



## 1- Séminaire du foie et bioingénierie: un échange entre médecins et ingénieurs bien prometteur !

Langage interdisciplinaire, grands défis, voilà au moins deux mots clés énoncés au sein du séminaire « Construction du foie par bio-ingénierie » organisé par Cécile Legallais et Dominique Franco, sous l'égide du Collège des Sciences de l'Ingénierie et des Systèmes et de Hépatinov, mercredi 20 Novembre et auquel plus de 120 personnes assistaient dont des maires de notre région. Grâce à une dynamique évidente des pôles santé, ingénierie et des sciences humaines et sociales de Paris-Sud, le paysage de la Vallée Scientifique de la Bièvre devient plus visible. Bien au delà de l'amorce d'un vrai partenariat entre différents mondes tels que ceux de la santé et de des sciences de l'ingénieur, ce sont les nouveaux métiers de demain, en particulier dans le domaine de la santé qui se dessinent .

**Jean-Charles Duclos-Vallée**

## 2- Journées post accueil de l'APHP

Vendredi 15 novembre s'est tenue la journée "Postes d'Accueil de l'APHP ». Ces postes ont été créés pour permettre à des médecins (CCA et PH) travaillant à l'APHP d'être détachés pendant un à deux ans dans des laboratoires de recherche d'un certain nombre d'institutions tout en conservant un salaire. Les candidats sont sélectionnés par un jury au niveau de la DRCD. Ce jury est actuellement présidé par le professeur Bruno Riou, vice-président de l'UPMC. Au début de leur existence, cette offre était confinée au CNRS. Les possibilités ont maintenant été étendues à un bon nombre d'institution. Elles permettent aux titulaires de ces postes de se dégager de leur tâche clinique pour poursuivre un travail de recherche, en particulier dans le cadre d'une thèse. Il existe actuellement des postes d'accueil au niveau de l'Institut Pasteur, de l'École Polytechnique, du CNRS, du CEA, des Arts et Métiers, de l'ESPCI (Institut Langevin) et bientôt de l'Université Technologique de Compiègne. Les directeurs de ces institutions sont venus confirmer tout l'intérêt que cela pouvait représenter, non seulement pour les titulaires de ces postes mais aussi pour leur institution en renforçant les collaborations entre les sciences médicales et les sciences plus fondamentales, et la fertilisation croisée. Un certain nombre de success story ont été présentées par d'anciens bénéficiaires de ces postes avec, à la clé, pour beaucoup, une réelle avancée dans leur recherche, des dépôts de brevets et la création de start-up qui ont pu devenir de véritables entreprises. Le bilan dressé par Bruno Riou était très positif. Jean-François Dhainaut, au nom du GIRCI, et Christophe Misse, au nom de la DRCD, sont venus confirmer la poursuite de ce système. Mireille Faugère croyait beaucoup et a favorisé le développement de cette politique. Tout laisse penser que le changement à la tête de l'APHP n'entraînera pas de changements. C'est une carte importante pour la formation de nos jeunes. Sachons y penser.

**Dominique Franco**

### 3- Rapport sur le congrès de l'AASLD

---

Le congrès de l'AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) à Washington regroupe l'ensemble des hépatologues mondiaux. Plus de 8 000 personnes étaient présentes à ce congrès qui s'est tenu à Washington.

Il est difficile de relater l'ensemble des présentations de ce congrès en raison des très nombreuses sessions parallèles. Le congrès a été globalement dominé comme cela a été attendu par les présentations sur les nouveaux traitements de l'hépatite C. Le Basic Workshop était centré sur la régénération hépatique. En transplantation hépatique, les questions dominantes étaient celles ressenties par les médecins américains concernant la compétition entre les patients atteints de cirrhose grave et les patients atteints de cancer primitif du foie sur la liste de transplantation est de savoir quelle priorité donner aux uns et aux autres vis à vis de l'offre de transplantation.

Un travail multi-centrique italien a évalué le bénéfice de survie des patients atteints après transplantation hépatique pour tumeur métastatique neuroendocrine. En transplantation hépatique, les systèmes de protection du greffon hépatique contre les phénomènes d'ischémie reperfusion sont actuellement présentés et en développement. Parmi les présentations venant de groupes issus d'Hépatinov, Audrey Coilly a présenté en séance plénière les résultats 12 semaines après la fin du traitement par triple thérapie avec TELAPREVIR ou BOCEPREVIR chez des patients transplantés hépatiques traités pour hépatite chronique C.

Ces résultats, fruits de l'expérience française, coordonnée par Audrey Coilly et Jean-Charles Duclos-Vallée ont montré une intention de traiter le SVR12 entre 27 et 47%. Ces résultats sont dus à une mauvaise tolérance du traitement chez les transplantés et à de nombreux arrêts de traitement responsables d'une rechute virologique.

Il est clair que des traitements antiviraux de seconde génération de durée plus courte avec et sans INTERFERON sont attendus. En ce sens, l'équipe du Centre Hépato-Biliaire a participé à une étude multi-centrique sur l'association SOFOSBUVIR, un inhibiteur de polymérase et RIBAVIRINE chez 40 transplantés hépatiques.

Les résultats à la 4<sup>ème</sup> semaine post fin de traitement entre SVR4 ont été présentés avec une réponse virologique en fin de traitement de 100%, mais un SVR4 à 77%. Les résultats à SVR12 seront présentés au congrès européen (EASL).

Parmi les « State of the Art Lecture » un point a été fait par William LEE, sur l'hépatite au PARACETAMOL et une présentation par le Professeur Perlmutter (David Perlmutter) sur le déficit en alpha-1 antitrypsine.

Enfin, au sein d'Hépatinov a été présenté en poster, les premiers résultats de l'étude ALF 5755 sur l'utilisation de la prévôtne humanisée IP PAP, chez les patients atteints d'hépatite sévère ou fulminante. Cet essai multi-centrique montre en première analyse un effet bénéfique sur la rapidité de guérison et la pente de réascension du taux de prothrombine significatif chez les patients ayant une hépatite aigue B ou une hépatite sévère ou fulminante d'origine auto-immune.

Je vous encourage à lire les abstracts de ce congrès.

**Didier Samuel**

### 4- Quels hépatocytes pour cultiver le virus de l'hépatite C ?

---

A contre pied de la virologie classique, le virus de l'hépatite C (VHC) fut le premier virus à avoir été identifié d'abord par clonage de son génome avant d'avoir pu être cultivé, c'est-à-dire propagé dans des cellules *in vitro*. Ce n'est qu'en 2005, soit plus de 15 ans après cette découverte, qu'un premier système de culture du VHC fut mis au point, dans les cellules de la lignée dérivée d'hépatocarcinome Huh-7, ouvrant dès lors la porte à l'étude fonctionnelle du cycle infectieux et de ses déterminants viraux. Néanmoins, pour les questions relatives aux interactions du VHC avec sa cellule hôte, l'hépatocyte humain adulte — quiescent et différencié —, et aux conséquences physiopathologiques de l'infection virale, cet outil opérationnel souffre de sa restriction à des cellules transformées. Du reste, les particules virales produites par les cellules Huh-7 (VHCcc) ont des caractéristiques biophysiques, biochimiques et fonctionnelles distinctes de celles des particules virales produites au cours de l'infection naturelle, qui sont intimement associées aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL). Afin de disposer d'un modèle plus pertinent, Philippe Podevin, Arnaud Carpentier et Véronique Pène, dans l'équipe « Virologie de l'Hépatite C » dirigée par Arielle Rosenberg \*, ont développé un système permettant pour la première fois de reproduire le cycle infectieux complet du VHC dans des hépatocytes humains adultes en cultures primaires (HHP). Fait remarquable, comparées aux particules VHCcc ayant servi d'inoculum, les particules produites *de novo* dans les HHP (VHCpc) ont des propriétés qui en font le modèle *in vitro* le plus proche des particules virales infectieuses produites *in vivo*. Ces propriétés sont perdues après re-culture du virus VHCpc en lignée Huh-7, suggérant un rôle central de la cellule productrice dans l'acquisition du caractère infectieux des particules virales qui en sont issues. Contrairement aux cellules Huh-7, les HHP sécrètent d'authentiques VLDL — une fonction spécifique de la physiologie hépatique —, expliquant sans doute que, de manière corollaire, ils produisent aussi d'authentiques particules virales infectieuses.

Les applications de notre modèle de culture du VHC en HHP concernent l'identification de déterminants cellulaires du cycle viral et de mécanismes physiopathologiques de l'infection qu'il n'était pas possible d'aborder de manière réellement pertinente avec les outils disponibles jusqu'alors — tel le détournement du métabolisme hépatique des lipides au profit de la production de particules virales hautement infectieuses. Il offre aussi une ultime validation *in vitro* de médicaments candidats contre l'hépatite C, prenant en compte simultanément leur efficacité antivirale et leur potentielle toxicité — y compris s'il s'agit de prodrogues puisque, contrairement aux cellules Huh-7, les hépatocytes primaires conservent les voies du métabolisme des xénobiotiques. Cependant, ce modèle a un coût lié à la faible disponibilité d'HHP de bonne qualité, justifiant le développement de nouveaux systèmes de culture du VHC utilisant des cellules souches pluripotentes qui pourraient offrir une source amplifiable d'hépatocytes relativement différenciés. De plus, les cellules souches pluripotentes reprogrammées (iPSC) provenant d'individus ayant tel polymorphisme génétique associé à l'histoire naturelle de l'hépatite C, ou à la réponse au traitement, fourniraient des hépatocytes « personnalisés » d'une valeur considérable pour la compréhension de la physiopathologie de la maladie.

### Arielle R. Rosenberg

\* Que l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) soit ici remerciée pour son soutien renouvelé aux projets de notre équipe.

## 5- Foie et obésité sévère: qu'en est-il ?

L'obésité sévère est impliquée dans le développement des hépatopathies stéatosiques non alcooliques (HSNA). Les aspects histologiques des HSNA vont de la simple stéatose à la stéatohépatite (NASH) avec fibrose pouvant progresser vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Néanmoins, l'impact métabolique délétère de l'obésité peut varier de façon importante chez les patients ayant un index de masse corporelle (IMC) comparable. En effet, dans les séries de patients ayant une obésité sévère candidats à une chirurgie bariatrique, la proportion de patients ayant une stéatose est en général élevée, aux environs de 80%, mais seulement 8 à 33 % des patients ont une NASH, 1 à 9% des patients ont une fibrose F3 et 0 à 6% des patients ont une cirrhose. De nombreux **facteurs de risque** ont été incriminés pour expliquer cette susceptibilité inégale à évoluer vers une maladie grave. Il s'agit entre autre de l'insulino-résistance, de facteurs génétiques comme le polymorphisme rs738409 du gène PNPLA3, des carences en certaines vitamines (vitamine D plasmatique, vitamine A hépatique), de l'hypoxie intermittente chronique secondaire à l'apnée obstructive du sommeil et du dysfonctionnement du microbiote intestinal. D'un point de vue **physiopathologie**, la théorie actuelle suggère que la libération des acides gras à partir des adipocytes insulino-résistants est responsable d'une lipotoxicité secondaire à l'accumulation de métabolites toxiques (diacylglycérols, céramides et autres) dans le foie entraînant l'activation des voies de l'inflammation, des dysfonctionnements cellulaires et une apoptose. L'accumulation des triglycérides dans le foie ne cause pas de lésions hépatocytaires.

Le **diagnostic** de HSNA est difficile. La majorité de ces patients sont asymptomatiques et ont peu d'anomalies biologiques hépatiques. 58% des patients ayant une NASH et 44% des patients ayant une fibrose septale ont des transaminases normales. L'échographie hépatique est un examen de dépistage simple bien toléré et peu coûteux pour mettre en évidence une stéatose. Néanmoins, l'épaississement de la paroi abdominale réduit sa valeur diagnostique en dégradant le signal ultrasonore. Il a ainsi été rapporté une sensibilité de 86% et une spécificité de 68% pour le diagnostic de stéatose dans une série de 435 patients. La sensibilité diminuait avec l'IMC et devenait satisfaisante chez les patients ayant une activité correspondant à un NAFLD activity score (NAS)  $\geq 2$  et quand la durée de l'obésité était supérieure à 30 ans. La biopsie hépatique reste donc le gold standard pour faire le diagnostic d'atteinte hépatique mais les tests biologiques non invasifs pourraient réduire chez ces patients l'indication de la PBH. L'AUC du fibrotest, du steatostest, de l'actitest pour faire le diagnostic respectif de fibrose septale, de stéatose  $\geq 33\%$  et de NASH (NAS  $> 4$ ) était de 0.85, 0.81 et 0.77.

La mesure de l'élasticité hépatique (MEH) par élastographie impulsionnelle avec le Fibroscan<sup>®</sup> (Echosens, Paris, France) s'est imposée comme un examen non invasif de la fibrose hépatique chez les patients ayant une hépatite C. Le taux de réussite de la MEH est beaucoup plus faible chez les patients obèses que chez les patients de poids normal. Une nouvelle sonde XL a été récemment développée pour les patients obèses. Nous venons de rapporter des résultats fiables avec la sonde XL chez 81% des patients candidats à une chirurgie bariatrique. Nous avons également montré que le Fibroscan<sup>®</sup> permet le diagnostic précoce de la fibrose (F  $\geq 2$  selon la classification de Kleiner) chez les patients atteints d'obésité sévère. Nos résultats suggèrent que le Fibroscan<sup>®</sup> pourrait identifier un sous-groupe de patients ayant une HSNA à risque élevé d'hépatopathie évolutive.

L'Homa Index étant corrélé de façon indépendante à la MEH, celle-ci pourrait être utilisée comme un marqueur d'insulino-résistance. Enfin, le pourcentage de stéatose étant aussi corrélé de façon indépendante à la MEH, il est essentiel d'évaluer la fibrose hépatique et la stéatose simultanément. Le CAP (Controlled Attenuation Parameter) permet de quantifier la stéatose hépatique en mesurant l'atténuation des ondes ultrasonores, qui dépend notamment de la viscosité du milieu dans lequel elles se propagent et donc de la surcharge en graisse du foie. CAP correspond à une nouvelle technologie, jumelée avec celle du Fibroscan® (VCTE TM). Le développement de la mesure du CAP sur la sonde XL sera important pour interpréter la MEH. La détermination de la stéatose hépatique par microspectroscopie infrarouge pourrait constituer un meilleur gold standard que les méthodes histologiques semi-quantitatives actuellement utilisées. La faisabilité de l'utilisation de cette technique pour évaluer la valeur diagnostique de CAP chez les patients ayant une obésité sévère est à l'étude. D'autres études sont nécessaires pour évaluer la valeur pronostique du Fibroscan®. L'élastographie ShearWave (ESW) qui intègre un système conventionnel d'échographie et permet d'obtenir une carte quantitative bidimensionnelle en temps réel de la dureté des tissus du foie est peut-être le moyen d'améliorer le diagnostic non invasif de la fibrose chez les patients ayant une obésité sévère.

En ce qui concerne **le traitement** chez un patient ayant un IMC  $\geq 35$  la présence d'une stéatohépatite non alcoolique est une des indications de la chirurgie bariatrique. En effet, la chirurgie bariatrique améliore les lésions hépatiques liées à l'obésité. La stéatose et la ballonnisation s'améliorent dès la première année et cette amélioration se maintient à 5 ans. Leur évolution à long terme peut être prédite par l'amélioration rapide de l'insulino-résistance. La fibrose s'aggrave discrètement à 5 ans mais plus de 95% des patients ont un score de fibrose  $\leq 1$ .

**Sylvie Naveau**

## 6- « SAVE THE DATE » le 29 janvier 2014: à propos du microbiote intestinal

La recherche sur le microbiote intestinal (MI) se développe rapidement dans le domaine de l'obésité avec l'utilisation de grandes cohortes de patients.

Le rôle du dans la genèse de l'obésité est maintenant en effet bien connu. En particulier, des publications récentes, cet été dans *Nature*, ont montré le rôle de certaines dysbioses spécifiques dans les marqueurs du syndrome métabolique et de l'impact du régime hypocalorique sur le MI. Inversement, il a été suggéré qu'une dysbiose particulière pouvait influencer sur l'efficacité des régimes hypocaloriques dans le surpoids.

Les publications dédiées à l'interaction foie-MI sont moins nombreuses mais vont se développer. Il faut éviter d'étudier le MI simplement comme un phénomène de mode qui tend à se développer mais réellement en utilisant toutes les richesses humaines, scientifiques et les cohortes de patients de notre DHU afin de montrer l'implication spécifique du MI dans l'inégalité des patients face aux maladies du foie. Finalement, notre objectif à atteindre sera l'utilisation du MI comme moyen diagnostique voire thérapeutique dans le cadre d'une médecine personnalisée. De nombreux projets devraient se développer dans notre DHU sur les interactions foie-MI pour que nous puissions devenir leader dans ce domaine; ainsi l'analyse du MI dans des différents contextes tels que le rejet de greffe, la carcinogénèse hépatique, la maladie alcoolique et la stéatopathie dysmétabolique.

C'est dans ce contexte que sera organisé **le 29 janvier 2013 la demi-journée INTESTINAL MICROBIOTA AND LIVER**, avec des invités nationaux et internationaux ; nous espérons vous voir nombreux !

**Gabriel Perlemuter**