

HEPATINOV Newsletter

1. Edito :

C'est à l'occasion d'une présentation de travaux de thèses par des infirmières et infirmiers que j'ai pu mesurer leur degré d'engagement qui a conduit à un très haut niveau scientifique de ces travaux de recherche. Françoise ZANTMAN et Judith LEBLANC en font une belle démonstration dans cette Newsletter.

Bravo à ces pionniers. Mais il faudra aider à construire ce chemin semé d'embûches pour d'autres.

Cette recherche paramédicale doit être soutenue à tous les niveaux et que les acteurs concernés puissent garder une activité de soins et ainsi promouvoir une recherche translationnelle de qualité.

Avant tout, nous devons être à l'affût de tout candidat potentiel. Les Départements Hospitalo-Universitaires ont leur rôle à jouer dans cette incitation et dans le soutien de ces nouvelles carrières hospitalo-universitaires.

Je vous souhaite de très bonnes fêtes.



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

2. Une nouvelle rubrique dans Hépatogastro et Oncologie Digestive : « From bench to bedside, la rubrique des DHU ».

Pour qui, pourquoi ?

Hépatogastro et Oncologie Digestive (HGOD) est la revue officielle de Formation Médicale Continue de la Société Nationale Française de GastroEntérologie (SNFGE), de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) et de la Fédération Française de Cancérologie Digestive (FFCD). Elle paraît 10 fois par an et touche plus de 3000 abonnés exerçant principalement la gastroentérologie, la chirurgie digestive et l'oncologie digestive. Tous les modes d'exercice y sont représentés : universitaires, hôpitaux généraux et médecins libéraux. HGOD compte aussi de nombreux lecteurs étrangers francophones, notamment au Maghreb et en Afrique Noire. Elle aborde dans des mini revues tous les aspects de notre spécialité (gastroentérologie, hépatologie, pancréatologie, proctologie, endoscopie, oncologie, imagerie). Un cahier thématique central permet une mise au point plus approfondie sur un sujet donné dans un numéro sur deux. Enfin, une veille scientifique est exercée avec analyse 20 fois par an d'articles parus apportant un changement conceptuel ou devant modifier une pratique.

C'est pour toutes ces raisons qu'il nous a semblé important que les deux DHU dédiés à notre spécialité (Hepatinov et Unity) apparaissent en tant que tels dans HGOD. Nous avons donc créé une nouvelle rubrique « From bench to bedside, la rubrique des DHU » qui rendra compte 4 fois par an des avancées en recherche translationnelle en privilégiant les publications à même d'être mises en pratique dans les toutes prochaines années. Les hépatogastroentérologues seront ainsi familiarisés en amont avec ces travaux.

Ainsi, HGOD s'affirme comme une véritable interface entre la science et la pratique de la médecine.

Cette rubrique est financée par les deux DHU Hepatinov et UNITY ce qui constitue une belle preuve de collaboration entre ces deux structures. Audrey Coilly (Hepatinov) en assure la coordination.

Le premier article paraîtra dans le premier numéro de 2016 (Prévention de l'insuffisance hépatique post-opératoire par modulation pneumatique de la veine porte par Eric Vibert, Irène Vignon-Clementel et Didier Samuel).

Tout en restant à l'écoute de vos critiques et remarques, je vous en souhaite bonne lecture.



Philippe Lévy
Directeur scientifique d'HGOD.
philippe.levy.bjn@gmail.com

3. La recherche paramédicale à l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris

Le premier programme hospitalier de recherche infirmière (PHRI) proposé par le ministère en 2010, a véritablement impulsé une dynamique nationale en faveur du développement de la recherche infirmière, puis paramédicale avec le PHRI à partir de 2011.

Dés 2009, des conditions favorables sont installées, par l'universitarisation des études d'infirmière, par la formalisation d'un axe « recherche » du projet de soins 2010/2014 poursuivi et affirmé dans le projet de soins 2015/2019 et par un partenariat privilégié avec le département de la Recherche clinique et du développement (DRCD) qui finance 5 salaires d'infirmière par an pour une formation doctorale au sein de l'institution.

La direction des soins et des activités paramédicales de l'APHP s'est immédiatement engagée dans ces évolutions et a rapidement organisé une politique de développement de la recherche en soins.

Pourquoi faire de la recherche paramédicale ?

Pour le patient, à travers la poursuite de plusieurs objectifs : améliorer la qualité des soins dispensés par les paramédicaux à partir de données probantes, favoriser l'implantation des données probantes dans les pratiques professionnelles paramédicales et soutenir et développer l'évolution et l'innovation des prises en charge paramédicales.

Mais aussi pour l'attractivité professionnelle, en impulsant et soutenant l'évolution des professions paramédicales afin qu'elles puissent être sur la scène internationale, en favorisant les échanges inter-services, inter-établissements et autres CHU.

Il existe 2 profils différents de professionnels qui s'engagent dans la recherche :

Les professionnels qui n'ont pas forcément de rattachement universitaire et qui répondent à des appels à projet (9 projets APHP retenus sur 28 projets nationaux en 2014, 3 en 2015 sur 22 projets au total). Entre 2010 et 2015, ce sont 142 équipes de l'APHP qui ont répondu à un appel à projet.

Les professionnels qui ont un rattachement universitaire : actuellement, 10 doctorants ont été ou sont financés par l'APHP, 3 thèses soutenues et 4 devraient l'être entre janvier et juin 2016.

Voici quelques illustrations de leurs travaux :

Impact des différentes méthodes d'analyses statistiques des limitations et des arrêts thérapeutiques dans les études évaluant la survie en réanimation

Sébastien Kerever, coordonnateur paramédical de la recherche en SIRMT (GH Saint-Louis / Lariboisière) doctorant en philosophie pratique et éthique.

Etude qualitative de la contention lors des soins en pédiatrie

Bénédicte Lombart, coordonnatrice paramédicale de la recherche en SIRMT (GH Est Parisien) doctorante en philosophie pratique et éthique.

Le dépistage infirmier ciblé du VIH par test rapide dans les services d'urgences d'Ile-de-France

Judith Leblanc, infirmière de recherche clinique (Hôpital Saint-Antoine) doctorante en épidémiologie et santé publique.

Pour conclure, une incontestable dynamique en marche qui a besoin d'être soutenue pour la poursuite de son développement afin que les paramédicaux soient ancrés dans les 3 missions : soins, enseignement, recherche.



Françoise Zantman
Directrice de la DSAP de l'APHP
francoise.zantman@aphp.fr

4. L'apport infirmier dans le dépistage : l'exemple du dépistage infirmier ciblé du VIH par test rapide dans les services d'urgences d'Ile-de-France (Etude DICI-VIH financée par l'ANRS et l'AP-HP, Thèse Santé publique, J. Leblanc)

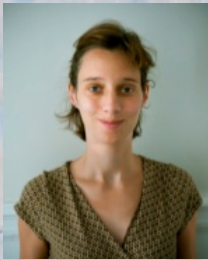
L'optimisation du dépistage du VIH est une priorité en France où un quart des diagnostics du VIH est tardif (INVS mars 2015) et plusieurs milliers de personnes ignorent encore leur séropositivité. En 2010, un arrêté a rendu possible le dépistage infirmier par l'utilisation de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD). L'évaluation d'une contribution nouvelle de la profession infirmière au dépistage de l'infection à VIH et de ses bénéfices pour les patients fait l'objet d'une recherche en cours. Elle est coordonnée par J. Leblanc, Pr A.-C. Crémieux et Pr T. Simon.

La première étape de la recherche a consisté en la réalisation d'une revue de littérature systématique sur le thème de la contribution infirmière au dépistage du VIH dans les lieux de soins (Leblanc 2015). Cette revue a conclu à une tendance à de meilleurs taux de proposition, d'acceptation et de réalisation du dépistage du VIH quand les infirmiers participaient.

L'étape suivante de la recherche a visé à déterminer l'efficacité du dépistage infirmier ciblé du VIH par TROD dans les services d'urgences d'Ile-de-France pour identifier les personnes ignorant leur séropositivité. Elle a fait suite à une étude de notre équipe menée en 2009-2010 (d'Almeida 2012) qui avait montré que le dépistage infirmier systématique aux urgences était faisable et bien accepté par les patients ainsi que par les équipes infirmières (Leblanc 2012). Cependant, son efficacité était limitée car il ne permettait que peu de découvertes de nouveaux cas et les personnes appartenaient toutes aux groupes les plus exposés. Ce travail ainsi que d'autres publications internationales avaient suggéré qu'un dépistage moins mobilisateur, ciblé sur ces groupes, serait efficace ; ce qui est évalué dans le cadre de l'étude DICI-VIH.

Si la stratégie de dépistage infirmier ciblé du VIH aux urgences s'avère efficace, les perspectives de ce projet de recherche sont de plusieurs niveaux. (1) Le dépistage ciblé pourrait être généralisé dans les urgences des régions françaises à forte prévalence et ainsi permettre d'améliorer le dépistage précoce des personnes ignorant leur séropositivité. (2) Ce projet permettrait de valoriser et élargir les missions des équipes infirmières et contribuerait à diversifier les acteurs participant à la mission de santé publique de dépistage. (3) Cette recherche faciliterait l'intégration de la pratique de dépistage ciblé qui pourrait être exportée à d'autres pathologies, les hépatites par exemple. (4) A l'aide d'une approche pluridisciplinaire, ce projet de recherche favorise le développement de la recherche clinique paramédicale en France et s'inscrit dans la dynamique actuelle d'universitarisation de la profession infirmière.

Au cours d'un essai prospectif, multicentrique, randomisé en cluster, par période et en crossover, huit services d'urgences d'Ile-de-France sélectionnés sur leur fréquentation par les populations les plus exposées au VIH, ont été mobilisés. Dans chaque centre, deux périodes espacées d'un mois ont été tirées au sort : période dépistage infirmier ciblé + pratique habituelle vs. période pratique habituelle (tests à visée diagnostique prescrits par les médecins). Le nombre de consultants inclus était identique dans chacun des centres ; 140 000 ont été inclus dans l'étude. L'efficacité du dépistage infirmier ciblé sera jugée sur la comparaison du nombre de nouveaux diagnostics de VIH dans chacune des périodes.



Judith LEBLANC

Doctorante EDSP, Université Paris Saclay / Coordinatrice Infirmière de recherche clinique, CRC-Est, GH Hôpitaux Universitaires Est Parisien, AP-HP
judith.leblanc@aphp.fr

5. Les applications biomédicales du graphène

L'utilisation de nanomatériaux en médecine et en biologie n'a cessé de croître. Les nanosciences pourraient créer de nouvelles approches en matière d'intervention médicale, et elles promettent de révolutionner la pratique clinique établie. La conception et l'ingénierie de véhicules pour le diagnostic ou la livraison des thérapeutiques ne sont que quelques exemples parmi d'autres; d'autres incluent des capteurs ultrasensibles de point d'intervention, des substrats intelligents (sensibles) pour la conception de tissus artificiels et des biomarqueurs de haute spécificité.

En 2004, deux scientifiques britanniques ont utilisé un morceau de ruban adhésif pour isoler les couches individuelles de graphène à partir d'un bloc de graphite, ou d'un mine de crayon. Depuis, les physiciens et spécialistes des matériaux ont essayé de profiter des propriétés uniques des nanomatériaux afin de les utiliser dans la construction de transistors, condensateurs, et cellules solaires. Les chercheurs britanniques, Andre Geim et Konstantin Novoselov, ont remporté le prix Nobel de physique 2010 pour leur travail, qui s'est étendu bien au-delà de leur astuce du ruban adhésif bien sûr. Grâce à ses exceptionnelles caractéristiques physiques, biologiques, chimiques, et électriques, le graphène a été examiné par une large gamme d'applications biomédicales, y compris l'ingénierie tissulaire, la diffusion des médicaments, le séquençage ADN, la bio-imagerie, la détection de tumeurs, et les biocapteurs.

Les biocapteurs à base de graphène ont le plus grand impact potentiel dans les domaines de la santé et de la médecine en raison de leur haute sensibilité et sélectivité, l'instrumentation simple, le temps de réponse rapide, le faible coût de production ainsi que la détection en temps réel sous condition in situ. La grande surface de graphène peut améliorer la surface de chargement de biomolécules désirées, et une excellente conductivité et une petite largeur de bande peuvent être bénéfiques pour conduire les électrons entre les biomolécules et la surface d'électrode. Les biocapteurs peuvent être utilisés, entre autres, pour la détection d'une gamme d'analytes telles que le glucose, le glutamate, le cholestérol, l'hémoglobine et plus. Le graphène a également un potentiel important pour permettre le développement de biocapteurs électrochimiques, basé sur le transfert direct d'électrons entre l'enzyme et la surface d'électrode.

Récemment, le graphène a montré un grand potentiel d'application pour les dispositifs portables et les vêtements connectés. Des chercheurs de l'Irlande ont développé des capteurs portables par enduction des bandes de caoutchouc simples avec du graphène. L'idée est que la bande de caoutchouc modifie sa conductivité électrique quand il s'étend, de sorte que même les mouvements minuscules (comme la respiration ou les impulsions) peuvent être détectés. Des scientifiques de l'Université du Michigan ont développé un capteur de vapeur portable de graphène qui permet de détecter les marqueurs chimiques aéroportés (soit expiré ou libéré de la peau), ce capteur peut être utilisé pour la surveillance continue de la maladie pour les patients atteints de diabète, d'hypertension artérielle, d'anémie ou de maladie pulmonaire.

L'Université de Manchester (où le graphène est né) a créé l'an dernier un Laboratoire de Nanomédecine composé de 15 équipes de scientifiques afin d'amener le graphène plus proche de la médecine avec des collaborations entre l'Université et ses hôpitaux partenaires. La mission du laboratoire consiste à combler le fossé entre l'ingénierie des nanomatériaux fondamentaux et le développement pharmaceutique à travers la réalisation des modalités thérapeutiques avancées.

L'un des principaux défis auxquels est confrontée l'application biomédicale du graphène est la biocompatibilité. Une fois que la biocompatibilité du graphène est confirmée, ses propriétés exceptionnelles ont le potentiel d'être transposées du laboratoire au chevet du patient, ce qui pourrait conduire à des progrès marquants dans les science biomédicales et les résultats cliniques.

Dans l'ensemble, les progrès récents dans les applications biomédicales du graphène sont très importants pour la médecine translationnelle, personnalisée, intégrative, régénérative, et aussi la médecine verte. Ces applications aspirent à un brillant avenir, apportant de nouveaux espoirs pour le diagnostic et le pronostic des patients, tout en offrant aux professionnels de la santé la possibilité d'utiliser d'autres options thérapeutiques.



Mohamed LABADI
École normale supérieure de Cachan
medlbd@gmail.com

6. Mécanismes de réparation du foie : « *hepatocyte is beautiful* » !

Les mécanismes de réparation du foie ont fait et continuent de faire couler beaucoup d'encre. Ces derniers mois ont encore enrichi la littérature du domaine, déjà très abondante, de données inattendues concernant d'une part le renouvellement hépatocytaire normal (« homéostatique ») et d'autre part la réparation après une lésion du foie.

En situation normale, le foie – c'est-à-dire les hépatocytes et autres cellules différenciées de l'organe – est réputé « quiescent ».

Les hépatocytes en particulier se renouvellent par conséquent très lentement dans le foie normal, mais par quels mécanismes ?

La validité du vieux modèle du « *streaming liver* », postulant une naissance hépatocytaire périportale, un cheminement au sein des travées le long de l'axe de l'acinus, puis une mort centrolobulaire, n'a pas pu jusqu'à présent être confirmée.

Des données récentes particulièrement inattendues supportent l'existence d'un courant hépatocytaire de sens opposé, depuis la région centro-lobulaire (périveineuse) vers la périphérie du lobule. Un compartiment très restreint d'hépatocytes périveineux, plus rapidement prolifératifs, sous contrôle de ligands de la voie Wnt-b-Caténine sécrétés par les cellules endothéliales de la veine centro-lobulaire, serait à l'origine d'une large partie du renouvellement hépatocytaire par invasion lente et progressive du lobule. Les hépatocytes, durant leur cheminement, acquerraient le phénotype correspondant à leur position sur l'axe de l'acinus hépatique. Le rôle central de la voie Wnt-b-Cat dans le contrôle de ce compartiment cellulaire suggère que celui-ci constitue l'équivalent d'une niche de cellules progénitrices assurant au moins en partie le renouvellement hépatocytaire en conditions homéostatiques. En conditions de réparation après lésion, la vision actuelle à la lumière des travaux récents fait en quelque sorte resurgir un certain « hépatocyto-centrisme », l'hépatocyte étant à l'origine ou au centre des mécanismes de régénération dans presque toutes les situations physiopathologiques.

S'il était déjà bien établi qu'après lésion aiguë modérée ou hépatectomie partielle l'hépatocyte (comme les autres types cellulaires différenciés du foie) était capable d'assurer son propre renouvellement afin de restaurer la masse fonctionnelle hépatique, des données récentes suggèrent qu'il est également central non seulement pour la régénération en cas de lésions chroniques, mais aussi dans le cadre de lésions biliaires.

Des données récentes renforcent en particulier la possibilité, déjà suggérée antérieurement, d'une reprogrammation de l'hépatocyte en cholangiocyte, ne passant pas par une dé-différenciation cellulaire, en situation de lésions biliaires.

Finalement, le seul type de situation physiopathologique au cours duquel l'intervention de cellules progénitrices hépatiques serait requise pour la régénération du foie reste l'incapacité totale des hépatocytes à se diviser, soit lors de destructions massives du parenchyme, soit du fait d'une sénescence répliquative hépatocytaire comme observée dans les hépatopathies chroniques sévères. L'étude de la nature exacte de ces cellules et de leur localisation au sein du lobule hépatique ou dans les canaux de Hering, également objet de récentes publications, continuera probablement encore un moment d'alimenter la littérature et d'ajuster en permanence notre vision des processus de réparation du foie.



Thierry TORDJMANN

Directeur de recherche, INSERM U1174, Université Paris sud, Bât.443 Orsay

Thierry.tordjmann@u-psud.fr

7. SAVE THE DATE



Séminaires et Conférences
du mercredi

« LIVER REGENERATION : A BILIARY PERSPECTIVE »

Mercredi 13 Janvier 2015 : 14h00-17h00

Organisé par :
Thierry TORDJMANN

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

8. Remerciements

HEPATINOV tenait à remercier très sincèrement :

ANTONINI Teresa
ANTY Rodolphe
AULANIER Antoine
BROET Philippe

BUDYN Elisa
CARRIERI Patricia
CHAZOILLERES Olivier
CHESNE Christophe
CHIAPPINI Franck
COILLY Audrey

DE LEDINGHEN Victor
DUBART-KUPPERSCHMITT Anne
FRANÇAIS Olivier
FRANCHI-ABELLA Stéphanie
GASSAMA Ama
GELU-SIMEON Moana
GILGENKRANTZ Hélène
GONZALES Emmanuel
GOPAUL Deshmukh
GUETTIER-BOUttIER Catherine
GUILLEMOT Fabien
JACQUEMIN Emmanuel

LABADI Mohamed
LABRUNE Philippe
LARGHERO Jérôme
LE NAOUR François
LE PLIOUFE Bruno
LEBLANC Judith
LEGALLAIS Cécile

LEROY Karen
LEVY Philippe
LEWIN Maïté
LINGLART Agnès
MARCHAND Thomas
MASSOT Serge
MERCIER Olaf
NAHON Pierre
NAULT Jean Charles
POL Stanislas
ROQUE-AFONSO Anne Marie
SA CUNHA Antonio
SAMSON Michel
SAMUEL Didier
SCHILTE Clémentine
TABURET Anne-Marie
TORDJMANN Thierry
TOURNIAIRE Guilhem
VANNEAUX Valérie
VERSTUYFT Céline
VIBERT Eric
ZANTMAN Françoise
ZUCMAN-ROSSI Jessica

pour leur participation à la Newsletter HEPATINOV de 2015.

9. Publications des membres d'Hepatinov Décembre 2015

Innovation chirurgicale

Salvage Versus Primary Liver Transplantation for Early Hepatocellular Carcinoma: Do Both Strategies Yield Similar Outcomes? Bhangui P, Allard MA, Vibert E, Cherqui D, Pelletier G, Cunha AS, Guettier C, Vallee JD, Saliba F, Bismuth H, Samuel D, Castaing D and Adam R. *Annals of surgery*; Nov 25 2015.

Maladies métaboliques du foie

Obesity is associated with a downregulation of the glucocorticoid receptor-GILZ pathway in Kupffer cells which promotes liver inflammation in mice. Robert O, Boujedidi H, Bigorgne A, Ferrere G, Voican CS, Vettorazzi S, Tuckermann JP, Bouchet-Delbos L, Tran T, Hemon P, Puchois V, Dagher I, Douard R, Gaudin F, Gary-Gouy H, Capel F, Durand-Gasselini I, Prevot S, Rousset S, Naveau S, Godot V, Emilie D, Lombes M, Perlemuter G and Cassard AM. *Journal of hepatology*; Nov 27 2015.

Maladies hépatiques de l'enfant

Serum Autotaxin Activity Correlates with Pruritus in Pediatric Cholestatic Disorders. Kremer AE, Gonzales E, Schaap FG, Elferink RP, Jacquemin E and Beuers U. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*; Nov 24 2015.

Maladie alcoolique du foie

Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, Bosch L, Bruneau A, Ferrere G, Puchois V, Martin JC, Lepage P, Le Roy T, Lefevre L, Langelier B, Cailleux F, Gonzalez-Castro AM, Rabot S, Gaudin F, Agostini H, Prevot S, Berrebi D, Ciocan D, Jousse C, Naveau S, Gerard P and Perlemuter G. *Gut*; Dec 7 2015.

Publications hors hépatopathies

Hépatogastroentérologie

Methotrexate is not Superior to Placebo in 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*; Nov 26 2015.

The First European Evidence-Based Consensus on Extra-Intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-De Acosta M, Borberg K, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen T, Koutroubakis I, Lakatos P, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H and Carbonnel F. *Journal of Crohn's & colitis*; Nov 27 2015.

Génétique

Genome Editing and Dialogic Responsibility: "What's in a Name?". Blasimme A, Anegon I, Concordet JP, De Vos J, Dubart-Kupperschmitt A, Fellous M, Fouchet P, Frydman N, Giovannangeli C, Jouannet P, Serre JL, Steffann J, Rial-Sebbag E, Thomsen M and Cambon-Thomsen A. *The American journal of bioethics* ;15(12):54-7. Dec 2015.

Vulgarisation scientifique

L'Homme microbiotique. Debré P. Odile Jacob. Dec 2015.

Bien amicalement, l'équipe HEPATINOV

hepatinov@gmail.com

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