



1- Introduction

Cette fin d'année a été marquée par la disparition brutale de Jean-Claude Trinchet, chef de service d'Hépatologie à l'hôpital Jean Verdier à Bondy.

Jean-Claude Trinchet était particulièrement investi dans la recherche clinique. Il avait très tôt compris l'intérêt des cohortes et des biobanques et s'était investi de façon très altruiste dans ces domaines. Nous lui sommes aussi tous très reconnaissants de son engagement dans de nombreux travaux collaboratifs sur le carcinome hépatocellulaire. Beaucoup de témoignages d'amitié mêlés d'une grande tristesse sont parvenus à sa famille et à son équipe hospitalière. Nous le regretterons beaucoup.

Peut-être aurez vous le plaisir de découvrir ou redécouvrir ce texte de **Cicéron** écrit à partir de l'exposition des thèses sur l'immortalité de l'âme développées par Socrate le jour même de sa mort, lui que l'oracle de Delphes avait proclamé le plus sage de tous les hommes :

« Quoi d'autre ? Vous voulez savoir ma conviction, mon sentiment ? La substance qui englobe une si vive intelligence, une si vaste mémoire du passé, une si solide prescience de l'avenir, tant de talents, de savoir et de découvertes ne saurait être mortelle. L'âme est toujours en mouvement : celui-ci n'a pas de commencement – l'âme est son propre moteur -, et il n'aura pas de fin car l'âme *ne se quittera pas* elle-même. En outre, puisque l'âme est homogène par nature, qu'elle ne contient pas d'élément étranger disparate, elle ne peut être fractionnée. Or, sans fractionnement, pas de mort possible ».

Jean-Charles Duclos-Vallée et Dominique Franco

2- And now, the intestinal bud !

Il y a 18 mois, des auteurs japonais parvenaient à construire un foie dans une boîte de Petri à partir d'un mélange de cellules souches humaines et à vérifier la fonctionnalité de ce « bourgeon » hépatique, en particulier après implantation dans un modèle de souris tolérantes avec insuffisance hépatique aiguë. La récapitulation de l'organogenèse *in vitro* faisait ainsi son entrée dans les technologies de la construction de tissus et d'organes à côté de la recellularisation de scaffolds et de la bioimpression. Dans le dernier numéro de Nature Medicine (*Watson et al. An in vivo model of human small intestine using pluripotent stem cells. Nature Medicine 2014 ; 20 :1310-4*), des équipes américaines ont réussi à construire un organoïde d'intestin grêle humain dans des conditions sensiblement identiques. Des cellules souches pluripotentes humaines embryonnaires ou induites sont cultivées sur matrigel et orientées vers une différenciation endodermique puis vers une différenciation intestinale par l'addition au milieu de culture de facteurs spécifiques intestinaux et d'hormones de croissance. En 35 jours est ainsi produit *in vitro* un bourgeon comportant de l'épithélium intestinal et du tissu mésenchymateux. La transplantation de ce bourgeon en sous-capsulaire rénal chez des souris tolérantes entraîne une maturation vers un intestin humain complet avec une lumière et des villosités et une vascularisation issue du système vasculaire de la souris. L'épithélium exprime les marqueurs de l'épithélium intestinal mature humain. La bordure en brosse contient les enzymes et les marqueurs de différents types cellulaires comme la chromogranine A, et la mucine2. Une résection iléo-caecale chez les souris ayant un organoïde intestinal humain transplanté en sous capsulaire rénal entraîne une prolifération épithéliale au niveau du transplant. Ces organoïdes peuvent représenter un modèle très pratique d'études physiologiques *in vivo* de l'intestin humain. Peut-on imaginer, dans un avenir proche, construire une anse intestinale suffisante pour traiter les syndromes du grêle court ?

Dominique Franco

3- 21/11/14: Conférence des projets de la Vallée Scientifique de la Bièvre

Les élus, les acteurs scientifiques et économiques et les partenaires de la Vallée Scientifique de la Bièvre (VSB) se sont retrouvés vendredi 21 novembre 2014 à l'Hôtel de Ville de Montrouge en séance plénière. Cette rencontre a permis d'effectuer un point d'étape sur les projets urbains, scientifiques et économiques et d'aborder les défis à relever dans le cadre du futur Grand Paris. Trois thématiques ont rythmé la matinée : « un pôle santé qui bouge », « un vrai campus urbain », « ici la métropole de demain »

Articulée à Paris et à Orsay-Saclay, la Vallée Scientifique de la Bièvre contient le pôle santé de l'université Paris-Sud, avec des dynamiques dans de nombreux domaines : lutte contre le cancer, innovations diagnostique et thérapeutique médico-chirurgicales thoracique et hépatique, etc. Conscients de ces potentialités, les collectivités ont fait du renforcement du « pôle santé » l'un des axes majeurs de développement du territoire.

Lors de la conférence du 21 novembre, dans une présentation filmée, Alexander Eggermont, Marc Humbert et Dominique Franco ont présenté les développements de Gustave Roussy et les projets conduits dans le cadre des DHU Torino et Hépatinov, avec notamment CellSpace. Ces présentations ont été complétées en séance par Thierry Damerval (Inserm), Dominique Vernay (Paris-Saclay) et Jacques Bittoun (Paris-Sud).

Un point a été effectué, également, sur les initiatives des collectivités pour favoriser l'émergence de ce pôle santé : dès 2006, avec la création de Cancer Campus, autour de Gustave Roussy et en 2011, avec l'ouverture du parc d'activités biotechnologiques Villejuif BioPark. Celui-ci comprend aujourd'hui 14 jeunes entreprises innovantes, comptant environ 120 salariés, œuvrant dans différents domaines : nouveaux médicaments, nouveaux dispositifs de prévention, sociétés de services en lien avec l'innovation en santé (CRO), entreprises du domaine de l'e-santé, des dispositifs médicaux et de services, etc.

Les aménagements futurs de Campus Grand Parc, sur 82 hectares, viendront structurer au plan urbain ce pôle de soins, de recherche, d'enseignement et d'innovation en santé, organisé autour des Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, de l'AP-HP (Bicêtre et Paul-Brousse) et de Gustave Roussy, ainsi qu'un nouveau quartier urbain, à une gare d'interconnexion du Grand Paris Express.

Arrivée au terme des études et des procédures préalables, la « zone d'aménagement concertée » entrera en phase opérationnelle en 2015, concomitamment avec les travaux des lignes 14 et 15 du Grand Paris Express et de la gare d'interconnexion Villejuif - IGR.

François Loscheider

4- : votre cabinet d'intelligence stratégique en bio-ingénierie

Aujourd'hui, face aux enjeux d'innovation technologique, de valorisation et de réglementation, les laboratoires de recherche, les institutions, les jeunes entreprises innovantes et les industries doivent mettre en place une politique volontariste, en s'appuyant sur des valeurs pérennes, des compétences réelles et des connaissances approfondies des domaines concernés en Santé Publique.

Or que ce soit l'unité de recherche désirant valoriser ses recherches ou la firme industrielle souhaitant diversifier la gamme de ses produits, la quête d'expertises complémentaires reste un objectif majeur, garant de l'efficacité de leurs actions novatrices.



Dans ce contexte, **Bio-Act Innovative Research Application propose de mettre à disposition des équipes, ses compétences technologiques et managériales, ainsi que son réseau d'experts**, capables de répondre à l'essentiel des besoins.

Bio-Act Innovative Research Application est un cabinet d'intelligence stratégique en Bio-Ingénierie spécialisé dans le domaine de la recherche biomédicale et clinique, orienté médecine régénératrice (thérapie cellulaire, transplantation ...).

Agréé au Crédit Impôt Recherche, Bio-Act propose une approche spécifique, nous permettant de coordonner et/ou de gérer des projets pluridisciplinaires complexes. Notre démarche s'applique d'une part à l'ingénierie de dossier dans le cadre de demande de financement public ou privé, l'évaluation de la chaîne et la capture de valeur, l'audit de dossiers médicotecniques, les études de marché et/ou de pharmaco-économie, la faisabilité industrielle, et d'autre part l'accompagnement stratégique et opérationnel des équipes de direction (création et compréhension des étapes clés du développement d'une start-up, recrutement, recherche de partenaires, business développement, négociations entre partenaires et/ou instances publiques, structuration et animation de consortia).

Bio-Act accorde une importance particulière à l'éthique professionnelle : rigueur, pragmatisme et transparence étant les maîtres-mots de chacune de nos interventions.

En résumé, Bio-Act est une plateforme systémique de médiation, garante des relations pluridisciplinaires dynamiques et efficaces entre partenaires, impliqués dans la réalisation de projets prometteurs.

L'équipe Bio-Act

5- Axes futurs de l'ablation percutanée des tumeurs hépatiques

Le statut « curatif » de la radiofréquence pour les petits CHC de moins de 2 cm de diamètre est désormais retenu dans les principales recommandations internationales. Repousser l'efficacité des méthodes d'ablation percutanée au-delà de la limite « fatidique » de 2 cm (voire 3 cm) de diamètre tumoral constitue l'un des principaux objectifs des développements technologiques en cours. Dans ce domaine, les publications cliniques de ces dernières années, consacrées essentiellement aux combinaisons de la chimioembolisation artérielle à la radiofréquence et, plus récemment, aux micro-ondes, donnent une vision pour le moins tronquée du devenir des techniques d'ablation percutanée dans le foie.

En réalité, les avancées les plus prometteuses dans le domaine de l'ablation percutanée sont réalisées selon trois grands axes : 1/ l'imagerie guidant les ponctions, monitorant les effets tissulaires des énergies délivrées, et évaluant les résultats à court et à long terme, 2/ la modélisation et la simulation des procédures, en prenant en compte les conditions réelles de l'ablation afin d'optimiser les paramètres les plus à même d'atteindre les objectifs thérapeutiques fixés, 3/ enfin les technologies d'ablation elles mêmes. Concernant ce dernier axe, il est intéressant de remarquer que les différences entre les techniques d'ablation tiennent moins à la nature de l'énergie utilisée (radio-fréquence, micro-ondes, laser, cryoablation, ultrasons focalisés) qu'à la façon de la déposer au niveau du tissu tumoral. La séparation de ces méthodes en deux grands groupes selon que la décroissance du dépôt d'énergie est centrifuge (radiofréquence monopolaire, micro-ondes, laser, cryothérapie) ou centripète, qui est l'apanage exclusif des technologies multibipolaires (radiofréquence multibipolaire et électroporation irréversible) fait sens ; si les premières ont le mérite de la simplicité, seules les secondes permettent d'envisager la planification de procédures d'ablation « réglées » (en terme de marge, voire de territoire) à l'instar de ce qui se fait depuis bien longtemps en chirurgie de résection. Ajoutons pour finir que l'électroporation irréversible est en outre la seule méthode non thermique. Elle apparaît à ce titre comme un recours très prometteur chez des patients présentant une tumeur juxta hilaire, situation pour laquelle les techniques thermiques sont totalement contre-indiquées.

Olivier Séror

6- Classification moléculaire des adénomes hépatocellulaires: quel impact en pratique clinique ?

L'adénome hépatocellulaire est une tumeur hépatocellulaire bénigne monoclonale rare développée chez la femme jeune prenant une contraception par oestroprogestatif. Les principales complications sont l'hémorragie et la transformation maligne. Récemment, la biologie moléculaire a permis de démembrer les adénomes hépatocellulaires en sous-groupes étroitement associés à des caractéristiques cliniques, radiologiques et anatomopathologiques : le premier groupe est composé d'adénomes ayant des mutations inactivatrices du gène HNF1A. Ces adénomes sont caractérisés par une stéatose au niveau histologique et une perte d'expression immunohistochimique de la LFABP par les cellules tumorales.

En IRM, ces adénomes sont caractérisés par une diminution brutale du signal T1 acquis en opposition de phase du fait du caractère graisseux de ces tumeurs. Les patients ayant une mutation germinale d'HNF1A ont un risque de développer une adénomatose hépatique (parfois sous des formes familiales) et un diabète de type MODY3.

Le deuxième groupe est composé des adénomes inflammatoires caractérisés par une activation des voies de l'inflammation au niveau moléculaire. Ce sous-type tumoral est associé à l'obésité et à la consommation excessive d'alcool. Une fièvre et/ou un syndrome inflammatoire biologique sont parfois associés. Au niveau histologique, ces adénomes sont caractérisés par des infiltrats inflammatoires, des dilatations sinusoidales et des vaisseaux à parois dystrophiques. L'expression tumorale par immunohistochimie des protéines de l'inflammation CRP et SAA apporte une aide diagnostic. A l'IRM, les adénomes inflammatoires sont caractérisés par un hypersignal T2 et, après injection de gadolinium, par une prise de contraste en T1 au temps artériel persistante au temps portal et tardif. Le troisième groupe est constitué d'adénomes ayant des mutations activatrices de l'exon 3 de la β -caténine. Il existe une surreprésentation des hommes dans ce sous-type. De plus, les adénomes mutés β -caténine ont un risque plus élevé de transformation maligne (en association avec des mutations du promoteur de TERT codant pour la telomerase reverse transcriptase). Au niveau histologique, ces adénomes sont caractérisés par la présence d'atypies nucléaires et de formations pseudoglandulaires. La recherche de mutations de la β -caténine ou l'utilisation de marqueurs immunohistochimiques de l'activation de la voie Wnt/B-caténine (surexpression tumorale de la glutamine synthase et translocation nucléaire tumorale de la β -caténine) permettent de poser le diagnostic. Il n'existe pas de caractéristiques typiques à l'imagerie de ce type de tumeurs. Il faut noter qu'il existe des adénomes inflammatoires avec des mutations activatrices β -caténine.

Enfin, le dernier groupe est dit « non classé » et réunit les adénomes sans caractéristiques communes.

Cette classification a apporté une aide importante dans l'établissement du diagnostic et l'évaluation du risque de complications et constitue un paradigme de médecine personnalisée dans le domaine des tumeurs hépatiques.

Jean-Charles Nault

7- Vers un traitement optimisé de la cirrhose biliaire primitive ? Oui, mais chez quels patients ?

La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une maladie chronique du foie caractérisée par une inflammation et une destruction des petits canaux biliaires intra-hépatiques et la présence d'anticorps anti-mitochondries. Son évolution est marquée par une longue phase de cholestase anictérique asymptomatique liée à l'inflammation portale, puis par une phase de destruction progressive des canaux biliaires associée à une fibrose hépatique extensive et à l'apparition d'une fatigue et d'un prurit, enfin par une phase ultime marquée par le développement d'une cirrhose, d'un ictère et d'une hypertension portale. La transplantation hépatique est le seul traitement efficace à ce stade. Aux stades plus précoces, l'acide ursodésoxycholique (AUDC) est le seul médicament approuvé de manière spécifique. Son administration au long cours (13-15 mg/kg/j) diminue les signes de cholestase, freine la progression histologique et augmente les taux de survie sans transplantation. La survie à long terme des patients traités par AUDC reste cependant inférieure à celle de la population générale, soulignant l'importance d'identifier les patients à risque. Cette nécessité est d'autant plus actuelle que se précisent de nouvelles voies thérapeutiques liées au développement de molécules anti-cholestatiques et anti-inflammatoire prometteuses (agonistes des récepteurs FXR, TGR5, PXR et PPAR) qu'il va falloir tester dans des populations ciblées. Il convient tout d'abord d'identifier les patients qui présentent l'association de signes de CBP et d'hépatite auto-immune, car ce syndrome de chevauchement justifie la prescription de corticoïdes, voire d'immunosuppresseurs. En dehors de cette situation, les critères qui permettent d'identifier les patients à risque sont une bilirubinémie élevée (à l'exclusion d'un syndrome de Gilbert), un stade histologique avancé (stade III-IV), une valeur élevée de l'élastométrie ($\geq 9,6$ kPa) et une réponse biochimique partielle à l'AUDC. Plusieurs définitions de la réponse biochimique partielle ont été proposées (critères de Barcelone, Paris, Rotterdam, Toronto). Celle dont la valeur pronostique a été le plus reproduite est la définition de Paris (critères de Paris I), qui considère à risque les patients sous AUDC ayant de manière persistante une bilirubine > 17 μ moles/l, ou des PAL > 3 xN (limite supérieure de la normale), ou des ASAT > 2 xN. Cela représente environ 30% à 40% des patients adressés pour prise en charge dans un centre de référence comme celui de l'hôpital Saint-Antoine. Il existe une définition adaptée aux stades précoces de la maladie (critères de Paris II) : bilirubine totale > 17 μ moles/l, ou PAL $> 1,5$ xN, ou ASAT $> 1,5$ xN. Ces patients doivent être orientés vers un centre de référence pour que soit discuté un traitement de 2^{ème} ligne, si possible dans le cadre d'un protocole. Les options thérapeutiques les plus étudiées actuellement sont: 1) le budésonide (double agoniste des récepteurs des glucocorticoïdes GR et des xénobiotiques PXR); 2) l'acide obéticholique (agoniste du récepteur nucléaire des acides biliaires FXR); 3) le bézafibrate (double agoniste des récepteurs nucléaires PPAR et PXR) ou le fénofibrate.


L'acide nor-ursodésoxycholique est également une molécule intéressante, mais son développement n'a pas encore atteint le seuil des essais de phase 2. Le budésoude, prescrit en association à l'AUDC chez des patients non cirrhotiques (6 à 9 mg/j), a montré des effets bénéfiques biologiques et histologiques dans 2 essais contrôlés randomisés. Son bénéfice à long terme reste hypothétique et fait actuellement l'objet d'évaluation (étude BUC-56/PBC). En l'absence de protocole, sa prescription semble légitime en cas de lésions nécrotico-inflammatoires persistantes à la biopsie (hépatite d'interface, inflammation lobulaire, ou lésions cholangitiques florides) en l'absence de cirrhose. L'acide obéticholique a montré des effets bénéfiques biologiques au cours d'essais contrôlés de phase 2, soit seul, soit en association à l'AUDC. Un essai de phase 3 doit débiter prochainement (étude INT747-302). Le développement de doubles agonistes des récepteurs des acides biliaires (FXR et TGR5) est une voie thérapeutique prometteuse. Enfin, les fibrates ont montrés des effets bénéfiques biochimiques dans des études pilotes de petite taille, soit seuls, soit en association à l'AUDC. Un essai contrôlé randomisé multicentrique est en cours (étude BEZURSO). En l'absence de protocole, cette option peut être envisagée si les lésions histologiques inflammatoires ne sont pas sévères. En conclusion, si l'AUDC reste le socle du traitement de la CBP, une prise en charge thérapeutique optimisée est aujourd'hui envisageable chez des patients parfaitement sélectionnés sur la base de leur réponse biochimique à l'AUDC, de l'élastométrie et de l'histologie hépatique. Cette stratégie thérapeutique sélective devrait permettre d'améliorer le pronostic global de la maladie.

Christophe Coprechot

8- SAVE THE DATE le mercredi 04 février 2015: Séminaire du DHU HEPATINOV

Séminaires






du mercredi


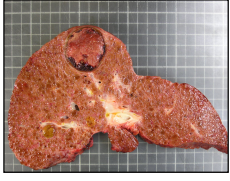
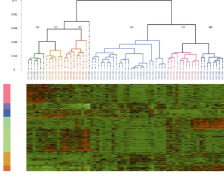






Innovations dans le carcinome hépato-cellulaire

Mercredi 4 février 2015: 14h00-17h30

Organisateurs: Daniel Cherqui (CHB, Hepatinov) et Dominique Franco (Hepatinov)

Amphithéâtre Barret, Centre Hépato-Biliaire, Hôpital Paul-Brousse

Nous VOUS souhaitons
d'excellentes fêtes de fin d'année



Bien amicalement, l' équipe HEPATINOV

hepatinov@gmail.com

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