



1- Hépatinov a 1 an:



L'objectif premier du DHU était de fédérer des équipes cliniques et de recherche, des partenaires académiques et privés sur des programmes prioritaires en Hépatologie. En favorisant la collaboration d'experts provenant d'horizons variés, tels que biologie de la cellule souche, spectrométrie de masse, physique, Hépatinov a mis en place des projets innovants pour la modélisation de certaines pathologies hépatiques et la compréhension de la différenciation cellulaire. Hépatinov a aussi créé un partenariat pour le développement de nouveaux biomarqueurs des maladies hépatiques liées au surpoids qui représentent un des combats prioritaires de l'hépatologue d'aujourd'hui.

Hépatinov s'est investi dans le nouveau monde de la bio-ingénierie d'organes. En construisant les passerelles entre l'ingénierie et le monde de la santé, un terrain d'échanges s'est créé, faisant le lit pour le développement de projets ambitieux. Le séminaire récemment organisé sur ce thème a remporté un vif succès, et a permis de découvrir de nouveaux enjeux et défis qui seront relevés à partir de nouveaux partenariats qui se mettent en place.

Hépatinov a aussi participé à la mise en place des premières pierres de la future université Paris-Saclay. La création par Hépatinov de nouveaux masters innovants (masters en thérapies interventionnelles, en sciences cliniques en soins, et dans le domaine de l'épidémiologie et des biomarqueurs) en est une bonne illustration.

L'année 2014 sera une année décisive pour concrétiser ces premiers projets et en bâtir d'autres, grâce à l'arrivée de nouvelles équipes. Le principal objectif sera de maintenir et de promouvoir le dialogue amorcé depuis la labellisation d'Hépatinov entre les différents acteurs du DHU et d'en dégager des complémentarités sources d'innovation.

Je vous souhaite une excellente année 2014.

Jean-Charles Duclos-Vallée

2- Encore un séminaire sur la médecine translationnelle ?

En mai dernier, nous avons organisé une première réunion de l'unité translationnelle d'hépatologie qui avait permis de faire connaissance avec cette nouvelle entité d'Hépatinov et d'échanger entre cliniciens, chercheurs académiques et membres de notre club des PME. Presque un an plus tard, un nouveau séminaire sur la médecine translationnelle permettra de faire un point sur l'évolution de nos programmes, sur les projets translationnels qui ont démarré et sur les modes de relation entre recherche académique et recherche industrielle, en particulier dans notre université. N'oublions pas que les investissements d'avenir, dont l'appel d'offre IHU, ont été lancés pour favoriser la démarche de la recherche académique vers la R&D industrielle et à terme créer de la richesse industrielle et de l'emploi. C'est aussi le rôle des DHU. C'était l'esprit dans lequel notre ancienne directrice générale, Madame Faugère, avait créé ces structures et favorisé les liens et des conventions entre l'APHP, les Grandes Ecoles et certaines entreprises majeures du monde de la santé. Le pôle de compétitivité Medicen sera très présent dans ce séminaire car c'est l'essence même des pôles de favoriser ces échanges entre le monde académique et le monde de l'entreprise pour renforcer le développement industriel. Par ailleurs, la longue (très longue !) démarche effectuée auprès de l'ARS pour disposer d'un lit de recherche biomédicale est sur le point d'aboutir et c'est le moment d'en préfigurer l'utilisation.

Autant de raisons pour venir nombreux à ce séminaire du 2 avril.

Dominique Franco

3- Progrès dans le traitement des métastases hépatiques: l'éloge de la multidisciplinarité autour de la chirurgie

Le traitement des métastases hépatiques de cancer colo-rectal (MHCCR) s'est profondément modifié au cours des dix dernières années, en raison de l'évolution spectaculaire de la chimiothérapie en terme d'efficacité, notamment avec les thérapies ciblées et de la progression considérable de la chirurgie en terme d'extension des indications, d'amélioration des techniques augmentant la résécabilité et de diminution des risques opératoires. Mais c'est surtout la combinaison des traitements qui a été la révolution de ces dernières années, la chirurgie pouvant intervenir après la chimiothérapie chez des patients initialement non résécables, mais rendus résécables par la chimiothérapie, la chimiothérapie étant de plus en plus indiquée en pré-opératoire, chez des patients opérables d'emblée, pour améliorer les résultats de la chirurgie.

La résection des métastases reste en effet le seul traitement potentiellement curatif et le seul autorisant une survie prolongée de l'ordre de 40-50% à 5 ans. A ce titre, elle constitue l'objectif de la stratégie thérapeutique des patients porteurs de MHCCR. Ni la taille, ni le nombre, ni les marges de résection, ni la présence de localisations extra-hépatiques, tous facteurs autrefois considérés comme des contre-indications à la chirurgie, ne sont actuellement rédhibitoires.

L'équipe du CHB a eu un rôle pionnier dans l'induction de la résécabilité secondaire des malades initialement non résécables par l'approche onco-chirurgicale (chimiothérapie suivie de chirurgie), l'hépatectomie en 2 temps, la remise en cause du dogme des marges de résection, et la justification des hépatectomies itératives en cas de récurrence ...

Les progrès des prochaines années vont probablement consacrer l'importance de la biologie moléculaire pour personnaliser le type de chimiothérapie, caractériser la biologie de la tumeur et son potentiel métastatique, mieux définir les indications de la chirurgie. La détermination des mutations K Ras et N Ras ont ouvert la voie ... ils vont aussi faire progresser la prise en charge du « petit foie restant » (limite principale de la chirurgie) de la régénération et de l'insuffisance hépatique post-opératoire par une action pharmacologique (cortico-stéroïdes), hémodynamique (modulation du flux portal) ou cellulaire (injection de cellules souches). Ces améliorations vont converger vers une plus grande agressivité thérapeutique multimodale destinée à optimiser le gain de survie à long terme et les chances de guérison. La réévaluation de la transplantation hépatique comme moyen thérapeutique dans le cadre d'un PHRC s'intègre dans cette approche.

Nul doute que ces progrès seront générés par une approche combinée de recherche expérimentale et de recherche clinique et par la synergie d'action des chirurgiens, oncologues radiologues, biologistes et pathologistes impliqués dans cette recherche. L'union continuera de faire la force !

René Adam

4- Masters Paris Saclay: Une belle occasion d'interdisciplinarité

Un **master** est une formation à la recherche. Il se déroule en 2 ans : M1 et M2. La seconde année (M2) comporte un enseignement théorique et un stage dans un laboratoire de recherche d'une durée habituellement de 6 mois. Ce stage s'effectue dans un laboratoire habilité.

L'Université Paris Saclay est une Université pluridisciplinaire labellisée dans le cadre des Initiatives d'Excellence (Idex) des Investissements d'Avenir. Ces Idex, au nombre de huit en France, sont destinées à faire émerger des pôles pluridisciplinaires d'enseignement supérieur et de recherche de rang mondial. L'Université Paris-Saclay devrait voir sa création par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche à l'été 2014 après la validation de ses statuts par les différents conseils d'établissements concernés. Elle regroupera 23 établissements d'enseignement supérieur (Universités Paris sud, Versailles Saint Quentin, Evry Val d'Essonne, Ecole Normale supérieure de Cachan, Ecole Polytechnique, Ecole Centrale Paris, Supélec, Telecom Paris, AgroParisTech, ENSAE Paris Tech, ENSTA Paris Tech, HEC Paris, IHES, Institut Mines-Telecom ...) et organismes de recherche (INSERM, CNRS, CEA, INRA, INRIA). Elle comportera plus de 300 structures de recherche et 80 structures de formation. Elle concentrera alors 15 à 20% de la recherche française. L'objectif est de créer un large campus à dimension mondiale, reconnu pour le volume des connaissances produites, mais également pour la qualité et l'originalité de ses enseignements.

La recherche sera structurée en départements (10 départements sont prévus à ce jour dont un département Sciences de la Vie qui nous concerne plus particulièrement).

Les formations seront structurées en **Schools**. Les schools seront les vitrines internationales des formations adossées à une recherche de haut niveau. Elles constitueront un trait d'union avec le monde socio-économique. Ce sera un lieu de structuration et d'animation d'une offre de formation performante et cohérente. 8 schools sont prévues à ce jour. 3 d'entre elles concernent les Sciences de la Vie : Biologie-Médecine-Pharmacie (BMP), Sciences du mouvement humain et Biodiversité Agriculture et Alimentation Société Environnement (BASE).

La **School Biologie-Médecine-Pharmacie** nous concerne plus particulièrement. Elle associe des formations des 3 Universités, de l'ENS Cachan, d'AgroParisTech, de l'Ecole Polytechnique. Elle comporte 3 masters mutualisés entre plusieurs de ces établissements (Biologie-Santé, Santé Publique et Sciences du Médicament) mais également des masters qui sont actuellement portés par un seul établissement (Ethique, Ingénierie pour la santé ...).

L'Université Paris-Saclay est l'occasion d'un remodelage de nombreux enseignements et de l'évolution vers des enseignements interdisciplinaires. **Hepatinov** s'est inscrit dans cette démarche innovante en proposant de nouveaux masters transversaux partagés par plusieurs établissements de Paris-Saclay et en particulier des enseignements à l'interface du monde de la santé et de celui de l'Ingénierie.

Anne Mantel

5- L'Open Access; Actualité et controverses

L'Open Access (OA), accès libre sans abonnement aux publications scientifiques, est désormais une réalité mais fait toujours l'objet de vives controverses¹. Moins de 15 ans après la création de PubMed Central, 5 ans après l'arrivée de Plos Biology et Plos Medicine dans l'élite des revues à forts Impact Factor (IF de 12 et 15 à ce jour), 40 à 50% des articles scientifiques sont aujourd'hui en Open Access peu après leur publication². Ils le sont soit par l'intermédiaire d'archives ouvertes ("Green" Open Access, sans surcoût pour l'auteur), soit dans des revues entièrement ou partiellement libres d'accès (où l'auteur supporte le coût de publication, modèle qualifié de "Gold" Open Access).

Né à la fin des années 1990 en réaction à la forte hausse des tarifs d'abonnements, l'Open Access échoue cependant à assainir le marché de l'information scientifique. Les tarifs des publications continuent d'augmenter dans des proportions sans rapport avec les coûts inhérents à l'activité (coûts d'acquisition : +145% en 6 ans pour l'Université de Harvard)³, et les « Majors » de l'édition scientifique dégagent dans la plus grande opacité des marges bénéficiaires estimées de 20 à 40% de leur chiffre d'affaire⁴. C'est pourtant l'édition Open Access qui est aujourd'hui qualifiée de « dorée ».

Le « Gold Open Access » cache des réalités très disparates. Les droits de publication acquittés par l'auteur après acceptation de son article sont évalués à 660\$ en moyenne^{4,5}, mais varient de 5000\$ par article pour des revues traditionnelles proposant l'OA comme option, à moins de 100\$ dans de jeunes revues purement OA. Ces tarifs sont à mettre en regard avec les frais de publication facturés également par les revues traditionnelles : 600\$ au minimum pour une figure couleur, auxquels s'ajoutent de plus en plus souvent un droit de soumission et des frais de publication à la page, portant rapidement le coût d'un article à 1000\$ sans le bénéfice du libre accès. C'est le cas de *Gastroenterology*, *Transplantation*, ou *Cancer Research* par exemple. Pour l'auteur, le plus coûteux n'est pas toujours l'Open Access.

Près de 500 éditeurs utilisant le modèle « auteur-payeur » sont apparus ces dernières années, publiant des milliers d'articles Open Access sans relecture scientifique. Ce phénomène des « éditeurs prédateurs », dénoncé depuis 2009 par J. Beall^{6,7} a été révélé au grand public avec l'expérience récente de J. Bohannon⁸, dont les articles manifestement faux ont été acceptés par plus de la moitié des 300 revues OA sollicitées pour les publier. Ce problème est aujourd'hui bien connu de la communauté scientifique qui peut donc s'en prémunir. La liste des « éditeurs prédateurs » est publique et constamment mise à jour⁶. Les bases de données de référence (PubMed, Scopus, Web of Science ...), sélectives par nature, doivent tenir compte de cette réalité afin de conserver leur crédibilité. Cette dérive récente ne devrait pas discréditer l'ensemble des ressources Open Access dont bénéficient les chercheurs aujourd'hui.

Bénéfique malgré tout, le scandale des « éditeurs prédateurs » accélère le débat sur notre système de publication scientifique où la fraude a pris une dimension industrielle⁹. La clef de ces problèmes est donnée dans le récent rapport du CNRS sur l'intégrité scientifique : « Le poids que représentent les publications dans l'évaluation soulève de multiples questions d'ordre déontologique et est à l'origine de certaines dérives.¹⁰ »

Bibliographie

1. Wolpert AJ. For the sake of inquiry and knowledge - the inevitability of open access. *New Engl J Med* 2013; 368: 785-7.
2. Archambault E et al. Proportion of Open Access Peer-Reviewed Papers at the European and World Levels - 2004-2011. Rapport: Commission Européenne; Août 2013.
3. Chilliard Y et al. La science menacée par une bulle spéculative de l'édition ? *Le Monde - Suppl Science Techno*. 11 nov 2013.
4. Van Noorden R. Open access: The true cost of science publishing. *Nature* 2013; 495: 426-9.
5. Frank M. Open but not free - publishing in the 21st century. *New Engl J Med* 2013; 368: 787-9.
6. Beall j. List of Predatory Publishers 2014. Consulté le 03/01/2014, <http://scholarlyoa.com/>
7. Butler D. Investigating journals: The dark side of publishing. *Nature* 2013; 495: 433-5.
8. Bohannon J. Who's afraid of peer review? *Science* 2013; 342: 60-5.
9. Maisonneuve H. Rédaction Médicale et Scientifique. Blog. Consulté le 02/01/2014, www.h2mw.eu/.
10. COMETS. Promouvoir une recherche intègre et responsable - un guide. Paris: CNRS; Novembre 2013.

Claire Mony

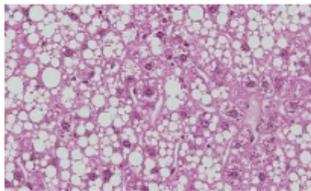
6- SAVE THE DATE: « Intestinal Microbiota and Liver » Mercredi 29/01/2014 de 13h30 à 17h40

Séminaires DHU



Intestinal Microbiota and Liver

Mercredi 29 janvier 2014: 13h30-17h40



Organisateur:
Gabriel Perlemuter (Hépatinov)



**Salle Pierre Barret - Centre Hépatobiliaire
Hôpital Paul Brousse - Villejuif**



Bien amicalement, l'équipe HEPATINOV

hepatinov@gmail.com

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