



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE D'ANGERS

[CHU d'Angers, promoteur de santé : citoyenneté, solidarité, accessibilité]

Le CirrhoMètre® : 1^{er} test sanguin de diagnostic de la cirrhose, une innovation « made in Angers »

Septembre 2011

| | |
|---|----------|
| Communiqué | 2 |
| Le CirrhoMètre® : un bon rapport coût / efficacité | 3 |
| Promouvoir le rôle social du chercheur : l'engagement du Pr Paul Calès | 4 |
| La société BioLiveScale | 4 |
| Les dates clés du CirrhoMètre® | 5 |
| Références bibliographiques du CirrhoMètre® | 6 |

Contacts presse

Marie-Georges Fayn
Tél : 02.54.38.06.59
Mobile : 06.84.81.59.82
resochu@club-internet.fr

Anita Rénier - CHU Angers
4 rue Larrey - 49933 Angers cedex 9
Tél : 02 41 35 53 33
Mobile : 06 65 80 66 81
anrenier@chu-angers.fr

Le CirrhoMètre® : 1^{er} test sanguin de diagnostic de la cirrhose une innovation « made in Angers »

Inventeur du CirrhoMètre®, 1^{er} test non invasif exclusivement dédié au diagnostic de la cirrhose hépatique, le Pr. Paul Calès présentera les applications de sa découverte en avant première, lors du Congrès de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF)¹ qui réunira 600 hépatologues à la Cité des sciences à Paris, du 28 septembre au 1^{er} octobre. Grâce à cet examen, le patient reçoit un diagnostic plus précis et donc un traitement adapté au degré de sévérité de sa maladie. Il bénéficie également d'une meilleure maîtrise des risques de complications par un dépistage régulier des varices et du cancer hépatique.

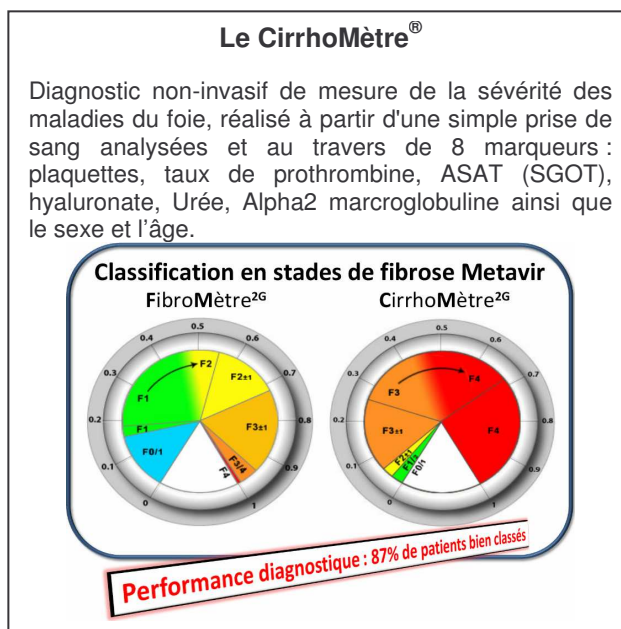
Précurseur, le chef du service d'hépatogastroentérologie du CHU d'Angers avait mis au point dès 1997 le 1^{er} test de fibrose hépatique au monde, le FibroMètre®. Ce test dont la fiabilité a été reconnue au niveau international² a été perfectionné au fil des ans, il en est à sa 3^{ème} génération. Le CirrhoMètre® et le FibroMètre® sont commercialisés par la Société BioLiveScale.

Le CirrhoMètre® : test sanguin plus fiable qu'une biopsie en pratique

Dans l'arsenal des techniques non-invasives existantes pour diagnostiquer les maladies chroniques du foie, seul le CirrhoMètre® est spécifiquement ciblé sur la cirrhose. En effet, jusqu'au début des années 2000, le diagnostic de cirrhose reposait sur un ensemble d'anomalies pour la plupart non spécifiques (biologie sanguine, imagerie...) ou sur un examen plus convaincant, le prélèvement microscopique de foie appelé biopsie, mais non sans risque puisqu'il peut entraîner une hémorragie parfois fatale. L'arrivée des tests sanguins, d'abord le FibroMètre® en 1997 puis le Fibrotest® en 2001, a modifié la donne en rendant possible un diagnostic à partir d'une prise de sang indolore et sans complication. Leur performance est d'ailleurs reconnue par la Haute Autorité de Santé (HAS) qui les recommande depuis 2008³. Mais attention, ces tests (ainsi que le Fibroscan®) mesurent le degré de fibrose hépatique sans préciser le diagnostic de cirrhose.

Seul le CirrhoMètre® se concentre sur cette affection. Dans 75% des cas le résultat affirme ou exclu la présence d'une cirrhose avec une fiabilité supérieure à la biopsie (examen de référence) en pratique clinique. Dans 25% des cas, l'éventualité d'une cirrhose est envisagée mais non affirmée. Pour valider ou infirmer cette possibilité, il est alors recommandé soit d'associer un autre test (Fibroscan®⁴) soit de suivre le patient avec le CirrhoMètre® ou d'avoir recours à la biopsie.

Une étude récemment publiée⁵ montre pour la première fois qu'un test sanguin fait mieux que la biopsie du foie pour déterminer le degré de fibrose (la cirrhose étant le dernier stade) en pratique clinique. Un progrès rendu possible grâce à la meilleure reproductibilité notamment dans le temps du CirrhoMètre®⁶. Ce test ouvre donc des perspectives prometteuses pour l'évaluation des médicaments dans le cadre d'essais cliniques ou le suivi des patients.



¹ Fondée en 1975, l'AFEF est la société savante de l'hépatologie française – www.afef.fr

² 11 études internationales sur 14 classent le FibroMètre® en tête des tests sanguins de fibrose hépatique. Dans les 3 études où le FibroMètre® ne sort pas en premier, soit la formule utilisée est celle du FibroMètre® de première génération (2005), soit la population souffre d'une autre pathologie que l'hépatite C, soit elle est peu nombreuse.

³ En 2011 la sécurité sociale et l'Association européenne pour l'étude du foie (EASL) reconnaissent le FibroMètre® virus pour l'hépatite C

⁴ L'association FibroMètre® ou CirrhoMètre® et Fibroscan® fait l'objet d'un brevet, de 4 publications dont la toute dernière sera publiée dans Hepatology et présentée au congrès de l'AFEF

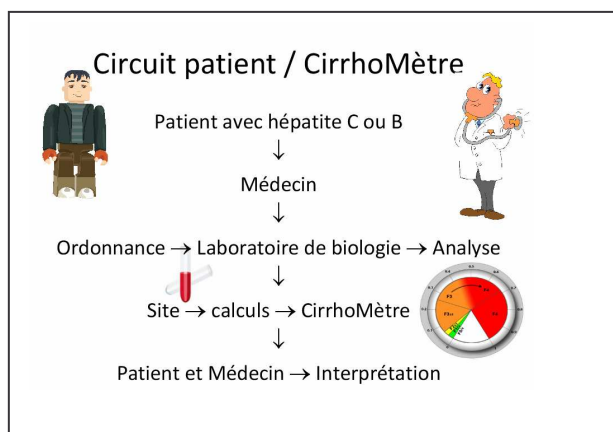
⁵ Boursier J, Bertrais B, Oberti F, Gallois Y, Fouchard-Hubert I, Dib N, et al. Comparison of fibrosis degree classification accuracy by liver biopsy and non-invasive tests in chronic hepatitis C. J Hepatol 2011;54:S129.

⁶ Calès P, Zarski JP, Chaplain JM, Bertrais S, Sturm N, Michelet C, Babany G, Chaigneau J, Charaf ME. Fibrosis progression under maintenance interferon in hepatitis C is better detected by blood test than liver morphometry. J Viral Hepatitis (in press).

Les concepteurs et développeurs du CirrhoMètre®. Le test a été mis au point par le Pr. Paul Calès dans le laboratoire Hémodynamique, Interaction Fibrose et Invasivité tumorale Hépatique (HIFIH) de l'université d'Angers et le service d'hépatogastroentérologie du CHU d'Angers. Il a été breveté en 2005 et appartient à l'université et au CHU. Il est valorisé et commercialisé par la société BioLiveScale.

Le CirrhoMètre® : un bon rapport coût / efficacité

Simple, rapide et peu coûteux – seulement 37,8 euros - le CirrhoMètre® effectué en cas d'hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité chez l'adulte, est remboursé à 100% par la sécurité sociale. Sa fiabilité – plus de 85% des patients bien classés⁷ - le positionne parmi les investigations les plus sûres. De plus le CirrhoMètre® évite le recours à des tests plus coûteux, invasifs et contraignants comme la biopsie –encore réalisée en cas d'hépatites virales et facturée 1 005 euros à la sécurité sociale-.



En pratique Le médecin prescrit le test CirrhoMètre®. Le patient se rend à jeun dans son laboratoire habituel avec l'ordonnance pour une prise de sang. L'analyse est réalisée en moins de 5 jours. Le biologiste saisie les résultats de 8 paramètres sur le site internet www.biols.fr. Un calculateur produit et commente immédiatement le résultat qui exprime la probabilité d'avoir une cirrhose. Le biologiste, le médecin prescripteur et le patient reçoivent ensuite la feuille de résultat.

Tous les laboratoires de proximité peuvent faire la prise de sang en France.

Le CirrhoMètre® : un atout pour la santé publique. La simplicité de ce test et la modicité de son coût plaident en faveur d'une large diffusion auprès de la population ayant contracté une hépatite virale C ou B. Ce dépistage précoce aide à prévenir les complications (hémorragies, cancer du foie⁸) qui menacent les personnes souffrant de maladies hépatiques chroniques graves. Aux bénéfices individuels s'ajoutent les avantages collectifs puisqu'en débutant plus tôt un traitement adapté pour ralentir ou arrêter l'évolution de l'affection, les médecins réduisent significativement la morbidité et de la mortalité de cette pathologie. Par exemple, les beta-bloquants, prescrits pour réduire le risque d'hémorragie des varices, augmentent la durée de vie⁹. Mieux encore, le traitement anti-viral pris au cours de la cirrhose retarde l'apparition des varices¹⁰. Enfin, le schéma thérapeutique des nouvelles trithérapies des hépatites virales C, mises en place actuellement, dépend du diagnostic de cirrhose.

La cirrhose

Stade ultime des maladies chroniques du foie, la cirrhose est une cicatrice fibreuse (fibrose) très évoluée et assez souvent irréversible qui désorganise le fonctionnement de cet organe. Pathologie longtemps silencieuse, la cirrhose est, dans un cas sur deux, diagnostiquée au stade de complications au premier rang desquelles figurent le cancer hépato-cellulaire, les hémorragies...

Au début, aucun symptôme clinique n'est associé à la cirrhose d'où l'intérêt d'un dépistage par test non invasif. **En France, 325 000 personnes souffriraient d'une cirrhose soit 1 individu sur 200 dont environ 5 à 10% par hépatite virale selon les régions.** Les premiers concernés sont les adultes âgés de 45 ans et plus, ce qui explique l'impact économique de cette pathologie dont les conséquences se calculent aussi en termes d'années de vie productive perdues.



*Foie cirrhotique
service hépato-gastroentérologie
CHU d'Angers*

⁷ Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, Bedossa P; FIBROSTIC study group. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). J Hepatol. 2010 Dec;53(6):1013-21.

⁸ Le carcinome hépato-cellulaire ou cancer primitif du foie est en augmentation importante (+ 100% d'augmentation sur la dernière décennie) et devrait atteindre un pic en 2020 du fait essentiellement des complications attendues des hépatites virales C.

⁹ de Franchis R; Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol. 2010 Oct;53(4):762-8.

¹⁰ D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Primignani M, Dell'era A, Lampertico P, Donato MF, De Nicola S, Prati GM, de Franchis R, Colombo M. The course of esophageal varices in patients with hepatitis C cirrhosis responding to interferon/ribavirin therapy. Antivir Ther. 2011;16(5):677-84.

Promouvoir le rôle social du chercheur : l'engagement du Pr Paul Calès



Ancien interne du CHU de Toulouse, le Pr Paul Calès, 57 ans, a été nommé professeur des universités, praticien hospitalier en 1990.

Il prend la direction du service d'hépatogastroentérologie du CHU d'Angers en 2007. Président de l'Association Française pour l'Etude du Foie depuis 2010, il assure également la direction d'un laboratoire de recherche à l'université d'Angers. Le Pr Paul Calès est éditeur associé du journal de l'association internationale d'hépatologie. Convaincu que le chercheur doit se rendre socialement utile, le Pr Paul Calès n'a pas voulu

laisser à d'autres pays le soin d'exploiter ses découvertes et, en 2004, il créait la société BioLiveScale.

Engagé dans de nombreuses missions en Afrique, le Pr Paul Calès représente la France au sein de la société d'hépatogastroentérologie d'Afrique francophone dont il a été président du conseil scientifique.

Le Pr. Paul Calès est l'auteur de 8 brevets¹¹, 3 autres sont en préparation et de 85 publications sur les dix dernières années dont plusieurs dans le N Engl J Med en 1^{er} auteur. Son score SIGAPS¹² est de 1 095 (moyenne nationale 30).



La société BioLiveScale. Créée en 2004 par le Pr Paul Calès, associé à 6 médecins et biologistes du CHU d'Angers, un business angel et 4 autres personnes ayant une expertise dans le domaine de la valorisation, du droit et de la fabrication de réactif biologique, la Société BioLiveScale est une société par actions simplifiée (SAS) au capital de 92 000 euros. Installée dans les locaux de la faculté de médecine, elle a au cours de ces 7 années suivi le parcours classique d'une valorisation en technopôle et reçu le soutien de nombreuses

institutions : OSEO, Anjou Développement, CHU d'Angers, CIC 49... Le Pr. Calès détient 20% des parts.

BioLivescale est spécialisée dans le diagnostic non invasif, fiable, rapide et peu onéreux des fibroses et cirroses hépatiques. Illustration concrète de l'idée que le Pr Paul Calès se fait de la recherche applicative, BioLivescale exploite ses travaux scientifiques et plusieurs de ses brevets. La société s'appuie également sur les travaux du laboratoire d'Hémodynamique Interaction Fibrose et Invasivité tumorale Hépatique (HIFIH).

Détentriche de la licence exclusive du principal brevet des recherches du Pr. Calès, BioLiveScale emploie 5 salariés. Elle commercialise le CirrhoMètre[®] en France depuis juin 2011.

A son actif plus de 40.000 tests, la mise en application de plusieurs programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC), la vente de licences...

En 2009, la société équilibrait ses comptes. Depuis elle génère des bénéfices. Son chiffre d'affaires était en progression de 17 % entre 2009 et 2010.

Ses clients sont français et étrangers, ces derniers représentant une quinzaine de pays dont la Russie et bientôt les USA. Soucieuse de rendre ses tests accessibles aux populations les plus nécessiteuses, BioLiveScale propose des tarifs préférentiels pour l'Afrique.

Courtoisée par des groupes internationaux, la société prévoit un fort développement de son chiffre d'affaires à l'international.

¹¹ Dont le plus important est : Méthode pour diagnostiquer la présence et/ou la sévérité d'une pathologie hépatique chez un sujet et/ou pour suivre l'efficacité d'un traitement d'une telle pathologie. Déposant : Université et CHU d'Angers, inventeur : P. Calès, WO2005/116901 du 08/12/2005.

¹² Indice de publication scientifique des chercheurs, le score SIGAPS quantifie le nombre d'articles publiés par un auteur, sa position (1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} ou dernier auteur) et la catégorie des revues dans lesquelles il apparaît (revue à comité de lecture dont on prend en compte l'impact factor c'est-à-dire l'importance calculée en fonction du nombre de citations)

Les dates clés du CirrhoMètre®

- 1994** Premier programme hospitalier de recherche clinique finançant une étude du Pr. Paul Calès sur le diagnostic non invasif de la fibrose du foie
- 1997** Mise au point du FibroMètre®, 1^{er} test sanguin de fibrose hépatique dans le laboratoire Hémodynamique, Interaction Fibrose et Invasivité tumorale Hépatique (HIFIH) de l'université d'Angers et le service d'hépatogastroentérologie du CHU d'Angers du Pr. Paul Calès
- 2004** Avec l'autorisation de la commission nationale de déontologie de la fonction publique, le Pr. Paul Calès et ses associés ont créé la société BioLiveScale. La start up commercialise le FibroMètre® et depuis une dizaine de brevets (dont WO2005/116901, WO2010/058295, WO2010/106140, WO2010/097472) ont été déposés.
- 2007** Paul Calès reçoit le trophée des Victoires de la médecine dans la catégorie spécialités médicales pour le FibroMètre®, test sanguin diagnostique de la fibrose hépatique
- 2008** Validation du FibroMètre® par la Haute Autorité de Santé (HAS)
- 2009** Invention du CirrhoMètre® par le Pr. Paul Calès
- Avril 2011** Validation du FibroMètre® par l'Association Européenne pour l'Etude du Foie (EASL European Association for the Study of the Liver) au niveau européen. Une labellisation qui couronne 17 années de recherche sur le diagnostic des maladies du foie conduites par le Professeur Paul Calès, à la tête du service d'hépatogastroentérologie du CHU Angers et du laboratoire d'Interaction Fibrose et Invasivité tumorale Hépatique (HIFIH) à l'Université d'Angers. Cette reconnaissance atteste aussi l'excellence de l'équipe angevine d'hépatogastroentérologie, détentrice de plus de 6 brevets sur les tests diagnostiques de fibrose et de cirrhose.
- Mai 2011** Publication au JO du remboursement par la Sécurité Sociale. Commercialisation forfaitaire du CirrhoMètre® avec le FibroMètre® au prix de 37,8 euros (biologie + calcul dans les indications de la nomenclature). Hors nomenclature compter 50 € pour le calcul.
- Septembre 2011** BioLivescale a réalisé plus de 40.000 tests

La France exemplaire dans la lutte contre l'hépatite C

12% des articles scientifiques sur les hépatites virales dans le monde sont publiés par des chercheurs et cliniciens français, un record qui place la France en 2^{ème} position après les USA.

Depuis l'affaire du sang contaminé la France a investi massivement dans la lutte contre l'hépatite C. Et les résultats sont là : Aujourd'hui, elle est probablement le 1^{er} pays au monde en terme de dépistage des hépatites C (environ 2/3 des patients) et 16% des patients sont traités contre cette pathologie alors qu'en Italie et au Royaume Uni, le taux de patients traités souffrant d'hépatite C ne dépasse pas les 4 % et en Allemagne 9%.

Liens d'intérêts. En 2005, la commission de déontologie de la fonction publique émettait un avis positif suite à la demande du Pr Paul Calès de fonder la société BioLiveScale. Cette commission accorde aux chercheurs un statut dérogatoire destiné à les encourager à valoriser les résultats de leur recherche en créant des entreprises ou en participant aux opérations de transfert. Les porteurs de projets innovants ont ainsi la possibilité de participer à la valorisation de leurs découvertes tout en conservant leur activité de recherche – dans ce cadre, l'université et le CHU disposent des droits de propriété intellectuelle sur les inventions des universitaires. BioLiveScale illustre cette coopération public-privée entre un praticien hospitalier – professeur des universités et une start up.

Références bibliographiques du CirrhoMètre®

1. Calès P, Boursier J, De Ledinghen V, Halfon P, Bacq Y, Leroy V, Dib N, et al. Evaluation and improvement of the reliable diagnosis of cirrhosis by blood tests. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32,1050-1060.
2. Boursier J, Bacq Y, Halfon P, Leroy V, de Ledinghen V, de Muret A, Bourlière M, et al. Improved diagnostic accuracy of blood tests for severe fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:28-38.
3. Calès P, Boursier J, Oberti F. Ultrasonographic elastometry vs. blood tests for the diagnosis of cirrhosis: A Pyrrhic victory? *J Hepatol* 2009 Jul;51(1):228-9
4. Calès P, Boursier J, Bertrais S, Oberti F, Gallois Y, Hubert IF, Dib N, Zarski JP, Rousselet MC; multicentric groups (SNIFF 14 & 17, ANRS HC EP 23 Fibrostar). Optimization and robustness of blood tests for liver fibrosis and cirrhosis. *Clin Biochem.* 2010;43;1315-1322.
5. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, Bedossa P; FIBROSTIC study group. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol.* 2010 Dec;53(6):1013-21.
6. Zarski J, Sturm N, Guechot J, et al. Comparison of 9 blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol* 2011 Jul 19.
7. Calès P, Zarski JP, Chapplain JM, Bertrais S, Sturm N, Michelet C, Babany G, Chaigneau J, Charaf ME. Fibrosis progression under maintenance interferon in hepatitis C is better detected by blood test than liver morphometry. *J Viral Hepatitis* (in press).