

HEPATINOV Newsletter

1. Edito :

Le Cambodge à l'honneur pour la prise en charge des hépatites !

Grâce à un partenariat très étroit entre l'université des Sciences de la Santé, l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites (ANRS) et le DHU Hépatinov un réseau de prise en charge des hépatites virales se met en place.

La mise en place de ce réseau représenté par la création de cohortes ne verrait pas le jour si un vrai souci de travailler ensemble n'était pas au premier plan entre les différents acteurs (hépatologues, infectiologues, médecins hospitaliers et médecins du secteur privé, ...). Vous appréciez la saveur de cette ambiance collective dans l'article d'Olivier Ségéral.

Avant tout, cet objectif ambitieux s'inscrit dans la poursuite d'une longue histoire commune.



Jean-Charles DUCLOS-VALLEE
Coordinateur du DHU Hépatinov
jean-charles.duclos-vallee@aphp.fr

2. Mise en place d'une cohorte observationnelle de suivi des hépatites virales B et C au Cambodge

Les infections virales chroniques par les virus des hépatites B (VHB) et hépatites C (VHC) sont un enjeu majeur de santé publique au Cambodge. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la première cause de cancer chez l'homme et la troisième chez la femme et les décompensations cirrhotiques sont un des motifs d'hospitalisation les plus fréquents dans les services de médecine. On estime que les prévalences du VHB et du VHC se situent entre 5 et 10% et 3 et 5% respectivement. Néanmoins, ces chiffres sont issus d'enquêtes de petite taille et il n'y a pas d'enquête de séroprévalence à l'échelon national. La transmission du VHB se fait essentiellement de la mère à l'enfant (TME) ; les femmes ne sont que rarement dépistées et la vaccination précoce du nouveau-né n'est effective que depuis 2003 avec, cependant, une bonne couverture dans les centres de santé. Un tiers d'entre elles sont à haut risque de transmission (charge virale élevée) et un projet de prévention de la TME par tenofovir devrait voir le jour fin 2016 (ANRS 12345). La transmission du VHC est, elle, d'origine nosocomiale, la généralisation de l'usage unique des aiguilles n'étant effective que depuis les années 2000. Les patients connus infectés sont essentiellement suivis dans le secteur privé et peu d'entre eux peuvent assurer financièrement le suivi et le traitement.

Récemment, les autorités nationales ont pris en main ce problème de santé publique. Deux enquêtes de séroprévalence du VHC, coordonnées par l'Université des Sciences de la Santé (USS), vont démarrer dans les prochaines semaines : une en population générale dans la province de Battambang (ANRS 12352) et une parmi les femmes enceintes et les patients infectés par le VIH sur l'ensemble du pays (USS). Dans ce contexte, la mise en place d'une cohorte observationnelle nationale serait un atout majeur avec plusieurs enjeux : 1/ mise en place d'un réseau multidisciplinaire de professionnels de santé 2/ évaluation de la progression de la fibrose et de la régression sous traitement 3/ incidence et description du CHC 4/ efficacité et tolérance des traitements 5/ données virologiques et immunologiques.

Un contrat d'initiation ANRS (12348) est actuellement en cours, impliquant l'USS, le Centre Hépatobiliaire (CHB) et l'Inserm Paris Sud. Une première semaine a permis d'identifier les hépatologues motivés et de définir avec eux les principaux objectifs de la cohorte ainsi que les centres de recrutement et les critères d'inclusion. La base de données sera gérée à l'USS et le recrutement des patients se fera autant dans le secteur public que privé. Plusieurs questions sont encore en cours de discussion comme la localisation et la gestion de la biobanque ou les possibilités d'accès au traitement pour les patients. Un partenariat avec l'industrie pharmaceutique est également envisagé comme c'est le cas dans la cohorte Hepather. Une deuxième semaine de discussion est prévue en juin pour une soumission du projet à l'ANRS en septembre 2016. Ce projet de cohorte est l'occasion unique de collecter des données essentielles pour une meilleure compréhension de l'impact de ces deux virus sur la population et pour plaider pour un accès rapide au traitement pour les patients les plus sévères. Le réseau ainsi créé et les données collectées pourront servir de base à l'élaboration de recommandations nationales dans les années qui viennent.



Olivier SEGERAL

MD, International Technical Expert

Assistant coordinator for research programs on HIV/AIDS and viral hepatitis

French Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis

University of Health Science, 73 Monivong bvd, Phnom Penh, Cambodia

oliseq@hotmail.com

3- Les flipped classrooms

Le concept de flipped classroom (classe inversée) est né aux Etats-Unis à la fin des années 90. Dans la classe traditionnelle, la plupart des connaissances sont dispensées aux étudiants à l'occasion d'un cours dans un amphithéâtre de l'université. L'étudiant travaille ensuite chez lui sur des problèmes particuliers, des applications, des projets. Dans la classe inversée au contraire, l'enseignement théorique est fait à la maison, en général sous forme numérique (e-learning), et l'étudiant vient à l'université pour travailler en petits groupes, rassemblés autour d'un enseignant, sur des points particuliers, des projets, et/ou des travaux pratiques. L'évolution du e-learning a considérablement aidé au développement du flipped classroom, en remplaçant le simple accès en ligne à des cours classiques enregistrés et à un diaporama, par des cours en ligne selon la formule des MOOC (Massive Open Online Course). Il s'agit en général de sessions de cours de 10 minutes enregistrées au préalable en studio, en remplacement d'un cours d'une heure, accessibles en ligne pendant une période donnée sur une plateforme informatique. Cette durée de 10 minutes n'a pas été choisie au hasard mais correspond à la période d'attention maximale d'un étudiant. Une unité d'enseignement de master de 35 heures, par exemple, peut être remplacée par 35 sessions de 10 minutes. De façon intéressante, les enseignants qui ne croyaient pas possible de réduire leur cours à 10 minutes admettent que cette expérience leur a permis de modifier radicalement la manière d'enseigner en se focalisant sur les messages essentiels. A cela s'ajoute le caractère ludique d'une session d'enregistrement en studio et la possibilité de faire appel à des professionnels pour réaliser et rendre plus pédagogiques les diapositives. La compréhension de chaque session et de l'ensemble du cours est testée par des QCM en ligne. Chaque semaine des forums en ligne sont organisés avec un Community Manager afin d'engager un débat avec les étudiants et le responsable du cours peut intervenir une à deux heures par semaine pour éclaircir un certain nombre de points insuffisamment compris. L'assiduité des étudiants est facilement vérifiée par le repérage de leur connexion à la plateforme de diffusion du cours. L'enseignement en ligne libère du temps d'enseignant pour organiser des séances interactives de discussion en petits groupes pour approfondir un sujet, réfléchir sur des projets concrets et/ou pour organiser des travaux pratiques. Aux Etats-Unis, l'assiduité aux cours en ligne et la validation des QCM peuvent donner des points au même titre que des examens à l'ancienne et être validant. On pourrait concevoir qu'en Europe ils puissent donner des crédits ECTS. La validation pourrait donner l'équivalence d'une unité d'enseignement de Master2. Nous n'en sommes pas encore là mais le concept est séduisant et l'évolution des technologies et de la société le rend presque inéluctable. Comme toujours dans ces domaines, mieux vaut anticiper que subir !



Dominique FRANCO
Cellspace
dominique.franco@aphp.fr

4. Création d'une consultation multidisciplinaire de pathologies du foie fœtal à l'Hôpital Bicêtre

Les pathologies du foie de l'enfant sont une spécialité reconnue de l'Hôpital Bicêtre au niveau national et international.

La création récente d'une maternité de niveau 3 comportant un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) Bicêtre-Béclère et à l'étroite collaboration entre les équipes pédiatriques et obstétricales ont permis des avancées significatives dans le diagnostic anténatal des malformations et maladies du foie fœtal. Les principales pathologies rencontrées sont les anomalies kystiques du foie (kyste simple, kyste du cholédoque, atrésie des voies biliaires), les malformations vasculaires (fistules porto-systémiques congénitales et anomalies d'abouchement de la veine ombilicale) et les tumeurs (essentiellement hémangiomes hépatiques). Alors que certaines pathologies ne mettent pas en péril l'enfant à naître, d'autres peuvent compromettre le pronostic fœtal et/ou néonatal, et nécessiter une surveillance et une prise en charge périnatale spécifique qui conditionne le pronostic.

Une consultation multidisciplinaire dédiée à ces pathologies du foie fœtal a été créée à l'Hôpital Bicêtre. Elle regroupe les compétences des obstétriciens, des radio-pédiatres, des chirurgiens pédiatres et des hépatologues pédiatres.

Cette consultation permet aux futurs parents de bénéficier d'un avis spécialisé multidisciplinaire offrant la possibilité d'un diagnostic et d'une prise en charge précoce et adaptée pré et post-natale au sein du premier centre d'expertise français des maladies du foie de l'enfant.

Dans les situations où le pronostic fœtal et néonatal est réservé, la naissance peut être organisée à Bicêtre afin que le nouveau-né bénéficie d'une prise en charge immédiate en réanimation néonatale à proximité des équipes médico-radio-chirurgicales spécialisées.

Grâce aux progrès dans la connaissance de ces pathologies rares et aux travaux et présentations en congrès de différentes spécialités, cette consultation unique en France a permis de sensibiliser les acteurs du diagnostic anténatal aux pathologies du foie qui étaient peu connues avec pour effet une augmentation sensible du nombre de patientes référées et d'avis demandés témoignant d'une amélioration de la prise en charge des fœtus.



Stéphanie FRANCHI-ABELLA
Radiologue Pédiatre
CHU Le Kremlin Bicêtre
Ecole supérieure de physique et chimie industrielles
stephanie.franchi@aphp.fr

Co-auteurs :

Dr Marie-Victoire SENAT
Chirurgien-Obstétricien

Dr Virginie FOUQUET
Chirurgien Pédiatrique

Dr Oanez ACKERMANN
Hépatologue Pédiatrique

Contact : diagnostic.antenatal.bct@aphp.fr

5. SAVE THE DATE

ESAO SUMMERSCHOOL

Titre

Bridging Blood Pump Technologies with Organ Transplantation

Le 04 et le 05 Juillet 2016

À

University Medical Center Groningen
Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen,
The Netherlands

Pour le programme détaillé, ci-dessous, l'adresse pour vous connecter :

<http://www.esaosummerschool2016.org/program.html>



6. Publications des membres d'Hepatinov Mars 2016

Cancers du foie - voies biliaires – pancréas

Métastases

Cardiophrenic angle lymph node is an indicator of metastatic spread but not specifically peritoneal carcinomatosis in colorectal cancer patients: Results of a prospective validation study in 91 patients. Jeune F, Brouquet A, Caramella C, Gayet M, Abdalla S, Verin AL, Thirot Bidault A, Penna C and Benoist S. *European journal of surgical oncology*;2016.

Three Rounds of External Quality Assessment in France to Evaluate the Performance of 28 Platforms for Multiparametric Molecular Testing in Metastatic Colorectal and Non-Small Cell Lung Cancer. Dequeker EM, Keppens C, Egele C, Delen S, Lamy A, Lemoine A, Sabourin JC, Andrieu C, Ligtenberg M, Fetique D, Tops B, Descarpentries C, Blons H, Denoux Y, Aube C, Penault-Llorca F, Hofman P, Leroy K, Le Marechal C, Doucet L, Durantont-Tanneur V, Pedeutour F, Soubeyran I, Cote JF, Emile JF, Vignaud JM, Monhoven N, Haddad V, Laurent-Puig P, Van Krieken H, Nowak F, Lonchamp E, Bellocq JP and Rouleau E. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*;18(2): 205-14. 2016.

Evidence of intermetastatic heterogeneity for pathological response and genetic mutations within colorectal liver metastases following preoperative chemotherapy. Sebah M, Allard MA, Bosselut N, Dao M, Vibert E, Lewin M, Lemoine A, Cherqui D, Adam R and Cunha AS. *Oncotarget*;2016.

Carcinome hépatocellulaire

Diagnostic Performance of Alpha-Fetoprotein, Protein Induced by Vitamin K Absence, Osteopontin, Dickkopf-1 and Its Combinations for Hepatocellular Carcinoma. Jang ES, Jeong SH, Kim JW, Choi YS, Leissner P and Brechot C. *PLoS One*;11(3):e0151069. 2016.

Transplantation

Technique de transplantation

Liver transplantation for adenomatosis: European experience. Chiche L, David A, Adam R, Oliverius MM, Klempnauer J, Vibert E, Colledan M, Lerut J, Mazzafero VV, Di-Sandro S, Laurent C, Scuderi V, Suc B, Troisi R, Bachelier P, Dumortier J, Gugenheim J, Mabrut JY, Gonzalez-Pinto I, Pruvot FR, Le-Treut YP, Navarro F, Ortiz-De-Urbina J, Salame E, Spada M and Bioulac-Sage P. *Liver transplantation*;22(4):516-526. 2016.

Repeat liver retransplantation: rationale and outcomes. Memeo R, Laurenzi A, Pittau G, Sanchez-Cabus S, Vibert E, Adam R, Azoulay D, Sa Cunha A, Ichai P, Saliba F, Samuel D, Cherqui D and Castaing D. *Clinical transplantation*;30(3): 312-9. 2016.

Immunosuppression, suivi post-transplant

Do patient characteristics influence efficacy and renal outcomes in liver transplant patients receiving everolimus? De Simone P, Saliba F, Dong G, Escrig C and Fischer L. *Clinical transplantation*;30(3):279-88. 2016.

Rare and transient anti-D antibody response in D liver transplant recipients transfused with D red blood cells. Burin Des Roziers N, Ibanez C, Samuel D, Francoz C, Idri S, Francois A, Mortelecque R, Bierling P and Pirenne F. *Vox sanguinis*;2016.

Innovation chirurgicale

Tracheobronchial Necrosis After Caustic Ingestion. Benjamin B, Agueb R, Vuarnesson H, Tranchart H, Bongrand NM, Sarfati E, Cattani P and Chirica M. *Ann Surg*;263(4):808-13. 2016.

Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing. Ciria R, Cherqui D, Geller DA, Briceno J and Wakabayashi G. *Ann Surg*;263(4):761-77. 2016.

Long-term follow-up of subtotal splenectomy for hereditary spherocytosis: a single-center study. Pincez T, Guitton C, Gauthier F, De Lambert G, Picard V, Feneant-Thibault M, Turhan A, Mohandas N, Tchernia G and Garcon L. *Blood*; 127(12):1616-8. 2016.

Nomogram for prediction of prognosis in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. Imai K, Allard MA, Castro Benitez C, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D, Castaing D, Bismuth H, Baba H and Adam R. *The British journal of surgery*;103(5):590-9. 2016.

Survey results on daily practice in open and laparoscopic liver resections from 27 centers participating in the second International Consensus Conference. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Wakabayashi G, Cherqui D, Geller D, Buell J, Kaneko H, Han HS, Strasberg S and Kokudo N. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*;2016.

Laparoscopic left pancreatectomy: early results after 115 consecutive patients. Sanchez-Cabus S, Adam JP, Pittau G, Gelli M and Cunha AS. *Surgical endoscopy*;2016.

Postoperative biological and clinical outcomes following uncomplicated pancreaticoduodenectomy. Lermite E, Wu T, Sauvanet A, Mariette C, Paye F, Muscari F, Cunha AS, Sastre B, Arnaud JP and Pessaix P. *Korean journal of hepatobiliary-pancreatic surgery*;20(1):23-31. 2016.

Hépatites auto-immunes

Immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis may be found in Western countries. Canivet CM, Anty R, Patouraux S, Saint-Paul MC, Lebeauvin C, Gual P, Duclos-Vallee JC and Tran A. *Digestive and liver disease*;48(3):302-8. 2016.

Hépatites sévères et fulminantes

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of acute-on-chronic liver failure and prognosis in cirrhosis. Ariza X, Graupera I, Coll M, Sola E, Barreto R, Garcia E, Moreira R, Elia C, Morales-Ruiz M, Llopis M, Huelin P, Sole C, Fabrellas N, Weiss E, Nevens F, Gerbes A, Trebicka J, Saliba F, Fondevila C, Hernandez-Gea V, Fernandez J, Bernardi M, Arroyo V, Jimenez W, Deulofeu C, Pavesi M, Angeli P, Jalan R, Moreau R, Sancho-Bru P and Gines P. *Journal of hepatology*;2016.

Maladies métaboliques du foie

A Proof of Concept, Phase II Randomized European Trial, on the Efficacy of ALF-5755, a Novel Extracellular Matrix-Targeted Antioxidant in Patients with Acute Liver Diseases. Nalpas B, Ichai P, Jamot L, Carbonell N, Rudler M, Mathurin P, Durand F, Gerken G, Manns M, Trautwein C, Larrey D, Radenne S, Duvoux C, Leroy V, Bernuau J, Faivre J, Moniaux N, Brechot C, Amouyal G, Amouyal P and Samuel D. *PLoS One*;11(3):e0150733. 2016.

Maladies hépatiques de l'enfant

Serum Autotaxin Activity Correlates With Pruritus in Pediatric Cholestatic Disorders. Kremer AE, Gonzales E, Schaap FG, Oude Elferink RP, Jacquemin E and Beuers U. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*;62(4):530-5. 2016.

Tissue Engineering – Bioengineering

The Potential of Induced Pluripotent Stem Cell derived Hepatocytes. Hannoun Z, Steichen C, Dianat N, Weber A and Dubart-Kupperschmitt A. *Journal of hepatology*;2016.

Donor Dependent Variations in Hematopoietic Differentiation among Embryonic and Induced Pluripotent Stem Cell Lines. Feraud O, Valogne Y, Melkus MW, Zhang Y, Oudrhiri N, Haddad R, Daury A, Rocher C, Larbi A, Duquesnoy P, Divers D, Gobbo E, Brunet De La Grange P, Louache F, Bennaceur-Griscelli A and Mitjavila-Garcia MT. *PLoS One*;11(3):e0149291. 2016.

Publications hors hépatopathies

Hépatogastroentérologie

Faecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection: Recommendations from the French Group of Faecal microbiota Transplantation. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, Scanzi J, Chast F, Batista R, Joly F, Joly AC, Collignon A, Guery B, Beaugerie L, Alric L, Aucouturier JP, Amiot A, Barbut F, Batista R, Beaugerie L, Bemmerl P, Benamouzig R, Benech N, Billioud C, Boschetti G, Bourlioux P, Boubaddi N, Bouguen G, Bourreille A, Carbonnel F, Cesbron-Metivier E, Chast F, Coffin B, Collignon A, Collins M, Davido B, Davion T, Dinh A, Duboc H, Ducrotte P, Fraise T, Gachot B, Galperine T, Guery B, Guillet M, Heyman B, Joly AC, Joly F, Kapel N, Metivier E, Mille F, Mosca A, Nebbad B, Perlemuter G, Piche T, Reimund JM, Revest M, Sabate JM, Scanzi J, Seksik P, Sobhani I, Sokol H, Schneider S, Trang C, Viennot S, Viala M, Voican C and Zerbib F. *Digestive and liver disease*;48(3):242-7. 2016.

Oncologie

Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, Cauquil C, Chanson P, Collins M, Durrbach A, Ederhy S, Feuillet S, Francois H, Lazarovici J, Le Pavec J, De Martin E, Mateus C, Michot JM, Samuel D, Soria JC, Robert C, Eggermont A and Marabelle A. *Annals of oncology / ESMO*;27(4):559-74. 2016.

The effect of melatonin on sleep and quality of life in patients with advanced breast cancer. Innominato PF, Lim AS, Palesh O, Clemons M, Trudeau M, Eisen A, Wang C, Kiss A, Pritchard KI and Bjarnason GA. *Supportive care in cancer* ;24(3):1097-105. 2016.

metabolism and pharmacokinetics;41(2):125-38. 2016.

The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-De Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H and Carbonnel F. *J Crohns Colitis*;10(3):239-54. 2016.

Decreased expression of the glucocorticoid receptor-GILZ pathway in Kupffer cells promotes liver inflammation in obese mice. Robert O, Boujedidi H, Bigorgne A, Ferrere G, Voican CS, Vettorazzi S, Tuckermann JP, Bouchet-Delbos L, Tran T, Hemon P, Puchois V, Dagher I, Douard R, Gaudin F, Gary-Gouy H, Capel F, Durand-Gasselini I, Prevot S, Rousset S, Naveau S, Godot V, Emilie D, Lombes M, Perlemuter G and Cassard AM. *Journal of hepatology*;64(4):916-24. 2016.

Conditions of prescription of anti-TNF agents in newly treated patients with inflammatory bowel disease in France (2011-2013). Blotiere PO, Rudant J, Barre A, Racine A, Weill A, Peyrin-Biroulet L, Carbonnel F and Alla F. *Digestive and liver disease*;2016.

Immunologie

Immunogenicity of long-lasting recombinant factor VIII products. Ing M, Gupta N, Teyssandier M, Maillere B, Pallardy M, Delignat S and Lacroix-Desmazes S. *Cellular immunology*;301(40-8). 2016.

Development and validation of cell-based luciferase reporter gene assays for measuring neutralizing anti-drug antibodies against interferon beta. Hermanrud C, Ryner M, Luft T, Jensen PE, Ingenhoven K, Rat D, Deisenhammer F, Sorensen PS, Pallardy M, Sikkema D, Bertotti E, Kramer D, Creeke P and Fogdell-Hahn A. *Journal of immunological methods*;430(1-9). 2016.

Pharmacologie

The effects and risks associated to Mephedrone and Methylone in humans: A review of the preliminary evidences. Karila L, Billieux J, Benyamina A, Lancon C and Cottencin O. *Brain research bulletin*;2016.

Safety and pharmacokinetics of the CIME combination of drugs and their metabolites after a single oral dosing in healthy volunteers. Lenuzza N, Duval X, Nicolas G, Thevenot E, Job S, Videau O, Narjoz C, Lorient MA, Beaune P, Becquemont L, Mentre F, Funck-Brentano C, Alavoine L, Arnaud P, Delaforge M and Benech H. *European journal of drug*

Bien amicalement, l'équipe HEPATINOV

hepatinov@gmail.com

Secrétariat: Claire PILLEVESSE : 01.45.59.34.33 : claire.pillevesse@aphp.fr