



1- Un boost tant attendu sur les cohortes « carcinome hépatocellulaire »

C'est désormais une évidence qu'une des priorités de l'hépatologue sera représentée par la prise en charge des tumeurs primitives du foie. Grâce à l'AFEF et à l'ANRS, des cohortes dédiées à la prise en charge du carcinome hépatocellulaire, toutes causes confondues, voient le jour. Il s'agit d'un enjeu collectif majeur et un de ses premiers succès sera l'amélioration de la politique du dépistage !

Jean-Charles Duclos-Vallée

2- Point d'étape sur l'Institut de construction de tissus et d'organes par bio-ingénierie, CellSpace

CellSpace est un des projets phares d'Hépatinov. Ces derniers mois ont permis de faire avancer le projet et de le mettre sur de bons rails.

Un conseil scientifique a été formé au printemps dernier, présidé par Cécile Legallais, directeur de recherche à l'Université Technologique de Compiègne qui a collaboré avec le CHB et l'unité U785 sur le développement d'un foie bio-artificiel externe. Ce conseil scientifique réunit toutes les composantes scientifiques de CellSpace et a défini quatre projets autour de la peau et la paroi, la trachée, l'œsophage, et les organes parenchymateux complexes comme le foie, le rein et les poumons. Ces projets en sont à des stades de développement variables, certains comme la trachée en étant déjà à des essais de phase I. La qualité du travail de ce conseil scientifique et l'esprit d'interdisciplinarité qui y règne sont des facteurs clés de succès. La structure juridique a été mise en place avec une Association CellSpace qui a été officialisée en juillet dernier avec ses organes dirigeants que sont le bureau exécutif et le conseil d'administration. Des professionnels venant du monde de l'industrie comme notre secrétaire général Philippe Bouilloud, de la banque et du commerce apportent la dimension entrepreneuriale indispensable pour un tel projet. L'université Paris-Sud qui n'avait pas été membre fondateur a, depuis, rejoint l'association, comme la Chambre du Commerce et de l'Industrie du Val-de-Marne.

Parmi les technologies permettant la construction de tissus et d'organes, la bio-impression commence à occuper une place importante. Les techniques de bio-impression sont très peu développées en France et en Europe. Plusieurs contacts ont été pris pour établir des alliances avec des entreprises Européennes souhaitant développer cette technologie afin d'implanter un site de bio-impression sur le Campus GrandParc. La banque française d'investissement (Bpifrance) s'est montrée très intéressée par l'importation de cette technologie en France et son développement sur des projets français. Des contacts ont été noués, à l'occasion d'un séminaire de Bpifrance sur la fabrication additive avec plusieurs PME françaises impliquées dans ces techniques de fabrication additive pour l'industrie et la recherche.

Un comité de pilotage animé par Georges Uzan est chargé d'établir le cahier des charges du futur bâtiment de recherche qui devrait être construit sur le site de l'hôpital Paul-Brousse, même si d'autres projets du Grand Paris sont intéressés par CellSpace et créent des ouvertures. Une problématique actuelle est de trouver des locaux de recherche intermédiaires permettant de regrouper les acteurs et de faire venir des équipes et des chercheurs tentés par cette aventure.

Le projet CellSpace continue de bénéficier d'un soutien fort des structures régionales comme le pôle de compétitivité Medicen, la Vallée Scientifique de la Bièvre, l'Agence de Développement du 94 et la Chambre du Commerce et de l'Industrie et de structures nationales comme Bpifrance. Tous y reconnaissent un projet de nature et d'ambition nationale, voire européenne.

En même temps Hepatinov et CellSpace ont été le creuset d'un nombre élevé de demandes de financement aux appels d'offre ANR et Horizon2020.

CellSpace a créé une dynamique forte d'innovation. Il reste beaucoup de travail à faire avant qu'un bâtiment de recherche et développement abritant un grand nombre de chercheurs ouvre ses portes. Les conditions sont réunies pour y parvenir.

Dominique Franco

3- Les dernières journées scientifiques de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF)

Les 75èmes Journées Scientifiques de l'AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie) ont réuni pour la première fois plus de 1000 personnes au CNIT à Paris. Ce succès quantitatif a été associé à un succès qualitatif, notamment en ce qui concerne la recherche sur le carcinome hépatocellulaire.

De nombreuses communications orales et affichées sur le carcinome hépatocellulaire ont été présentées. Durant ces journées, l'AFEF a officiellement lancé la grande cohorte Française sur le carcinome hépatocellulaire, cohorte CHIEF, en partenariat avec la FFCD, l'ANGH, le CREGG, UNICANCER, le GERCOR et le réseau RICH. Cette cohorte, de près de 5000 malades suivis durant 5 ans, permettra de mieux connaître et étudier les données épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques du carcinome hépatocellulaire. De nombreuses études ancillaires, et certainement de très nombreuses publications en découleront. L'année 2015 va être consacrée à la recherche des financements nécessaires à sa réalisation. N'hésitez pas à y participer par vos inclusions de patients mais aussi par vos projets de recherche, notamment de recherche fondamentale.

Le cours fondamental a ouvert de nouvelles perspectives aux hépatologues: et si le tissu adipeux était l'avenir de l'hépatologie pour traiter et prévenir les stéatopathies métaboliques? Les groupes de réflexion sur la transplantation hépatique et sur les stéatopathies alcooliques ou métaboliques ont rencontré un vif succès. Ils sont un vivier de projets, de plus en plus nombreux, de grande qualité mettant en avant le dynamisme des nombreuses équipes Françaises sur ces thématiques. On ne peut que souhaiter que les plus jeunes rejoignent ces groupes pour poursuivre la recherche dans ces domaines.

L'AFEF poursuit le financement annuel de plusieurs projets de recherche clinique ou fondamentaux. N'hésitez pas à répondre à l'appel d'offres en 2015! Et suivez toute l'actualité de l'AFEF sur son site internet www.afef.asso.fr.

Au terme de ces Journées Scientifiques, au nom du conseil d'administration de l'AFEF, je vous remercie pour votre participation et vous incite à participer (par vos soumissions de résumés et votre présence) aux prochaines Journées Scientifiques qui se dérouleront en octobre 2015 à Toulouse.

Victor de Lédinghen
Secrétaire de l'AFEF

4- Innovations thérapeutiques dans le domaine de l'hépatite B

L'hépatite B chronique demeure un problème majeur de santé publique à l'échelon mondial puisqu'il existe toujours 250 millions de porteurs chroniques du virus, qui sont exposés à un fort risque de survenue de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. L'infection par le VHB demeure la première cause d'hépatocarcinome dans le monde.

Des progrès majeurs ont été réalisés dans le domaine du traitement de l'hépatite B avec le développement d'analogues de nucléosides présentant une très forte activité antivirale et une barrière élevée de résistance (Tenofovir et Entecavir). Ces traitements permettent d'obtenir une virosuppression chez la majorité des patients. Ces traitements s'accompagnent d'une amélioration des enzymes hépatiques et de l'histologie hépatique ainsi que d'une diminution du risque de carcinome hépatocellulaire. Néanmoins, compte tenu de la persistance du ccc DNA viral dans le foie, ces traitements doivent être administrés de façon prolongée pour éviter une rechute virologique et une reprise évolutive de la maladie hépatique.

De nombreux travaux sont actuellement menés pour améliorer l'efficacité des traitements actuels afin d'obtenir une élimination de l'antigène HBs qui permettrait d'arrêter les traitements antiviraux et donc d'avoir des répercussions bénéfiques au plan médico-économique, permettant de traiter un plus grand nombre de personnes infectées dans le monde.

Pour évaluer de nouveaux concepts thérapeutiques, des recherches fondamentales et translationnelles sont menées pour mieux comprendre les interactions entre le virus de l'hépatite B et l'hépatocyte infecté mais aussi les interactions avec les réponses immunitaires innées et adaptatives.

Plusieurs pistes sont actuellement suivies avec notamment l'identification de nouvelles cibles virologiques. La découverte du récepteur cellulaire pour l'entrée virale (récepteur NTCP) a permis de renforcer les données concernant certains inhibiteurs d'entrée du virus et d'accélérer leur développement. Ainsi un peptide mimant la région pré-S de l'enveloppe virale, appelée Myrcludex-B®, est actuellement en essais cliniques chez des patients atteints d'hépatite B chronique. L'identification d'une des enzymes cellulaires nécessaires à la formation initiale du cccDNA, la topoisomérase TDP2, représente aussi une avancée majeure dans la perspective de développement d'inhibiteurs de la formation du ccc DNA. D'autres enzymes de réparation de l'ADN sont fort probablement impliquées et sont actuellement en cours d'identification. Le ccc DNA est l'équivalent d'un mini-chromosome viral et est associé à des histones cellulaires, dont le statut de méthylation ou d'acétylation contrôle son niveau de transcription. Les protéines virales HBc et HBx seraient impliquées dans la régulation épigénétique du mini-chromosome viral. Des modificateurs de l'épigénome viral sont aussi en cours d'évaluation, la problématique étant celle de la spécificité par rapport à l'épigénome cellulaire. De façon intéressante, il a pu être montré dans des modèles de souris humanisées que l'Interféron alpha pourrait induire un contrôle épigénétique du ccc DNA, induisant une répression d'activité transcriptionnelle du mini-chromosome viral. Ce type d'approche pourrait permettre de rendre le mini-chromosome viral silencieux et réduire l'expression des antigènes viraux. D'autres approches consistent en la dégradation du cccDNA déjà formé. Des études récentes ont montré que l'activation de la voie de l'interféron alpha ou de la lymphotoxine beta pourrait permettre, par l'intermédiaire du recrutement de déaminases, de type APOBEC, d'induire la dégradation du ccc DNA viral. L'interféron gamma et le TNF alpha pourraient aussi être impliqués. L'application clinique de ces données reste encore à démontrer mais ceci représente une preuve de concept que le ccc DNA viral pourrait être dégradé dans une cellule infectée de façon chronique.

Des approches utilisant des nucléases ciblées pour atteindre le ccc DNA sont en évaluation préclinique ainsi que celles ciblant les ARN viraux par l'intermédiaire d'ARN interférences dont l'objectif serait de réduire l'expression des antigènes viraux.

A l'étape de l'inhibition de la réplication du génome viral, des techniques utilisant des inhibiteurs de nucléocapsides sont développées. Elles pourraient non seulement inhiber directement la réplication virale en interférant avec l'assemblage de la nucléocapside virale mais aussi en affectant les fonctions nucléaires de la protéine de capsides (permettent ainsi de restaurer une réponse Interféron ou de diminuer l'activité transcriptionnelle du ccc DNA viral). D'autres approches à visée virologique tentent de diminuer ou de neutraliser l'expression de l'antigène HBs pour restaurer les réponses immunitaires.

La manipulation des réponses innées à l'infection virale est aussi l'une des voies en cours d'évaluation. Des agonistes de TLR7 voire d'autres senseurs de la réponse innée sont étudiés dans des modèles précliniques mais aussi dans les premières phases d'essai clinique chez l'homme. Les premiers résultats suggèrent que ces agonistes de TLR7 pourraient restaurer des réponses immunitaires innées et adaptatives permettant d'obtenir un effet antiviral prolongé après l'arrêt de l'administration chez l'animal.

D'autres techniques visant à restaurer les réponses immunitaires adaptatives sont également en cours d'évaluation. A côté des approches visant à diminuer la charge antigénique circulant chez les patients, celles visant à rediriger les cellules CD8 sur les cellules infectées sont en cours d'étude ainsi que celles consistant à bloquer des molécules co-répressives comme PD1 et le ligand de PD1. Enfin, une vaccinothérapie permettant d'apporter des antigènes viraux présentés de façon optimale par les cellules présentatrices de l'antigène est aussi en cours d'évaluation.

Nous sommes donc actuellement dans une phase extrêmement excitante de la recherche thérapeutique pour l'hépatite B chronique puisque de nombreuses cibles sont l'objet du développement de nouvelles molécules ou de nouveaux concepts qui commencent à dépasser le cadre de l'évaluation préclinique. Ceci laisse envisager des essais cliniques pour développer de véritables combinaisons thérapeutiques permettant de renforcer l'effet antiviral et de restaurer les réponses immunitaires afin de contrôler au long terme l'infection virale. L'objectif est d'obtenir initialement une guérison fonctionnelle de l'hépatite B et d'envisager à plus long terme une guérison complète avec éradication de l'ADN ccc. La persistance des séquences génomiques virales intégrées et ses conséquences oncogènes devront être prises en compte dans l'avenir.

Fabien Zoulim

5- Cinq années au « Journal of Hepatology »

En décembre se termine mon mandat comme éditeur en chef de *Journal of Hepatology* (2010 – 2014). *Journal of Hepatology* est le journal de l'EASL (European Association for the Study of the Liver). Il a connu une croissance spectaculaire depuis sa création en 1985.

Son Facteur d'Impact est passé de 7,8 en 2009 à 10,4 en 2014 (IF 2013). La soumission annuelle d'articles originaux est passée de 1640 à 2100 durant la même période.

Ce journal est aujourd'hui le premier journal européen d'hépatologie. Il est le deuxième journal mondial dans cette discipline après *Hepatology* et le quatrième journal dans le champ de l'hépatogastroentérologie (en excluant *Nature Reviews in Hepato-gastroenterology* qui ne publie pas d'article de recherche).

Lors de ma mandature des changements majeurs ont été mis en place.

L'équipe dirigeante – éditeur en chef et co-éditeurs - était pour la première fois internationale (Peter Galle : Allemand, Chris Day : Anglais, Richard Moreau : Français). Elle appartenait auparavant à un service ou à un pays.

L'équipe éditoriale qui a travaillé pendant ces cinq ans était composée d'une quinzaine d'éditeurs associés venant d'Europe, des Etats-Unis et d'Asie, et d'une dizaine d'éditeurs pour les différentes sections (*Focus*, *Snapshot*, *Clinical application of basic science*, *Frontiers in liver transplantation*, *International hepatology*).

Le bureau éditorial s'est stabilisé à Genève, au lieu de déménager à proximité de l'éditeur en chef.

Les méthodes de travail ont évolué, avec l'adoption de communications exclusivement par emails ou via la plateforme EES. A l'office central de Genève, le recrutement d'*editorial managers* et d'*editorial coordinators* qui étaient tous des scientifiques (tous titulaires d'un PhD) a été un point très positif pour le fonctionnement du journal.

Deux éditeurs associés ont été nommés pour organiser le site web du journal ; le site est désormais renouvelé tous les 15 jours.

Le changement du design du journal et des articles est un des points majeurs de cette mandature. La couverture a été changée avec un logo permanent et une figure ou un dessin renouvelés chaque mois. Les tables et les figures sont redessinées pour donner une homogénéité et une identité au journal, et pour améliorer la lisibilité des articles, ceci en partenariat avec les auteurs après acceptation de leur article.

Nous avons insisté particulièrement sur la qualité des revues écrites dans le journal, non seulement sur la qualité du texte, mais aussi sur la qualité iconographique. La section *Snapshot* en hépatologie est un exercice difficile, qui impose à l'auteur d'écrire une revue de deux pages maximum, incluant texte, figures et légendes. La section *Clinical application and basic science* permet d'ouvrir le champ de l'hépatologie et de la science fondamentale à l'application clinique. Enfin, la section *Frontiers in liver transplantation* avait le but bien précis de faire entrer complètement la transplantation hépatique dans le champ de l'hépatologie moderne.

La mise en place d'un nouveau site web s'est accompagnée de la mise en place d'une application *Journal of Hepatology* pour tablettes, afin d'ouvrir le journal aux nouveaux modes de communications. Ceci est confirmé par le nombre de téléchargements d'articles passés de 800 000 à 1 300 000 en 4 ans.

Le travail d'éditeur est un travail fascinant, qui permet d'être au contact des évolutions modernes de la science. Il fait face cependant aux évolutions majeures des modes de communication, et aux questions actuelles sur l'accessibilité des articles scientifiques. L'accessibilité de l'article à tous, telle que prônée dans les revues Open Access, imposerait aux équipes de recherche un surcoût potentiellement important (1000 à 5000 \$ pour chaque article). Les articles du *Journal of Hepatology* peuvent être publiés en Open Access sur demande de l'auteur après acceptation du manuscrit, moyennant des frais de publication de 3000 US\$. La plupart des articles ne sont pas en open access mais sont accessibles sur abonnement.

Le *Journal of Hepatology* est disponible sur la plateforme BibliInserm et via l'ENT de l'Université Paris-Sud.

Le *Journal of Hepatology* est maintenant dans les top leaders en hépatologie et a vocation à le rester, et je l'espère à devenir le numéro 1. Ce sera la responsabilité du nouvel éditeur en chef, le Professeur Rajiv Jalan, qui prend le journal en mains dès janvier 2015.

Didier Samuel

6- Le dimorphisme sexuel dans l'obésité: une nouvelle piste

L'obésité morbide (indice de masse corporelle ou IMC ≥ 40 kg/m²) est en nette augmentation chez les adultes et les enfants dans certains pays industrialisés comme les Etats-Unis, l'Europe et le Moyen-Orient. Sa prévalence varie entre 20% et 30%. Depuis quelques années, l'obésité affecte aussi l'Amérique latine ainsi que les continents africain, australien et asiatique avec une prévalence allant de 9% à 33%, avec cependant des différences en fonction de la zone géographique (urbaine ou rurale). Ceci serait la conséquence de changements de mode vie (accès facilité à la nourriture, modification des habitudes alimentaires et sédentarisation des individus). D'un point de vue clinique, elle est souvent associée à une résistance à l'insuline, un diabète de type 2, un syndrome métabolique et à une forte prévalence des maladies non-alcooliques du foie stéatosique (foie gras) donnant lieu à des maladies chroniques hépatiques pouvant aboutir à une cirrhose et au développement d'un cancer primitif du foie.

L'obésité est donc devenue un problème majeur de santé publique pour les pays industrialisés comme pour les pays émergents. Pour la prévenir et la traiter, il faut définir les mécanismes moléculaires impliqués et développer de nouvelles approches.

Il existe un dimorphisme sexuel avéré dans le développement de l'obésité. Celui-ci est du entre autres aux hormones sexuelles qui agissent sur certains noyaux cérébraux. Les femmes sont plus susceptibles de devenir obèses que les hommes. L'origine géographique des individus et certaines composantes socio-culturelles associées jouent aussi un rôle important.

Une cytokine sécrétée par le tissu adipeux, la leptine, est un régulateur clé de l'homéostasie énergétique. Elle agit en grande partie par la modulation des voies neuroendocriniennes diminuant la prise de nourriture et augmentant la dépense énergétique évitant par conséquent la prise de poids. Cette cytokine agit sur plusieurs structures de l'hypothalamus, dont l'hypothalamus ventromédial (VMH), ainsi que sur des sites extra-hypothalamiques comme le foie. Il a été montré que ces noyaux hypothalamiques pouvaient devenir résistants à la leptine entraînant une obésité dite centrale.

Une hormone sécrétée par le pancréas, l'insuline, régulant l'homéostasie du glucose, agit aussi sur des neurones de l'hypothalamus co-localisés dans le VMH avec les neurones sensibles à la leptine et les neurones sensibles aux œstrogènes. L'action de l'insuline au niveau central agirait à l'opposé de la leptine en favorisant le développement de l'obésité. Les voies de signalisation de la leptine (frein) et de l'insuline (accélérateur) sont inhibées entre autre par une même protéine appelée PTP1B.

Ces trois groupes de neurones co-réguleraient l'absorption de nourriture et l'équilibre énergétique chez la femelle afin de mieux répondre à ses besoins en fonction de son état physiologique (parturition, lactation...etc.).

Un modèle de souris qui n'expriment pas PTP1B dans le VMH a été développé. Seules les femelles développent une obésité malgré une prise de nourriture diminuée, démontrant que ces souris restent sensibles à la leptine. Cette obésité serait due à l'hypersensibilité des animaux à l'insuline, qui entrainerait une diminution de la dépense énergétique en modifiant la communication entre les neurones du VMH sensibles à l'insuline et les tissus périphériques comme le tissu adipeux brun, qui ne joue alors plus son rôle dans le maintien de l'homéothermie. Pourtant ces animaux restent sensibles aux effets des œstrogènes ce qui suggère qu'il y a un défaut de communication entre les neurones sensibles aux œstrogènes et les neurones sensibles à la leptine et à l'insuline. Cette communication défailante entrainerait ainsi le développement de l'obésité chez les femelles n'exprimant pas PTP1B.

Franck Chiappini

7- SAVE THE DATE « L'imagerie du foie: anatomique c'est bien, paramétrique et fonctionnelle c'est mieux ! »
le 10 décembre 2014

Séminaires

du mercredi



L'imagerie du foie: anatomique c'est bien, paramétrique et fonctionnelle, c'est mieux !

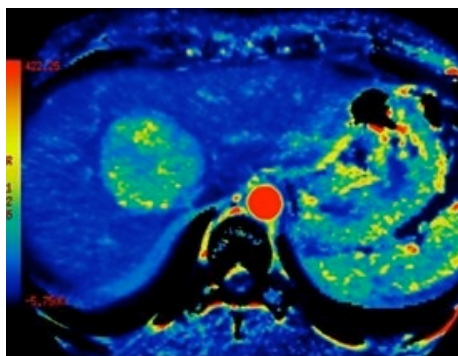
Mercredi 10 décembre 2014: 14h-18h

Organisateur: Stéphanie Franchi-Abella (Hépatinov)



ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Hôpitaux
universitaires
Paris-Sud
Antenne Bâtiment Médecine Paul Broca



UNIVERSITÉ
**PARIS
SUD**

Amphithéâtre Pierre Barret, Centre Hépato-Biliaire 2ème étage, Hôpital Paul Brousse

Bien amicalement, l'équipe HEPATINOV

hepatinov@gmail.com

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