



HEPATINOV Newsletter

Newsletter n°4- juin 2013

1- Les deux moments forts de juin

- L'édition 2013 d'APinnov a été l'occasion d'une rencontre très riche entre les porteurs de DHU et les industriels et une discussion approfondie sur des projets innovants. Hépatinov était bien sur présent et a ainsi pu donner une visibilité des ses projets de partenariat avec différents industriels et ses nouvelles ouvertures avec Paris-Saclay. Ces partenariats seront d'autant plus solides et productifs que notre biobanque sera efficiente !

- La journée nationale de lutte contre les hépatites virales. Rappelons que 500 000 français sont concernés par ce problème de santé publique et que la moitié seulement a connaissance de son statut. Les plans de santé publique se succèdent, mais il reste beaucoup de travail à faire en terme de dépistage et de prise en charge plus globale du patient. Là encore, Hépatinov et son réseau de cliniciens, hépatologues pédiatres et adultes, infectiologues, addictologues, ... se positionnera sur un prochain plan de lutte et le mettra en application à l'échelle de son rayonnement de patients.

Jean-Charles Duclos-Vallée

2- APinnov 2013

APinnov est un lieu de rencontres d'affaires annuel organisé par l'Office du Transfert de Technologie et des Partenariats Industriels (OTTPI) de l'APHP. La 10ème édition de cette journée avait lieu le 13 juin dernier à la Chambre de Commerce et d'Industrie de la région Paris-Ile-de-France. Cette année, une table ronde réunissait de nombreuses personnalités autour du défi des grands hôpitaux universitaires pour l'objectif 2020 ainsi qu'une présentation de modèles de valorisation de projets issus du soin en France et à l'étranger. Chaque année, des trophées viennent récompenser un interne innovant, un brevet prometteur et une Start-Up de l'espoir. Il y avait 600 inscrits et la présence de madame Fleur Pellerin, ministre chargée des Petites et Moyennes Entreprises, de l'Innovation et de l'Economie numérique a donné une signification particulière à cet évènement. Une partie de l'après-midi a été consacrée à la présentation des 16 DHU de l'APHP, sous la présidence de Jean-François Dhainaut président du Girci et de François Chevillard délégué général de Medicen. Cette présentation s'est faite devant un amphithéâtre comble, témoignant de l'intérêt des académiques et des industriels pour ces nouvelles structures. Les DHU se mettent en place. Les projets sont variés et la façon d'appréhender l'innovation très différente d'un DHU à l'autre. Certains DHU sont nettement en avance sur la valorisation (prise de brevets, création de start-up) car ils étaient déjà très engagés dans cette voie avant leur labellisation. La présentation d'Hépatinov a fait l'objet d'un grand nombre de commentaires et de questions. L'ouverture vers Paris-Saclay et le projet Formation ont été particulièrement appréciés. Quelques points de rapprochement sont intéressants et particulièrement l'appréciation et l'évaluation de la fibrose par des procédés non invasifs au niveau du rein comme du poumon et du foie. APinnov est l'occasion de rencontres de type speed dating entre académiques et industriels. Il faut y être présent l'année prochaine. Des rencontres du même type auront lieu à la prochaine Convention de Medicen en décembre ; c'est une bonne incitation à rencontrer des industriels. Félicitations à Florence Ghrenassia et à toute l'équipe de l'OTTPI pour l'organisation de cette journée.

Dominique Franco

3- Les biobanques au cœur de la recherche translationnelle

Réseau National des CRB-Foie

Les Centres de ressources biologiques, biobanques et tumorothèques regroupent des collections organisées d'échantillons biologiques d'origine humaine, microbienne, végétale ou animale. Ces centres assurent quatre fonctions principales : recueillir les échantillons et leurs annotations, les conserver, les transformer et les distribuer aux chercheurs. Au cours des 15 dernières années, la France a mis en place un dispositif unique, reconnu récemment par les Investissements d'Avenir (Infrastructure « BIOBANQUES ») et les actions de l'INCa en faveur des tumorothèques (programme « Bases de Données Clinico-biologiques »), ainsi qu'au niveau européen (feuille de route ESFRI : Infrastructure BBMRI). Les Biobanques sont cependant encore trop peu organisées en réseau, ne mutualisent pas suffisamment leurs compétences et n'ont pas de bases de données inter-opérationnelles. Cette absence de coordination conduit à un manque de visibilité, et donc de valorisation académique et industrielle des collections biologiques.

Le Réseau National des CRB-Foie a été créé en 2002. Ce groupe multidisciplinaire réunit l'ensemble des chercheurs et des cliniciens impliqués à des titres divers dans l'étude et la prise en charge des tumeurs du foie, dans 9 centres hospitalo-universitaires (dont le CRB Paris Sud): biologistes cellulaires et moléculaires, généticiens, hépatologues, chirurgiens, anatomo-pathologistes et épidémiologistes. L'objectif principal du réseau est de constituer une collection prospective de cas incidents de tumeurs primitives du foie. L'harmonisation des règles de prélèvements et de conservation, permettant la réalisation de produits dérivés des tumeurs (ADN, ARN, protéines, métabolites) de qualité comparable, ainsi que la standardisation du recueil des données via une fiche unique de données cliniques et anatomo-pathologiques, permettent l'utilisation du matériel biologique à des fins de recherche fondamentale, translationnelle et clinique visant à améliorer la connaissance, le diagnostic et le traitement des tumeurs primitives du foie. Le réseau coordonne à la fois la logistique des prélèvements et de leur conservation, la tenue prospective de la base de données et la mise à disposition du matériel biologique. Il procède à l'analyse des demandes externes et internes au réseau, pour mettre à la disposition des investigateurs les échantillons les plus adaptés, choisis à partir de la collection nationale. Le réseau est engagé dans une démarche d'assurance-qualité et il est certifié selon la norme AFNOR NFS96-900.



Directoire : Françoise Degos, Bruno Clément et Simone Mathoulin-Pelissier

Site web: <http://reseaucrbfoie.isped.u-bordeaux2.fr/>

CRB et tumorothèque des Hôpitaux Universitaires Paris Sud:

Depuis 2004, plusieurs années avant la mise en place du GH Hôpitaux Universitaires Paris Sud, les trois directions hospitalières d'Antoine Béclère, Bicêtre et Paul Brousse ont soutenu les démarches initiées par les services d'Anatomie Pathologique et d'Hématologie Biologique des 3 hôpitaux, pour permettre la mise en place d'une biobanque unique, transversale, associant Tumorothèque et Centre de Ressources Biologiques (CRB).

L'infrastructure Tumorothèque Paris Sud a été créée grâce aux appels d'offre 2003 (DHOS) et 2006 (INCa), le CRB Paris Sud l'a été en réponse à l'appel à projet INSERM-ANR 2006. Ainsi notre GH est-il doté des deux structures préconisées en 2012 par la DRCD. La Tumorothèque, labellisée, conserve des échantillons issus de pathologies tumorales pour le soin et pouvant être secondairement mis à disposition dans le cadre de programmes de recherche. Le CRB rassemble et conserve des échantillons biologiques à seules fins de recherche, dans plusieurs thématiques dont la pathologie hépato-biliaire, et les échantillons de la Tumorothèque requalifiée pour la recherche y sont donc inclus. C'est une structure multisite en réseau dans laquelle la traçabilité des échantillons et des annotations qui leurs sont associées est assurée par un système de gestion unique. Obéissant aux contraintes réglementaires, le CRB a mis en place une démarche qualité pour sa gestion, la transformation et la cession de ses échantillons, ce qui lui a permis d'être certifié selon la norme AFNOR NF S96-900 en 2011, certification maintenue en 2012 puis 2013 lors des visites de contrôle. En 2014, la visite AFNOR statuera sur le renouvellement ou non de cette certification.

Les collections d'échantillons biologiques conservées dans le CRB Paris Sud sont constituées d'une part d'emblée dans le cadre de protocoles de recherche prospectifs avec mise en place de collectes d'échantillons dédiés, d'autre part de façon systématique à partir d'échantillons issus du soin, requalifiée secondairement pour la recherche dans les axes thématiques définis grâce à l'obtention auprès des patients par les médecins et chirurgiens cliniciens de consentements express. Cette démarche réglementaire est essentielle à la constitution d'une infrastructure efficiente afin que les chercheurs académiques et industriels puissent obtenir des échantillons en réponse à leurs demandes en toute légalité.

L'un des thèmes principaux de la biobanque Paris Sud est celui de la pathologie hépato-biliaire, tumorale, métabolique, infectieuse et auto-immune, chez l'adulte comme chez l'enfant. Les collections « foie », tout d'abord tissulaires, se sont enrichies depuis 2011 grâce au recueil d'échantillons de sérums stockés dans le service de Virologie de l'hôpital Paul Brousse. Cet élargissement des domaines d'action du CRB est un de ses objectifs avec constitution à terme de nouvelles collections répondant toujours aux mêmes contraintes réglementaires et nécessitant l'adaptation des moyens alloués à la biobanque. La mise à disposition d'échantillons hépatiques du CRB au cours des dernières années a permis la réalisation de travaux ayant abouti à publication, preuve supplémentaire de la qualité de la biobanque. Celle-ci sera pérennisée et étendue grâce à une collaboration toujours plus étroite avec les médecins cliniciens et chercheurs dans le cadre des réglementations pour un partenariat basé sur un respect et une confiance mutuels.

4- Après la journée nationale de lutte contre les hépatites virales; discussion avec Daniel DHUMEAUX, président du comité national de lutte contre les hépatites virales

-**Jean-Charles Duclos-Vallée** : quels sont les points forts et les points faibles à l'issue des trois plans nationaux de lutte contre les hépatites ?

- **Daniel Dhumeaux** : Un des points forts (et qui a sans doute contribué à la bonne place occupée aujourd'hui par la France dans la lutte contre les hépatites) a été que les professionnels et les autorités de notre pays ont très tôt pris conscience que le virus de l'hépatite C allait être un problème majeur de santé, et c'est rapidement après l'identification du virus que des actions visant la prévention, le dépistage et la prise en charge ont commencé à être menées. Malgré des moyens souvent jugés insuffisants, les efforts conjugués des professionnels de santé, des autorités de tutelle, des associations de patients et des industriels du médicament se sont ensuite régulièrement maintenus, et ont conduit à des avancées. Dans une étude indépendante réalisée par l'ELPA (European liver patients association) auprès de 30 pays européens, la France, malgré un certain nombre de faiblesses identifiées, a effectivement été classée en première position pour la prise en charge des hépatites. Le fait que nous ayons pu nous rapprocher d'un organisme de « surveillance » performant, l'InVS pour obtenir des données épidémiologiques indispensables à toute prise de décision a été un atout majeur, de même que la création de pôles de référence à l'échelon national, l'organisation de conférences de consensus, et la mise en place de programmes nationaux de lutte. La mobilisation des hépatologues au sein de l'association française pour l'étude du foie a été importante, comme le rôle joué par l'ANRS au niveau de la recherche tant fondamentale que d' « aval ». Tous ces facteurs, étroitement liés, ont incontestablement représenté des forces qu'il est impératif de préserver. Ces avancées ne doivent pas masquer nos faiblesses. Elles doivent rapidement être corrigées. Nos mauvaises performances en terme de vaccination contre l'hépatite B ont été une spécificité française. Elles se sont améliorées chez les nourrissons et cela a sans doute été favorisé par l'introduction du vaccin hexavalent. Nous sommes maintenant à près de 80% de nourrissons vaccinés, avec des hétérogénéités selon les régions qu'il faudra sans doute analyser et corriger. En revanche, il y a un énorme problème concernant la vaccination des préadolescents: pas plus de 40% d'entre eux sont vaccinés, alors qu'ils sont à cet âge dans une des périodes les plus importantes de risque. Les contacts avec les tutelles laissent penser qu'elles pourraient être favorables à des actions fortes en ce sens. L'amélioration du dépistage et de la prise en charge est également une préoccupation majeure. Elle implique des moyens renforcés. Compte tenu des progrès importants qu'ont connus les traitements, aussi bien dans l'hépatite B que l'hépatite C, l'absence de dépistage et de prise en charge peut aujourd'hui être considérée comme une perte de chance inacceptable (elle est individuelle et collective) et nos tutelles en ont conscience. Des engagements beaucoup plus forts en faveur du dépistage et de la prise en charge doivent donc être pris, sachant les difficultés inhérentes au fait que beaucoup des patients qui ne sont aujourd'hui ni dépistés, ni pris en charge sont en situation de vulnérabilité et d'approche difficile pour une entrée dans le système de soins. Une mobilisation renforcée des acteurs et structures impliqués dans la prise en charge de ces personnes vulnérables devient clairement une priorité.

- **Jean-Charles Duclos-Vallée** : Selon moi, on ne peut pas seulement « aller chercher ». La priorité n'est elle pas : « Comment aller vers ? »

- **Daniel Dhumeaux** : Il y a « mieux prendre en charge » les personnes qui accèdent à ces structures et et aussi mieux identifier les personnes qui devraient être dépistées et entrer dans le système de soins. Pour cela, il y a un étage de propositions qui pourraient venir de groupes de travail compétents se prononçant sur les meilleures stratégies de dépistage à mettre en place aujourd'hui, compte tenu des informations dont on dispose sur la prévalence des infections B et C dans certaines populations et tenant compte du risque, souvent évoqué, de stigmatisation. Avec la création des ARS, le second étage est effectivement régional pour l'application de ces stratégies, sans doute dépendantes des spécificités (et motivations) de chaque région. Le dépistage devra aussi s'organiser en tenant compte des capacités de prise en charge que les régions seront à même de mettre en place, ce qui implique des moyens, et sans doute une réflexion sur l'amélioration du parcours de soins et les implications respectives des acteurs des médecines de ville et hospitalières.

- **Jean-Charles Duclos-Vallée**: Ne pourrait-on pas définir une autre priorité: dépister l'infection, en particulier à un stade évolué de la maladie et y associer une prise en charge globale ?

- **Daniel Dhumeaux**: Il s'agit d'une réflexion importante. Le dépistage concerne aujourd'hui le virus. On en est même à évoquer l'intérêt d'une recherche couplée des virus B, C et VIH, en population générale. Aucune décision n'est bien sûr prise. Une autre voie est, comme tu l'évoques, la reconnaissance, non plus du virus, mais de ses conséquences, éventuellement favorisées par des co-morbidités. Des études sont actuellement conduites avec cet objectif, utilisant notamment le FibroScan pour l'évaluation de la fibrose. L'évaluation de la sévérité de la fibrose repose sur le fait que les traitements aujourd'hui proposés ne le sont qu'en cas de fibrose significative. Rien ne permet de dire, avec le progrès thérapeutique que nous connaissons, qu'il en sera toujours ainsi. Les deux approches ne doivent pas être opposées. Elles sont complémentaires et toutes deux évolutives. L'avenir dira de quelle manière.

- **Jean-Charles Duclos-Vallée** :Je suis complètement d'accord avec ce point de vue et peut être si on peut parler de « timing ou d'étape » qui peut se resserrer petit à petit au cours du temps, pour finalement peut être dans un futur assez proche, laisser la place au dépistage de co-facteurs, et je pense en particulier à la maladie alcoolique du foie ; celle-ci peut être la raison d'une prise en charge quasi immédiate après le dépistage viral. C'est une discussion qu'on doit anticiper sur un futur plan de lutte peut être très proche.

- **Daniel Dhumeaux:** C'est effectivement vers une prise en charge beaucoup plus globale du malade qu'il faut aller et ce sera les orientations des futures actions. La prise excessive d'alcool (qui ne baisse pas) et le syndrome métabolique (dont la prévalence s'accroît) sont une préoccupation majeure. Notre ministre s'est récemment positionnée quant à la poursuite des actions vis-à-vis des hépatites virales et a demandé que soit produit un rapport de recommandations, comme cela a été fait pour l'infection à VIH. Il est prévu dans ce rapport qu'une large place soit consacrée à ces co-morbidités et à leur prise en charge.

5- Une thérapie innovante chez les enfants atteints de « cholestase intrahépatique progressive familiale de type 2 »

Créé il y a plus de 40 ans par le Pr Daniel Alagille, le service d'hépatologie et de transplantation hépatique pédiatriques de l'hôpital Bicêtre (AP-HP) a été le premier service au monde à prendre en charge exclusivement les maladies du foie de l'enfant.

L'activité de soin du service consiste à diagnostiquer ces maladies, rares et fréquemment héréditaires, pour pouvoir ensuite les traiter. La transplantation du foie est souvent le traitement de référence de ces maladies mortelles, pour la plupart d'entre elles. Depuis le début de l'activité de transplantation hépatique pédiatrique initiée en 1986, plus de 1000 transplantations hépatiques y ont été réalisées et environ 90% des enfants survivent grâce à celle-ci. L'activité de recherche du service a été de comprendre les mécanismes de ces maladies du foie, en identifiant les gènes en cause et en étudiant leur fonction. Ces travaux de recherche ont pour objectif idéal de proposer un traitement médical adapté, alternative possible à la transplantation hépatique.

Un travail récent mené par Emmanuel Gonzales porte sur l'étude du transporteur hépatocytaire des sels biliaires, BSEP, une protéine mutée chez les patients atteints de cholestase intrahépatique progressive familiale de type 2 (PFIC2). La PFIC2 est une maladie héréditaire, sévère dès les premiers mois de vie et souvent mortelle pendant l'enfance. Initialement, elle était dénommée maladie ou syndrome de Byler. Dans cette maladie, les sels biliaires qui ne peuvent pas être transportés du foie vers la bile par la protéine BSEP, engorgent le foie et le détruisent progressivement. L'expérience menée par E. Gonzales au sein de l'équipe d'Emmanuel Jacquemin (unité de recherche INSERM 757), a consisté à reproduire *in vitro* dans une lignée cellulaire (similaire aux cellules hépatiques) les anomalies génétiques identifiées chez les patients (mutation de type faux sens) et à étudier la localisation et le fonctionnement de BSEP muté. Il est apparu que la protéine mutée anormale ne se situait pas au bon endroit de la cellule hépatique et ne pouvait donc pas exercer ses fonctions. Les travaux ont montré que l'utilisation de drogues chaperonnes permettait dans une proportion importante des cas de relocaliser les protéines mutées au bon endroit de la cellule hépatique, leur permettant ainsi d'exercer leur rôle, au moins en partie. Une de ces drogues, le 4-phénylbutyrate, bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, a pu être proposée puis administrée aux patients pour lesquels un effet positif avait été observé *in vitro*. Il s'agit d'une expérience de médecine personnalisée qui ouvre de nombreuses perspectives de recherche et d'applications.

Emmanuel Jacquemin

6- Rappel: Venez nombreux à ce premier séminaire le 26 juin prochain organisé par Anne Weber et Laurent Combettes. Merci de vous inscrire auprès de : laurence.desperies-baille@pbr.aphp.fr

Les cellules hépatiques dans tous leurs états

26 juin 2013
13h30-18h
Salle Pierre Barret



Organisateurs:

Anne Weber U 972, Hôpital Paul-Brousse

Laurent Combettes, UMR-S 757, Orsay



Bien amicalement, l'équipe HEPATINOV

hepatinov@gmail.com

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