



## 1. Introduction

Quatre mois depuis la création d'Hépatinov et déjà quelques résultats concrets.

L'unité translationnelle d'hépatologie était au coeur du projet du DHU. Elle vient de naître officiellement et d'organiser le 15 mai une première réunion où ont été présentés les projets d'Hépatinov ayant une forte valence translationnelle et les spécificités des dix PME qui l'ont rejointe. De belles collaborations voient le jour.

Un réseau structuré avec l'université se met en place, en particulier sur les nouvelles technologies et le mastère T2I. Les mathématiciens, les physiciens, les imageurs, des équipes de l'ENS Cachan, de Polytechnique, de Paris-Tech et du CEA voient dans les sciences médicales des débouchés concrets à leurs travaux et sont prêts à s'associer à nos programmes et nos formations. Beaucoup d'enthousiasme à canaliser.

Hépatinov a déposé un projet au premier appel d'offre du Programme de Recherche Translationnelle en Santé (PRTS) piloté à la fois par l'ANR et la DGOS sur la maladie de Wilson et les cellules iPS. Ce projet a été labellisé par le pôle de compétitivité Medicen.

Bref, beaucoup de frémissements innovants et très encourageants.

Maintenons le cap sur l'innovation.

**Jean-Charles Duclos-Vallée**

## 2. Le congrès de l'EASL à Amsterdam du 24 au 27 avril 2013

Le Congrès de l'EASL (European Association for the Study of the Liver) est devenu le premier congrès d'hépatologie avec cette année plus de 9 600 inscrits. Ce congrès très interactif a été largement dominé par les résultats des antiviraux directs efficaces contre l'hépatite C. La post-graduate course était consacrée à la transplantation hépatique avec deux exposés de deux membres d'HEPATINOV (Jean-Charles DUCLOS VALLEE, Didier SAMUEL). Un basic sciences symposium était consacré à l'immunologie et le foie. Les résultats de l'étude AVIATOR avec des régimes sans Interféron associant les molécules ABT450 R, ABT267, ABT333 avec ou sans Ribavirine ont été présentés montrant des réponses virologiques soutenues (RVS) supérieures à 90 % chez des patients naïfs de tout traitement et chez des patients non répondeurs, non cirrhotiques. Les résultats des essais FISSION et FUSION associant Sofosbuvir et Ribavirine pour 12 ou 16 semaines chez des patients génotypes 2 et 3 ont montré des RVS supérieures à 80 % chez les patients non cirrhotiques, toutefois les résultats étaient plutôt décevants chez les patients cirrhotiques. Il est apparu clairement que les traitements sans Interféron avaient des durées trop courtes dans ces populations. Les échecs étant dus essentiellement à des rechutes alors que l'immense majorité des patients devient indétectable pour l'ARN C sous traitement. Deux de ces études ont été publiées le même jour dans le New England Journal of Medicine. L'étude française CUPIC chez les patients cirrhotiques traités par triple thérapie incluant le Telaprevir ou le Boceprevir a été présentée avec des RVS à S12 qui sont meilleures que ce que l'on connaissait en bithérapie mais restant encore insuffisants pour ces patients difficiles à traiter. Les essais avec le Vaniprevir (MK7009) chez les patients cirrhotiques ayant échappé à un premier traitement par Interféron - Ribavirine ont montré des taux de RVS à 40 % chez les patients répondeurs nuls et à 80 % chez les patients répondeurs-rechuteurs.

En late breaker, l'association Simeprevir Interféron Pegylé Ribavirine a été supérieure au placebo avec un taux de RVS de 80 % versus 50 % chez des patients génotypes 1 jamais traités. L'association Daclatasvir (inhibiteur de NS5) avec l'Interféron et la Ribavirine pour 12 ou 16 semaines chez des patients de génotype 2 ou 3 a montré des taux de RVS de plus de 80 % chez les patients de génotype 2 mais seulement de 70 % chez des patients de génotype 3. Les patients de génotype 3 apparaissent ainsi dans plusieurs études beaucoup plus difficiles à traiter que les patients de génotype 2. L'association Faldaprevir (inhibiteur de prothéase NS3-NS4) et l'Interféron et la Ribavirine pendant 12 ou 24 semaines donnait des taux de RVS supérieurs à 85 % chez le génotype 1.

Au total ce congrès a été très largement dominé par les résultats des nouvelles thérapies anti-hépatite C avec l'opportunité dans un futur proche d'utiliser des thérapies sans Interféron sur des durées plus courtes. Une prudence doit être émise chez les patients difficiles à traiter, cirrhotiques décompensés, transplantés hépatiques et patients co-infectés VIH-VHC, qui pour l'instant ne sont pas inclus dans ces essais.

**Didier Samuel**

### 3. East meets West: Revisiting Liver Anatomy and terminology of hepatectomies. Quand l'anatomie est aussi complexe que la génétique moléculaire

Dans cet article paru dans *Annals of Surgery* de mars, la proposition est faite d'adopter un langage commun pour la définition de l'anatomie du foie et des hépatectomies. En effet, à ce jour, plusieurs terminologies existent.

La première, adoptée de longue date en France comme en Europe, est l'anatomie du foie de Couinaud dans laquelle le foie est partagé en deux hémifoies droit et gauche par la scissure principale. Chaque hémifoie est partagé en deux secteurs et chaque secteur (sauf un) en deux segments soit sept segments auxquels est rajouté le segment 1 : petit foie indépendant, postérieur, entre la veine cave inférieure et la bifurcation portale.

En Asie, et surtout au Japon, une autre description du foie a été introduite dans les années 80 : celle de Takazaki. : le foie est partagé en trois et comprend ainsi trois segments hépatiques séparés par les deux veines hépatiques (la veine médiane peut en effet être considérée comme une branche collatérale de la veine hépatique gauche). Il y a donc trois foies (appelés segments par Takazaki et on voit déjà la confusion avec l'anatomie de Couinaud) séparés par les deux veines hépatiques : le segment droit, le segment médian et le segment gauche. C'est donc une anatomie très différente de celle de Couinaud dont l'avantage est de bien individualiser le secteur médian et de mieux définir la réalisation de l'hépatectomie médiane.

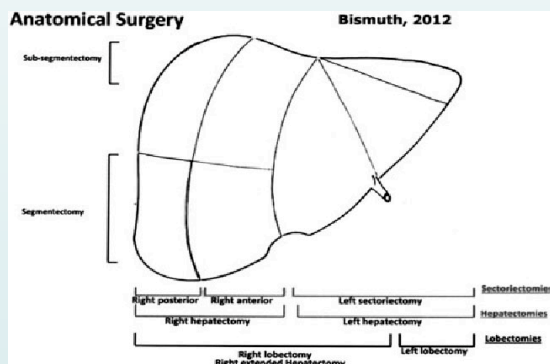
Une troisième nomenclature hépatique a été introduite en 2000 : celle de Brisbane avec les « sections ». A droite, les sections sont les secteurs de Couinaud, a gauche est réintroduite la vieille classification américaine de Goldsmith des années 50 dérivant le foie gauche en deux segments dont l'un est le lobe gauche ("left lateral segment").

On se rend compte par la simple description de ces différentes anatomies, difficiles à comprendre pour un non chirurgien hépatique, de la confusion qui règne dans les descriptions des interventions sur le foie selon les chirurgiens. Par exemple, le lobe gauche anatomique (le mieux défini par l'anatomie morphologique classique) est appelé bisegment par Couinaud, segment par Goldsmith, section par Brisbane et partie de segment par Takazaki.

L'anatomie proposée dans cet article modifie l'anatomie proposée par Couinaud en corrigeant une division artificielle dans la partie gauche du foie due à l'extériorisation de la branche portale gauche par la veine ombilicale: le foie gauche ne comprend plus trois segments mais deux segments d'un même secteur: le foie est alors constitué par trois secteurs identiques aux trois segments de Takazaki unifiant ces deux anatomies.

La terminologie des hépatectomies en découle. Les interventions seront désormais identiques pour tous à travers le monde (schéma).

Tout cela est simple. Mais il ne faut pas se faire d'illusion. Il faudra une génération pour se débarrasser des vieilles habitudes. Le DHU qui rayonne fort dans la communauté des chirurgiens hépatiques doit commencer à donner l'exemple.



#### Henri Bismuth

### 4. Medicen Paris Région lance un projet sur l'imagerie du carcinome hépato-cellulaire

Un des rôles des pôles de compétitivité est de favoriser l'émergence de projets structurants réunissant l'entreprise et les académiques. Début 2013, Medicen a lancé l'idée d'un projet multitechnologique sur l'imagerie du carcinome hépatocellulaire. Le bien-fondé d'un tel projet a été confirmé par un petit groupe d'hépatologues parisiens particulièrement impliqués dans le CHC. Les entreprises d'imagerie (au sens large du terme) de la région parisienne ont également manifesté leur intérêt pour ce projet. Les premières discussions ont permis d'identifier trois Groupes de Travail, le premier sur le diagnostic ultra-précoce, le second sur l'imagerie multimodale, diagnostique et pronostique, et le troisième sur l'imagerie interventionnelle et thérapeutique. Il est prévu de soumettre ce projet (HECAM pour Hepatocellular Carcinoma Multitechnological) à un des derniers appels d'offres encore en cours des Investissement d'Avenir, les Projets de R&D Structurants des Pôles de Compétitivité (PSPC) qui sont financés par l'Etat (l'opérateur étant OSEO). Ces projets sont richement dotés en financement direct pour les équipes académiques et en avances remboursables majoritairement pour les industriels. Une des caractéristiques de ces PSPC est la nécessité d'un leadership industriel et la demande de définir des livrables industriels à court/moyen terme (mise de produits sur le marché dans les 3 à 7 ans après le début du projet). Même si ce projet a été initié par Medicen, il pourra englober des équipes hospitalo-universitaires et des entreprises d'autres régions. Les trois groupes réunissant hospitalo-universitaires et entreprises travaillent sur les livrables du projet. La découverte de marqueurs pronostiques et ou prédictifs issus des signatures tumorales et de la protéomique, une meilleure cartographie fonctionnelle des tumeurs et du foie environnant,

la définition de nouveaux scores combinant biologie et imagerie, l'apport de la reconstruction 3D et de la réalité augmentée aux traitements interventionnels, de nouveaux dispositifs médicaux adaptés, le développement de nouvelles molécules thérapeutiques sont autant d'enjeux de ce projet qui est très important pour l'hépatologie française. Hepatinov participe largement à ces groupes de travail avec Didier Samuel, Eric Vibert et Angèle Castilla-Lièvre. Outre la construction du projet, ces groupes de travail sont l'occasion de discussions entre académiques et industriels, toujours fructueuses. A titre d'exemple, deux autres PSPC portés par Medicen ont déjà été créés lors d'appels d'offres antérieurs, IMODI, dans lequel HEPATINOV est impliqué à travers l'UMR 785, sous la direction de la compagnie ONCODESIGN dont l'objectif est de créer des modèles xénogéniques de carcinomes hépatocellulaires implantés chez le rat et CELL-4-CURE sous la direction du LFB pour la production de lots cliniques de produits de thérapie cellulaire.

**Dominique Franco**

## 5. Retrotransposons

---

L'unité mixte de recherche INSERM U785 développe des études moléculaires sur les cancers primitifs du foie avec l'objectif d'approfondir notre connaissance de la biologie de ces tumeurs et d'aboutir à l'émergence de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles cibles thérapeutiques. Grâce aux avancées dans les techniques de séquençage et d'analyse des génomes tumoraux, des progrès dans la compréhension moléculaire du carcinome hépatocellulaire (CHC) ont été récemment accomplis par les chercheurs de l'unité Inserm 674 dirigée par Jessica Zucman-Rossi (Guichard *et al.* Nature Genetics 2012) dans le cadre du programme de séquençage des génomes tumoraux menés par l'ICGC (International Cancer Genome Consortium).

Le travail réalisé par l'équipe de Jamila Faivre en collaboration avec celle de Geoff Faulkner (University of Edinburgh, UK) a concerné l'impact de certaines séquences répétées dispersées du génome dans la carcinogenèse (Shutla *et al.* Cell 2013). Ce travail a révélé un mécanisme original de carcinogenèse hépatique mettant en oeuvre la rétrotransposition endogène. Les rétrotransposons de type LINE-1 (L1) sont des éléments génétiques mobiles qui constituent ~ 20% du génome humain. Ils sont une source majeure de mutagenèse endogène chez l'homme. Bien que les activités de mobilisation L1 soient connues pour modifier en profondeur la fonction des gènes et provoquer des maladies, leur importance dans le cancer n'a été que récemment rapportée (Lee *et al.* Science 2012). La rétrotransposition L1 ciblant les cancers du foie n'ayant quant à elle jamais été étudiée, et comme il semblait plausible que l'inflammation du foie qui précède le CHC puisse via le stress cellulaire stimuler la rétrotransposition, les chercheurs du consortium européen MODHEP ont cartographié les sites d'intégration des éléments L1 dans la partie tumorale et non-tumorale de 19 CHC viro-induits par RC-seq (retrotransposon capture sequencing) et montré que la mutagenèse de type rétrotransposition L1 en dérégulant certaines voies oncogénétiques et suppresseurs de tumeurs reliées aux gènes MCC (mutated in colorectal cancer) et ST-18 (suppression of tumorigenicity 18) était un facteur étiologique important dans le CHC (Shukla *et al.* Cell 2013). Ces altérations génétiques nouvellement identifiées devront être validées sur un nombre plus important d'échantillons biologiques (foie, fluides) provenant de cohortes bien qualifiées de patients avec CHC, puis corrélées aux données clinico-biologiques.

**Jamila Faivre**

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](mailto: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



## 7. Dernières publications

- Ackermann O, **Gonzales E**, Keller M, **Guettier C**, Gissen P, **Jacquemin E**. ARC Syndrome Due to VIPAR Mutation is Another Cause of Neonatal Cholestasis with Normal Serum Gammaglutamyl Transferase Activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 May 1. In Press.
- Alliet P, Desimpelaere J, Hauser B, Janssens E, Khamis J, **Lewin M**, De Greef E, Smets F, Paquot I, Veereman G, Souverijns G; Belgian IBD working group of BeSPGHAN. MR enterography in children with Crohn disease: results from the Belgian pediatric Crohn registry (Belcro). *Acta Gastroenterol Belg*. 2013 Mar;76(1):45-8.
- Besnard A, Julien B, **Gonzales E**, **Tordjmann T**. Innate immunity, purinergic system and liver regeneration: A trip in complexity. *Hepatology*. 2013 Feb 6. In Press
- **Bismuth H**. Revisiting liver anatomy and terminology of hepatectomies. *Ann Surg*. 2013 Mar;257(3):383-6.
- Capone SH, Dufresne M, Rechel M, Fleury MJ, Salsac AV, Paullier P, Daujat-Chavanieu M, **Legallais C**. Impact of Alginate Composition: From Bead Mechanical Properties to Encapsulated HepG2/C3A Cell Activities for In Vivo Implantation. *PLoS One*. 2013 Apr 25;8(4):e62032.
- Charrin S, Latil M, Soave S, Poleskaya A, Chrétien F, **Boucheix C**, **Rubinstein E**. Normal muscle regeneration requires tight control of muscle cell fusion by tetraspanins CD9 and CD81. *Nat Commun*. 2013 Apr 9;4:1674. In Press.
- Copeland BT, Bowman MJ, **Boucheix C**, Ashman LK. Knockout of the tetraspanin Cd9 in the TRAMP model of de novo prostate cancer increases spontaneous metastases in an organ-specific manner. *Int J Cancer*. 2013 Apr 11.
- De Simone P, Beckebaum S, Koneru B, Fung J, **Saliba F**. Everolimus with reduced tacrolimus in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2013 May;13(5):1373-4.
- El Ali Z, Gerbeix C, Hemon P, Esser PR, Martin SF, **Pallardy M**, Kerdine-Römer S. Allergic Skin Inflammation Induced by Chemical Sensitizers Is Controlled by the Transcription Factor Nrf2. *Toxicol Sci*. 2013 May 10. In Press.
- **Franchi-Abella S**, **Branchereau S**. Benign hepatocellular tumors in children: focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Int J Hepatol*. 2013;2013:215064.
- Gaignard P, **Gonzales E**, Ackermann O, Labrune P, Correia I, Therond P, **Jacquemin E**, Slama A. Mitochondrial Infantile Liver Disease due to TRMU Gene Mutations: Three New Cases. *JIMD Rep*. 2013 Apr 27. In Press.
- **Haim-Boukobza S**, Balabanian K, **Teicher E**, **Bourgeade M**, **Perlemuter G**, **Roque-Afonso AM**, **Duclos-Vallee JC**. Blockade of CCR5 to protect the liver graft in HIV/HCV coinfecting patients. *J Hepatol*. 2013 Apr 9. In Press
- Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, de Ledinghen V, Poynard T, **Samuel D**, Bourlière M, Zarski JP, Raabe JJ, Alric L, Marcellin P, Riachi G, Bernard PH, Loustaud-Ratti V, Métivier S, Tran A, Serfaty L, Abergel A, Causse X, Martino VD, Guyader D, Lucidarme D, Grando-Lemaire V, Hillon P, Feray C, Dao T, Cacoub P, Rosa I, Attali P, Petrov-Sanchez V, Barthe Y, Pawlotsky JM, Pol S, Carrat F, Bronowicki JP; the CUPIC Study Group. Triple therapy in treatment-experienced patients with hcv-irrhosis in a multicentre cohort of the french early access programme (anrs co20-cupic) - nct01514890. *J Hepatol*. 2013 May 10. In Press
- **Innominato PF**, Giacchetti S, Moreau T, Bjarnason GA, Smaaland R, Focan C, Garufi C, Iacobelli S, Tampellini M, Tumolo S, Carvalho C, Karaboué A, Poncet A, Spiegel D, **Lévi F**; for the International Association for Research on Time in Biology and Chronotherapy (ARTBC) Chronotherapy Group. Fatigue and weight loss predict survival on circadian chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2013 Apr 30. In Press.
- Jebblaoui A, **Haim-Boukobza S**, Marchadier E, Mokhtari C, **Roque-Afonso AM**. Genotype 4 Hepatitis E Virus in France: an autochthonous infection with a more severe presentation. *Clin Infect Dis*. 2013 May 10. In Press.
- Manceau G, Brouquet A, Bachet JB, **Penna C**, El Hajjam M, Rougier P, Nordlinger B, **Benoist S**. Response of liver metastases to preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer and resectable synchronous liver metastases. *Surgery*. 2013 Apr 16. In Press.
- Nault JC, de Reyniès A, Villanueva A, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, Decaens T, **Franco D**, Imbeaud S, Rousseau F, Azoulay D, Saric J, Blanc JF, Balabaud C, Bioulac-Sage P, Laurent A, Laurent-Puig P, Llovet JM, Zucman-Rossi J. A Hepatocellular Carcinoma 5-Gene Score Associated with Survival of Patients Following Liver Resection. *Gastroenterology*. 2013 Apr 5. In Press.

- Ortiz-Tudela E, Mteyrek A, Ballesta A, **Innominato PF, Lévi F**. Cancer chronotherapeutics: experimental, theoretical, and clinical aspects. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;217:261-88.
- Péan N, Doignon I, **Tordjmann T**. Bile acids and liver carcinogenesis: TGR5 as a novel piece in the puzzle? *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013 Feb 21. In Press.
- Péan N, Doignon I, Garcin I, Besnard A, Julien B, Liu B, **Branchereau S**, Spraul A, **Guettier C**, Humbert L, Schoonjans K, Rainteau D, **Tordjmann T**. The receptor TGR5 protects the liver from bile acid overload during liver regeneration in mice. *Hepatology*, in press
- Salceda J, Tayar C, Laurent A, Alain L, **Cherqui D**, Azoulay D. [Inflammatory pseudotumor of the liver: a case of recurrence after resection]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2013 Mar;43(1):48-52.
- **Saliba F, Delvart V, Ichai P**, Kassis N, Botterel F, Mihaila L, Azoulay D, **Adam R, Castaing D**, Bretagne S, **Samuel D**. Fungal infections after liver transplantation: outcomes and risk factors revisited in the MELD era. *Clin Transplant*. 2013 May 9. In Press.
- **Saliba F, Samuel D**. Acute liver failure: Current trends. *J Hepatol*. 2013 Apr 6. In Press.
- Seror J, Faivre E, **Prevot S**, Deffieux X. Tuberculosis endometrial polyp. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2013;2013:176124.
- Shukla R, Upton KR, Munoz-Lopez M, Gerhard DJ, Fisher ME, Nguyen T, Brennan PM, Baillie JK, Collino A, Ghisletti S, Sinha S, Iannelli F, Radaelli E, **Dos Santos A, Rapoud D, Guettier C, Samuel D**, Natoli G, Carninci P, Ciccarelli FD, Garcia-Perez JL, **Faivre J**, Faulkner GJ. Endogenous retrotransposition activates oncogenic pathways in hepatocellular carcinoma. *Cell*. 2013 Mar 28;153(1):101-11.
- **Tranchart H**, Chirica M, Caillé F, Cattani P. Esophageal perforation. Where is the fork? *Dis Esophagus*. 2013 Apr 16. In Press
- **Tranchart H**, Ketoff S, Lainas P, **Pourcher G**, Di Giuro G, Tzani D, Ferretti S, Dautruche A, Devaquet N, **Dagher I**. Single incision laparoscopic cholecystectomy: for what benefit? *HPB (Oxford)*. 2013 Jun;15(6):433-8.

## 7. Club des PME

### Club des PME membres DHU Hepatinov

| PME              | EMAIL  | Représentant         | Téléphone                                 |
|------------------|--|----------------------|---|
| ABCELL-BIO       | <a href="mailto:chris.conway@abcell-bio.com">chris.conway@abcell-bio.com</a>   | CONWAY Chris         | 06 62 70 34 21                            |
| ALFACTINNOVATION | <a href="mailto:jeremie.mariau@alfactinnovation.com">jeremie.mariau@alfactinnovation.com</a><br><a href="mailto:amouyal.paul@wanadoo.fr">amouyal.paul@wanadoo.fr</a> | MARIAU Jérémie       | 06 64 23 32 13                            |
| BIOPREDIC        | <a href="mailto:christophe.chesne@biopredic.com">christophe.chesne@biopredic.com</a>   | CHESNE Christophe    | 06 21 10 75 18                            |
| CT.RS            | <a href="mailto:a.ferry@ctrs.fr">a.ferry@ctrs.fr</a>   | FERRY Antoine        |   |
| DRUGABILIS       | <a href="mailto:joel.vacus@drugabilis.com">joel.vacus@drugabilis.com</a>   | VACUS Joël           | 01 46 61 28 50<br>et/ou 06 86 48 88<br>56 |
| ENTEROME         | <a href="mailto:p.rimbaud@enterome.com">p.rimbaud@enterome.com</a>   | RIMBAUD Pierre       | 06 87 71 35 40                            |
| EUKARYS          | <a href="mailto:benjamin@eukarys.com">benjamin@eukarys.com</a>   | BERTRAND Benjamin    | 06 24 00 17 53                            |
| IMSTAR           | <a href="mailto:francoise.soussaline@imstar.com">francoise.soussaline@imstar.com</a>   | SOUSSALINE Françoise | 06 15 06 51 53 ou<br>01 42 34 93 77       |
| QUINTEN FRANCE   | <a href="mailto:a.templier@quinten-France.com">a.templier@quinten-France.com</a>   | TEMPLIER Alexandre   |   |
| XENTECH          | <a href="mailto:stefano.cairo@xentech.eu">stefano.cairo@xentech.eu</a>   | CAIRO Stefano        | 01 60 87 89 82                            |

Bien amicalement, l'équipe HEPATINOV

[hepatinov@gmail.com](mailto:hepatinov@gmail.com)

Secrétariat: Laurence Desperies-Baille: 01.45.59.34.33 [laurence.desperies-baille@pbr.aphp.fr](mailto:laurence.desperies-baille@pbr.aphp.fr)