



1- L'Unité de Médecine Translationnelle en Hépatologie est officiellement ouverte !

L'Agence Régionale de Santé vient de valider l'autorisation du lieu de recherches biomédicales sur les maladies du foie.

L'Unité de Médecine Translationnelle en Hépatologie, localisée au troisième étage du Bâtiment Fred Sigulier à l'hôpital Paul-Brousse comportera une équipe pluridisciplinaire dédiée à la recherche translationnelle. A l'interface entre le monde académique et le monde industriel, elle aura pour vocation de promouvoir les essais cliniques de phase I et II dans les maladies du foie.

Il s'agit donc d'une étape majeure désormais franchie qui constituait un objectif prioritaire d'Hépatinov.

Il faut maintenant concrétiser pour profiter pleinement de cette opportunité unique pour mener à bien des projets innovants. Des contacts sont déjà établis avec les grands groupes industriels responsables du développement de nouveaux antiviraux. Une réponse sera donnée à l'appel d'offres INCA pour la labellisation de centres d'essais cliniques de phase précoce en cancérologie adulte / pédiatrique; une opportunité pour le développement de thérapies innovantes dans les tumeurs du foie !

Je vous souhaite de très bonnes vacances à tous

Jean-Charles Duclos-Vallée

2- Eukarÿs réalise une augmentation de capital de 0,5 million d'euros

La jeune et prometteuse société de biotechnologie française **Eukarÿs** a réalisé une augmentation de capital en juin 2014 auprès de ses actionnaires historiques pour un montant de près de **0.5 million d'euros** portant ainsi son capital à **1 million d'euros**.

Lauréate du Concours National de Création d'Entreprises Innovantes en 2009 et 2011, lauréate 2013 de Techinnov et de Tremplin Entreprises, membre des pôles de compétitivité MEDICEN et IAR, du Genopole et du DHU Hépatinov, labellisée Entreprise Innovante du Pôle MEDICEN, **Eukarÿs** a pour ambition de développer des nouveaux médicaments à base d'**ARN messagers (ARNm)** pour le traitement de **maladies génétiques hépatiques**.

Créée en 2010 par le généticien moléculaire et hépato-gastroentérologue **Philippe Jais**, l'entrepreneur **Benjamin Bertrand** et le médecin oncologue **François Thomas**, Eukarÿs développe aujourd'hui des outils très performants basés sur sa technologie C3P3 pour la production d'ARNm dans un but de recherche ou à visée thérapeutique pour des applications cliniques en thérapie génique et cellulaire ou en vaccination.

La technologie C3P3® est une approche propriétaire permettant la production à haut débit d'ARNm de structure eucaryote dans tous formats (in vitro, in cellulo and in vivo). Utilisée in vitro, la technologie C3P3® permet de **simplifier les étapes de production** d'ARNm (1 seule étape au lieu de 3 à 4 aujourd'hui), d'améliorer les **rendements de production** et la **qualité** de l'ARNm synthétisé et de diminuer le coût de production. La technologie C3P3® permet également l'incorporation de modifications ribonucléotidiques qui sont requises pour certaines applications thérapeutiques.

L'utilisation de l'ARNm dans un but de **thérapie génique non-virale** constitue une solution thérapeutique prometteuse pour le traitement de nombreuses maladies humaines, notamment de maladies génétiques et de certains cancers. Les deux accords signés en 2013 et 2014 par la société de biotechnologie américaine Moderna Therapeutics, spécialisée en thérapie génique par ARNm modifiés, avec respectivement AstraZeneca et Alexion pour un total de **plus de 520 millions de dollars** illustrent l'intérêt croissant pour ce marché.

Outre la thérapie génique, la technologie C3P3® et la plateforme de production d'ARN messagers d'Eukarÿs apporteront une réponse à un besoin non satisfait pour de nombreuses autres approches thérapeutiques émergentes, notamment pour la **médecine régénérative**, la **thérapie cellulaire**, la vaccination anti-infectieuse et tumorale, ainsi que pour l'immunothérapie cellulaire.

L'offre initiale de la société adresse deux segments de marché : celui des kits de production d'ARNm pour la recherche et celui des licences pour la production d'ARNm à grande échelle. La société commercialisera début 2015 ses premiers **kits de production d'ARNm** aux laboratoires académiques et aux sociétés biopharmaceutiques. Eukarÿs prévoit également de **licencier sa technologie C3P3®** à des industriels de l'industrie biopharmaceutique pour l'amélioration de leurs procédés de production d'ARNm à compter de 2015. Des accords pour l'évaluation et/ou la licence de la technologie sont déjà signés avec des industriels de premier plan. L'équipe de direction table sur un chiffre d'affaires récurrent annuel de 7 M€ sur ces deux segments, avec une rentabilité d'exploitation attendue à 3 ans.

L'ambition d'Eukarÿs est de développer ses propres médicaments ARNm. Le **premier projet de thérapie génique** porté par la société Eukarÿs SAS se fera en collaboration avec le **Département Hospitalo-Universitaire (DHU) Hepatinov** de l'Hôpital Paul Brousse de renommée internationale, pionnier de la transplantation hépatique. Le projet vise au traitement d'une pathologie génétique orpheline hépatique au moyen de nanoparticules d'ARNm. L'indication thérapeutique ciblée par Eukarÿs pour démontrer la validité de son approche thérapeutique est celle de la **maladie de Wilson**. Il s'agit d'une pathologie monogénique autosomique récessive relativement fréquente (1/30.000 habitants) qui entraîne chez les malades atteints de cette maladie une accumulation tissulaire du cuivre, laquelle est responsable de manifestations hépatiques et neurologiques aiguës ou chroniques souvent sévères. Les traitements médicamenteux existants sont souvent incomplètement efficaces et volontiers mal tolérés. Il existe un besoin médical non couvert chez environ 30%-40% des malades atteints de maladie de Wilson pour lesquels les traitements existants n'apportent pas de solution satisfaisante. Le marché potentiel en Europe et aux Etats-Unis pour cette première indication thérapeutique est estimé à plus de 200 M€ par an. Les médicaments ARNm développés par Eukarÿs seront commercialisés à partir de 2022, avec le statut de médicament orphelin.

La société présentera en juillet 2014 à la Faculté des Sciences de New York sa technologie et son offre commerciale auprès de la communauté scientifique nord-américaine, d'industriels et de plusieurs investisseurs du secteur des Sciences de la Vie.

Eukarÿs a sécurisé plus de **2 M€ de financements** à ce jour auprès d'investisseurs individuels et grâce à des aides publiques. Elle est labellisée **Jeune Entreprise Innovante (JEI)** et est éligible aux **FCPI**.

Afin de réaliser les développements précliniques de son premier programme de thérapie génique, de renforcer son portefeuille de brevets et ses équipes, d'intensifier ses actions de business development et d'équiper son laboratoire, Eukarÿs souhaite ouvrir son capital à des investisseurs au cours du **deuxième trimestre 2015**. Le besoin de la société est estimé à **2 M€**.

Pour tout renseignement complémentaire, merci de contacter : contact@eukarys.com

Eukarÿs SAS

www.eukarys.com

3- Impossible de passer aujourd'hui à côté des MOOCs; devenez un MOOCer !

Aujourd'hui, il est impossible de passer à côté des MOOCs. Cet acronyme (Massive Open Online Course) renvoie à un cours, ouvert, en ligne et massif. Il est apparu aux Etats-Unis en 2008 avec un premier cours dit « connectiviste » incitant les participants à interagir entre pairs. On parlait alors de cMOOC avec des enseignants transformés en animateurs selon un mode collaboratif et avec une forte dimension de « social learning ». Un autre type de MOOC est ensuite apparu, les xMOOCs, cours cherchant à transmettre du savoir selon un modèle « top-down », de l'enseignant vers les apprenants. Les MOOCs actuels puisent dans les deux modèles et l'équilibre « connectiviste/transmissif » dépend largement de la thématique principale du cours.

Le MOOC est donc un Cours avec des objectifs pédagogiques bien précis, ouvert à double titre : il est gratuit (avec quelques restrictions pour certaines certifications) et ouvert à tous, les prérequis sont souvent très limités et liés aux connaissances indispensables pour le suivre et non à une exigence en termes de diplômes. Ces cours en ligne sont massifs car les apprenants peuvent être très nombreux, on parle en milliers d'inscrits, certains MOOCs revendiquant même jusqu'à 100000 inscrits.

Alors vous direz sans doute que les MOOCs ne sont pas nouveau et peut-être même certains citeront le premier cours de Formation à Distance (FOAD) de sténographie de Caleb Philipps remontant à 1728 ! La mise en ligne de ressources éducatives libres (REL) n'est pas non plus nouvelle et remonte au début des années 2000 aux Etats-Unis. Mais si, l'avènement de ces MOOCs est bien un phénomène récent (2008) et même mondial, depuis 2012 ! Les MOOCs ont récupéré l'aspect massif et ouvert des REL et la mise en ligne de cours réalisés en FOAD. On peut donc affirmer que les MOOCs sont de véritables cours !

Il est également impossible d'ignorer les noms des grandes plates-formes de MOOCs. Aux Etats-Unis, deux start-up, Coursera et Udacity et un consortium EdX se partagent l'hébergement de la majorité de ces cours. Vous pourrez trouver de telles plates-formes dans chaque pays, sur des thématiques très diverses, institutionnels ou non et de qualité très hétérogène.

Dans le cadre de la formation continue « tout au long de la vie », les MOOCs constituent un maillon qui devrait être considéré comme incontournable. De plus en plus, on vous incite à être moteur de votre parcours de formation, à construire votre Environnement Personnel d'Apprentissage (EPA, Joyce SEITZINGER, Australie). Les MOOCs permettent d'allier un volet de formation cognitif avec un volet plus évaluatif basé par exemple sur l'analyse des pratiques. Impossible de passer à côté d'une exploitation de ces nouveaux cours dans le cadre du Développement professionnel Continu (DPC) ! Il peut être opportun de citer un exemple de MOOC francophone appliqué à la santé publique comme celui du Centre Virchow-Villermé « Contrôler une épidémie de maladies infectieuses émergentes » disposant de trois sous-titrages possibles en français, anglais et allemand.

Si les MOOCs peuvent être un outil à ne pas négliger dans des domaines très divers, il peut être opportun de réfléchir à la pertinence de monter un MOOC. Alors, il faut, comme pour tout projet, commencer par se poser des questions. Quel public cible vise-t-on ? Quel est notre objectif ? Ne négligeons pas cette dernière question. Il peut s'agir de diffuser ou transmettre des savoirs, fédérer une communauté, mettre en valeur certaines personnes, donner de la visibilité à une institution, répondre à des obligations légales de formation (Par exemple pour le DPC), assurer des prérequis, etc.

Alors vous devenez un MOOCer ?

Il est possible de se former tout au long de la vie pour des raisons professionnelles mais aussi personnelles. Il est plus que probable que les MOOCs changeront l'organisation de la formation professionnelle dans les années à venir. Il faudra apprendre à jongler avec ces MOOCs : utiliser ce qui existe en sélectionnant les plus pertinents « en inter », créer des MOOCs « en intra » pour les actions les plus spécifiques, savoir utiliser des MOOCs en amont ou en aval de congrès ou d'autres actions DPC par exemple, etc.

Nous ne sommes certainement pas à l'apogée des MOOCs qui nécessitent encore des perfectionnements. Il faudra continuer à innover en termes d'évaluation, palier le défaut de mise en situation pratique et enrichir les programmes pour ne pas faire qu'effleurer des thématiques. La diffusion d'un savoir est relativement aisée, celle de l'acquisition d'une compétence l'est beaucoup moins ! Il faut enfin considérer cette « évolution des MOOCs » dans le cadre de la réforme de la formation professionnelle annoncée pour 2015 (Loi N°2014-288 du 5 mars 2014). Au-delà du DPC, l'obligation de formation conventionnelle remplacera l'obligation fiscale !

Liens utiles :

France Université Numérique : <http://www.france-universite-numerique.fr>

L'annuaire des MOOCs francophones : <http://mooc-francophone.com/>

Coursera : <https://www.coursera.org/>

Udacity : <https://www.udacity.com/>

EdX: <https://www.edx.org/>

Caroline Boursaux-Eude – Institut Pasteur

4- A propos de la fibrose hépatique: pourquoi est-elle réversible ?

La fibrose hépatique reste une préoccupation majeure autour de nouveaux enjeux: **La progression de la fibrose hépatique** : l'origine des myofibroblastes, principales cellules effectrices de la fibrose dans tous les organes reste très débattue. L'étude de lignages cellulaires à l'aide d'une vingtaine de constructions différentes chez la souris a permis de conclure que dans un modèle de fibrose rénale, les myofibroblastes dériveraient essentiellement des fibroblastes périrubulaires et des cellules de la moelle osseuse avec une contribution mineure de la transition endothélio- ou épithélio-mésenchymateuse, et sans contribution des péricytes. La cellule étoilée du foie est toujours considérée, d'après les travaux les plus récents de lignage cellulaire, comme la principale cellule effectrice de la fibrose dans le foie. Cependant, dans l'ensemble des maladies du foie quelle qu'en soit la cause, la fibrose progresse à partir des espaces porte. Parmi les hypothèses avancées, la réaction ductulaire (ou prolifération de cellules progénitrices) elle-même attribuée à une sénescence répllicative des hépatocytes et/ou un infiltrat inflammatoire portal aurait un effet simulant important sur la fibrogenèse. Notre équipe a montré que les myofibroblastes portaux (des cellules d'origine portale distinctes des cellules étoilées du foie) s'accumulaient aux stades avancés de maladie hépatique, en favorisant une angiogénèse à l'origine des néo-vaisseaux qui progressent avec la fibrose à l'intérieur du lobule et délimitent ainsi les nodules de régénération de la cirrhose (Lemoine et al. Hepatology, sous presse). Cet effet pro-angiogénique est majoré par les cellules biliaires constituant un nouveau mécanisme d'action de ces cellules. Alors que des effets de l'angiogénèse hépatique à la fois bénéfiques sur la régénération hépatique et néfastes favorisant la fibrose hépatique ont été rapportés, un travail expérimental chez la souris a permis d'identifier des voies de signalisation vasculaire distinctes qui stimulent en réponse aux lésions du foie soit la régénération hépatique, soit la fibrose.

La **régression de la fibrose hépatique** : Le suivi des sujets ayant une hépatite C a permis de montrer que la fibrose hépatique et même la cirrhose pouvaient régresser après traitement anti-viral efficace. Une évaluation par Fibrotest a montré qu'après 10 ans de réponse virologique complète, la cirrhose avait régressé dans 56% des cas de cirrhose avant traitement, mais apparaissait aussi dans 12% des cas sans cirrhose avant traitement. Dans cette même étude, le risque de cancer du foie était diminué mais non nul (5,6%) en cas de réponse virologique complète. Une autre étude, histomorphologique cette fois, a montré qu'après 5 ans de réponse virologique complète, la cirrhose avait régressé dans 61% des cas, tandis que la quantité de collagène était diminuée dans 89% des cas. Cette régression de la fibrose s'accompagnait d'une diminution de la réaction ductulaire et d'une réapparition de la zonation mais sans amélioration de la capillarisation sinusoidale. La régression de la fibrose pose également la question de la réversibilité du phénotype myofibroblastique des cellules étoilées. Sur ce point les travaux expérimentaux suggèrent qu'une réversion est possible mais probablement incomplète, les cellules étoilées étant alors plus réactives à un stimulus d'activation myofibroblastique que des cellules quiescentes, n'ayant jamais été activées. La régression de la fibrose/cirrhose protège-t-elle du risque de cancer primitif du foie, est une question dont les conséquences sur le suivi des patients sont fondamentales. **Les relations entre fibrose et cancer hépatiques** : La survenue d'un carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique est devenue une éventualité relativement fréquente dans le contexte de la stéatopathie non alcoolique. Un nouveau mécanisme pour expliquer le carcinogénèse hépatique dans ce contexte fait intervenir les cellules étoilées du foie, mais sans le changement phénotypique en myofibroblaste. Il s'agirait d'une sénescence répllicative des cellules étoilées du foie et d'un phénotype sécrétoire associé à la sénescence de ces cellules (SASP pour senescence associated secretory phenotype) qui à son tour, notamment par l'intermédiaire de l'IL-1 β favoriserait la transformation maligne des hépatocytes. Ce modèle dans lequel le développement du carcinome apparaît indépendant de la fibrose a suggéré un rôle séparé des cellule étoilées dans le cancer de son rôle dans la fibrose, ce qui reste néanmoins à confirmer dans d'autres modèles plus proches de la pathologie humaine. La sénescence des cellules étoilées du foie dans ce contexte pourrait être induite par le microbiote intestinal. L'effet inhibiteur d'une antibiothérapie a permis de montrer l'importance du microbiote intestinal à la fois dans la carcinogénèse hépatique, par l'intermédiaire supposé du déoxycholate produit par des bactéries gram-positives, et dans la fibrogénèse et par l'intermédiaire de l'inflammasome activé par des bactéries gram-négatives. **Les grands enjeux en thérapeutique** seront d'identifier plus précisément les mécanismes des effets de l'angiogénèse dans la régénération hépatique et la progression de la fibrose; déterminer à quel point les altérations cellulaires et tissulaires associées à la fibrose sont réversibles et pourraient continuer à favoriser la carcinogénèse malgré une régression de la fibrose; développer des stratégies ciblant la flore intestinale pour prévenir ou traiter la fibrose et le cancer hépatiques. La place des traitements anti-fibrosants en cours d'étude dans les maladies du foie (anti-LOXL2) ou la fibrose pulmonaire (pirfenidone, nintedinab) ainsi que celle des anti-angiogéniques reste à définir. Cette quête bénéficiera des tests non-invasifs d'évaluation de la fibrose hépatique (sanguins et élastométrie) et d'une meilleure stratification des patients, prenant en compte l'efficacité des derniers traitements anti-viraux.

Chantal Housset – UMRS 938 Hôpital Saint-Antoine

Séminaires

du mercredi



La préservation d'organes en transplantation: Etat de l'art et données récentes sur la perfusion extracorporelle

Mercredi 17 Septembre 2014: 14h-18h

Organisateur: Daniel Cherqui (Hepatinov)



Hôpitaux
universitaires
Paris-Sud
Antony - Malesherbes - Bichat - Pitié-Salpêtrière

ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

UNIVERSITÉ
**PARIS
SUD**



Université
de Liège

CHU
rennes

OrganOx
living organs for life

UniversitätsSpital
Zürich



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

**Nous vous souhaitons de
très bonnes vacances**



Bien amicalement, l'équipe HEPATINOV

hepatinov@gmail.com

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