doit inciter à rechercher un cancer chez tout adulte présentant ces aAc (spécificité 89 %, sensibilité 70 % et valeur prédictive négative 93 %) (14-17).

## 5. AUTOANTICORPS ANTI-P140/MJ (NXP2)

La cible de ces aAc est une protéine associée à la matrice nucléaire, impliquée dans la régulation de la transcription (activité de répresseur), le métabolisme des ARN et le maintien de la structure nucléaire. C'est également un substrat des enzymes de la famille des protéines SUMO (*Small Ubiquitin-like MOdifier*) qui régissent les mécanismes de sumoylation correspondant à la liaison des protéines SUMO à un résidu lysyl présent dans diverses cibles protéiques. Leur aspect en IFI est parfois de type nucléaire dots et l'identification est réalisée par une technique de dot.

Ces aAc ont été décrits chez 25 % des patients atteints de DM juvénile avec des signes cutanés classiques de DM mais aussi un phénotype clinique distinct avec une prévalence plus élevée de calcinose, de contracture et une atrophie musculaire importante qui peut atteindre les muscles respiratoires. Ils sont considérés comme un marqueur de mauvais pronostic. Les aAc sont aussi rapportés au cours des DM de l'adulte avec un risque de cancer associé (18-21).

## 6. AUTOANTICORPS ANTI-SAE

Les aAc anti-SAE reconnaissent des protéines de 40 et 90 kDa correspondant aux deux hétérodimères SAE1 et SAE2 d'un groupe d'enzymes appelés « *SUMO-activating enzymes* », responsables des mécanismes de sumoylation. Leur aspect en IFI



est nucléaire finement mouchetée d'aspect « sablé » et l'identification est réalisée par une technique de dot.

Les aAc anti-SAE sont observés chez 10 % des patients atteints de DM le plus souvent amyopathique et différentes atteintes systémiques incluant perte de poids et dysphagie mais de rares atteintes pulmonaires (22).

## 7. AUTOANTICORPS ANTI-SIGNAL RECOGNITION PARTICLE (SRP)

L'antigène cible présent dans un complexe protéique SRP (*signal recognition particle*) est constitué par un petit ARN 7S et par 6 protéines (SRP 9, 14, 19, 54, 68 et 72). Ce complexe régule la translocation et permet le passage des protéines synthétisées par le ribosome vers le système réticuloendoplasmique durant la synthèse protéique. La cible majoritaire des aAc est la protéine SRP 54. L'aspect des aAc en IFI est typique sur cellules HEP2 avec une fluorescence cytoplasmique diffuse, intense et finement granuleuse (*Figure 1c*), sur le foie avec le cytoplasme des hépatocytes recouvert de grosses inclusions irrégulières et sur l'estomac avec le cytoplasme marqué de façon homogène des cellules principales. L'identification est réalisée généralement par une technique de dot.

Les taux de CPK sont pratiquement toujours élevés chez ces patients et le taux d'aAc est corrélé avec le taux de CPK. Histologiquement, la majorité des patients présente des signes de myopathie nécrosante active avec peu ou pas d'inflammation. Les aAc anti-SRP ont été décrits chez 13 à 54 % des patients atteints de myopathie nécrosante auto-immune avec une atteinte musculaire d'installation rapide caractérisée par une faiblesse musculaire, à prédominance proximale, atteignant les membres supérieurs et inférieurs. Les autres traits cliniques de cette myopathie, notamment les atteintes cardiaques, pulmonaires, oesophagiennes et cutanées diffèrent en fonction des cohortes étudiées ; la présence de ces aAc est toutefois toujours caractérisée par la rareté des manifestations extra-musculaires i.e atteintes pulmonaire (15 %), articulaire (22 %) ou un phénomène de Raynaud (24 %) (23-27).

## 8. AUTOANTICORPS

### ANTI-HMG-COENZYME A RÉDUCTASE

Plusieurs études ont rapporté une induction par l'exposition aux statines de symptômes musculaires évoluant parfois vers une myopathie nécrosante avec signes de régénération des fibres musculaires, sans infiltration lymphocytaire. Chez certains de ces patients, des aAc anti-3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMGCR), enzyme clef de la synthèse du cholestérol inhibée par les statines ont été découverts. Depuis, ces aAc ont été également décrits chez des patients non traités par des statines. Leur aspect en IFI sur

cellules HEP2 peut être cytoplasmique finement granuleux dans certaines cellules mais, en général, cet aspect est très difficile à observer. Par contre sur triple substrat, la fluorescence est typique au niveau du cytoplasme de certains hépatocytes et ce, dans la majorité des cas. L'identification peut être réalisée par des techniques ELISA, de chimioluminescence et de dot avec une très bonne concordance entre les tests. Les taux de CPK sont toujours élevés chez ces patients.

Les patients présentent le plus souvent une faiblesse musculaire symétrique et proximale dans plus de 90 % des cas, sévère, aiguë ou chronique, des myalgies fréquentes, des dysphagies. De nombreux cas de cancers associés ont été décrits chez l'adulte sans spécificité particulière pour un organe (sein, rein, mélanome, poumon) (13, 24, 27-29).

## 9. ANTICORPS

### ANTI-5'NUCLEOTIDASE 1A (CN1A)

La protéine cible de 43-44 kDa est une 5' nucléotidase, enzyme cytosolique abondante dans les cellules musculaires squelettiques. Ces aAc ne sont pas détectés sur cellules HEP2 mais sur des coupes de muscles striés cardiaques de rat avec un marquage des vacuoles dans le cytoplasme des myocytes ; néanmoins ces aAc sont généralement identifiés d'emblée en ELISA ou en dot.

Les signes histopathologiques caractéristiques font de la biopsie musculaire un élément clef du diagnostic avec des infiltrats inflammatoires endomysiaux, constitués de lymphocytes T CD8+ et de macrophages, caractéristiques des myosites. Dans le cytoplasme des myocytes des fibres musculaires normales ou atrophiques sont observées des vacuoles bordées contenant des dépôts amyloïdes.

La prévalence des aAc anti-cN1A dans les cohortes de myosite à inclusion dépend des populations étudiées et des techniques de détection et varie ainsi de 34 à 80 % avec une moyenne à 70 %. Leur spécificité n'est pas de 100 % car ces aAc ont été décrits notamment dans le syndrome de Gougerot-Sjögren et le lupus systémique, mais les signes cliniques de ces dernières pathologies sont différents des myosites à inclusion (30-32), ainsi leur recherche peut s'avérer très utile comme élément de diagnostic complémentaire.

## IV - CONCLUSION

Malgré leur faible prévalence, les différents aAc détectés au cours des myopathies avec composante immunologique ont contribué à établir une meilleure classification de ces maladies. Les performances des différentes techniques de détection de ces aAc doivent être connues afin d'évaluer au mieux l'intérêt de leur recherche en routine en tant que marqueurs diagnostiques ou pronostiques des myopathies auto-immunes. ■

**Tableau**  
Résumé des principaux aAc d'intérêt

Anticorps anti-	Aspect en IFI sur cellules HEp2	Technique d'identification en routine	Maladies	Pronostic	Signes Particuliers
JO-1	Cytoplasmique à grains fins en amas, parfois négatifs en fonction des fabricants	Dot, ELISA, EliA, Luminescence, multiplexage	SAS	Sévère	
OJ	Cytoplasmique à grains fins	Dot	SAS	?	
EJ	Cytoplasmique à grains fins et dots nucléaires	Dot	SAS	?	
PL7-12	Cytoplasmique diffus plus ou moins homogène	Dot	SAS	?	
HA, KS, Zo	Cytoplasmique à grains fins (théorie car très rare)	Dot	SAS	?	
Mi2	Nucléaire dense très finement moucheté et positif diffus des cellules en mitose	Dot	DM	Peu sévère	
MDA5	Cytoplasmique (quelques cellules), finement granuleuse	Dot, ELISA, ALBIA	DM	Sévère	PID et ulcérations cutanées
TIF1	Nucléaire finement mouchetée « sablée »	Dot, ALBIA	DM	Sévère	Cancers
NXP2	Nucléaire dot	Dot	DM	Sévère	Cancers (adulte), calcinose
SAE 1 et 2	Nucléaire finement mouchetée « sablée »	Dot	DM	Sévère	
PM/Scl	Moucheté et nucléolaire homogène	Dot, ELISA, EliA,	MS	Peu sévère	
SRP	Cytoplasmique finement granulaire	Dot	MNAI	Sévère	
HMGCR	Cytoplasmique (quelques cellules), Très faible souvent négatif	Dot, ELISA, Luminescence	MNAI	Sévère	Cancers
CN1a	Négatif	Dot, ELISA	MI		

**Légendes:** DM: dermatomyosite, IFI: immunofluorescence indirecte, MI : myosite à inclusion, MNAI: myopathie nécrosante auto-immune, MS: chevauchement myosite/sclérodémie, PID: pneumopathie interstitielle diffuse, SAS: syndrome des anti-synthétases

## DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

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

## RÉFÉRENCES

- (1) BENVENISTE O, DUBOURG O, HERSON S, Nouvelles classifications et physiopathologies des myopathies inflammatoires, *Rev Med Interne*, 2007; 28:603-12
- (2) SIBILIA J, CHATELUS E, MEYER A *et al.*, Comment faire le diagnostic et mieux comprendre les myopathies inflammatoires ? L'utilité des auto-anticorps, *Presse Med*, 2010; 39:1010-25
- (3) Haute Autorité de santé, PNDS dermatomyosite de l'enfant et de l'adulte, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-09/pnds\\_-\\_dermatomyosite\\_de\\_l'enfant\\_et\\_de\\_l'adulte.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-09/pnds_-_dermatomyosite_de_l'enfant_et_de_l'adulte.pdf)
- (4) LUNDBERG IE, TJARNLUND A, BOTTAI M *et al.*, 2017 European league against rheumatism/American college of rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups, *Arthritis Rheum*, 2017; 69:2271-82
- (5) ALLENBACH Y, BENVENISTE O, Autoantibody profile in myositis, *Rev Med Interne*, 2014; 35:437-43
- (6) SATOH M, TANAKA S, CERIBELLI A *et al.*, A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy, *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017; 52:1-19
- (7) HERVIER B, BENVENISTE O, [Clinical phenotypes and prognosis of antisynthetase syndrome], *Rev Med Interne*, 2013; 35:453-60
- (8) LEGA JC, FABIEN N, REYNAUD Q *et al.*, The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: A meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome, *Autoimmun Rev*, 2014; 13:883-91
- (9) ALLENBACH Y, UZUNHAN Y, TOQUET S *et al.*, French Myositis Network Different phenotypes in dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody: Study of 121 cases, *Neurology*, 2020; 95:e70-e78
- (10) SATO S, KUWANA M, FUJITA T *et al.*, Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease, *Mod Rheumatol*, 2013; 23:496-502
- (11) GERFAUD-VALENTIN M, AHMAD K, PIEGAY F *et al.*, Interstitial lung disease-associated with amyopathic dermatomyositis and anti-MDA5 autoantibodies, *Rev Mal Respir*, 2014; 31:849-53
- (12) TANSLEY SL, BETTERIDGE ZE, GUNAWARDENA H *et al.*, Anti-MDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: a prospective cohort study, *Arthritis Res Ther*, 2014; 16:R138
- (13) MELKI I, DEVILLIERS H, GITIAUX C *et al.*, Anti-MDA5 juvenile idiopathic inflammatory myopathy: a specific subgroup defined by differentially enhanced interferon- $\alpha$  signalling, *Rheum*, 2020; 59:1927-1937
- (14) SATOH M, TANAKA S, CERIBELLI A *et al.*, A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy, *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017; 52:1-19
- (15) FUJIMOTO M, HAMAGUCHI Y, KAJI K *et al.*, Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins, *Arthritis Rheum*, 2012; 64:513-22
- (16) AUSSY A, FRÉRET M, GALLAY L *et al.*, OncoMyositis Study Group. The IgG2 Isotype of Anti-Transcription Intermediary Factor 1 $\gamma$  Autoantibodies Is a Biomarker of Cancer and Mortality in Adult Dermatomyositis, *Arthritis Rheumatol*, 2019; 71:1360-1370
- (17) GUPTA L, NAVEEN R, GAUR P *et al.*, Myositis-specific and myositis-associated autoantibodies in a large Indian cohort of inflammatory myositis, *Semin Arthritis Rheum*, 2020; 51:113-120
- (18) FIOENTINO DF, CHUNG LS, CHRISTOPHER-STINE L *et al.*, Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1 $\gamma$ , *Arthritis Rheum*, 2013; 65:2954-62
- (19) VALENZUELA A, CHUNG L, CASCIOLA-ROSEN L *et al.*, Identification of clinical features and autoantibodies associated with calcinosis in dermatomyositis, *JAMA Dermatol*, 2014; 150:724-9
- (20) GOSSEZ M, LEVESQUE M, KHOUATRA C *et al.*, Interstitial lung disease in an adult patient with dermatomyositis and anti-NXP2 autoantibody, *Eur Respir Rev*, 2015; 24:370-2
- (21) ICHIMURA Y, MATSUSHITA T, HAMAGUCHI Y *et al.*, Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy, *Ann Rheum Dis*, 2012; 71:710-3
- (22) TARRICONE E, GHIRARDELLO A, RAMPUDDA M *et al.*, Anti-SAE antibodies in autoimmune myositis: identification by unlabelled protein immunoprecipitation in an Italian patient cohort, *J Immunol Methods*, 2012; 31:128-34
- (23) MAMMEN AL, Necrotizing myopathies: beyond statins, *Curr Opin Rheumatol*, 2014; 26:679-83
- (24) ALLENBACH Y, BENVENISTE O *et al.*, Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis, *Nat Rev Rheumatol*, 2020; 16:689-701
- (25) BENVENISTE O, DROUOT L, JOUEN F *et al.*, Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy, *Arthritis Rheum*, 2011; 63:1961-71
- (26) PICARD C, VINCENT T, LEGA JC *et al.*, Heterogeneous clinical spectrum of anti-SRP myositis and importance of the methods of detection of anti-SRP autoantibodies: a multicentric study, *Immunol Res*, 2016; 64:677-86
- (27) BENVENISTE O, DROUOT L, JOUEN F *et al.*, Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy, *Arthritis Rheum*, 2011; 63:1961-71
- (28) ALLENBACH Y, DROUOT L, RIGOLET A *et al.*, Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin, *Medicine*, 2014; 93:150-7
- (29) MUSSET L, MIYARA M, BENVENISTE O *et al.*, Analysis of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase using different technologies, *J Immunol Res*, 2014; 2014:405956
- (30) BENVENISTE O, La myosite à inclusions, *Rev Med Interne*, 2014; 35:472-79
- (31) LILLEKER JB, RIETVELD A, PYE SR *et al.*, Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibody profile and clinical characteristics in inclusion body myositis, *Ann Rheum Dis*, 2017; 76:862-68
- (32) FER F, ALLENBACH Y, BENVENISTE O, Myositis: From classification to diagnosis, *Rev Med Interne*, 2020; 25:30774-8

Nicole FABIEN<sup>1\*</sup>, David GONCALVES<sup>1</sup>

# Les autoanticorps des sclérodermies

## RÉSUMÉ

Les sclérodermies systémiques cutanées (ScS) sont caractérisées par un processus fibrosant évolutif et par des lésions vasculaires des capillaires et des artéoles essentiellement. Ces lésions peuvent toucher le système viscéral, d'où toute la gravité de ces maladies auto-immunes. Des critères cliniques et biologiques avec la présence d'autoanticorps font partie des critères de classification des ScS. Cette revue générale présente l'intérêt diagnostique ou pronostique des différents autoanticorps.

## MOTS-CLÉS

Autoanticorps - Anticorps antinucléaires - Sclérodermie

## Autoantibodies in systemic scleroderma

## SUMMARY

Systemic sclerosis are characterized by a fibrosis and a microvascular injury. These vascular lesions can affect internal organs causing severe internal damage. Different clinical and biological criteria mostly autoantibodies are nowadays useful for the classification of these diseases.

Here we review the diagnosis and/or prognosis of these autoantibodies.

## KEYWORDS

Autoantibodies - Antinuclear antibodies - Systemic scleroderma

<sup>1</sup> Service d'Immunologie, UF Auto-immunité, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Hospices civils de Lyon, 69495 Pierre-Bénite Cedex

\* Membre du GEAI, Groupe d'Etude de l'Auto-Immunité

Pour correspondance : nicole.fabien@chu-lyon.fr

## I - INTRODUCTION

Les sclérodermies systémiques cutanées (ScS) sont caractérisées par une atteinte cutanée sclérosante progressive et par l'existence de lésions viscérales qui en font toute la gravité. Des critères cliniques et biologiques avec la présence d'autoanticorps (aAc) font partie des critères de classification de ces maladies établis en 2013 par l'ACR (*American College of Rheumatology*) et l'EULAR (*European League Against Rheumatism*).

La grande majorité des patients atteints de ScS présentent des aAc antinucléaires (ANA) dont les principaux sont les aAc anti-centromères, les aAc anti-Scl-70, les aAc anti-ARN polymérase III et les aAc anti-fibrillarine. Au-delà de leur intérêt diagnostique, ces aAc ont le plus souvent un intérêt pronostique associé.

Le Tableau I résume les principaux aAc d'intérêt.

## II - DIAGNOSTIC CLINIQUE

Les ScS touchent en France 6000 à 9000 personnes entre 45 et 64 ans avec une nette prédominance féminine. Les manifestations cliniques sont essentiellement cutanées et/ou viscérales associées à une dystrophie des petits vaisseaux ou microangiopathie et deux grands types de ScS sont définis : limitées et systémiques (1-2).

L'atteinte cutanée mesurée par le score de Rodnan est caractérisée par un épaississement de la peau parfois précédé d'une phase oedémateuse (gonflement des doigts et des mains) avec au niveau du visage deux signes caractéristiques : une

disparition des rides du front et une diminution de l'ouverture de la bouche.

Le phénomène de Raynaud, trouble vasomoteur des extrémités est fréquent ; il est déclenché par une exposition au froid ou à une variation de température et se manifeste par un changement de couleur des extrémités ; il est souvent associé à des cicatrices pulpaire ou à des ulcérations digitales. L'atteinte viscérale peut toucher le poumon - avec une pneumopathie interstitielle diffuse (PID), et/ou une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) -, le rein - avec la crise rénale sclérodermique (hypertension artérielle sévère et insuffisance rénale aiguë) -, le cœur (péricardite) et l'appareil digestif (reflux gastro-oesophagien et hémorragies digestives).

## III - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

La prévalence des aAc décrits dans les ScS et leur spécificité varient selon les études et les techniques utilisées pour leur identification. Ils sont dépistés, pour une majorité d'entre eux, par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp2, puis identifiés grâce à d'autres techniques de dosage. En général un seul type d'aAc est présent avec de rares cas d'association (3). Malgré l'intérêt diagnostique de ces aAc un résultat négatif n'exclue pas le diagnostic de sclérodermie : en effet la sensibilité des dosages n'est pas de 100 % et il peut aussi s'agir d'autres phénotypes cliniques non auto-immuns (4).

Les différents aAc sont le plus souvent liés à des phénotypes distincts, ainsi les aAc anti-Scl-70, anti-ARN Polymérase III et anti-fibrillarine/ U3 RNP sont associés aux formes diffuses alors que les aAc

anti-centromères et anti-Th/To sont le plus souvent associés aux formes limitées.

Les différents aAc présentent aussi des corrélations avec les signes cliniques : atteintes viscérales, HTAP, crise rénale sclérodermique (3,5).

D'autres aAc comme les anti-U1 RNP, les anti-Ku, et les anti-PM-Scl peuvent être détectés chez des patients avec ScS qui présentent également d'autres maladies auto-immunes systémiques nommées ainsi syndromes de chevauchement.

## 1. AUTOANTICORPS ANTI-SCL-70

Les aAc anti-Scl-70 font partie des aAc anti-ENA (*extractible nuclear antigen*) et ont été nommés ainsi après leur découverte chez des patients atteints de ScS. L'antigène cible est l'ADN topoisomérase I qui a un poids moléculaire (PM) de 100 kDa sous sa forme native avec un produit de dégradation de 70 kDa. La topoisomérase I est une protéine associée à la matrice nucléaire dans le nucléoplasme et elle est présente également dans le nucléole et dans les régions d'organisation du nucléole (NOR).

La présence de ces aAc en IFI sur cellules HEp2 est révélée par un aspect homogène dit « dépoli » de l'ensemble du noyau mais cet aspect peut parfois être différent selon la source commerciale des cellules (*Figure 1a*). Un marquage du nucléole peut être observé lorsque des aAc anti-nucléolaires sont associés. Le titre des aAc ne semble pas évoluer au cours de la maladie ainsi le suivi du titre de ces aAc n'a en théorie aucun intérêt dans le suivi de la maladie.

L'identification par une autre technique est indispensable : immunoenzymatique de type ELISA, dot, multiplexage, luminescence. L'écueil de ces techniques peut être une spécificité variable en raison de faux positifs dits « analytiques ». Il convient de bien corrélérer l'aspect typique en IFI et la technique d'identification. La prévalence varie de 26 % à 76 % en fonction des populations étudiées et dans notre expérience elle est plus proche de 50 %. Depuis leur découverte l'ensemble des études portant sur les aAc anti-Scl-70 font consensus concernant leur spécificité aux formes diffuses des sclérodermies, bien qu'ils aient été observés dans quelques cas de formes limitées, et concernant leur association à un pronostic plus sévère (5). Ces aAc ont une valeur prédictive avec apparition sérique dans les phénomènes de Raynaud avant que la ScS ne se développe. L'association avec certains cancers a été évoquée. En résumé, ces aAc sont associés à une maladie systémique le plus souvent sévère et sont donc de mauvais pronostic.

## 2. AUTOANTICORPS

### ANTI-PROTÉINES CENTROMÉRIQUES

Les protéines centromériques sont présentes sur le kinétochore qui correspond à la région centrale des chromosomes, site d'attachement des microtubules pour les cellules en division. Les antigènes cibles des aAc observés dans les sclérodermies correspondent aux centromères « B » CENP-B de 80 kDa dans la

majorité des cas. L'intérêt des aAc anti-CENP-A reste à définir. La technique d'IFI sur cellules HEp2 suffit à les dépister et à les caractériser car leur aspect est très évocateur avec une fluorescence de 30 à 40 grains réguliers sur les noyaux de toutes les cellules à l'interphase ou en phase mitotique avec alignement des grains le long du fuseau de mitose ou plaque équatoriale (*Figure 1b*). Les aAc anti-centromères ont été décrits dans les ScS limitées et rarement dans les ScS diffuses ; ils sont ainsi considérés comme des marqueurs de meilleur pronostic par rapport aux aAc anti-Scl-70 (5). Le suivi du titre de ces aAc n'a aucun intérêt connu dans le suivi de la maladie. Certaines études ont décrit des aAc anti-centromères chez des patients avec syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde (PR) ou lupus systémique (LS). Ces aAc sont fréquemment retrouvés en association avec des aAc anti-mitochondries de type M2 (E2 PDH) et ce, dans environ 20 % des cholangites biliaires primitives.

## 3. AUTOANTICORPS

### ANTI-ARN POLYMÉRASES III (ARA III)

Les autoanticorps anti-ARN polymérases III (ARA III) sont les troisièmes aAc à être pris en compte dans les critères de classification. Leur dépistage en IFI n'est pas possible malgré la présence de l'antigène cible au niveau du nucléoplasme, car l'aspect en IFI n'est pas typique, voire est négatif. L'épitope immunodominant appelé RPC155 est utilisé comme antigène source par les différentes techniques d'identification : immunoenzymatiques ELISA, EliA, immunodot. Les performances des techniques semblent cependant différentes : l'ELISA a la sensibilité la plus élevée mais la spécificité la plus faible notamment à des taux faibles, l'EliA a la spécificité la plus élevée mais la sensibilité la plus faible, les performances de l'immunodot sont intermédiaires mais différents entre les deux dots commercialisés (données résumées grâce à une étude multicentrique du GEAI sur ces aAc). Un des deux dots ajoute un autre antigène qui est le RPC 11 : l'intérêt de la positivité isolée des aAc anti-RPC11 reste à définir sur de plus grandes cohortes de patients atteints de ScS.

En France, la prévalence des ARA III varie ainsi selon les techniques utilisées avec un chiffre avancé compris entre 6 et 9 % sur une cohorte de 133 ScS (6). Les ARA III sont détectés principalement dans les formes diffuses de ScS généralement marquées par une atteinte cutanée sévère et rapidement progressive (6). Ces aAc semblent aussi être un facteur de risque majeur de survenue de crise rénale sclérodermique, d'atteintes cardiaques et de cancers (6-8).

## 4. AUTOANTICORPS

### ANTI-FIBRILLARINE/U3-RNP

Ces aAc sont bien dépistés en IFI de par leur aspect nucléolaire typique car la protéine cible

est localisée dans le composant fibrillaire dense du nucléole (*Figure 1c*) ; ils sont ensuite identifiés par des techniques de type immunodot ou de type ELISA utilisant des antigènes recombinants ou par une technique d'immunotransfert/Westernblot utilisant des noyaux purifiés comme source antigénique. Il est inutile de rechercher des aAc anti-fibrillarine par ces techniques si l'aspect en IFI n'est pas compatible.

Les aAc anti-fibrillarine /U3-RNP sont décrits avec une prévalence comprise entre 4 et 12 % (9-10). La qualité des techniques de détection revêt toute son importance dans les prévalences rapportées dans

la littérature en fonction des techniques utilisées. En effet certains dots ne sont pas assez sensibles en raison de la difficulté d'obtenir un bon antigène.

Associés le plus souvent à des manifestations cutanées sévères, à des signes de myosite et à des arthralgies, ils sont considérés comme étant des marqueurs de mauvais pronostic sans toutefois toucher la survie des patients. Considérés comme très spécifiques des ScS, ils ont été cependant rapportés dans d'autres maladies auto-immunes voire non auto-immunes et cette notion mériterait une étude sur une plus large cohorte de patients.

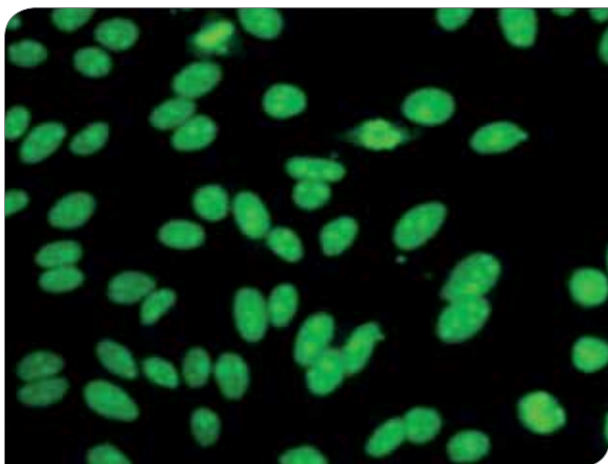
### Figure 1

#### Détection des anticorps des sclérodémies par immunofluorescence indirecte sur cellules HEp2

Exemples : 1a : anti-Scl-70 ; 1b : anti-centromères ; 1c : anti-fibrillarine ; 1d : anti-PM-Scl

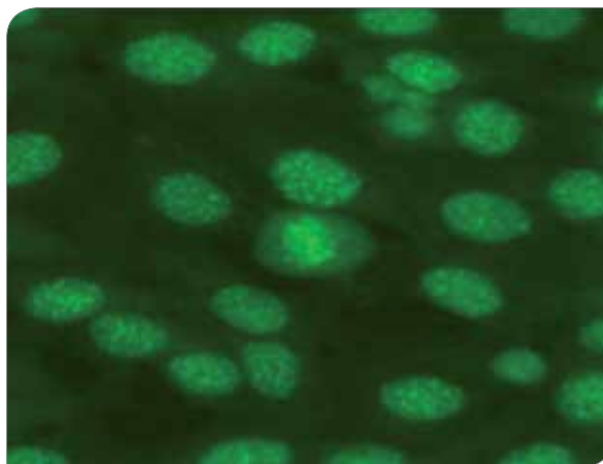
#### 1a : Fluorescence de type anti-Scl-70

Aspect homogène dit « dépoli » de l'ensemble du noyau  
Un marquage du nucléole peut être observé



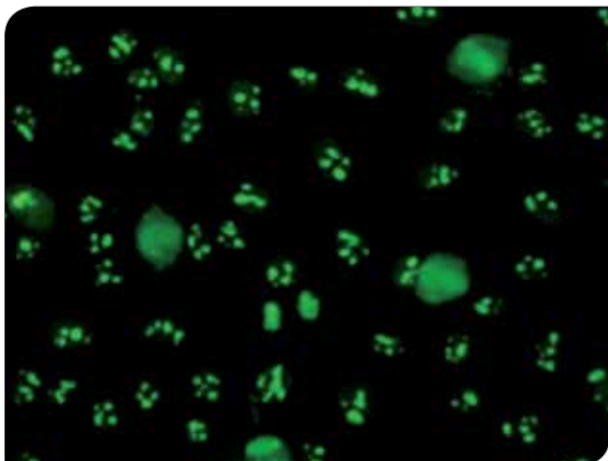
#### 1b : Fluorescence de type anti-centromères

30 à 40 grains réguliers sur les noyaux de toutes les cellules à l'interphase ou en phase mitotique avec alignement des grains le long du fuseau de mitose ou plaque équatoriale



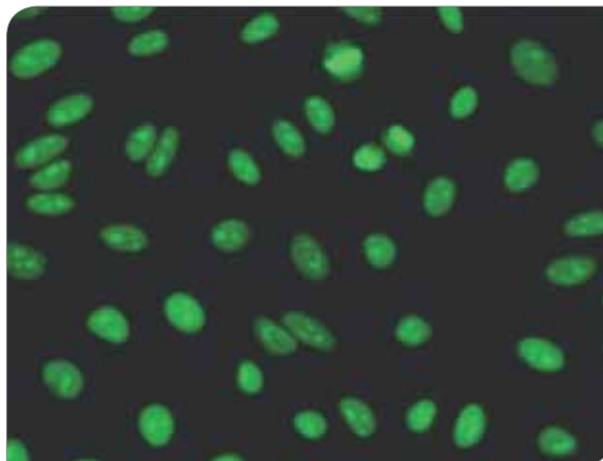
#### 1c : Fluorescence de type anti-fibrillarine

Nucléolaire homogène aspect « clumpy », chromosomes condensés dans les cellules en métaphase; nucléoplasme des cellules interphasiques négatif



#### 1d : Fluorescence de type anti-PM-Scl

Nucléolaire homogène et nucléoplasme moucheté



## 5. AUTOANTICORPS ANTI-PM-SCL

Ces aAc décrits chez des patients atteints d'un syndrome de chevauchement polymyosite/sclérodermie sont bien détectés par IFI avec un aspect moucheté associé à un aspect nucléolaire homogène (Figure 1d).

Parmi le complexe exosomique de 11 à 16 protéines de 20 à 100 kDa, les cibles majeures de ces aAc sont 2 protéines de 100 et 75 kDa, ainsi les techniques utilisent ces deux antigènes. Si la signification clinique des aAc anti-PM-Scl-100 kDa est bien établie, celle des aAc PM-Scl-75 kDa isolés est moins bien définie. Les techniques actuelles utilisables en routine sont des techniques ELISA et des techniques de dot ou EliA.

Ces aAc sont présents chez 3 à 13 % des patients atteints de ScS. Ils permettent d'identifier un sous-groupe de patients présentant fréquemment une ScS limitée ou un syndrome de chevauchement des deux maladies, une myosite, avec un plus jeune âge au diagnostic (11-13). Certains auteurs décrivent une faible évolutivité de ces syndromes avec une meilleure survie à 10 ans et aucune complication viscérale sérieuse n'a été notée, conférant à ces aAc un bon pronostic (11-13). Ils sont également décrits dans le syndrome de Gougerot-Sjögren et pourraient être considérés comme des marqueurs prédictifs d'une maladie sous-jacente avec des manifestations sub-cliniques ou atypiques de maladies habituellement associées aux ScS.

## 6. AUTRES AUTOANTICORPS

### 6.1 Autoanticorps anti-Th/To

Les aAc anti-Th/To reconnaissent une protéine nucléolaire de 40kDa de la ribonucléoprotéine-7-2/ MRP-RNP présente dans le composant granulaire de la région fibrillaire du nucléole qui correspond à une endoribonucléase avec un aspect en IFI de type nucléolaire homogène. Les techniques d'identification sont des techniques de dot ou en chimiluminescence qui utilisent chacune des antigènes différents hpop1 ou Rpp25 voire un mélange de Rpp25 et Rpp38 ; différentes techniques sont ainsi nécessaires pour reconnaître les cibles majeures de ces aAc.

Ils sont décrits chez 2 à 10 % des patients avec des formes moyennement sévères des sclérodermies, souvent associés à une HTAP, une fibrose pulmonaire, une atteinte digestive basse et des lésions cutanées plutôt limitées (14). La spécificité est de 99 % par comparaison à d'autres connectivités.

### 6.2 Autoanticorps anti-NOR

Les aAc anti-NOR dirigés contre une protéine localisée dans la région d'organisation du nucléole ou NOR, donnent en IFI un aspect moucheté au niveau du nucléole et des petits dots distincts dans les métaphases sont identifiés par dot. Ils sont associés à des PID mais à un pronostic favorable.

Cependant ils sont considérés comme peu spécifiques puisqu'ils sont également décrits chez des patients atteints de LS, de PR ou de carcinome hépatocellulaire.

### 6.3 Autoanticorps Anti-Ku

Les aAc Anti-Ku donnent un aspect finement moucheté en IFI sur cellules HEP-2. Leur identification est réalisée par immunodot, ELISA et chimiluminescence. Décrits dans des syndromes de chevauchement sclérodermie-polymyosites, le LS et les ScS, de nouvelles associations clinico-biologiques ont été décrites : scléromyosite (myosite, signes de sclérodermie et PID) et patients ayant un LS (atteintes cutanéomuqueuse, rénale, cytopénie). Des aAc anti-Ku ont été décrits avec une faible prévalence dans d'autres maladies systémiques (PR, syndrome de Gougerot-Sjögren, syndrome des anti-phospholipides, connectivité non classée (15).

### 6.4 Autoanticorps anti-U1 RNP

Les aAc anti-U1 RNP sont décrits dans les ScS cutanées limitées et souvent associés à des arthrites, des myosites et de l'HTAP.

## 7. AUTRES AUTOANTICORPS

### NON RECHERCHÉS EN PRATIQUE COURANTE

Les aAc anti-nucléophosmine/B23 et anti-U11/U12-RNP ont été décrits respectivement dans 11 % et 3 % des ScS.

Les aAc dirigés contre le récepteur du *platelet-derived growth factor* (PDGF) activeraient le récepteur du PDGF entraînant ainsi l'expression du gène codant pour le collagène. Ils ont un intérêt limité en clinique car les études sur de grandes populations de ScS n'ont pas ou très rarement rapportés la présence de ces aAc anti-PDGF avec le seul dot commercialisé.

De nouveaux aAc ont été décrits et malgré leur faible prévalence, ils auraient un intérêt puisque plus de 80 % des ScS ne présentent pas d'aAc « classiques ». Il s'agit des aAc anti-BICD2 (Bicaudal D2), RuvBL1/2, anti-eIF2B (*eukaryotic initiation factor-2B*), anti-SMN (*Survival of Motor Neuron*) et anti-TERF1 (protéine du shelterin télomérique). Il faut attendre la commercialisation de leur test et des études supplémentaires sur de larges cohortes de patients pour mieux définir l'intérêt de chacun en pratique courante.

## IV - CONCLUSION

Les différentes spécificités d'ANA présents au cours des ScS ont contribué à établir une meilleure classification et ainsi à assurer une meilleure prise en charge de ces pathologies. L'intérêt de ces marqueurs biologiques est diagnostique et pronostique mais il est également largement dépendant des performances et de la connaissance des techniques de dosages utilisés pour les identifier. ■

**Tableau**  
Résumé des principaux aAc d'intérêt

Anticorps anti-	Aspect en IFI sur cellules HEp2	Technique d'identification en routine	Maladies	Pronostic	Signes particuliers
<b>Scl70 (Toposiomérase I)</b>	Aspect homogène dit « dépoli » Parfois différent en fonction de la source commerciale des cellules Marquage du nucléole parfois observé	ELISA, dot, Multiplexage, luminescence	ScS diffuse	Sévère	
<b>Centromères</b>	30 à 40 grains réguliers sur les noyaux de toutes les cellules à l'interphase Ou en phase mitotique avec alignement des grains le long du fuseau de mitose	IFI	ScS limitée	Peu sévère	
<b>ARN polymérase III</b>	Aspect variable, non typique	Dot, ELISA, EliA	ScS diffuse	Sévère	Crise rénale, cancers
<b>Fibrillarine/ U3-RNP</b>	Nucléolaire typique «clumpy» chromosomes condensés dans les cellules en métaphase	Dot, Westernblot, EliA	ScS diffuse	Sévère	
<b>PM-Scl</b>	Moucheté et nucléolaire homogène	Dot, ELISA, EliA	MS	Peu sévère	
<b>Th-To</b>	Nucléolaire homogène	Dot	ScS limitée	Peu sévère	

**Légendes:** IFI: immunofluorescence indirecte, MS: chevauchement myosite/sclérodémie, ScS : Sclérodémie cutanée systémique

## DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

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

## RÉFÉRENCES

- (1) Sclérodémie systémique : synthèse, 2012, [www.orphanaide.com](http://www.orphanaide.com)
- (2) HACHULLA E, AGARD C, ALLANORE Y *et al.*, Sclérodémie systémique - PNDS HAS, 2017, revue 2020, [www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds\\_sclerodermie\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds_sclerodermie_web.pdf)
- (3) VILLALTA D, IMBASTARO T, DI GIOVANNI S *et al.*, Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis, *Autoimmun Rev*, 2012; 12:114-120
- (4) STEEN VD, POWEL DL, MEDSGER TA JR, Clinical correlation and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis (scleroderma), *Arthritis Rheum*, 1988; 31:196-303
- (5) LEGENDRE P, MOUTHON L, Sclérodémie systémique, *Rev Prat*, 2017; 67:775-783
- (6) SOBANSKI V, DAUCHET L, LEFEVRE G *et al.*, Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: New data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis, *Arthritis Rheumatol*, 2014; 66:407-417
- (7) BOSE N, CHIESA-VOTTERO A, CHATTERJEE S, Scleroderma renal crisis, *Semin Arthritis Rheum*, 2015; 44:687-694
- (8) LAZZARONI MG, CAVAZZANA I, COLOMBO E *et al.*, Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening, *J Rheumatol*, 2017; 44:639-647
- (9) VILLALTA D, MOROZZI G, TAMPOIA M *et al.*, Antibodies to fibrillarin, PM-Scl and RNA polymerase III detected by ELISA assays in patients with systemic sclerosis, *Clin Chim Acta*, 2010; 411:710-713
- (10) TALL F, DECHOMET M, RIVIERE S *et al.*, The Clinical Relevance of Antifibrillarin (anti-U3-RNP) Autoantibodies in Systemic Sclerosis, *Scand J Immunol*, 2017; 85:73-79
- (11) D'AOUST J, HUDSON M, TATIBOUET S *et al.*, Clinical and serologic correlates of anti-PM/Scl antibodies in systemic sclerosis: a multicenter study of 763 patients, *Arthritis Rheumatol*, 2014; 66:1608-1615
- (12) LEGA JC, FABIEN N, REYNAUD Q *et al.*, The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: A meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome, *Autoimmun Rev*, 2014; 13:883-891
- (13) GAUDIN C, FORTENFANT F, ADOUE D *et al.*, Autoanticorps anti-PM-Scl. Étude de prévalence et de signification, *Rev Med Interne*, 2006; 27:665-670
- (14) MAHLER M, FRITZLER MJ, SATOH M, Autoantibodies to the mitochondrial RNA processing (MRP) complex also known as Th/To autoantigen, *Autoimmun Rev*, 2015; 14:254-257
- (15) HOA S, HUDSON M, TROYANOV Y *et al.*, Single-specificity anti-Ku antibodies in an international cohort of 2140 systemic sclerosis subjects: clinical associations, *Medicine (Baltimore)*, 2016; 95:e4713



ANALYSEURS

## Nouvelle solution compacte de chimie et immuno-analyse

**R**oche Diagnostics France lance un nouvel automate complétant sa gamme ligne sérum : cobas® pure integrated solutions. Développé sur la base des dernières technologies, il combine les activités de chimie clinique et d'immuno-analyse, sur une surface de 2 m<sup>2</sup> seulement pour les laboratoires de faible à moyenne activité.

Dernier-né de la famille des solutions intégrées cobas®, il permet d'accéder à plus de 230 tests de diagnostics et sa cadence peut atteindre 870 tests/heure.

Le cobas® pure existe dans 3 configurations : ligne sérum, chimie seule et immuno-analyse. Il est composé :

- d'un module de chargement des échantillons doté d'une entrée dédiée aux examens urgents,
- d'un module d'immuno-analyse cobas e 402 (jusqu'à 120 tests/h, 28 positions réactifs),
- d'un module de chimie cobas c 303 (jusqu'à 750 tests/h (photométrie et ISE), 42 positions réactifs et 3 ISE).

Simple d'utilisation, il offre des maintenances automatisées, une gestion simplifiée des réactifs, des calibrations automatisées (cobas® AutoCal) et des temps de préparation réduits.



Il permet de réaliser des analyses de routine et des tests spécialisés (trisomie, sérologie...) pour une consolidation maximale et offre une parfaite complémentarité avec les solutions intégrées cobas® pro.

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

## Nouvelles configurations pour booster la cadence



**D**eux ans après la sortie du cobas® pro, Roche Diagnostics France a présenté huit nouvelles configurations pour cet analyseur, permettant de réaliser jusqu'à 4 400 tests par heure, parmi une large gamme de spécialités médicales (cardiologie, oncologie, maladies infectieuses, santé de la femme...).

Ces solutions intégrées répondent aux besoins de flexibilité des laboratoires avec un total de 11 configurations possibles aujourd'hui. Les huit nouvelles permettent de consolider jusqu'à quatre modules analytiques sur une seule et même plateforme, pour les laboratoires à forte activité.

En offrant d'autre part le plus vaste menu de tests de chimie clinique et d'immuno-analyse du marché (plus de 230 tests de diagnostic), ce système simplifie le traitement des échantillons et les flux d'activité des laboratoires.

Lancées en 2018, ces solutions intégrées, évolutives et modulaires de consolidation des activités de chimie clinique et d'immuno-analyse visent les laboratoires d'activité moyenne à élevée. Il offre des modules analytiques rapides, un acheminement intelligent des échantillons et des temps d'incubation courts (95 % des immunodosages Roche ont des temps de ré-

action de 18 minutes ou moins). Cet analyseur dispose également de maintenances autonomes, de cobas® AutoCal (procédure d'étalonnage automatisée réduisant les manipulations) et de cobas® SonicWash (nettoyage des aiguilles par ultrasons pour l'intégrité et la sécurité des prélèvements).

Les solutions intégrées cobas® pro proposent des résultats et un fonctionnement entièrement standardisés avec les nouvelles solutions intégrées cobas® pure. Ensemble, l'expérience est harmonisée avec un très haut niveau de standardisation : mêmes réactifs, même menu de tests et même interface logicielle.

Par rapport aux systèmes de la génération précédente, les solutions intégrées cobas® pro réduisent en moyenne de 43 % le volume d'échantillon requis par test et jusqu'à 78 % le plastique généré par résultat (packs de réactifs plus petits, plus de tests par pack).

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

## ANALYSES SARS-COV-2

## Extension d'utilisation sur prélèvement nasal ou salivaire

**B**iosynex a reçu les validations nécessaires à l'extension d'usage de ses tests diagnostiques directs de l'infection par le SARS-CoV-2: antigéniques (en nasal) et PCR (en salivaire). Suite à l'avis favorable de la HAS relatif au prélèvement salivaire pour la réalisation de la RT-PCR dans le cadre d'un dépistage à grande échelle (écoles, collèges, universités, EHPAD, personnels de santé), le test Ampliquick SARS-CoV-2 est désormais réalisable à partir de la salive. Ampliquick SARS-CoV-2 figure parmi les premiers tests PCR salivaires référencés sur la liste du Ministère de la Santé. Il est pratiqué sans automate d'extraction à partir d'une simple lyse virale.

D'autre part, les tests antigéniques sur prélèvement nasal permettent de renforcer le dépistage à large échelle sur des populations ciblées. Compatible avec une réalisation en autotest, Biosynex anticipe un marché potentiel important de ces tests dans les pays européens qui autorisent leur utilisation. Le test Biosynex Covid-19 Ag BSS fait actuellement l'objet d'une demande de marquage CE en version autotest auprès de son organisme notifié.

**BIOSYNEX SA – 22 Boulevard Sébastien Brant**  
67400 Illkirch-Graffenstaden – Tél. : +33 (0)3 88 77 57 00  
Fax : +33 (0)3 88 78 76 78 – [www.biosynex.com](http://www.biosynex.com)

## Test PCR détectant les variants d'intérêt, dont le sud-africain

**E**urofins Technologies a lancé le GSD NovaType II, son nouveau kit RT-PCR pour l'identification de mutations associées aux variants d'intérêt du SARS-CoV-2.

Le premier kit RT-PCR GSD NovaType, lancé en février 2021, a rapidement aidé les autorités sanitaires à détecter les variants chez plus de 100 000 personnes atteintes de la Covid-19 à travers l'Europe. Le nouveau kit GSD NovaType II permet désormais de détecter avec une grande précision les mutations N501Y et E484K communes à la plupart des variants d'intérêt ainsi que la mutation K417N (propre au variant B.1.351 identifié pour la première fois en Afrique du Sud).

Le kit GSD NovaType II permet d'obtenir des résultats en moins de deux heures. Il se prête donc parfaitement à un dépistage rapide et au renforcement des capacités de séquençage à des fins d'utilisation dans des études épidémiologiques. Il

permet d'identifier des mutations génomiques dans les échantillons prélevés sur lesquels a déjà été détectée la présence de l'ARN du SARS-CoV-2.

Ce kit contient les amorces et les sondes spécifiques pour l'amplification et la détection simultanée de séquences d'ARN spécifiques constituant des variants spécifiques du génome SARS-CoV-2. Il est fourni sous la forme d'un produit prêt à l'emploi avec en option un logiciel d'interprétation. Le kit a été validé sur les plateformes qPCR AriaMx™ et AriaDx™ d'Agilent Technologies et sera bientôt validé sur d'autres thermocycleurs. Le kit est pour l'instant réservé à la recherche mais le marquage CE-IVD est imminent.

**Eurofins Technologies – [www.eurofins-technologies.com](http://www.eurofins-technologies.com)**

## Covid-19 : Dosage de l'interleukine-6 pour identifier une réponse inflammatoire grave

**B**eckman Coulter a étendu les revendications de son test Access Interleukin-6 (IL-6) portant le marquage CE, et conçu pour une utilisation sur les plateformes d'immunoanalyse Beckman Coulter Access 2, UniCel DxI 600 et UniCel DxI 800. Ce dosage Access IL-6 est un test de diagnostic *in vitro* permettant la mesure quantitative des concentrations d'IL-6 dans le sérum et le plasma hépariné humains. Cette analyse, entièrement automatisée, aide les médecins à identifier une réponse inflammatoire sévère chez les patients porteurs du SARS-CoV-2, souvent appelée « orage » ou « choc cytokinique », et à déterminer, en conjonction avec le tableau clinique et les autres résultats d'analyse, le risque d'intubation avec ventilation mécanique.

Au début de la pandémie, les informations sur la physiopathologie du SARS-CoV-2 ont conduit le Laboratoire de Biochimie Clinique (*Laboratori Clínic Metropolitana Nord*), en collaboration avec le service des urgences de l'hôpital Universitario Germans Trias i Pujol à Badalona, en Espagne, à rechercher des biomarqueurs qui pourraient potentiellement prédire des réponses sévères à la Covid-19, telles qu'un choc cytokinique. Les docteurs Carme Garcia Martin et Cristian Morales Indiano du Laboratoire de Biochimie Clinique ont déclaré : « Les résultats obtenus ont montré que, lorsqu'ils sont évalués avec d'autres tests de laboratoire et les antécédents médicaux du patient, les valeurs d'IL-6 supérieures à 35 pg/mL correspondaient à une plus grande sévérité clinique et à la nécessité d'une ventilation mécanique invasive chez les patients atteints du SARS-

CoV-2. Grâce aux études réalisées et à l'expérience acquise, nous pensons que la concentration d'IL-6 d'un patient est un bon indicateur de la gravité du cas, car les valeurs reflètent une réponse immunitaire exagérée chez ce type de malades ».

Plusieurs études à grande échelle ont montré que l'IL-6, une cytokine multifonctionnelle qui favorise l'inflammation dans certaines conditions cliniques, représente un puissant indicateur afin de prédire le risque d'insuffisance respiratoire et de décès chez les patients atteints de la Covid-19. L'identification et le traitement de l'hyper-inflammation peuvent aider les médecins à anticiper les ressources nécessaires et à déterminer la meilleure stratégie de soins pour le patient.

« C'est une avancée significative dans le traitement de la Covid-19. Nous pensons qu'elle pourrait éviter la nécessité et les conséquences d'une ventilation mécanique invasive pour certains patients, tout en réduisant les coûts pour le système de santé et en améliorant l'allocation des ressources, facteurs qui n'ont souvent pas pu répondre à la forte demande actuelle », a déclaré le Dr S.R. Feinglass, médecin-chef de Beckman Coulter.

**Beckman Coulter France – Paris-Nord 2 – 22, Av. des Nations**  
95942 Roissy CDG Cedex – BP 54359 – Villepinte  
Tél. : +33 (0)1 49 90 90 00 – Fax : +33 (0)1 49 90 90 10  
Email : [Beckman\\_france@beckman.com](mailto:Beckman_france@beckman.com)  
[www.beckmancoulter.com/coronavirus](http://www.beckmancoulter.com/coronavirus)

## ANALYSES SARS-COV-2

## Dépistage du SARS-CoV-2 en 15 minutes

**B**io-Rad est heureux de vous proposer la Coronavirus Ag Rapid Test Cassette (Swab) pour le dépistage qualitatif du SARS-CoV-2 dans les échantillons nasopharyngés ou nasaux prélevés sur écouvillons.

Cette trousse tout inclus fournit un test simple permettant de détecter l'antigène de la protéine nucléocapside du SARS-CoV-2 quand le test RT-PCR n'est pas accessible ou que des décisions rapides s'avèrent nécessaires. Cette trousse pratique permet d'effectuer des tests de diagnostics délocalisés et de fournir une solution efficace pour un processus de décisions



rapides et une prise en charge clinique adaptée. Ce test performant offre un protocole de test en 15 minutes.

**Bio-Rad – 3 bld Raymond Poincaré – 92430 Marnes-la-Coquette**  
 Tél. : +33 (0)1 47 95 93 00 – Fax : +33(0)1 47 41 91 33  
 Email: [Contact\\_France@bio-rad.com](mailto:Contact_France@bio-rad.com) – [www.bio-rad.com](http://www.bio-rad.com)

## Panel moléculaire pour la Covid-19, les grippez A et B et le VRS

**F**ace à l'épidémie de COVID-19, Mobidiag s'est rapidement mobilisé et a concentré tous ses efforts afin d'offrir des solutions de diagnostic moléculaires rapides et fiables pour la détection du SARS-CoV-2. Au vu de l'évolution de la pandémie et l'entrée dans la saison hivernale, Mobidiag a développé un nouveau panel RESP-4 permettant de détecter simultanément à partir d'un seul échantillon nasopharyngé la Covid-19, la Grippe A, la Grippe B et le VRS. Ces virus présentent des symptômes similaires rendant difficile pour les professionnels de santé de déterminer avec précision quel virus est réellement responsable de l'infection respiratoire. Ce panel est actuellement disponible sur la plateforme Amplidiag® Easy et est en cours de marquage CE-IVD sur le système Novodiag®.



Amplidiag®RESP-4, marqué CE-IVD, est un kit d'amplification incluant le logiciel Amplidiag® Analyzer. Ce test est particulièrement adapté pour le dépistage en série. Le processus est automatisé avec l'instrument Amplidiag® Easy, de l'extraction de l'ADN/ARN à la préparation des plaques de PCR avec des résultats en environ 3 heures pour 46 échantillons.

Novodiag® RESP-4, en cours de marquage CE-IVD, est un test à la demande sous forme de cartouche à usage unique contenant tous les réactifs nécessaires pour réaliser le test et fonctionne à l'aide du système « *sample-in, result-out* » Novodiag®. Il permet d'obtenir des résultats entièrement automatisés en environ 1 heure.

**Mobidiag – Contact : Dorothée Allard – Tél. : +33 (0)1 55 25 17 00**  
 Email : [marketing@mobidiag.com](mailto:marketing@mobidiag.com) – [www.mobidiag.com](http://www.mobidiag.com)

## Un test rapide qui reconnaît les variants du virus

**L**a société Nal von minden GmbH développe un test Covid capable de détecter les variants du virus. Le test NADAL® COVID-19 Ag détecte aussi bien les variants de Grande-Bretagne, du Brésil et d'Afrique du Sud que la variante originale du coronavirus SARS-CoV-2.

Tobias Roth, biochimiste spécialisé en virologie chez Nal von minden GmbH, explique : « Notre test rapide utilise la protéine dite de la nucléocapside comme biomarqueur pour détecter une infection par le coronavirus. Cette protéine N est la protéine la plus fréquente dans tous les coronavirus. Il en va de même dans les variants de virus britannique, brésilien et sud-africain ».



Selon Tobias Roth, la protéine N est moins susceptible de muter que la protéine S. 8 à 11 mutations ont ainsi été trouvées dans la protéine S d'une seule souche de virus, contre seulement 1 à 2 dans la protéine N. Les protéines N entourent l'ARN comme une enveloppe protectrice stable.

Pour le test rapide NADAL® Covid-19 Ag, qui vient d'être perfectionné, un prélèvement dans la partie antérieure du nez peut suffire. Le résultat est disponible après 15 minutes. Ce test rapide amélioré est disponible dans toute l'Europe depuis le 22 février.

**Nal von minden GmbH – Carl-Zeiss-Straße 12 – 47445 Moers**  
 Allemagne – Contact France : Tél. : 0800 915 240  
 Fax : 0800 909 493 – [www.nal-vonminden.com](http://www.nal-vonminden.com)

## ANALYSES

## Un test IGRA automatisé pour la tuberculose

**A** l'occasion de la Journée mondiale de lutte contre la tuberculose, bioMérieux a annoncé le marquage CE de VIDAS® TB IGRA. Ce test de mesure de l'interféron gamma (IGRA), innovant et totalement automatisé, permet de diagnostiquer une infection tuberculeuse latente.

Un quart de la population mondiale serait infectée par *M. tuberculosis* dont 90 à 95 % à l'état latent. Il n'existe pas de test de diagnostic de référence pour l'infection tuberculeuse latente. Le contexte clinique, l'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) ou l'IGRA sont les principaux outils existants.

Les tests IGRA actuels, aux meilleures performances que l'IDR, sont complexes et nécessitent de nombreuses étapes manuelles et peuvent affecter le flux de travail du laboratoire. BioMérieux a voulu répondre à ce besoin, en produisant des tests IGRA totalement automatisés et standardisés, pour un délai d'obtention des résultats plus rapide, des performances cliniques plus fiables ainsi qu'une plus grande facilité d'utili-

sation pour les laboratoires sans expertise dans ce domaine. VIDAS® TB-IGRA, réalisé sur le système VIDAS® 3, donne des résultats fiables et améliore le flux de travail des laboratoires par rapport aux solutions existantes. La réalisation du test est entièrement automatisée, de l'échantillon à l'interprétation des résultats, y compris l'étape de stimulation. Un seul tube de sang total suffit sans aucune préparation manuelle.

Ce test a démontré de très bonnes performances : une sensibilité de 97 % et une spécificité élevée de 97,5 % dans les populations à très faible risque d'infection par la tuberculose, et une forte concordance avec le test comparatif sur des populations à des niveaux de risque mixtes d'infection tuberculeuse. De plus, les résultats indéterminés sont très faibles (0,1 %).

bioMérieux SA – 69280 Marcy l'Etoile – Tél. : +33 (0)4 78 87 20 00  
www.biomerieux.com

## Dengue : 3 immuno-essais automatisés

**L** a dengue, l'arbovirose la plus répandue à travers le monde et dont l'incidence mondiale a été multipliée par 8 ces 20 dernières années, connaît ses plus hautes prévalences en Asie (75 %), puis en Amérique latine et en Afrique. De nombreux cas sont souvent mal diagnostiqués en l'absence de confirmation en laboratoire. Son diagnostic utilise plusieurs méthodes de laboratoire, principalement manuelles, ayant chacune leurs avantages et leurs limites.

Si les tests de biologie moléculaire ne sont pas disponibles ou si le patient se présente tardivement, les méthodes sérologiques sont particulièrement adaptées. VIDAS® DENGUE NS1 Ag, Anti-DENGUE IgM et Anti-DENGUE IgG sont les nouveaux tests automatisés destinés à aider au diagnostic de cette infection. Ces tests peuvent être utilisés de manière indépendante pour identifier l'antigène viral (NS1) et les anticorps (IgM et IgG) de l'hôte. Ces 3 tests sérologiques sont recommandés par les directives internationales. Utilisés sur les plateformes de la

famille VIDAS®, ils fournissent des résultats fiables et de très bonne qualité par rapport aux méthodes manuelles existantes. Marqués CE, les tests sont entièrement automatisés, de l'identification de l'échantillon au rapport des résultats. Basé sur le concept de test unitaire et sur la technologie « Load & Go », cette gamme est facile d'utilisation et accessible à tous les laboratoires. S'appuyant sur l'expertise de bioMérieux dans les maladies infectieuses, les tests VIDAS® DENGUE permettent d'obtenir des résultats précis, sans zone équivoque, ainsi qu'une interprétation objective grâce à son automatisation. « Cette nouvelle solution VIDAS® DENGUE est économique et adaptée aux pays à revenu faible et intermédiaire. Elle complète notre offre d'immunoessais dirigés contre les maladies à transmission vectorielle, qui s'étendra prochainement au chikungunya », explique Pierre Boulud, bioMérieux.

bioMérieux SA – 69280 Marcy l'Etoile – Tél. : +33 (0)4 78 87 20 00  
www.biomerieux.com

## Nouveau conditionnement en vitamine D

**P** ionner dans le domaine phosphocalcique, DiaSorin est la première société à avoir proposé des dosages automatisés pour la 25(OH) vitamine D totale, la 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamine D ou encore le FGF23. DiaSorin possède ainsi plus de 35 ans d'expérience dans ce domaine.

Afin de répondre aux besoins des laboratoires réalisant des activités élevées en 25(OH) Vitamine D, la société a développé un nouveau conditionnement de 200 tests sur LIAISON® XL. Celui-ci utilise les mêmes matières premières et présente des performances identiques au conditionnement actuel. En effet, la linéarité de la technique permet de couvrir tout le domaine clinique. Les bonnes précisions notamment dans les concentrations faibles et l'équimolarité du dosage assurent un diagnostic précis. Enfin, la trousse reçoit chaque année depuis 2014 la certification au pro-

gramme de standardisation de la vitamine D (VDSCP) afin de répondre aux recommandations des sociétés savantes pour offrir une solution précise et fiable.

Les calibrateurs directement intégrés dans l'intégral réactif et la cadence de 171 tests/heure facilitent le travail pour le laboratoire. Avec ce nouveau conditionnement, l'impact est encore plus positif sur la routine du laboratoire : gain de temps technique (2 fois moins de coffrets, moins de contrôles de qualité). Il réduit aussi l'espace de stockage et l'élimination des déchets.

DiaSorin SA – 11 Rue Georges Besse – 92160 Antony  
Tél. : +33 (0)1 55 59 04 00 – Email : marketing.france@diasorin.it  
www.diasorin.com

## SOLUTIONS ÉVOLUTIVES PANTHER

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



**PANTHER®**



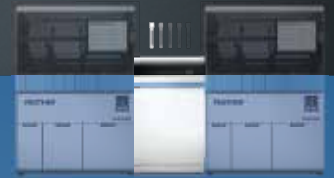
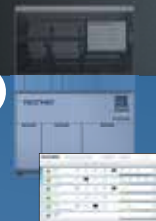
AJOUTEZ **FUSION**



AJOUTEZ **PLUS**



AJOUTEZ **LINK**



AJOUTEZ **TRAX\***

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

### MENU DES TESTS

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

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

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



DÉVELOPPEZ-VOUS AVEC  
**PANTHER®**

\*En cours de développement

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

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

PUBLI-PRODUIT

## Le GHT Eure-et-Loir s'équipe de <sup>TD</sup>BactiLink, middleware de microbiologie de TECHNIDATA

Le Groupement Hospitalier de Territoire (GHT) d'Eure-et-Loir (28) équipe les plateaux techniques de bactériologie des hôpitaux de Chartres, Châteaudun et Dreux avec <sup>TD</sup>BactiLink. Ce middleware expert prendra en charge la gestion informatisée de l'ensemble des analyses de microbiologie de ces sites.

<sup>TD</sup>BactiLink est le logiciel middleware de TECHNIDATA destiné aux laboratoires de microbiologie souhaitant améliorer l'organisation, la performance et l'efficacité de leur structure sans avoir à changer leur système de gestion de laboratoire (SGL).

<sup>TD</sup>BactiLink s'interface avec tous les instruments et SGL, mutualise l'ensemble des ressources souhaitées et permet d'homogénéiser les méthodes via notamment la mise en place de protocoles d'examen standards.

C'est une solution conçue par des microbiologistes pour des microbiologistes. Adaptable à tout type d'organisation de laboratoire, elle intègre nativement les fonctions d'épidémiologie, d'alertes, et de gestion sans papier.

Acquisition ambitieuse au sein du GHT28, <sup>TD</sup>BactiLink sera interfacé avec 2 systèmes d'information hospitaliers (Chartres/Châteaudun et Dreux). Il prendra ainsi en charge la connexion d'une dizaine d'automates, pour un parc de 30 utilisateurs au quotidien.

Ce projet s'inscrit dans le cadre du programme national de financement HOP'EN de soutien à l'évolution des systèmes d'information hospitaliers, pour un « hôpital numérique ouvert sur son environnement ».

### À propos :

Acteur majeur dans le domaine de l'édition de logiciels, TECHNIDATA propose des solutions pour la gestion de toutes les disciplines des laboratoires de biologie, d'anatomopathologie, de génétique et de biobanques. La gamme de produits proposée se compose d'un système d'information de laboratoire (« SIL »), de solutions middleware, et de serveur web de résultats et de prescriptions.



- [www.technidata-web.com](http://www.technidata-web.com)
- [france@technidata-web.com](mailto:france@technidata-web.com)

## INFORMATIQUE DE LABORATOIRE

### Gestion de l'identitovigilance réglementaire



Crise de résultats, collision ou doublon de dossiers, erreur de facturation, retard de prise en charge, voire erreur de diagnostic... Les risques d'une mauvaise identification d'un patient peuvent être lourds de conséquences.

L'identitovigilance, ensemble des mesures mises en œuvre pour fiabiliser la bonne identification d'un patient, permet de faciliter l'échange et le partage des données de santé. Elle est au cœur de la qualité et de la sécurité des soins.

Afin de répondre à cet enjeu, TECHNIDATA, éditeur de logiciels de gestion de laboratoires, adapte ses produits :

- Obligatoire pour toutes les données de santé référencées depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2021, l'INS (Identifiant National de Santé), propre à chaque usager – enfants compris, est un élément socle.

La gestion de l'INS est intégrée à l'ensemble des solutions TECHNIDATA (réception, stockage, transmission), en accord avec la réglementation en vigueur.

- D'autre part, TECHNIDATA innove et va plus loin pour ses clients. Redéveloppant l'ensemble de ses fonctionnalités et fenêtres, ses solutions permettent à présent d'utiliser le nom de naissance comme trait principal d'identification (tout en conservant au besoin les noms usuels). La priorité du nom de naissance, trait invariable sans risque d'erreur, garantit une identitovigilance maximisée.

Cette nouveauté, flexible et paramétrable, donne la possibilité aux laboratoires d'appliquer au plus près les recommandations du RNIV (Référentiel National d'Identitovigilance).

Acteur majeur dans le domaine de l'édition de logiciels, TECHNIDATA propose des solutions pour la gestion de toutes les disciplines des laboratoires de biologie, d'anatomopathologie, de génétique et de biobanques. La gamme de produits proposée se compose d'un système d'information de laboratoire (« SIL »), de solutions middleware, et de serveur web de résultats et de prescriptions.

Technidata SAS – 387, avenue Jean Kuntzmann  
38330 Montbonnot – Tél. : +33 (0)4 76 04 13 00  
Fax : +33 (0)4 76 04 13 13 – [france@technidata-web.com](mailto:france@technidata-web.com)  
[www.technidata-web.com](http://www.technidata-web.com)

## MATERIEL DE LABORATOIRE

## Nouveaux racks compacts et légers

**A**ccsA'tech est spécialisée en gestion et optimisation des sérothèques centralisées. Elle propose des solutions clés en main ou sur-mesure.



La gamme SERO'BOX® vient de s'enrichir avec de nouveaux racks compacts et légers. Les racks SB 050-13 sont compatibles avec les automates en pré et/ou post analyse du marché. Ils sont vendus seuls ou en kit associés au logiciel SERO'BOX® V2. Les racks peuvent être stockés dans les congélateurs et réfrigérateurs spécifiques SERO'BOX® ainsi que sur les bâtis spécialement conçus pour équiper les chambres froides.

AccsA'Tech - Tél. : +33 (0)4.50.10.49.51

Email : [info@accsa-tech.com](mailto:info@accsa-tech.com) - [www.sero-box.com](http://www.sero-box.com)

## Conservation des vaccins covid-19 : une solution « clé-en-main »

**L**a société française basée à Bezons, JRI (Groupe MMS), 1<sup>er</sup> constructeur européen d'enregistreur de température, propose une solution dédiée et prête à l'emploi de surveillance de la basse température. Fondée sur les forces des nouvelles technologies de l'IoT, Nano SPY T3 assure précision et



fiabilité des mesures, en conformité avec les exigences normatives et réglementaires en vigueur. Une solution déterminante pour un vaccin nécessitant un respect de la chaîne du froid et des conditions de stockage à une température de - 80 °C.

Le Pack Nano SPY T3 pour la surveillance des enceintes basse température Spécial Vaccin Covid19 comprend un mini-enregistreur de température Nano SPY T3, un module de transmission des mesures Nano SPY Link et un abonnement 36 mois à l'application de surveillance JRI MySirius (en niveau Advanced).

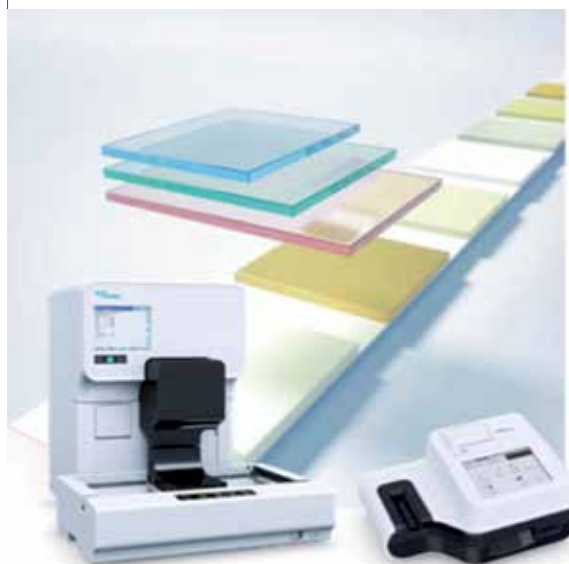
L'enregistreur de température Nano SPY T3 surveille et enregistre la température à l'intérieur des congélateurs - 80 °C, des cuves cryogéniques et autres enceintes à basse température. Sa sonde externe inox PT100 mesure de -200 °C à 0 °C, avec une précision de  $\pm 0,2$  °C entre -20 °C et 0 °C, et de  $\pm 0,5$  °C en dehors. Facile à utiliser, le Nano SPY T3 est prêt à l'emploi et dispose de voyants de fonctionnement et d'alarme. Il s'installe sur les équipements *via* des œillets de fixation ou *via* un aimant magnétique intégré au boîtier.

L'enregistreur transmet ses mesures au module Nano SPY Link, qui envoie automatiquement les mesures recueillies sur Cloud sécurisé JRI. L'application web JRI MySirius permet de superviser et exploiter les mesures. En cas de dépassement des seuils de température, des alertes par email, SMS et/ou appel vocal sont transmises immédiatement.

JRI - 16, rue Louis Rameau - 95 870 Bezons  
Tél. : +33 (0)3 81 30 68 04 - [www.jri.fr](http://www.jri.fr)

## PUBLI-PRODUIT

## Automatisation et standardisation des bandelettes urinaires



**L'**analyse des bandelettes urinaires nécessite des temps d'incubation, des délais de mesure et une lecture subjective et sensible des résultats, complexifiant l'uniformisation des pratiques.

Membres de la gamme UN-Series proposée par Sysmex et dédiée à la biologie urinaire, l'analyseur semi-automatisé UC-1000 et l'analyseur entièrement automatisé UC-3500 permettent de sécuriser et de standardiser le traitement des bandelettes urinaires quelle que soit votre structure et son activité. Ces systèmes peuvent être utilisés de manière autonome, connectés directement ou non aux solutions informatiques du laboratoire, ou encore combinés aux autres modules UN-Series spécialisés dans l'analyse précise et détaillée des particules urinaires.

Vous pouvez consolider vos résultats de quantification des éléments urinaires avec ceux de 12 paramètres chimiques d'intérêt, ou encore assurer un dépistage rapide de vos patients pour des pathologies telles que les infections du tractus urinaire, les troubles d'origine rénale, hépatique ou encore métabolique.

Optimisez vos processus de travail grâce à nos solutions UN-Series, dont les performances analytiques, la modularité et l'évolutivité répondront à vos exigences d'aujourd'hui et de demain.

• Plus d'informations sur le site de Sysmex France:  
<https://www.sysmex.fr/n/produits/diagnostics/biologie-urinaire.html>

• Contact : Damien LEGRET, Chef de Produits Biologie Urinaire  
E-mail : [legret.damien@sysmex.fr](mailto:legret.damien@sysmex.fr) - Tél. : 01 48 17 01 90

MATERIEL DE LABORATOIRE

## Un PSM à double ventilation plus performant

**T**hermo Fisher Scientific a étendu son offre de postes de sécurité microbiologique (PSM) de classe II avec l'ajout d'un système avancé, conçu pour répondre aux exigences de protection des échantillons et des utilisateurs des laboratoires de génie des bioprocédés, de diagnostic clinique et biopharmaceutiques.

Doté de la toute dernière technologie, le nouveau PSM Thermo Scientific Herasafe 2025 offre une fiabilité accrue pour garantir une haute sécurité. Le système est équipé de la puissante technologie SmartFlow Plus Thermo Scientific, qui utilise des moteurs à double ventilateur pour contrôler et équilibrer en temps réel les vitesses de flux d'air entrant et descendant du poste, éliminant ainsi le besoin d'un régulateur manuel tout en offrant une meilleure protection de l'échantillon et de l'opérateur. En outre, l'alarme de vérification numérique du débit (DAVe) Plus Thermo Scientific signale toute condition hors spécification, ce qui permet de prendre des mesures correctives en temps opportun. Une ouverture électrique de la vitre dotée d'une fonction de détection de position automatisée permet de lever toute ambiguïté, tandis que le rayonnement UV à faisceaux croisés optionnel permet une désinfection rigoureuse, offrant ainsi un niveau supplémentaire de sécurité des échantillons.



Thermo Fisher Scientific Inc. – Parc d'Innovation  
 Boulevard Sébastien Brant – BP 50111 – 67403 Illkirch Cedex  
 Tél. : +33 (0)3 88 67 14 14 – Fax : +33 (0)3 88 67 11 68  
 Email: [fr.fisher@thermofisher.com](mailto:fr.fisher@thermofisher.com)  
[www.thermofisher.com/herasafe2025](http://www.thermofisher.com/herasafe2025)

## Nouvelles centrifugeuses pour microplaques et tubes

**T**hermo Fisher Scientific a élargi sa gamme Pro de centrifugeuses avec deux nouveaux modèles. Conçus pour les laboratoires de diagnostics cliniques et biopharmaceutiques, de thérapie cellulaire et génique, et de recherche académique, ils améliorent la sécurité et la reproductibilité des échantillons, ainsi que l'ergonomie et réduisent le niveau sonore.

Les nouveaux systèmes de paillasse de 1,6 litre et sur pieds de 4 litres complètent la gamme Pro de centrifugeuses à usage général, une gamme complète de produits qui répond aux différentes exigences d'implantation dans les laboratoires et aussi de capacité en termes d'échantillons. Ils sont équipés d'un écran en verre tactile unique en couleur pour un suivi immédiat des flux de travail et un nettoyage facile.

Un nouveau rotor haute vitesse complète les modèles de 4 litres et permet la centrifugation des microplaques et des tubes. Conçue pour offrir une grande polyvalence, cette gamme propose un total de 24 rotors (11 rotors à nacelles oscillantes (basse vitesse) et 13 rotors à nacelles angle fixe (haute vitesse)). Ceux-ci peuvent être utilisés de manière interchangeable pour convenir à des applications variées, des processus de culture cellulaire et de traitement des microplaques ainsi qu'aux protocoles cliniques et à la production de thérapie cellulaire et génique. La



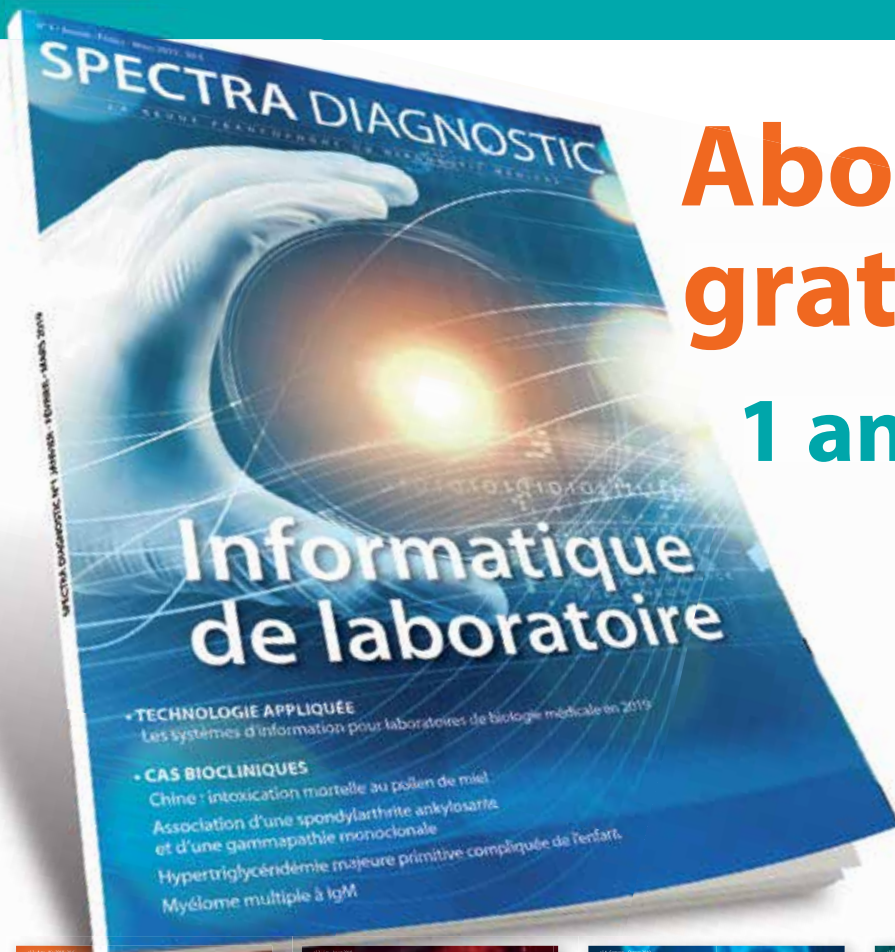
nouvelle conception industrielle permet de changer chacun des 24 types de rotors en seulement 3 secondes.

Thermo Fisher Scientific Inc. – Parc d'Innovation  
 Boulevard Sébastien Brant – BP 50111 – 67403 Illkirch Cedex  
 Tél. : +33 (0)3 88 67 14 14 – Fax : +33 (0)3 88 67 11 68  
 Email: [fr.fisher@thermofisher.com](mailto:fr.fisher@thermofisher.com)  
[www.thermofisher.com/benchttopcentrifuges](http://www.thermofisher.com/benchttopcentrifuges)



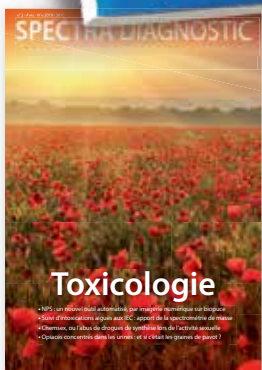
# SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MEDICAL



## Abonnez-vous gratuitement !

### 1 an = 6 numéros



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

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

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

**PRESSE DIAGNOSTIC**

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

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

# LISTE DES ANNONCEURS

**Eurobio**..... page 17

**Sysmex** .....4<sup>e</sup> de couverture, page 61

**Greiner Bio-One SAS** ..... page 15

**TECHNIDATA** ..... pages 21, 60

**Histone**..... page 13

**The Binding Site** .....page 9

**Hologic**..... page 59

**Tosoh Bioscience** ..... 2<sup>e</sup> de couverture

**HORIBA Medical**..... Face sommaire

**Valab** ..... page 19

**JFBM 2021** ..... page 31

**Werfen** ..... 3<sup>e</sup> de couverture

**MIPS**.....page 7

## Contact Publicité

Catherine Leclercq

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

Tél : + 33 6 89 46 39 28

**Mobidiag**..... page 11

# SPECTRA DIAGNOSTIC

LA REVUE FRANCOPHONE DU DIAGNOSTIC MÉDICAL

**LA REVUE  
FRANCOPHONE  
DU DIAGNOSTIC  
MÉDICAL**



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

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

FIN DE LA PÉRIODE PROBATOIRE !

Hémostase

# La Méthode Bayésienne intégrée dans HemoHub™

TRIPLET DYNAMIQUE QUI REpond AUX EXIGENCES DE LA NORME ISO 15189

ORIENTE SUR L'ORIGINE DES ALARMES CQ

DIMINUTION DES FAUX REJETS

COMPARAISON INTER-AUTOMATES ET INTER-SITES  
EN TEMPS REEL

EFFICIENCE

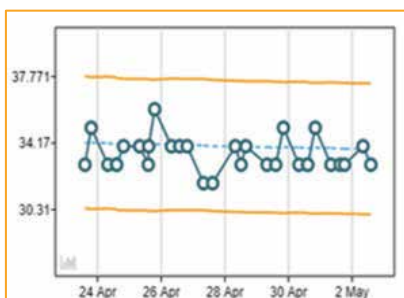
Méthode  
Bayésienne



Gain économique  
Amélioration continue  
Réduction des coûts  
Automatisation  
Simplification de l'organisation

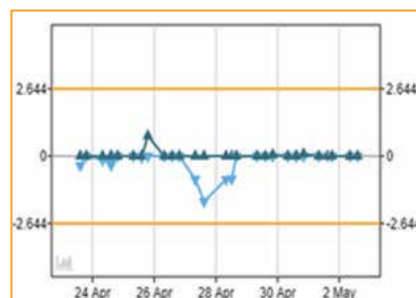
Un triplet unique pour répondre à la norme ISO 15189

PCC



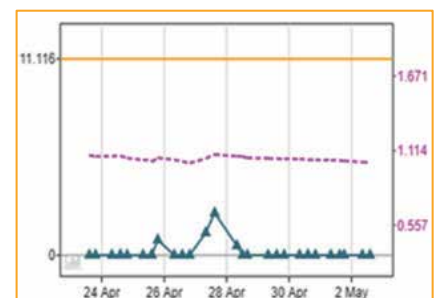
Fin de la période probatoire  
et suivi des contrôles qualité

Loc - PRC



Dérive de moyenne

Scale - PRC



Dérive de variance

HEMOHUB  
INTELLIGENT DATA  
MANAGER

Solutions d'hémostase  Werfen

# UC-1000

Système semi-automatisé pour  
l'analyse et la standardisation des  
bandelettes urinaires

## Flexibilité

- Faible encombrement
- Système autonome adaptable à tous les besoins
- Ajout optionnel à toute solution UN-Series

## Convivialité

- Analyse simple en deux étapes – Plongez la bandelette puis déposez-la
- Logiciel clair pour une utilisation intuitive
- Entretien facile

## Efficacité

- Jusqu'à 12 paramètres analysables en moins d'1 minute
- Différenciation entre hématies et hémoglobine libre

## Qualité

- Lecture automatisée des bandelettes par réflectance
- Traçabilité opérateur et réactifs
- Archivage du fichier image de chaque bandelette
- Conservation possible des résultats sous format électronique



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