

BIODEBAT : les nouveaux défis du diagnostic des maladies infectieuses



Un débat sur les nouveaux défis du diagnostic des maladies infectieuses dans la pratique médicale quotidienne, organisé par la société ABBOTT, a réuni le Professeur Jacques IZOPET, chef du pôle biologie et chef du service de virologie du CHU de Toulouse, le Professeur François SIMON, chef de pôle et chef du service de microbiologie de l'hôpital Saint-Louis de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, et le Professeur Vincent THIBAUT, chef du service de virologie du CHU de Rennes. Deux thèmes ont été traités : la prise en charge des hépatites et l'évolution du diagnostic en bactériologie.

Une révolution dans la prise en charge de l'hépatite C

Spectra Biologie : L'Hépatite C constitue en France un problème de santé publique. Comment évolue la prise en charge de cette pathologie ?

Professeur Jacques IZOPET : Il y a des avancées considérables sur le plan thérapeutique. Comme vous le savez, on sort de l'ère des traitements basés sur l'interféron avec la disponibilité de médicaments actifs sur le virus d'une grande efficacité. Les molécules utilisées depuis ces dernières années en pratique courante montrent une efficacité remarquable. Nous avons des temps de traitement beaucoup plus courts avec un taux de succès jusqu'à présent inégalé. Le taux de guérison d'une hépatite C passe de 50 % à plus de 90 % voire, avec les dernières études, plus de 95 %. Nous, virologistes, devons nous adapter à cette situation et bien comprendre quels sont les besoins actuels de nos collègues cliniciens pour le suivi de leurs patients. Le domaine de la virologie va évoluer : l'importance de la quantification de la charge virale du VHC, le besoin de tests pour objectiver la présence ou l'absence du virus dans le sang des patients, sous traitement et à distance de l'arrêt du traitement. Nous devons adapter nos outils en conséquence.

Professeur Vincent Thibault : Il faut souligner que nous vivons une véritable révolution. Nous avons découvert le virus il y a maintenant 26 ans. Nous avons réussi à découvrir des molécules actives sur la réplication virale. C'est la première infection virale chronique que nous allons être capable d'éradiquer. C'est phénoménal. En parallèle, les situations du VHB et du VIH sont très différentes car il existe encore des formes de réservoirs qui empêchent leur éradication.

Spectra Biologie : Sommes-nous vraiment en présence d'une stratégie d'éradication du VHC ?

Pr Jacques IZOPET : Sans aucun doute. Nos collègues hépatologues ont pendant longtemps été très prudents concernant la possible éradication du virus de l'hépatite C. Avec ces nouveaux traitements et avec le recul que nous avons, il n'y a pas de débat ou de controverse sur ce sujet : on parle de guérison. C'est très important en matière de prise en charge des patients et de stratégie de traitement. Le périmètre des personnes qui doivent être traitées évolue. Pendant longtemps, on a traité des personnes à un stade avancé de l'infection. Avant cela, les patients n'étaient peut-être pas prêts pour un traitement avec des effets indésirables non négligeables. Actuellement, avec les perspectives de guérison, nous avons tout intérêt à traiter à des stades plus précoces.

Toutefois le coût des traitements a conduit initialement à prioriser certaines catégories de patients.



Pr Jacques IZOPET

**Spectra Biologie :
Avez-vous les moyens
de proposer un
diagnostic précoce ?**

Pr Jacques IZOPET :

Oui, les outils virologiques sont disponibles. Le dépistage d'une infection par le virus de l'hépatite C repose sur la sérologie. On confirme l'infection par une recherche de virus par biologie moléculaire. Ensuite, au-delà de ces examens virologiques, ce sont les caractères histologiques chez les patients qui déterminaient jusqu'à présent l'initiation du traitement. Aujourd'hui, les tests virologiques sont essentiels pour surveiller l'efficacité thérapeutique et, en particulier, pour objectiver la disparition du virus dans le sang après l'arrêt du traitement. Avec les traitements basés sur interféron, on attendait habituellement six mois pour juger d'une guérison. Avec les nouvelles molécules, tant dans les essais cliniques que dans la pratique courante, on peut statuer trois mois après l'arrêt du traitement sur la guérison du patient.

Pr François SIMON : Nous sommes face à un traitement d'éradication pour le patient, ce qui nous change de beaucoup de traitements antiviraux, notamment la classe des herpès virus et le VIH, pour lesquels on ne peut que contrôler l'infection. Mais éradication au niveau individuel ne signifie pas éradication au niveau collectif. Evidemment, les prévalences vont être amenées à diminuer, mais une surveillance sérologique sera toujours nécessaire, avec également l'émergence de profils plus complexes à prendre en charge pour le biologiste : des encours de traitement plus ou moins renseignés, des sérologies difficiles, des confirmations plus ou moins compliquées. Il y aura des enjeux d'épidémiologie au niveau général sachant que les infections par l'hépatite C sont extrêmement fréquentes dans le monde. On pense évidemment à l'Afrique où, dans des pays comme l'Égypte, on peut avoir encore des villages avec 40 % de la population infectée. En Afrique centrale également, où les prévalences sont extrêmement élevées, des programmes de traitement avec ces nouvelles molécules se mettent en place, malgré leurs coûts, grâce à différents bailleurs. L'approche est donc forcément globale, d'autant plus que les gens peuvent se réinfecter. L'hépatite C ne donne pas d'immunité durable.

Pr Jacques IZOPET : Un des enjeux est de pouvoir dépister les personnes infectées dans la mesure où on a la possibilité de traiter et de guérir

les patients. Le premier obstacle, qui est également un volet important dans la lutte contre le VIH, est le dépistage des personnes infectées pour assurer une prise en charge optimale et, à l'échelle collective, limiter la transmission du virus à d'autres personnes quelles que soient les modalités de transmission. Cette notion de dépistage, reposant sur des tests sérologiques, réalisés sur des personnes à risque ou plus globalement dans la population, est un élément clé.



Pr Vincent THIBAUT

Pr Vincent Thibaut : Vous avez employé le terme « éradication ». Il y a environ 300 millions d'individus infectés dans le monde, 90 % d'entre eux n'ont pas accès aux traitements aujourd'hui. En France nous sommes chanceux de pouvoir éradiquer ce virus. Par ailleurs, nous en connaissons très bien

l'épidémiologie. L'incidence de l'infection, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas par an, est actuellement très faible car nous maîtrisons les facteurs de risque. Il n'y a pratiquement plus de contaminations en France sauf dans des populations très particulières. De ce fait, nous allons vraiment pouvoir parler d'éradication. Toutefois, il reste un nombre important de personnes qui ignorent leur contamination par le virus de l'hépatite C. Nous savons donc très bien que nous n'arriverons pas à une éradication dans la population française si nous n'arrivons pas à identifier les personnes porteuses du virus aujourd'hui.

**Spectra Biologie : Faut-il donc renforcer
les moyens au service du dépistage ?**

Pr Vincent THIBAUT : Oui c'est clairement le message que nous souhaitons faire passer.

Pr François SIMON : L'auto-test VHC sera probablement une avancée.

**Spectra Biologie : La mesure de la charge
virale et la détermination du génotype
sont-elles toujours nécessaires pour
déterminer la stratégie thérapeutique ?**

Pr Jacques IZOPET : Nous avons jusqu'à présent, des guidelines françaises, européennes et internationales, basées sur une évolution de la charge virale au cours des premières semaines de traitement. Nous avons des schémas thérapeutiques relativement longs, généralement de 6 à 12 mois, parfois 72 semaines. L'évolution de la charge virale était un élément déterminant pour adapter la durée du traitement. Dorénavant, nous avons des durées de traitement beaucoup plus courtes, pour la plupart de 3 mois. Au vu des essais cliniques disponibles, elles pourraient

encore se réduire jusqu'à 6 semaines. Pour nous virologues, se pose la question du choix des outils les plus pertinents pour, dans un premier temps, surveiller l'efficacité du traitement et sa bonne observance, élément déterminant du succès thérapeutique. Il nous faut enfin le marqueur qui sera utile après l'arrêt du traitement, c'est à dire une simple détection de la présence du virus. Nous ne sommes plus là dans la notion de mesure de la charge virale mais dans une réponse qualitative : oui ou non le virus est-il éliminé. Ces aspects ont un impact sur les tests qui seront utilisés par les laboratoires de virologie.

Pr Jacques IZOPET : Au stade où nous en sommes, les essais cliniques sont développés en fonction des catégories de génotypes. Les recommandations d'utilisation des molécules et leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) reposent sur cette notion de génotype. Dans quelques temps, si le succès des traitements actuels se confirme, on peut penser que la détermination du génotype du virus devienne inutile, en pratique courante.

Pr Vincent THIBAUT : Je voudrais pondérer les propos que nous tenons. En matière d'hépatite C, l'évolution de ces dernières années a été phénoménale. Il y a cinq ans, parler d'éradication aurait généré beaucoup de commentaires sceptiques. Or, aujourd'hui, nous sommes en passe d'y parvenir. Toutefois, les données qui sont à notre disposition concernent des populations en particulier américaines, européennes et quelques égyptiennes. Nous savons très bien que, sur le plan virologique, il peut exister des génotypes, voire des sous types, qui n'auront pas la réponse optimale souhaitée avec les traitements actuels. Je ne dis pas que cela ne marchera pas, mais nous allons peut-être isoler des populations pour lesquelles l'efficacité ne sera pas optimale. S'affranchir du génotypage, peut-être, sans aucun doute dans le futur, mais il faut aujourd'hui encore bien documenter en particulier les sous types, car structurellement, certains virus peuvent avoir une sensibilité moindre aux antiviraux.

Spectra Biologie : On parle de combien de personnes contaminées en France ?

Pr Vincent THIBAUT : Il n'y a pas eu d'étude récemment menée sur les différents génotypes en France. Nous avons principalement à traiter des génotypes 1, 2, 3 et 4. Toutefois, on occulte un peu souvent que la France est une terre d'accueil. Nous rencontrons parmi la population immigrée des sous types un peu particuliers, par exemple du génotype 4 en provenance d'Afrique, pour lesquels nous n'avons pas de données sur l'efficacité des traitements. Ils concernent de petites populations qui ne sont pas incluses dans les protocoles thérapeutiques actuels.

Pr Jacques IZOPET : Je suis tout à fait d'accord. Nous avons du recul avec les essais cliniques concernant certaines catégories de patients, pas nécessairement représentatives de toutes les catégories de génotypes présents à l'échelle mondiale. Finalement, en pratique courante, on a encore peu de recul. Il faut avoir des éléments objectivables et un recul suffisant pour pouvoir s'affranchir de certains marqueurs qui pourraient ne pas paraître si importants.

Spectra Biologie : Vous évoquez le coût des traitements. Quel est l'ordre de grandeur ?

Pr Jacques IZOPET : Les coûts sont essentiellement liés au traitement. Pour un schéma thérapeutique de 3 mois, il faut compter environ 40 000 euros. Les coûts annexes liés au diagnostic et au suivi (charge virale en début et en fin de traitement puis trois mois après) représentent un coût minime.

Pr Vincent THIBAUT : J'arrive toujours à cette conclusion lors des sessions de formations réalisées notamment auprès des hépatologues : le coût d'une centaine d'euros d'une charge virale est bien moindre que le coût de 600 euros d'une seule gélule du médicament administré pour le traitement. Si on veut documenter la bonne observance du traitement par le patient, la réalisation d'un monitoring virologique est d'un bon rapport coût/bénéfice.

Pr Jacques IZOPET : Au stade où nous en sommes, il est intéressant d'échanger avec nos collègues cliniciens pour établir des recommandations dans le contexte des traitements actuels, afin d'homogénéiser les prises en charge et définir les points utiles de mesure par un test quantitatif ou qualitatif. On ne peut qu'inciter à la vigilance dans l'observance des traitements. C'est vraiment la clé du succès de l'utilisation des nouvelles molécules. Si les traitements ne sont pas pris de manière satisfaisante, cela offre au virus la possibilité d'évoluer et de devenir résistant. Heureusement, dans le domaine du VHC, on n'a pas eu les problèmes majeurs d'observance des traitements anti-VIH. Le risque est toutefois important car ces molécules sont très efficaces et si la pression de sélection n'est pas maximale, le virus peut évoluer vers la résistance. Bien souvent, dans l'histoire des antiviraux, il existe des résistances de classe. Même si on dispose de différentes classes de médicaments anti-VHC, il se peut que des médicaments appartenant à la même classe présentent une résistance croisée. Il me paraît donc tout à fait important de surveiller l'efficacité du traitement VHC.

Pr François SIMON : Il est un peu compliqué de parler d'efficacité médico-économique. En effet,

la puissance des molécules et leur bonne tolérance globale fait qu'un porteur de VHC va être traité. Il est difficile de s'opposer à cette évidence. La demande des patients existe, des discussions sont engagées sur la nécessité de la généralisation du traitement.

Spectra Biologie : Actuellement, on traite les stades de fibrose 3 et 4. Vous pensez que nous aurons les moyens financiers de généraliser le traitement à tous les patients infectés par le VHC ?

Pr Jacques IZOPET : Je pense qu'il y aura un effet volume qui aura des conséquences sur le coût des médicaments, avec l'existence d'une concurrence entre firmes. On peut espérer une baisse des coûts, d'autant que, comme nous l'avons précédemment évoqué, la durée des traitements devrait devenir plus courte, ce qui a un impact majeur sur les coûts. On pourra ainsi évoluer vers des indications beaucoup plus larges qu'actuellement. Pouvoir limiter, à l'échelle collective, la transmission à d'autres personnes représente un bénéfice important pour la collectivité.



Pr François SIMON

Pr François SIMON : La réponse thérapeutique peut être d'autant meilleure, plus rapide, plus efficace, que l'on aura commencé tôt le traitement. Alors qu'elle n'est même pas scientifiquement bien documentée, il paraît difficile de s'y opposer.

Pr Vincent THIBAUT : Le problème du coût dépasse largement le cadre de la virologie. Il y a d'une part la valeur faciale du coût du traitement et d'autre part la négociation avec les pouvoirs publics. On sait qu'une enveloppe de 750 millions d'euros était prévue pour le traitement de l'hépatite C en 2015 et son dépassement implique une reversion des industriels à la CNAM. Les dépenses sont donc contraintes. Bien souvent, les porteurs de VHC ont été contaminés à l'occasion d'une transfusion. Même s'il n'y a pas pathologie hépatique qui se développera, il est éthiquement difficile de refuser un traitement à un porteur du VHC.

Pr Jacques IZOPET : Un point n'a pas encore été évoqué : on peut éliminer le virus chez un patient qui a une hépatite C chronique, mais on sait aussi que pour certains patients ayant éliminé le virus, il peut y avoir une progression de leur hépatopathie. Dans ce contexte, même si on manque encore de données, on peut faire l'hypothèse que si le virus est éliminé plus tôt dans l'histoire naturelle de l'infection, ces effets redoutés après élimination du virus pourraient ne pas être

observés. Des études de cohortes sont en cours pour étayer cette hypothèse.

Pr Vincent THIBAUT : La limitation des hépatopathies futures va donc encore réduire le coût pour la collectivité.

Spectra Biologie : Le dialogue avec le patient est donc très important ?

Pr Jacques IZOPET : Il est surtout du ressort des cliniciens et ce point là est vraiment bien compris. Il est d'autant facilité par la remarquable tolérance des traitements. Des molécules bien tolérées facilitent l'observance, à condition que les patients aient été sensibilisés mais nos collègues cliniciens sont parfaitement vigilants sur ce point. Nous biologistes pouvons donner des éléments indirects dans le cadre de la surveillance en testant la charge virale sous traitement qui doit être, si possible, indétectable. Ceci indique la bonne observance du patient.

L'hépatite B requiert une forte implication du biologiste

Spectra Biologie : Après le VHC, pouvons-nous aborder maintenant les autres hépatites, en commençant peut-être par l'hépatite B ?

Pr Vincent THIBAUT : Avec l'hépatite B, nous sommes dans une problématique très différente parce que l'on n'aboutit pas à une éradication du virus. Le virus va persister au sein des hépatocytes sous une forme un peu particulière. De ce fait, un monitoring va être fait tout au long du suivi. On a besoin de marqueurs virologiques de façon continue durant toute la vie du patient, à moins que celui-ci n'arrive à effectivement guérir, le terme de guérison étant largement discuté. Pour ce monitoring virologique, on a besoin non seulement de marqueurs sérologiques mais également des charges virales.

Pr François SIMON : J'ajouterai que, hélas en France, la vaccination laisse encore beaucoup à désirer. Une étude récemment menée dans l'ouest du pays, où les prévalences d'anti HBs sont très basses pour un pays qui se veut développé en terme sanitaire. Nous avons un très gros retard à rattraper. Comparées aux prévalences du ROR, qui démontrent une excellente couverture vaccinale, les chiffres concernant l'hépatite B sont inacceptables. Il faut que tous se mobilisent. L'incidence reste élevée, d'autant plus élevée que la couverture vaccinale est faible. L'hépatite B reste une maladie tout à fait d'actualité. Les biologistes ne peuvent pas être surpris de retrouver encore des patients, voire même des jeunes patients, qui font des primo infections si les vaccinations ont été mal conduites. Quand le traitement est bien pris, on peut considérer qu'il n'y a pas

de résistance mais le contrôle viral peut être compliqué. Des marqueurs sérologiques peuvent parfois être très complexes à interpréter. J'exerce dans un hôpital gérant de nombreux patients immunodéprimés pour lesquels nous avons parfois des dossiers extrêmement complexes, liés aux réactivations causées par l'immunodépression, parfois à des transfusions, voire à des passages d'immunoglobuline. Nous avons eu affaire à des réactivations chez des patients passés à travers les mailles du filet de la surveillance, qui se sont avérées dramatiques, avec des milliards de copies par millilitre. L'hépatite B reste en France une maladie d'actualité malgré la puissance du traitement et les outils de dépistage, avec une très grande diversité des génotypes qui circulent, notamment dans une région comme l'Est parisien avec des populations originaires d'Afrique d'Asie ou d'Inde. Cette maladie est difficile à prendre en charge, surtout pour les biologistes qui doivent manifester la plus grande vigilance par rapport aux marqueurs de l'hépatite B et faire appel à des centres de référence si le besoin s'en fait sentir.

Pr Vincent THIBAUT : Le biologiste doit beaucoup participer à l'information. Dans le cas typique de patients qui font une réactivation, nous avons vraiment besoin de la biologie moléculaire qui est ce que nous avons de plus sensible, et de la sérologie. Nous devons ensuite faire passer le message, informer le clinicien.

Pr François SIMON : Avec l'hépatite B, on peut être confronté à des dossiers extrêmement complexes, y compris dans le suivi des vaccinations de certains personnels. On a pu vacciner des personnes qui avaient auparavant contracté une hépatite B, le vaccin étant alors totalement inefficace sur des porteurs chroniques. Il faut être très vigilants sur l'interprétation des marqueurs essentiellement sérologiques. Il faut savoir en permanence se mobiliser au niveau intellectuel. C'est une maladie passionnante pour le biologiste. Il faut bien différencier les mutants pré-core, qui constituent les 2/3 des patients et en tenir compte dans l'interprétation. Il faut notamment tenir compte de la présence ou de l'absence des antigènes E, trouver dans le dossier une cohérence, avec des charges virales élevées si elles doivent l'être, suspecter des mutations si elles doivent l'être, et ne jamais se laisser bernier par l'hépatite B.

Pr Jacques IZOPET : Un champ de recherche intéressant en ce qui concerne le virus de l'hépatite B, est la perspective d'éradication du virus, comme cela est le cas pour le virus de l'hépatite C. Ce sera peut-être plus difficile. On sait que c'est un virus à ADN, qui a des formes de persistance bien identifiées, mais quelques résultats intéressants sur le plan thérapeutique ont été présentés dans de petites études, avec des concepts intéressants. On peut espérer aboutir à ce qui se passe pour le VHC

et il sera peut-être possible d'éradiquer le virus de l'hépatite B chez certaines personnes porteuses du virus. Plusieurs pays, comme la France avec l'ANRS, développent des axes de recherche dans ce domaine.

Pr Vincent THIBAUT : Il est vrai que si on a tendance à minimiser les tests virologiques pour l'hépatite C, notre demande est claire pour l'hépatite B. Nous cherchons des marqueurs nous indiquant si le patient est effectivement guéri au sens strict du terme par rapport à un patient qui risquerait une rechute après l'arrêt du traitement. Aujourd'hui, nous n'avons absolument aucun marqueur pour ça. Le programme de recherche de l'ANRS baptisé HBV-CURE se mobilise sur cette thématique. Nous avons besoin de marqueurs virologiques nous permettant de documenter cette infection dans ses différents stades.

L'hépatite E doit faire l'objet d'un dépistage renforcé

Spectra Biologie : Pouvons-nous également évoquer les marqueurs de l'hépatite E ?

Pr Jacques IZOPET : Le virus de l'hépatite E est de mieux en mieux connu. On a longtemps pensé que c'était un virus cantonné à l'Afrique ou l'Asie. En fait, on sait maintenant qu'il est largement répandu à l'échelle mondiale, y compris dans les pays industrialisés, avec des génotypes différents. La séroprévalence en France est de l'ordre de 22 %. L'infection peut devenir chronique chez des personnes immunodéprimées, avec une possible évolution vers la cirrhose de manière assez rapide. Le passage à la chronicité a été estimé à 60 % des cas d'hépatite E aigue chez les immunodéprimés. Des travaux français ont également montré qu'il était possible de traiter ces hépatites E chroniques. Il est donc important de pouvoir les diagnostiquer puisqu'un traitement est disponible. Environ 80 % des hépatites E chroniques peuvent être guéries par un traitement par la ribavirine. En terme de marqueurs sérologiques, le dépistage est encore à ce jour insuffisamment utilisé. Le marqueur de choix est la recherche des IgM anti VHE. Il existe des tests manuels en micro plaques mais il n'y a pas de tests automatisés contrairement aux tests dont nous disposons pour d'autres hépatites. Les systèmes automatisés ne permettent donc pas de rechercher la cause la plus fréquente de cytolysé hépatique. On estime actuellement que l'hépatite E est 100 à 1000 fois plus fréquente que l'hépatite A, marqueur systématiquement recherché en première ligne. Une réflexion sur le développement de tests automatisés pour ce marqueur devrait être initiée. Pour

les personnes immunodéprimées, la recherche de l'ARN du VHE est importante pour le diagnostic de l'infection aiguë et du passage à la chronicité. C'est également un marqueur de la guérison après un traitement court de trois mois par ribavirine. Les marqueurs moléculaires complètent donc les marqueurs sérologiques qui sont de peu d'utilité dans la surveillance thérapeutique.

Spectra Biologie : Pour continuer notre déclinaison de l'alphabet, que dire de l'hépatite delta ?

Pr François SIMON : De même qu'il ne faut pas se laisser bernier par l'hépatite B, le biologiste doit toujours penser à la possibilité d'une surinfection par le virus delta. Il ne peut se répliquer qu'en présence de l'hépatite B et complique sa prise en charge. Il peut parfois exister des cas d'hépatite delta extrêmement sévère alors que l'hépatite B est elle-même contrôlée. En cas de persistance de cytolysse, le biologiste doit penser systématiquement aux marqueurs de l'hépatite delta.

Pr Vincent THIBAULT : Bien que cela ne soit pas libellé ainsi dans la nomenclature, ce devrait être un test réflexe. Comme pour l'hépatite E, il n'existe pas non plus de test automatisé. Nous aurions beaucoup plus de diagnostics d'hépatites delta si c'était le cas.

Pr Jacques IZOPET : Il pourrait être important de préciser aussi l'intérêt des marqueurs. Il en existe trois mais un seul paraît utile en pratique courante : la recherche des anticorps totaux anti VHD. Les tests disponibles concernant les IgM n'ont que peu d'intérêt et leur interprétation est délicate. La recherche de l'antigène du VHD n'est d'aucune utilité car ce test est très peu sensible et avantageusement remplacé par la recherche de l'ARN du virus. Pour un patient porteur de l'antigène HBs, il paraît tout à fait licite de rechercher une infection par le virus delta. Les recommandations vont dans ce sens même si elles ne sont pas toujours suivies par les libellés de la nomenclature.

Pr François SIMON : C'est d'autant plus nécessaire lorsque les patients sont originaires de zones d'endémie du virus delta, comme l'Afrique Centrale, l'Europe de l'Est, parfois le Moyen Orient et, plus rarement l'Amazonie.

Pr Jacques IZOPET : On s'aperçoit finalement que les algorithmes diagnostiques des hépatites sont complexes, qu'il importe de les clarifier en restant pragmatique, en diffusant ces notions auprès de nos collègues cliniciens prescripteurs. Différents groupes de travail, sous l'égide de

l'HAS, ont été actifs dans ce domaine mais des actualisations de la nomenclature ou des clarifications doivent encore être faites. Beaucoup d'interlocuteurs sont concernés et nous avons du mal à avancer dans un délai compatible avec une prise en charge optimale des patients en limitant les dépenses inutiles.

L'hépatite A devient plus rare

Spectra Biologie : L'hépatite A n'a pas été encore abordée. Peut-on l'évoquer maintenant ?

Pr Jacques IZOPET : C'est un virus qui reste important à dépister. Grâce à l'amélioration de l'hygiène, les hépatites A sont moins fréquemment dépistées en France, si ce n'est chez des personnes qui voyagent dans des pays endémiques. On a des cas importés. Il peut y avoir des petits cas groupés dans de petites collectivités, mais ce virus devient maintenant plus rare. Cela n'empêche pas de le dépister. Pour ce virus, les dispositions sont claires, à la fois dans la nomenclature et dans les pratiques. Si on veut faire le diagnostic d'une infection aiguë à VHA, on va rechercher les IgM. Si on veut déterminer le statut d'immunisation vis à vis de ce virus, on va rechercher les anticorps totaux ou les IgG et donc juger de la pertinence ou non d'une vaccination.

De nombreux autres virus hépatotropes peuvent être évocateurs d'une infection à VIH

Spectra Biologie : Peut-on évoquer quelques autres virus hépatotropes ?

Pr François SIMON : Ils sont très nombreux. Beaucoup de primo infections vont se manifester par ce que l'on appelle un léchage hépatique, c'est à dire une touche d'hépatite, de cytolysse. Les biologistes doivent vraiment être avertis de la fréquence de la cytolysse lors par exemple d'une primo infection à VIH. Cela peut être parfois un signe d'appel. Il est vraiment de leur ressort de penser à demander au patient si ce n'est pas le moment de lui faire également son test VIH puisqu'il en a la possibilité. Le virus d'EPSTEIN-BARR, associé à une thrombopénie, est aussi extrêmement évocateur et il appartient au biologiste de rectifier le tir si un bilan biologique a été demandé. Le médecin n'a pas forcément en tête que de nombreux virus sont hépatotropes, au premier rang desquels une primo infection VIH se manifeste très souvent par une cytolysse.

Le point de vue de l'hépatologue

Le Professeur Christophe Hezode, PU PH au service d'Hépatologie du CHU Henri Mondor à Créteil (94), fait le point sur la prise en charge des hépatites en France.



Pr Christophe HEZODE

Spectra Biologie : Pr HEZODE, pouvez-vous faire pour nous un état des lieux de la prise en charge de l'hépatite C en France ?

Pr Christophe HEZODE : C'est une révolution. Il y a encore quelques années, on était sur les schémas thérapeutiques avec de l'interféron. L'interféron était la colonne vertébrale de traitements longs, en moyenne 48 semaines, associés à des effets indésirables liés à la prise

d'interféron et de ribavirine. Cela avait un impact tout à fait significatif sur la vie familiale et professionnelle du patient. De plus, le traitement ne fonctionnait pas si bien que ça puisque globalement on guérissait la moitié des patients. Aujourd'hui, la situation est simple. On est sur des traitements courts, la majorité des malades sont traités durant 3 mois. Il n'y a plus du tout d'interféron. Quand on consulte les recommandations de l'AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie), il n'y a plus d'interféron pour un traitement de première intention. La ribavirine garde encore une place pour certains patients les plus difficiles à traiter. Les traitements actuels sont donc courts et il n'y a plus d'effet indésirable. Lorsque l'on compare les placebo aux traitements anti viraux, la différence est vraiment minime. On a une tolérance proche du placebo. Si on prend la cohorte HEPATHER, des données françaises issues de la vie réelle, comportant des patients atteints d'une fibrose sévère ou d'une cirrhose, donc difficiles à traiter, par exemple avec l'association thérapeutique sofosbuvir et daclatasvir, on est à 97 % de réponse virologique soutenue. On guérit quasiment la totalité des patients. C'est bien une révolution totale en terme de stratégie thérapeutique : efficacité, tolérance, durée et impact sur la vie du patient. On a même, je dirais, un effet inverse. Beaucoup de patients décrivent, indépendamment de la connaissance de leur charge virale, une amélioration de leur qualité de vie avec essentiellement la disparition d'une fatigue. Certaines personnes, interrogées sur une sensation de fatigue avant de débiter le traitement, répondent négativement. Elles se sentent ensuite

beaucoup mieux quelques semaines après le début du traitement. En fait, elles ne savaient pas qu'elles étaient fatiguées car elles vivaient avec depuis des années en pensant que c'était leur état de santé normal.

Spectra Biologie : Peut-on dire que cette révolution s'étend à tous les types d'hépatites C ?

Pr Christophe HEZODE : Il y a encore deux types de patients pour lesquels la situation est moins idyllique. Ce sont les patients génotype 3 cirrhotiques. On a chez eux des taux de guérison entre 85 et 90 %. On est parfois obligé de prolonger la durée du traitement jusqu'à 24 semaines. Malgré l'optimisation, l'extension de la durée du traitement, on n'atteint pas les 100 %. La deuxième catégorie sont les patients qui ont une cirrhose décompensée, soit les patients les plus sévères. Quel que soit le génotype, on peut avoir des taux de guérison plus faibles et une tolérance plus complexe. Cela concerne les patients Child B et plus particulièrement Child C. Aujourd'hui, il y a une discussion pour savoir s'il faut instaurer le traitement anti viral avant la greffe ou après la greffe de foie. Ce débat a lieu et il n'y a pas de consensus, pas de réponse claire à cette question. Quelques mois auparavant, nous étions très pro « avant la transplantation », et maintenant on évolue plutôt vers un traitement après la transplantation. En fait, l'enjeu est de définir la population de patients qui, grâce au traitement anti viral, pourraient échapper à la greffe. Aujourd'hui, on n'arrive pas à définir les critères qui sont associés à cette population. C'est l'une des questions intéressantes d'aujourd'hui : l'indication de traitement des patients qui ont une cirrhose décompensée, sachant qu'on a tellement traité ce type de patient que cette population est déjà épuisée. Dans les personnes que l'on traite maintenant, il n'y a quasiment plus de cirrhoses décompensées alors qu'on en a traité beaucoup à partir d'octobre 2013 et courant 2014. On traite également de moins en moins de patients cirrhotiques. Avec 5 RCP (réunions de concertation pluri disciplinaire) françaises, on suit l'évolution et maintenant on est à moins de 50 % de patients cirrhotiques, alors qu'au départ on était entre 2/3 et 3/4 de patients cirrhotiques dans les indications de traitement. On voit bien l'évolution en cours : on a traité les patients les plus sévères, beaucoup ont été guéris.

Le point de vue de l'hépatologue (suite)

Spectra Biologie : A-t-on une idée du nombre de patients atteints par l'hépatite C ?

Pr Christophe HEZODE : Les chiffres sont fondés sur une évaluation qui date de 10 ans, en particulier grâce à une étude réalisée par l'InVS chez les assurés sociaux. On avait alors demandé aux personnes se rendant dans leur centre de sécurité sociale s'ils voulaient être testés pour le virus de l'hépatite C. A peu près 0,8 % de la population adulte était infectée dont 65 % à 70 % des patients étaient virémiques. Après extrapolation, on estimait en 2013 -2014, à 200 000 le nombre de patients virémiques. On observait dans cette enquête que 2/3 des patients étaient au courant de leur statut sérologique, ce qui signifie qu'il y avait environ 2/3 des patients qui avaient été dépistés. La grossièreté de ces évaluations nous incline à estimer que le nombre de patients virémiques se situe dans une fourchette de 200 000 à 300 000, dont une partie ne sont pas informés de leur diagnostic.

Spectra Biologie : Au vu de l'efficacité du traitement, peut-on envisager à terme une éradication du virus de l'hépatite C ?

Pr Christophe HEZODE : Absolument. Nous avons beaucoup travaillé avec une équipe américaine qui a mis au point une technique de modélisation adaptée. Il y a clairement deux stratégies. Si on continue notre approche de priorisation des patients F2, F3, F4, nous serons très mauvais en terme d'éradication de la maladie. Dans une dizaine d'années, il restera 60 000 personnes avec une hépatite C, ce qui correspond à la même performance que si on était resté avec la trithérapie classique interféron pegylé, ribavirine, telaprevir (ou boceprevir). Aucun gain en terme de prévalence du virus de l'hépatite C. En revanche, si on garde cette approche de priorité faite aux personnes F2, F3 F4, mais qu'en 2016-2017 on ouvre à l'ensemble de la population, c'est à dire un accès au traitement universel, alors dans une dizaine d'années il restera 2 500 personnes atteintes d'hépatite C en France. On ne prend pas en compte les migrants dans cette évaluation, chez qui on sait que la prévalence du VHC est plus importante. Quand bien même on en tiendrait compte, on parlera alors 5 000 à 10 000 porteurs et nous serons tout de même proches de l'éradication de la maladie. Nous bénéficions en France d'un haut niveau de traitement. Même avec la méthode classique interféron pegylé ribavirine, nous étions entre 10 000 et 15 000 traitements par an. On reste aujourd'hui sur ces chiffres, voire légèrement plus avec les nouvelles molécules. Augmenter plus poserait par ailleurs un problème de disponibilité des équipes impliquées dans le management et le traitement de l'hépatite C.

Spectra Biologie : Aujourd'hui, pour l'hépatite C, avons-nous une bonne maîtrise de la stratégie thérapeutique, des moyens disponibles pour traiter les patients et des coûts associés ?

Pr Christophe HEZODE : Les autorités ont pris l'option de prioriser les patients atteints des maladies les plus

sévères, avec dans un second temps une ouverture au traitement universel. C'est la stratégie décidée en France, essentiellement en raison des contraintes budgétaires. Cette démarche paraît également logique. Ouvrir à l'ensemble de la population signifie traiter des patients qui n'ont pas besoin de l'être au détriment de ceux qui en auraient besoin. Dans la modélisation, nous avons démontré très clairement qu'ouvrir d'emblée le traitement à tout le monde annulait le bénéfice en termes de transplantations, cancers, décompensations de maladies hépatiques. Ce principe de priorité se justifie. Toutefois, il va devenir urgent d'ouvrir. Comme nous l'avons vu, les 60 000 patients F2 F3 F4 prioritaires, pris en charge à raison de 15 000 par an entre 2013 et 2016, ont été traités ou sont en passe de l'être. Si on n'ouvre pas maintenant, le nombre de patients traités par an va prochainement s'effondrer. In fine, en 2025, nous aurons alors toujours 60 000 patients atteints d'hépatite C chronique sévère. Ces deux étapes sont donc conjointement absolument nécessaires : priorité d'abord et maintenant, ouverture au traitement pour tous.

Spectra Biologie : A votre avis, cette ouverture vers le traitement universel doit donc démarrer dès 2016 ?

Pr Christophe HEZODE : Je pense qu'il faut en effet le faire dès 2016. La journée nationale des hépatites aura lieu le 25 mai prochain. Il serait bien qu'à cette occasion, le ministère annonce la prise de décision pour une ouverture au traitement universel en 2016 ou au 1^{er} janvier 2017. Les recommandations de l'AFEF ont toujours distingué trois étapes : Première étape : Patients F2 F3 F4, c'est acquis. Deuxième étape : ouverture à d'autres populations comme le génotype 3, aux patients à risque de transmission, à risque de progression. A ce jour, cette recommandation n'a pas été entendue. Troisième étape : traitement universel. Il faut donc maintenant sauter la deuxième étape pour aller directement au traitement universel.

Spectra Biologie : Quelle est la place du dépistage dans cette stratégie d'éradication ?

Pr Christophe HEZODE : La réussite de cette stratégie sous entend que l'on relance et poursuive une politique de dépistage. On a toujours été extrêmement actifs dans ce domaine, grâce aux différents plans hépatite C qui ont été réalisés depuis des années, notamment sous l'impulsion du Professeur Daniel DHUMEAUX. Il est vrai qu'actuellement, nous sommes tellement occupés par le traitement que l'on a un peu oublié le dépistage. Une grande campagne va d'ailleurs débuter cette année sous l'impulsion et avec l'aide de l'ARS Ile de France. Cette opération est prévue tout d'abord sur le département du Val de Marne. Cette initiative a son origine à l'Hôpital Henri Mondor en association avec d'autres établissements. Beaucoup d'acteurs de santé du 94 et au delà sont impliqués pour relancer le dépistage dans des populations qui sont à risque. On peut donc arriver à l'éradication en France. C'est probablement une

situation un peu particulière parce que nous avons un haut niveau de dépistage en France. La France est un des très bons élèves de l'Europe.

Spectra Biologie : Avec l'arrivée de ces nouveaux traitements, comment évoluent les besoins du diagnostic biologique ?

Pr Christophe HEZODE : L'application de ces nouveaux traitements modifie le partenariat que nous avons avec nos collègues biologistes. La situation précédente était relativement simple. Nous avons besoin d'un génotype, parce que la stratégie thérapeutique était différente selon le génotype. Nous modulions aussi la stratégie thérapeutique en fonction de la réponse virologique. En d'autres termes, on pouvait raccourcir les durées de traitement chez les patients qui avaient une réponse rapide, c'est à dire une charge virale indétectable dès la quatrième semaine de traitement. A contrario, on pouvait prolonger les durées de traitement chez des gens qui avaient une réponse plus lente, voire arrêter précocement le traitement chez des gens qui avaient une mauvaise réponse. Nous avons évidemment besoin de la charge virale comme un outil énormément utilisé pendant le traitement. Nous avons sans doute même en France une surconsommation de charge virale. Aujourd'hui, on a toujours besoin du génotype, voire du sous type puisque les stratégies thérapeutiques actuelles peuvent être différentes en fonction du sous type. Si on prend par exemple la stratégie du laboratoire AbbVie (Viekirax et Exviera), elle sera différente si le patient est infecté par un génotype 1A ou par un génotype 1B. Le génotype est donc toujours aujourd'hui un outil indispensable au choix de la stratégie thérapeutique et, bien entendu, on ne traite pas tous les patients avec la même stratégie. Pour le génotype 3, certaines stratégies ne fonctionnent pas.

Spectra Biologie : Les derniers essais thérapeutiques réalisés peuvent-ils remettre en question cette nécessité de génotypage ?

Pr Christophe HEZODE : Cette nécessité de génotypage peut évoluer. Ainsi, le laboratoire Gilead, propose maintenant la stratégie sofosbuvir plus velpatasvir. Dans les essais thérapeutiques, l'immense majorité des patients ont été traités pendant 12 semaines sans ribavirine. Les résultats montrés sont voisins de 100 % pour la quasi totalité des patients, quel que soit le génotype et quel que soit le stade de fibrose. On pourrait donc imaginer de ne même plus avoir besoin de déterminer le génotype, mais uniquement une charge virale pour vérifier que le patient soit bien virémique. On ne s'intéressera alors qu'au génotype des patients qui seront en échec à l'issue des 12 semaines de traitement. La vision de départ de ces essais était donc d'aboutir sur une stratégie pan génotypique. La réalité est un peu différente. Ce traitement marche un peu moins bien pour les patients du génotype 3. En

conséquence, aujourd'hui, chez le patient génotype 3 cirrhotique, il n'est pas certain que sofosbuvir + velpatasvir pendant 12 semaines soit une stratégie optimale. Il faut probablement soit ajouter de la ribavirine, soit prolonger le traitement. In fine, nous allons continuer à demander le génotype. On ne peut toutefois pas exclure que dans le futur, il y ait d'autres stratégies pan génotypiques qui priment. Dès lors, on se posera à nouveau la question de l'intérêt de faire un génotypage.

Spectra Biologie : Faut-il maintenir le dosage de la charge virale ?

Pr Christophe HEZODE : La charge virale est toujours aujourd'hui indispensable en pré thérapeutique car il faut bien sûr savoir si le patient est ou non virémique. Elle est également indispensable en pré thérapeutique puisqu'on va pouvoir adapter la stratégie disponible en fonction du niveau de charge virale initiale : par exemple dans un sous groupe de patients qui sont génotype 1 naïfs, la durée du traitement sera déterminée en fonction de la charge virale initiale. Le traitement durera huit ou douze semaines. Pendant le traitement, la charge virale était auparavant indispensable. Aujourd'hui, il n'y a plus aucune adaptation de la stratégie thérapeutique en fonction de la réponse virologique per thérapeutique. Cela constitue un changement absolument majeur. On pourrait donc dire que l'on fait une charge virale initiale, et ensuite, on fait une charge virale 12 semaines après l'arrêt du traitement pour savoir si le patient est guéri ou pas. Maintenant, le clinicien et le patient ne seront pas d'accord. Le patient veut être sûr que son traitement fonctionne et le clinicien, vu les sommes engagées, veut être certain que le patient soit compliant. Il y aura donc, de toute façon, dans les recommandations, la réalisation d'une charge virale pendant le traitement. Faut-il faire aussi une charge virale en fin de traitement ? Aujourd'hui, on peut dire oui car, en cas d'échec, cela permettra de mieux analyser la situation. A minima, nous aurons donc : une charge virale pré thérapeutique, une charge virale per traitement pour la compliance et rassurer le patient, une autre 12 semaines après l'arrêt du traitement. Un dosage en fin de traitement peut être demandé en plus.

Spectra Biologie : A-t-on des problèmes d'observance du traitement chez les patients ?

Pr Christophe HEZODE : Pas à ce jour car on s'adresse à des patients hyper motivés. En 2013 et 2014, nous avons majoritairement traité des patients qui avaient une cirrhose, une cirrhose décompensée, candidats à une transplantation hépatique, ayant déjà été en échec de traitement. Avec le traitement universel, nous aurons des patients qui n'ont pas une atteinte hépatique énorme, avec une motivation parfois moins importante. Nous aurons aussi des populations plus précaires et probablement des problèmes de compliance, d'où l'intérêt d'avoir le traitement le plus court possible.

Le point de vue de l'hépatologue (suite)

Disposer d'un traitement de 8 semaines au lieu de 12 aura donc un impact sur le coût mais aussi, lorsqu'on traite un patient sans domicile fixe par exemple, sur la compliance.

Spectra Biologie : Attendez-vous d'autres types de tests de la part des virologues ?

Pr Christophe HEZODE : Oui, nous avons une nouvelle situation. Nous avons besoin de tests de résistance. C'était inutile avant car il n'y avait pas de résistance aux anciens traitements. C'était très simple, nous étions focalisés sur génotype et charge virale. Maintenant, pour les 2% à 5 % de patients en échec, il y a sélection de variants, mutants. C'est aujourd'hui l'intérêt majeur des RCP, les réunions de concertations pluridisciplinaires instituées en décembre 2014, qui sont un peu la chambre d'enregistrement des traitements. Les centres de référence ont à faire un travail de surveillance pour contrôler la conformité des choix de stratégies thérapeutiques, d'abord pour des raisons essentiellement économiques. Cela permet aussi de faire un travail de vérification des interactions médicamenteuses. Mais pour nous, il y a un intérêt majeur à savoir comment retraiter le patient en échec. Les recommandations ont actuellement peu de fondement autre que logique mais aucune stratégie n'est valide. Faut-il faire un test de résistance ? Ces tests sont-ils standardisés ? Est-ce vraiment utile ? Va-t-on véritablement adapter la stratégie thérapeutique en fonction des résultats de ces tests ? Nous sommes actuellement en train d'écrire l'histoire, d'où le fait qu'il soit indispensable de faire des tests de résistance. Nous ne pouvons répondre aux questions sans avoir fait les études. Nous devons générer les données pour savoir si, dans le futur, il sera intéressant d'avoir à notre disposition ces tests de résistance pour les utiliser, bien entendu uniquement chez les patients en échec. Mais l'autre question pourrait être : faut-il faire un test de

résistance en pré thérapeutique ? Par exemple, chez 15 % des patients affectés par un génotype 1, il y a des variants, mutants spontanément aux inhibiteurs de NS5A. On sait dans ce cas qu'il n'y a pas d'influence de ces variants, mutants sur la réponse virologique soutenue. Ils sont probablement à l'état de population très minoritaire et l'impact est tout à fait minime. Donc, il y a un consensus sur le fait de ne pas avoir recours aux tests de résistance en pré thérapeutique pour une stratégie de première ligne. En revanche, en cas d'échec, il faut faire un test de résistance pour écrire l'histoire, ce qui implique une collaboration avec les virologues dans un travail à la carte pour chaque patient en échec.

Spectra Biologie : Quel est votre point de vue sur la prise en charge des autres hépatites ?

Pr Christophe HEZODE : Pour l'hépatite A, il n'y a pas de chronicité. Pour l'hépatite B, on est dans un statu quo établi de longue date. La prévalence est moindre que l'hépatite C dans les pays occidentaux. Il n'y a pas d'innovation thérapeutique concernant le VHB. Les traitements fonctionnent très bien, avec peu de résistances et des stratégies thérapeutiques sont bien établies. Les résultats à long terme, que ce soit de vie réelle ou d'essais thérapeutiques, sont robustes. Il n'y pas de nouvelle recommandation concernant les tests virologiques. Le gros problème actuel concerne le VHD, même si en France il n'y a que très peu de patients. Pour traiter l'hépatite D, nous n'avons que l'interféron et cela ne marche pas. Enfin il faut rappeler que l'hépatite E est la première cause d'hépatite aiguë en France, avec notamment une forte prévalence dans la région de Toulouse. Elle est mieux dépistée depuis deux ans avec la recommandation d'une recherche systématique du VHE en cas d'hépatite aiguë. Elle ne pose pas de problème thérapeutique, il y a très peu de chronicité et la ribavirine semble fonctionner.

Identification et automatisation : d'énormes progrès pour la bactériologie

Spectra Biologie : Je vous propose de passer maintenant au second thème de notre débat, à savoir l'évolution du diagnostic en bactériologie. Où en sommes-nous aujourd'hui et quelles sont les perspectives pour le futur ?

Pr Jacques IZOPET : Nous constatons d'énormes progrès dans le domaine de la bactériologie, en particulier dans l'identification des bactéries. L'apport de la spectrométrie de masse a révolutionné le diagnostic microbiologique. Nous voyons arriver une deuxième évolution, comme nous l'avons connu pour d'autres disciplines, qui est celle de l'automatisation, destinée à simplifier et rendre plus efficace certaines étapes du diagnostic microbiologique.



Pr François SIMON : Actuellement, la bactériologie est en train de se découvrir, comme la virologie il y a une vingtaine d'années, avec l'accès au diagnostic moléculaire. Nous avançons de façon conjointe puisque les approches multiplexes se font maintenant par symptômes. Nous allons travailler par exemple sur les affections pulmonaires, pour lesquelles l'identification

des bactéries intracellulaires sera couplée avec le dépistage virologique. Ce sont des tests en pleine révolution, qui concernent essentiellement l'hôpital pour l'instant. Mais il y a fort à parier que dans les années à venir, la biologie de ville sera également concernée par ce diagnostic, pour des symptômes comme des toux persistantes ou des fièvres d'origine inconnue par exemple. Les approches multiplexes couplent désormais la virologie, la bactériologie, voire pour certains d'entre eux la parasitologie. J'en veux pour preuve la détection sur les liquides céphalo rachidiens. Sur les ponctions lombaires, donc réservées par nature aux hôpitaux, nous avons une approche à la fois virale, bactériologique et fongique, en recherchant des pathogènes par biologie moléculaire, de façon extrêmement rapide. Cette approche moléculaire doit toutefois être tempérée dans la mesure où nous sommes toujours obligés, pour les études des antibiotiques, de travailler sur la souche. En effet, les génomes bactériens sont extrêmement compliqués, plus complexes que ceux des virus. Le fait de trouver par exemple des marqueurs de résistance géniques aux antibiotiques n'implique pas pour autant que ce gène soit activé, réprimé ou dé-réprimés. Il y a toujours la nécessité d'une certaine lourdeur en bactériologie, qui va probablement évoluer dans les années à venir. Actuellement, beaucoup de biologie moléculaire sur la bactériologie porte sur la détection des gènes de résistance aux antibiotiques. Nous assistons à une explosion avec la spectrométrie de masse, le MALDI-TOF actuellement. Le MALDI-TOF, qui reste encore une approche protéique, a révolutionné la bactériologie. Actuellement, une hémoculture peut être lue quasiment directement, en identifiant avec une très bonne sensibilité et une très bonne spécificité le pathogène en cause. La bactériologie est actuellement à un tournant de son histoire. Les grandes chaînes automatisées de phénotypage assurant la distribution des géloses, fonctionnant de pair avec les chaînes de génotypage, réservées actuellement aux grandes plateformes, vont permettre de surveiller les géloses par des caméras d'une très grande sensibilité. Le technicien choisira sur son écran les colonies qu'il souhaite étudier. C'est une véritable révolution en bactériologie qui est peut-être la discipline qui connaît le plus d'évolution.

L'approche syndromique et la mise en place d'algorithmes avec les cliniciens

Pr Vincent THIBAUT : Pour moi, le plus marquant est l'approche syndromique. On le voit en rendu de diagnostic d'urgence. La miniaturisation de ce qui est la biologie moléculaire, les appareils de rendu rapide de PCR nous permettent de rendre les résultats

d'une vingtaine de pathogènes en une ou deux heures. Grâce à ce diagnostic d'urgence, on fait des économies de santé majeures. Un rendu de résultat très rapide va permettre d'orienter tout de suite le patient vers la structure dont il a besoin et éventuellement de le renvoyer chez lui si c'est anodin. On voit cela pour les virus respiratoires, pour les pathologies du système nerveux central.

Pr Jacques IZOPET : Il y a un petit bémol concernant la nomenclature. La façon de répertorier ce type d'activité a des retombées intéressantes dans la prise en charge des patients, en particulier pour le diagnostic d'affections respiratoires ou le diagnostic de méningite. Toutefois, la mesure de cette activité n'est pas clairement identifiée par la nomenclature. Il faudra donc avancer très rapidement sur ce sujet sous peine d'avoir un frein important dans l'utilisation de ces outils. Nous sommes parfois interpellés dans des réflexions de pertinence d'examen biologiques entre le fait de sortir une artillerie lourde pour dépister tout un panel de 20 ou 30 pathogènes, alors que peut-être notre collègue clinicien souhaite savoir si c'est une grippe ou pas. Nous devons tenir compte des aspects économiques et nous sommes parfois très gênés. En effet, en période d'épidémie de grippe, a-t-on besoin d'avoir un panel complet ? Cela implique que nous ayons une certaine flexibilité dans le choix des outils et que nous avancions sur la définition d'algorithmes orientés par la clinique, pour ne pas aller trop loin et chercher ce qui ne serait pas cliniquement pertinent.

Pr Vincent THIBAUT : Le gros travail que nous devons faire est d'orienter le clinicien pour lui proposer l'outil adapté à sa demande.

Pr François SIMON : Que l'approche soit simplexe ou multiplexe, nous avons les outils pour construire des algorithmes. Par exemple, en période épidémique dans un hôpital ou une clinique, surtout hébergeant de nombreux immunodéprimés, on ne va pas mettre en salle commune un patient qui a une grippe sévère. La première des choses à faire est un dépistage de la grippe sur un simple test uniplexe. Si le besoin s'en fait sentir pour une raison ou une autre, on fera ensuite une approche multiplexe en cas de négativité de la grippe pour rechercher d'autres pathogènes. Nous avons vraiment toute une gamme d'outils qui s'imbriquent. Le même outil, le même automate va servir à la fois pour faire le streptocoque B, la tuberculose, les gènes de résistance, la grippe ou le clostridium. Nous avons une sorte de communauté d'approche moléculaire. Nous lisons l'ADN ou l'ARN de façon quotidienne dans nos laboratoires hospitaliers, comme maintenant dans de nombreux laboratoires privés. Le futur passe par les nouvelles technologies, ESI-TOF ou séquençage profond, pour nous ouvrir de nouvelles perspectives très importantes.

Pr Jacques IZOPET : En fait, on a l'impression que la technologie avance vraiment très vite et que les stratégies d'utilisation de ces outils ne sont pas encore tout à fait définies, ni les modalités de remboursement. Pour revenir au diagnostic bactériologique, je pense que les approches vont devenir un petit peu plus difficiles que ce que nous avons connu en virologie. Lorsque l'on a développé les outils de biologie moléculaire en virologie, on a compris très rapidement que la culture de virus pouvait disparaître de notre pratique courante. En bactériologie, cela paraît plus difficile à cause de l'étude de la sensibilité aux antibiotiques. Le besoin d'isoler la souche implique le maintien de la microbiologie conventionnelle alors que les tests moléculaires sont de plus en plus nombreux. Toute la difficulté sera de ne pas être redondant et d'utiliser les outils les plus appropriés. Bien souvent, on sait rajouter des tests mais on sait moins bien éliminer les tests obsolètes. Pourtant, ne pas éliminer ce qui est obsolète risque de nous priver de ressources pour l'innovation.

Une nouvelle approche avec la solution IRIDICA de la société ABBOTT

Pr François SIMON : Avec le MALDI-TOF, soit sur une hémoculture, soit sur une gélose, on va isoler le pathogène et avec le spectromètre de masse on va le fractionner et la mesure de sa masse va permettre son identification. Cette technologie est utilisée par la plateforme IRIDICA d'ABBOTT que nous avons la chance de pouvoir évaluer dans notre laboratoire à l'Hôpital Saint Louis avec une approche tout à fait originale. Cette fois ci, on fait d'abord des PCR et c'est ensuite le produit de la PCR, c'est à dire l'ADN, qui va être pesé. Compte tenu du poids de chacun des différents acides nucléiques, le poids global qui va être trouvé par le spectromètre de masse va permettre d'identifier le pathogène en cause. Ces techniques sont encore très confidentielles, réservées à certains laboratoires spécialisés, mais il est clair qu'elles ouvrent des champs de réflexion nous permettant de conduire des expériences concernant des cas cliniques particulièrement intéressants. Pour toute culture restant négative, parce qu'il y a des antibiotiques ou parce que ce sont des pathogènes bactériens ou fongiques à croissance très lente, la PCR générique permet d'amplifier les acides nucléiques et d'obtenir des résultats rapides, en quelques heures. Par exemple, l'identification d'histoplasme chez les immunodéprimés, qui met plus de dix-neuf jours à croître en milieu de culture, est faite le jour même. Je pense également au dossier d'une méningite chez un jeune homme, qui avait été décapitée par les antibiotiques. Dans la journée on a pu déterminer qu'il s'agissait d'un sérotype C, ce qui a permis de prendre immédiatement

des mesures de prophylaxie. Parfois, plus simplement, cela nous permet de détecter ce à quoi nous n'avions pas pensé, comme par exemple chez une jeune immunodéprimée avec une leucémie suraiguë, une surinfection par un *Ureaplasma* qui l'avait percluse de douleurs. Ainsi, lorsque la culture ne pousse pas, quelle qu'en soit la raison, l'approche de la biologie moléculaire est extrêmement utile. Pour l'heure, nous avons des outils protéiques avec le MALDI-TOF et moléculaires avec les PCR. L'approche PCR/ESI-MS est très prometteuse dans la mesure où elle est marquée CE IVD et, dans le futur, on pense au séquençage profond.

Spectra Biologie : La disponibilité de ces nouveaux outils va-t-elle avoir rapidement une influence sur la demande des cliniciens ?

Pr François SIMON : Il faut être prudent et ne pas mélanger la technique et la médecine. Le fait de faire un diagnostic est toujours très intéressant. Il doit être évalué à l'aune de son bénéfice pour le patient. Parfois, que le diagnostic soit fait ou pas, cela a peu d'importance. La prise en charge est faite un peu en aveugle. Je pense par exemple au sepsis grave chez un patient immunodéprimé. C'est relativement codifié et généralement le fait d'avoir le diagnostic ne change pas grand chose. Faire un diagnostic de virologie en réanimation, même si le patient est sous antibiotique et que cela ne changera rien à la couverture antibiotique, est important pour éviter peut-être de refaire des scanners ou de multiplier les examens parce que le diagnostic positif aura été posé. Je dirais que cela oppose les anciens et les modernes. Par exemple sur un service de réanimation où les patients sont dans des situations extrêmement sévères comme à l'Hôpital Saint Louis, les anciens réanimateurs disent qu'un virus diagnostiqué ne changera rien alors que les jeunes sont très demandeurs, tout simplement pour peut-être mieux gérer les examens complémentaires qu'ils sont amenés à prescrire. On parle d'efficacité économique. Il est clair qu'il y a des coûts et des surcoûts, qu'il va falloir faire des choix, avoir des algorithmes décisionnels et viser l'approche syndromique.

Les études médico-économiques sont indispensables

Pr Jacques IZOPET : Pour avoir des éléments objectifs de décision, il faudra aller vers des études médico économiques intégrant ces nouvelles technologies dans le contexte de la prise en charge des patients et en intégrant tous les coûts, à tous les niveaux. Cet aspect souligné par tout le monde, est assez peu pris en compte. Ne pas avoir cette ambition constituera un frein à une utilisation

rationnelle de ces outils. Sur un plan scientifique et technologique, les possibilités offertes par le séquençage haut débit sont fabuleuses. Il faut s'y préparer, former des personnes à la bio-informatique. De nouveaux métiers apparaissent. Il faudra être capable de réfléchir en termes d'organisation pour rentabiliser les investissements et replacer les coûts dans le contexte de la prise en charge des patients. Je crois que nous avons beaucoup de travail à faire dans ce domaine. Tout va relativement vite sur le plan technologique. Il a tout de même fallu énormément de temps pour que la biologie moléculaire devienne vraiment incontournable dans les marqueurs. Une réflexion s'est engagée pour élargir les modalités de remboursement de certains tests mais nous n'y sommes pas encore. Il va falloir peut-être attendre de nombreuses années avant que ces nouvelles approches soient réellement utilisées.

Pr Vincent THIBAUT : Aujourd'hui, je m'aperçois que nous sommes à court d'arguments scientifiques. Nous parvenons aujourd'hui à un diagnostic d'excellence mais l'étude économique nous manque vraiment. Ce qui compte n'est pas uniquement ce que nous savons faire. Nous sommes aussi obligés de défendre l'efficacité économique de nos choix.

Spectra Biologie : Auprès de quels interlocuteurs faut-il défendre ces positions ?

Pr François SIMON : La Direction générale de l'offre de soins (DGOS) a décidé de secouer l'arbre de la nomenclature. Nous sommes en train de changer tout ce qui était couvert par le B Hors Nomenclature (BHN) dans les hôpitaux. Il y avait un joyeux mélange de ce qui est pertinent pour la prise en charge clinique et d'examen

totalelement farfelus. Nous arrivons à la définition d'un nouveau référentiel, le RIHN (Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature). C'est un enjeu majeur pour nous tous et nous allons devoir valider toutes les nouvelles technologies à l'aune de l'efficacité médico économique. Le programme est maintenant lancé pour ce nouveau référentiel.

Pr Jacques IZOPET : La tâche paraît énorme tant le toilettage nécessaire est important. Il y a beaucoup d'examen inutiles qui sont réalisés et qui pèsent sur notre économie du diagnostic. Si nous n'avons pas le courage de simplifier et donc de clarifier la réalisation de certains examens, nous ne pourrions pas introduire l'innovation. Dans ce contexte, j'ai toujours été très positif sur l'accréditation car je pense que l'évolution de nos structures, l'optimisation des organisations, la validation de nos méthodes, doivent nous inciter à définir et simplifier les algorithmes diagnostiques. Nous devons nous en tenir à des éléments objectifs ayant fait l'objet d'une évaluation sur tous les axes. Le champ paraît énorme puisque le référentiel dit hors nomenclature comporte de nombreuses lignes, chacune devant faire l'objet d'arbitrages entre examens obsolètes, examens vraiment innovants, confinés aux hôpitaux, ou examens courants nécessitant une inscription à la nomenclature, soumis à remboursement avec une cotation. Cela nécessite de multiples interactions entre la Haute Autorité de Santé (HAS), les caisses et les sociétés savantes.

Spectra Biologie : Parmi les objectifs de ce travail, il y a bien le passage à la nomenclature de certains actes innovants ?

Pr Jacques IZOPET : Absolument. A partir du moment où l'examen sera considéré comme



innovant et qu'il pourra être réalisé en dehors d'un laboratoire très spécialisé, il y aura une possibilité d'inscription à la nomenclature des actes de biologie. Il peut exister des stratégies de réalisation de ces examens qui nécessiteront, du fait d'investissements très importants ou de compétences très spécifiques une centralisation. Cela doit être décidé au cas par cas. Le but de cette expertise est de solliciter beaucoup d'entre nous pour porter les projets et définir le statut de ces examens dits innovants.

Pr François SIMON : Il faut également rebattre les cartes avec le privé dans la mesure où le passage à la nomenclature qui permet le remboursement par les caisses peut certainement motiver les gros plateaux techniques à réaliser des analyses qui étaient exclusivement réservées au milieu hospitalier. Par contre, il est clair que cette nomenclature doit être révisée en permanence. La cotation telle qu'on la connaissait en BHN va certainement être très sévèrement revue à la baisse et de manière chronique. Toutefois, les nouvelles technologies ne sont pas extensibles à l'infini et elles sont avant tout très souvent destinées à l'hôpital.

Pr Jacques IZOPET : Il est clair aussi que l'accréditation guide la répartition des examens en fonction des différents territoires à l'échelon national, voire même international, comme dans le domaine de la génétique.

L'avenir de la biologie passe par une coopération renforcée avec les cliniciens

Spectra Biologie : Il est temps de conclure ce débat par un dernier tour de table.

Pr Vincent THIBAUT : Concernant l'hépatite C, notre débat confirme que nous sommes au cœur d'une révolution qui va très rapidement avoir des conséquences sur notre pratique. Le mot clé qui ressort de nos propos est « adaptation ». Il faut très rapidement nous adapter aux nouveaux traitements de l'hépatite C, faire de même pour l'hépatite B. Pour tout ce qui est diagnostic moléculaire en virologie et en bactériologie, il sera de notre responsabilité de proposer le modèle le plus pertinent, en tenant compte également des facteurs économiques.

Pr François SIMON : Les nouveaux outils ne doivent pas nous faire perdre de vue l'essentiel de notre métier. Dans toutes ces pathologies infectieuses, qu'elles soient hépatites, VIH ou autres, la sérologie reste la clé d'entrée dans la réflexion pour les biologistes. Elle reste parfois très complexe à appliquer, comme pour l'hépatite B. Elle doit être totalement maîtrisée par les biologistes à tout moment. Les outils de biologie moléculaire ne cessent d'évoluer. Ils nous permettent actuellement de bien assurer la continuité des examens sérologiques, dans la mesure où ils les confirment et permettent d'identifier le stade d'évolution du patient. Le diagnostic ne se limite pas non plus aux examens de sérologie. L'anatomopathologie est également essentielle dans le domaine des hépatites pour prendre des décisions, tant que l'on ne traite pas tout le monde en aveugle. Il faut inscrire ces nouvelles technologies dans l'existant de notre pratique et ce sera essentiellement l'efficacité médico-économique qui va nous guider dans les choix du futur.

Pr Jacques IZOPET : En tant que biologistes, nous devons effectuer une veille technologique. Ce que l'on voit apparaître et que nous commençons seulement à utiliser est très enthousiasmant. La biologie continue à progresser et le champ ouvert est énorme. Il faut toutefois garder les pieds sur terre et rester pragmatique. Il sera très important d'optimiser nos organisations pour faciliter l'accréditation et améliorer le service rendu aux cliniciens et aux patients. Nous ne devons pas nous laisser englober dans une diversité d'approches incomplètement validées et dont le coût n'a pas été déterminé. Nous risquons d'aboutir à l'effet inverse de ce qui est souhaité. Notre rôle est de travailler avec nos collègues cliniciens pour clarifier les algorithmes de prise en charge et les appliquer. Cette approche nous permettra je l'espère d'avoir les ressources nécessaires pour continuer à progresser et intégrer progressivement les nouvelles technologies.

Pr François SIMON : Je voudrais rappeler pour conclure que 75 % des diagnostics reposent sur la biologie. Nous pouvons être fiers de notre métier.

La plate-forme IRIDICA et réactifs associés est un système destiné à l'identification par biologie moléculaire d'agents infectieux sur des liquides biologiques d'origine humaine.
IRIDICA Mandataire : Abbott Allemagne Lire attentivement les instructions figurant dans le (les) manuel(s) d'utilisation du (des) système(s) et sur les étiquettes et/ou dans la (les) notice(s) d'utilisation du (des) réactif(s).