



1- Hôpital et grandes écoles: une fusion tant attendue et si nécessaire ...

Ce début d'été a été marqué par la signature d'accord cadre de partenariat scientifique entre l'AP-HP et certaines grandes écoles telles que l'école Polytechnique. Ces liens maintenant officiels seront maintenant l'occasion de renforcer la recherche biomédicale déjà très présente au sein de ces sites d'excellence. Ce partenariat devra passer par une politique d'échange efficace qui devra concerner jeunes ingénieurs et jeunes médecins. Hépatinov s'y engage. N'oublions pas que ce sont les premiers tests d'élastométrie hépatique qui ont donné naissance au Fibroscan se sont faits à l'X ...

Je vous souhaite de très bonnes vacances.

Jean-Charles Duclos-Vallée

2- Les 6èmes rencontres du CSIS sous le signe de l'interdisciplinarité

Le Collège des Sciences de l'Ingénierie et des Systèmes (CSIS) est une structure collaborative créée en 2008 pour favoriser la communication entre Centrale Paris, Supélec, l'ENS Cachan et l'Université Paris-Sud dans les domaines des sciences pour l'ingénieur (SPI) et des sciences et technologies de l'information et de la communication (STIC) sous la direction de Laurent Michard. La création de l'IDEX Paris-Saclay a fait du CSIS une sorte de think tank pour la préparation du pôle Ingénierie et STIC de cette université. Depuis 6 ans, le CSIS organise des rencontres annuelles. Les 6èmes rencontres étaient dédiées à l'interdisciplinarité et se tenaient à Polytechnique. Chaque année est invitée une personnalité extérieure. Cette année, Hépatinov était invité pour présenter le projet du master T2I, symbole du décloisonnement et de l'interdisciplinarité avec le mélange des sciences médicales et des sciences de l'ingénieur. La présentation de ce master a été accueillie très favorablement par un amphithéâtre d'une centaine de personnes issues des forces constituantes de Paris-Saclay, Grandes Ecoles et Université Paris-Sud. Hépatinov était aussi présent au sein d'une table ronde organisée sur le thème de l'interdisciplinarité. Cela a été l'occasion de parler des projets Hecam et de construction d'organes par bio-ingénierie. Cette table ronde a bien souligné l'importance de l'interdisciplinarité dans l'innovation mais aussi la difficulté de sa mise en œuvre aussi bien dans l'enseignement que dans la recherche. Un des moyens les plus efficaces pour y parvenir reste la machine à café, carrefour des rencontres ! L'école polytechnique qui était l'hôte a montré ses différentes facettes en particulier dans le domaine de la santé avec sept grands programmes dont certains très proches de nos préoccupations comme l'utilisation des plasmas froids pour la cicatrisation, les propriétés mécaniques des tissus avec un intérêt dans le diagnostic ultra précoce non invasif de certaines maladies et l'imagerie polarimétrique du cancer potentiellement utile pour mieux définir les marges au cours des résections des métastases hépatiques. L'une des évaluations de ces programmes était le nombre d'articles publiés par an dans Nature. Une jolie démonstration de force de Polytechnique. Plusieurs contacts ont été établis à la fois pour le master T2I et pour le projet sur la construction d'organes par bio-ingénierie. Cerise sur le gâteau, dans l'un des chaînons manquants dans nos projets, un chercheur est venu proposer sa compétence dans le domaine de l'imprimerie 3D. Interdisciplinarité, quand tu nous tiens !

Dominique Franco

3- Les nouvelles routes de l'été de la régénération hépatique

Le spectre des voies de régulation de la régénération hépatique s'élargit continuellement, témoin de la complexité d'un processus qui implique non seulement les différents types cellulaires du foie, mais aussi les cellules sanguines : plaquettes, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles, et tout récemment un dernier acteur leucocytaire rapporté, les polynucléaires éosinophiles qui, via la sécrétion de certaines cytokines (IL4), stimulent directement le cycle cellulaire hépatocytaire (Goh *et al.*, 2013). A la lumière de nouvelles approches génétiques chez la souris, non seulement de nouvelles cascades de signalisation ont été identifiées comme ayant une importance majeure pour la régénération (Wuestefeld *et al.*, 2013) mais également la physiologie de la régénération hépatique a été progressivement « revisitée ». Ces travaux ont parfois confirmé les dogmes initiaux, en particulier celui de l'origine hépatocytaire du renouvellement cellulaire après hépatectomie des deux tiers ou atteinte toxique (Malato *et al.*, 2011). D'autres travaux récents ont au contraire bousculé certains postulats, notamment celui de l'absence de parallélisme entre développement embryonnaire et régénération hépatique (Boulter *et al.*, 2012). Parallèlement à ces travaux fondamentaux, l'étude de l'impact des progéniteurs cellulaires, d'origine hépatique ou extrahépatique au cours de la régénération du foie, a occupé une place croissante dans la littérature de ces dernières années. En particulier, des travaux récents placent le macrophage en position centrale dans les processus de régulation de la fibrogenèse et de la régénération du foie, ouvrant d'intéressantes perspectives en thérapie cellulaire. Pour autant, ce type de régulation paracrine (intra-hépatique) ne doit pas masquer le fait, relativement négligé, que la régénération du foie est un processus auquel contribue également l'ensemble de l'organisme (nombreux acteurs endocrines et neuro-endocrines). L'ensemble des facteurs régulateurs de la régénération concourt non seulement à pousser l'hépatocyte quiescent dans le cycle cellulaire, mais également à maintenir l'intégrité des fonctions hépatiques (notamment la sécrétion biliaire). Ce champ, pourtant crucial, reste cependant très peu exploré. En particulier, les acides biliaires eux-mêmes, considérés au cours des dernières années comme des molécules de signalisation (à côté de leurs fonctions détergentes classiques), génèrent des cascades de régulation qui conduisent à la protection hépatocytaire. Dans ce cadre, le rôle bien établi du récepteur nucléaire des acides biliaires (Farnesoid X Receptor, FXR), a été enrichi par l'impact d'un second récepteur des acides biliaires, membranaire celui-ci, nommé TGR5 (ou GPBAR-1, pour G-Protein coupled Bile Acid Receptor-1). Le récepteur TGR5 apparaît comme protecteur du foie en situation de surcharge en acides biliaires, survenant en particulier après hépatectomie chez les rongeurs ou chez l'homme (Doignon *et al.*, 2011 ; Péan *et al.*, 2013). Cette action protectrice des acides biliaires via le récepteur TGR5 intègre essentiellement, selon des mécanismes à explorer, une inhibition de la réaction inflammatoire ainsi qu'un contrôle de l'hydrophobicité et de l'alcalinisation biliaires qui pourraient ouvrir des perspectives translationnelles séduisantes, en particulier pour la chirurgie hépatique étendue.

Wuestefeld *et al.*, Cell <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582328> 2013;153:389-401.

Malato *et al.*, J Clin Invest. 2011;121:4850-60.

Boulter *et al.*, Nat Med. 2012;18:572-9.

Goh *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110:9914-9.

Péan *et al.*, Hepatology. 2013 May 17. *In press.*

Doignon *et al.*, J Hepatol 2011;54:481-8.

Thierry Tordjmann

4- Construction d'organes par bio-ingénierie

La construction d'un néo-foie par la technique du foie décellularisé/recellularisé est un des objectifs d'Hepatinov. Ces approches sont toutes récentes puisque les premières publications sur le coeur et le foie chez la souris remontent à 2008 et 2010. Le procédé consiste à perfuser des organes avec un solvant doux. Cette perfusion détruit la totalité des cellules de l'organe (ADN résiduel < 3%), mais laisse persister la trame vasculaire (et biliaire pour le foie) ainsi qu'une matrice extracellulaire intacte (scaffold). La perfusion sur plusieurs semaines de différents types cellulaires matures ou souches par la veine porte entraîne une recellularisation du « scaffold » aboutissant à terme à un néo-foie avec son parenchyme organisé en lobules, ses axes vasculaires et ses canaux biliaires. Des néo-foies ont même été transplantés en hétérotopique chez le rat. Bien que les cellules hépatiques de ces néo-foies produits par bio-ingénierie aient la majorité des marqueurs de différenciation hépatocytaire, il n'est pas encore certain que les organoïdes actuels puissent se comporter comme un vrai foie et assurer la survie d'animaux avec une insuffisance hépatique aiguë. Les travaux portant sur des structures un peu moins élaborées et complexes - trachée, valves cardiaques, paroi vésicale - sont à un stade plus avancé et atteignent la phase pré-clinique.

Un des prochains séminaires d'Hepatinov sera organisé le 20 novembre 2013 sur cette thématique, qui s'appuie sur différents piliers : le biomatériau (scaffold naturel ou artificiel), les cellules (primaires, souches, reprogrammées, ...), l'environnement (perfusion, facteurs biochimiques, ...). Cette recherche innovante a l'intérêt de rassembler les transplantateurs, les spécialistes des cellules souches et des technologies de pointe, largement représentés dans l'université Paris-Saclay et d'autres établissements de la grande région parisienne, et des bio-ingénieurs, notamment de l'UTC Compiègne. Elle devrait aussi intéresser les entreprises de développement technologique et celles qui ont investi dans la production de lots cliniques de produits de thérapie cellulaire.

Les récents travaux japonais sur la construction d'un « bourgeon » hépatique dans une boîte de pétri et ceux utilisant l'impression 3D, couche par couche, pour reconstruire des cellules, des tissus ou des organes témoignent de la vigueur de ce type de recherche. Une telle recherche doit-elle être limitée au foie ou s'appuyer plutôt sur une plateforme pluri organes qui réunirait autour d'Hépatinov, les DHU Torino, les équipes de transplantation du CCML et les transplantateurs rénaux, un joli projet pour les hôpitaux universitaires Paris-Sud ? Ce projet ambitieux est également attractif dans le cadre du développement de Campus Grand Parc et de la Vallée Scientifique de la Bièvre, d'autant plus qu'il est fédérateur. Lors du séminaire du 20 novembre, une réunion d'information grand public sera aussi organisée à ce titre.

Cécile Legallais et Dominique Franco

5- Les prix de la recherche à l'hôpital

La recherche clinique est, essentiellement, réalisée en milieu hospitalo-universitaire, dans des laboratoires universitaires souvent associée à de nombreux partenaires comme l'INSERM, le CNRS, le CEA, des associations caritatives reconnues d'utilité publique et les Académies. Actuellement (depuis 2003), le financement des établissements de santé, c'est-à-dire également les CHU et l'AP-HP, n'est plus assuré par une « dotation globale », mais par une tarification à l'activité, communément appelée T2A. Par définition, ce mode de tarification ne peut pas prendre en charge certaines missions des hôpitaux. Il existe 2 enveloppes budgétaires servant à couvrir :

- Les Missions d'Intérêt Général aussi appelées MIGAC en raison d'une aide à la contractualisation des établissements avec les Agences Régionales de Santé (ARS). Elles permettent de financer les SAMU et les SMUR, les équipes mobiles de gériatrie et de soins palliatifs, les unités de consultation et de soins ambulatoires pour les personnes détenues, la lutte contre le cancer ...

- Les Missions d'Enseignement, de Recherche, de Recours et celles liées à l'Innovation : les MERRI.

Le montant et le mode de répartition de l'enveloppe MERRI sont définis, au plan national, par le Ministère en charge de la santé (DGOS). Les recettes MERRI des hôpitaux sont allouées en trois parts : fixe, modulable, variable.

1. La part fixe. Elle est calculée en pourcentage du budget MCO (Médecine, Chirurgie, Obstétrique). Elle finance les surcoûts hospitaliers des charges globales liées à la recherche clinique, en compensation de la baisse d'activité financée par la T2A : une proportion des dépenses du personnel médical et para-médical (environ 25%), du plateau médico-technique intégrant l'imagerie, la biologie, les explorations fonctionnelles et la radiothérapie (hors charges de personnel médical déjà comptabilisées) et des charges d'infrastructure (15%). La part fixe est en diminution constante, normalement compensée par une augmentation des 2 autres parts modulable et variable.

2. La part modulable (environ 48%) qui finance des surcoût de l'enseignement et de la recherche en fonction d'indicateurs d'activité, qui prennent en compte le nombre d'étudiants hospitaliers formés, les publications scientifiques (score SIGAPS), les essais cliniques et les patients inclus dans ceux-ci (score SIGREC) ainsi que le nombre de brevets. Le mode de calcul de ces indicateurs varie suivant les années, ainsi pour 2013 :

Le Système d'Interrogation de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques (SIGAPS) permet, de manière automatique, le recensement et l'analyse des publications scientifiques. Cet indicateur est calculé, en cumul glissant, sur les cinq dernières années. Le score total est le produit d'un score « C » et un score « P ». Le score « C » correspond à la catégorie de la revue selon le classement de l'ISI (Institute for Scientific Information). Il va de 8 pour les catégories A à 1 pour les revues non classées. Le score « P » correspond à la position du signataire de 4 pour un premier auteur, 3 pour 2^{ème}, 2 pour 3^{ème}, 1 pour les autres proposition à 2 pour l'avant dernier et 4 pour le dernier. Le score de l'établissement est la somme des scores de ses publications, mais ne sont pris en compte que ceux des personnels inscrits dans les SIGAPS et transmis par les établissements à la DGOS. Lorsque 2 praticiens d'un même établissement sont co-auteurs, seul le score le plus élevé est pris en compte. Il faut (malheureusement !) en tenir compte lors du classement des auteurs et l'exhaustivité des déclarations est primordiale.

Le Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques (SIGREC) permet de gérer les essais cliniques d'un établissement, qu'ils soient institutionnels ou industriels. En 2013, il comporte 3 scores :

- Score « essai » avec 2 composantes. La première correspond à un établissement promoteur, allant de 20 pour les essais de phase I ou II à 5 pour les essais mono-centriques. La seconde à la participation à des essais promus par un autre établissement, allant de 2 (essais de phase I ou II) à 1.

- Score « inclusion promoteur » qui comptabilise le nombre d'inclusion (30 %).

- Score « inclusion investigateur » qui comptabilise également les inclusions (20 %)

Ce mode calcul donne une place prépondérante aux essais promus par les établissements qu'il faut développer.

3. Une part variable (environ 35 %) qui finance spécifiquement :

Les appels à projets ministériels (PHRC, STIC, PREQHOS, PHRI, DGOS-INCa, DGOS-INSERM...); les structures d'appui à la recherche clinique: les centres d'investigation clinique (CIC), les centres de ressources biologiques (CRB), les centres de recherche clinique (CRC), les directions de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI, DRCD,DIRC)

L'enseignement et la formation des personnels médicaux et paramédicaux.

Les activités hautement spécialisées assurées par des structures assumant un rôle de recours (par exemple les centres des maladies rares).

Les activités de soins réalisées à des fins expérimentales ou la dispensation des soins non couverts par les nomenclatures ou les tarifs et dont les montants sont calculés sur les dépenses constatées.

La réussite aux appels à projet nationaux est, donc, un critère majeur d'évaluation de la dynamique de recherche avec une conséquence positive en matière de score SIGREC.

Les MERRI apportent aux CHU des ressources qui représentent en moyenne 9 à 10% des recettes de leur budget principal et pour les cinq premiers d'entre eux, 13 à 14,7 % (dont fait partie l'AP-HP). La répartition de ces crédits est relativement dispersée, car en dehors de l'AP-HP qui en reçoit le tiers, plus de la moitié des crédits restants sont alloués aux 23 CHU. Les CHU qui reçoivent le plus de MERRI en dehors de l'AP-HP, sont les Hospices Civils de Lyon, de l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, les CHRU de Lille, de Montpellier, Strasbourg, Bordeaux et Toulouse. On le voit, tout ceci est très complexe, mais fondamental pour le financement de la recherche dans nos hôpitaux. C'est d'autant plus complexe que l'AP-HP est un seul CHU avec des clés de répartition assez opaques en interne entre ses groupes hospitaliers et ses hôpitaux ...

Denis Castaing

**HEPATINOV vous souhaite de
très bonnes vacances**

Bien amicalement, l'équipe HEPATINOV

hepatinov@gmail.com

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