



*Maladies du foie : le grand Pari(s) de SOS Hépatites.*

## **Bilan Anti-Fibrose 1996-2096**

***Thierry Balthazar Poynard***

# SOS Hépatites

## 1996-2016

Fais pas ci  
Fais pas ça

- Hépatant(e)s
- Hépatoscopant(e)s

# Hépatant(e)s 1996-2016

- .....
- *Michelle Sizorn, Hélène Delaquaize*
- *Pascal Melin, Michel Bonjour*
- *Brigitte Hautecoeur*

# Hépatant(e)s 1996-2016

- # 1: "Beaucoup de chance"
- # 2: "Pas de dépistage de fibrose"
- # 3: "Pas de dépistage de nodule"

#1

VHC

# SVR PEG-Riba: "Guéri du virus...mais 2 ans + tard une cholécystite... Chirurgien détecte petit cancer foie et l'enlève..."

1928-12-27 (87 ans)

VHC Guéri

prehecam\_ft058

prehecam\_fs-m-95

prehecam\_fs-xl-8

Suivi par Pr Thierry Poynard

aix1213-pr-pp-an

F4

2010

A0

2010

S1

2010



## Evénements

BAF Dr Hugo Perazzo  
FT/FM + FS(M) +  
FS(XL)



2012-02-10

2012-02-10



FibroScan M  
e=16.3 kPa,  
IQR=2.6 kPa,  
SR=100%

FibroScan XL  
e=13.6 kPa,  
IQR=2.7 kPa,  
SR=100%



2012-02-10

2012-02-10



Fiche annuelle 2012



**"Guérison virologique  
n'est pas  
Guérison de la cirrhose"**

*Poynard, J Hepatol 2014*

# Hépatant(e)s 1996-2016

- # 1: "Beaucoup de chance"
- # 2: "Pas de dépistage de fibrose"
- # 3: "Pas de dépistage de nodule"

# FibroTest

Référence interne : 08061710729-S01 -Pr POYNARD Est

Ref #283932



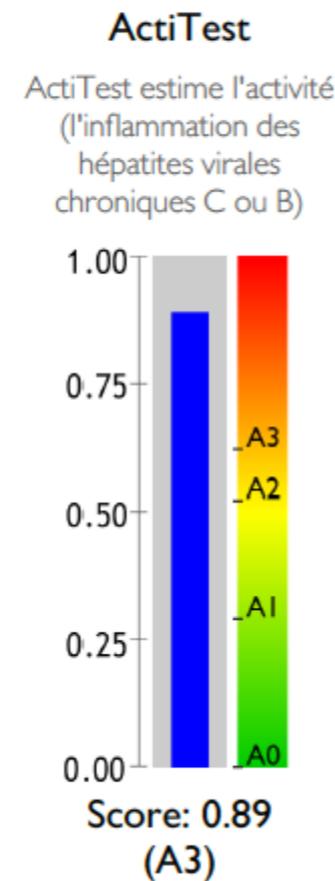
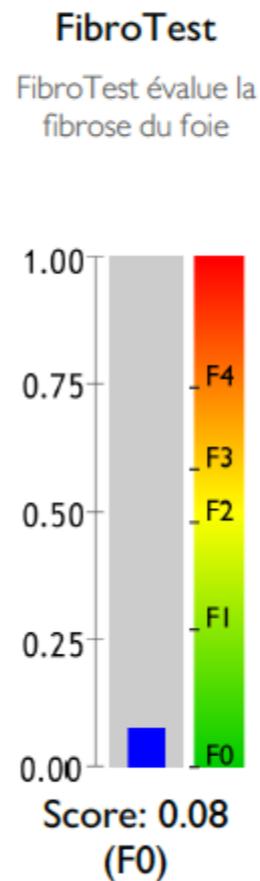
3-me

#2

ALD

Patient		Biomarqueurs	
Date de naissance	1973-05-21	Date de prélèvement	2008-06-17
Sexe	Homme	Alpha2 Macroglobuline	1.21 g/l
Age	35 ans	Haptoglobine	1.80 g/l
		Apolipoprotéine A1	1.59 g/l
		Bilirubine	7 µmol/l
		Gamma GT	91 IU/l
		ALAT	355 IU/l

## Résultats des Tests



#2

Suivi 7 ans

**Pour pancréatite alcoolique**

**Pas pour fibrose du foie**

# FibroTest

Référence interne : I50223 I5020889 I4 - 01 OUEST4 SI  
POYNARD

Ref #898087



Patient		Biomarqueurs	
Date de naissance	1973-05-21	Date de prélèvement	2015-02-23
Sexe	Homme	Alpha2 Macroglobuline	1.78 g/l
Age	41 ans	Haptoglobine	1.01 g/l
		Apolipoprotéine A1	0.44 g/l <sup>(1)</sup>
		Bilirubine	110 µmol/l
		Gamma GT	533 IU/l
		ALAT	42 IU/l

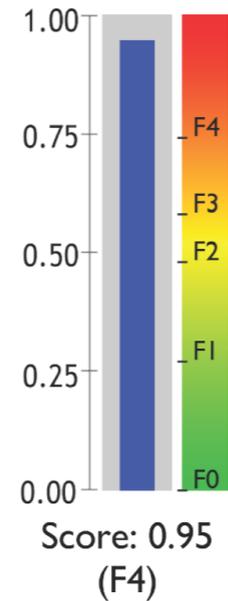
#2

ALD

## Résultats des Tests

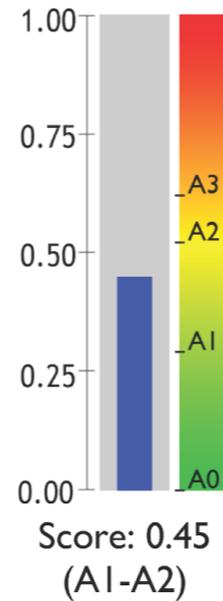
### FibroTest

FibroTest évalue la fibrose du foie



### ActiTest

ActiTest estime l'activité (l'inflammation des hépatites virales chroniques C ou B)



#2  
**Biopsie**  
**F4 ASH**



**« Qui a fibrosé fibrosera »**

**Dynamique de la Fibrose**

**Biomarqueur /4 ans**

*Poynard, J Hepatol 2014*

# Hépatant(e)s 1996-2016

- # 1: "Beaucoup de chance"
- # 2: "Pas de dépistage de fibrose"
- # 3: "Pas de dépistage de nodule"

# FibroTest

Référence interne : 05/11/03-1-0329 HM SECTEUR S01 PR  
POYNARD 3E OUEST



Patient		Biomarqueurs	
Date de naissance	1945-04-07	Date de prélèvement	2003-11-06
Sexe	Homme	Alpha2 Macroglobuline	0.06 g/l
Age	58 ans	Haptoglobine	1.30 g/l
		Apolipoprotéine A1	1.77 g/l
		Bilirubine	10 µmol/l
		Gamma GT	190 IU/l
		ALAT	130 IU/l

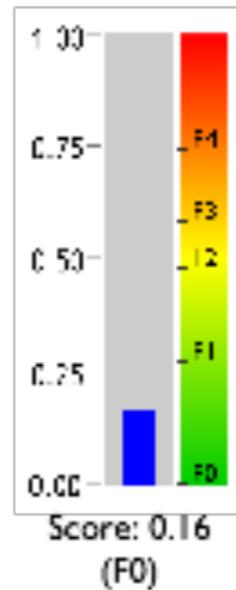
#3

**ALD  
+NAFLD**

## Résultats des Tests

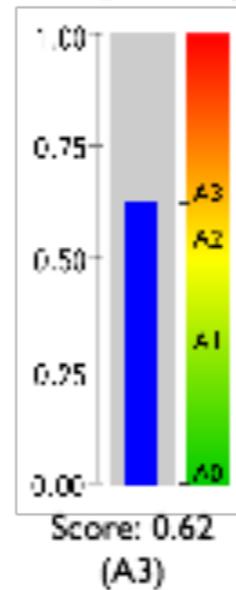
### FibroTest

FibroTest évalue la fibrose du foie



### ActiTest

ActiTest estime l'activité (l'inflammation des hépatites virales chroniques C ou B)



#3

**Suivi 13 ans**

**Pour la fibrose**

**Pas pour nodule**

#3

1945-04-07 (71 ans) NASH PourVP serotheque20132014 baf2014 od-aasld2015-aixplorer  
prehecam\_fs-m-95 prehecam\_fs-xl-8 listebaf\_2010-20160807pr\_rp listebaf2010pr-rp listebaf2012pr-rp  
listebaf2014pr-rp

F2  
2014

A1  
2014

S3  
2014

## Evénements

FibroMax #797224  
F2/A1/S3/N1/H0

2014-04-10

FibroScan M  
e=9.9 kPa,  
IQR=1.3 kPa,  
SR=100%



### ALD-NAFLD

Diminution alcool

### NAFLD-NASH

Augmentation facteurs métaboliques

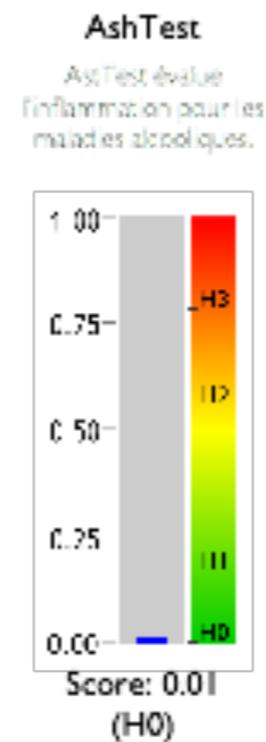
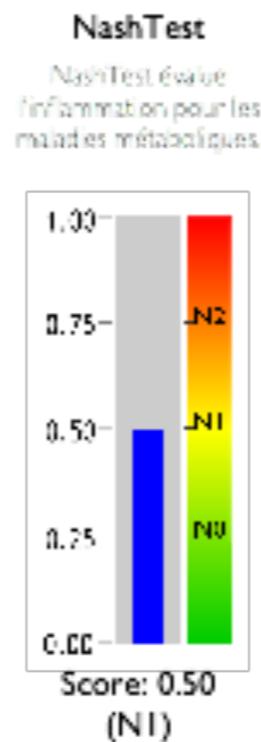
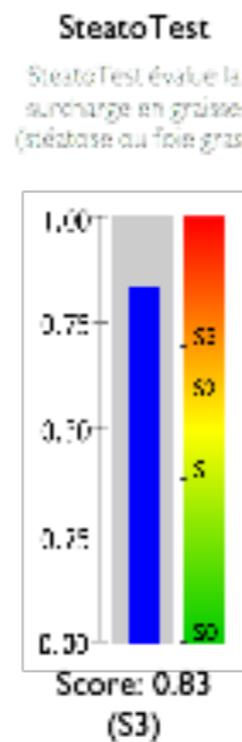
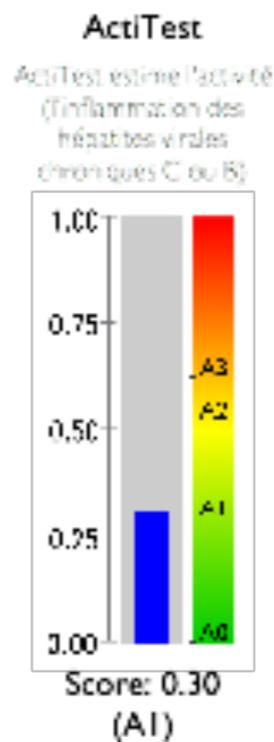
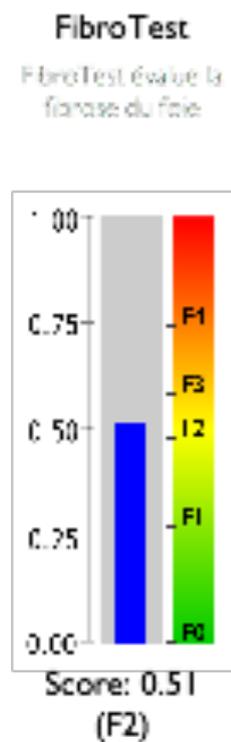


#3

Patient		Biomarqueurs	
Date de naissance	1945-04-07	Date de prélèvement	2014-04-11
Sexe	Homme	Alpha2 Macroglobuline	1.89 g/l
Age	69 ans	Haptoglobine	1.35 g/l
Poids	82 kg	Apolipoprotéine A1	1.78 g/l
Taille	1.70 m	Bilirubine	11 µmol/l
IMC	28.4 kg/m²	Gamma GT	424 IU/l
		ALAT	43 IU/l
		ASAT	51 IU/l
		Glycémie à jeun	10.2 mmol/l
		Cholestérol total	3.60 mmol/l
		Triglycérides	1.58 mmol/l

**Pas d'échographie**

## Résultats des Tests



#3

**Suivi 13 ans**

**Pour la fibrose**

**Pas d'écho**

**2015:**

**F3F4**

**Première échographie**

**Nodule**

**Carcinome Hépatocellulaire**

Hépatectomie droite

Décompensation

Décès





**« Pas de F3-F4, pas de cancer »**

**Dynamique de la Fibrose**

**Biomarqueur /4 ans, Echo /6mois**

*Poynard, J Hepatol 2014*

# SOS Hépatites

## 1996-2016

- Hépatant(e)s
- Hépatoscopant(e)s
  - Diagnostic
  - Traitement



*Puisque vous partez en voyage*

# Hépatoscopie: -600 ans

## Ecole Etrusque: Foie de Plaisance



Burkert, Walter. *The Orientalizing Revolution. Near Eastern Influence on Greek Culture in the Early Archaic Period.* Cambridge MA: Harvard University Press 1992.



**Sumériens**

# Hépatoscopie: -1.600 ans

## Ecole Sumérienne de Mésopotamie



**Et moi et moi et moi**

*Liver*, 1982; 2: 369-375

*Key words: non-financial cost; diagnostic efficiency; inconvenience of investigations; liver disease.*

# The inconvenience of investigations used in hepatology: patients' and hepatologists' opinions

THIERRY POYNARD AND DIDIER LEBREC

Unité de Recherches Statistiques (INSERM) and Département de Statistique Médicale, Institut Gustave Roussy, Villejuif, and Unité de Recherches de Physiopathologie Hépatique (INSERM), Hôpital Beaujon, Clichy, France

## **Inconvénient Biopsie**

**Critère: % patients qui estiment la biopsie  
10 fois plus désagréable  
que la prise de sang**

**80 Hépatologues l'imaginent à 19%**

**113 Patients qui la subissent à 38%**

---

## **Uses of error**

### **Individual and evidence-based**

*Thierry Poynard*

***Lancet 2002;359:1514.***

**Hépatant fondateur  
#0**



# **Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study**

*Françoise Imbert-Bismut, Vlad Ratziu, Laurence Pieroni, Frederic Charlotte, Yves Benhamou, Thierry Poinard, for the MULTIVIRC group*

---

*Lancet, 2001*

# **Biomarkers as a First-Line Estimate of Injury in Chronic Liver Diseases: Time for a Moratorium on Liver Biopsy?**

Due to the dramatically insufficient risk-benefit ratio of biopsy (coefficient variation 40%, 0.3% severe adverse events and 3/10,000 mortality) it is surprising that many leaders and associations in the field of Hepatology still recommend liver biopsy as the first line investigation for millions of people exposed to the risk of fibrosis.

# "F" VIRUS

## Hepatitis F, French, Fecal, **Fake** Virus ?

---

### **Serial Passage of West-European Sporadic Non-A Non-B Hepatitis in Rhesus Monkeys by Inoculation With Fecal Extracts**

---

**Madhav D. Sharma, Patrick Maillard, Sudhanshu Vрати, Rama Mukherjee, M.S. Rajagopalan,  
Thierry Poynard, Gurusaran P. Talwar, and Jacques Pillot**

*National Institute of Immunology, New Delhi, India (M.D.S., S.V., R.M., M.S.R., G.P.T.); Unité d'Immunologie  
Microbienne, Institut Pasteur, Paris, (R.M., J.P.) and Hôpital Antoine Bécère, Clamart, (T.P., J.P.) France*

---

*Journal of Medical Virology, 1990*

# C VIRUS

PCR-HCV

## Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome

---

QUI-LIM CHOO, GEORGE KUO, AMY J. WEINER, LACY R. OVERBY,  
DANIEL W. BRADLEY, MICHAEL HOUGHTON

---

A random-primed complementary DNA library was constructed from plasma containing the uncharacterized non-A, non-B hepatitis (NANBH) agent and screened with serum from a patient diagnosed with NANBH. A complementary DNA clone was isolated that was shown to encode an antigen associated specifically with NANBH infections. This clone is not derived from host DNA but from an RNA molecule present in NANBH infections that consists of at least 10,000 nucleotides and that is positive-stranded with respect to the encoded NANBH antigen. These data indicate that this clone is derived from the genome of the NANBH agent and are consistent with the agent being similar to the togaviridae or flaviviridae. This molecular approach should be of great value in the isolation and characterization of other unidentified infectious agents.

*Science, 1989*

**METAVIR  
A and F**

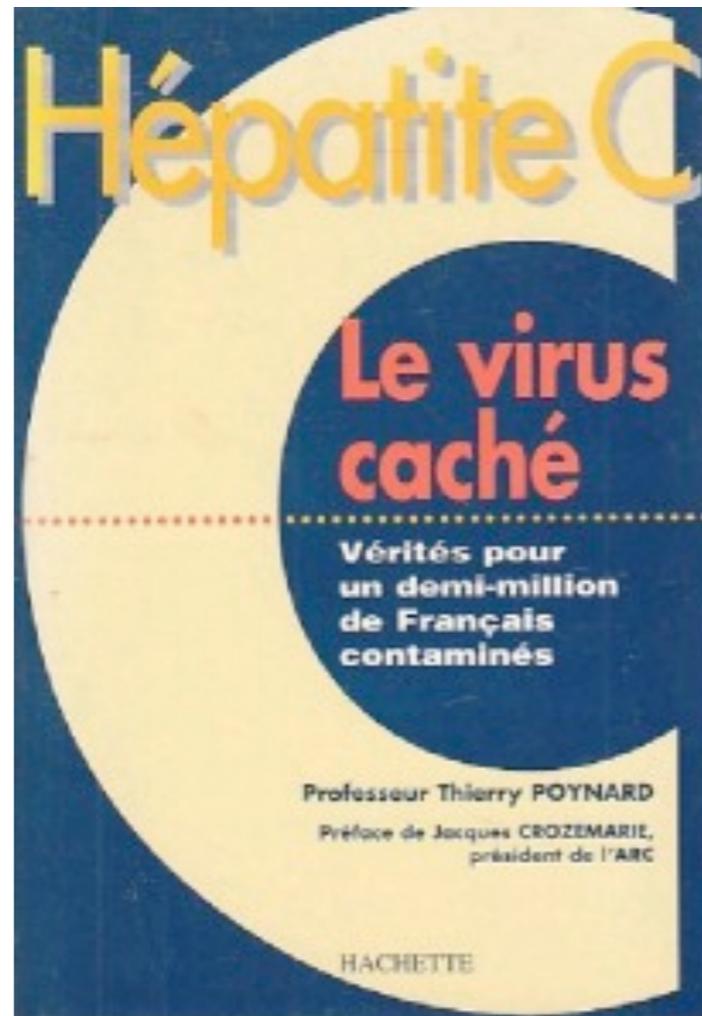
**An Algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C**

PIERRE BEDOSSA AND THIERRY POYNARD FOR THE METAVIR COOPERATIVE STUDY GROUP

**3/10.000 death**

*Hepatology, 1996*

"Ce livre répond aux questions que l'on se pose sur cette maladie et jette un pavé dans la mare de la **sous information**"



**On nous cache tout  
on nous dit rien**

*Hachette, 1995*



1996

# FRANCE FIBROSIS ICEBERG

Biopsy: 2% (10.000 /yr)  
FibroTest: 0% (0/yr)

No-estimate: 98%

500.000 Chronic Hepatitis C



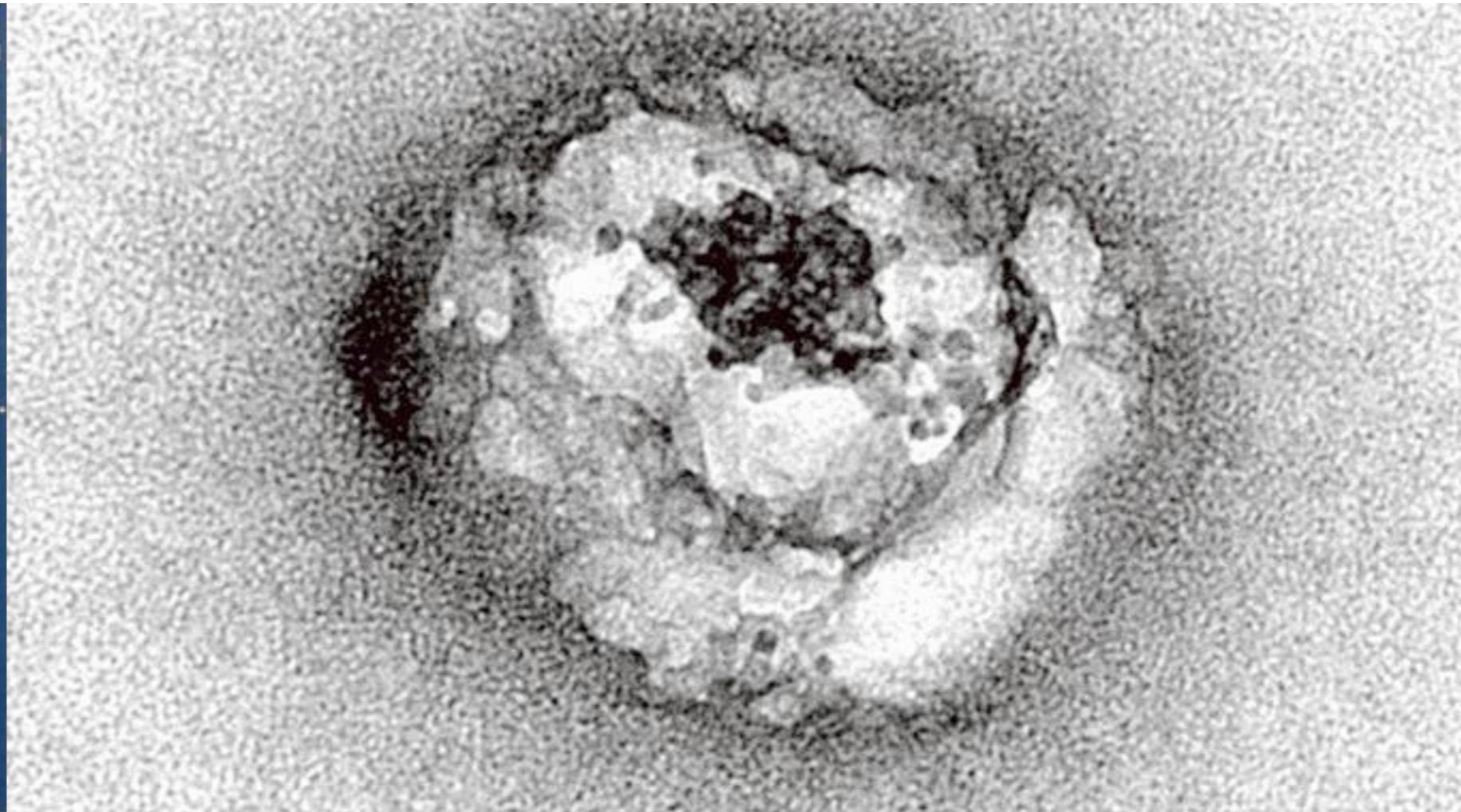
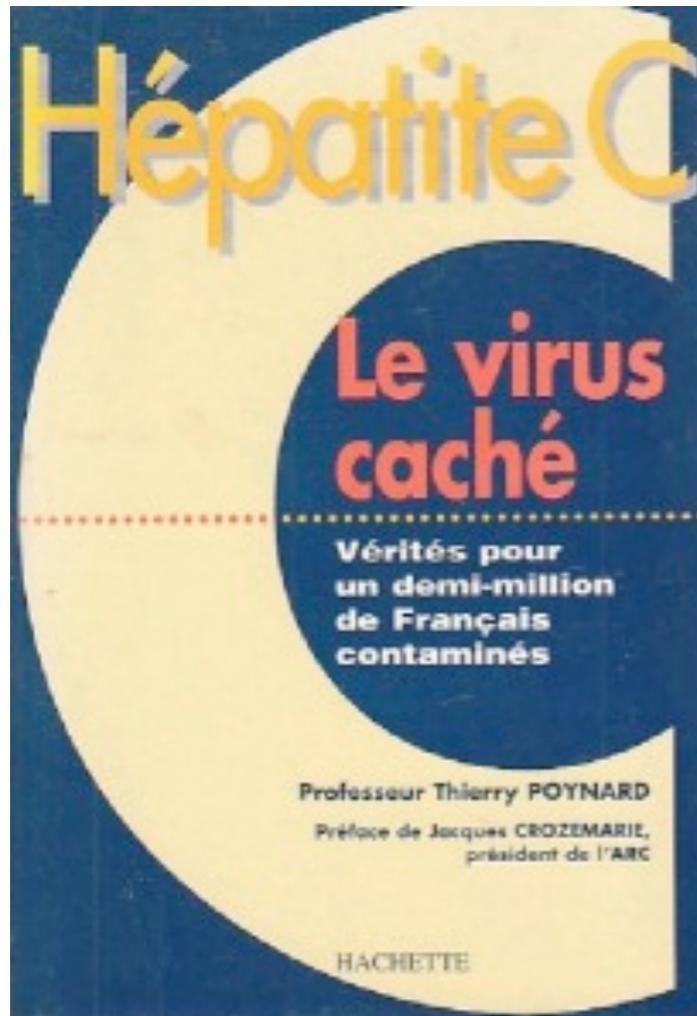
**Il est 5 heures  
St Dizier s'éveille**



# 1996-2016

1995 T. Poynard, Hachette

2016 E. Piver, Gut



2017-2026 ?

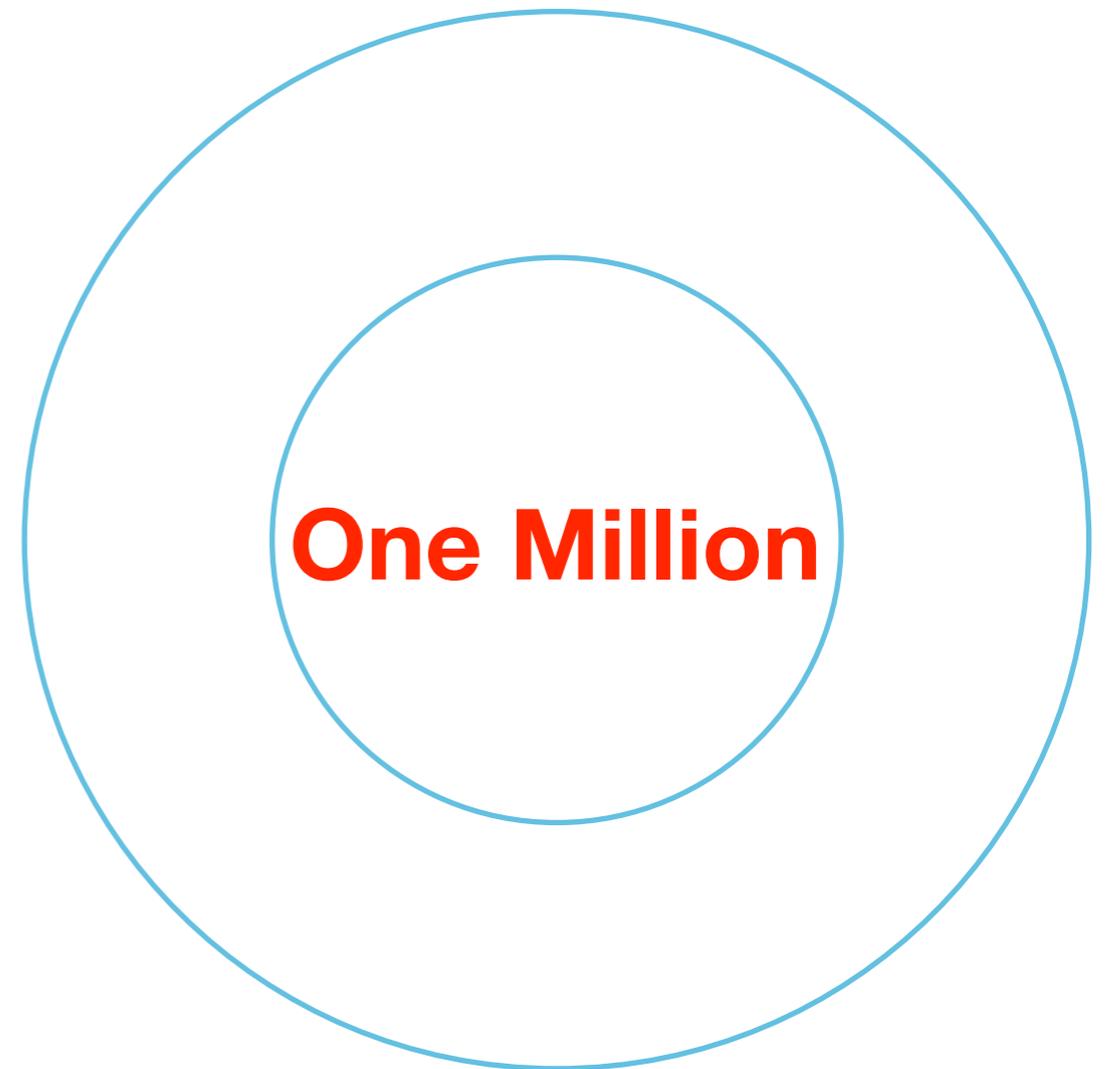
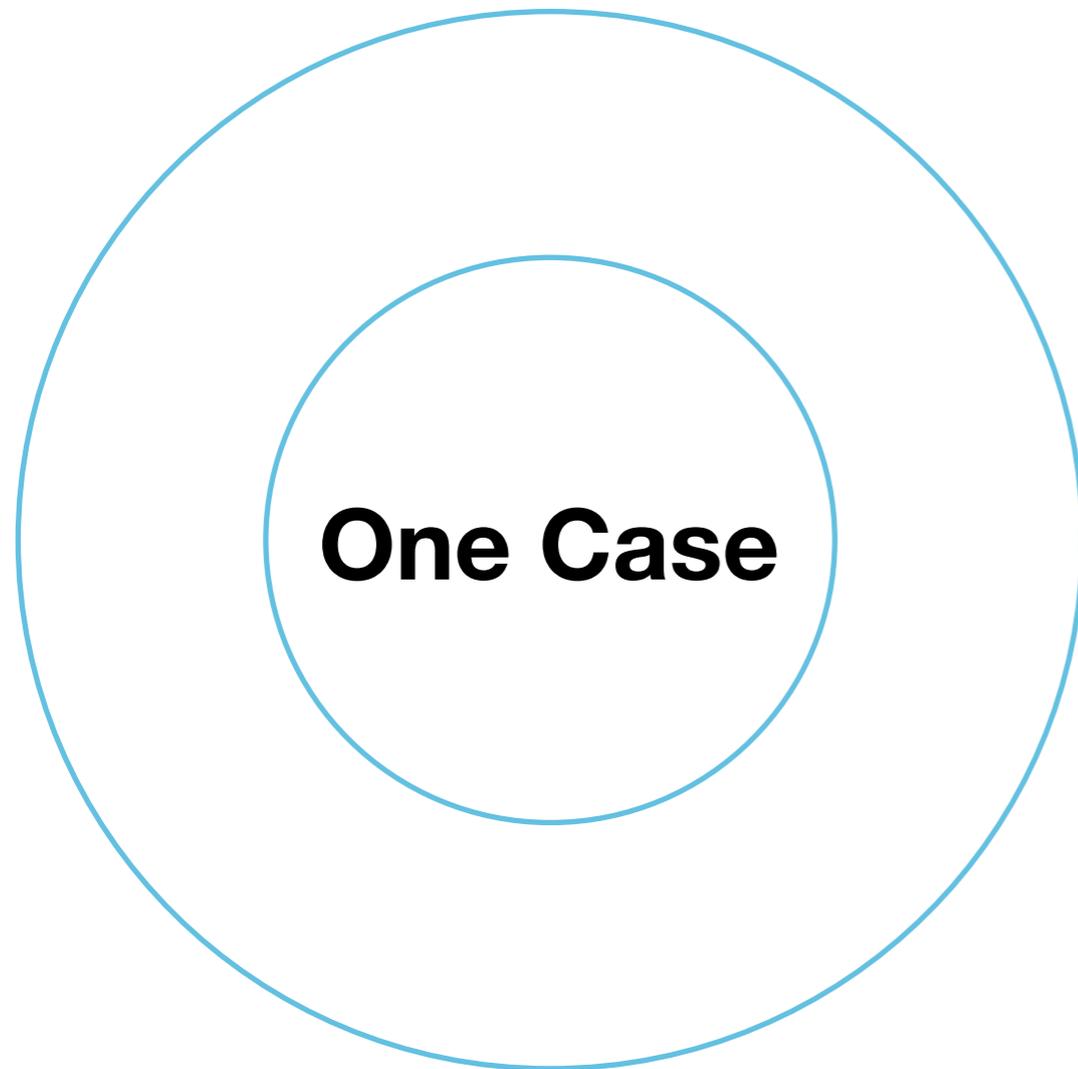
**11 FEVRIER 2015**

**Le projet HECAM, fruit d'un partenariat public/privé, bénéficie d'une aide de 18,2 millions d'euros dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir (PIA), opéré par Bpifrance**



**Le projet HECAM (HEpatocellular CArcinoma Multi-technological) est un projet de recherche et développement structurant pour la compétitivité (PSPC) de 41 millions d'euros financé à hauteur de 18,2 millions d'euros dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir, piloté par le Commissariat général à l'investissement (CGI) et opéré par Bpifrance. Il a pour ambition de développer des outils de dépistage, diagnostic et traitement du Carcinome Hépatocellulaire (CHC), cancer primitif du foie.**

# Future: changing the scale



# Bilan Anti-Fibrose

Liver Center, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

Patient, NIP ...

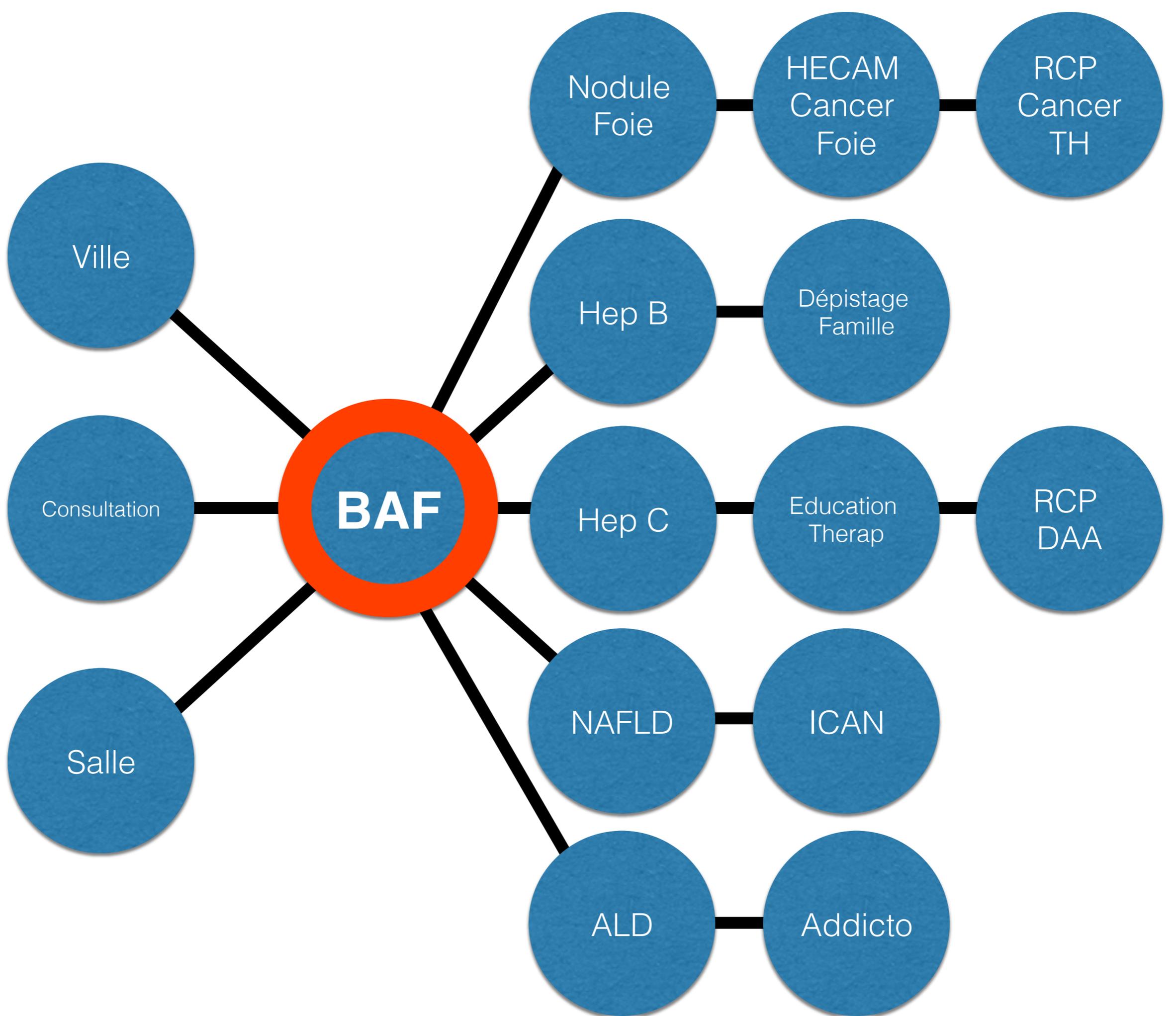
Astuce: utiliser la douchette sur une étiquette

Nouveau patient

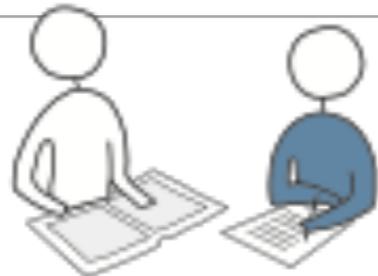
Extractions

Outils

Import



# Anti-Fibrosis Platform



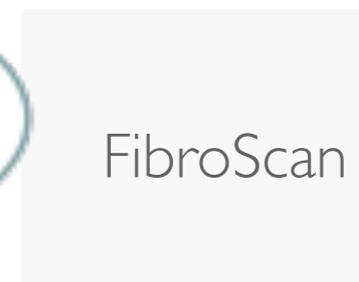
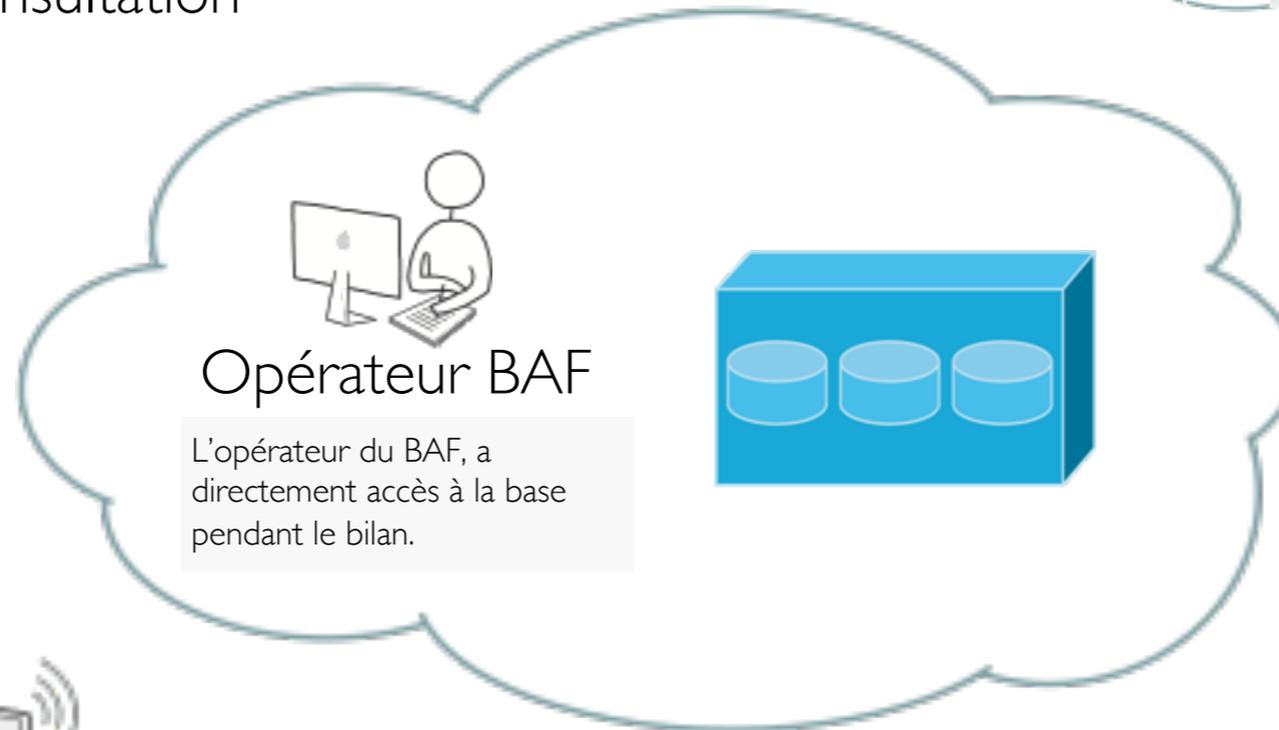
Consultation



BioChimie



Borne  
Salle Attente



FibroScan



AixPlorer



Chercheur



BioPredictive

# Espaces Diagnostiques

# Thera-diagnostiques

Espace 1

Espace 2

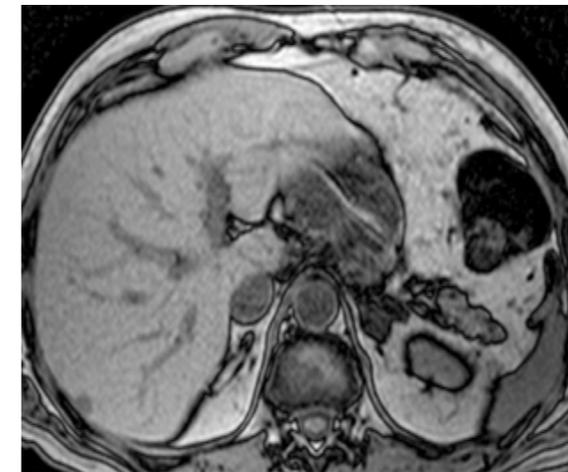
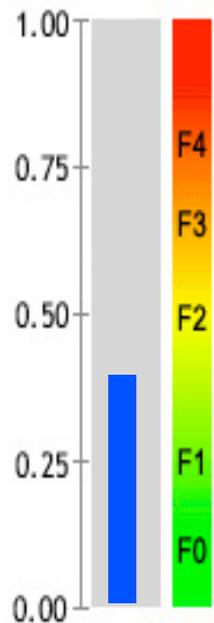
Espace 3

Espace 4  
Imagerie du nodule

FibroTest  
FibroMax

FibroScan  
Aixplorer

F3F4 Nodule  
Aixplorer



Radio-Fréquence  
Destruction nodule



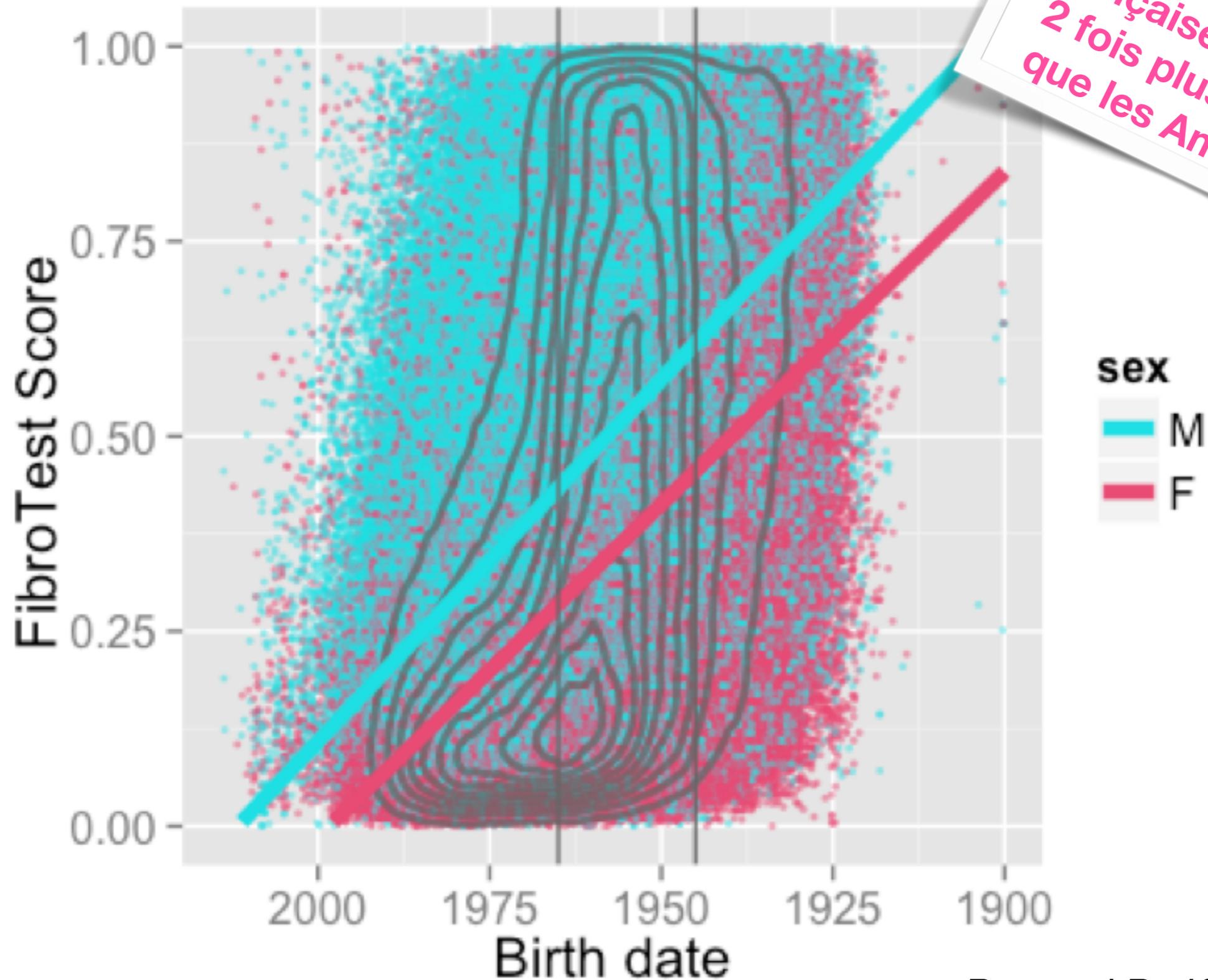
# BMJ Open Awareness of the severity of liver disease re-examined using software-combined biomarkers of liver fibrosis and necroinflammatory activity

---

Thierry Poynard,<sup>1,2</sup> Olivier Deckmyn,<sup>3</sup> Mona Munteanu,<sup>3</sup> Yen Ngo,<sup>3</sup>  
Fabienne Drane,<sup>3</sup> Jean Marie Castille,<sup>3</sup> Chantal Housset,<sup>2</sup> Vlad Ratziu,<sup>1,2</sup>  
on behalf of the FIBROFRANCE Group

# Global FibroTest-ActiTest 2002-2014

n=1,016,557 subjects



# SOS Hépatites

## 1996-2016

- Hépatant(e)s
- Hépatoscopant(e)s
  - Diagnostic
  - Traitement

# The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1995, by the Massachusetts Medical Society

Volume 332

JUNE 1, 1995

Number 22

## A COMPARISON OF THREE INTERFERON ALFA-2b REGIMENS FOR THE LONG-TERM TREATMENT OF CHRONIC NON-A, NON-B HEPATITIS

THIERRY POYNARD, M.D., PH.D., PIERRE BEDOSSA, M.D., PH.D., MICHÈLE CHEVALLIER, M.D.,  
PHILIPPE MATHURIN, M.D., CATHERINE LEMONNIER, M.D., CHRISTIAN TREPO, M.D.,  
PATRICE COUZIGOU, M.D., JEAN LOUIS PAYEN, M.D., MARC SAJUS, PH.D., JEAN MARC COSTA, PH.D.,  
MICHEL VIDAUD, PH.D., JEAN CLAUDE CHAPUT, M.D., AND THE MULTICENTER STUDY GROUP\*

**18 months Interferon TIW**  
**45% normalization ALT**  
**35% severe adverse events**



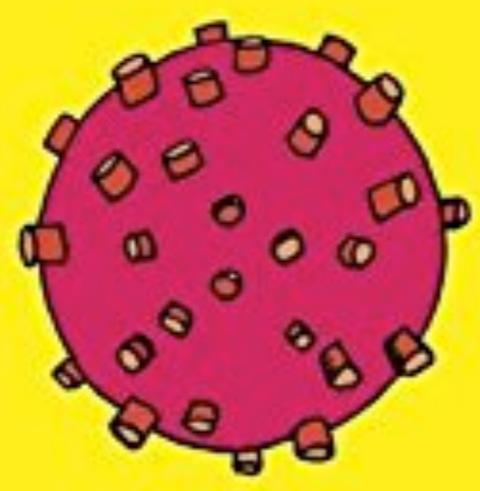
**SVR 10%**

*Conclusions.* Among patients with chronic non-A, non-B hepatitis, a regimen of 3 million units of interferon alfa-2b given three times a week for 18 months produced better histologic findings and serum alanine aminotransferase values than regimens involving a lower dose or a shorter duration of treatment. (N Engl J Med 1995;332:1457-62.)

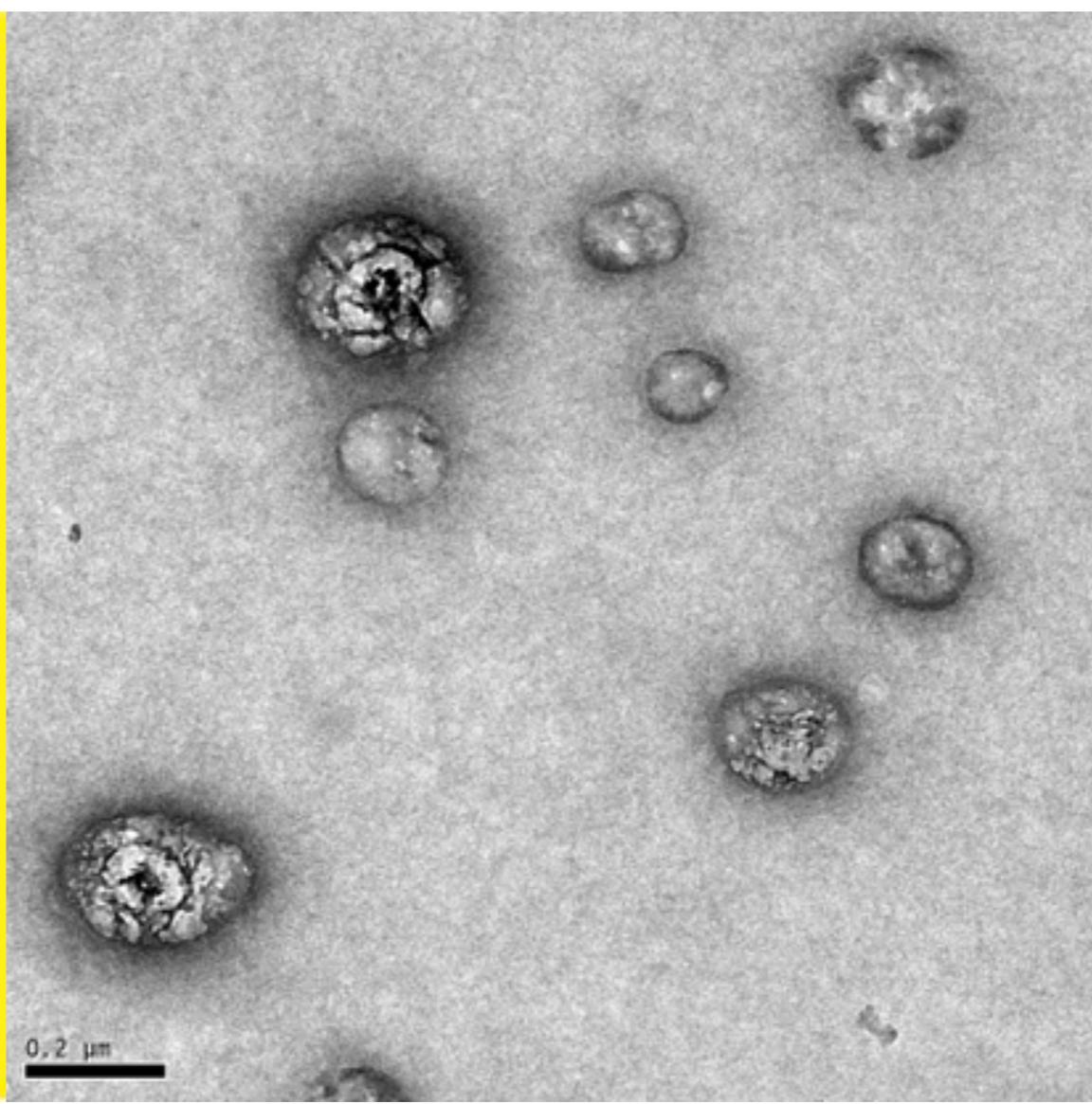
Vincent Ravalec

# Hépatite C

récit



Flammarion



# CLINICAL—LIVER

---

## Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and GS-9857 in Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection in an Open-Label, Phase 2 Trial



Eric Lawitz,<sup>1</sup> Nancy Reau,<sup>2</sup> Federico Hineostroza,<sup>3</sup> Mordechai Rabinovitz,<sup>4</sup> Eugene Schiff,<sup>5</sup>

**100% SVR**

**Naive 8 weeks**

**F4 NR-DAA 12 weeks**

**Gentleman  
Vaccinateur**



EDITO

Pascal Mélin

Une victoire en marche

*"c'était la fille du Père Noël, elle s'appelait MS Touraine,  
j'étais le fils du père fouettard je m'appelais Thierry Poynard..."*

1952-11-14 (63 ans) VHB Traite tp-hbv-progression-2013 hepather-el-mm vhb PourVP serotheque20132014 baf2014 od-aasld2015-aixplorer prehecam\_ft058 prehecam\_fs-m-95

Suivi par Pr Dominique Thabut

Résumé

Fiche Patient

Traitements

STARE

2015

2014

2013

2012

F4 2015      A1 2015      S0 2015



Prochain RDV de consultation : le 04/06/2015 avec Pr Dominique Thabut

Evénements

2015-11-18  
FibroMax #1058223  
F4/A1/S0 /N0/H0

2015-05-13  
FibroMax #932989  
F4/A1/S0 /N0/H0

2014-12-02  
BAF Luminita Bonyhay

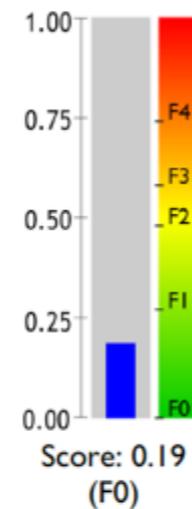
2014-12-02  
FibroScan XL

Patient		Biomarqueurs	
Date de naissance	1952-11-14	Date de prélèvement	2010-04-21
Sexe	Homme	Alpha2 Macroglobuline	1.89 g/l
Age	57 ans	Haptoglobine	2.47 g/l
		Apolipoprotéine A1	1.27 g/l
		Bilirubine	3 µmol/l
		Gamma GT	121 IU/l
		ALAT	57 IU/l

## Résultats des Tests

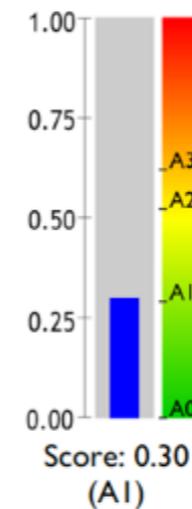
### FibroTest

FibroTest évalue la fibrose du foie



### ActiTest

ActiTest estime l'activité (l'inflammation des hépatites virales chroniques C ou B)



## Précautions d'usage, interprétabilité

- La fiabilité des résultats dépend du respect des conditions pré-analytiques et analytiques recommandées par BioPredictive.
- Les tests doivent être reportés en cas : d'hémolyse aigüe, d'hépatite aigüe, d'inflammation aigüe ou de cholestase extra-hépatique.
- L'interprétation par un spécialiste est conseillée en cas d'hémolyse chronique ou de maladie de Gilbert.
- L'interprétation des tests n'est pas validée pour les patients transplantés du foie.
- Des valeurs extrêmes isolées pour l'un des composants peuvent nécessiter des précautions dans l'interprétation des résultats.
- En cas de discordance entre le résultat d'une biopsie et d'un test, il est recommandé de demander l'avis d'un spécialiste. Les causes peuvent être dues à un défaut du test ou une erreur de la biopsie: i.e. une biopsie du foie a un taux de variabilité de 33% pour un stade de fibrose.
- FibroTest est interprétable pour les hépatites chroniques B et C, les stéatoses alcooliques et non-alcooliques.
- ActiTest est interprétable pour les hépatites chroniques B et C.

# Hépatoscopie: -600 ans Ecole Etrusque



Burkert, Walter. *The Orientalizing Revolution. Near Eastern Influence on Greek Culture in the Early Archaic Period.* Cambridge MA: Harvard University Press 1992.

فأخذوا العَصِيرَ فَصَفَّوهُ فَهَذَا الشَّرَابُ مُوَافِقٌ لِمَجْعِ الْجَلْمَقِ وَالْحَنْبِ وَالرَّيْبِ  
وَالْأَسْرِ وَالرَّاقِفِ وَلَمْزَةِ بَلْعَرِ غَلِيظٍ فِي حَلْقِهِ يَصْفِي اللَّوْنُ وَيَكْثُرُ النَّوْمُ



وَلَيْسَتْ لَهُ غَايِلَةٌ مُوَافِقٌ لِلسَّانَةِ وَالْكَلَامِ ع ع  
صَنَعَهُ شَرَابٌ لِلزَّهَامِ وَالسُّعَالِ  
وَوَزَمَ الْبَطْنَ وَاسْتَرَخَا الْمَعْدَنَ خَدْمَ رُبْعِ أَوْقِيَةِ وَأُصُولَ سَوْسَنَ ثَمَرِ أَوْقِيَةِ  
وَفَلْفَلًا يَنْضُرُ رُبْعَ دُرَّةٍ وَرُبْعَ رُقَّةٍ جَمِيعًا وَارْبِطَهُ خَرْقَةً وَاجْعَلْهُ فِي لَيْلَتِهِ اِفْتِطَاثَ شَرَابٍ  
طَيِّبٍ وَانْزِكْهُ ثَلَاثَةَ أَيَّامٍ ثُمَّ صَفِّهِ وَارْفَعْهُ فِي آثَارٍ نَجِيفٍ اشْرَبْ مِنْهُ بَعْدَ الْعِشَاءِ

De Materia Medica by Dioscorides, 1st century CE. Metropolitan Museum of Art, New York

**-4.000 ans**  
**Ecole Sumérienne de Mésopotamie**



98



**-4.000 ans**  
**Bière et Foie**



Expérience est le nom que nous donnons à nos erreurs.

(Oscar Wilde)

qq citations



*Clinica Chimica Acta* 219 (1993) 177–182



Short Communication

**Abnormally fucosylated haptoglobin as a marker  
for alcoholic liver disease but not excessive  
alcohol consumption or non-alcoholic liver disease**

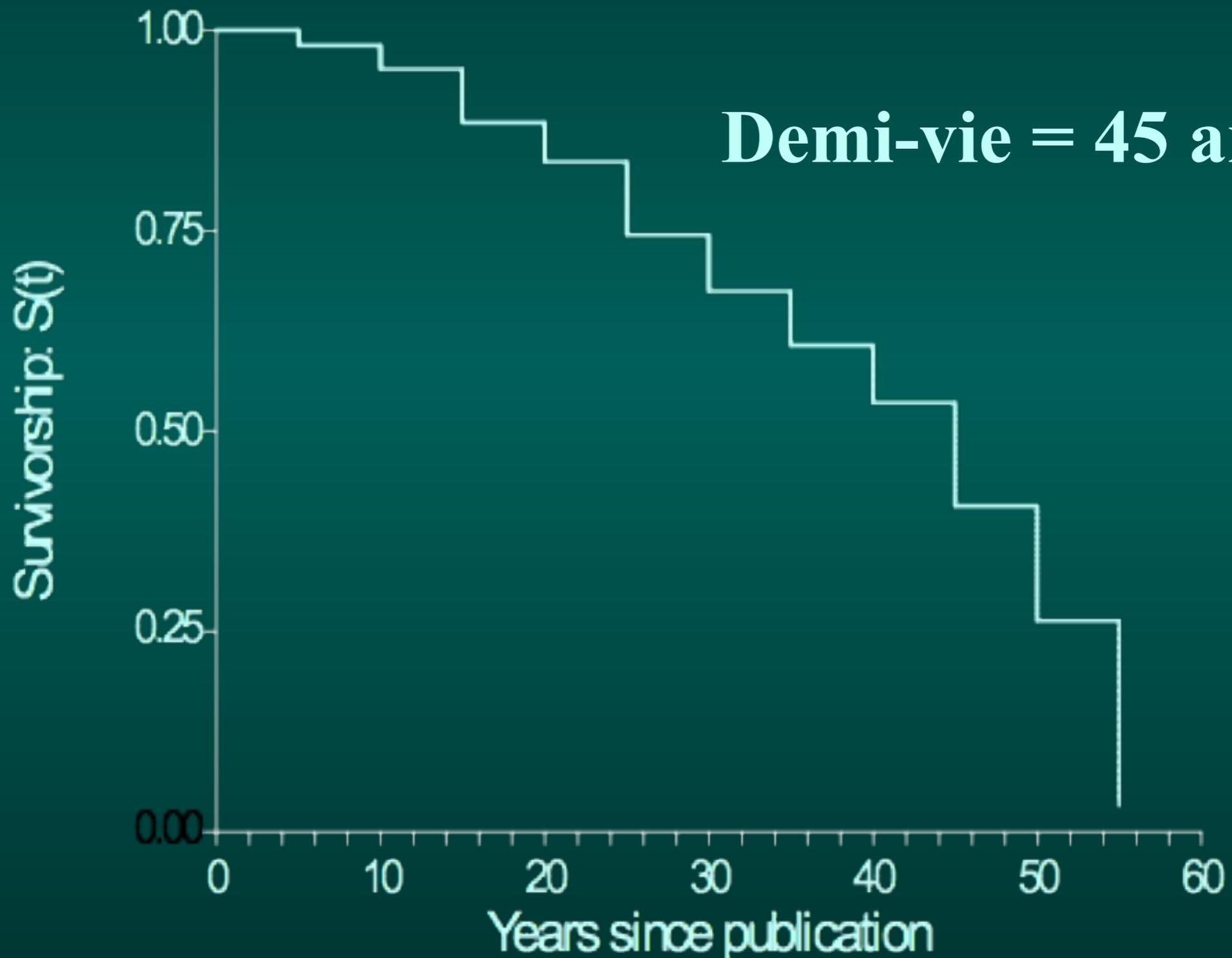
**W. Chambers<sup>a</sup>, S. Thompson<sup>a</sup>, A.W. Skillen<sup>a</sup>, C.O. Record<sup>b</sup>,  
G.A. Turner<sup>\*a</sup>**

*<sup>a</sup>Department of Clinical Biochemistry, <sup>b</sup>Department of Medicine, The Medical School, Newcastle Upon  
Tyne, NE2 4HH, UK*

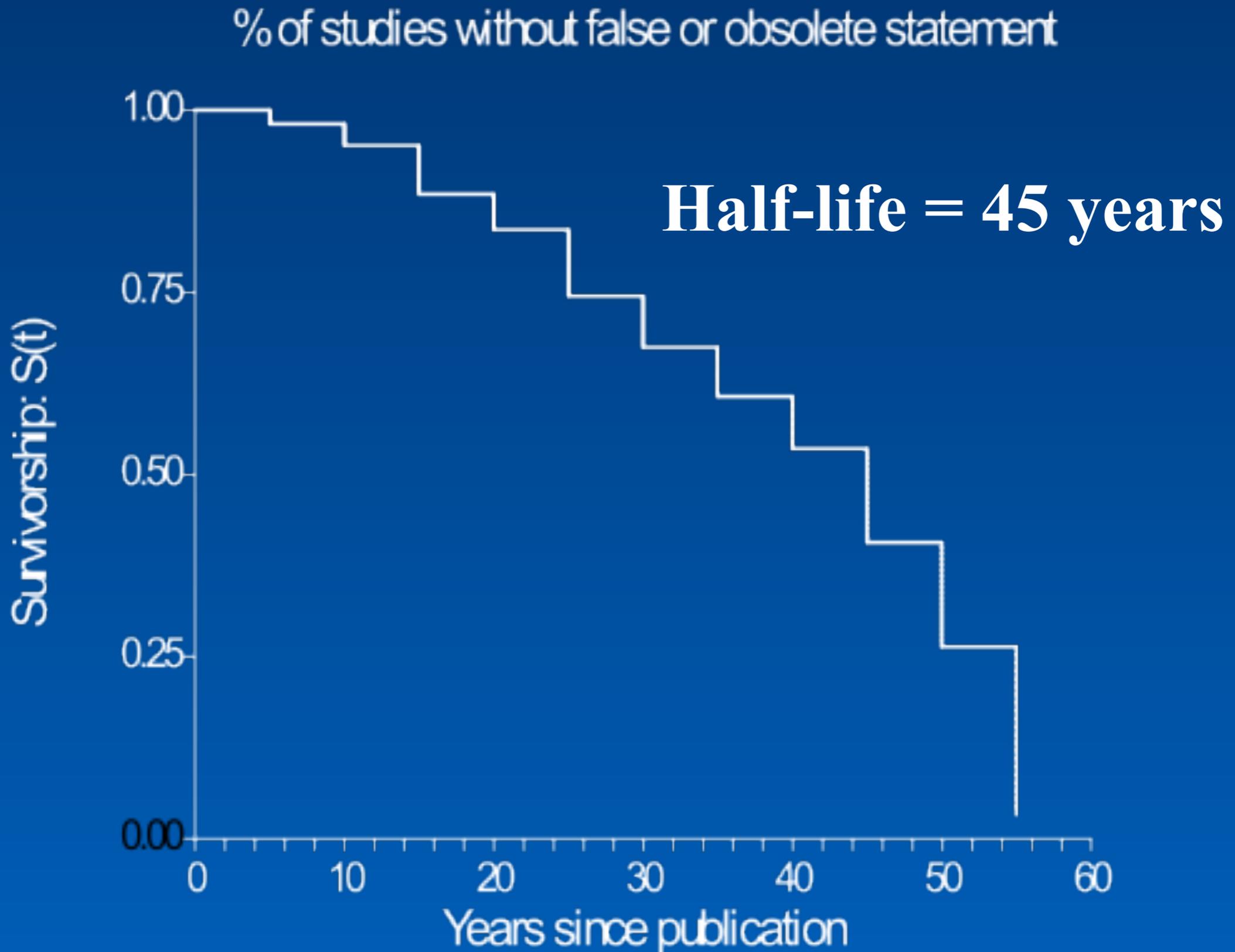
(Received 31 March 1993; revision received 1 June 1993; accepted 4 June 1993)

# Demi-vie de la vérité: hépatite et cirrhose

% of studies without false or obsolete statement



# The half-life of truth in hepatitis and cirrhosis



## Kant (Critique de la raison pure)

«dans le temps, aucune connaissance ne précède l'expérience, et toutes commencent avec elle »

« nous ne connaissons jamais que les phénomènes »

## Duhem (Instrumentalisme)

«la science ne décrit pas la réalité au-delà des phénomènes mais n'est qu'un instrument le plus commode de prédiction»

## Popper (Réfutabilité)

«Une théorie ne peut être scientifique que si elle est potentiellement fausse, et même fausse en comparaison de la vérité certaine à laquelle elle prétendrait se rapprocher.

•(Karl) **Popper** (Refutability, 1953)

«A proposition cannot be scientific if it not potentially false (falsifiable) in comparison with Truth»

## Une crise épistémologique de foi ?

Épistémologie:

*Étude critique des conditions de la connaissance scientifique*

Dictionnaire Hachette 1994

## Truth Survival in Clinical Research: An Evidence-Based Requiem?

Thierry Poynard, MD, PhD; Mena Munteanu, MD; Vlad Ratziu, MD; Yves Benhameu, MD, PhD; Vincent Di Martino, MD; Julien Taleb, MD; and Pierre Opalen, MD

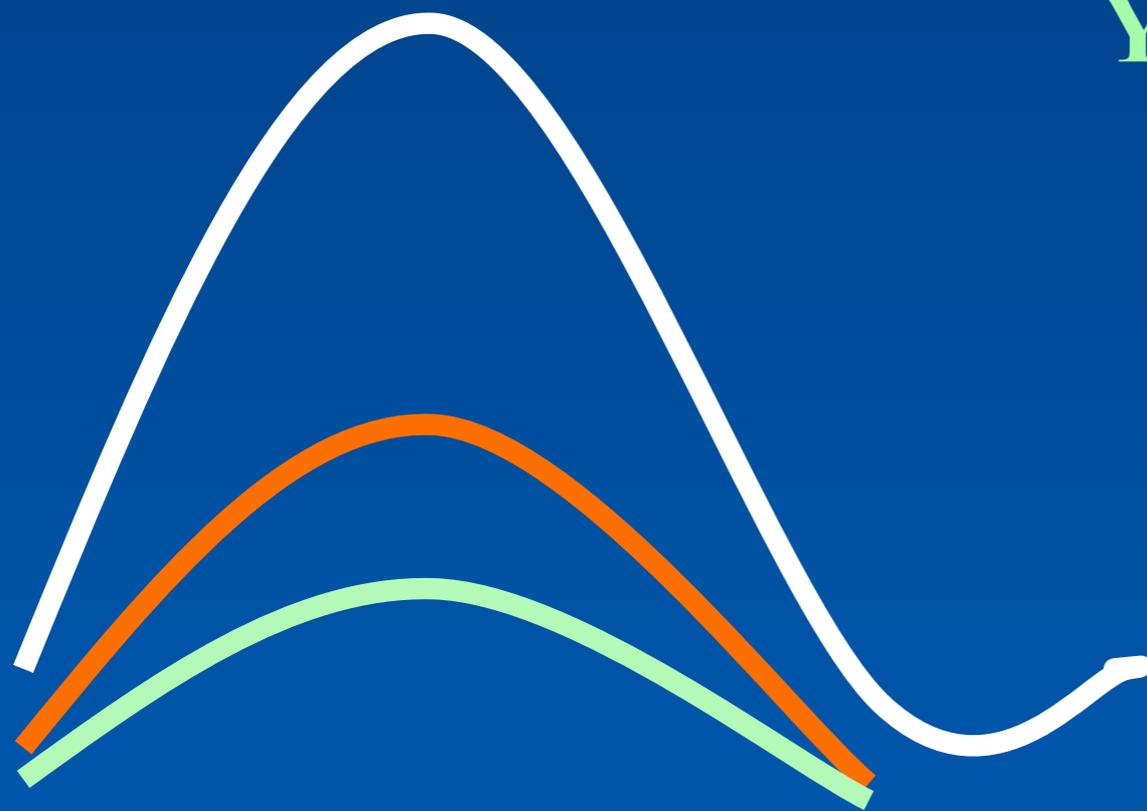
***Ann Intern Med 2002;136:888-895.***

# Alpha 2-globulin stable but...

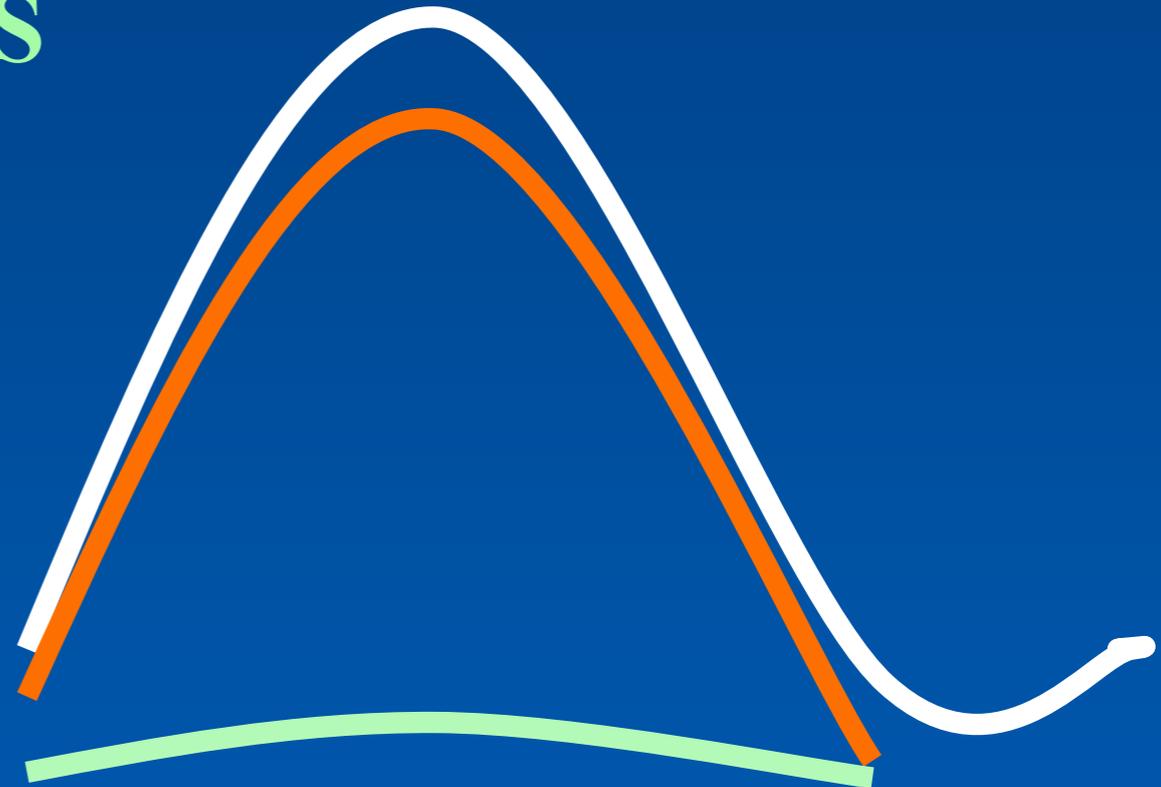
Alpha 2 macroglobulin up

Haptoglobin down ??:

YES



F0: no fibrosis



F4: cirrhosis

# Changes in Plasma Haptoglobin and Alpha-2-Macroglobulin in Hemophiliacs Receiving Factor Replacement Therapy

Gerald Shulman, James O. Ballard, and M. Elaine Eyster

*American Red Cross Blood Services, Arkansas Region, Little Rock (G.S.) and the Department of Medicine, Milton S. Hershey Medical Center of the Pennsylvania State University, Hershey (J.O.B., M.E.E.)*

Plasma proteins were studied in 84 patients with hemophilia A, who were receiving factor replacement therapy. Compared with age-matched controls, 63 patients (75%) had subnormal haptoglobin and 58 (69%) had elevated alpha-2-macroglobulin.

Causes for depressed haptoglobin were sought by correlating ABO blood types, liver function tests, factor VIII procoagulant levels, and intensity of yearly exposure to clotting factor products. Subnormal haptoglobin levels in chronically transfused patients may relate in part to hemolysis from AB incompatibility. However, depressed haptoglobin levels were also found in group O hemophiliacs without other evidence of hemolysis. Most patients lacked evidence of active liver disease, making synthetic deficiency unlikely. There was close correlation between depressed haptoglobin and severity of clotting factor deficiency.

The degree of alpha-2-macroglobulin elevation correlated with severity of procoagulant deficiency but not with intensity of clotting factor replacement therapy. Since alpha-2-macroglobulin plays a major role in the catabolism of fibrinogen, elevated levels may represent a compensatory increase in response to exogenous fibrinogen contained in the clotting factor concentrates. Alternatively, since alpha-2-macroglobulin has potent immunosuppressive properties, the elevation may represent a response to transfused alloantigens. Whatever the underlying cause, it is likely the elevations are due to endogenous production rather than to transfusions since clotting factor concentrates contain minimal amounts of alpha-2-macroglobulin.