



1- A propos du service public

Que vous changiez les draps ou que vous recousiez les plaies, que vous cuisiniez ou que vous distribuiez les médicaments, vous avez le pouvoir d'offrir un service public de qualité à ceux qui ont donné leur vie pour le rêve de la démocratie.

Nelson Mandela

Inauguration du Tambo Memorial Hospital, Boksburg, Afrique du Sud, 16 Avril 1998

Tiré de Pensées pour moi-même – Citations
Collection Points

2- What is DAS ?

Les pôles de compétitivité ont été lancés il y a quelques années pour optimiser les relations entre recherche académique et R&D industrielle et promouvoir la R&D, la production industrielle et ses corollaires, la création d'entreprises et la création d'emplois. Dans la nouvelle version des pôles de compétitivité, il leur est demandé de mieux définir leurs axes stratégiques afin de concentrer leur action sur des cibles bien identifiées. Au niveau du pôle de compétitivité santé de la région Ile-de-France Medicen, l'identification de ces domaines d'action stratégique (DAS) a été faite en tenant compte des spécificités des entreprises d'Ile-de-France dans le domaine de la santé, de la richesse de la recherche académique, des réponses aux appels d'offre des financements institutionnels tels que l'ANR, le FUI ou Oseo et les grandes orientations de la santé. Cinq domaines d'action stratégique (très transversaux) ont ainsi été identifiés par Medicen: 1- Diagnostic in vitro, 2- Imagerie, 3- Médecine régénératrice, 4- TIC & Santé, et 5- Médecine Translationnelle. Pour chacun de ces DAS un groupe de travail piloté par un industriel assisté d'un académique entreprend une étude des marchés, des enjeux, des verrous technologiques et élabore un plan d'action. Ceci constituera le backbone du futur contrat de performance du pôle, passé avec les décideurs. Hepatinov et l'université Paris-Sud sont présents dans ces groupes de travail, en particulier celui sur la médecine régénératrice. Même s'il reste possible pour un pôle de labelliser des projets qui ne rentrent pas dans l'un des DAS, il y aura probablement plus de possibilités de financement institutionnel pour les projets qui s'y intègrent.

Il existe des zones de recouvrement entre les DAS affichés par les 7 pôles de compétitivité français dans le domaine de la santé (voir liste ci-dessous). Ceci devrait favoriser des actions complémentaires entre les différents pôles comme cela existe déjà dans le domaine TIC & Santé avec un comité de liaison inter pôle avec les deux pôles TIC d'Ile-de-France, Sytematics et Cap Digital.

Pôles de compétitivité français dans le domaine de la santé :

- Alsace Bio Valley (Strasbourg)
- Atlanpôle Biothérapies (Nantes)
- Cancer-Bio-Santé (Toulouse)
- Eurobiomed (Marseille)
- Lyonbiopôle (Lyon)
- Medicen Paris Région (Paris)
- Nutrition Santé Longévité (Lille)

Dominique Franco

3- Maladies métaboliques hépatiques et thérapie cellulaire chez l'enfant

Les déficits du cycle de l'urée (DCU) et la maladie de Crigler-Najjar de type 1 (CN1) sont des maladies métaboliques monogénétiques sévères pour lesquelles il existe un déficit d'une enzyme hépatique, sans qu'il existe de lésion grave et structurelle du foie et des voies biliaires. Le plus souvent les traitements médicaux ne permettent pas d'éviter une encéphalopathie qui est due soit à l'hyperammoniémie (DCU), soit à l'hyperbilirubinémie libre (CN1). Le traitement curatif reconnu est la transplantation hépatique qui n'est pas sans risques. Aussi, elle devrait être faite dans les premières années de vie pour limiter le risque d'atteinte neurologique qui contre-indiquerait la transplantation ultérieurement. La transplantation est parfois retardée du fait d'une diminution de l'accès aux greffons. En pratique, il existe un dilemme constant entre le risque évolutif de la maladie et le risque propre à la transplantation et les enfants sont souvent transplantés du foie après plusieurs années de traitement médical ayant permis un contrôle variable de la maladie. Comme alternative à la transplantation du foie, la transplantation de cellules hépatiques (ex : hépatocytes allogéniques matures, cellules progénitrices hépatiques) dans le parenchyme hépatique est apparue comme une solution thérapeutique prometteuse, particulièrement pour les maladies métaboliques où la fonction du foie est conservée et où il existe un déficit enzymatique isolé. L'idée est de corriger au moins partiellement le déficit enzymatique, permettant un contrôle métabolique suffisant pour améliorer la qualité de vie et surtout éviter l'atteinte neurologique. La thérapie cellulaire a aussi les caractéristiques d'être peu invasive, de pouvoir être répétée, n'empêchant pas la réalisation ultérieure d'une transplantation en cas d'échec. A ce jour, plus de 100 patients, avec une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique métabolique, ont reçu une infusion de cellules hépatiques. Depuis la première tentative en 1997, chez un enfant avec un DCU, une trentaine d'enfant ont reçu une thérapie cellulaire hépatique. Des résultats encourageants ont été obtenus à la fois dans la maladie de CN1 et dans les DCU. Mais si aucun enfant n'a été guéri, certains ont pu attendre la transplantation hépatique sans nouvelle atteinte neurologique.

Hepastem[®] (Laboratoires « Prométhéra Biosciences », et Cliniques Universitaires St Luc, Bruxelles) est un produit de thérapie cellulaire destiné à traiter les maladies du foie telles que les DCU et la maladie de CN1. Il s'agit d'une suspension cellulaire de cellules progénitrices allogéniques dérivées de foie humain adulte. Ces cellules mésenchymateuses ont des caractéristiques hépatocytaires très spécifiques et sont, entre autre, capables de métaboliser l'ammoniaque et de conjuguer la bilirubine. Un effet immédiat des cellules transplantées est peu probable. En revanche, il est attendu un effet différé et prolongé, une fois que les cellules transplantées seront devenues matures. Intégrées au foie, elles pourront participer à sa fonction et proliférer. Un protocole international multicentrique prospectif a débuté à l'initiative de « Prométhéra Biosciences », visant à infuser Hepastem[®] chez 20 enfants atteints de DCU ou de maladie de CN1. Le service d'hépatologie et de transplantation hépatique pédiatriques du CHU Bicêtre a participé à cet essai, l'ANSM et l'AP-HP ayant donné leur accord. Deux enfants atteints de DCU et adressés dans le service par le CHU de Toulouse ont été traités à l'hôpital Bicêtre. En avril 2013, un premier enfant âgé de 1 an et atteint d'un déficit en « arginosuccinate lyase » a reçu, par un cathéter intraportale posé par voie percutanée, des cellules Hepastem[®]. Cela a pu être réalisé grâce à la participation des services de radiologie, réanimation, chirurgie et hépatologie pédiatriques et des services d'anesthésie, pharmacie et anatomopathologie du CHU Bicêtre. La procédure s'est bien passée et le jeune garçon a pu quitter l'hôpital 4 jours après l'infusion, une fois le traitement immunosuppresseur équilibré. Deux mois après, un autre garçon âgé de 1 mois et atteint de déficit en « ornithine carbamyl transférase » a reçu, sans complication et selon la même procédure, une infusion intraportale d'Hepastem[®]. Les premiers résultats montrent la faisabilité et la bonne tolérance de l'infusion hépatique de cellules par voie portale, chez l'enfant. L'évaluation de l'effet de cette thérapie cellulaire hépatique chez les 20 enfants atteints de maladies métaboliques hépatiques est en cours.

Emmanuel Jacquemin

4- De la nécessité de masters cliniques en soins infirmiers

Le paysage du soin s'est considérablement modifié cette dernière décennie. Les effets conjugués de l'accroissement de la demande en soins, de la modification des besoins et des attentes de la population, du phénomène de pénurie médicale et de la pression économique croissante imposée aux systèmes de santé occidentaux conduisent les décideurs à repenser l'organisation de l'offre de soins. De plus s'y ajoutent des besoins importants et croissants dans le cadre des maladies chroniques, du vieillissement, de la dépendance, du cancer et dans le champ de thérapies innovantes.

Les enjeux sont multiples avec d'une part un engagement des études infirmières dans la filière Licence, Master, Doctorat et d'autre part les préconisations du Rapport Bertrand qui souligne l'évidence et la nécessité de créer de nouveaux métiers infirmiers à l'instar de ce qui a été fait avec les Infirmières Anesthésistes Diplômées d'Etat (IADE) dans le domaine de l'anesthésie, des infirmiers de Bloc Opératoire Diplômés d'Etat (IBODE). La loi HPST a pointé l'importance de la coordination entre les différents professionnels médicaux et paramédicaux. Elle prévoit des dispositions permettant aux professionnels et aux établissements souhaitant s'engager dans la mise en place de nouvelles coopérations des professions de santé de disposer d'un cadre légal. Les dispositifs de formations innovants existant à ce jour ont été mis en place en France dans 2 universités Aix -Marseille et Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines. Ces compétences cliniques et complémentaires d'une activité médicale, infirmière et médico-sociale ne peuvent être apportées par les filières de formation classique délivrées par les IFSI.

Les compétences qui seront à développer seront applicables à la fois en ville et à l'hôpital prenant en charge le patient dans sa globalité et recouvrent de nombreux domaines : Pratique clinique directe auprès des patients et de leurs familles lors de situations de soins complexes - Consultation – Coaching – Guidance, Leadership et Collaboration - Recherche et éthique.

Deux grands corps de métier cohabitent en fonction des parcours : Infirmières cliniciennes et infirmières praticiennes. L'expérience est déjà ancienne à l'étranger notamment en Amérique du Nord mais également dans certains pays d'Europe avec des statuts nécessitant une formation universitaire de niveau au moins Master 2. Par exemple, selon la définition canadienne: les infirmières cliniciennes possèdent des connaissances avancées et l'expertise clinique dans une spécialité ou domaine infirmier en particulier. Elles savent diriger l'élaboration de lignes directrices cliniques et de protocoles, faire la promotion de l'usage des données factuelles; offrir soutien, consultation, formation d'expert et elles facilitent les changements à l'intérieur du système de santé. Pour les praticiennes les missions sont un peu différentes puisque les infirmières praticiennes contribuent à améliorer l'accès à des soins grâce à leur formation et à leur expérience additionnelle. Dans les centres communautaires, les centres de santé, les cliniques dirigées par des infirmières praticiennes, les cabinets de médecins, les urgences et les établissements de soins de longue durée, les infirmières praticiennes posent des diagnostics et gèrent les maladies chroniques comme le diabète. Elles demandent et interprètent des examens diagnostiques, rédigent des ordonnances et bien plus. En conclusion, les besoins existent et sont énormes en particulier dans tous les champs des maladies chroniques et complexes comme l'hépatologie et le cancer. Il n'existe pas au niveau universitaire de consolidation à l'échelle nationale. Le point d'interrogation est bien sûr, la reconnaissance en termes de métier et de grille salariale en rapport avec ces nouvelles compétences.

Pr. David Orlikowski

Service de réanimation et Centre d'investigation clinique et technologique Inserm 805 hôpital Raymond Poincaré, Garches-APHP. EA 4497 Groupe de Recherche Clinique et Technologique sur le Handicap, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

5- Communiqué de presse Eukarÿs

La société Eukarÿs, membre du club des PME d'Hépatinov, a été lauréate du dernier concours Tremplin Entreprises-Sénat le lundi 25 novembre 2013 dernier.

Créée en 2010 par l'hépatogastroentérologue Philippe Jaïs, l'oncologue François Thomas et l'entrepreneur Benjamin Bertrand, Eukarÿs développe des outils de production d'ARN messagers (ARNm) pour la recherche, la thérapie génique et cellulaire, la vaccination ou encore la reprogrammation et la différenciation cellulaire. L'ambition de la société est de développer ses propres traitements à base d'ARNm afin d'aller jusqu'au lit du patient. Deux projets sont d'ores et déjà à l'étude : l'un dans le domaine des vaccins à base d'ARNm dans le cadre d'un appel à projet ANR (en collaboration avec l'AP-HP et d'autres centres de recherche français), l'autre qui est un programme de thérapie génique pour certaines maladies hépatiques aiguës et sévères que la société souhaite réaliser avec des membres du DHU Hépatinov.

Le marché des ARNm est en plein développement et il manque aujourd'hui des outils ou des offres répondant aux besoins des utilisateurs. Un récent accord illustre l'intérêt croissant pour ce marché : la société biopharmaceutique AstraZeneca a versé 240 millions de dollars en 2013 à la société de biotechnologie américaine Moderna Therapeutics pour exploiter des ARNm à visée thérapeutique.

L'offre d'Eukarÿs repose sur une technologie de rupture C3P3[®], propriétaire et brevetée, qui permet la production rapide d'ARN messagers matures avec des rendements et une efficacité accrue, soit en tube à essai, soit en cellules de mammifères (dans un but de bioproduction de protéines). La technologie C3P3[®] permet de simplifier les étapes de production des ARNm (1 seule étape au lieu de 3 à 4 aujourd'hui), permettant un gain de temps et d'argent. Elle améliore également les rendements de production, ainsi que les caractéristiques et les propriétés des ARNm.

La société entend vendre dès 2014 des kits de production in vitro d'ARNm ainsi que des ARNm prêts à l'emploi à visée thérapeutique aux laboratoires académiques et aux sociétés biopharmaceutiques. Eukarÿs prévoit également de licencier la technologie C3P3[®] à des industriels qui ont besoin d'augmenter leurs rendements de production d'ARNm.

Eukarÿs recherche activement des partenaires académiques et industriels pour développer et exploiter sa future plateforme de production d'ARNm pour des applications en thérapie génique, en thérapie cellulaire, en vaccination et en reprogrammation/différenciation cellulaire.

Pour tout renseignement complémentaire, merci de contacter : contact@eukarys.com

Benjamin Bertrand

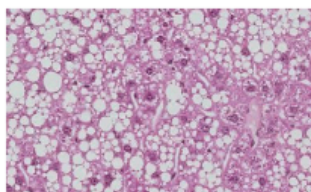
Philippe Jaïs

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



7- Bibliographie: Les principales publications des deux derniers mois

Achour A, Baychelier F, Besson C, Arnoux A, Marty M, Hannoun L, **Samuel D**, Debré P, Vieillard V; the K-GREF Study Group. Expansion of CMV-Mediated NKG2C+ NK Cells Associates with the Development of Specific De Novo Malignancies in Liver-Transplanted Patients. *J Immunol*. 2013 Dec 4. (In Press)

Azoulay D, Pascal G, Salloum C, **Adam R**, **Castaing D**, Tranecol N. Vascular reconstruction combined with liver resection for malignant tumours. *Br J Surg*. 2013 Dec;100(13):1764-75.

Bagag A, Jault JM, **Sid ahmed-Adrar N**, Réfrégiers M, Giuliani A, **Le Naour F**. Characterization of hydrophobic peptides in the presence of detergent by photoionization mass spectrometry. *PLoS One*. 2013 Nov 13;8(11):e79033. (In Press)

Bhangui P, Salloum C, Lim C, Andreani P, Ariche A, **Adam R**, **Castaing D**, Kerba T, Azoulay D. Portal vein arterialization: a salvage procedure for a totally de-arterialized liver. The Paul Brousse Hospital experience. *HPB (Oxford)*. 2013 Dec 12. (In Press)

Bismuth H. A new look on liver anatomy: needs and means to go beyond the Couinaud scheme. *J Hepatol*. 2013 Dec 16. (In Press)

Capone SH, Dufresne M, Rechel M, Fleury MJ, Salsac AV, Paullier P, Daujat-Chavanieu M, **Legallais C**. Impact of alginate composition: from bead mechanical properties to encapsulated HepG2/C3A cell activities for in vivo implantation. *PLoS One*. 2013 Apr 25;8(4):e62032.

Chantran Y, **Ballot E**, **Johanet C**. Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: Antinuclear envelope autoantibodies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013 Nov 19. (In Press)

Charrin S, Latil M, Soave S, Poleskaya A, Chrétien F, **Boucheix C**, Rubinstein E. Normal muscle regeneration requires tight control of muscle cell fusion by tetraspanins CD9 and CD81. *Nat Commun*. 2013;4:1674.

Coilly A, Sebagh M, Duclos-Vallée JC. Reply to: "Frequent plasma cell hepatitis during telaprevir-based triple therapy for hepatitis C after liver transplantation". *J Hepatol.* 2013 Dec 3. (In Press)

Copeland BT, Bowman MJ, **Boucheix C**, Ashman LK. Knockout of the tetraspanin Cd9 in the TRAMP model of de novo prostate cancer increases spontaneous metastases in an organ-specific manner. *Int J Cancer.* 2013 Oct 15;133(8):1803-12.

El Ali Z, Gerbeix C, Hemon P, Esser PR, Martin SF, **Pallardy M**, Kerdine-Römer S. Allergic skin inflammation induced by chemical sensitizers is controlled by the transcription factor Nrf2. *Toxicol Sci.* 2013 Jul;134(1):39-48.

Faivre J, Bréchet C, Moniaux N. [Crosstalk between the liver and the gut: role of the microbiota in liver carcinogenesis]. *Med Sci (Paris).* 2013 Nov;29(11):954-6.

Franchi-Abella S, Branchereau S. Benign hepatocellular tumors in children: focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Int J Hepatol.* 2013;2013:215064.

Guillaud O, Dumortier J, **Sobesky R**, Debray D, Wolf P, Vanlemmens C, Durand F, Calmus Y, Duvoux C, Dharancy S, Kamar N, Boudjema K, Henri Bernard P, Pageaux GP, Salamé E, Gugenheim J, Lachaux A, Habes D, Radenne S, Hardwigsen J, Chazouillères O, Trocetto JM, Woimant F, **Ichai P, Branchereau S**, Soubrane O, **Castaing D, Jacquemin E, Samuel D, Duclos-Vallée JC.** Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *J Hepatol.* 2013 Nov 5. (In Press)

Haïm-Boukobza S, Balabanian K, **Teicher E, Bourgeade M, Perlemuter G, Roque-Afonso AM, Duclos-Vallee JC.** Blockade of CCR5 to protect the liver graft in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol.* 2013 Sep;59(3):613-5.

Hofman P, **Bréchet C**, Zatloukal K, Dagher G, Clément B. Public-private relationships in biobanking: a still underestimated key component of open innovation. *Virchows Arch.* 2013 Dec 14. (In Press)

Levesque E, **Saliba F, Ichai P, Samuel D.** Outcome at 1-year of Patients with cirrhosis admitted to ICU and requiring mechanical ventilation. *J Hepatol.* 2013 Nov 23. (In Press)

Li XM, Mohammad-Djafari A, Dumitru M, Dulong S, Filipski E, Siffroi-Fernandez S, Mteyrek A, Scaglione F, **Guettier C**, Delaunay F, **Levi F.** A circadian clock transcription model for the personalization of cancer chronotherapy. *Cancer Res.* 2013 Dec 15;73(24):7176-88.

Mallet V, Le Mener S, **Roque-Afonso AM**, Tsatsaris V, Mamzer MF. Chronic hepatitis E infection cured by pregnancy. *J Clin Virol.* 2013 Dec;58(4):745-7.

Manceau G, Brouquet A, Bachet JB, **Penna C**, El Hajjam M, Rougier P, Nordlinger B, **Benoist S.** Response of liver metastases to preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer and resectable synchronous liver metastases. *Surgery.* 2013 Sep;154(3):528-35.

Palesh O, Aldridge-Gerry A, Ulusakarya A, Ortiz-Tudela E, Capuron L, **Innominato PF.** Sleep disruption in breast cancer patients and survivors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013 Dec 1;11(12):1523-30.

Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Letierce A, Delafosse B, Barange K, Perrigault PF, **Belnard M, Ichai P, Samuel D.** Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2013 Oct 15;159(8):522-31.

Sultanik P, Coilly A, Sebagh M, Antonini TM, Teicher E, Roche B, Samuel D, Duclos-Vallée JC. Lengthy Follow-up After Liver Transplantation for Nodular Regenerative Hyperplasia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: Does the Disease Recur? *Transplantation.* 2013 Dec 15;96(11):e79-81.

Tranchart H, Ketoff S, **Lainas P, Pourcher G**, Di Giuro G, Tzanis D, Ferretti S, Dautruche A, Devaquet N, **Dagher I.** Single incision laparoscopic cholecystectomy: for what benefit? *HPB (Oxford).* 2013 Jun;15(6):433-8.

Vigano L, Capussotti L, Lapointe R, Barroso E, Hubert C, Giuliante F, Ijzermans JN, Mirza DF, Elias D, **Adam R.** Early Recurrence After Liver Resection for Colorectal Metastases: Risk Factors, Prognosis, and Treatment. A LiverMetSurvey-Based Study of 6,025 Patients. *Ann Surg Oncol.* 2013 Dec 18. (In Press).

Claire Mony

**HEPATINOV vous souhaite de
très joyeuses fêtes de fin d'année**



Bien amicalement, l'équipe HEPATINOV

hepatinov@gmail.com

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