

Approche syndromique pour le diagnostic des infections respiratoires aiguës

Lors des Premières Journées Francophones de Biologie Médicale qui ont eu lieu à Bordeaux du 27 au 29 septembre 2017, le Docteur Benoit VISSEAU, Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier au laboratoire de Virologie du CHU Bichat (Groupement Hospitalier Paris Nord Val de Seine) a présenté une approche syndromique pour le diagnostic des infections respiratoires aiguës.

Le laboratoire de virologie

Le laboratoire de virologie de l'hôpital Bichat Claude Bernard centralise les examens pour les cinq établissements du Groupe Hospitalier Paris Nord Val de Seine. Parmi les 5 hôpitaux, nous avons différentes populations d'intérêt dans le domaine des virus respiratoires, notamment : deux maternités, deux unités d'urgences, deux réanimations médicales dont une à Bichat spécialisée en infectiologie. L'hôpital Bichat dispose aussi d'un service d'infectiologie, d'un de pneumologie avec une unité dédiée aux greffes pulmonaires. Une unité de pédiatrie est localisée à l'hôpital Louis Mourier. Les hôpitaux Bretonneau et Adélaïde-Hautval ont la population gériatrique.

Les méthodes diagnostiques

Nous avons implémenté le 1^{er} test de PCR multiplex en 2009, à la demande des services de réanimation et de l'unité des greffes pulmonaires. Nous avons depuis changé plusieurs fois de technique pour diminuer le délai de rendu de nos résultats. Toujours dans le même objectif de rendre des résultats aux cliniciens plus rapidement, nous avons implémenté le test FILMARRAY® en juin 2012. Initialement, le

panel FILMARRAY® Respiratoire était réservé aux patients greffés et à la réanimation médicale pour les patients les plus sévères. Petit à petit, les cliniciens ont pris l'habitude de ces résultats et les indications se sont élargies. Maintenant, nous l'utilisons aussi pour les urgences et nous gardons les tests multiplex moins rapides (fonctionnement en séries) pour les patients qui sont déjà hospitalisés, isolés, et pour lesquels il n'y a pas d'urgence. Pour les tests ciblés (gripes, VRS), on utilise encore beaucoup l'immunochromatographie dans le service des Urgences pour les enfants et la PCR simplex grippe pour les adultes. Pour les tests de PCR multiplex utilisés au laboratoire, les tests par séries présentent l'avantage d'être moins chers que ceux réalisés au coup par coup, mais ont aussi plusieurs inconvénients : temps technicien important, besoin du personnel habilité en biologie moléculaire, contraintes organisationnelles du laboratoire, délai de rendu des résultats long (au minima le lendemain en fin de journée). Deuxième test PCR multiplex de notre laboratoire, FILMARRAY® réalisé au coup par coup, quant à lui, a un grand avantage de délai de rendu des résultats en 1 heure. De plus, le temps technicien est extrêmement réduit, il ne nécessite pas d'expérience

mPCR : taux de positivité

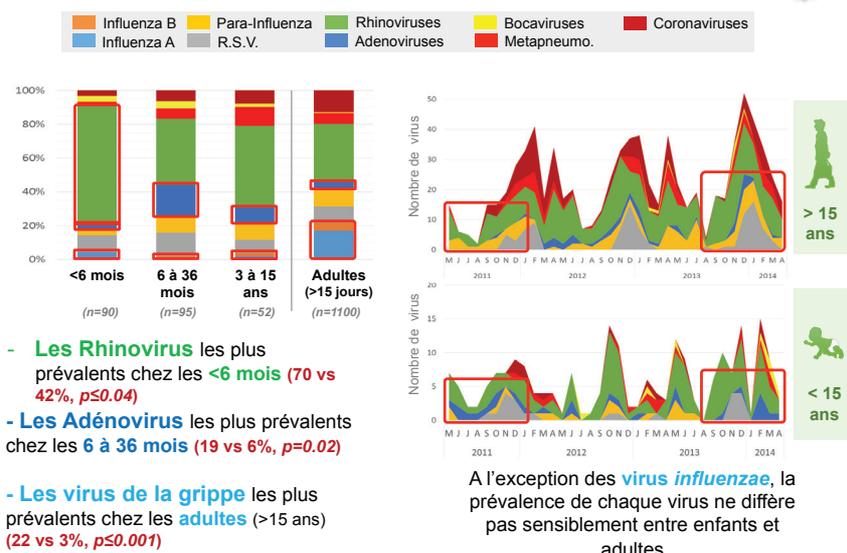


Figure 1 : Virus détectés chez l'enfant

en biologie moléculaire, et il est potentiellement délocalisable (exemples en Angleterre). Le système FILMARRAY® Torch à configuration évolutive permet d'absorber les volumes importants de tests lors des épidémies hivernales. Avec ces 2 tests multiplexes nous avons pu observer l'épidémiologie des virus respiratoires dans notre hôpital.

Virus respiratoires chez les enfants⁽¹⁾

Sur 3 ans, nous avons reçu 380 échantillons concernant 345 enfants. Nous avons eu un taux de positivité globale de 51 % avec ces tests de PCR multiplex, très variable selon les tranches d'âges. Ce taux est considérablement plus élevé (81 %) pour les enfants de 6 à 36 mois, 25 % ayant une co-infection. On trouve presque tous les virus respiratoires chez les enfants, en proportions différentes en fonction des âges (voir figure 1). Les Rhinovirus sont les plus prévalents chez les <6 mois. Les Adénovirus sont les plus prévalents chez les 6 à 36 mois. La grippe est presque absente chez les enfants hospitalisés, malgré le fait que les enfants jouent un rôle important dans la dissémination de la grippe à l'échelle de population globale. Si on regarde la différence entre adultes et enfants en terme de saisonnalité, il n'y a pas de différences majeures. Quelques-unes peuvent être observées si on regarde de manière plus locale: en 2011, il y avait plus d'adénovirus chez les enfants. Inversement, en 2013/14 il y avait des cas de Parainfluenza chez les adultes, alors qu'il n'y en avait pas chez les enfants. Si on compare l'intérêt de l'immuno-chromatographie à la PCR multiplex, on constate que l'on détecte toujours plus de prélèvements comme positifs avec la PCR multiplex. Sur 68 enfants qui ont été testés avec les deux approches, 60 ont été négatifs avec le test de l'immuno-chromatographie (VRS) et parmi ceux-ci, presque la moitié avaient bien un virus respiratoire.

Virus respiratoires chez les adultes⁽²⁾

Les prescriptions de PCR multiplex ont été pratiquement constantes de 2011 à 2014, avec bien sûr des pics durant la période hivernale. Fin 2014, nous nous sommes tournés vers les cliniciens pour savoir comment ils exploitaient nos résultats et quel était l'impact sur la prise en charge des patients. A cette période, le volume des demandes a augmenté durant les deux années suivantes, avant de se stabiliser à nouveau depuis. Entre 2011 et 2016, nous avons testé 7196 échantillons pour 4958 patients, dont 29,2 % ont été positifs. Nous n'avons constaté que très peu de co-infections chez l'adulte : 1,6 %. Tous les virus ont été trouvés, les plus fréquents étant les Picornavirus (34 %), qui regroupent les Rhinovirus et les Entérovirus, le deuxième étant la grippe (26 %) puis 12% de Coronavirus, 10 % de VRS, 8 % de Parainfluenza, moins de Métapneumovirus (6 %), un peu d'Adénovirus (3%) et très peu de Bocavirus (1 %). En termes de saisonnalité, le VRS précède la grippe, Métapneumovirus et Coronavirus sont typiquement hivernaux mais peuvent déborder la stricte période hivernale, l'Adénovirus fluctue en fonction des années et des populations, Picornavirus et Parainfluenza sont présents toute l'année, y compris le mois d'août. Le taux de positivité est de 33 % de novembre à avril et de 22 % de mai à octobre (Voir répartition détaillée des virus en figure 2).

Nous avons aussi étudié la distribution des virus dans les sphères respiratoires hautes et basses : les prélèvements naso-pharyngés d'une part et les lavages broncho-alvéolaires (LBA) d'autre part. Nous avons observé plus de positifs dans la sphère naso-pharyngée que dans les LBA (32 % vs 25 %). La distribution virale est un peu surprenante : les Picornavirus sont les plus fréquents dans les poumons et la grippe est la plus fréquente dans la sphère

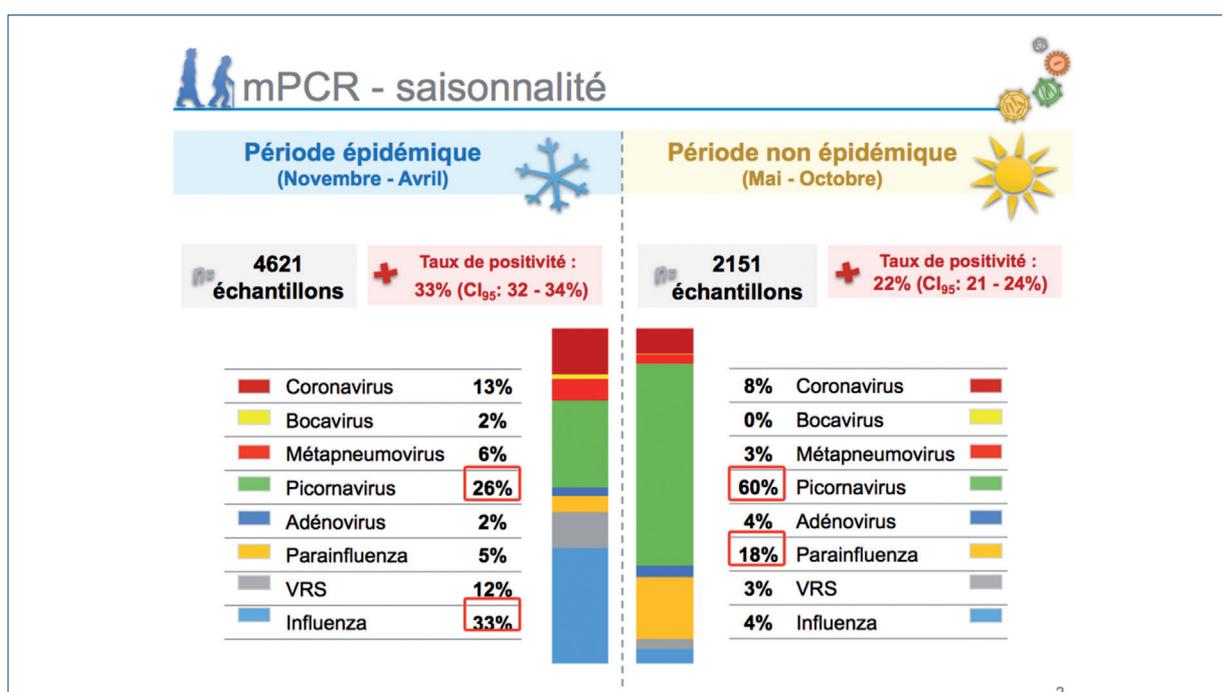


Figure 2 : Saisonnalité des virus détectés chez l'adulte

naso-pharyngée. Il y a toutefois un biais : les prélèvements naso-pharyngés sont beaucoup pratiqués en hiver et très peu en été. Si l'on décompose ces données en fonction de la saisonnalité, il n'y a pas de différence importante entre les 2 sphères respiratoires, on retrouve les mêmes virus en même temps dans les deux. Selon les unités cliniques, les résultats obtenus en réanimation peuvent être les plus significatifs. Il s'agit d'une part des patients les plus sévères et d'autre part, le nez et les poumons y sont prélevés à peu près à taux constant, en fonction de la clinique du patient, en hiver et en été. Dans l'unité de réanimation, quasiment aucune différence n'est perceptible entre les deux sphères respiratoires et le premier virus détecté dans les poumons reste le Rhinovirus. Ceci, et d'autres observations similaires, nous incite à repenser aujourd'hui la potentielle pathogénicité de ce groupe viral classiquement associé aux rhumes sans gravités.

L'étude de la distribution en fonction de l'âge montre que certains virus sont plus prévalents chez les adultes jeunes : par exemple, Adénovirus. Chez les patients plus âgés, les virus grippaux sont prédominants, mais ils circulent aussi beaucoup chez les adultes de 20 à 40 ans. Chez les plus jeunes, les virus grippaux sont beaucoup plus représentés dans la sphère nasopharyngée (29 %) que dans la sphère basse (8 %). Chez les plus âgés, leur prévalence est similaire dans les deux sphères (40 % versus 31 %).

Diagnostic des infections respiratoires non grippales : pourquoi faire ?

Tous les virus n'ont pas la même valeur diagnostique. La grippe (Influenzae A/B) a un caractère pathogène bien reconnu et caractérisé. Il existe une vaccination et des traitements. Faut-il rechercher les autres virus respiratoires ? C'est sujet à débat.

Les pouvoirs pathogènes sont mal caractérisés, limités à certaines populations (patients immunodéprimés, enfants, personnes âgées). Le VRS est de plus en plus pris en compte, on sait depuis longtemps qu'il est pathogène et il existe des développements de vaccination et de traitement ciblant ce virus. Il n'existe pas de vaccination pour la majorité des virus respiratoires et il y a peu de traitements. Par contre, l'information de l'identification du virus responsable reste utile pour l'isolement des patients, la prévention des infections nosocomiales et la diminution des antibiothérapies inutiles. Cette information est particulièrement importante pour les populations à risque de pneumonie grave comme les nourrissons et les patients immunodéprimés.

Chez l'enfant

Des études observationnelles^(3,4) cherchant à évaluer des techniques rapides Influenza A aux urgences pédiatriques montrent une réduction du nombre de tests de laboratoire, une réduction de l'utilisation des antibiotiques et une augmentation de l'utilisation des antiviraux. D'autres études observationnelles^(5,6,7) portant sur PCR simplex Influenza A aux urgences pédiatriques donnent à peu près les mêmes conclusions : réductions du nombre de tests de laboratoire, du nombre de radiographies, de l'utilisation des antibiotiques et augmentation de l'utilisation des antiviraux, ainsi que la réduction de la durée de séjour aux urgences. La PCR multiplex apporte-t-

elle un plus par rapport aux pratiques actuelles ?

Une étude rétrospective avant/après a été conduite sur deux périodes hivernales 2011-2013⁽⁸⁾. Avant : une PCR grippe/VRS, plus ou moins Parainfluenza et Métapneumovirus. Après : PCR multiplex (FILMARRAY[®]) pour tous. L'étude a porté sur des sujets immunocompétents, de 3 mois à 21 ans, hospitalisés pour une infection respiratoire non compliquée et les co-infections avec une bactérie ont été exclues ensuite. L'étude montre que le taux de positivité augmente de 60 % à 78 %. Avant, on ne trouvait que du VRS alors qu'après, le VRS ne représentait que la moitié des positifs. On trouve environ 15 % de grippe, 10 % de Métapneumovirus et 21 % de Rhinovirus/entérovirus qui n'étaient pas détectés avant. En termes d'impacts cliniques, les délais de rendus sont considérablement réduits, on ne diminue pas la proportion de patients avec une prescription d'antibiothérapie, par contre on en diminue sa durée.

En synthèse chez l'enfant, dépister les virus grippaux et le VRS réduit le nombre de tests de laboratoire, le nombre de radiographies, l'antibiothérapie, la durée de séjour à l'hôpital et augmente l'utilisation des antiviraux. Dépister l'ensemble des virus respiratoires par PCR multiplex augmente ces bénéfices mais, d'un autre côté, on se retrouve avec plus de virus respiratoires détectés, sans trop savoir comment gérer les enfants par la suite ni maîtriser totalement la question de l'imputabilité des virus respiratoires dans la symptomatologie observée. Il existe en Europe de grosses disparités. En France, la PCR multiplex chez l'enfant est peu utilisée, contrairement à un large déploiement en Angleterre.

Aux Etats-Unis, les tests viraux sont non recommandés par l'American Association of Paediatrics. En revanche, une autre société savante (Paediatric Infectious Disease Society) recommande les tests viraux sensibles et spécifiques chez les enfants de plus de 3 mois, mais ne recommande pas l'arrêt des antibiotiques pour la grippe. Les enfants de moins de 3 mois ne sont pas mentionnés. En Europe, l'European Society of Paediatrics Infectious Diseases signale que « Les tests PCR sont de plus en plus disponibles » mais ne donne de recommandations ni sur l'utilisation de ces tests ni sur l'interprétation des résultats.

Chez l'adulte

Les résultats de deux études observationnelles^(9,10) aux urgences avec des tests de grippe par immuno-chromatographie⁽⁹⁾ et chez des patients hospitalisés pour infection respiratoire en période hivernale, avec des tests de PCR multiplex⁽¹⁰⁾, cherchant à mesurer l'impact du résultat sur l'arrêt des antibiotiques, montrent : une meilleur



Docteur Benoit VISSEAUX

Publi-reportage

leure prescription des antigrippaux mais par contre, les antibiotiques sont poursuivis dans 40 à 63 % des cas, même avec une radiographie thoracique normale.

Une étude avant/après a été conduite pendant 2 saisons hivernales⁽¹¹⁾, sur des patients adultes aux urgences ou hospitalisés depuis moins de 48h, testés avant par immuno-chromatographie, +/- immunofluorescence, +/- PCR simplex ou +/- PCR multiplex en fonction des demandes des cliniciens et après par PCR multiplex rapide (BIOFIRE FILMARRAY®). L'objectif de l'étude était de mesurer l'impact de la PCR multiplex rapide sur les admissions, la durée de séjour, l'utilisation des antibiotiques, des antigrippaux et des examens complémentaires. Les résultats montrent qu'avant on ne trouvait que de la grippe (80 %) et qu'après, le Métagroupevirus passe de 2 à 20 % et le Rhinovirus apparaît à 30 %. Les résultats sont rendus beaucoup plus vite avec la PCR multiplex rapide, ce qui permet une sortie des urgences plus rapide et moins d'hospitalisations. Par contre, il y a toujours autant de patients qui ont au moins une radiographie ou une bronchoscopie. Une analyse multivariée, ajustée sur l'âge, l'immunodépression, l'asthme et le score de sévérité, confirme qu'en utilisant la PCR multiplex aux Urgences, on a moins d'admissions, des durées d'hospitalisation plus faibles, des antibiothérapies plus courtes, mais autant de patients mis sous antibiotique, et moins de radiographies thoraciques, mais autant de patients avec au moins une radiographie.

En synthèse

La PCR multiplex améliore le diagnostic étiologique, apporte un gain important en sensibilité, réduit le délai diagnostique et accroît la disponibilité des résultats aux cliniciens avec les techniques rapides. Le risque infectieux viral est mieux maîtrisé, la décision d'isolement mieux ciblée, le traitement antigrippal est aussi mieux ciblé et donné plus rapidement. L'exposition aux antibiotiques est diminuée car, même si l'antibiothérapie est initiée pour une même proportion de patients, elle est plus vite arrêtée et mieux réévaluée. Le parcours de soins est amélioré car la décision d'hospitalisation est mieux documentée et les durées de séjours sont plus faibles.

Les tests PCR multiplex sont-ils coût-efficace ?

Une étude réalisée aux Etats Unis intitulée « Economic analysis of rapid and sensitive polymerase chain reaction testing in the emergency department for influenza infections in children⁽¹²⁾ » conclut en ces termes : L'identification de la grippe aux urgences avec le test PCR multiplex rapide est une stratégie coût-efficace pour les enfants de 3 mois à 18 ans. Les auteurs concluent aussi que l'inclusion de détection d'autres virus respiratoires dans cette analyse aurait encore plus améliorée le rapport coût-efficacité.

Une autre étude toute récente réalisée au Royaume Uni intitulée « Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC) : a pragmatic, open-label, randomised controlled trial⁽¹³⁾ », première étude ouverte, randomisée et contrôlée, a permis de tester la PCR multiplex rapide, BIOFIRE FILMARRAY®, versus des tests PCR du laboratoire. Elle montre la réduction de la durée de séjour d'une journée en moyenne (5.7 j dans le groupe FILMARRAY® vs

6.8 j, $p = 0,04$). L'étude précise que cette seule journée économisée équivaut à 200 000 lits à l'échelle du NHS, soit une économie annuelle de 80 millions de Livres (£). Nous sommes donc encore en attente d'une étude médico-économique complète, en sachant qu'elle doit se positionner à l'échelle de l'hôpital et non pas du laboratoire.

Les virus respiratoires sont-ils vraiment si peu pathogènes ?

Les virus respiratoires sont sans doute très sous-estimés. Cependant, selon les études, entre 13 et 56 % des pneumopathies communautaires sont d'origines virales avec une minorité de grippe.⁽¹⁴⁻²⁰⁾ La mortalité des pneumopathies aiguës communautaires (PAC) virales n'est absolument pas négligeable et très mal évaluée. Elle a été récemment estimée dans une étude Sud-Coréenne, tous agents viral confondus, à 25 %, soit équivalente à la mortalité résiduelle des PAC bactériennes.⁽²¹⁾ Les pneumonies aiguës nosocomiales d'origines virales ne sont pas rares (22,5 % virales vs 59,5 % bactériennes) avec une mortalité équivalente (29,5 et 35,6 %), comme le montre une autre étude Sud-Coréenne.⁽²²⁾ Ces résultats ne sont sans doute pas transposables en France. Dans notre groupe hospitalier, nous avons réalisé une étude sur les patients adultes atteints de Pneumonie aigue communautaire en réanimation médicale.⁽²²⁾ En terme d'étiologie, 31 % étaient des pneumonies virales, 26% bactériennes, 26 % étaient des co-infections bactério-virales et 17 % sans étiologie. Parmi les pneumonies virales, on trouve au premier rang le Rhinovirus. Les complications, pouvant induire le décès du patient à l'hôpital ou une ventilation mécanique pendant plus de 7 jours, étaient plus fréquentes dans le groupe de pneumopathies mixtes / bactério-virales (69 %) comparativement aux groupes de pneumonies bactériennes (39 %) et virales (28 %) ($p < 0,01$).

Nous nous sommes aussi intéressés aux pneumonies nosocomiales en réanimation médicale par une étude publiée en 2017.⁽²³⁾ Les réanimateurs ne pensaient initialement pas que les virus respiratoires non grippaux pouvaient être fréquemment isolés et jouer un rôle lors des pneumopathies nosocomiales. Dans cette étude rétrospective, 95 % des patients dont nous avons reçu les prélèvements étaient sous ventilation mécanique. 32 % de ceux-ci ont un virus respiratoire et la moitié d'entre eux sont immunocompétents. Pour une sous-population de 30 patients avec au moins 1 virus respiratoire identifié, une PCR multiplex avait été aussi réalisée avant l'épisode de pneumonie et la moitié d'entre eux n'avaient pas de virus détecté. Il s'agit donc bien d'acquisitions nosocomiales de ces virus respiratoires dont une minorité de virus influenza. De plus, l'étude démontre que les co-infections bactério-virales sont associées à une plus longue durée d'hospitalisation (31 vs 15 jours, $p < 0,001$) et à une tendance vers une mortalité plus élevée que les infections bactériennes (62 % vs 40 %, $p = 0,3$).

L'impact clinique et la mortalité associée à ces virus reste encore pour beaucoup à définir. D'autres questions restent en suspens : prévalence du portage, durée de clairance des virus, rôle de la quantification... L'impact médico-économique de la détection de l'ensemble des virus respiratoires reste à évaluer en raison de leurs coûts élevés.

Cependant, les tests de PCR multiplex rapides, permettent déjà, chez les patients à risque ou en réanimation médicale, une meilleure mise en œuvre des précautions d'isolement et un choix de prise en charge des patients plus adapté.

Quels tests choisir et comment s'organiser ?

Pour bien intégrer les problèmes « terrain », les tests moléculaires doivent disposer des caractéristiques technologiques adéquates à savoir : être simples, rapides, sensibles et spécifiques, disponibles, réalisables dans l'environnement proche du patient, avoir des panels aussi exhaustifs que possible, permettre l'analyse simultanée de plusieurs prélèvements et d'un coût acceptable. Ils doivent répondre aux besoins et attentes des cliniciens. Aujourd'hui, nous avons encore besoin de recul sur l'utilisation de ces tests syndromiques (PCR multiplex) et ainsi pouvoir continuer à faire évoluer nos algorithmes décisionnels, puis les recommandations. Un résultat doit toujours s'interpréter dans le contexte clinique et en association avec l'ensemble des examens biologiques. Enfin, la démonstration de leur impact pronostique et économique est essentiel pour les pérenniser.

Remerciements

Virologie

Dr Charlotte Charpentier
G. Collin
Pr Diane Descamps
Dr Nadhira Houhou
Dr Houria Ichou
Alexandre Storto

Réanimation

Dr L. Bouadma
Dr B. Mourvilliers
Dr R. Sonnevillie
Pr J.F. Timsit
Dr G. Voiriot

Pneumologie

Dr O. Brugière
Pr B. Crestani
Dr G. Dauriat
Pr G. Thabut

Urgences

Pr E. Casalino
Dr C. Choquet

Pédiatrie

Dr Bogdan Cojocaru
Dr Luc Desfrere
Dr Mada Dumitrescu
Pr Laurent Mandelbrot

Maladies infectieuses

Dr M. Dubert
Dr F.X. Lescure
Dr P. Loubet
Pr Y. Yazdanpanah

Bactériologie

Pr A. Andreumont
Dr L. Armand-Lefebvre
Dr N. Grall

Parasitologie

Dr N. Argy
Pr S. Houze

Hygiène

Dr S. Jolivet
Pr J.C. Lucet

Références

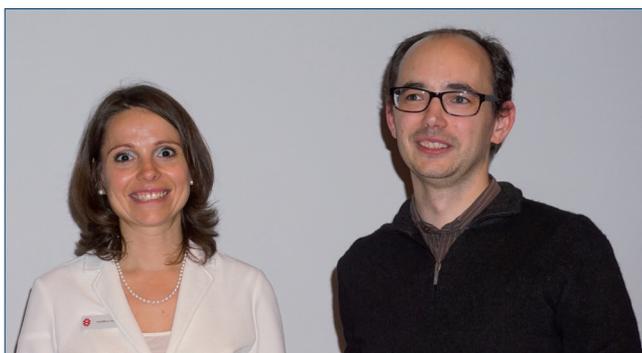
- (1) Visseaux et al. *PLoS ONE* 2017; 12(2): e0172809
- (2) Visseaux et al. *PLoS ONE* 2017; 12(7): e0180888
- (3) Noyola DE *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(4):303-7
- (4) Sharma V *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:41-3
- (5) Esposito S *Arch Dis Childhood* 2003; 88:525-6
- (6) Bonner AB *Pediatrics* 2003; 112:363-7
- (7) Poehling KA *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:713-8
- (8) Rogers B.B. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139:636-641
- (9) Falsey AR *Arch Intern Med* 2007; 167:354-60
- (10) Shiley KT *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:1177-83
- (11) Rappo U. *J Clin Microbiol* 2016; 54:2096-2103
- (12) Nelson RE. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(6):577-82
- (13) Brendish NJ. *Lancet Respir Med* 2017; 5(5):401-411
- (14) Legoff et al. *JCM* 2005; 43:455-457
- (15) Jennings et al. *Thorax* 2008; 63:42-48
- (16) Johnstone et al. *Chest* 2008; 134:1141-1148
- (17) Charles et al. *CID* 2008; 46:1513-1521
- (18) Johansson et al. *CID* 2010; 50:202-209
- (19) Cilloniz C et al. *Crit Care* 2011; 15:R209
- (20) Choi et al. *Am J Resp Crit Care Med* 2012; 186(4):352-32
- (21) Hong et al. *PlosOne* 2014; 21-9(4):e95864
- (22) Voiriot et al. *Crit care* 2016; 25-20(1):375
- (23) Loubet et al. *J Clin Virol.* 2017 Jun;91:52-57



• Contact conférencier : Dr Benoit Visseaux - Maître de Conférence des Universités Praticien Hospitalier - Laboratoire de Virologie – CHU Bichat Université Paris Diderot - IAME - INSERM UMR 1137 – benoit.visseaux@aphp.fr



• Contact bioMérieux : Martina Hnatova – bioMérieux France Chef de Marché FilmArray – 5 rue des Aqueducs BP 10 – 69 290 Craponne – France – martina.hnatova@biomerieux.com



Martina HNATOVA, bioMérieux France, Chef de Marché FilmArray, et le Docteur Benoit VISSEAU

A propos de bioMérieux

Pioneering Diagnostics

Acteur mondial dans le domaine du diagnostic *in vitro* depuis plus de 50 ans, bioMérieux est présente dans plus de 150 pays au travers de 43 filiales et d'un large réseau de distributeurs. En 2017, le chiffre d'affaires de bioMérieux s'est élevé à 2,3 milliards d'euros, dont plus de 90 % ont été réalisés à l'international.

bioMérieux offre des solutions de diagnostic (systèmes, réactifs et logiciels) qui déterminent l'origine d'une maladie ou d'une contamination pour améliorer la santé des patients et assurer la sécurité des consommateurs. Ses produits sont utilisés principalement pour le diagnostic des maladies infectieuses. Ils sont également utilisés pour la détection de micro-organismes dans les produits agroalimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques.

bioMérieux est une société cotée sur Euronext Paris.

Code : BIM - Code ISIN : FR0013280286
Reuters : BIOX.PA / Bloomberg : BIM.FP
Site internet : www.biomerieux.fr