



## 1- Les prochains enjeux de la lutte contre le virus de l'hépatite C

---

L'infection par le virus de l'hépatite C sera dans un avenir très proche facilement traitable grâce à l'apport de molécules antivirales très puissantes qui seront administrées sur des périodes de plus en plus courtes.

Néanmoins, restons prudents; d'autres combats nous attendent pour la prise en charge de complications tels que le diabète et le syndrome métabolique. La prise en charge du carcinome hépatocellulaire restera essentielle et en particulier son dépistage; nul doute que de nouvelles politiques devront être insufflées ou renforcées en particulier chez les patients guéris virologiquement.

**Jean-Charles Duclos-Vallée**

## 2- Vers des organoïdes hépatiques customisés:

---

Fabriquer des tissus et des organes par bio-ingénierie ne sert pas uniquement pour des applications cliniques comme pallier au manque de donneurs ou permettre une réparation difficile après traumatisme ou exérèse oncologique large. Ces organes peuvent aussi servir pour des applications de recherche par exemple en toxicologie prédictive, pour l'évaluation de la formation de métabolites actifs et en cancérologie. Ils n'ont alors pas la nécessité d'être aussi complexes que l'organe à son stade mature mais peuvent être de simples organoïdes adaptés à une fonction. L'article récent publié par une équipe de l'Institut Pasteur met l'accent sur l'intérêt de la production de tels organoïdes pour l'étude de l'infection hépatique par *Entamoeba histolytica* pour laquelle il n'existe pas de modèles animaux (Petropolis et al. A new human 3D-liver model unravels the role of galectins in liver infection by the parasite *Entamoeba histolytica*, PLoS Pathogens September 11, 2014. DOI : 10.1371/journal.ppat. 1004381). Dans cette étude, l'objectif était de mieux comprendre les points d'accroche du parasite sur l'endothélium et les interactions hépatocytes/cellules endothéliales dans la facilitation ou l'opposition à l'entrée du parasite. La qualité de la fonction hépatocytaire n'était pas forcément l'objectif principal. Un organoïde élémentaire 3D a été construit par la superposition d'une monocouche de cellules HuH7 encapsulée dans de la matrice 3D polymérisée (3D COL-I matrix) de colibacilles et d'une monocouche de cellules endothéliales sinusoidales hépatiques dans une matrice identique. L'ensemble constituait une représentation 3D simple de la paroi sinusoidale et de l'interaction barrière endothéliale/travée hépatocytaire. Ce modèle a permis de mieux comprendre le mécanisme d'adhésion du parasite à la cellule endothéliale et de pénétration du parasite dans la cellule hépatique, ainsi que la coopération cellulaire et la réaction inflammatoire à la pénétration. Des hypothèses thérapeutiques peuvent éventuellement découler de ces observations. Ce modèle est très simple. Il faudra probablement utiliser d'autres types cellulaires que les cellules HuH7, de plus nombreuses populations cellulaires que les cellules endothéliales, une autre forme d'arrangement spatial, peut-être lobulaire, pour construire des organoïdes adaptés aux objectifs des expérimentations. Le point important est l'absence d'obligation de reconstruire un vrai foie avec toute sa complexité pour la majorité de ces études. Le marché de l'organoïde hépatique va exploser.

**Dominique Franco**

### 3- Pourquoi et comment faire des phases I en cancérologie en 2014 ?

Les études de phase I en cancérologie sont classiquement la première administration chez l'homme d'un nouveau médicament ou de combinaisons de médicaments connus : leur premier objectif est de déterminer la dose à administrer et le profil de toxicité. Plus de 900 nouvelles molécules sont en cours d'évaluation (essais de phase I à III), et seulement 5 à 10 % de ces molécules entrant en phase I obtiennent une AMM. Ainsi, un des objectifs majeurs pour les industriels mais aussi les médecins est de réduire les temps et les coûts de développement clinique en terme de temps, d'argent mais aussi de patients inclus dans les essais. Plusieurs évolutions récentes ont modifié l'approche de ces essais dits précoces.

Premièrement, l'augmentation des connaissances sur la biologie des cancers a été exponentielle. Ainsi, la meilleure connaissance des altérations moléculaires qui ont un rôle oncogénique dans les différents cancers a permis d'établir une véritable cartographie des cancers, qui ont en premier lieu permis de mieux définir les classifications des cancers en différents sous-types (par exemple : les cancers du poumon mutés EGFR, les cancers du sein avec une amplification HER2, les cancers du colon avec mutation RAS, les cancers de vessie avec des translocations des gènes FGFR...), mais aussi d'imaginer de proposer un traitement « à la carte » guidé par ces anomalies moléculaires pour les patients. Ceci a été évidemment démontré dans des grandes études de phase III, mais la révolution de la biologie moléculaire a aussi eu un impact majeur dans la conduite des essais précoces et dans le développement des dernières thérapies ciblées. Ainsi, des concepts nouveaux issus des évolutions scientifiques et technologiques ont abouti à un démantèlement des différents types de cancers en sous-entités moléculairement caractérisées.

La deuxième révolution de ce début du XXI<sup>ème</sup> siècle a été la « résurrection » de la stratégie anticancéreuse basée sur l'immunothérapie. Plusieurs nouvelles thérapies comme l'ipilimumab ou les anticorps ciblant le système PD1/PDL1 ont montré des réponses spectaculaires dans la prise en charge des patients atteints de mélanomes, de cancers du rein (tumeurs connues pour être « immunogènes » dans les cancers du poumon, de la vessie, du col utérins...

Le nombre de nouveaux médicaments de thérapies ciblées ne cessent d'augmenter. Historiquement, le bénéfice clinique qui était attendu d'une phase I était modeste avec des taux de réponse de moins de 10% et des survies très limitées chez des patients ayant des cancers avancés au delà de tout traitement standard. Aujourd'hui, le développement des thérapies ciblées et la connaissance des altérations moléculaires de gènes permettent d'espérer un bénéfice clinique pour les patients dès les phases I. Les essais de phase I ont donc un poids dans la décision de poursuivre ou non le développement des molécules en même temps qu'ils se complexifient, couvrant d'emblée les phases I et II a et comportant des cohortes importantes avec plusieurs bras pour différents types de cancer. Ce dernier phénomène s'amplifie ce qui fait que les phases I modernes ont souvent des effectifs de 500 à 1000 patients. De plus, l'introduction de biomarqueurs de présélection et d'enrichissement moléculaire permet de démontrer des index accrus d'efficacité à des thérapies ciblées dès l'étape précoce de développement permettant un passage rapide à des études de phase II randomisées confirmatoires afin d'éviter les phases III longues et coûteuses. Ainsi, les études de phases des médicaments comme le crizotinib (inhibiteur de ALK) ou du vemurafenib (inhibiteur de BRAF) ont montré dès les études de phase I des taux de réponse de plus de 50%, avec des survies sans progression de plusieurs mois dans des populations de patients qui avaient été sélectionnées avec des cancers du poumon avec translocation du gène ALK ou des mélanome avec mutation BRAF.

Les études de phase I avec les nouvelles immunothérapies ont inclus des centaines de patients avec une méthodologie complètement nouvelle et des résultats très prometteurs.

Il est donc à parier pour les années à venir que la connaissance de la biologie du cancer va continuer à progresser avec l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, et que la recherche de ces anomalies moléculaires pourra être proposée à de plus en plus de malades atteints de cancers avancés. Il est ainsi possible de proposer à nos patients de participer à des protocoles de recherche qui permettent d'analyser plusieurs dizaines de gènes impliqués dans la carcinogénèse, et de proposer ainsi un « portrait moléculaire » pour chaque patient. Ce « portrait moléculaire » permettra ensuite de choisir dans le meilleur des cas une thérapie ciblée adaptée. Dans ce contexte, les protocoles de phase I sont une opportunité pour les patients et les médecins d'avoir accès le plus rapidement possible à une thérapie ciblée adéquate pour un patient donné. Il est à parier que le développement des essais précoces est un enjeu majeur pour la recherche mais aussi pour le soin de nos patients.

**Christophe Massard. Service d'Innovation Thérapeutique Précoce (SITEP) – Institut Gustave Roussy**

#### 4- Espoirs thérapeutiques dans les formes neurologiques sévères de Maladie de Wilson

La maladie de Wilson (MW) est une affection initialement hépatique. En l'absence de diagnostic et de traitement, elle devient multi-systémique avec une atteinte essentiellement cérébrale. Les traitements médicaux (chélateurs et sels de zinc) ont montré leur efficacité, mais les patients ayant des formes neurologiques gardent souvent des séquelles importantes.

La principale difficulté de la prise en charge d'un patient ayant une maladie de Wilson avec symptômes neuropsychiatriques est le risque d'aggravation initiale sous traitement ce, d'autant que cette aggravation n'est pas toujours réversible (patients résistant au traitement). Le mécanisme de cette aggravation n'est pas parfaitement élucidé; il pourrait s'agir d'une mobilisation trop rapide et trop importante du cuivre hépatique vers le plasma avec une redistribution préférentielle du cuivre vers le système nerveux.

Les facteurs prédisposant à cette aggravation restent discutés. La mauvaise observance du traitement : les patients s'aggravant sur le plan neurologique après un arrêt de traitement sont plus à risque de devenir résistant au traitement lors de sa reprise. Sur le plan biologique, un taux de cuivre échangeable très élevé au diagnostic, témoignant de l'importance de l'atteinte extra-hépatique de la maladie pourrait être associé à une aggravation neurologique initiale sous traitement. Sur le plan anatomique, classiquement les lésions cérébrales dans la MW sont situées dans les noyaux gris centraux, le mésencéphale et les noyaux dentelés du cervelet. Sont également décrites des lésions corticales qui semblent être associées à des formes sévères, difficilement contrôlables par les traitements médicamenteux.

Sur le plan génétique, il n'a pas été décrit de génotypes associés à une résistance aux traitements médicamenteux.

Quelles sont les pistes thérapeutiques pour ces patients ?

Le risque d'aggravation neurologique initiale pourrait être moindre avec le tétratiomolybdate qui réduit l'absorption intestinale du cuivre et qui forme dans le sang un complexe avec le cuivre et l'albumine, complexe éliminé dans la bile. Des études internationales sont en projet pour évaluer ce traitement dans les formes neurologiques.

Les résultats de la transplantation hépatique dans les formes neurologiques sans décompensation hépatique sont très variables. Le moment de la transplantation est certainement fondamental: ni trop tôt (l'aggravation initiale pouvant être transitoire), ni trop tard (du fait du risque de complications infectieuses et cutanées chez des patients confinés au lit et présentant des troubles de la déglutition). Ceci montre toute l'importance de disposer de facteurs pronostiques dans ces formes neurologiques.

Sur le plan symptomatique, dans les formes neurologiques sévères avec des dystonies invalidantes entraînant une perte d'autonomie, l'efficacité d'une stimulation cérébrale profonde est à l'étude.

**France Woimant, Aurélia Pujois**

## 5- VIH: Quels enjeux en 2014 ?

---

A une époque où on parle de plus en plus de maladies émergentes, l'épidémie de SIDA qui a fait frémir l'humanité dans les décennies 1980/2000 ne fait plus peur. Quel regard peut-on, porter à posteriori sur l'épidémie, sa gestion, son devenir ?

Comment situer l'épidémie en tant que maladie émergente apparue en 1981 ? Le nombre de décès par SIDA en 2013 a été de 1.5 million. Le nombre de décès annuel par tuberculose est autour du million, comme celui de la rougeole. Le SRAS en 2003 a fait 700 morts et le MERS coronavirus à ce jour 175. Ebola dans l'épidémie actuelle en est déjà à 2500 décès. Donc en vision macro, c'est le SIDA qui tue le plus mais de façon très inégale dans le monde.

En Occident l'épidémie n'est pas enrayée. Les nouveaux cas continuent à toucher les jeunes chez lesquels les messages de prévention passent mal comme en témoigne l'explosion des maladies sexuellement transmissibles qui avaient presque disparu quand la maladie faisait peur. Elle touche aussi les populations les plus défavorisées et les migrants. Aussi sur le plan sociétal, il faut faire le constat d'un échec partiel de nos stratégies de prévention. Dans les groupes à risque, l'épidémie progresse en dépit des campagnes, des mobilisations associatives, des techniques de dépistage qui de nos jours se font de plus en plus par des tests rapides. Le recours aux soins reste souvent beaucoup trop tardif.

La mobilisation médicale et celle des industriels ont transformé la maladie qui a pris le statut d'une maladie chronique justifiant une prise en charge au long cours. La multiplication du nombre des antirétroviraux permet de réaliser des multi thérapies cohérentes et la mise sur le marché de formes combinées permet des traitements en une prise quotidienne.

Finalement dans nos hôpitaux on ne trouve plus guère à ce jour de patients ayant les formes « historiques » de la maladie comme les pneumocystoses mais plutôt des patients victimes de comorbidités comme les hépatites ou des manifestations liées au vieillissement favorisées par les traitements et le mode de vie (pathologies cardiovasculaires, troubles métaboliques..).

Mais attention car de nombreuses inconnues persistent alors que l'épidémie, on l'a vu, n'est pas enrayée et que la démobilitation des industrielles est nette en ce qui concerne la mise au point de nouveaux traitements antirétroviraux. Les perspectives de vaccination sont sombres. Le discours médical reste ambigu sur le rôle positif des traitements antirétroviraux dans la cassure de la chaîne épidémique. L'OMS est un peu seule à clamer que tous les séropositifs doivent être traités pour ne plus transmettre. De même la communauté des médecins comme celle des associations reste ambiguë sur la place des traitements préventifs chez les séronégatifs. Cette réticence à communiquer sur le rôle positif des antirétroviraux comme bloqueur de transmission interhumaine pose problème face à la course contre l'épidémie. D'un autre côté elle est compréhensible car l'histoire nous a appris qu'un usage trop large des agents anti-infectieux participe à la diffusion de germes résistants. Notre consommation irraisonnée d'antibiotiques a abouti à l'apparition de germes hautement résistants. Un mauvais usage des antituberculeux associé à une épidémie de tuberculose incontrôlée aboutit à des cas de tuberculoses hautement résistantes dont les antibiogrammes font peur... Aussi il n'est pas certain que l'optimisme qui prévaut à ce jour soit garanti sur le très long terme.

**Daniel Vittecoq**

## 6- SAVE THE DATE:

---

❖ **Mercredi 01 octobre 2014 à partir de 14h00: Conférence sur la reprogrammation métabolique de l'hépatocyte par la beta-caténine dans le carcinome hépatocellulaire par Sabine Colnot**

❖ **Mercredi 22 octobre 2014 à partir de 14h00: Conférence sur le Carcinome Hépatocellulaire répliquant le virus de l'hépatite B: une entité clinique, virologique et transcriptionnelle par Cyrille Feray**

❖ **Mercredi 10 décembre 2014 de 14h00 à 18h00: Séminaire HEPATINOV sur « L' imagerie du foie: anatomique c'est bien, paramétrique et fonctionnelle c'est mieux! Par Stéphanie Franchi-Abella**

## 7- Bibliographie des membres du DHU HEPATINOV de juillet à septembre 2014

Achour A, Baychelier F, Marty M, Debré P, **Samuel D**, Vieillard V. Transplantation-induced cancers: Emerging evidence that clonal CMV-specific NK cells are causal immunogenic factors. *Oncoimmunology*. 2014 Apr 29;3:e28782. .

Addeo P, Delpero JR, Paye F, Oussoultzoglou E, Fuchshuber PR, Sauvanet A, **Sa Cunha A**, Le Treut YP, Adham M, Mabrut JY, Chiche L, Bachellier P; French Surgical Association (AFC). Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB (Oxford)*. 2014 Jan;16(1):46-55.

**Bagag A**, Jault JM, **Sidahmed-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.

Barbare JC, **Franco D**, André T, Bronowicki JP, Merle P, Péron JM, Raoul JL, Seitz JF, Ychou M. [Should cases of hepatocellular carcinoma be discussed by non-specialized multidisciplinary team meetings?]. *Bull Cancer*.2014;101(6):558-63

**Becquemont L**, Delespierre T, Bauduceau B, Benattar-Zibi L, Berrut G, Corruble E, Danchin N, Derumeaux G, Doucet J, Falissard B, Forette F, Hanon O, Pasquier F, Pinget M, Ourabah R, Bucher S, Lazkani A, Piedvache C, Bertin P. Consequences of dextropropoxyphene market withdrawal in elderly patients with chronic pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Oct;70(10):1237-42.

**Becquemont L**. [Pharmacogenetic's use in practical]. *Rev Med Interne*. 2009 Dec;30 Suppl 4:S291. Epub 2009 Oct 28. French. PubMed PMID: 19875209.

**Benyamina A**. The current status of opioid maintenance treatment in France: a survey of physicians, patients, and out-of-treatment opioid users. *Int J Gen Med*. 2014 Sep 9;7:449-57.

Bernardeschi C, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Gressier L, Wallet-Faber N, Bernard PH, Hezode C, **Duclos-Vallée JC**, **Samuel D**, Mallet V, Pol S, Milpied B, Dupin N. Dermatological side-effects in hepatitis C infected patients under a triple regimen associating pegylated interferon, ribavirin and telaprevir. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Sep 3. In Press.

Blanc T, Guerin F, **Franchi-Abella S**, **Jacquemin E**, **Pariente D**, Soubrane O, **Branchereau S**, Gauthier F. Congenital portosystemic shunts in children: a new anatomical classification correlated with surgical strategy. *Ann Surg*. 2014 Jul;260(1):188-98.

Boujedidi H, Robert O, Bignon A, **Cassard-Doulicier AM**, Renoud ML, Gary-Gouy H, Hemon P, Tharinger H, **Prévot S**, Bachelerie F, **Naveau S**, Emilie D, Balabanian K, **Perlemuter G**. CXCR4 dysfunction in non-alcoholic steatohepatitis in mice and patients. *Clin Sci (Lond)*. 2014 Jul 30. . In Press.

Bruzzzone P, Giannarelli D, **Adam R**; European Liver and Intestine Transplant Association; European Liver Transplant Registry. A preliminary European Liver and Intestine Transplant Association-European Liver Transplant Registry study on informed recipient consent and extended criteria liver donation. *Transplant Proc*. 2013 Sep;45(7):2613-5.

Bucher S, Bauduceau B, Benattar-Zibi L, Bertin P, Berrut G, Corruble E, Danchin N, Delespierre T, Derumeaux G, Doucet J, Falissard B, Forette F, Hanon O, Ourabah R, Pasquier F, Piedvache C, Pinget M, Ringa V, **Becquemont L**; representing the S.AGES Investigators. Primary care management of non-institutionalized elderly diabetic patients: The S.AGES cohort - Baseline data. *Prim Care Diabetes*. 2014 Jul 30. pii: S1751-9918(14)00080-1. In Press.

Chalbi M, Barraud-Lange V, Ravaux B, Howan K, Rodriguez N, Soule P, Ndzoudi A, **Boucheix C**, **Rubinstein E**, Wolf JP, Ziyat A, Perez E, Pincet F, Gourier C. Binding of sperm protein Izumo1 and its egg receptor Juno drives Cd9 accumulation in the intercellular contact area prior to fusion during mammalian fertilization. *Development*. 2014 Sep 10. pii: dev.111534. In Press.

Charrin S, Jouannet S, **Boucheix C**, **Rubinstein E**. Tetraspanins at a glance. *J Cell Sci*. 2014 Sep 1;127(Pt 17):3641-8.

**Chiappini F**, Catalano KJ, Lee J, Peroni OD, Lynch J, Dhaneshwar AS, Wellenstein K, Sontheimer A, Neel BG, Kahn BB. Ventromedial hypothalamus-specific Ptpn1 deletion exacerbates diet-induced obesity in female mice. *J Clin Invest*. 2014 Sep 2;124(9):3781-92.

**Chiappini F**, Pontillo C, Randi A, Alvarez L, Kleiman de Pisarev DL. Hexachlorobenzene induces TGF- $\beta$ 1 expression, which is a regulator of p27 and cyclin D1 modifications. *Toxicol Lett*. 2014 Oct 1;230(1):1-9. In Press.

Chomel JC, Aggoune D, Sorel N, **Turhan AG**. [Chronic myeloid leukemia stem cells: cross-talk with the niche]. *Med Sci (Paris)*. 2014 Apr;30(4):452-61.

Claudon M, Durand E, Grenier N, Prigent A, Balvay D, **Chaumet-Riffaud P**, Chaumoitre K, Cuenod CA, Filipovic M, Galloy MA, Lemaitre L, Mandry D, Micard E, Pasquier C, Sebag GH, Soudant M, Vuissoz PA, Guillemin F; For the DCE MR Urography Study Group. Chronic Urinary Obstruction: Evaluation of Dynamic Contrast-enhanced MR Urography for Measurement of Split Renal Function. *Radiology*. 2014 Aug 4;131819. In Press.

**Coilly A, Roche B, Duclos-Vallée JC, Samuel D**. Management of HCV transplant patients with triple therapy. *Liver Int*. 2014 Feb;34 Suppl 1:46-52.

Czaja MJ, Ding WX, Donohue TM Jr, Friedman SL, Kim JS, Komatsu M, Lemasters JJ, **Lemoine A**, Lin JD, Ou JH, Perlmutter DH, Randall G, Ray RB, Tsung A, Yin XM. Functions of autophagy in normal and diseased liver. *Autophagy*. 2013 Aug;9(8):1131-58.

**Dagher I**, Gayet B, Tzanis D, **Tranchart H**, Fuks D, Soubrane O, Han HS, Kim KH, **Cherqui D**, O'Rourke N, Troisi RI, Aldrighetti L, Bjorn E, Abu Hilal M, Belli G, Kaneko H, Jarnagin WR, Lin C, Pekolj J, Buell JF, Wakabayashi G. International experience for laparoscopic major liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Aug 6. In Press.

Dalmasso C, Carpentier W, **Guettier C**, Camilleri-Broet S, Vendramini Borelli W, Campos dos Santos C, **Castaing D, Duclos-Vallée JC, Philippe Broët**. Patterns of chromosomal copy-number alterations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *BMC Cancer*. 2014. In Press.

Davit-Spraul A, Oliveira C, **Gonzales E**, Gagnard P, Théron P, **Jacquemin E**. Liver transcript analysis reveals aberrant splicing due to silent and intronic variations in the ABCB11 gene. *Mol Genet Metab*. 2014 Jul 15. pii: S1096-7192(14)00210-8. In Press.

Egan L, D'Inca R, Jess T, Pellino G, **Carbonnel F**, Bokemeyer B, Harbord M, Nunes P, Van der Woude J, Selvaggi F, Triantafyllidis J. Non-colorectal intestinal tract carcinomas in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (II). *J Crohns Colitis*. 2014 Jan;8(1):19-30.

Feillet C, Krusche P, Tamanini F, Janssens RC, Downey MJ, Martin P, Teboul M, Saito S, **Lévi FA**, Bretschneider T, van der Horst GT, Delaunay F, Rand DA. Phase locking and multiple oscillating attractors for the coupled mammalian clock and cell cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jul 8;111(27):9828-33.

**Franchi-Abella S**, Fabre M, Mselati E, De Marsillac ME, Bayari M, **Pariente D, Jacquemin E**, Bernard O. Obliterative portal venopathy: a study of 48 children. *J Pediatr*. 2014 Jul;165(1):190-193.e2.

Ghigna MR, Reineke T, Rincé P, Schüffler P, El Mchichi B, Fabre M, Jacquemin E, Durrbach A, **Samuel D**, Joab I, **Guettier C**, Lucioni M, Paulli M, Tinguely M, Raphael M. Epstein-Barr virus infection and altered control of apoptotic pathways in posttransplant lymphoproliferative disorders. *Pathobiology*. 2013;80(2):53-9.

Gressier F, Ellul P, Dutech C, Ait Tayeb Ael K, Monfort J, Corruble E, **Becquemont L**, Hardy P, Verstuyft C. Serotonin toxicity in a CYP2D6 poor metabolizer, initially diagnosed as a drug-resistant major depression. *Am J Psychiatry*. 2014 Aug 1;171(8):890.

Gressier F, Verstuyft C, Hardy P, **Becquemont L**, Corruble E. Response to CYP2D6 substrate antidepressants is predicted by a CYP2D6 composite phenotype based on genotype and comedications with CYP2D6 inhibitors. *J Neural Transm*. 2014 Jul 22. In Press.

**Guettier C**. [Pathology of gallbladder and extrahepatic bile ducts. Case 7. Biliary-type tubulopapillary adenoma without dysplasia]. *Ann Pathol*. 2014 Aug;34(4):315-23.

**Guettier C**. [Pathology of gallbladder and extrahepatic bile ducts. Case 6. Well-differentiated hilar cholangiocarcinoma pT2bN1]. *Ann Pathol*. 2014 Aug;34(4):309-14.

Hibi T, **Cherqui D**, Geller DA, Itano O, Kitagawa Y, Wakabayashi G. International Survey on Technical Aspects of Laparoscopic Liver resection: a web-based study on the global diffusion of laparoscopic liver surgery prior to the 2nd International Consensus Conference on Laparoscopic Liver Resection in Iwate, Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Aug 3. In Press.

Holdaas H, Potena L, **Saliba F**. mTOR inhibitors and dyslipidemia in transplant recipients: A cause for concern? *Transplant Rev (Orlando)*. 2014 Aug 27. pii: S0955-470X(14)00059-7. In Press.

Jantchou P, Clavel-Chapelon F, Racine A, Kvaskoff M, **Carbonnel F**, Boutron-Ruault MC. High residential sun exposure is associated with a low risk of incident Crohn's disease in the prospective E3N cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Jan;20(1):75-81.

**Kašćáková S**, Hofland LJ, De Bruijn HS, Ye Y, Achilefu S, van der Wanssem K, van der Ploeg-van den Heuvel A, van Koetsveld PM, Brugts MP, van der Lelij AJ, Sterenborg HJ, Ten Hagen TL, Robinson DJ, van Hagen MP. Somatostatin analogues for receptor targeted photodynamic therapy. *PLoS One*. 2014 Aug 11;9(8):e104448.

Lanternier F, Barbati E, Meinzer U, Liu L, Pedergrana V, Migaud M, Héritier S, Chomton M, Frémond ML, **Gonzales E**, Galeotti C, Romana S, **Jacquemin E**, Angoulvant A, Bidault V, Canioni D, Lachenaud J, Mansouri D, Mahdavian SA, Adimi P, Mansouri N, Jamshidi M, Bognoux ME, Abel L, Lortholary O, Blanche S, Casanova JL, Picard C, Puel A. Inherited CARD9 Deficiency in 2 Unrelated Patients With Invasive Exophiala Infection. *J Infect Dis*. 2014 Jul 23. pii: jiu412. In Press.

Levescot A, Flamant S, Basbous S, Jacomet F, Féraud O, Anne Bourgeois E, Bonnet ML, **Giraud C**, Roy L, Barra A, Chomel JC, **Turhan A**, Guilhot F, Girard JP, Gombert JM, Herbelin A. BCR-ABL-induced deregulation of the IL-33/ST2 pathway in CD34+ progenitors from chronic myeloid leukemia patients. *Cancer Res*. 2014 May 15;74(10):2669-76.



Lu C, Zhang J, Zhang D, **Uzan G**, Li M. EPCs in vascular repair: how can we clear the hurdles between bench and bedside? *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014 Jan 1;19:34-48. Review. PubMed PMID: 24389171.

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

Malouf GG, Job S, Paradis V, Fabre M, Brugières L, Saintigny P, Vescovo L, Belghiti J, **Branchereau S**, Faivre S, de Reyniès A, Raymond E. Transcriptional profiling of pure fibrolamellar hepatocellular carcinoma reveals an endocrine signature. *Hepatology*. 2014 Jun;59(6):2228-37.

Marthey L, Cadiot G, Seksik P, Poudroux P, Lacroute J, Skinazi F, Mesnard B, Chayvialle JA, Savoye G, Druetz A, Parlier D, Abitbol V, Gompel M, Eoche M, Poncin E, Bobichon R, Colardelle P, Wils P, Salloum H, Peschard S, Zerbib F, Méresse B, Cerf-Bensussan N, Malamut G, **Carbonnel F**. Olmesartan-associated enteropathy: results of a national survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Sep 9. In Press.

Marthey L, **Sa Cunha A**, Blanc JF, Gauthier M, Cuff A, Francois E, Trouilloud I, Malka D, Bachet JB, Coriat R, Terrebbonne E, De La Fouchardière C, Manfredi S, Solub D, Lécaille C, Thiroit Bidault A, **Carbonnel F**, Taieb J. FOLFIRINOX for Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Results of an AGEO Multicenter Prospective Observational Cohort. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jul 19. In Press.

Miro JM, Agüero F, **Duclos-Vallée JC**, Mueller NJ, Grossi P, Moreno A; ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts (ESGICH). Infections in solid organ transplant HIV-infected patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Sep;20 Suppl 7:119-30.

Mohty M, Bacigalupo A, **Saliba F**, Zuckermann A, Morelon E, Lebranchu Y. New Directions for Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin®) in Solid Organ Transplants, Stem Cell Transplants and Autoimmunity. *Drugs*. 2014 Aug 28. In Press.

Morois S, Cottet V, Racine A, Clavel-Chapelon F, **Carbonnel F**, Bastide N, Boutron-Ruault MC. Colonoscopy reduced distal colorectal cancer risk and excess cancer risk associated with family history. *Cancer Causes Control*. 2014 Jul 22. In Press.

Negrone E, Henault E, Chevalier F, Gilbert-Sirieix M, Van Kuppevelt TH, Papy-Garcia D, **Uzan G**, Albanese P. Glycosaminoglycan modifications in Duchenne muscular dystrophy: specific remodeling of chondroitin sulfate/dermatan sulfate. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014 Aug;73(8):789-97.

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. Review. PubMed PMID: 24335687.

Parkin E, O'Reilly DA, **Adam R**, Kaiser GM, Laurent C, Elias D, Capussotti L, Renehan AG; the LiverMetSurvey Centres. Equivalent survival in patients with and without steatosis undergoing resection for colorectal liver metastases following pre-operative chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2014 Aug 21. pii: S0748-7983(14)01050-6. In Press.

Peltzer J, Montespan F, Thépenier C, Boutin L, **Uzan G**, Rouas-Freiss N, Lataillade JJ. Heterogeneous functions of Perinatal Mesenchymal Stromal Cells require a pre-selection before their banking for clinical use. *Stem Cells Dev*. 2014 Sep 9. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25203666.

Péroux E, **Franchi-Abella S**, Sainte-Croix D, Canale S, Gauthier F, Martelli H, **Pariente D**, Adamsbaum C. Ovarian tumors in children and adolescents: A series of 41 cases. *Diagn Interv Imaging*. 2014 Sep 11. pii: S2211-5684(14)00214-9. In Press.

Pilati C, Letouzé E, Nault JC, Imbeaud S, Boulai A, Calderaro J, Poussin K, Franconi A, Couchy G, Morcrette G, Mallet M, Taouji S, Balabaud C, Terris B, Canal F, Paradis V, Scoazec JY, de Muret A, **Guettier C**, Bioulac-Sage P, Chevet E, Calvo F, Zucman-Rossi J. Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant transformation. *Cancer Cell*. 2014 Apr 14;25(4):428-41.

Ponce RA, Gelzleichter T, Haggerty HG, Heidel S, Holdren MS, Lebrec H, Mellon RD, **Pallardy M**. Immunomodulation and lymphoma in humans. *J Immunotoxicol*. 2014 Jan-Mar;11(1):1-12.

**Prévot S**. [Pathology of the gallbladder and extra-hepatic bile ducts. Cases 2 and 3. Chronic cholecystitis]. *Ann Pathol*. 2014 Aug;34(4):279-87.

Prigent A, **Chaumet-Riffaud P**. Clinical problems in renovascular disease and the role of nuclear medicine. *Semin Nucl Med*. 2014 Mar;44(2):110-22.

Quemeneur AS, Trocello JM, Ea HK, Ostertag A, Leyendecker A, **Duclos-Vallée JC**, de Vernejoul MC, Woimant F, Lioté F. Bone status and fractures in 85 adults with Wilson's disease. *Osteoporos Int*. 2014 Jul 16. In Press.

Racine A, Boutron-Ruault MC, **Carbonnel F**. Response to dai et Al. *Am J Gastroenterol*. 2014 Sep;109(9):1494-5.

**Roche B**, **Samuel D**. Prevention of hepatitis B virus reinfection in liver transplant recipients. *Intervirology*. 2014;57(3-4):196-201.

Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, Agape P, Nicolini FE, Varet B, Gardembas M, Etienne G, Réa D, Roy L, Escoffre-Barbe M, Guerci-Bresler A, Tulliez M, Prost S, Spentchian M, Cayuela JM, Reiffers J, Chomel JC, **Turhan A**, Guilhot J, Guilhot F, Mahon FX. Reply to j. Richter et Al. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 1;32(25):2823-5.

**Saliba F**, Nevens F. Progression of liver fibrosis in HCV-positive liver transplant recipients randomized to everolimus with reduced calcineurin inhibitor (CNI) therapy or a standard CNI regimen. *Transpl Int*. 2014 Sep 10. In Press.

**Sebagh M**, **Allard MA**, **Sa Cunha A**, Ruiz A, Araujo R, **Lemoine A**, Paule B, Delvart V, **Cherqui D**, **Vibert E**, **Adam R**. A proposed new method for assessing the pathological response to chemotherapy in resected colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2014 Jul 29;111(3):470-6.

Seirafi M, de Vroey B, Amiot A, Seksik P, Roblin X, Allez M, Peyrin-Biroulet L, Marteau P, Cadiot G, Laharie D, Boureille A, De Vos M, Savoye G, Rahier JF, **Carbannel F**, Bonaz B, Colombel JF, Bouhnik Y. Factors associated with pregnancy outcome in anti-TNF treated women with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Aug;40(4):363-73.

Steichen C, Luce E, Maluenda J, Tosca L, Moreno-Gimeno I, Desterke C, Dianat N, Goulinet-Mainot S, Awan-Toor S, Burks D, Marie J, **Weber A**, Tachdjian G, Melki J, **Dubart-Kupperschmitt A**. Messenger RNA- versus retrovirus-based induced pluripotent stem cell reprogramming strategies: analysis of genomic integrity. *Stem Cells Transl Med*. 2014 Jun;3(6):686-91.

Svrcek M, Piton G, Cosnes J, Beaugerie L, Vermeire S, Geboes K, **Lemoine A**, Cervera P, El-Murr N, Dumont S, Scrivera A, Lascols O, Ardizzone S, Fociani P, Savoye G, Le Pessot F, Novacek G, Wrba F, Colombel JF, Leteurtre E, Bouhnik Y, Cazals-Hatem D, Cadiot G, Diebold MD, Rahier JF, Delos M, Fléjou JF, **Carbannel F**. Small bowel adenocarcinomas complicating Crohn's disease are associated with dysplasia: a pathological and molecular study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Sep;20(9):1584-92.

Tan DS, Camilleri-Broët S, Tan EH, Alifano M, Lim WT, Bobbio A, Zhang S, Ng QS, Ang MK, Iyer NG, Takano A, Lim KH, Régnard JF, Tan P, **Broët P**. Intertumor heterogeneity of non-small-cell lung carcinomas revealed by multiplexed mutation profiling and integrative genomics. *Int J Cancer*. 2014 Sep 1;135(5):1092-100.

Thabut D, Rudler M, Dib N, Carbonell N, Mathurin P, **Saliba F**, Mallet A, Massard J, Bernard-Chabert B, Oberti F, Cales P, Golmard JL, Bureau C; for the French Club for the Study of Portal Hypertension (CFEHTP). A multicenter prospective validation of the Baveno IV and Baveno II/III criteria in cirrhotic patients with variceal bleeding. *Hepatology*. 2014 Sep 1. In Press.

Théaudin M, Cauquil C, **Antonini TM**, Algalarrondo V, Labeyrie C, Aycaguer S, Clément M, Kubezyk M, Nonnez G, Morier A, Bourges C, Darras A, Mouzat L, Adams D. Familial amyloid polyneuropathy: elaboration of a therapeutic patient education programme, "EdAmyl". *Amyloid*. 2014 Jul 29:1-6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25069833.

Trichot C, Barthier S, Rivain AL, **Prévot S**, Demoulin G, Kai GS, Thubert T, Deffieux X. [Diagnosis of cervical and endometrial cancer]. *Rev Prat*. 2014 Jun;64(6):789-91, 794-7.

Tzanis D, Lainas P, **Tranchart H**, **Pourcher G**, Devaquet N, **Perlemuter G**, **Naveau S**, **Dagher I**. Atypical as well as anatomical liver resections are feasible by laparoendoscopic single-site surgery. *Int J Surg Case Rep*. 2014;5(9):580-3.

Wakabayashi G, **Cherqui D**, Geller DA, Han HS, Kaneko H, Buell JF. Laparoscopic hepatectomy is theoretically better than open hepatectomy: preparing for the 2nd International Consensus Conference on Laparoscopic Liver Resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Aug 5. In Press.

Wildhaber BE, Montaruli E, Guérin F, **Branchereau S**, Martelli H, Gauthier F. Mesenchymal hamartoma or embryonal sarcoma of the liver in childhood: A difficult diagnosis before complete surgical excision. *J Pediatr Surg*. 2014 Sep;49(9):1372-7.

Xu LM, Zheng YJ, Wang Y, Yang Y, Cao FF, Peng B, Xu XF, An HZ, Zheng AX, Zhang DH, **Uzan G**, Yu YZ. Celestrol Inhibits Lung Infiltration in Differential Syndrome Animal Models by Reducing TNF- $\alpha$  and ICAM-1 Levels while Preserving Differentiation in ATRA-Induced Acute Promyelocytic Leukemia Cells. *PLoS One*. 2014 Aug 12;9(8):e105131.

**Claire Mony**

Bien amicalement, l'équipe HEPATINOV

[hepatinov@gmail.com](mailto:hepatinov@gmail.com)

Secrétariat: Laurence Desperies-Baille: 01.45.59.34.33 [laurence.desperies-baille@pbr.aphp.fr](mailto:laurence.desperies-baille@pbr.aphp.fr)