



1- Introduction:

Vallée Scientifique de la Bièvre, Campus Saclay, Biocluster Francilien, Villejuif Biopark,... Que de termes nouveaux qui laissent présager une croissance forte de terrains d'innovations scientifiques d'excellence dans lesquels nous allons habiter très prochainement.

Si Hepatinov a pour vocation de favoriser des projets de recherche hépatologiques au sein de ces différents sites ou structures, la présente Newsletter et les suivantes auront aussi pour vocation de vous préciser la composition et les objectifs de ces différents lieux.

Bonne lecture

Jean-Charles Duclos-Vallée

2- La vallée scientifique de la bièvre: un territoire du Grand Paris

Du Kremlin-Bicêtre à Antony, de Clamart à Villejuif, De Malakoff à Fresnes... la Vallée Scientifique de la Bièvre est un territoire attractif dans la zone centrale de l'agglomération parisienne, demain desservie par 9 nouvelles gares du réseau Grand Paris. Depuis près de 15 années, les élus de ce territoire, avec leurs partenaires économiques, sociaux, universitaires... travaillent ensemble à son développement. La Conférence territoriale de la Vallée Scientifique de la Bièvre n'est pas un niveau institutionnel supplémentaire, mais une instance permanente de concertation entre élus et acteurs, d'initiative et d'appui aux projets. Dans ce cadre les collectivités portent notamment le projet d'un grand « campus urbain », articulé avec Paris et Saclay. Cet objectif est aujourd'hui partagé avec l'Etat qui s'est engagé à le soutenir avec les collectivités locales en signant, le 28 octobre 2013, le 1^{er} contrat de développement territorial (CDT) du Grand Paris.

Ce grand campus urbain comporte notamment une forte composante santé. La Vallée Scientifique de la Bièvre est en effet le territoire de localisation et de support à l'ambition de l'Université Paris-Sud dans le domaine de la santé. Elle comporte un pôle de soins, de recherche clinique et de santé publique de pointe, adossé aux Hôpitaux universitaires Paris-Sud (AP-HP), au Centre chirurgical Marie-Lannelongue, à l'Institut Gustave Roussy et aux établissements publics de recherche (Inserm, CNRS et CEA). Plusieurs dynamiques scientifiques et cliniques structurent le territoire (DHU Torino, DHU Hépatinov, Infrastructure Nationale en Biologie Santé IDMIT -Infectious Diseases Models for Innovative Therapies-, Biocluster Cancer Campus, mais également les organisations mises en place avec le Grand Emprunt, comme le Labex Lermite et Ingestem). La Vallée Scientifique de la Bièvre représente d'ores-et-déjà un des grands lieux de l'innovation en santé en Ile-de-France avec plusieurs spécialisations : lutte contre le cancer et médecine personnalisée ; recherche sur les cellules souches ; chirurgies expérimentales et transplantations ; maladies infectieuses et de l'immunité ; recherche sur le médicament ; santé publique. C'est également un site projet pour le « biocluster » francilien, articulé avec ceux de Paris, d'Evry ou de Romainville... , en capacité de porter l'attractivité de la Région au plan international, tant pour les équipes scientifiques que pour les activités économiques.

Outre les projets portés dans le cadre d'Hépatinov, plusieurs opérations viendront conforter, dans les années à venir, ce potentiel : la réalisation du Pôle universitaire interdisciplinaire de santé de l'Université Paris-Sud sur le site de la Redoute à Villejuif ; PRECAN, la plateforme préclinique en cancérologie, portée par Gustave Roussy, en partenariat avec le CNRS, l'Université Paris-Sud, l'Institut Curie et l'Inserm ; et l'extension du parc déjà à l'accueil d'entreprises innovantes en santé et en biotechnologies, dont un premier bâtiment - Villejuif BioPark - a été mis en service fin 2011.

Informations : www.vsbievre.eu

François Loscheider

3- UNITY: un autre DHU consacré à l'hépatologie

L'acronyme *UNITY* est dérivé du titre anglais du projet: *Addressing Unmet Needs through Innovation in HepaTology and Gastroenterology*. Il s'adresse aux affections ou situations complexes, graves, réfractaires ou rares qui sont le coeur de métier des CHU aussi bien dans le domaine du soin que de la recherche et de l'enseignement et s'appuie sur le savoir-faire des Hôpitaux Universitaires Paris-Nord – Val de Seine et de l'hôpital Robert-Debré pour les enfants, de l'UFR Paris-Diderot et des unités de recherche du CHU Bichat. Ces structures sont caractérisées par de nombreux centres de référence reconnus avec d'importantes cohortes et files actives de patients dans le domaine de l'hépatogastroentérologie. Ces centres sont souvent isolés avec des moyens limités mais possèdent un gisement considérable de données qui restent à exploiter.

L'objectif d'*UNITY* est de rassembler l'ensemble des partenaires hospitalo-universitaires autour de la prise en charge des situations difficiles des maladies de l'appareil digestif en utilisant la diversité des unités cliniques comme source d'avancée, et les interactions avec les disciplines transversales comme facteur d'échange et d'unité. Cet objectif concerne 4 domaines: les soins, la recherche en sciences humaines et sociales, la recherche translationnelle, et l'enseignement. Dans le domaine des soins c'est principalement l'articulation avec la recherche clinique et les innovations de prise en charge qui sont concernées : amélioration des bases de données, des bio-banques, d'exploration génétique, de la gestion du médicament orphelin ou expérimental, de l'éducation thérapeutique, de l'annonce diagnostique, des consultations multidisciplinaires rapides pour les nouveaux patients, des relations avec les associations de patients, de la recherche de fonds nationaux ou internationaux pour la recherche clinique. Ce domaine doit déboucher sur des prises en charge innovantes, optimisant la recherche clinique

Dans le domaine des sciences humaines et sociales, c'est la multiplicité des situations rares de différentes typologies qui est utilisée comme matériel de recherche, grâce à la collaboration avec l'URC-Eco de l'APHP, l'Ecole des Hautes Etudes en santé Publique, et la chaire Santé de Science-Po. Il s'agit par exemple d'évaluer et de caractériser les filières de soin les mieux adaptées aux différentes situations difficiles (centralisation ou dissémination), l'évaluation des prises en charges par télémedecine, l'évaluation du rôle des comportements addictifs dans les situations difficiles, le rôle des délégations ou partage de tâche entre médecins et soignants, pour des procédures très spécialisées, etc. Il s'agit aussi, d'adapter les techniques bio-statistiques aux petits échantillons, en bénéficiant pour cela de l'investissement massif de l'Unité de Recherche Clinique des HUPNVS. Cette recherche doit déboucher, à un niveau très général, sur une meilleure organisation des soins et de la recherche pour les maladies de prise en charge difficile, et sans se limiter aux maladies digestives.

Le programme de recherche translationnelle s'appuie sur les équipes du département d'hépatogastroentérologie du Centre de Recherche de l'Inflammation (CRI, UMR F1149) adossé au Labex Inflamex. Les aspects qui sont particulièrement promus sont les déterminants vasculaires des situations difficiles dans le domaine des maladies de l'appareil digestif. Pour cela, une large place est donnée aux recherches de pointe en physique de l'imagerie, et à l'analyse de bio-marqueurs provenant aussi bien de l'imagerie macroscopique ou microscopique ou des études cellulaires et moléculaires. Cette recherche doit fournir des pistes innovantes pour contrer les déterminants du caractère complexe, grave, réfractaire, ou rare des situations difficiles au sein des maladies de l'appareil digestif.

L'enseignement spécifiquement promu par *UNITY* concerne les spécialités médicales et les écoles doctorales. Le 3^{ème} cycle d'études médicales (DES et *fellows* étrangers) et l'enseignement postuniversitaire sont visés, par une utilisation systématique du matériel que représente les situations difficiles pour la compréhension et la prise en charge des situations fréquentes. Les écoles doctorales de Inflamex et Bio-Sorbonne Paris-Cité sont investies au niveau des mastères et d'un programme de PhD européen nommé Laennec, développé en coopération avec les DHU *Authors* (coordinateur Christian Boitard) et *Pathologies artérielles rares et communes* (coordinateur Philippe Ménasché).

Au total, la diversité (et donc la complémentarité potentielle) des approches des différents DHU touchant au domaine de l'hépatologie est frappante : *Hepatinov*, très orienté sur la recherche technologique ; *VIC*, très orienté vers les hépatites virales et le cancer ; et *UNITY*, orienté sur les situations rares et difficiles.

Dominique Valla

4- Cœur et biotechnologie

La médiatisation du cœur artificiel CARMAT a légitimement conduit à s'interroger sur la place que conservaient, dans ce contexte, la thérapie cellulaire et/ou l'ingénierie tissulaire comme options possibles pour tenter de réparer des zones nécrosées du cœur et leur permettre de retrouver un certain degré de récupération fonctionnelle. La réponse est assez simple. Tous ces traitements ont une cible commune, l'insuffisance cardiaque, qu'elle soit d'origine ischémique ou non. Ils diffèrent en revanche par leur mode d'action et, à ce titre, s'adressent à des stades évolutifs distincts de cette pathologie. Ainsi, lorsqu'il existe une destruction massive des cardiomyocytes conduisant à une altération sévère de la fonction cardiaque au point qu'elle devient réfractaire aux traitements habituels (drogues, resynchronisation ventriculaire lorsqu'elle est indiquée, éventuellement chirurgie conventionnelle), la seule option reste le remplacement cardiaque complet et si la transplantation en reste alors la première modalité, on peut, si elle est contre-indiquée, envisager l'implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche (si la fonction du cœur droit est encore préservée) ou d'un cœur artificiel total tels le modèle américain CardioWest ou, désormais, son homologue français CARMAT. A ce stade de détérioration fonctionnelle avancée et irréversible, il nous semble illusoire d'espérer un quelconque gain par une greffe de cellules souches ou leur combinaison avec un biomatériau visant à une reconstitution du tissu myocardique lésé. En revanche, à des stades moins évolués de l'insuffisance cardiaque pour lesquels le remplacement cardiaque serait une option maximaliste non justifiée, la thérapie cellulaire conserve toute sa place et peut constituer un complément utile aux autres thérapeutiques déjà validées. Encore convient-il de respecter trois conditions principales : (1) sans entrer dans le détail, il apparaît que les cellules les plus efficaces sur le plan fonctionnel sont celles dont le phénotype se rapproche le plus de celui des cellules du tissu receveur, raison pour laquelle les cellules pluripotentes (cellules souches embryonnaires ou cellules somatiques induites à la pluripotence) pré-commises vers un lignage cardiaque sont particulièrement attractives ; (2) l'administration des cellules se doit d'être couplée avec un biomatériau susceptible de reconstituer une niche propice à la survie des cellules, notamment par induction d'une angiogenèse et apport d'une matrice permettant un ancrage des cellules, entre elles et à cette matrice ; (3) la technique d'administration des cellules doit viser à optimiser la rétention des cellules et leur viabilité immédiate plus peut-être que leur survie à long terme. En effet, il apparaît de plus en plus que le mode d'action des cellules, même si elles ont un phénotype cardiaque, n'est pas la formation d'un néo-tissu myocardique, mais plutôt une activation de voies endogènes conduisant à une cardioprotection par différents mécanismes (amélioration de l'angiogenèse, diminution de la fibrose, recrutement de cellules souches résidentes ou réinduction d'un cycle mitotique des cardiomyocytes-hôtes). Il faut donc avant tout privilégier une présence initiale des cellules leur permettant de sécréter les facteurs (progressivement identifiés) responsables de ces effets paracrines et il n'est pas impossible que la fonctionnalisation de biomatériaux par ces facteurs se substitue même à terme aux cellules elles-mêmes. Les techniques de médecine à visée régénérative conservent donc toute leur place par rapport au cœur artificiel dès lors que les indications respectives de ces différentes modalités, complémentaires et non concurrentes, sont convenablement adaptées aux profils des patients.

Philippe Menasché

5- L'addictologie, une discipline à part entière

Le terme d'addiction trouve ses origines dans le droit romain ancien et reste utilisé dans ce même contexte juridique jusqu'au Moyen Âge en Europe occidentale. C'est dans les pays anglo-saxons que le terme d'addiction apparaît initialement en psychiatrie, désignant les toxicomanes. De son usage initial, son utilisation va progressivement s'étendre à d'autres catégories cliniques qui pour certaines, présentent des similitudes, notamment au niveau comportemental. Néanmoins, entendu dans son sens le plus couramment utilisé, il recouvre les comportements d'utilisation pathologique de substances telles que les drogues, les médicaments et l'alcool. Ce concept a permis non seulement de mieux affiner la clinique des dépendances aux produits, de s'intéresser aux états précoces de l'addiction (les usages à risque et l'usage nocif pour les substances), mais aussi de mieux comprendre les addictions comportementales et donc d'éclairer des mécanismes fondamentaux de gestion du plaisir et des émotions et du contrôle des comportements. Avec la sortie du DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association Américaine de Psychiatrie), une étape supplémentaire a été franchie avec l'adoption d'une approche dimensionnelle comportant des critères de sévérité qui rendent plus subtile et plus vraie l'approche clinique de nos patients. L'addictologie s'est ainsi érigée en véritable discipline à part entière. Ceci a permis de poser de manière cohérente des questions souvent piégées auparavant par un discours politico-dogmatique. Quelques exemples d'actualité peuvent l'illustrer.

(1) Les progrès récents concernant l'étude des cannabinoïdes mais surtout la découverte du système endocannabinoïde, cible potentielle de nouvelles thérapeutiques, ont relancé l'intérêt pour l'utilisation de médicaments à base de cannabis dans le traitement de certaines douleurs chroniques. Un premier médicament (Sativex) vient d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la sclérose en plaques. Un premier pas est donc franchi vers une modification de la législation sur le cannabis. Néanmoins, une surveillance rigoureuse doit être maintenue dans le but de détecter d'éventuels effets psychiatriques.

(2) La résolution de la prescription du Baclofène chez les patients alcoolodépendants, qui après avoir suscité des débats et des polémiques est entrée dans une phase scientifique et d'expérimentation avec deux essais multicentriques (Alpadir et Bacloville) dont les résultats seront connus au deuxième semestre 2014 et qui devraient aboutir à une autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

(3) La collaboration étroite entre hépatologues et addictologues a permis de franchir le pas pour poser l'indication de la transplantation hépatique chez les patients alcoolodépendants et qui ont une hépatite alcoolique aigüe sévère cortico-résistante. Ainsi, l'ébauche d'un consensus qui jusqu'alors n'était pas gagné sur la nécessité, l'efficacité et le droit à la greffe pour ces patients a vu le jour.


(4) Dans le même esprit, l'inflation des tentatives de suicide au paracétamol ont provoqué une nouvelle collaboration entre psychiatres-addictologues, hépatologues et chirurgiens, dans le but d'observer et de mesurer un phénomène sociétal : le hiatus entre le faible désir de mort par l'ingestion du paracétamol et les conséquences dramatiques de ce geste.

Les projets cités sont le fruit d'une collaboration ancienne et permanente entre le CERTA et le Centre-Hépatobiliaire et constituent un point fort du DHU HEPATINOV.

Amine Benyamina

6- SAVE THE DATE: «Séminaire Médecine / Recherche Translationnelle » Mercredi 02/04/2014 de 14h00 à 18h00

Séminaires
du mercredi



Médecine/Recherche Translationnelle

Mercredi 2 Avril 2014: 14h-18h

Organisateurs:
Jean-Charles Duclos-Vallée
Dominique Franco
Hépatinov

Amphithéâtre Pierre Barret
Centre Hépatobiliaire 2ème étage
Hôpital Paul Brousse

AMM

Développement précoce
















Preuve de concept

















Concept

Prototypage

Phases I/II

Phases III/IV





Le séminaire suivant, organisé par Georges Uzan le 28/05/2014, sera consacré aux « Mécanismes de la spécialisation endothéliale ».

Bien amicalement, l'équipe HEPATINOV

hepatinov@gmail.com