



1- De nouveaux objectifs pour la prise en charge des hépatites

L'association des nouvelles molécules antivirales permet désormais de prononcer le mot de guérison concernant l'infection liée au virus de l'hépatite C.

De nouveaux enjeux sont désormais prioritaires, bien mis en exergue dans le rapport de recommandations 2014, sous l'égide de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS) et de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) (http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatites_2014.pdf) qui vient d'être rendu.

Améliorer le dépistage des populations à risque et les parcours de soins est crucial; le bassin d'Hépatinov ne doit pas échapper à cet enjeu majeur pour lequel le DHU et ses différents acteurs s'investissent.

Jean-Charles Duclos-Vallée

2- Un Master pour professionnaliser la gestion de vos biobanques

Vous pouvez accueillir des stagiaires ou recruter des diplômés du Master Management des biobanques, proposé par l'ESTBB (Ecole Supérieure de Biologie-Biochimie-Biotechnologies de Lyon), en convention avec l'Université de Nice Sophia Antipolis.

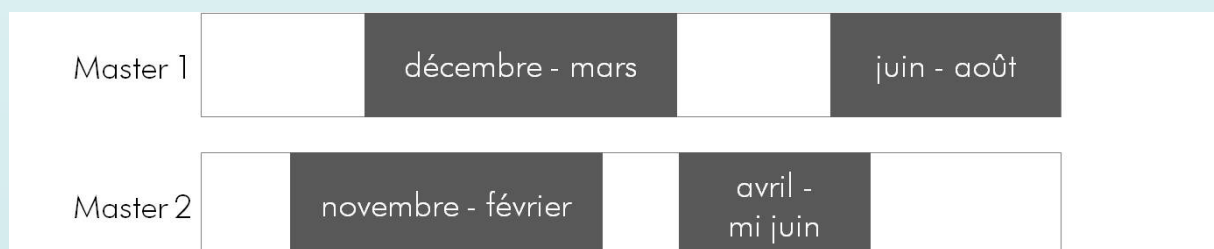
Seul Master en France à préparer aux métiers spécifiques des biobanques, la formation permet de préparer à la polyvalence de ces métiers, avec des modules dans tous les domaines des biobanques :

- sciences de l'échantillon, depuis le prélèvement jusqu'aux analyses
- recherche clinique et épidémiologie
- data management
- législation et éthique appliquées aux biobanques
- management de la qualité
- management de projet
- gestion financière
- réseaux européens et mondiaux de biobanques

La formation est assurée en grande partie par des intervenants professionnels, experts dans leurs domaines et issus de biobanques en France et en Europe.

La formation inclut quatre périodes de stage en biobanque, pour un total de 13 mois de stage.

Ces périodes d'immersion dans une biobanque peuvent se faire sous convention de stage ou sous contrat d'alternance.



Les périodes de stage durant le Master

Quelques exemples de missions qui peuvent être confiées aux étudiants ou aux diplômés de ce Master :

- chef de projet pour la mise en place d'une nouvelle collection ou d'un nouveau CRB
- responsable opérationnel d'un CRB
- mise en place d'une base de données rassemblant les données cliniques et les données de l'échantillon
- déploiement ou amélioration du système de management de la Qualité d'un CRB
- coordinateur de l'équipe technique d'un CRB
- mise en place des plateformes technologiques au sein d'un CRB

Pour tout renseignement :

Mme Emmanuelle GORMALLY, responsable pédagogique du Master

Tél : 04 72 32 51 98

estbb@univ-catholyon.fr

www.estbb.fr

Emmanuelle Gormally

3- L'ILC 2014 par Didier Samuel

L'International Liver Congress organisé par l'EASL à Londres a réuni 10 600 personnes, ce qui en fait le premier congrès international autour des maladies du foie.

Cette année encore, le congrès a été dominé par les nouveaux traitements de l'hépatite C. En effet, les agents anti-viraux directs, conséquence directe de la recherche moléculaire sur le virus de l'hépatite C, sont une révolution thérapeutique. L'évolution cette année est l'émergence de combinaisons thérapeutiques sans INTERFERON et avec ou sans RIBAVIRINE.

L'association ABT450 associée au RITONAVIR (NS3/4 inhibiteur de protéase) + l'ABT67 (OMBITASVIR inhibiteur NS5A) + ABT333 (DASABUVIR inhibiteur de la polymérase NS5B), a été présentée. L'association de ces quatre molécules développées par le laboratoire AbbVie donne des taux de réponses virologiques soutenues > 90% chez la plupart des patients inclus dans les études de génotype 1. L'adjonction de RIBAVIRINE ne semble pas apporter un plus significatif, sauf peut être dans le génotype 1a. Cette combinaison semble également efficace chez les patients non répondeurs à des bithérapies INTERFERON PEGYLE / RIBAVIRINE.

Ont été présentées également les associations SOFOSBUVIR (inhibiteur de polymérase) et LEDIPASVIR (inhibiteur de NS5A) administrées en un seul comprimé, avec ou sans RIBAVIRINE. Cette combinaison qui donne d'excellents résultats chez les patients naïfs, de génotype 1, non cirrhotiques, > 90% de SVR, même pour des périodes de 8 semaines de traitement, semble un peu moins efficace chez les patients ayant une cirrhose décompensée, puisque le taux de SVR est de seulement 65% et le taux de rechute de 35%, mais globalement très bien toléré.

Différentes combinaisons étaient présentées également chez les patients de génotype 3 ou de génotype 4.

Globalement, ce que l'on peut retenir de l'ensemble de ces combinaisons :

- Nous nous dirigeons clairement vers des protocoles thérapeutiques sans INTERFERON.
- La nécessité d'ajouter la RIBAVIRINE ou non est moins claire en terme de bénéfice virologique.
- On se dirige vers des durées optimales de traitement de 12 semaines. Il semble que des durées de 8 semaines de traitement puissent être considérées dans certains sous-groupes comme très favorables, mais probablement pas chez les patients les plus difficiles à traiter et chez les patients les plus graves.

Chez les transplantés hépatiques, les résultats de l'étude SOFOSBUVIR / RIBAVIRINE administrés pendant 6 mois après la greffe (D. Samuel et al.), ont donné de très bons résultats en terme de tolérance et un taux de SVR12 de 70% (30% des répondeurs-rechuteurs).

Il n'a pas été possible d'individualiser chez les patients les facteurs prédictifs de rechute virologique.

Dans les traitements de l'hépatite B, deux essais randomisés ont été effectués pour étudier l'association d'INTERFERON PEGYLE et d'ENTECAVIR dans le traitement de l'hépatite B. Cette association a été un échec, n'apportant pas de plus en terme de séroconversion HBS et de réponse virologique par rapport à l'INTERFERON PEGYLE seul. De même chez des patients infectés par le virus B et Delta, l'ajout de TENOFOVIR au traitement par INTERFERON PEGYLE ne donne pas de plus en terme de réponse virologique.

En conséquence, il n'y a aucun progrès sur les traitements de l'hépatite chronique B / Delta. Le seul traitement sur le Delta demeure l'INTERFERON dont l'efficacité est faible.

Parmi les autres présentations qui ont attiré l'attention :

1- Le rôle de l'acide obitolique, agoniste du récepteur Farnédoïde (FXR agoniste), sur la réduction de la translocation bactérienne et la restauration de la perméabilité intestinale dans un modèle de maladie cholestatique chez le rat.

(...)

2- Une étude de cohorte sur la cholangite sclérosante primitive par l'International PSC Study Group, montrant un taux d'association d'hépatites auto-immunes PSC de 6%, un taux d'association à une maladie inflammatoire du côlon de 68%, dont 4% de cancers colorectaux et un taux d'association à un cholangiocarcinome de 12% / 20% des patients ayant été transplantés sur la période de suivi, avec une survie sans transplantation à 20 ans de 65%. Cette étude observationnelle rappelle bien les différents risques de la cholangite sclérosante primitive qui apparaît comme une maladie indolente car évoluant sur des périodes de plusieurs dizaines d'années, mais exposant à des risques importants de cancers biliaires, voire de carcinomes hépato-cellulaires, de cancers du côlon et du rectum, et à des cirrhoses biliaires nécessitant une transplantation hépatique. Il est confirmé que la cholangite sclérosante primitive touchant les gros canaux biliaires a une survie significativement inférieure à la cholangite sclérosante primitive touchant les petits canaux biliaires.

Lors d'une *State of the Art Lecture*, le Professeur Elaine Holmes (Imperial College) a montré la possibilité et l'intérêt de la coopération entre cliniciens et scientifiques pour le développement de biomarqueurs dans les maladies du foie. A ce titre, le Professeur Holmes a présenté le « I Knife » permettant de faire lors de la chirurgie du foie une « rapid evaporative ionisation mass spectrometry (REIMS) », permettant d'évaluer par spectrométrie de masse **en direct** la composition protéique du foie et des tumeurs du foie.

Au total, l'ILC reste un congrès fascinant car permettant de mixer sciences fondamentales et recherche clinique en hépatologie. Il est bien sûr impossible de lister ensemble des communications et présentations. Les programmes scientifiques et les abstracts sont consultables sur le site de l'EASL (<http://www.ilc-congress.eu/>), et les présentations seront en partie disponibles sur l'application Liver Tree qui est téléchargeable sur tablette.

Didier Samuel

4- Embolisation portale résorbable répétée: vers plus de régénération hépatique

L'occlusion d'une branche portale entraîne des modifications hémodynamiques et la sécrétion de divers médiateurs humoraux conduisant à l'atrophie des segments hépatiques ipsilatéraux et à l'hypertrophie des segments controlatéraux. Cette technique est utilisée avant hépatectomie majeure afin d'induire une hypertrophie du futur foie restant et par là même de diminuer le risque d'insuffisance hépatique postopératoire, notamment en cas de foie pathologique.

Nous avons développé au sein de l'équipe INSERM U972 une technique d'embolisation portale à l'aide d'une poudre de gélatine résorbable. Le but était d'améliorer les résultats de la transplantation d'hépatocytes. L'utilisation d'un produit résorbable trouvait tout son sens dans ce cadre étant donné que le foie embolisé ne devait pas être retiré. Cette technique entraînait, dans un modèle de primate non humain, une obstruction portale complète pendant 6 à 8 jours puis une reperméabilisation des veines proximales les plus larges vers la périphérie. Le système porte était complètement reperméabilisé au bout de 2 semaines. L'hypertrophie des segments non embolisés était d'environ 40% un mois après l'embolisation et restait stable un an après ce geste. Cette technique pourrait avoir des applications intéressantes avant hépatectomie : diminuer le risque d'extension du thrombus portal, permettre d'augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier d'une embolisation portale étendue, préparer le futur greffon avant transplantation par donneur vivant, diminuer chez le cirrhotique le risque d'insuffisance hépatique définitive après embolisation... Nous utilisons maintenant dans notre pratique clinique à Antoine Béclère, cette technique d'embolisation résorbable afin d'hypertrophier le futur foie restant des patients nécessitant une hépatectomie majeure.

Nous avons par ailleurs fait l'hypothèse que la répétition de ce stimulus pourrait permettre une régénération hépatique encore plus importante. L'embolisation portale résorbable répétée a permis chez le rat une prolifération hépatocytaire significativement supérieure à celle observée après une seule embolisation ou une ligature portale. Nous allons maintenant appliquer cette technique dans un modèle de transplantation hépatocytaire afin d'évaluer son intérêt en termes de prise de greffe. Ce projet est soutenu par l'AFM, la Fondation de l'Avenir, l'AFEF et l'Agence de la Biomédecine.

On peut donc imaginer un jour hypertrophier à volonté certains territoires du foie au détriment d'autres. Cette découverte ouvre la porte à de nombreuses applications comme la possibilité de recoloniser de manière quasi-complète une partie du foie par des hépatocytes génétiquement modifiés ou d'augmenter les combinaisons thérapeutiques possibles chez les patients atteints de tumeurs du foie.

Hadrien Tranchart et Ibrahim Dagher

5- Prise en charge de l'hépatite C en Asie

La prise en charge de l'hépatite C est actuellement en pleine phase d'expansion en Europe et aux Etats-Unis avec l'arrivée de nouveaux antiviraux directs hautement actifs. Avec des prévalences variant de 1% pour le Laos jusqu'à 6% pour le Vietnam, l'Asie est confronté au quotidien à la prise en charge des patients infectés par le VHC. Pourtant de multiples barrières freinent la prise en charge des patients.

En premier lieu, l'absence de programmes nationaux qui, dans la majorité des pays, représente un frein majeur à l'expansion de systèmes de soins adaptés. Pour cette raison, les patients ne sont que peu dépistés en l'absence de tests de dépistage dans les centres de santé et d'une politique nationale volontaire. Les populations à risque sont également très diversifiées avec des pays comme le Vietnam où l'épidémie est essentiellement en rapport avec l'utilisation de drogues par voie intraveineuse et des pays comme le Cambodge où la transmission s'est faite essentiellement par des injections médicales ou des procédures invasives comme l'endoscopie ou la chirurgie. Le dépistage doit donc être ciblé en fonction du mode de transmission prioritaire dans chaque pays concerné.

Le second frein est économique. Le coût élevé des examens virologiques et des techniques non invasives d'évaluation de la fibrose empêche d'avoir une vision globale des patients à traiter de façon prioritaire. Par ailleurs, le coût élevé d'une bithérapie standard (entre 15 et 20 000 \$ en fonction des pays) limite l'accès au traitement à un très faible nombre de patients, certains débutants le traitement sans pouvoir le finir. Pourtant, tous les facteurs de bon pronostic sont présents en Asie : la possibilité d'avoir accès à des techniques de dépistage rapide, la possibilité de réaliser les examens virologiques par des techniques DBS (Dry Blood Spot), la possibilité d'évaluer la fibrose rapidement par élastométrie et de très bon taux de réponse virale prolongé (85 à 95%) sur les quelques études réalisées en Asie, à la fois en raison d'une bonne réponse pour le génotype 6 et à la fois en raison d'un profil IL28B favorable dans cette région du monde.

La révolution en cours dans les pays du Nord doit s'étendre aux pays asiatiques. Il est urgent d'aider ses pays à mettre en place des programmes nationaux et des recommandations en termes de prise en charge et de traitement. Il est urgent que l'ensemble de la société civile et les associations de patients fasse pression pour que le coût des examens et des traitements baissent de façon importante et durable en favorisant la concurrence. Il est urgent de limiter la discrimination de certains groupes à risque comme les usagers de drogues en développant en parallèle des programmes de substitution. Bref, il est temps d'agir.

Olivier Ségéral

6- SAVE THE DATE: «Spécification des cellules endothéliales vasculaires» Mercredi 29/05/2014 de 14h00 à 18h00

Séminaires 
du mercredi

Spécification des Cellules Endothéliales Vasculaires

Mercredi 28 Mai 2014: 14h-18h

Organisateurs: Georges Uzan (Hépatinov)













Amphithéâtre Pierre Barret, Centre Hépatobiliaire 2ème étage, Hôpital Paul Brousse

Journées du Centre Hépato-Biliaire



HOPITAL PAUL BROUSSE

VENDREDI 13 & SAMEDI 14 juin 2014 Centre Hépato-Biliaire



Chirurgie

13 - 14 juin

Organisateurs :
R. Adam, D. Castaing, D. Cherqui,
A. Sa Cunha, E. Vibert



Hépatologie

13 juin

Organisateurs :
D. Samuel



Infirmières

13 juin

Organisateurs :
C. Danet, E. Padeloup



Radiologie

14 juin

Organisateurs :
M.F. Bellin, F. Kunstlinger,
M. Lewin

Inscription au titre du Développement Professionnel Continu plus d'infos sur www.journees-CHB.fr

ORGANISATEUR SCIENTIFIQUE

Centre Hépato-Biliaire
Hôpital Paul Brousse
14, avenue Paul Vaillant Couturier
94804 Villejuif Cedex
+ 33 (0)1 45 59 34 11
chb.congres@pbr.aphp.fr
www.chb.aphp.fr

INSCRIPTION

+ 33 (0)1 70 94 65 22
inscription@lepublicsysteme.fr

ORGANISATION

+ 33 (0)1 70 94 65 19
info@journees-chb.fr

SECRETARIAT D'ORGANISATION



ORGANISATEUR PROFESSIONNEL DE CONGRÈS
36, rue Anatole France - 92294 Levallois-Perret Cedex - France
www.lepublicsystemepco.com - Fax : +33(0)1 70 94 65 01

CAP 15

13 quai de Grenelle,
Paris 15

Bien amicalement, l'équipe HEPATINOV

hepatinov@gmail.com

Secrétariat: Laurence Desperies-Baille: 01.45.59.34.33 laurence.desperies-baille@pbr.aphp.fr