



1- Vers une restructuration des RCP spécialisées; un nécessaire préalable pour une meilleure prise en charge des tumeurs primitives hépatiques

A l'heure, où les plumes s'affûtent pour rédiger un rapport « hépatites », à la demande de nos tutelles ministérielles, un élan de dynamisme doit se révéler à travers les recommandations pour la prise en charge du carcinome hépatocellulaire. Si des sujets importants, tels que la place des thérapies curatives et palliatives auront leur place bien méritée, nul doute que de nouvelles recommandations concernant la structuration de la RCP pour la prise en charge des tumeurs primitives hépatiques auront aussi une place privilégiée.

Comme Jean-Claude Barbare le souligne parfaitement dans son commentaire ci-dessous, engageons-nous rapidement vers une RCP spécialisée et unique avec les différents acteurs de nos trois hôpitaux du GH pour une prise en charge mieux adaptée des tumeurs hépatiques pédiatriques et adultes. Ne serait-ce pas, par cette démonstration collective, que l'hôpital public peut faire émerger un signe fort dans ce domaine.

Jean-Charles Duclos-Vallée

2- Quelles RCP pour les dossiers de carcinome hépatocellulaire ?

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) n'est pas un cancer comme un autre. Il existe très souvent une cirrhose associée au cancer. La classification TNM n'est pas applicable. Le niveau de preuve des traitements, notamment ceux ayant pour objectif la guérison, est très faible. Les critères radiologiques de diagnostic et d'évaluation de l'efficacité des traitements sont spécifiques. Le diagnostic est possible en l'absence de preuve histologique. Les principaux traitements ne font pas partie de l'arsenal thérapeutique habituel en oncologie.

En outre, les situations nécessitant une expertise particulière sont nombreuses, telles que la validation d'un diagnostic non invasif, un doute sur le caractère curable ou non, un CHC curable mais non éligible pour les traitements habituels, nécessitant donc un traitement en évaluation, la stratégie thérapeutique chez les malades transplantables, la discussion au cas par cas entre radiofréquence et résection.

Selon les recommandations des Plans cancer, de l'INCa et de la HAS, l'organisation des RCP doit prévoir « un quorum pour chaque type d'organe, avec au minimum 3 spécialités différentes ». Pour le CHC, il convient donc que soient présents au moins un oncologue et un hépato-gastroentérologue (ou un spécialiste d'organe compétent en oncologie), qui devraient être en position de coordonnateur de la RCP, un chirurgien hépatique transplanteur, un imageur interventionnel, et, si possible, un anatomopathologiste spécialisé. A l'évidence, ce quorum n'est atteint que dans les RCP spécialisées.

Dès lors, la question se pose : n'y-a-t-il pas pour le CHC des différences de proposition thérapeutique en fonction des spécialités représentées en RCP? Jean-Paul Vernant, dans ses recommandations pour le 3ème Plan cancer, juge insuffisante l'évaluation qualitative des RCP. Pour le CHC, il semble qu'une réflexion et un état des lieux soient nécessaires. Une enquête nationale de pratique (article soumis pour publication) suggérée que dans les RCP non spécialisées les propositions de traitement sont moins souvent conformes aux référentiels et que les patients sont moins souvent inclus dans des essais cliniques. S'il se confirmait que l'hétérogénéité des compositions de RCP se traduit par une hétérogénéité significative de prise en charge, des décisions devraient être prises soit avec un encadrement des RCP de première intention, notamment en termes de référentiels et de recours à une RCP spécialisée, soit par l'obligation de soumettre tous les dossiers de CHC à des RCP spécialisées dont la composition et le fonctionnement auraient été précisément définis dans un cahier des charges.

Jean-Claude BARBARE

3- Bientôt la TEP dans l'exploration du CHC ?

La TEP-TDM est une méthode d'imagerie non invasive validée en oncologie digestive. Elle est encore très peu utilisée dans l'exploration du carcinome hépato-cellulaire (CHC) car la sensibilité de l'examen avec le marqueur le plus souvent utilisé, le ^{18}F -FDG, est faible. Les choses sont cependant en train d'évoluer pour plusieurs raisons.

(a) D'autres marqueurs, en particulier lipidiques, ont une sensibilité nettement plus importante. La réalisation d'une double TEP, la première avec le ^{18}F -FDG, la seconde avec un traceur lipidique comme la choline, permet ainsi d'améliorer considérablement les performances diagnostiques de l'examen. Ce double marquage donnerait par ailleurs des indications pronostiques telles que le degré de différenciation de la tumeur, son envahissement microvasculaire et le risque de récurrence après différents types de traitement, le ^{18}F -FDG se fixant plus souvent sur les tumeurs de mauvais pronostic et la choline sur celles de bon pronostic. Ces résultats préliminaires sont en cours de validation dans un travail prospectif réalisé au service hospitalier Frédéric Joliot à ORSAY sur les patients de l'hôpital Antoine-Béclère. Ces données peuvent participer à l'élaboration d'un score prédictif non invasif des patients avec un CHC, aidant ainsi à poser les indications de résection ou de transplantation.

(b) L'arrivée prochaine d'une nouvelle modalité d'imagerie hybride TEP-IRM, combinant l'imagerie métabolique de la TEP et l'imagerie morphologique et fonctionnelle de l'IRM, ouvre de nouvelles perspectives. La possibilité d'acquérir simultanément des données IRM et TEP permettra la réalisation d'études dynamiques, donnant des informations plus précises sur la vascularisation, la cellularité et l'activité tumorale, améliorant ainsi les performances diagnostiques mais aussi le staging de la tumeur, grâce à l'acquisition corps entier qu'elle permet. Elle pourra également être utilisée comme outil d'évaluation thérapeutique précoce et aider au monitoring des thérapies ciblées comme le Nexavar, ou de la radio-embolisation.

Aujourd'hui la TEP-TDM, demain la TEP-IRM, l'imagerie hybride a un rôle à jouer dans l'exploration du CHC.

Maria-Angela Castilla-Lièvre

4- Un foie construit dans une boîte de Pétri ?

C'est ce que viennent de réaliser les chercheurs de l'université de Yokohama City. Jusqu'à présent, on pensait qu'il n'était pas possible de récapituler l'organogenèse hépatique *in vitro*. L'originalité de Takebe et de ses collègues a été de mélanger dans la boîte de Petri d'une part des cellules endodermiques hépatiques générées à partir de cellules iPS humaines et, d'autre part des cellules souches stromales issues soit de sang de cordon, soit des cellules souches mésenchymateuses. Après 4-6 jours de cette culture bi-dimensionnelle, un bourgeon tri-dimensionnel est apparu au sein de la boîte de Petri avec des cellules qui présentent les caractéristiques de cellules hépatiques embryonnaires. Ce bourgeon de cellules humaines, bien individualisé, a pu être prélevé et transplanté dans plusieurs sites de souris immunodéficientes et, en particulier dans le cerveau, dans un modèle de fenêtre crânienne. Ceci a permis de visualiser l'apparition d'une vasculature « humaine » au sein du bourgeon, qui s'est connectée avec les vaisseaux murins de la souris receveuse à la périphérie du bourgeon. En 4-6 semaines, le bourgeon est devenu un organoïde vascularisé, avec une structure proche de celle d'un foie normal (sinusoïdes; travées, jonctions serrées), cependant sans système excréto-biliaire. Les cellules de ce bourgeon vascularisé avaient pour la plupart les marqueurs de cellules hépatiques matures. Des tests métaboliques réalisés avec des substances dont le métabolisme est spécifique des hépatocytes humains ont confirmé le bon fonctionnement de ce bourgeon hépatique. Des bourgeons ont pu être transplantés dans le mésentère de souris avec un modèle de défaillance hépatique aiguë et ont permis de prolonger la survie de façon significative. C'est un très joli travail, très complet. Il s'agit d'une autre façon d'envisager la construction d'organes *de novo*. La transplantation d'un bourgeon réalisé à partir de cellules iPS autologues transduites avec le gène manquant pourrait suffire à traiter des patients ayant une maladie hépatique héréditaire comme le syndrome de Crigler-Najjar ou certaines anomalies du cycle de l'urée ou encore la maladie de Wilson. On peut aussi imaginer améliorer l'état des patients avec une cirrhose sur liste d'attente. Le bourgeon hépatique constitue aussi un excellent modèle en toxicologie. Enfin il permet de mieux identifier le mélange de populations cellulaires les plus adaptées à recellulariser efficacement un foie décellularisé. Parions que beaucoup de foies vont fleurir dans des boîtes de Petri dans les mois à venir.

Dominique Franco

5- Les avancées chirurgicales dans le prélèvement hépatique sur donneur vivant

La transplantation hépatique à donneur vivant a débuté à la fin des années 80 par le prélèvement de lobes hépatiques gauches destinés à des receveurs pédiatriques puis secondairement par le prélèvement de greffons de plus grande taille pour des receveurs adultes. Les receveurs adultes ont en effet besoin de greffons de plus grande taille (classiquement 1% de leur poids corporel). Pour cette raison, le prélèvement du foie droit, représentant 60 à 70% de la masse hépatique, s'est rapidement développé surtout en Asie (en raison de la non utilisation de donneurs décédés) et à une plus faible échelle dans les pays occidentaux.

La sécurité du donneur reste prioritaire. Malgré la capacité unique du foie à régénérer, la morbidité du prélèvement hépatique sur donneur vivant se situe autour de 20% et une mortalité de 0.1 à 0.5% a été rapportée. La majorité des décès est survenue après le prélèvement du foie droit. Ces complications ont conduit à un déclin de la greffe à donneurs vivants aux Etats-Unis et en Europe. L'aggravation de la pénurie d'organes pourrait cependant entraîner un regain d'intérêt dans ces pays. L'hépatectomie sur donneur vivant nécessite habituellement une longue incision sous costale droite, plus ou moins étendue à gauche, qui participe à la morbidité du donneur. Une étude japonaise réalisée en 2003 a montré que la principale plainte des donneurs était liée à leur incision, même à distance de l'intervention, comportant douleurs, inconfort, cicatrice disgracieuse.

Au cours des vingt dernières années, la chirurgie mini-invasive a été développée dans tous les domaines de la chirurgie abdominale ; ainsi, le prélèvement rénal sur donneur vivant par voie laparoscopique est devenu le standard. La question de l'utilisation de ces techniques sur les donneurs vivants de foie reste controversée. Certains chirurgiens ont cependant exploré cette voie.

Nous avons réalisé le premier prélèvement hépatique laparoscopique sur donneur vivant pour transplantation pédiatrique à Paris en 2001 puis rapporté une série de 16 cas en 2006. L'intervention consiste dans le prélèvement du lobe gauche (environ 20% du foie) par voie laparoscopique pure chez des jeunes parents en bonne santé pour le transplanter à leur enfant. A ce jour, la procédure reste limitée à quelques centres (Séoul, New York). Aucun décès n'a heureusement été rapporté, la morbidité a été minimale et les résultats des greffes sont équivalents à ceux obtenus par voie ouverte.

Dans le cas de la greffe adulte, la situation est très différente car le prélèvement d'une plus grande masse hépatique par laparoscopie est techniquement plus difficile. En 2006, une équipe américaine, a rapporté une technique de prélèvement hépatique pour l'adulte dite hybride, combinant la laparoscopie et une courte incision abdominale. Cette technique a également été utilisée, entre autres, au Japon, dans plusieurs centres américains et plus récemment dans notre centre à Paul Brousse. Elle est applicable au prélèvement du foie gauche entier (40% du foie) ou du foie droit (60% du foie).

Parallèlement, la règle du rapport poids du greffon/poids du receveur à 1% a été remise en question et des succès ont été obtenus pour des rapports aussi bas que 0.6% chez des receveurs sélectionnés et en utilisant une modulation du flux portal chez le receveur. Ces techniques permettent la greffe de foies gauches chez un nombre croissant d'adultes, méthode que nous développons depuis janvier 2013. Depuis cette date, nous avons greffé avec succès trois adultes avec des greffons gauches provenant de donneurs vivants familiaux. Notre projet est de développer ce type de procédure, dans le but de réduire le risque du donneur tout en offrant une possibilité de greffe accrue dans le contexte actuel de pénurie.

En conclusion, l'utilisation des techniques mini-invasives pour le prélèvement de greffons hépatiques sur donneur vivant reste limitée à quelques centres hautement spécialisés. L'approche totalement laparoscopique pourrait devenir le standard pour le prélèvement de lobes gauches destinés à des enfants. Pour l'adulte, l'abord hybride ainsi que l'utilisation de greffons gauches constituent des voies prometteuses.

L'avenir de la transplantation hépatique à donneur vivant pourrait être dans la réduction de la taille du greffon et la réduction de la taille de l'incision pour réduire la morbidité du donneur. Ceci nécessite cependant une haute technicité chirurgicale et une grande expérience du centre dans la prise en charge médico-chirurgicale des receveurs

Daniel CHERQUI

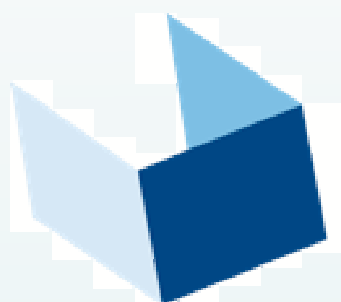
6- Praticiens Hospitaliers désireux d'être à l'interface avec les grands organismes de recherche et des grandes écoles: Candidatez à cet appel d'offres:



ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS



ESPCI
ParisTech

**Postes d'Accueil pour Praticiens Hospitaliers
Appel à candidatures**

**“ESPCI ParisTech, CNRS - CEA - Institut Pasteur
Ecole Polytechnique, Arts et Métiers ParisTech - AP-HP
2014 »**

<http://www.espci.fr>

7- Save the date: 20/11/2013: Séminaire Construction du Foie par Bio-Ingénierie:

7^{ème} Rencontre
du CSIS

Séminaires
du mercredi



Construction du foie par bio-ingénierie

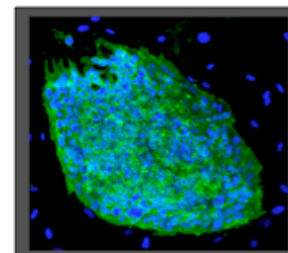
Mercredi 20 novembre 2013: 14h-18h

Organisateurs: Cécile Legallais (UTC) et Dominique Franco (Hepatinov)



Conférenciers:

Cécile Legallais (UTC): Matrices et vascularisation artificielle
Dominique Franco (Hepatinov): le foie décellularisé
Anne Weber (Inserm): le bourgeon hépatique
Emmanuel Martinod (APHP): une trachée artificielle
Olivier Goureau (IdV): la rétine artificielle
Anne Dubart (Inserm): quelles cellules souches?
Alain Bernard (ECP Nantes): Fabrication additive: principes et application médicales



Hôpitaux
Universitaires
Paris-Sud

UNIVERSITÉ
PARIS
SUD



Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

INRA

Innovativ

ASSOCIATION
PUBLIQUE
HÔPITAUX
DE PARIS

Bien amicalement, l'équipe HEPATINOV

hepatinov@gmail.com

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