

HEPATINOV Newsletter

1. Edito :

C'est à l'occasion de ces moments quelque peu agités de dépôt de projet sur la bioconstruction, de séminaires sur la bioingénierie d'organes, que l'on se doit de découvrir ou de revisiter des concepts « dits anciens » à propos de l'organisation tissulaire et de la construction d'organes. Ceux-ci nous aideront peut être à accepter et à comprendre la nécessité des avancées technologiques dans ce domaine.

« Si, pour le XIX^e siècle, l'organisation s'identifie avec la vie, c'est qu'elle constitue un centre d'articulation entre trois variables dépendant étroitement les unes des autres la structure, la fonction et ce qui, après Auguste Comte, s'appelle « le milieu ». Il n'y a de vivant que dans la mesure où les valeurs de ces trois paramètres restent en harmonie.

Avec l'articulation entre structure, fonction et milieu, c'est la manière dont les êtres sont disposés dans l'espace qui se trouve entièrement remaniée. Remaniement d'abord dans l'espace où se répartit l'ensemble du monde vivant, puisqu'en matière d'organisation toutes les combinaisons d'éléments ne sont plus possibles.

Remaniement ensuite dans l'espace où se déploie l'être vivant lui-même puisque, dans les rares combinaisons possibles, les organes ne viennent pas s'associer au hasard, mais se disposent selon un plan précis. Les organes essentiels sont enfouis au plus profond de l'organisme.

Extraits de « La logique du vivant » François Jacob ; L'organisation
Editions Gallimard, 1970



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

2. Remplacements vasculaires de petit diamètre

Sur la base de précédents travaux de l'unité INSERM 1148, avec les thèses de Julia Ino et Marc Chaouat sur des films à base d'alcool polyvinylique, nous avons développé des prothèses tubulaires de 2mm de diamètre lors de la thèse de Michael Atlan soutenue le 21 Janvier 2016. Les implants ou prothèses micro-vasculaires utilisés dans ce travail sont à base d'un polymère synthétique : l'alcool polyvinylique (PVA). Nous avons développé une méthode de fabrication par réticulation physique (Lyophilisation Congélation) et chimique (STMP) du PVA, directement sous forme de tubes. L'ajout de gélatine *in vitro* a permis une meilleure adhérence cellulaire, compatible avec une endothélialisation *in situ* des implants. Les performances biomécaniques de l'implant ont aussi été évaluées. Notre modèle *in vivo* était le remplacement de 1cm d'aorte sous rénale de rat et nous avons confirmé l'hypothèse que les micro implants à base de PVA -gélatine avaient une meilleure perméabilité que le PVA seul, et ce grâce à une endothélialisation *in situ* constatée histologiquement. Les résultats de perméabilité sont de 75% à un mois.

Ces implants ont aussi été utilisés comme modèle d'entraînement basse fidélité à la microchirurgie lors de l'enseignement chez 71 étudiants, avec de meilleurs résultats pour l'acquisition de la technique d'anastomose microchirurgicale chez le rat, que les tubes en silicone antérieurement utilisés.

Une nouvelle séquence d'imagerie a également été mise au point pour l'exploration vasculaire par angiographie par IRM en temps de vol sans injection de produit de contraste chez l'animal, et la première application chez l'homme a été réalisée en 2015.



Didier LETOURNEUR
Directeur de recherche
DR CNRS, Inserm U1148, CHU X Bichat, Univ Paris Diderot/Paris Nord
didier.letourneur@inserm.fr



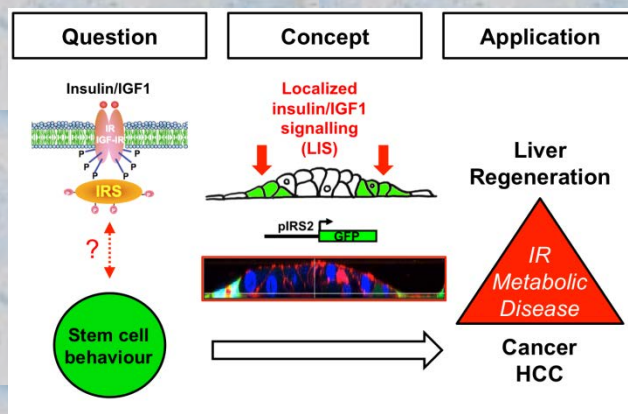
Michael ATLAN
MCU-PH, chirurgien Plasticien
Hôpital Tenon
Université Pierre et Marie Curie
michael.atlan@aphp.fr



Marc CHOUAT
PU-PH, Chirurgien Plasticien
Hôpital St Louis
Université Paris Diderot, Faculté de Médecine
marc.chaouat@aphp.fr

3- Insulin-IRS2 Signaling: Hepatocyte Differentiation and Metabolic Diseases

The incidence of metabolic diseases is increasing at alarming rates throughout the world, even in European countries where recent studies estimate that 14% of population has diabetes and around 25% are insulin resistant and overweight. Throughout the lifetime of an individual, adult stem cells represent a mechanism for the maintenance and regeneration of tissues. One of our objectives is to identify the molecular mechanisms by which insulin signaling modulates proliferation and differentiation of progenitor cells in insulin-sensitive tissues such as liver, with the long-term goal of developing tools for maintaining stem cell function in the presence of aging-related and pathologic changes in metabolism. We have generated a novel approach to track insulin/IGF1 sensitivity at a cellular level. The primary biological question addressed is how “stem cells” in liver integrate and respond to changes in metabolic growth signals in order to coordinate growth and tissue turnover (see Figure). The concept to be applied involves the use of validated reporter systems to monitor expression levels of IRS proteins at a cellular level, both *in vitro* and *in vivo*. IRS proteins are key integrators of insulin/IGF signalling and we have compelling data to suggest that expression levels of IRS2 regulates hepatic cellular sensitivity to both insulin and IGF1, which are key endocrine and paracrine regulators of cellular growth and metabolism. These studies have the potential to improve our understanding of how metabolic disease and insulin resistance increase risk of cancer and lead to liver disease, and may be applied to improve protocols for generating mature hepatocytes from stem cells for use in cell therapy applications.



Deborah BURKS
Group Leader, Molecular Endocrinology
Prince Felipe Research Center, Valencia Spain
dburks@cipf.es

4. Aidons-nous de l'expérience des autres pays européens pour développer la chirurgie ambulatoire en France.

Le premier Congrès Européen de Chirurgie Ambulatoire s'est déroulé à Paris fin janvier. Près de 800 participants, venus de plus de 12 pays européens mais aussi des Etats-Unis, d'Australie et de Colombie, étaient représentés et ont activement participé aux sessions.

Bien que l'intérêt de la chirurgie ambulatoire ne soit plus à prouver, La France est, depuis plus de 30 ans, la dernière de la classe en Europe pour ce mode d'hospitalisation, avec en 2015 un taux national proche de 50 % comparé à 70 % en Grande Bretagne, et conserve des modalités de prise en charge postopératoire, encore basées sur le principe de précaution qui n'ont plus cours dans les pays voisins comme la surveillance systématique quelque soit l'acte en milieu hospitalier de tous les patients en postopératoire.

Ces deux journées de congrès ont permis des échanges entre tous les acteurs de terrain de la chirurgie ambulatoire français et étrangers, et une confrontation d'expériences avec des pays parfois frontaliers dont les avancées en chirurgie ambulatoire et les procédures de prise en charge étaient pour la plupart ignorées chez nous : ainsi l'absence de recours systématique à un accompagnant pour la première nuit à domicile (Danemark), et l'absence de recours à des hôtels hospitaliers dans le reste de l'Europe et aux USA, en dehors de cas très particuliers. Gageons que de cette confrontation naîtra l'envie pour les acteurs français de continuer de combler leur retard, en s'appuyant sur des formations pour acquérir les compétences que sont l'organisation du chemin clinique des patients, la réhabilitation rapide postopératoire et la gestion des risques postopératoires, qui permettent au patient un retour à son domicile le soir même de son intervention, tout en lui assurant une continuité des soins.

Pourtant, au cours de ces dernières 3 années, de véritables innovations en chirurgie ambulatoire ont été réalisées en France, en particulier en chirurgie ambulatoire « lourde » : Gastrectomie verticale calibrée et court-circuit gastrique pour obésité morbide, colectomie, thyroïdectomie totale avec curage, mastectomie totale avec curage, résection pulmonaire pour cancer, hépatectomie mineure, résection de la prostate, prothèse totale de genou, appendicectomie pour appendicite aiguë non compliquée. Ces innovations montrent que certaines équipes ont acquis les compétences nécessaires pour repousser les frontières de la chirurgie ambulatoire mais que cet esprit n'a pas encore atteint la majorité des chirurgiens et anesthésistes français.

Ce congrès a été l'occasion d'organiser des rencontres entre l'Association Française de Chirurgie Ambulatoire (AFCA), les Sociétés Savantes des différentes disciplines chirurgicales et la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR), d'affirmer leur volonté commune d'assurer ensemble la promotion de l'ambulatoire en France et de mieux définir les indications respectives dans les différentes spécialités tout en affirmant le caractère très transversal du développement de cette prise en charge. Leur capacité à continuer de travailler ensemble sur un projet français de chirurgie ambulatoire de faire perdurer les échanges avec les pays européens devraient permettre de combler notre retard.

L'absence de structuration de l'enseignement de la prise en charge de l'ambulatoire au niveau des facultés de médecine, aussi bien pendant la formation initiale que celle des chirurgiens et des anesthésistes, constitue un frein à l'essor de ce type d'hospitalisation. Il est nécessaire d'y remédier. L'AFCA a pour objectif de proposer des programmes de formation en accord avec ceux des pays européens et de favoriser, grâce aux liens tissés avec les autres sociétés européennes, des stages pratiques dans les centres de chirurgie ambulatoire de ces pays. Ces stages sont essentiels pour mettre en place les pratiques les plus adaptées et pour éviter de redécouvrir un mode d'hospitalisation qui est très organisé et développé à notre porte. Faisons l'Europe de la chirurgie ambulatoire !

Espérons que ce congrès aura été l'occasion d'une prise de conscience du retard à combler et que la France, pays de la chirurgie par excellence, saura se fixer des objectifs ambitieux dans les années qui viennent et en faire part lors des prochains congrès, européens et mondiaux. Cap sur les 70 % ?



Corinne VONS

Chirurgien viscéral et digestif – Hôpital Jean Verdier

Présidente de l'Association française de chirurgie ambulatoire

corinne.vons@aphp.fr

5. La chirurgie de demain

La chirurgie ambulatoire est une bonne synthèse de ce que devrait être la chirurgie de demain : mini-invasive, technologique, collaborative et organisée. Le congrès européen de chirurgie ambulatoire a fourni l'occasion de discuter de cette évolution.

L'abord mini-invasif qui, en une génération de chirurgiens, s'est imposé dans toutes les disciplines chirurgicales a été le déclencheur d'un formidable développement technologique transformant les salles d'opération en espace de haute technologie avancée. La présence d'ingénieurs sera bientôt impérieuse dans les blocs opératoires et on voit mal les chirurgiens continuer à manipuler un équipement aussi complexe sans acquérir une formation en ingénierie. L'arrivée dans le bloc opératoire de la nouvelle imagerie intégrée, multimodale, 3D et de son avatar la réalité augmentée vont profondément bouleverser l'acte opératoire en procurant au chirurgien et ses lunettes connectées une vision du patient et des organes bien au-delà de ce qu'il voit actuellement. Il en est de même des nouvelles technologies d'imagerie tissulaire permettant de délimiter précisément la frontière entre tumeur et tissu sain ou tissu sain et tissu peu vascularisé.

Ce développement technologique rapproche progressivement la chirurgie des techniques interventionnelles non chirurgicales. Considérés longtemps comme d'affreux compétiteurs, les radiologues et endoscopistes interventionnels représentent en fait l'évolution ultime de la mini-invasivité. Déjà, dans certaines spécialités comme la chirurgie vasculaire ou l'urologie, la frontière entre chirurgiens et interventionnels s'estompe, même si les vieux réflexes corporatistes rendent encore difficile ce rapprochement. Ayant les mêmes objectifs thérapeutiques de guérir par une « intervention », les mêmes valeurs d'habileté technique, d'esprit de décision, de clairvoyance, les chirurgiens, les radiologues et les endoscopistes interventionnels ne devraient plus bientôt faire qu'un seul groupe « d'interventionnistes ». Ils évolueront au sein des nouvelles salles hybrides, ou des halls opératoires, réunissant sur le même site l'imagerie multimodale et les différentes modalités d'intervention.

L'ouverture des blocs opératoires à la robotisation semble inexorable, même si le développement de la chirurgie assistée par robot a été limité par le coût, la difficulté d'en affirmer le bénéfice et une certaine opposition de la communauté chirurgicale. Le monopole de la société Intuitive peut aussi avoir freiné la marche en avant de la robotisation même si elle a su faire évoluer de façon remarquable son robot Da Vinci® et ses différentes formes évolutives. Vont rapidement apparaître sur le marché des robots plus simples, éloignant l'opérateur du champ opératoire, généralistes ou spécialisés, miniaturisés. Il existe une crainte, bien compréhensible, que le robot prenne le pas sur le chirurgien. Les développements actuels de la robotique vers des robots très habiles, doués d'une intelligence artificielle permettant de gagner des batailles au jeu de Go, également doués de la perception de l'humeur et des situations environnantes pourraient le faire envisager, d'autant plus que les progrès de l'informatique ont déjà permis de modéliser des interventions simples comme la cholécystectomie à partir de multiples données opératoires. Avant de nous remplacer (après-demain ?) peut-être le robot deviendra-t'il notre aide idéal, intelligent, habile et non jaloux !

Il est certain que les nouveaux procédés de prise en charge, et en particulier la chirurgie ambulatoire dont l'objectif 70% est clairement affirmé, vont progressivement modifier les relations des chirurgiens avec ses patients. Avec le raccourcissement des durées d'hospitalisation et la collectivité des décisions thérapeutiques, le régime de la grande visite décisionnelle où le chirurgien n'apparaissait qu'entouré de ses collaborateurs est en train de disparaître. Il fera place à plus de discussions face à face entre le patient et le chirurgien, plus souvent dans le cabinet de consultation où il sera plus facilement possible de prendre le temps d'expliquer la démarche thérapeutique, de discuter du rapport risque/bénéfice des traitements proposés et d'inclure les patients dans des essais thérapeutiques.

Cette évolution, comme tout changement, est un facteur supplémentaire d'inquiétude dans une communauté chirurgicale déjà fragilisée. Elle justifie d'anticiper pour mieux prévoir les modifications qui nous guettent et lorsque c'est possible les piloter. Elles nécessitent surtout d'adapter la formation des étudiants à ces nouveautés. Cette formation doit comporter l'utilisation de simulateurs et de robots qui permettent de se mettre au mieux dans les nouvelles conditions du bloc opératoire. Elle sera au mieux interdisciplinaire, mélangeant dans l'apprentissage, ceux qui travailleront ensemble dans ces grandes salles hybrides : chirurgien et interventionnistes, anesthésistes, imageurs, ingénieurs, et aussi managers de ces super entités. L'entraînement sur simulateur présente en outre l'avantage d'une évaluation impartiale des qualités techniques de l'apprenti chirurgien, ce dont nous avons bien manqué jusqu'à présent. L'e-learning, avec ces multiples facettes, et les serious games auront certainement une place majeure dans cette formation comme dans toute formation technique. Ces développements technologiques devraient inciter les futurs chirurgiens à se lancer dans l'innovation, la recherche technologique, et pourquoi pas, la création d'entreprise ? Last but not least, cette nouvelle chirurgie comportera encore plus qu'autrefois d'interactions, d'interface avec d'autres acteurs et d'organisation. Il serait bien qu'enfin nos facultés prennent l'habitude d'enseigner à tous ces personnels les soft skills, cette manière de travailler ensemble dans la courtoisie qui facilite la vie des entreprises.

Longtemps le chirurgien a aimé assumer seul la responsabilité des indications opératoires, l'organisation du bloc opératoire, le parcours du patient, ce héros arrogant et individualiste, mais beaucoup plus fragile qu'on ne le pense, dont parlait Massimiliano Orri dans une récente Newsletter. L'évolution de la médecine gomme progressivement cette image. Priorité est accordée au travail de groupe, aussi bien dans les indications thérapeutiques discutées dans des réunions de concertation pluridisciplinaires et fondées sur des recommandations de pratique clinique, que dans l'organisation du parcours des patients à travers des chemins cliniques détaillés et dans le traitement lui-même bien souvent multimodal. Ce qui peut être vécu comme une perte d'autorité du chirurgien lui offrira en fait la possibilité de mieux affiner et argumenter ses propositions et de participer plus efficacement à la décision du traitement le plus adapté.



Dominique FRANCO
Cellspace
dominique.franco@aphp.fr

6. Du nouveau dans la bioingénierie d'organe :

La bioingénierie d'organe, qui nécessite l'association de l'expertise des biologistes cellulaires et celle des ingénieurs en biotechnologie, a quitté le domaine de la science-fiction et est maintenant un champ de recherche en pleine expansion. Son développement est lié d'une part aux développements technologiques microfluidique, micropatterning, bioimpression, ... mais aussi à la possibilité récente de disposer de sources illimitées de cellules humaines normales non transformées grâce au développement des cellules souches pluripotentes et des protocoles de différenciation en une variété de cellules spécialisées. Ces protocoles sont encore imparfaits et aboutissent souvent à la production de cellules certes clairement différenciées mais peu matures en termes de fonctionnalité. C'est le cas en particulier des hépatocytes dérivés des cellules souches pluripotentes bien que les plus efficaces des protocoles de différenciation hépatocytaire essaient de mimer les étapes de l'organogenèse. Pour tenter d'améliorer la maturation fonctionnelle des hépatocytes, les chercheurs tentent maintenant de prendre en compte les interactions cellulaires dans des cultures en trois dimensions. Nous accueillerons le lundi 7 mars, Takanori TAKEBE dont la contribution dans le domaine est majeure. En effet, il a été le premier à produire en culture des bourgeons hépatiques fonctionnels à partir de cellules endodermiques hépatiques dérivées de cellules souches pluripotentes induites mais incluant également des cellules endothéliales et des cellules mésenchymateuses. Ces trois types cellulaires initialement ensemencés en plaques de culture ont montré une capacité d'auto-organisation surprenante, se condensant en quelques jours sous forme d'organoïdes en 3D avec une différenciation hépatocytaire des cellules endodermiques incluses. Greffés chez la souris, ces bourgeons ont développé un réseau vasculaire qui s'est connecté à la circulation sanguine de l'hôte, les hépatocytes contenus montrant alors leur fonctionnalité en produisant de l'albumine humaine et en métabolisant des xénobiotiques. La greffe de tels organoïdes a même permis de sauver des souris présentant une insuffisance hépatique d'origine médicamenteuse. Depuis cette publication initiale (Nature, 2013), notre invité a beaucoup progressé dans la production de ces organoïdes hépatiques mais aussi d'autres organes et c'est ce qu'il nous présentera.



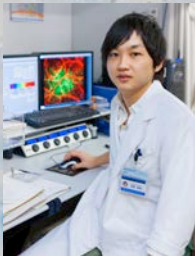
Anne DUBART-KUPPERSCHMITT
Directeur recherche, Inserm U1193
anne.dubart@inserm.fr

Conférence



« GENERATION OF DIVERSE ORGAN BUDS FROM STEM CELLS TOWARDS THERAPY »

Lundi 07 mars 2016 à 14h00



**Conférencier :
Takanori TAKEBE**

Invité par :
Anne DUBART-KUPPERSCHMITT

Department of Regenerative Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan.
Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati, USA
PRESTO, Japan Science and Technology Agency, Japan

In vitro organogenesis is now becoming a realistic goal of stem cell biology; however, one practical challenge is to develop a four-dimensional (4-D) stem cell culture system whereby multiple progenitors communicate in a spatiotemporal manner. During early hepatogenesis, the multicellular communication that occurs among mesenchymal stem cells, undifferentiated vascular endothelial cells and anterior visceral endodermal cells are required to initiate the budding of the rudimentary liver in the foregut. To recapitulate early organogenesis, we recently showed that specified hepatic cells self-organized into 3-D iPSC-derived liver buds when co-cultivated on solidified Matrigel with multiple stromal cell populations. By transplanting *in vitro* grown organ bud, we have demonstrated the vascularized and functional liver tissues in an immunodeficient animal with therapeutic potential (**Nature, 2013 & Nature Protocols, 2014**). Furthermore, we also demonstrated the applicability of this approach to other systems by delineating the mechanisms guiding organ bud formation. Specifically, mesenchymal progenitors initiated organ bud formation within these heterotypic cell mixtures, which was dependent upon substrate matrix stiffness. Defining optimal mechanical properties of the substrate promoted formation of 3D, transplantable organ buds from tissues including kidney, pancreas and cartilage (**J Clin Invest, 2014 & Cell Stem Cell, 2015**). In this talk, I will summarize the state-of-art of these organ bud based approaches, and discuss their future potential applications.

Amphithéâtre Pierre Barret, CHB, Hôpital Paul-Brousse

7. Publications des membres d'Hépatinov Février 2016 :

Hépatites virales

Hépatite B

Effectiveness and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Chronic Hepatitis B: A 3-Year, Prospective, Real-World Study in France. Marcellin P, Zoulim F, Hezode C, Causse X, Roche B, Truchi R, Pauwels A, Ouzan D, Dumortier J, Pageaux GP, Bourliere M, Riachi G, Zarski JP, Cadranel JF, Tilliet V, Stern C, Petour P, Libert O, Consoli SM and Larrey D. *Digestive diseases and sciences*;Jan 28 2016.

Hépatite C et co-infections VIH

Characterization of Samples Identified as Hepatitis C Virus Genotype 1 without Subtype by Abbott RealTime HCV Genotype II Assay Using the New Abbott HCV Genotype Plus RUO Test. Mokhtari C, Ebel A, Reinhardt B, Merlin S, Proust S and Roque-Afonso AM. *Journal of clinical microbiology*;54(2):296-9. Feb 2016.

Transplantation

Volumetric Portal Embolization: A New Concept to Improve Liver Regeneration and Hepatocyte Engraftment. Pourcher G, El-Kehdy H, Kanso F, Groyer-Picard MT, Gaillard M, Trassard O, Blazsek I, Agostini H, Dubart-Kupperschmitt A and Dagher I. *Transplantation*;100(2):344-54. Feb 2016.

Innovation chirurgicale

Tips of totally laparoscopic left hepatectomy. Cherqui D, Figueroa R and Gelli M. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*;23(2):E1-4. Feb 2016.

Laparoscopic ablation therapies or hepatic resection in cirrhotic patients with small hepatocellular carcinoma. Santambrogio R, Bruno S, Kluger MD, Costa M, Salceda J, Belli A, Laurent A, Barabino M, Opocher E, Azoulay D and Cherqui D. *Digestive and liver*;48(2):189-96. Feb 2016.

Esophageal reconstruction by colon interposition after esophagectomy for cancer analysis of current indications, operative outcomes, and long-term survival. Reslinger V, Tranchart H, D'annunzio E, Poghosyan T, Quero L, Munoz-Bongrand N, Corte H, Sarfati E, Cattani P and Chirica M. *Journal of surgical oncology*;113(2):159-64. Feb 2016.

Publications hors hépatopathies

Hépatogastroentérologie

Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, Nachury M, Novacek G, Danese S, Abitbol V, Bossa F, Moreau J, Bommelaer G, Bourreille A, Fumery M, Roblin X, Reinisch W, Bouhnik Y, Brix H, Seksik P, Malamut G, Farkkila M, Coulibaly B, Dewit O, Louis E, Deplanque D, Michetti P, Sarter H and Laharie D. *Gastroenterology*;150(2):380-388.e4. Feb 2016.

Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study. Racine A, Carbonnel F, Chan SS, Hart AR, Bueno-De-Mesquita HB, Oldenburg B, Van Schaik FD, Tjonneland A, Olsen A, Dahm CC, Key T, Luben R, Khaw KT, Riboli E, Grip O, Lindgren S, Hallmans G, Karling P, Clavel-Chapelon F, Bergman MM, Boeing H, Kaaks R, Katzke VA, Palli D, Masala G, Jantchou P and Boutron-Ruault MC. *Inflammatory bowel diseases*;22(2):345-54. Feb 2016.

Pédiatrie

Cholestasis Reveals Severe Cortisol Deficiency in Neonatal Pituitary Stalk Interruption Syndrome. Mauvais FX, Gonzales E, Davit-Spraul A, Jacquemin E and Brauner R. *PloS one*;11(2):e0147750. 2016.

Quantitative computed tomography in pediatric patients. Gervais-Andre L, Vija L, Franchi-Abella S, Gonzales E, Lingart A and Adamsbaum C. *Diagnostic and interventional imaging*;Feb 5 2016.

Imagerie médicale

Aerosol deposition in the lungs of spontaneously breathing rats using Gd-DOTA-based contrast agents and ultra-short echo time MRI at 1.5 Tesla. Wang H, Sebric C, Ruaud JP, Guillot G, Bouazizi-Verdier K, Willoquet G, Maitre X, Darrasse L and De Rochefort L. *Magnetic resonance in medicine*;75(2):594-605. Feb 2016.

Uterine remnant: An uncommon finding after transvaginal hysterectomy. Ssi-Yan-Kai G, Faivre E, Prevot S, Deffieux X and De Laveaucoupet J. *Diagnostic and interventional imaging*;97(2):239-41. Feb 2016

Radiologie

Feasibility and Diagnostic Accuracy of Supersonic Shear-Wave Elastography for the Assessment of Liver Stiffness and Liver Fibrosis in Children: A Pilot Study of 96 Patients. Franchi-Abella S, Corno L, Gonzales E, Antoni G, Fabre M, Ducot B, Pariente D, Gennisson JL, Tanter M and Correas JM. *Radiology*;278(2):554-62. Feb 2016.

Oncologie

Long-Term Survival Benefit and Potential for Cure after R1 Resection for Colorectal Liver Metastases. Hosokawa I, Allard MA, Gelli M, Ciacio O, Vibert E, Cherqui D, Sa Cunha A, Castaing D, Miyazaki M and Adam R. *Annals of surgical oncology*;Jan 28 2016.

Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. Levi FA, Boige V, Hebbbar M, Smith D, Lepere C, Focan C, Karaboue A, Guimbaud R, Carvalho C, Tumolo S, Innominato P, Ajavon Y, Truant S, Castaing D, De Baere T, Kunstlinger F, Bouchahda M, Afshar M, Rougier P, Adam R and Ducreux M. *Annals of oncology / ESMO*;27(2):267-74. Feb 2016.

Immunothérapie

Changes in markers associated with dendritic cells driving the differentiation of either TH2 cells or regulatory T cells correlate with clinical benefit during allergen immunotherapy. Gueguen C, Bouley J, Moussu H, Luce S, Duchateau M, Chamot-Rooke J, Pallardy M, Lombardi V, Nony E, Baron-Bodo V, Mascarell L and Moingeon P. *The Journal of allergy and clinical immunology*;137(2):545-58. Feb 2016.

Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, Berdelou A, Varga A, Bahleda R, Hollebecque A, Massard C, Fuerea A, Ribrag V, Gazzah A, Armand JP, Amellal N, Angevin E, Noel N, Boutros C, Mateus C, Robert C, Soria JC, Marabelle A and Lambotte O. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*;54:139-48. Feb 2016.

Pharmacologie

Advances in treatment strategies for ischemia reperfusion injury. Pantazi E, Bejaoui M, Folch-Puy E, Adam R and Rosello-Catafau J. *Expert opinion on pharmacotherapy*;17(2):169-79. Feb 2016.

Santé publique

Genetics and psychotic disorders: A fresh look at consanguinity. Guermouche AD, Taleb M, Blecha L and Benyamina A. *European journal of medical genetics*;59(2):104-10. Feb 2016.

[Management of alcohol use disorders in ambulatory care: Which follow-up and for how long?]. Benyamina A and Reynaud M. *L'Encephale*;42(1):67-73. Feb 2016.

Chimie analytique

A fluorescent nanoprobe for single bacterium tracking: functionalization of silver nanoparticles with tryptophan to probe the nanoparticle accumulation with single cell resolution. Dojcilovic R, Pajovic JD, Bozanic DK, Vodnik VV, Dimitrijevic-Brankovic S, Milosavljevic AR, Kascakova S, Refregiers M and Djokovic V. *The Analyst*;Feb 9 2016.

Bien amicalement, l'équipe HEPATINOV

hepatinov@gmail.com

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