



HEPATINOV Newsletter

Newsletter n°22 – février 2015

1- L'unité de médecine translationnelle en hépatologie: un outil indispensable pour prévenir les conflits d'interactions médicamenteuses

Dans cette newsletter, Anne Marie Taburet souligne l'importance et la difficulté de gérer certaines interactions médicamenteuses qui constituent une difficulté de première ordre dans la prescription des nouveaux antiviraux très efficaces contre l'hépatite C.

Nul doute, que pour prévenir d'éventuelles complications secondaires à des interactions inattendues, des essais de pharmacocinétique doivent être promus dans ce type d'indication.

Dans cet objectif, l'unité de médecine translationnelle en hépatologie doit être au devant de la scène.

Jean-Charles Duclos-Vallée

2- Séminaire « Tissue Engineering and Bioprinting: Research to commercialization ». Boston 09-10 février 2015

Cette manifestation annuelle réunit les principaux acteurs académiques et industriels de cette nouvelle discipline pendant 48h autour d'une quarantaine de conférences. L'ensemble était d'une très grande richesse et illustre les dernières tendances de la construction de tissus et d'organes. Première constatation, le bioprinting d'organes complexes comme le foie, le poumon ou le rein sous leur aspect habituel n'est peut-être pas pour demain et n'est peut-être plus déjà la priorité. Le bioprinting pourrait plutôt être réservé à la construction de formes plus simples comme l'impression sur des feuillets ou l'assemblage de sphéroïdes élémentaires fixés sur différents types de scaffolds qui peuvent ensuite être assemblés. Les organes que nous implanterons dans le futur n'auront peut-être plus rien à voir avec leur aspect naturel. En effet, la création de ces tissus reconstruits doit être dictée par leur fonction et non leur forme. Quelque soit le procédé de bioprinting (jet d'encre, extrusion ou laser) utilisé tous les participants ont insisté sur la nécessité d'une maturation après assemblage, soit dans un bioréacteur dont les caractéristiques sont adaptées au tissu ou à l'organe considéré soit même in vivo. Les procédés de bioprinting sont encore très divers. Une solution intéressante et innovante est représentée par la technologie de l'entreprise française Poietis utilisant un faisceau laser. Deuxièmement, tout ce qui concerne la toxicologie ou la thérapeutique prédictive pourrait bien être réalisé sur des organ-on-chips de plus en plus élaborés. Plusieurs types d'organ-on-chips ont été présentés avec des interfaces air/sang par exemple. Il est intéressant de voir que la production en grand nombre de ces microchips a intéressé une compagnie comme Sony qui a reconverti dans cette activité le manque gagner découlant de la diminution très importante de la fabrication des CD/DVD, avec des procédés d'industrialisation en définitive très proches. Troisièmement, beaucoup de travail reste à faire pour mieux définir les matrices et les scaffolds.

Il reste un important travail dans ce domaine des biomatériaux. Quatrièmement, des travaux de plus en plus nombreux sont faits pour fabriquer des scaffolds de vasculatures par différents procédés. Les uns sont des procédés physiques de traitement de matrices permettant de fabriquer, au sein d'une matrice éventuellement biodégradable des microtubes qui sont ensuite ensemencés avec des cellules endothéliales. Les autres utilisent la possibilité pour des souches endothéliales dans un milieu liquide de s'organiser spontanément en micro tubes qui vont évoluer en micro-vaisseaux.

Il est possible de brancher ces micro-vaisseaux sur des vaisseaux de taille plus importante, produits par exemple par bioprinting afin de pouvoir les perfuser au sein d'un bioréacteur. La nécessité d'améliorer les bioréacteurs et de les customiser sur une fonction a été soulignée. Cinquièmement, le développement de modélisation in silico a été souligné à tous les niveaux. Cette modélisation devrait en particulier permettre des économies temporelles et financières à tous les niveaux de cette recherche. Sixièmement, actuellement, on ne parle pas encore d'industrialisation de produits thérapeutiques - médicaments de thérapie innovante pour reprendre la terminologie industrielle- et il n'y a pas vraiment de business plans construits sur la commercialisation de ces produits thérapeutiques, même si des hypothèses de masses financières très importantes circulent. Le principal intérêt des industriels se porte plutôt sur les produits intermédiaires comme les bioréacteurs, les chambres micro fluidiques, les matrices ou les bio-printers. Des bio-printers assez élaborés et faisant appel à des technologies très innovantes sont actuellement sur le marché pour 5000\$. Il est intéressant de constater que les principaux brevets sur les machines comme les bio-printers ont été pris de façon détaillée très tôt par un petit nombre d'établissements académiques ou d'industriels parmi lesquels l'université Wake Forest en Caroline du Nord, l'université du Missouri et la compagnie Organovo avec une protection courant jusqu'aux années 2025-2030. Ceci constitue un handicap pour les autres acteurs et oblige à concevoir de l'innovation de rupture plutôt qu'incrémentale.

Parmi les 150 participants il y avaient 7 français dont 6 gravitent autour de CellSpace. La majorité des conférenciers étaient américains avec néanmoins quelques représentants de l'Europe et de l'Asie. Même si en bioprinting la technique originale d'impression laser de la société Poietis lui donne un avantage compétitif certain, la France a pris du retard dans les autres compartiments de l'ingénierie tissulaire. Cependant, beaucoup d'évolutions sont très ouvertes et il est encore possible de se mêler à la cour des grands en proposant des innovations de rupture. Il est essentiel que la France ait une place de choix dans un domaine qui va devenir très important au plan de la recherche, de la clinique et industriel. C'est l'esprit qui préside au développement de CellSpace et à la soumission d'un projet de RHU sur la bio construction.

Elisa Budyn, Dominique Franco, Fabien Guillemot, Guilhem Tourniaire

3- Bioprinting

BIOMODEX, "*Biomedical Modeling Expertise*", est une startup innovante dans le domaine de la santé basée dans l'incubateur de Centrale Paris.

Nous transformons des données patient provenant de scanners ou d'IRM afin de reproduire l'anatomie fidèlement, en modèles trois dimensions, grâce à différentes technologies d'impression 3D.

Notre métier : Répondre à des besoins chirurgicaux en transformant des données patient brutes en objets imprimés en 3D. Nos maquettes permettent une expérience de simulation chirurgicale inédite pour la formation initiale et continue de chirurgie et pour la visualisation, la planification et la simulation préopératoire patient-spécifique.

Les méthodes de fabrication employées mêlent plusieurs matériaux en une seule pièce. Nous reproduisons ainsi très fidèlement toutes les caractéristiques du corps humain :

- duretés, contrastes et transparences des tissus osseux ;
- densité, souplesse et élasticité des tissus mous ;
- finesse des nerfs ou vaisseaux.

D'autre part, les gestes chirurgicaux courants peuvent être pratiqués :

- incision et décollement des tissus ;
- fraisage des os ;
- contrôle radio (matériaux radio-opaques).

Enfin nos algorithmes exclusifs du traitement des données brutes jusqu'à l'impression 3D garantissent la meilleure fiabilité anatomique.

BIOMODEX est ouvert à toute opportunité de développement de produit.

Thomas Marchand

4- Etude MODHEP1: Modulation pneumatique réversible du diamètre de la veine porte après hépatectomie majeure sur foie non cirrhotique chez l'homme. Etude de phase I / II

L'insuffisance hépatique est la principale cause de mort après hépatectomie, en particulier après hépatectomie majeure qui laisse en place un volume de foie inférieur à 0,5% du poids corporel. Dans cette situation, le volume de foie fonctionnel restant est insuffisant pour supporter des contraintes hémodynamiques locales liées à l'hépatectomie tout en conservant une capacité de régénération et une fonction hépatique. Afin de diminuer ce risque d'insuffisance hépatique, une embolisation portale de la zone de foie à retirer est parfois nécessaire 15 jours à 1 mois avant l'hépatectomie afin de faire grossir le futur foie restant (<http://fr.slideshare.net/ericvibert/portal-vein-embolization-and-colorectal-liver-met>). Malgré ces précautions, le risque d'insuffisance hépatique après hépatectomie majeure sur foie non cirrhotique reste de 5% à 7%. Nous avons montré qu'une pression portale peropératoire supérieure à 20 mm Hg après hépatectomie majeure sur foie non cirrhotique chez l'homme est un élément prédictif majeur de l'insuffisance hépatique et de mortalité post-opératoire (Allard et al. Ann Surg 2013). Cette brutale augmentation de pression est le témoin de l'inadéquation entre le flux sanguin qui entre dans le foie et celui qui en sort.

Afin de prévenir ce « barotraumatisme » hépatique qui est l'origine de lésions tissulaires responsables, au moins en partie, de l'insuffisance hépatique, nous avons développé un anneau en silicone (Anneau MID-AVR™) se disposant autour de la veine porte et dont le diamètre interne est très finement modulable via un remplissage liquidien. Cet anneau est le fruit d'une collaboration depuis 2011 entre le Dr Eric Vibert et une société française, MID, spécialiste des dispositifs médicaux implantables en silicone.



L'anneau MID-AVR™ a pour objectif de conserver un gradient de pression porto-cave intra-hépatique inférieur à 10 mm Hg dans les 48 premières heures après hépatectomie avant d'être retirée par voie externe sans réintervention. Une étude chez le gros animal a démontré l'efficacité de l'anneau sur l'amélioration de la fonction hépatique lors de la première semaine après hépatectomie majeure et l'efficacité de son système d'extraction par voie externe au 3^{ème} jour post-opératoire. L'objectif de cette étude de faisabilité (phase I/II) sur une série de 3 malades (Phase A) puis 6 malades (Phase B) est d'évaluer l'utilisation d'un anneau MID-AVR™ chez l'homme. La phase A est la mise en place d'un anneau MID-AVR™ avant et pendant hépatectomie majeure sur foie non cirrhotique chez 4 malades avec un retrait de l'anneau 30 minutes après l'hépatectomie. Si les résultats de la phase A sont concluants, la phase B sera la mise en place d'un anneau MID-AVR™ avant et pendant l'hépatectomie majeure sur foie non cirrhotique chez 8 malades avec un retrait de l'anneau par voie percutanée au 3^{ème} jour post-opératoire.

Si cette étude de phase I/II est concluante, l'anneau MID-AVR™ pourra potentiellement être utilisé comme alternative à l'embolisation portale pour diminuer le risque d'insuffisance hépatique post-opératoire et pour diminuer le risque de la transplantation hépatique à donneur vivant de foie gauche pour le receveur.

Concomitamment à cette phase I/II qui a pour but de démontrer l'innocuité de ce dispositif médical implantable, les résultats des travaux du consortium iFLOW (<http://fr.slideshare.net/ericvibert/modelisation-of>) permettront d'optimiser la modulation du flux portal.

5- La gestion des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique

Induction ou inhibition enzymatique, sont pour beaucoup d'entre nous des mots barbares. Certes l'interaction rifampicine ou phénobarbital avec les contraceptifs oraux ou les AVK de tous les bons manuels de pharmacologie est connu de tous, mais avec probablement l'idée qu'avec l'arrivée des traitements modernes et innovants ces interactions pourraient être reléguées dans les livres d'histoire...Mais la tuberculose n'a pas disparu et la rifampicine fait toujours partie d'une des 2 molécules de son traitement de fond...Et les antirétroviraux (ARV) sont arrivés avec les inhibiteurs de la protéase du VIH qui ont révolutionné la prise en charge du VIH en utilisant un inhibiteur enzymatique très puissant, le ritonavir pour en augmenter le niveau d'exposition et donc l'efficacité, c'est le fameux « booster ». Mais l'introduction d'un inhibiteur enzymatique puissant dans l'arsenal thérapeutique d'une maladie chronique qu'il faut à ce jour traiter à vie va avoir des conséquences sur de nombreux médicaments associés et ce d'autant plus que leur marge thérapeutique est étroite. Et sont arrivés les antiviraux directement actifs (AAD ou DAA des anglo-saxons) sur le VHC de 1ère génération, le telaprevir et le boceprevir pour lesquels la liste des interactions est également longue ! Certes les industriels ont l'obligation de réaliser des études d'interaction qui vont alimenter le paragraphe « interactions médicamenteuses » du Résumé des Caractéristiques du Produit de leur médicament. Ces études pour des raisons évidentes de faisabilité et de coût sont réalisées chez des volontaires sains et lorsque le niveau d'interaction entre deux molécules (diminution ou augmentation des concentrations) est trop important, le verdict tombe « association déconseillée », voire « contre-indication », plus rarement, une adaptation de posologie est conseillée, trop peu fréquemment évaluée chez les patients dans l'indication revendiquée. Il est des classes thérapeutiques où les alternatives existent et il sera alors sans doute possible de changer un médicament éliminé par une voie enzymatique induite ou inhibée par un médicament dont les voies métaboliques seront moins touchées ou éliminé par voie urinaire pour éviter les conséquences délétères d'un sous dosage (diminution de l'efficacité) ou d'un surdosage (augmentation du risque de survenue d'effet indésirable). C'est toute la place du pharmacien ou du pharmacologue d'analyser les données de la littérature scientifique pour donner des conseils aux prescripteurs et participer à l'optimisation du traitement. Il y a cependant des situations où les alternatives thérapeutiques sont rares. L'aide du spécialiste du médicament pourra la aussi être précieuse. Toutes les équipes qui prennent en charge les malades transplantés ont appris à gérer les posologies des immunosuppresseurs inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, ciclosporine) ou de la mTor (sirolimus, everolimus) au vu des concentrations sanguines. Le suivi de ces concentrations est également un outil précieux pour gérer les interactions de ces molécules avec certains ARV et nouveaux AAD ce qui a permis d'améliorer la prise en charge des malades transplantés et infectés par le VIH ou coinfectés par le VIH et le VHC. Ainsi, chez les patients vivant avec le VIH et transplantés, l'association d'un inhibiteur de la protéase du VIH1 associé au ritonavir avec du tacrolimus ou de la ciclosporine a pu être gérée grâce à une diminution de posologie d'un facteur pouvant aller, en particulier pour le tacrolimus, jusqu'à 15 voire 20 (0,5 mg tous les 15-20 jours chez certains patients !). La même démarche a permis de gérer les interactions entre tacrolimus ou ciclosporine et le telaprevir ou boceprevir. L'arrivée de nouveaux ARV, comme certains inhibiteurs de l'intégrase du VIH (raltegravir et probablement le dolutegravir) ou d'AAD de deuxième génération tel que le sofosbuvir, avec un profil pharmacocinétique plus favorable, permet d'éviter les interactions avec les immunosuppresseurs et facilite la prise en charge des patients en particulier en post-transplantation immédiate. Cependant le choix de ces traitements ne peut se faire qu'avec des équipes spécialisées, idéalement en Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), pour personnaliser le traitement en prenant en compte tous les aspects clinique, virologique et pharmacologique.

Anne-Marie Taburet

Séminaires

du mercredi

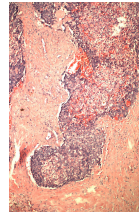


Tumeur du foie de l'enfant vers de nouveaux concepts thérapeutiques

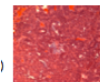
Mercredi 18 mars 2015 : 14h00-17h30

Organisé par

Marie-Annick Buendia (Inserm U1193, Hepatinov) et Sophie Branchereau (CHU Bicêtre, Hepatinov)



PDX



Amphithéâtre Barret, Centre Hépato-Biliaire, 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