

EN PRATIQUE

Comment trouver les laboratoires agréés ?

- 1** ➤ Connexion sur le site www.biopredictive.com
- 2** ➤ Cliquer sur “Informations”
- 3** ➤ Cliquer sur “Agreed Laboratories”

Comment faire agréer un laboratoire ?

1. Le biologiste se connecte sur le site www.biopredictive.com
2. Il s'identifie en s'enregistrant : “Register for Free”
3. Quelques minutes plus tard, il reçoit la charte de qualité (Spécifications techniques) et la proposition de contrat par message électronique
4. Il signe le contrat et l'envoie par fax à **Biopredictive**.
5. Quelques heures plus tard il reçoit par téléphone le mot de passe permettant d'accéder au site sécurisé. Il est alors agréé.

Comment le biologiste agréé obtient le Fibrotest et l'Actitest ?

1. Le biologiste se connecte sur le site www.biopredictive.com
2. Il clique sur “Use Fibrotest” et grâce à son identifiant et son mot de passe il rentre dans la partie sécurisée du site.
3. Il saisit les 6 résultats des 6 composants, la date du prélèvement, la date de naissance et le sexe du sujet et sa référence interne.
4. Après contrôle de vraisemblance et confirmation le biologiste approuve le paiement de 50 €.
5. Quelques instants plus tard les résultats chiffrés et graphiques du Fibrotest et de l'Actitest apparaissent sur son écran.
6. Il demande l'impression en couleur des résultats avec l'équivalence histologique, à communiquer au sujet et au prescripteur.
7. Il reçoit par E-mail un ticket de paiement et une facture.

FIBROTEST ET ACTITEST

Deux tests non invasifs, prédictifs de la fibrose et de l'activité histologique du foie.

➤ L'HÉPATITE C

- Primo-infection asymptomatique dans 90 % des cas.
- 20 à 30 % des sujets infectés guérissent spontanément.
- 70 à 80 % des cas évoluent vers une infection chronique, avec persistance de la réplication virale.
- Deux tiers des patients peuvent évoluer vers la cirrhose (en moyenne en 30 ans) et ses complications (cancer, hémorragie, insuffisance hépatique soit 4.000 morts en France par an).
- Première cause mondiale de transplantation du foie.

➤ ÉPIDÉMIOLOGIE

- Prévalence variable selon les régions du monde, 1 % en Europe et aux Etats-Unis. 600 000 porteurs du VHC estimés en France, la majorité ignorent leur infection. Les types viraux les plus fréquents sont dans l'ordre 1, 3 et 2 sur les 6 génotypes viraux actuellement recensés.
- Transmission du VHC essentiellement parentérale, par contact avec le sang d'un sujet infecté.
- Risques transfusionnel et nosocomial réduits (dépistage systématique des donneurs, précautions d'hygiène et désinfection).
- Le principal mode de contamination dans les pays industrialisés est la toxicomanie intraveineuse.
- Transmission sexuelle rare chez les couples stables.
- Le risque de transmission verticale (de la mère à l'enfant) est faible, moins de 5%

➤ LA FIBROSE DU FOIE

- La complication majeure, la cirrhose, est le résultat d'une accumulation progressive de cicatrices ou fibrose.
- La fibrose n'est pas systématique et ne survient que chez les deux tiers des patients.
- Le stade de fibrose est estimé selon la classification METAVIR en cinq stades de FO à F4.
- La fibrose non significative correspond au stade 0 (pas de fibrose) et stade F1 (fibrose limitée à l'espace porte).
- La fibrose significative correspond au stade F2 (fibrose modérée avec quelques ponts fibreux), F3 (fibrose d'étendue importante avec de nombreux ponts fibreux) et F4 (cirrhose).
- Absence de symptômes pour estimer la quantité de fibrose dans le foie, évaluée par biopsie du foie.

➤ L'ACTIVITÉ HISTOLOGIQUE

- Ce terme regroupe la destruction des cellules du foie (nécrose) et l'inflammation. Elle est estimée selon la classification METAVIR en quatre stades : A0 (Pas d'activité) A1 (activité minime), A2 (activité modérée) et à A3 (activité sévère).

➤ LA BIOPSIE DU FOIE

- C'est l'examen classique de référence pour estimer l'état du foie. La biopsie du foie est indiquée après tout diagnostic pour la prise en charge thérapeutique des patients. La biopsie est aussi indiquée, soit en cas d'échec des traitements, soit pour des personnes non traitées, dans le bilan de surveillance tous les quatre ans.
- Acte lourd pratiqué sous anesthésie locale ou générale, la biopsie nécessite une hospitalisation de 6 heures à 24 heures. Ce geste s'accompagne chez 30 % des patients de douleurs, 0,3 % d'entre eux sont atteints de complications graves (nécessitant une prolongation ou une re-hospitalisation) et 0,03 % décèdent.
- C'est un prélèvement local, qui ne donne qu'une vision partielle de l'état du foie (15 mm pour un

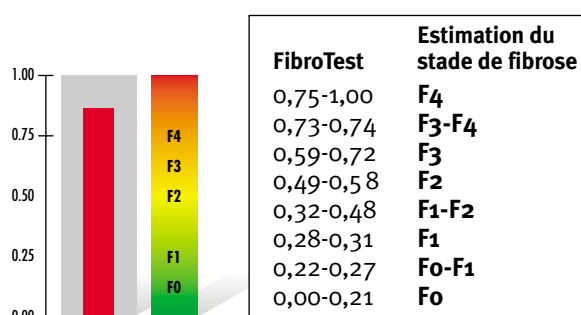
organe de 1,5 kg), avec une variabilité d'échantillonnage.

- La biopsie est analysée par un spécialiste en fonction de critères standardisés, mais avec une variabilité entre observateurs.
- Du fait de ces deux sources de variabilité, il existe un risque de faux positifs et de faux négatifs, surtout si la biopsie est de petite taille, par rapport au critère idéal que serait l'analyse du foie dans son entier.
- C'est un estimateur semi-quantitatif discontinu.
- Le délai moyen pour obtenir une hospitalisation est de un à 3 mois.
- L'hospitalisation dure de 6 à 24 heures. Le coût de la biopsie du foie est supportée par la Sécurité Sociale, dans le cadre de l'hospitalisation (plus de 1000 Euros).

➤ FIBROTEST

- C'est un acte simple de proximité pouvant être effectué en laboratoire de ville à partir d'un simple prélèvement sanguin, sans douleur ni complication.
- Il peut être facilement renouvelé et les résultats sont obtenus en 48-72 heures.
- Analyse faite selon une échelle objective, sur une base de données chiffrées et par des automates normalisés.
- Risque de faux positifs et de faux négatifs inférieurs à 20 % (Hémolyse, Maladie de Gilbert, hépatite aiguë, cholestase extra hépatique).
- Il peut également déceler la fibrose chez les sujets à transaminases normales.
- Choix de 5 marqueurs (3 protéines, la bilirubine et 1 enzyme) simples, faciles à doser et en grande quantité dans le sang pour apprécier avec des valeurs prédictives positives et négatives élevées l'état histologique du foie.

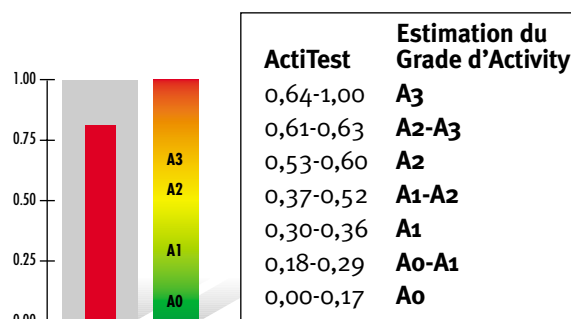
- α 2-macroglobuline
- Apolipoprotéine-A1
- g-glutamyl-transpeptidase
- Haptoglobine
- Bilirubine Totale



Le FibroTest est un index estimatif de fibrose hépatique établi d'après les valeurs de dosages de ces 5 paramètres, en fonction de l'âge et du sexe. Il est exprimé entre 0 et 1. La conversion entre le Fibrotest et le stade de fibrose est donnée ci-dessous. Dans cet exemple le Fibrotest est à 0.85 soit l'équivalent histologique du stade 4 de fibrose (cirrhose).

➤ ACTITEST

Choix des 5 marqueurs du Fibrotest auxquels est ajouté le dosage des Transaminases ALAT (SGPT). L'Actitest représente une estimation de l'activité nécrotico-inflammatoire hépatique établie d'après les valeurs de dosages de ces 6 paramètres, en fonction de l'âge et du sexe. Il est exprimé entre 0 et 1. La conversion entre l'Actitest et le grade d'Activité est donnée ci-dessous. Dans cet exemple l'Actitest est à 0.80 soit l'équivalent histologique du grade 3 d'activité nécrotico-inflammatoire (sévère).



► VALIDATION SCIENTIFIQUE DES FIBROTEST ET ACTITEST

Ces deux tests sont le résultat de travaux scientifiques dont 5 publiés dans : *The Lancet*¹, *Journal Viral Hepatitis*², *American Journal of Gastroenterology*³, *Digestive Disease and Science*⁴, et *AIDS*⁵ par l'équipe du Professeur Thierry Poynard (service d'Hépatogastroentérologie, de Biochimie et de Pathologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris AP-HP, Université Paris 6, Laboratoire d'immunologie des tumeurs ESA 8067 CNRS, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques Université Paris 5). Une validation externe indépendante a été pratiquée par une équipe Australienne⁶. Le brevet international appartient à l'AP-HP. La licence est exploitée par BioPredictive SAS.

Site Web : <http://www.biopredictive.com>

1. The Lancet 2001;537:1069-1075, 2. Journal of Viral Hepatitis 2002 ;9 :128-133, 3. Am J Gastroenterology 2002;97:2419-25, 4. Digestive Disease Science In press, 5. AIDS in press, 6 Gastroenterology 2002;122:159.

Le coût pour ces deux tests est de 50€ en sus du coût de l'établissement des 6 paramètres. Ce coût n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale.

Ce test est effectué sur ordonnance par les laboratoires agréés ayant adhéré à une charte de qualité. Cette charte de qualité a été mise au point par un laboratoire de référence (Docteur Françoise Imbert-Bismut du Laboratoire de Biochimie du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière) et un Réseau de biologistes libéraux (RBML coordonné par le Dr Philippe Halfon). L'engagement du respect des procédures et de l'utilisation d'automates et de réactifs validés permettent aux laboratoires intéressés d'être agréés.

Les résultats de Fibrotest/Actitest sont fiables à 80 % en moyenne. Les aires sous les courbes ROC sont supérieures à 0.800. Les zones de fiabilité maximum (+ de 90 %) se situent aux extrêmes : foie presque normal quand les tests sont inférieurs à 0,30, dégâts importants quand les tests sont supérieurs à 0,60.

La biopsie du foie garde des indications mais n'est pas adaptée à une estimation à grande échelle de l'état du foie en première intention

En France, on pratique tous les ans 16 000 ponctions biopsies du foie.

Ce chiffre correspond à moins de 5 % des biopsies nécessaires au suivi des patients porteurs d'une

hépatite C.

Selon les recommandations des conférences de consensus Hépatite C, on devrait pratiquer une biopsie initiale puis une tous les 4 ans pour surveillance soit 160 000 par an.

Or le nombre de biopsies pratiquées pour l'hépatite C n'est que de 8 000 par an. Les patients et les médecins considèrent, comme ils l'ont signifié lors de la conférence de consensus nationale de février 2002, que la PBH pouvait être un frein à l'accès aux soins, tant au niveau de l'acte lui-même que de sa représentation. Une enquête du réseau hépatite C Auvergne avait observé que 59% des patients contaminés refusaient la biopsie.

Aujourd'hui en France l'hépatite C tue plus que le SIDA, alors que l'association Interféron Pegylé/Ribavirine permet de guérir plus de la moitié des patients (90% pour certains génotypes) et qu'elle permet aussi une réversibilité de la cirrhose quand on peut la diagnostiquer précocement.

Il est donc très important de pouvoir identifier, de la façon la plus simple possible, les sujets devant bénéficier de ces traitements.

La biopsie du foie est complémentaire du Fibrotest et d'Actitest qui par leur simplicité sont les examens de première intention.

Quelle peut être la place du biologiste dans le réseau de soin de l'hépatite C, son rôle dans l'annonce de la positivité au VHC ou des résultats du Fibrotest/Actitest ?

Le rôle du biologiste dans le réseau de soins de l'hépatite C est particulièrement important car c'est lui qui se retrouve en première ligne lors de l'annonce de la positivité des anticorps présents contre le VHC.

En tant qu'acteur de la prise en charge de l'hépatite C avec le médecin généraliste et le spécialiste, le biologiste apporte, grâce à la réalisation du Fibrotest/Actitest, une alternative intéressante à la ponction biopsie hépatique, en particulier dans des cas où il n'est pas recommandé ou difficile de la pratiquer :

- avant le traitement de patients de génotype 2 ou 3 ;
- chez des enfants infectés de manière chronique par le VHC ;
- chez des patients réfractaires au traitement par le seul fait de la réalisation de la Ponction Hépatique.