

# Les cinquièmes Journées Alain Feuillu

Les **cinquièmes Journées Alain Feuillu** se sont tenues à Rennes les 4 et 5 Avril 2019. Cette manifestation a rencontré une nouvelle fois, un réel succès d'estime malgré une assistance que l'on aurait aimé voir plus fournie.

Ces journées organisées par l'Association de Formation Continue en Biologie Médicale de Bretagne et Pays de Loire (AFCBM BPL) en l'honneur du regretté Dr Alain Feuillu, biologiste rennais, ont un format assez spécifique. Deux sessions d'une demi-journée sont organisées, chacune étant consacrée à un thème unique dont l'étude est approfondie par le truchement de plusieurs interventions de biologistes et/ou de cliniciens installant ainsi le dialogue si souvent évoqué. Par ailleurs, des sessions de toxicologie sont régulièrement programmées.

Cette année la session de biologie était consacrée à la **microbiologie** avec pour thème général l'approche syndromique en infectiologie. La session de toxicologie traitait pour sa part du Chemsex et des nouveaux produits de synthèse (NPS).

## QUATRE ORATEURS SONT INTERVENUS SUR L'APPROCHE SYNDROMIQUE LE JEUDI APRÈS-MIDI

- Le Professeur Alban Le Monnier (Paris) a présenté les enjeux généraux du diagnostic étiologique rapide en infectiologie. Fort de son expérience dans le domaine et de ses relations fructueuses avec les cliniciens de son établissement, il a retracé les évolutions technologiques récentes en microbiologie et décliné les différentes étapes de la mise en place de la PCR multiplexe dans le cadre du diagnostic rapide d'approche syndromique. Ont ainsi été traités : l'analyse des besoins et des attentes, que ce soient celles des cliniciens ou des microbiologistes ; le choix raisonné des équipements utiles ou nécessaires et celui de la composition des panels (carte ou menu) en fonction des contextes cliniques particuliers (infections neuro-méningées, respiratoires, digestives, bactériémies et fongémies).

Le financement de ces actes et l'impact de leur mise en place sur l'organisation du laboratoire (work flow, disponibilité 24h/24h) n'ont pas été oubliés. Après avoir souligné quelques limites ou points de vigilance à surveiller dans l'usage de ces techniques, et présenté les panels en voie de développement, le Pr Alban Le Monnier concluait à la formidable opportunité que représente la mise en place de cette approche diagnostique pour renforcer la relation clinicien-biologiste.

- Le Professeur Pierre Flori (Saint-Étienne), fort de ses orientations spécifiques en parasitologie et en mycologie a, de son côté, traité de la nécessaire maîtrise de ces outils dans le cas particulier des infections gastro-intestinales. La pathologie digestive infectieuse ne reconnaît pas les frontières de nos laboratoires entre bactériologie, virologie, parasitologie... Si les techniques classiques de l'examen parasitologique des selles et de la coproculture bactérienne permettent déjà une approche syndromique, elles n'en restent pas moins assez complexes pour des résultats obtenus au bout de plusieurs jours seulement. Les apports de l'approche syndromique sont indéniables (simplicité, rapidité, bonnes sensibilité et spécificité) dans la limite de l'existant : celles des infections virales, bactériennes et parasitaires (fongiques exclues) et des panels disponibles (aucun panel ne détecte actuellement tous les parasites (ex bilharzies) ni même toutes les espèces pathologiques d'un même parasite (*cryptosporidium* spp)). En conclusion, le Pr Pierre Flori soulignait la formidable avancée dans la démarche diagnostique des diarrhées parasitaires que procure cette approche souhaitant par ailleurs sa nécessaire évaluation (interprétation clinique des résultats) et son développement sur les aspects quantitatifs.
- Le Professeur Anne Gougeon (qui remplaçait le Dr Cédric Arvieux empêché) traitait du point de vue des cliniciens. Nul doute que ces approches diagnostiques correspondent, sur le papier, à une attente réelle de leur part. Les symptomatologies cliniques sont parfois peu spécifiques (infections respiratoires ou gastro-intestinales), les pathogènes

impliqués et à rechercher peuvent être très nombreux, la multiplication des prélèvements étant de rigueur avec les techniques conventionnelles. Ainsi, bien orientées (panel étendu) les recherches par ce biais de nombreux pathogènes donnent le sentiment de « faire plus » et de « faire mieux » pour les patients. Leur prise en charge serait ainsi optimisée : désescalade du traitement antibiotique et diminution du temps d'hospitalisation en étant les deux principaux indicateurs. En pratique et selon quelques études, il apparaît déjà des résultats de cette nature (réduction du séjour hospitalier pour les infections virales, ou brefs traitements antibiotiques dans d'autres cas). Au total, le Pr Anne Guegon rappelait les principales avancées de cette prise en charge (diagnostic plus précoce et plus précis, peu d'échantillon nécessaire à l'analyse, résultats obtenus rapidement, isolement possible des malades précoce) en soulignant toutefois les limites encore existantes (tout n'est pas testé dans tous les panels et de sérieux pathogènes sont encore ignorés dans quelques situations cliniques). Le dialogue avec les biologistes reste bien évidemment toujours nécessaire au bon cadrage des prescriptions et à l'interprétation correcte des résultats, préalable à l'adaptation de l'antibiothérapie.

- Le Dr Hélène Guegan (Rennes) consacrait son exposé au difficile problème des infections fongiques. Les défis à relever sont nombreux : bio-diversité extrêmement importante du règne fongique, modification de la taxonomie, émergence de nouveaux agents pathogènes (*Candida auris*), émergence de résistance aux traitements (*Aspergillus*, *Candida*), structure particulière des *fongi*. Dans l'arsenal des outils de diagnostic biologique des infections fongiques, les techniques de biologie moléculaire et la spectrométrie de masse Maldi-Tof ont déjà trouvé leurs places. L'intérêt principal des techniques de l'approche syndromique semble être de réduire le délai du diagnostic et ce de manière très importante en s'affranchissant de la culture des champignons. Cependant, assez peu de tests sont actuellement disponibles, il n'y a pas de panel respiratoire par exemple. La distinction entre colonisation et infection est par ailleurs difficile à faire. Enfin le nombre de cibles est encore limité (genre *Candida*). Dans cette discipline, la mycologie, l'approche syndromique reste encore accessoire, le *Gold Standard* (la mycologie conventionnelle) et l'évolution des techniques d'identification rapide (Maldi Tof) représentent encore l'essentiel des techniques de diagnostic.

À l'issue de cette session, l'ensemble des conférenciers concluait à l'approche proprement révolutionnaire que constitue l'usage de ces nouvelles techniques dans le diagnostic étiologiques des maladies infectieuses, approche seulement pré-révolutionnaire pour ce qui concerne la pathologie fongique.

## LE VENDREDI, TROIS LONGUES CONFÉRENCES TRAITÈRENT DE TOXICOLOGIE

- Les Docteurs Maud Marillier (Paris) et Luc Humbert (Lille) ont présenté tout d'abord un tableau d'un phénomène préoccupant, émergent depuis une dizaine d'années, le Chemsex. Le Dr Maud Marillier a rappelé que le Chemsex est la pratique d'activités sexuelles planifiées sous l'influence de substances psychoactives consommées juste avant ou pendant les actes sexuels. Les populations adeptes sont le plus souvent des HSH (Hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes) mais pas exclusivement, la pratique existe chez les bisexuels et les hétérosexuels également. Les raisons de l'usage de ces substances peuvent être résumées en quelques mots : accroissement de la libido et du degré de plaisir sexuel, réduction des inhibitions, prolongation des performances pendant plusieurs jours d'affilée, mais aussi lutte contre les discriminations par adhésion forte à un groupe de pratiques partagées. Les substances consommées sont très nombreuses, achetées en ligne sur internet, par le biais de *deals* ou par le truchement d'*escorts*. Un panorama des produits employés par les adeptes de cette pratique a été présenté : GHB / GBL / Kétamine / Métamphétamine / Cathinones de synthèse / Sildénafil et composés analogues ainsi que les risques toxiques directs ou par interférences avec d'autres xénobiotiques que ceux-ci font courir aux usagers. Infections sexuellement transmissibles et pratiques sexuelles brutales, voire mutilantes font partie également du tableau. La prise en charge des pathologies liées à ces pratiques particulières n'est pas simple pour les professionnels de santé, encore peu informés et rarement consultés. Les associations travaillent en amont pour prévenir les risques infectieux par le biais de la diffusion d'informations sur « les bonnes pratiques du Chemsex » et de kits de matériels à usage unique. Le versant du diagnostic toxicologique a été abordé par le Dr Luc Humbert. La multiplicité des molécules à rechercher ou à doser, la constante évolution des pratiques par usages de néo-molécules dérivées d'anciennes déjà connues ainsi que les différentes matrices soumises à l'analyse (sang, urines, cheveux, organes en *post-mortem*, voire produit chimique lui-même) nécessitent de mettre en place de vraies stratégies d'analyses : criblage (ciblé ou non) et de disposer de matériels spécifiques et performants (Chromatographie couplée à la Spectrométrie de Masse Haute Résolution). Une des difficultés, et pas la moindre, est de disposer de référentiels les plus exhaustifs possible pour pouvoir identifier les composés recherchés. En fin de présentation, le Dr Luc Humbert rapporta quelques cas d'intoxications, dont plusieurs mortels. L'analyse des produits consommés est révélatrice du cocktail de substances que les adeptes du Chemsex consomment dans la recherche de leur plaisir. L'usage des cathinones devient, pour sa part, un problème de santé

publique. Médiatisées en 2010, sept ans plus tard en 2017, au moins quatre décès en France étaient déjà imputables à leur usage dans le cadre de ces pratiques.

- Le Docteur Jean-Michel Gaulier (Lille) a fait un état des lieux de la consommation des nouveaux opioïdes de synthèse (NOS) et traité de la difficulté du diagnostic biologique d'exposition. Quelques événements internationaux ont attiré l'attention des médias et du grand public sur l'usage de ces substances, que ce soit dans des opérations militaires anti-terroristes ou par la consommation personnelle de ces dernières par des artistes de variété internationale ayant entraîné leurs décès. Ces NOS ne sont pas tous aussi nouveaux que cela, souvent, de vieilles molécules synthétisées par l'industrie pharmaceutique à partir des années 1970 et non utilisées par la pharmacopée, ont retrouvé une deuxième vie. Ces molécules disponibles facilement en ligne sur internet sont des tueuses à bon marché ! Différentes familles de NOS existent avec au sein de chacune d'entre elles une star ! C'est la place qu'occupe le Carfentanil par exemple dans la famille des dérivés du fentanyl. Il s'agit du dérivé le plus puissant connu : 1 g seulement est actif chez l'homme, il est 10 000 fois plus puissant que la morphine et 100 fois plus que le fentanyl. Il est responsable d'une épidémie d'overdoses aux USA à partir de 2016 (près de 400 décès en 6 mois en 2016). Les benzamides, la désomorphine (Krokodil), les dérivés du Tramadol, la Mitragynine et ses dérivés, sont autant d'autres représentants des familles de NOS consommés dans le monde. Les opioïdes restent les substances les plus nocives et représentent 76 % des décès associés à l'usage de stupéfiants. L'usage non médical d'opioïdes a pris des proportions épidémiques en Amérique du Nord depuis moins de dix ans : 29 400 décès en 2017 aux USA. Le Dr Jean-Michel Gaulier a donné les raisons de cette épidémie « américaine » : une fausse idée largement répandue sur le continent nord-américain depuis le début des années 1980 a laissé croire que l'addiction était rare lors des traitements au long cours par les opioïdes. Ces traitements ont été largement prescrits. Lorsqu'en 2010 une politique de restriction des prescriptions a été mise en place, les patients « addicts » n'ont pas eu d'autres choix que de consommer l'héroïne ou le « fentanyl de la rue », l'arrivée massive sur le marché des NOS et ce, à très bas prix, a amplifié la crise en leur donnant accès à des substances très actives, le Carfentanil en tête. En Europe, la consommation de ces produits existe mais à moins grande échelle. Le nombre de saisies de NOS augmente cependant. Ils sont consommés sous forme de sprays nasaux ou fumés (*e-liquid*). En France, la politique de prescription très contrôlée des opiacés a permis jusqu'ici d'éviter l'addiction de trop de patients. Le diagnostic biologique de l'exposition à ces NOS est compliqué, les outils classiques (dépistages immuno-chimiques) restent utilisés mais

sans réelle chance d'obtenir des résultats valides, les réactions croisées entre la cible habituelle de l'anticorps utilisé dans la trousse et la substance recherchée sont loin d'être garanties. D'authentiques résultats négatifs avec ces tests peuvent ainsi être retrouvés devant des tableaux cliniques classiques d'intoxication aux opiacés. Des tests spécifiques d'une molécule (Fentanyl, Carfentanil) existent cependant et peuvent être utilisés pour des recherches « ciblées ». Pour le reste, les outils performants restent la chromatographie avec détection en spectrométrie de masse avec accès aux bibliothèques. Un test prometteur basé sur le dépistage de l'affinité agoniste du récepteur  $\mu$  des ces NOS est en cours de développement. Son intérêt est évident, le dépistage utilisant ici la propriété pharmacologique (commune aux NOS) plutôt que leurs structures.

- Enfin, les Docteurs Sophie Allard et Thomas Gicquel (Rennes) concluaient cette session en présentant les méthodes de criblage toxicologique et d'identification de métabolites par réseau moléculaire appliqués aux nouveaux produits de synthèse (NPS). Après un rappel des techniques et des modalités de leur usage dans le criblage toxicologique (colorimétrie, immuno-analyse, chromatographie), le Dr Thomas Gicquel s'est attaché à décrire plus précisément celle de chromatographie couplée à une détection par barrette de diode et à une détection par spectrométrie de masse avec mesure exacte des composés. Sophie Allard complétait la présentation en abordant les solutions de traitement informatique des données brutes obtenues (formule chimique du produit, structure chimique du produit, produits de fragmentation de la molécule) ainsi que celles relatives à l'acquisition de bases de données adéquates. Une démarche complète d'identification de cannabinoïdes ou d'opioïdes de synthèse a été présentée dans quelques cas cliniques d'intoxications.

En conclusion de cette session très riche, les maîtres mots retenus étaient pour le versant clinique, addiction (Chemsex, usages des NPS) et pour le versant analytique, chromatographie couplée à la spectrométrie de masse. Le diagnostic biologique d'exposition est impossible sans l'usage de techniques analytiques hautement résolutive. Bien que ne réalisant pas au quotidien ces analyses, les biologistes médicaux et plus généralement les équipes soignantes au contact de ces patients se doivent d'en connaître l'existence et leur bon usage afin de conseiller utilement les cliniciens dans leur prise en charge dès lors qu'on suspecte ce type d'intoxication chez eux.

**Dr Jean-François Dezier**

Président

AFCBM Bretagne et Pays de Loire

55 bis, rue de Rennes

35510 Cesson Sévigné