

HEPATINOV Newsletter

1. Edito :

Les nouveaux antiviraux contre le virus de l'hépatite C pour tous les patients : enfin !

Marisol Touraine a annoncé Mercredi dernier que l'accès des nouveaux antiviraux s'élargissait pour tous les patients et que désormais des patients avec une atteinte hépatique minime pourront être traités.

C'est un grand pas en avant qui était très attendu depuis la démonstration faite de la très grande efficacité de ces traitements et de leur pouvoir inégalé de guérison.

D'autres enjeux sont maintenant tout aussi importants : bien sur la négociation des prix ; espérons que la communauté européenne se soudera les coudes pour cela. La compétition avec les médicaments génériques déjà engagée va sûrement accélérer le débat. Les objectifs de dépistage rapide, de prévention et de traitement rapide sont maintenant au premier plan.

La preuve ultime de l'efficacité du combat sera apportée par la démonstration de la vacuité du réservoir viral.



Jean-Charles DUCLOS-VALLEE
Coordinateur du DHU Hépatinov
jean-charles.duclos-vallee@aphp.fr

2. Une action nécessaire contre les hépatites B et C au Cambodge – le point de vue d'un chef de service hospitalier à Phnom Penh

Les hépatites virales B et C sont fréquentes au Cambodge, dont la prévalence est estimée à 10% et à 3% respectivement, parmi la population générale.

La découverte de la maladie a lieu le plus souvent lors de complications, tels que la cirrhose compliquée et le carcinome hépato-cellulaire (CHC) qui sont souvent diagnostiqués trop tard pour être soignés. La plupart des patients diagnostiqués au stade de CHC ont l'âge moyen de 42 ans et sont majoritairement des hommes, ces cas sont dans 90% des cas liés à l'infection par les virus de l'hépatite B et C. A l'Unité d'Hépatogastro-entérologie de l'Hôpital Calmette, que je dirige, l'hémorragie digestive par rupture des varices oesophagiennes représente 50% de notre activité journalière et ces dernières sont dues, dans 99% des cas, à une cirrhose qui dans 20% des cas est déjà compliquée de CHC ; une des raisons pour ce retard de diagnostic, à mon avis, est le manque de structure de prise en charge des hépatites virales B et C dès le début de l'infection, cela implique qu'on sache exactement chez nos patients, quand, comment et quel traitement peut-on administrer pour endiguer ce fléau social.

Raison pour laquelle vient d'être créée une cohorte observationnelle de suivi des hépatites virales B et C, ce qui permet en outre le partage des informations, des compétences et des expériences entre cliniciens, chercheurs, biologistes, administrateurs, voire même politiciens, pour un objectif commun.

Ce projet ambitieux ne se réalisera jamais sans l'implication très forte de la part de chaque acteurs : l'Université des Sciences de Santé, l'Agence Nationale pour la Recherche sur le SIDA et les hépatites, les Hôpitaux et les cabinets privés de Phnom Penh.

J'anticipe les problèmes auxquels, tous, devons faire face : les problèmes administratifs, financiers, logistiques, etc..., mais il faut être optimiste!

Rien ne se déroule sans difficultés mais rien ne sera impossible non plus.

En gardant l'objectif commun de coopération, nous surmonterons les obstacles que nous allons rencontrer.



Chakravuth OUNG, MD

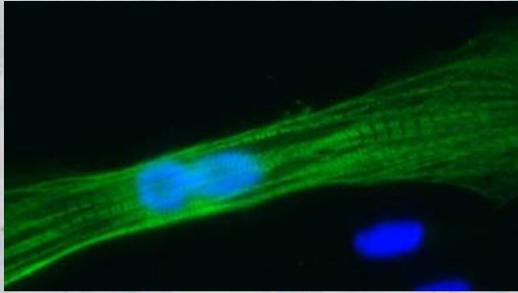
Head of GI and Liver Unit, Calmette Hospital.

Director of GI training Program.

Professor of Medicine, University of Health Sciences, Phnom Penh, Cambodia.

oungchakravuth@uhs.edu.kh

3- Le cardiomyocyte humain dérivé de la cellule pluripotente : un modèle de cardiotoxicité spécifique d'un patient ?



Cardiomyocyte ventriculaire binucléé (myosin light chain2+) dérivé d'une cellule pluripotente

Les cellules somatiques reprogrammées par les facteurs de transcription gardiens de la pluripotence des cellules souches embryonnaires (cellules dites induced pluripotent stem cells ou iPS cells) sont devenues des modèles de pathologies génétiques très utilisées dans les laboratoires.

Ces cellules se différencient en tout type cellulaire et notamment en cardiomyocytes. Elles représentent donc aussi un modèle cellulaire pour valider ou étudier le mécanisme d'action de médicaments. Elles sont de plus très utiles pour tester la cardiotoxicité de molécules thérapeutiques en particulier en oncologie mais aussi dans d'autres pathologies. Des preuves de concept de l'utilité de ces modèles ont récemment été publiées. En effet ce modèle permet de tester la cardiotoxicité de molécules sur des cellules spécifiques de patients. Cette toxicologie personnalisée permettrait de mieux prédire des effets secondaires de médicament que pourrait présenter un patient particulier.

Il est cependant important d'effectuer ce type de test sur des cardiomyocytes terminalement différenciés qui reflètent la fonction des cardiomyocytes de coeurs adultes ;

Notre laboratoire (Michel Puceat, INSERM UMR910, Marseille) a développé un protocole inspiré de la biologie du développement cardiaque qui permet de différencier les cellules pluripotentes en cardiomyocytes puis en cardiomyocytes ventriculaires matures, cellules permettant des études de cardiotoxicité.

Pour aller plus loin :

Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes recapitulate the predilection of breast cancer patients to doxorubicin-induced cardiotoxicity. Burridge PW, Li YF, Matsa E, Wu H, Ong SG, Sharma A, Holmström A, Chang AC, Coronado MJ, Ebert AD, Knowles JW, Telli ML, Witteles RM, Blau HM, Bernstein D, Altman RB, Wu JC. Nat Med. 2016 May;22(5):547-56



Michel PUCEAT
INSERM UMR_S910
Team physiopathology of cardiac development
Aix-Marseille University, Medical School-La Timone
michel.puceat@inserm.fr

4. Note sur le congrès EASL qui s'est tenu à Barcelone en avril 2016 et le congrès de l'ILTS à Séoul en mai 2016

1) Le congrès de l'EASL (ILC) est maintenant le plus important Congrès d'Hépatologie avec celui de l'AASLD, plus de 10 000 participants étaient présents.

Le monde de l'hépatologie a été révolutionné ces deux dernières années par l'arrivée des traitements anti viraux directs contre l'hépatite C avec des réponses virologiques soutenues de 90 %. Les nouveaux traitements présentés essaient de gagner sur les 10 % restants et orientent les traitements vers des traitements plus courts de 8 semaines dans des populations sélectionnées. Cependant l'amélioration est pour l'instant encore à la marge par rapport aux traitements déjà sur le marché et concerne plus des populations ciblées : patients avec insuffisance rénale, patients avec cirrhose décompensée. Le résultat préliminaire d'une étude avec le RG101 (antagoniste du MIR 122) associé aux antiviraux directs pendant 4 semaines a montré des résultats prometteurs.

L'équipe française de Jessica ZUCMAN a présenté une classification moléculaire nouvelle des adénomes hépato cellulaires avec une implication sur la prise en charge de ces adénomes.

Hépatite B : Fabien ZOULIM a fait une conférence de haute tenue sur les nouvelles approches thérapeutiques pour éliminer le virus de l'hépatite B. Actuellement les traitements sont capables d'inhiber la replication virale mais incapables d'éliminer le virus. Ces approches qui s'appuient sur la connaissance du cycle de replication du virus de l'hépatite B sont encore pour la plupart expérimentales ou en phase 2 pour les inhibiteurs de l'entrée du virus mais très stimulantes pour la recherche.

Au plan clinique, les études sur le tenofovir alafenamide (TAF) comparées au Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) – (ce dernier étant commercialisé), ont montré une efficacité à peu près similaire des deux molécules avec une toxicité rénale qui semble inférieure avec le TAF. Un travail coréen a suggéré que le traitement par analogue nucléosidique chez les patients à la phase de tolérance de l'hépatite chronique B pouvait diminuer le risque de survenue de CHC ce qui est novateur puisqu'habituellement on ne traite pas les patients à cette phase.

Maladie de Wilson : Rodolphe SOBESKY a présenté au titre du Centre Maladies Rares, l'évolution des patients transplantés pour forme neurologique de maladie de Wilson et l'équipe de Bicêtre d'Emmanuel JACQUEMIN, le devenir à long terme de plus de 100 patients transplantés avec un recul de plus de 20 ans.

Traitements de la cirrhose : une étude a montré la réversibilité de l'encéphalopathie hépatique minime après traitement par un probiotique.

Un travail controversé a essayé de définir quand le traitement des patients ayant une complication de la cirrhose devient futile. Le terme de futilité étant extrêmement variable d'une équipe à l'autre. Une étude randomisée sur le système ALPHAPUMP a été présentée. Ce système est constitué d'un cathéter avec une pompe motrice pour le traitement de l'ascite réfractaire du cirrhotique il est placé dans l'abdomen et vide l'ascite dans la vessie. Système intéressant, très coûteux mais avec des complications septiques et de thrombose du cathéter.

Différentes études ont été présentées sur le rôle prometteur **des agonistes du FXR** sur la réduction de la fibrose et le traitement de la NASH qui au plan expérimental et clinique nécessitent d'être confirmées.

Au total : ce nouveau congrès international de L'ILC confirme les excellents résultats des antiviraux directs dans le traitement de l'hépatite C, la possibilité de traiter des populations plus à risque (insuffisants rénaux, greffés rénaux, patients avec cirrhose décompensée) mais avec toujours une tranche de l'ordre de 10 % de patients qui rechutent après traitement sans facteur prédictif bien identifié.

Enfin le traitement des complications de la cirrhose, de l'insuffisance hépatique aigüe sur maladie chronique du foie, le traitement de la NASH sont des thématiques en développement, toutefois on note pour l'instant l'absence de nouveautés sur le CHC.

Rendez vous à l'ILC 2017 à Amsterdam

2) Le congrès de l'International Liver Transplantation Society 2016 (ILTS) s'est tenu cette année à Séoul, où 900 participants étaient présents.

Il s'agit du plus important congrès de transplantation hépatique, et qui voit un mélange des acteurs de la transplantation hépatique (hépatologues, anesthésistes, chirurgiens, anatomopathologistes et chercheurs).

Ce congrès ayant lieu en Asie, sur les aspects chirurgicaux une part importante a été donnée à la transplantation à donneur vivant, qui représente la grande majorité de la plupart des programmes Asiatiques.

Certains centres Indiens, Coréens réalisent chaque année plusieurs centaines de transplantations hépatiques à donneur vivant, adulte/adulte, ce qui est indiscutablement une prouesse technologique avec des résultats de très haute qualité. Ces équipes s'attachent à éviter tout accident chez le donneur. Pour cela, les équipes essaient de développer le prélèvement du foie gauche chez le donneur, qui est plus petit, diminuant ainsi les risques du donneur, mais les majorant chez le receveur, au risque de créer un « small for size syndrome » (syndrome du petit foie).

Les stratégies pour éviter le small for size syndrome vont de l'exact calcul des volumétries par imagerie fonctionnelle, à la splénectomie pour diminuer le flux portal au greffon, et d'autres techniques de modulation du flux portal.

L'autre aspect chirurgical en développement, sont les machines de perfusion de foie pour améliorer la qualité des greffons hépatiques, diminuer la stéatose des greffons, et pour permettre l'utilisation de greffons hépatiques à priori non transplantables.

Il n'y a pas d'homogénéisation de ces machines de perfusion, qui utilisent, soit des liquides normo-thermiques ou hypothermiques, mais ces machines de perfusion de foie vont être une avancée majeure dans le domaine de la transplantation hépatique.

Au plan médical, sur l'immunosuppression, il y a peu de nouveauté, les études comparant l'utilisation d'EVEROLIMUS ou TACROLIMUS dans les conditions habituelles ont montré que l'administration d'EVEROLIMUS était associée à une moindre toxicité rénale, mais un taux de rejet un peu plus élevé, il faudra donc trouver un équilibre entre rejet/toxicité rénale pour les patients.

L'un des aspects les plus discutés est l'utilisation des antiviraux directs contre les hépatites C, soit en pré ou post-transplantation hépatique. Plusieurs études Française (cohorte CUPILT, Audrey COILLY), Espagnole, Internationales, ont été présentées avec des combinaisons avec ou sans SOFOSBUVIR, démontrant dans tous les cas des résultats spectaculaires chez les patients avec cirrhose décompensée et chez les patients transplantés hépatiques. Il s'agit ici, indiscutablement, d'un tournant dans la transplantation hépatique pour hépatite C avec, dès à présent, une amélioration spectaculaire des résultats.

Les taux de réponse virologique soutenue oscillent entre 85 et 90% chez les patients avec cirrhose décompensée et plus de 90% chez les patients transplantés hépatiques.

Plusieurs communications orales, impliquant des membres du DHU Hepatinov, ont été présentées : René ADAM, Audrey COILLY, Laurent SAVALLE sur l'HTAP chez les transplantés hépatiques, Faouzi SALIBA sur l'étude SIMCER (EVOROLIMUS versus TACROLIMUS).

Un des aspects émergeant est la problématique des cholangiocarcinomes sur cirrhose, en effet, les critères de transplantation pour carcinome hépatocellulaire sur cirrhose ont été très développés, avec notamment le score Français AFP qui se fait sa place au niveau International ; pour les cholangiocarcinomes de moins de 2cm sur cirrhose, les résultats en terme de récurrence tumorale apparaissent satisfaisants (<15% de récurrence), mais des critères plus précis seront à définir.

Au total :

Il s'agissait d'un congrès de très bonne qualité permettant la discussion entre médecins et chirurgiens de la transplantation hépatique.

Rendez-vous l'année prochaine à Prague pour l'ILTS 2017.

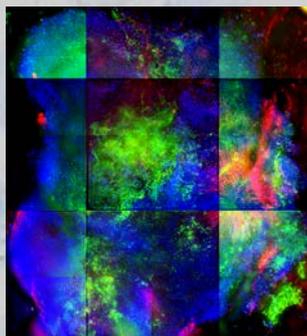


Didier SAMUEL
Hépatologue
PUPH – CHB – Hôpital Paul Brousse
didier.samuel@aphp.fr

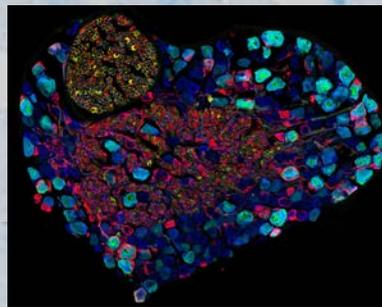
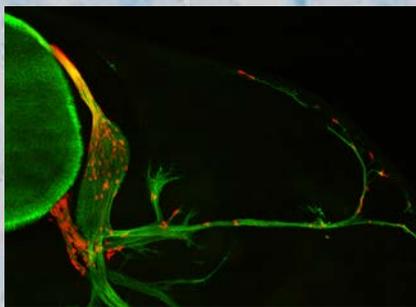
6. SAVE THE DATE

Mini Séminaire

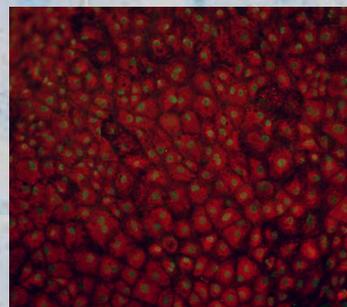
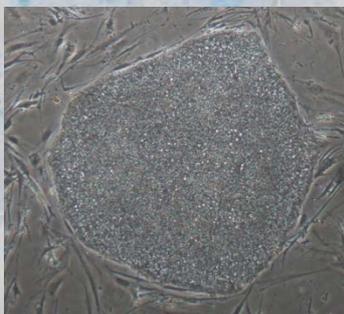
« LA CELLULE SOUCHE DANS TOUS SES ETATS »



Organisé par Dominique Franco et Anne Dubart-Kupperschmitt



Mercredi 08 Juin 2016 : 14h00-16h00



Amphithéâtre Pierre Barret, Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul-Brousse, Villejuif

7. Publications des membres d'Hepatinov Mai 2016 :

Hépatites virales

Hépatite C

Predictive factors for survival and score application in liver retransplantation for hepatitis C recurrence. Song AT, Sobesky R, Vinaixa C, Dumortier J, Radenne S, Durand F, Calmus Y, Rousseau G, Latournerie M, Feray C, Delvart V, Roche B, Haim-Boukobza S, Roque-Afonso AM, Castaing D, Abdala E, D'albuquerque LA, Duclos-Vallee JC, Berenguer M and Samuel D. *World journal of gastroenterology*;22(18):4547-58. 2016.

Cancers

A Validated Prognostic Multigene Expression Assay for Overall Survival in Resected Colorectal Cancer Liver Metastases. Balachandran VP, Arora A, Gonen M, Ito H, Turcotte S, Shia J, Viale A, Snoeren N, Van Hooff SR, Rinkes IH, Adam R, Kingham TP, Allen PJ, Dematteo RP, Jarnagin WR and D'angelica MI. *Clinical cancer research*;22(10):2575-82. 2016.

Diagnostic value of combining (11)C-choline and (18)F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. Castilla-Lievre MA, Franco D, Gervais P, Kuhnast B, Agostini H, Marthey L, Desarnaud S and Helal BO. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*;43(5):852-9. 2016.

Pre-diagnostic meat and fibre intakes in relation to colorectal cancer survival in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Ward HA, Norat T, Overvad K, Dahm CC, Bueno-De-Mesquita HB, Jenab M, Fedirko V, Van Duynhoven FJ, Skeie G, Romaguera-Bosch D, Tjonneland A, Olsen A, Carbonnel F, Affret A, Boutron-Ruault MC, Katzke V, Kuhn T, Aleksandrova K, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Bamia C, Palli D, Sieri S, Tumino R, Naccarati A, Mattiello A, Peeters PH, Weiderpass E, Asli LA, Jakszyn P, Ramon Quiros J, Sanchez MJ, Dorransoro M, Huerta JM, Barricarte A, Jirstrom K, Ericson U, Johansson I, Gylling B, Bradbury KE, Khaw KT, Wareham NJ, Stepien M, Freisling H, Murphy N, Cross AJ and Riboli E. *The British journal of nutrition*;1-10. 2016.

Transplantation

DELISTING OF LIVER TRANSPLANT CANDIDATES WITH CHRONIC HEPATITIC C AFTER VIRAL ERADICATION: A EUROPEAN STUDY. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, Morelli C, Donato F, Volpes R, Pageaux GP, Coilly A, Fagioli S, Amaddeo G, Perricone G, Vinaixa C, Berlakovich G, Facchetti R, Polak W, Muiesan P and Duvoux C. *Journal of hepatology*;2016.

Innovation chirurgicale

Outcome of emergency surgery for severe neuroleptic-induced colitis: results of a prospective cohort. Abdalla S, Brouquet A, Lazure T, Costaglioli B, Penna C and Benoist S. *Colorectal disease* ;2016.

Survey results on daily practice in open and laparoscopic liver resections from 27 centers participating in the second International Consensus Conference. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, Strasberg SM and Kokudo N. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*;23(5):283-8. 2016.

Laparoscopic simultaneous resection of colorectal primary tumor and liver metastases: a propensity score matching analysis. Tranchart H, Fuks D, Vigano L, Ferretti S, Paye F, Wakabayashi G, Ferrero A, Gayet B and Dagher I. *Surgical endoscopy*;30(5):1853-62. 2016.

Hépatites médicamenteuses

Liver Function Test Abnormalities in Depressed Patients Treated with Antidepressants: A Real-World Systematic Observational Study in Psychiatric Settings. Voican CS, Martin S, Verstuyft C, Corruble E, Perlemuter G and Colle R. *PLoS one*;11(5):e0155234. 2016.

Immunothérapie

Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladirie FL, Carbonnel F, Izzeddine H, Marabelle A, Champiat S, Berdelou A, Lanoy E, Texier M, Libenciuc C, Eggermont AM, Soria JC, Mateus C and Robert C. *Nature reviews. Clinical oncology*;2016.

Publications hors hépatopathies

Hépatogastroentérologie

Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, Boschat L, Bruneau A, Ferrere G, Puchois V, Martin JC, Lepage P, Le Roy T, Lefevre L, Langelier B, Cailleux F, Gonzalez-Castro AM, Rabot S, Gaudin F, Agostini H, Prevot S, Berrebi D, Ciocan D, Jousse C, Naveau S, Gerard P and Perlemuter G. *Gut*;65(5):830-9. 2016.

Microbiote intestinal et carcinome hépatocellulaire : où en est-on en 2016 ? Borentain P, Wrzosek L, Cassard AM, Perlemuter G. *Hépatogastro & Oncologie Digestive* ; 345-51,23 (4) Avril 2016

Hématologie

Lentiviral gene rescue of a Bernard-Soulier mouse model to study platelet glycoprotein Ibbeta function. Strassel C, Bull A, Moog S, Receveur N, Mallo L, Mangin P, Eckly A, Freund M, Dubart-Kupperschmitt A, Gachet C and Lanza F. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH;2016.

Médecine intégrative

Celastrol targets IRAKs to block Toll-like receptor 4-mediated nuclear factor-kappaB activation. Shen YF, Zhang X, Wang Y, Cao FF, Uzan G, Peng B and Zhang DH. *Journal of integrative medicine*;14(3):203-8. 2016.

Oncologie

Leukemic stem cell persistence in chronic myeloid leukemia patients in deep molecular response induced by tyrosine kinase inhibitors and the impact of therapy discontinuation. Chomel JC, Bonnet ML, Sorel N, Sloma I, Bennaceur-Griscelli A, Rea D, Legros L, Marfaing-Koka A, Bourhis JH, Ame S, Guerci-Bresler A, Rousselot P and Turhan AG. *Oncotarget*;2016.

Use of herbs or vitamin/mineral/nutrient supplements by pediatric oncology patients. Turhan AB and Bor O. *Complementary therapies in clinical practice*;23(69-74). 2016.

Pharmacologie

Dosing-Time Makes the Poison: Circadian Regulation and Pharmacotherapy. Dallmann R, Okyar A and Levi F. *Trends in molecular medicine*;22(5):430-45. 2016.

Biologie cellulaire

Correction: TspanC8 tetraspanins regulate ADAM10/Kuzbanian trafficking and promote Notch activation in flies and mammals. Dornier E, Coumilleau F, Ottavi JF, Moretti J, Boucheix C, Mauduit P, Schweisguth F and Rubinstein E. *The Journal of cell biology*;213(4):495-6. 2016.

TspanC8 tetraspanins differentially regulate the cleavage of ADAM10 substrates, Notch activation and ADAM10 membrane compartmentalization. Jouannet S, Saint-Pol J, Fernandez L, Nguyen V, Charrin S, Boucheix C, Brou C, Milhiet PE and Rubinstein E. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*;73(9):1895-915. 2016.

Bien amicalement, l'équipe HEPATINOV

hepatinov@gmail.com

Secrétariat: Claire PILLEVESSE : 01.45.59.34.33 : claire.pillevesse@aphp.fr