



1- L'appel d'offres « Projet de Recherche Hospitalo- Universitaire en santé » : Déjà, une action inter DHU (Torino et Hepatinov) commune !

La deuxième vague de plan d'investissement d'avenir vient de lancer sa deuxième action par le lancement d'un projet de Recherche Hospitalo-Universitaire.

Très tôt, dès le lancement de l'appel d'offres, une action coordonnée s'est mise en place pour définir les tâches respectives, détaillées dans cette même Newsletter

Nul doute que ce départ mené de façon concertée est de bon augure pour la suite et ainsi mener à bien ce projet ambitieux.

Quelle que soit l'issue de l'appel d'offres, cet exemple de coordination ne peut qu'être bénéfique pour l'avenir !

Jean-Charles Duclos-Vallée

2- Des RHUs pour les DHUs et les Hus !

Le Plan d'Investissement d'Avenir a lancé récemment sa deuxième vague de soutien (PIA2). L'une des actions, dite Recherche Hospitalo-Universitaire en santé (RHU), est fléchée sur les Départements Hospitalo-Universitaires (DHU) parisiens et les Fédérations Hospitalo-Universitaires (FHU) provinciales, structures qui avaient été certes labellisées et mises en exergue, mais avec un financement minimaliste (100k€ par an). Comme pour les Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU), la transversalité des thématiques, l'implication des industriels, un soutien fort des collectivités territoriales et l'application clinique des innovations développées dans les projets RHU sont des éléments déterminants dans la sélection des projets. Le PIA RHU vise à financer des projets et non des structures. L'association à des équipes labellisées dans le premier plan d'investissement d'avenir (PIA1) est fortement recommandée (IHU, PRHUC, Labex, Equipex...). La formation professionnelle n'est pas oubliée et doit conduire à l'émergence de nouvelles filières de formation répondant aussi bien aux demandes des chercheurs académiques qu'à celles des entreprises. Chaque DHU ne peut porter qu'un seul projet de RHU mais peut être associé à deux projets, voire plus. Les deux DHU des HUPS (Torino et Hepatinov) ont choisi de porter chacun un projet : Torino dans le domaine du microbiote et des maladies pulmonaires et Hepatinov dans celui des innovations technologiques en ingénierie cellulaire et tissulaire par l'intermédiaire de CellSpace. CellSpace sera associé à la plateforme Meary de l'hôpital Saint-Louis et en particulier au Département de Biothérapies Cellulaires et Tissulaires dirigé par le professeur Jérôme Larghero (PRHUC PACRI) avec le soutien d'autres structures déjà labellisées par le PIA1 comme le Labex Revive de l'Institut Pasteur (Shahragim Tajbakhsh), l'Equipex Institut Faire Face d'Amiens (professeur Bernard Devauchelle) et la plateforme Ingestem (professeur Anne-Lise Bennaceur). Ce projet devrait réunir toutes les facettes de la médecine régénératrice du Grand Paris.

C'est un gros projet, à écrire en un temps limité (dépôt avant le 9 avril). L'équipe projet (Jean-Charles Duclos-Vallée, Jérôme Larghero, Valérie Vanneaux et Dominique Franco) s'est donc adjoint l'aide d'un cabinet spécialisé, CMI (François Farhi) avec lequel des habitudes de coopération s'étaient déjà nouées. Les universités (Paris-Sud, Paris-Diderot, Paris Descartes), l'APHP, le pôle de compétitivité Medicen ont d'ores et déjà manifesté leur soutien à ce projet qui devrait aboutir à une meilleure structuration de la médecine régénératrice en Ile-de-France.

Dominique Franco, Jérôme Larghero, Jean-Charles Duclos-Vallée et Valérie Vanneaux

3- Un contrat local d'interface AP-HP au sein d'Hepatinov: Pourquoi pas ?

Depuis une quinzaine d'année, les travaux de mon équipe, au sein du laboratoire de Biomécanique et Bioingénierie (UMR CNRS 7338) à l'Université de Technologie de Compiègne (UTC) portent sur la conception d'un foie bioartificiel extracorporel. Dans le cadre d'une ANR TecSan (SUPPLIVER), nous avons ainsi pu mettre au point avec nos partenaires, et en particulier le CHB (D. Samuel, F. Saliba, J. Faivre) et la société Gambro, un dispositif complet extracorporel hébergeant des cellules hépatiques dans des billes d'alginate.

Dans une perspective de translation vers la clinique, il m'a semblé impératif d'insérer ces travaux dans une infrastructure au plus proche de ces problématiques, à savoir le **DHU Hepatinov**, en relation avec l'Unité INSERM HEPAREG. C'est dans ce contexte que J.-C. Duclos-Vallée et D. Franco m'ont parlé de l'appel à candidature « contrat local d'interface pour chercheurs et ingénieurs » de l'APHP.

J'ai ainsi pu présenter en janvier 2015 mon projet à un jury présidé par le Prof. J.F. Dhainaut, et ai eu le privilège d'être sélectionnée. Je rejoins donc à temps partiel de façon « officielle » le DHU à partir de ce mois de février.

En tant que présidente du Conseil Scientifique de CellSpace, ce sera aussi l'opportunité de lancer de nouveaux projets innovants en bio-ingénierie cellulaire et tissulaire, et bien sûr de participer activement à l'appel d'offres RHU ?

Trois axes de recherche pourront être développés :

- La translation vers la clinique du système SUPPLIVER dans sa version actuelle : hépatocytes humains primaires ou issus de lignées encapsulés dans des billes d'alginate, modifié ou non. Les essais de validation pré-clinique sur un modèle « gros animal » conduisent à des protocoles qui nécessitent l'implication du service de réanimation et des chirurgiens du CHB. Ce travail sera réalisé avec l'équipe du Prof. Samuel et du Prof. Saliba. Les expérimentations sont prévues au sein du Centre médico-chirurgical Marie Lannelongue (CCML), qui possède l'infrastructure nécessaire aux essais et est partenaire du DHU Hepatinov. Ils pourront déboucher sur un protocole d'essais cliniques faisant l'objet d'un PHRC.

- La recherche d'alternative à l'usage des cellules primaires humaines dont la disponibilité s'avère limitée. La solution proposée ici consiste en l'encapsulation de cellules souches pluripotentes humaines (hPSC) différenciées en hépatocytes. Ce travail sera réalisé avec A. Dubart-Kupperschmitt, au sein de l'équipe de F. Le Naour. Le cadre réglementaire sera un élément clé pour les choix effectués. Dans ces matrices perfusées, les différents types cellulaires hépatiques dérivés des hPSC par différenciation dirigée, seront cultivés seuls, puis associés selon différentes combinaisons afin d'étudier leur réorganisation en 3 dimensions, ainsi que leurs capacités fonctionnelles. Une post-doctorante (Perrine Zeller) a déjà été recrutée par Hepatinov pour ce projet.

- Culture dans des conditions proches de la physiologie (3D, perfusion, gradient de nutriments et d'oxygène) de cellules iPS provenant de patients du CHB, pour l'étude et la recherche de traitement de certaines pathologies hépatiques, largement répandues ou beaucoup plus rare comme la maladie de Wilson, pour laquelle le CHB est centre de référence national (Prof. J.-C. Duclos-Vallée). Ces cultures pourraient servir à l'amélioration de la compréhension des mécanismes induits ainsi qu'à l'évaluation de nouveaux traitements.

Je me réjouis donc de vous rejoindre de façon plus concrète et de pouvoir participer plus activement aux projets d'Hepatinov !

Cécile Legallais

4- Polarité cellulaire et maladies du foie: quoi de neuf ?

La polarité cellulaire se définit comme une asymétrie dans la forme, la distribution des différents constituants protéiques et lipidiques de la cellule et dans l'organisation du cytosquelette. Elle est requise pour différents processus biologiques fondamentaux comme le développement, la division, la différenciation et la migration cellulaires. Dans les épithéliums, sa mise en place aboutit à la formation de deux domaines membranaires distincts sur les plans morphologique et fonctionnel. Le domaine apical est au contact du milieu extérieur alors que le domaine basolatéral fait face au milieu intérieur de l'organisme. La polarité cellulaire est un processus complexe initié par les contacts intercellulaires et cellule-matrice extracellulaire. Un trafic intracellulaire intense assure le transport polarisé des protéines et lipides de leur lieu de biosynthèse vers les différents pôles membranaires pour mettre en place et maintenir la polarité cellulaire (Nat Rev Mol Cell Biol. 2008, 9, 887-901). Nos travaux très récents ont montré le rôle de la signalisation des PI3Ks (phosphatidylinositol 3-kinases) dans les étapes d'initiation de la polarité cellulaire (Peng, Awad et al. Nat. Commun., 2015,6:5937).

Le foie contient deux types de cellules épithéliales polarisées, les hépatocytes majoritaires qui forment le parenchyme et les cellules biliaires qui bordent les canaux biliaires. Les hépatocytes sont organisés en travées et forment un réseau de canalicules à partir de leur pôle apical, appelé aussi pôle biliaire. Le pôle basal ou sinusoidal repose sur une matrice extracellulaire lâche dans l'espace de Disse qui permet des échanges rapides entre les hépatocytes et les sinusoides. Le maintien de cette structure complexe nécessite la polarisation des cellules et permet au foie d'assurer ses multiples fonctions. Les altérations de la polarité cellulaire (perte ou inversion) conduisent à des pathologies hépatiques graves. L'exemple le plus décrit dans ce contexte est la cholestase, souvent associée à une inversion de la polarité cellulaire des hépatocytes. Aussi la perte de polarité cellulaire est souvent associée au développement du carcinome hépatocellulaire (CHC). Les hépatocytes perdent leur structure polarisée complexe aux dépens parfois d'une polarité simple de type glandulaire. L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) est un des principaux facteurs de risque du CHC et les protéines du VHC perturbent la polarité cellulaire (Awad et al, Mol Biol Cell. 2013, 24, 2171-85). La transplantation et la résection hépatiques sont les traitements de référence des hépatites fulminantes et du CHC. Ici encore, la polarité cellulaire joue un rôle déterminant lors des processus de régénération et de reprise des fonctions du parenchyme hépatique restant à l'issue de ces traitements chirurgicaux. Ainsi la bonne compréhension des mécanismes moléculaires qui gouvernent la polarité cellulaire présente un intérêt majeur aussi bien pour la biologie du foie que pour les nombreuses pathologies associées à ces dysfonctionnements. Cependant, une partie importante des connaissances acquises sur la polarité des cellules épithéliales provient des études réalisées à l'aide de modèles comme le nématode *C. elegans* (*caenorhabditis elegans*), la drosophile ou encore la lignée de cellule épithéliale MDCK (Madin Darby Canine Kidney) qui se polarise très bien en culture 2D ou 3D. Cependant ces différents modèles ne reproduisent pas toutes les caractéristiques spécifiques de la polarité complexe des hépatocytes et de ce fait les connaissances sur la polarité des cellules hépatiques restent limitées. Cependant des systèmes de culture en 3D (organoides, micro-systèmes) qui tentent de reproduire la morphologie complexe des hépatocytes et le système hémodynamique du foie commencent à émerger. Ces nouveaux outils et le développement d'une recherche pluridisciplinaire incluant de nombreux partenaires et en particulier des mathématiciens et des physiciens permettront une meilleure connaissance de la polarité des cellules épithéliales du foie et seront d'un intérêt majeur pour les études des nombreuses maladies du foie.

Ama Gassama

5- L'information des biobanques: quels sont les enjeux actuels ?

La recherche médicale dite « translationnelle » repose sur l'analyse d'échantillons biologiques variés (produits dérivés du sang ou des tissus, par exemple) et l'identification d'associations entre des caractéristiques biologiques particulières et des caractéristiques cliniques ou épidémiologiques spécifiques. Cette recherche s'appuie sur des collections d'échantillons qui auront été collectés dans le respect des lois Bioéthique, préparés, puis stockés dans des conditions appropriées, idéalement au sein de structures appelées « centres de ressources biologiques » (CRB), qui garantissent un certain niveau de qualité dans la prise en charge des prélèvements.

Ces structures sont généralement dotées de logiciels qui leur permettent de gérer « physiquement » les prélèvements, de garantir la traçabilité des étapes pré-analytiques et de gérer efficacement leur stockage au sein d'un parc de congélateurs ou d'autres systèmes de conservation. Les données de la littérature actuelle montrent que les étapes pré-analytiques (type de tubes utilisés pour la prise de sang, délai et température d'acheminement, centrifugations, par exemple) auront un effet critique sur la quantité et la qualité des acides nucléiques et/ou des protéines secondairement analysés, soulignant la nécessité de tracer ces éléments dans le logiciel de gestion des échantillons. On attendra également du logiciel choisi qu'il soit capable d'enregistrer les étapes de qualification éventuelle des ressources (dosage, par exemple), leur aliquotage et leur envoi à des laboratoires en vue d'analyses spécifiques. Il est également souhaitable que le logiciel permette d'éditer un catalogue des ressources disponibles à partir des stocks. Les logiciels utilisés par les CRB répondent à ce cahier des charges. Les échantillons biologiques conservés dans les CRB proviennent de projets de recherche biomédicale ou de prélèvements issus du soin (biopsies, pièces opératoires) secondairement « requalifiés » pour la recherche après consentement spécifique ou non-opposition dûment attestée des patients concernés. Ces échantillons sont anonymisés. Les données médicales et épidémiologiques collectées parallèlement aux échantillons sont parfois conservés dans la même base de donnée que celle des échantillons, mais le plus souvent dans une base de données indépendante, dont les données pourront être reliées par un identifiant commun. Un des enjeux actuels est, me semble t'il, de réfléchir aux modalités d'organisation de la collecte de données médicales et épidémiologiques « au cours du temps », de façon à pouvoir suivre des cohortes de patients sur de longues périodes et réaliser des analyses d'association entre des marqueurs biologiques à un temps t et un évènement survenu plusieurs années plus tard. De même, le consentement spécifique donné au temps t aura éventuellement besoin d'être révisé en fonction d'un nouveau projet d'analyse basé sur de nouvelles connaissances scientifiques ou de nouvelles technologies. Il faut donc trouver le moyen de préserver l'anonymisation des ressources biologiques et la possibilité d'un retour vers les patients, pour actualiser des données ou re-solliciter un consentement à une étude. Le développement récent des études génomiques à très grande échelle, avec séquençage complet du génome illustre bien les questions posées pour l'exploitation des ressources collectées avant la diffusion des techniques de séquençage massif parallèle. Ce développement illustre aussi deux autres enjeux auxquels les CRB devront faire face : utiliser des systèmes d'annotation des échantillons biologiques et de leurs caractéristiques pouvant être partagés, avec la nécessité de définir des standards dans ce domaine, afin de constituer de larges collections inter-CRB et d'intégrer ces données au sein d'entrepôts capables de traiter les « big data », car c'est désormais à ce niveau que se jouera la recherche translationnelle de haut niveau.

Karen Leroy

6- Filière des maladies hépatiques rares de l'adulte et de l'enfant (FILFOIE)

Dans le cadre du plan national maladies rares (MR), ont été récemment identifiées 23 filières de santé MR (sur 32 demandes), l'objectif étant de fédérer les centres de référence MR reconnus dans les années 2000 et de mettre en place des réseaux de santé par grands groupes de pathologies.

La filière des maladies hépatiques rares de l'adulte et de l'enfant (FILFOIE) regroupe les 3 centres de référence « maladies hépatiques » coordonnateurs (atrésie des voies biliaires [Bicêtre], maladies vasculaires [Beaujon] et maladies biliaires [Saint Antoine]), les centres de compétence affiliés (28 au total) et 5 structures ayant une activité soutenue et reconnue dans le domaine des MR du foie (Paul Brousse, Cochin, Mondor, Jean Verdier et Necker). La gouvernance de FILFOIE est assurée par un comité directeur composé de 16 membres représentant les différentes structures et les principales associations de malades. Ce comité est présidé par un « animateur ».

Les objectifs généraux fixés à une filière sont multiples et très ambitieux: amélioration de la prise en charge, des connaissances épidémiologiques, de la recherche, de la formation et de la visibilité nationale et internationale ! Les objectifs pragmatiques immédiats de FILFOIE concernent 1) l'aspect épidémiologique en élargissant le champ des maladies concernées à l'ensemble des MR hépatiques (alors que le cadre fixé aux centres de référence était relativement restrictif et figé), en mettant à niveau les différentes bases de données et en préparant l'incrémentation de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR), 2) la transition de la prise en charge adolescents – adultes (un groupe de travail spécifique a été créé), 3) la recherche clinique en soutenant les projets nationaux, notamment dans les cadre des appels à projets RaDiCo et 4) la formation (une réunion FILFOIE sera organisée au printemps à Paris).

2015 sera l'année de la mise en place et des premières actions. Le principal « challenge » de FILFOIE sera d'apporter une véritable valeur ajoutée sans perturber les actions souvent remarquables des différentes structures ou organisations MR existantes. Même si l'implication et le dynamisme des acteurs ne font pas de doute, des moyens sont bien sur nécessaires, notamment pour le recrutement d'ARC destinés à aider les structures sans personnels de recherche clinique MR. Les arbitrages budgétaires sont en cours...

Longue, active et heureuse vie à FILFOIE !

Olivier Chazouillères

7- La révolution des traitements antiviraux chez les patients ayant une cirrhose virale C

Jusqu'à il y a 2 ans, la base du traitement antiviral des patients ayant une hépatite chronique C était l'association Interféron Pegyle/Ribavirine. La tolérance du traitement par l'Interféron chez les patients cirrhotiques s'est révélée mauvaise, augmentant significativement le risque de sepsis et de complications de la cirrhose pendant le traitement. Par ailleurs plus le traitement était effectué tardivement chez les patients ayant une cirrhose plus l'efficacité antivirale était faible.

Les effets secondaires de l'Interféron étaient amplifiés lors des trithérapies avec les inhibiteurs de protéase de première génération (Telaprevir, Boceprevir), ces trithérapies ont permis une amélioration des résultats virologiques mais au prix de complications sévères même chez les patients ayant une cirrhose child A.

L'avènement des traitements antiviraux directs de seconde génération a complètement modifié l'approche thérapeutique.

En effet, il est maintenant possible d'effectuer des traitements sans Interféron, voire sans Ribavirine. La tolérance des traitements se révèle significativement meilleure qu'avec l'Interféron et avec une efficacité antivirale nettement supérieure. Ainsi les associations Sofosbuvir / Ribavirine, Sofosbuvir /Ledipasvir /Ribavirine, Sofosbuvir /Simeprevir avec ou sans Ribavirine, Sofosbuvir /Daclatasvir pour une durée de 12 à 24 semaines sont associées à des taux de réponse virologique soutenue (RVS 12) oscillants entre 70 à 90 %. L'association Ombitasvir AMT 450/R, Dasabusvir a permis d'obtenir chez les patients cirrhotiques child A des RVS 12 de l'ordre de 90 %. Globalement la tolérance est très acceptable.

L'association avec la Ribavirine entraîne cependant des anémies.

Chez certains patients, des améliorations de la fonction hépatique avec disparition de l'ascite, amélioration du score MELD ont été observées. Bien que tous les patients soient ARN VHC indétectable sous traitement le taux de rechute à l'arrêt du traitement est plus élevé en fonction de la gravité de la cirrhose.

Plusieurs questions demeurent :

- Quelle doit être la durée optimale des traitements chez les patients cirrhotiques ? 12 versus 24 semaines afin de diminuer le taux de rechute ?

- Doit-on ou pas associer la Ribavirine qui semble apporter un plus, notamment chez les patients de génotype 1a mais qui augmente le risque d'anémie ?

Chez les patients ayant des cirrhoses décompensées, quels sont les critères pronostics d'amélioration ou de détérioration de la fonction hépatique sous traitement antiviral.

- Y-a-t-il des patients trop graves pour recevoir ces traitements. Chez les patients ayant des cirrhoses à score de MELD très élevé en attente de transplantation hépatique ne vaut-il pas mieux procéder à la greffe dans un premier temps et envisager le traitement anti viral après la transplantation plutôt que de tenter un traitement anti viral avant la greffe au risque d'effets secondaires encore inconnus.

Toutes ces questions sont bien sûr extrêmement importantes mais fascinantes car pour les patients les plus graves, s'ouvrent clairement une nouvelle ère et de nouveaux espoirs.


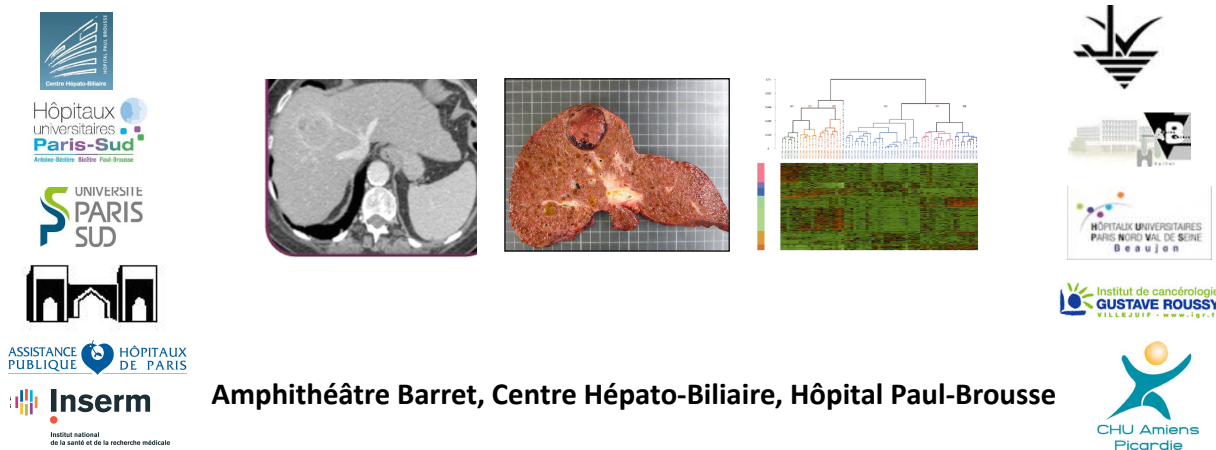
Didier Samuel

Séminaires
du mercredi

Hépatinov

Innovations dans le carcinome hépato-cellulaire
Mercredi 4 février 2015: 14h00-17h30

Organisateurs:
Daniel Cherqui (Centre Hépato-biliaire, Hepatinov) et Dominique Franco (Hepatinov)



Amphithéâtre Barret, Centre Hépato-Biliaire, Hôpital Paul-Brousse

9-Publications des membres d'Hepatinov décembre 2014 – février 2015

Adam R, Delvart V, Karam V, Ducerf C, Navarro F, Letoublon C, Belghiti J, Pezet D, **Castaing D**, Le Treut YP, Gugenheim J, Bachellier P, Pirenne J, Muiesan P; all the ELTR contributing centres, the European Liver, Intestine Transplant Association (ELITA). **Compared efficacy of preservation solutions in liver transplantation: a long-term graft outcome study from the European liver transplant registry.** Am J Transplant. 2015 Feb;15(2):395-406

Allard MA, Saffroy R, de la Maisonneuve PB, Ricca L, Bosselut N, Hamelin J, Lecorche E, Bejarano MA, **Innominato P**, **Sebagh M**, **Adam R**, **Morère JF**, **Lemoine A**. **Colorectal liver metastases are more often super wild type. Toward treatment based on metastatic site genotyping?** Target Oncol. 2014 Nov 26. (in press)

Allard MA, **Sebagh M**, Baillie G, **Lemoine A**, Dartigues P, Faitot F, Faron M, Boige V, Vitadello F, **Vibert E**, Elias D, **Adam R**, Goéré D, **Sa Cunha A**. **Comparison of Complete Pathologic Response and Hepatic Injuries Between Hepatic Arterial Infusion and Systemic Administration of Oxaliplatin in Patients with Colorectal Liver Metastases.** Ann Surg Oncol. 2014 Dec 2. (in press)

Antonini TM, Furlan V, Teicher E, Haim-Boukobza S, **Sebagh M**, **Coilly A**, **Bonhomme-Faivre L**, **Roque-Afonso AM**, Vittecoq D, **Samuel D**, **Taburet AM**, **Duclos-Vallée JC**. **Therapy with boceprevir or telaprevir in HIV/hepatitis C virus co-infected patients to treat recurrence of hepatitis C virus infection after liver transplantation**. *AIDS*. 2015 Jan 2;29(1):53-8

Aouba A, Pressiat C, Pricopi M, Georgin-Lavialle S, Boue F, Lievre-Castilla MA, Marfaing-Koka A, **Prevot S**, Decottignies A. **Complete Remission of Schnitzler Syndrome and Waldenström Macroglobulinemia under Rituximab-Cyclophosphamide-Dexamethasone**. *Dermatology*. 2014 Nov 27. (in press)

Apter G, Devouche E, **Becquemont L**. **Impact of Pregnancy on Psychotropic Medication Prescription: a French Cohort Study**. *Therapie*. 2014 Dec 24. (in press)

Archambeaud I, Auble H, Nahon P, Planche L, Fallot G, Faroux R, Gournay J, **Samuel D**, Kury S, Féray C. **Risk factors for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with non-viral cirrhosis: the importance of prior obesity**. *Liver Int*. 2014 Dec 19. (in press)

Balter V, Nogueira da Costa A, Bondanese VP, Jaouen K, Lamboux A, Sangrajang S, Vincent N, Fourel F, Télouk P, Gigou M, Lécuyer C, Srivatanakul P, **Bréchet C**, Albarède F, Hainaut P. **Natural variations of copper and sulfur stable isotopes in blood of hepatocellular carcinoma patients**. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jan 12. (in press)

Barrientos L, Bignon A, Gueguen C, de Chaisemartin L, Gorges R, Sandré C, Mascarell L, Balabanian K, Kerdine-Römer S, **Pallardy M**, Marin-Esteban V, Chollet-Martin S. **Neutrophil extracellular traps downregulate lipopolysaccharide-induced activation of monocyte-derived dendritic cells**. *J Immunol*. 2014 Dec 1;193(11):5689-98

Becquemont L, Bauduceau B, Benattar-Zibi L, Berrut G, Bertin P, Bucher S, **Corruble E**, Danchin N, Al-Salameh A, Derumeaux G, Doucet J, **Falissard B**, Forette F, Hanon O, Pasquier F, Pinget M, Ourabah R, Piedvache C. **Association between Cardiovascular Drugs and Chronic Kidney Disease in Non-Institutionalized elderly patients**. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015 Jan 16. (in press)

Bejaoui M, Pantazi E, Folch-Puy E, Baptista PM, García-Gil A, **Adam R**, Roselló-Catafau J. **Emerging concepts in liver graft preservation**. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 14;21(2):396-407

Bekheit M, Khafagy PA, Bucur P, Katri K, Elgendi A, Abdel-Salam WN, **Vibert E**, El-Kayal ES. **Donor safety in live donor laparoscopic liver procurement: systematic review and meta-analysis**. *Surg Endosc*. 2015 Jan 1. (in press)

Bensignor T, Brouquet A, Dariane C, Thiro-Bidault A, Lazure T, Julié C, Nordlinger B, **Penna C**, Benoist S. **Pathologic response of locally advanced rectal cancer to preoperative chemotherapy without pelvic irradiation**. *Colorectal Dis*. 2014 Dec 19. (in press)

Bhatt NB, Baudin E, Meggi B, da Silva C, Barrail-Tran A, Furlan V, Grinsztejn B, Bonnet M, **Taburet AM**; ANRS 12146/12214-CARINEMO Study Group. **Nevirapine or efavirenz for tuberculosis and HIV coinfecting patients: exposure and virological failure relationship**. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jan;70(1):225-32

Boudechiche L, **Tranchart H**, Branchereau S, Davit-Spraul A, Laïnas P, Groyer-Picard MT, Weber A, Hadchouel M, **Dagher J**. **Improvement of Hepatocyte Transplantation Efficiency in the *mdr2*^{-/-} Mouse Model by Glyceryl Trinitrate**. *Transplantation*. 2015 Jan 15;99(1):36-40

Boujedidi H, Robert O, Bignon A, **Cassard-Doulier 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)*. 2015 Feb;128(4):257-67

Brenner C, **Lemoine A**. **Mitochondrial Proteins (e.g., VDAC, Bcl-2, HK, ANT) as Major Control Points in Oncology**. *Front Oncol*. 2014 Dec 15;4:365

Buendia MA. **Unravelling the genetics of hepatoblastoma: few mutations, what else?** *J Hepatol*. 2014 Dec;61(6):1202-4

Calmette J, Ellouze M, Tran T, Karaki S, Ronin E, Capel F, **Pallardy M**, Bachelerie F, Krzysiek R, Emilie D, Schlecht-Louf G, Godot V. **Glucocorticoid-induced leucine zipper enhanced expression in dendritic cells is sufficient to drive regulatory T cells expansion in vivo**. *J Immunol*. 2014 Dec 15;193(12):5863-72

Cécilia-Joseph E, Auvert B, **Broët P**, Moreau T. **Influence of trial duration on the bias of the estimated treatment effect in clinical trials when individual heterogeneity is ignored.** *Biom J.* 2015 Jan 16. (in press)

Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown RS Jr, Curry MP, Kwo PY, Fontana RJ, Gilroy R, Teperman L, Muir AJ, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, Kirby B, Dvory-Sobol H, Denning J, Arterburn S, **Samuel D**, Fornis X, Terrault NA. **Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation.** *Gastroenterology.* 2015 Jan;148(1):108-17

Chioukh R, Noel-Hudson MS, Ribes S, Fournier N, **Becquemont L**, Verstuyft C. **Proton pump inhibitors inhibit methotrexate transport by renal basolateral organic anion transporter hOAT3.** *Drug Metab Dispos.* 2014 Dec;42(12):2041-8

Chu C, Abbara C, Tandia M, Polrot M, Gonin P, Farinotti R, **Bonhomme-Faivre L**. **Cetuximab increases concentrations of irinotecan and of its active metabolite SN-38 in plasma and tumour of human colorectal carcinoma-bearing mice.** *Fundam Clin Pharmacol.* 2014 Dec;28(6):652-60

Ciaccio O, Voron T, **Pittau G**, Lewin M, **Vibert E**, **Adam R**, **Sa Cunha A**, **Cherqui D**, Schielke A, Soubrane O, Scatton O, Salloum C, Azoulay D, Benoist S, Goyer P, Vaillant JC, Hannoun L, Boleslawski E, Agostini H, **Samuel D**, **Castaing D**. **Interest of preoperative immunonutrition in liver resection for cancer: study protocol of the PROPILS trial, a multicenter randomized controlled phase IV trial.** *BMC Cancer.* 2014 Dec 18; 980.

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; DCE MR Urography Study Group. **Chronic urinary obstruction: evaluation of dynamic contrast-enhanced MR urography for measurement of split renal function.** *Radiology.* 2014 Dec;273(3):801-12

Coilly A, Roche B, **Duclos-Vallée JC**, **Samuel D**. **Optimal therapy in hepatitis C virus liver transplant patients with direct acting antivirals.** *Liver Int.* 2015 Jan;35 Suppl 1:44-50

Compagnon P, Metzler P, **Samuel D**, Camus C, Niaudet P, Durrbach A, Lang P, Azoulay D, Duvoux C, Bayle F, Rivalan J, Merville P, Pascal G, Thervet E, Bensman A, Rostaing L, Deschenes G, Morcet J, Feray C, Boudjema K. **Long-term results of combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1: the French experience.** *Liver Transpl.* 2014 Dec;20(12):1475-85

Coudray-Meunier C, Fraisse A, Mokhtari C, Martin-Latil S, **Roque-Afonso AM**, Perelle S. **Hepatitis A virus subgenotyping based on RT-qPCR assays.** *BMC Microbiol.* 2014 Nov 25;14(1):296

De Groof EJ, **Carbonnel F**, Buskens CJ, Bemelman WA. **Abdominal abscess in Crohn's disease: multidisciplinary management.** *Dig Dis.* 2014;32 Suppl 1:103-9

Debette-Gratien M, Tabouret T, Antonini MT, Dalmay F, Carrier P, Legros R, Jacques J, Vincent F, Sautereau D, **Samuel D**, Loustaud-Ratti V. **Personalized adapted physical activity before liver transplantation: acceptability and results.** *Transplantation.* 2015 Jan 15;99(1):145-50

Dianat N, Le Viet B, Gobbo E, Auger N, Bièche I, **Bennaceur-Griscelli A**, Griscelli F. **Midkine lacking its last 40 amino acids acts on endothelial and neuroblastoma tumor cells and inhibits tumor development.** *Mol Cancer Ther.* 2015 Jan;14(1):213-24

El-Ayoubi F, Amiral J, Pascaud J, Charrin S, Tassel B, Uzan G, Gurewich V. **A fibrin antibody binding to fibronectin induces potent inhibition of angiogenesis.** *Thromb Haemost.* 2015 Jan 8;113(1):143-53

Fornis X, Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, Brandt-Sarif T, Chang P, Kivett V, Castells L, Prieto M, Fontana RJ, Baumert TF, **Coilly A**, Londoño MC, Habersetzer F. **Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C following liver transplantation.** *Hepatology.* 2014 Dec 29. (in Press)

Funfak A, Fisch C, Abdel Motaal HT, Diener J, **Combettes L**, Baroud CN, Dupuis-Williams P. **Paramecium swimming and ciliary beating patterns: a study on four RNA interference mutations.** *Integr Biol (Camb).* 2014 Dec 22;7(1):90-100

Gressier F, Verstuyft C, Hardy P, **Becquemont L**, **Corruble E**. **Menopausal status could modulate the association between 5-HTTLPR and antidepressant efficacy in depressed women: a pilot study.** *Arch Womens Ment Health.* 2014 Dec;17(6):569-73

Gressier F, Verstuyft C, Hardy P, **Becquemont L**, **Corruble E**. **Menopausal status could modulate the association between 5-HTTLPR and antidepressant efficacy in depressed women: a pilot study.** Arch Womens Ment Health. 2014 Dec;17(6):569-73

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. 2015 Jan; 122(1):35-42

Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, García Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, Lasserre S, Hermann F, Waterkamp D, **Adam R**. **Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial.** Ann Oncol. 2014 Dec 23. pii: mdu580. (in press)

Hoti E, Levesque E, **Sebagh M**, Heneghan HM, Khalfallah M, **Castaing D**, Azoulay D. **Liver transplantation with grafts from donors who die from suicide by hanging: a matched cohort study.** Transplantation. 2014 Dec 15;98(11):1236-43

Jalan R, Pavesi M, **Saliba F**, Amorós A, Fernandez J, Holland-Fischer P, Sawhney R, Mookerjee R, Caraceni P, Moreau R, Gines P, Durand F, Angeli P, Alessandria C, Laleman W, Trebicka J, **Samuel D**, Zeuzem S, Gustot T, Gerbes AL, Wendon J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators; EASL-CLIF Consortium. **The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure.** J Hepatol. 2014 Nov 22. pii: S0168-8278(14)00856-3. (in press)

Kluger MD, Salceda JA, Laurent A, Tayar C, Duvoux C, Decaens T, Luciani A, Van Nhieu JT, Azoulay D, **Cherqui D**. **Liver Resection For Hepatocellular Carcinoma in 313 Western Patients: Tumor Biology and Underlying Liver Rather than Tumor Size Drive Prognosis.** J Hepatol. 2014 Dec 18. pii: S0168-8278(14)00939-8. (in press)

Koob M, Fayard C, **Pariente D**, Adamsbaum C, **Franchi-Abella S**. **Prenatal Diagnosis Of Orbital Melanotic Neuroectodermal Tumor Of Infancy.** Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Jan 16. (in press)

Larbi A, Mitjavila-Garcia MT, Flamant S, Valogne Y, Clay D, Usunier B, l'Homme B, Féraud O, Casal I, Gobbo E, Divers D, Chapel A, **Turhan AG**, **Bennaceur-Griscelli A**, Haddad R. **Generation of multipotent early lymphoid progenitors from human embryonic stem cells.** Stem Cells Dev. 2014 Dec 15;23(24):2983-95

Lazkani A, Delespierre T, Benattar-Zibi L, Bertin P, **Corruble E**, Derumeaux G, **Falissard B**, Forette F, Hanon O, Piedvache C, **Becquemont L**. **Do Male and Female General Practitioners Differently Prescribe Chronic Pain Drugs to Older Patients?** Pain Med. 2014 Dec 17. (in press)

Le Naour F, Gadea L, Danulot M, Yousef I, **Vibert E**, Wavelet M, **Kaščáková S**, **Castaing D**, **Samuel D**, Dumas P, **Guettier C**. **Quantitative assessment of liver steatosis on tissue section using infrared spectroscopy.** Gastroenterology. 2015 Feb;148(2): 295-7

Lecefel C, Eloy P, Chauvin B, Wyplosz B, Amilien V, Massias L, **Taburet AM**, Francois H, Furlan V. **Worsening pneumonitis due to a pharmacokinetic drug-drug interaction between everolimus and voriconazole in a renal transplant patient.** J Clin Pharm Ther. 2015 Feb;40(1):119-20

Lenuzza N, Duval X, Nicolas G, Thévenot E, Job S, Videau O, Narjoz C, Lorient MA, Beaune P, **Becquemont L**, Mentré F, Funck-Brentano C, Alavoine L, Arnaud P, Delaforge M, Bénech H. **Safety and pharmacokinetics of the CIME combination of drugs and their metabolites after a single oral dosing in healthy volunteers.** Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2014 Dec 3. (in press)

Marthey L, **Sa-Cunha A**, Blanc JF, Gauthier M, Cueff A, Francois E, Trouilloud I, Malka D, Bachet JB, Coriat R, Terreboune 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. 2015 Jan; 22(1):295-301

Memeo R, **Ciacio O**, **Pittau G**, **Cherqui D**, **Castaing D**, **Adam R**, **Vibert E**. **Systematic Computer Tomographic Scans 7 Days After Liver Transplantation Surgery Can Lower Rates of Repeat-transplantation Due to Arterial Complications.** Transplant Proc. 2014 Dec;46(10):3536-42

Mentré F, **Taburet AM**, Guedj J, Anglaret X, Keïta S, de Lamballerie X, Malvy D. **Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease.** Lancet Infect Dis. 2014 Nov 27. pii: S1473-3099(14)71047-3. (in press)

Merli L, Mussini C, Gabor F, Branchereau S, Martelli H, **Pariente D**, Guérin F. **Pitfalls in the surgical management of undifferentiated sarcoma of the liver and benefits of preoperative chemotherapy.** Eur J Pediatr Surg. 2015 Feb;25(1):132-7.

Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, **Samuel D**, Zoulim F, Grange JD, Shukla U, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Fevery B, Peeters M, Beumont M, Jessner W. **Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4.** J Hepatol. 2015 Jan 14. pii: S0168-8278(15)00002-1 (in press)

Pariente B, Mary JY, Danese S, Chowers Y, De Cruz P, D'Haens G, Loftus EV Jr, Louis E, Panés J, Schölmerich J, Schreiber S, Vecchi M, Branche J, Bruining D, Fiorino G, Herzog M, Kamm MA, Klein A, **Lewin M**, Meunier P, Ordas I, Strauch U, Tontini GE, Zagdanski AM, Bonifacio C, Rimola J, Nachury M, Leroy C, Sandborn W, Colombel JF, Cosnes J. **Development of the lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease.** Gastroenterology. 2015 Jan;148(1):52-63.e3

Peltzer J, Montespan F, Thepenier C, Boutin L, Uzan G, Rouas-Freiss N, Lataillade JJ. **Heterogeneous functions of perinatal mesenchymal stromal cells require a preselection before their banking for clinical use.** Stem Cells Dev. 2015 Feb 1;24(3):329-44

Peng C, **Chiappini F**, **Kaščáková S**, Danulot M, Sandt C, **Samuel D**, Dumas P, **Guettier C**, **Le Naour F**. **Vibrational signatures to discriminate liver steatosis grades.** Analyst. 2015 Jan 12. (in press)

Peng J, Awad A, Sar S, Hamze Komaiha O, Moyano R, Rayal A, **Samuel D**, Shewan A, Vanhaesebroeck B, Mostov K, **Gassama-Diagne A**. **Phosphoinositide 3-kinase p110δ promotes lumen formation through the enhancement of apico-basal polarity and basal membrane organization.** Nat Commun. 2015 Jan 13;6:5937

Saliba F, Pascher A, Cointault O, Laterre PF, Cervera C, De Waele JJ, Cillo U, Langer RM, Lugano M, Göran-Ericzon B, Phillips S, Tweddle L, Karas A, Brown M, Fischer L; for the TENPIN (Liver Transplant European Study Into the Prevention of Fungal Infection) Investigators. **Randomized Trial of Micafungin for the Prevention of Invasive Fungal Infection in High-Risk Liver Transplant Recipients.** Clin Infect Dis. 2014 Dec 17. pii: ciu1128. (in press)

Saliba F, **Samuel D**. **Artificial liver support: a real step forward.** Minerva Med. 2015 Feb;105(1):35-43. Epub 2014 Nov 4. PubMed PMID: 25367058.

Sánchez-Cabús S, **Pittau G**, **Gelli M**, Memeo R, Schwarz L, **Sa Cunha A**. **Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: hybrid surgical technique.** J Am Coll Surg. 2015 Feb;220(2):e7-e11

Sarracanie M, Grebenkov D, Sandeau J, Coulibaly S, Martin AR, Hill K, Pérez Sánchez JM, Fodil R, Martin L, Durand E, Caillibotte G, Isabey D, **Darrasse L**, Bittoun J, Maître X. **Phase-contrast helium-3 MRI of aerosol deposition in human airways.** NMR Biomed. 2015 Feb;28(2):180-7

Ssi-Yan-Kai G, Barthier S, Trichot C, **Prevot S**, De Laveaucoupet J. **Granular cell breast cancer: A rare misleading lesion.** Diagn Interv Imaging. 2014 Dec 12. pii: S2211-5684(13)00324-0. (in press)

Ssi-Yan-Kai G, Faivre E, **Prevot S**, Deffieux X, De Laveaucoupet J. **Uterine remnant: An uncommon finding after transvaginal hysterectomy.** Diagn Interv Imaging. 2014 Dec 17. pii: S2211-5684(14)00337-4. (in press)

Théaudin M, Cauquil C, **Antonini T**, 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 Dec;21(4):225-30

Tran TA, **Pariente D**, Guitton C, Delwail A, Barat-Houari M, Meinzer U. **Treatment of Erdheim-Chester disease with canakinumab.** Rheumatology (Oxford). 2014 Dec;53(12):2312-4

Tranchart H, Chirica M, Munoz-Bongrand N, Sarfati E, Cattan P. **Adenocarcinoma on colon interposition for corrosive esophageal injury: case report and review of literature.** J Gastrointest Cancer. 2014 Dec;45 Suppl 1:205-7

Tranchart H, Gaillard M, Chirica M, Ferretti S, **Perlemuter G**, **Naveau S**, **Dagher I**. **Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications after laparoscopic liver resection**. Surg Endosc. 2014 Dec 4. (in press)

Tranchart H, O'Rourke N, Van Dam R, Gaillard M, **Lainas P**, Sugioka A, Wakabayashi G, **Dagher I**. **Bleeding control during laparoscopic liver resection: a review of literature**. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015 Jan 22. (in press)

Zaouali MA, Bejaoui M, Calvo M, Folch-Puy E, Pantazi E, Pasut G, Rimola A, Ben Abdennebi H, **Adam R**, Roselló-Catafau J. **Polyethylene glycol rinse solution: an effective way to prevent ischemia-reperfusion injury**. World J Gastroenterol. 2014 Nov 21;20(43):16203-14

Claire Mony

Bien amicalement, l' équipe HEPATINOV

hepatinov@gmail.com

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