

The logo for Hépatinov features the word "Hépatinov" in a grey sans-serif font. A stylized pink outline of a liver is positioned behind the text, with its top edge curving over the letters and its bottom edge extending to the left.

Hépatinov

Newsletter n°28 - octobre 2015

HEPATINOV Newsletter

1. Edito :

La Plateforme d'Expertise Paris-Sud Maladies Rares et le Centre de Ressources Biologiques : voilà deux structures qui viennent de naître dans notre groupe hospitalier. Elles constituent déjà le support nécessaire aux centres de références.

Les unités cliniques pédiatriques et adultes investies dans la prise en charge des maladies rares hépatiques pourront recueillir tout le bénéfice attendu de ces nouvelles structures et du lien établi entre elles. Elles permettront, pourquoi pas, de reclasser certaines pathologies hépatiques en maladies rares !

Donc longue vie à ces plateformes et sachons détecter très tôt des marqueurs de sénescence chez elles.



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

2. La plateforme d'expertise Paris sud maladies rares, une structure créée par et pour les centres de référence

La Plateforme d'expertise Paris sud maladies rares, est née d'une initiative conjointe des Centres de Référence Maladies Rares (CMRs) et du Groupe Hospitalier Paris Sud pour améliorer la visibilité des maladies rares et faciliter les actions des centres de références.

Onze CMRs coordinateurs (dont les coordinateurs nationaux sont dans le GH) et 9 CMRs constitutifs se sont associés à l'unité fonctionnelle de génétique clinique, aux laboratoires de diagnostic moléculaire, de biochimie, d'hormonologie et d'anatomo-pathologie spécialisée, aux unités de recherche, aux services d'imagerie, qui pratiquent, en particulier, de la radiologie interventionnelle, à la cellule qualité, recherche et développement du Groupe Hospitalier Paris Sud pour créer la Plateforme d'Expertise Paris Sud Maladies Rares

Rassembler des structures diverses et des centres de références ayant des champs d'expertises différents est à la fois un challenge et un projet passionnant ! Après presque un an d'existence, la plateforme a déjà montré des signes de succès. La plateforme a mis en avant les maladies rares, premier thème de publication du GH, à travers plusieurs actions comme la création d'un site internet dédié <http://maladiesrares-paris-sud.aphp.fr>, d'un groupe facebook, l'animation de journées-phares sur le thème du diagnostic antenatal ou des thérapies innovantes (<http://maladiesrares-paris-sud.aphp.fr/inscriptions-3-decembre/>) et le soutien des événements organisés par les CMRs. Ainsi le Pr Duclos-Vallée et le Dr Sobesky ont animé, à Paul Brousse, le 21 septembre 2015, les 4èmes Rencontres de la plateforme. Ces rencontres permettent aux professionnels de santé et aux associations de patients, des temps d'échanges privilégiés sur des thématiques parfois très pointues comme la maladie de Wilson, ou beaucoup plus transversales comme les nouvelles technologies du diagnostic génétique des maladies rares.

La plateforme s'est donnée pour objectif d'apporter une aide très concrète aux CMRs dans leur mission de recherche et dans leur capacité à faire des diagnostics de maladies rares. Le travail de l'équipe de la plateforme prend là tout son sens, de la saisie de base de donnée à l'aide pour la soumission à la CNIL, du soutien bioinformatique à la recherche de gène en exome. Quelques semaines seulement après la mise en œuvre de la « fiche maladie rares » d'Orbis, 11 CMRs ont été formés et plus de 300 fiches remplies !

Pourquoi créer une structure supplémentaire aux CMRs et aux filières ?

La plateforme doit se concevoir comme un soutien, une charpente pour les CMRs, une aide complémentaire des filières. La structure locale de la plateforme permet d'effectuer des actions concrètes, d'avoir une réactivité immédiate et de faire des rencontres. En rassemblant nos forces, nous pouvons plus facilement répondre à nos missions communes de CMRs.

Il nous reste encore du travail à faire ! la plateforme a deux importants projets pour l'année qui vient : accompagner les CMRs dans leurs processus d'évaluation et se projeter plus loin, à l'échelle européenne !



Agnès LINGLART

Responsable de la plateforme d'expertise Paris Sud maladies rares

agnes.linglart@aphp.fr

3. Qu'est-ce qu'un foie sénescence ?

C'est bien connu : « le temps ne fait rien à l'affaire » ! Et si Brassens se trompait au moins pour le foie ? Certes, un foie âgé présente de nombreuses modifications morphologiques et métaboliques : une diminution de son volume, une baisse de sa néoglucogenèse, une augmentation de ses fonctions glycolytiques ou une baisse de ses capacités de détoxication.

D'un point histologique, les hépatocytes y sont moins nombreux mais présentent une augmentation de leur ploïdie (augmentation du contenu en ADN), une accumulation de lipofuschine et l'apparition d'une activité beta-galactosidase en milieu acide, qui signe la présence de cellules sénescences.

La sénescence cellulaire peut se définir comme un arrêt irréversible du cycle. Pourtant, la sénescence répllicative, c'est à dire l'arrêt du cycle dû à l'attrition des télomères, ne semble atteindre ni les hépatocytes ni les cholangiocytes de centaines [1]! Un autre type de sénescence peut néanmoins opérer sur les cellules parenchymateuses vieillissantes: la sénescence prématurée induite par l'accumulation de stress oxydant et l'activation de certains oncogènes qui, en rendant les télomères dysfonctionnels, bloquent la prolifération.

Enfin, parmi les éléments qui caractérisent le foie âgé, deux méritent qu'on s'y arrête :

- la baisse de l'autophagie (2,3), touchant la micro-autophagie, la macro-autophagie et celle médiée par un récepteur de chaperones (appelée CMA pour *chaperone mediated autophagy*)
- la baisse de ses capacités régénératives

Or, dans les deux cas, des éléments expérimentaux suggèrent le caractère réversible de ces altérations.

Il suffit en effet de restaurer l'expression hépatocytaire du récepteur de la CMA, effondrée dans le foie de souris âgées, pour retrouver non seulement les fonctions mitochondriales hépatocytaires d'un foie jeune, mais de façon plus globale pour recouvrer le niveau juvénile de détoxification hépatique. Les altérations des fonctions métaboliques en revanche, liées en partie à la baisse de la CMA, ne sont pas restaurées.

Quant à la régénération hépatique, il a été montré que l'administration d'hormone de croissance à un animal âgé avait l'effet d'une fontaine de jouvence pour la prolifération des hépatocytes. De plus, il suffit de laisser proliférer des hépatocytes âgés après transplantation dans un foie jeune en régénération, pour que ceux-ci recouvrent leur capacité proliférative d'antan!

Il serait néanmoins important de déterminer si cette réversibilité touche l'ensemble des modifications épigénétiques liées à l'âge et responsables de la dysfonction hépatique et si l'effet observé n'est pas dépendant du modèle très spécifique utilisé ici...

Il serait difficile de parler de foie et d'âge sans rappeler ici la littérature abondante liant fibrose et vieillissement. De nombreux signes de sénescence cholangiocytaire ont par exemple été observés dans les cholangiopathies fibrosantes. De même, la susceptibilité à la fibrogenèse augmente avec l'âge, probablement en lien avec une dysfonction du microenvironnement et en particulier l'augmentation de l'activité des macrophages de type M2, profibrogéniques.

De façon intéressante, on retrouve dans le foie cirrhotique, et quelle qu'en soit l'étiologie, tous les stigmates que nous venons de décrire pour un foie âgé: une baisse du nombre des hépatocytes, des lésions oxydatives et une diminution des capacités régénératives associée à une baisse de l'hormone de croissance et même plus, puisque cette fois, une attrition significative des télomères hépatocytaires est également notée.

Finalement, plus qu'un foie de centenaire, un foie cirrhotique est décidément un vieux foie et, on s'en doute, mieux vaut un vieux foie bien-portant qu'un jeune foie cirrhotique!



Hélène GILGENKRANTZ

Directeur de Recherche, Institut Cochin, U1016 INSERM, CNRS UMR8104, Université Paris Descartes

helene.gilgenkrantz@inserm.fr

4. Génération de cholangiocytes fonctionnels à partir de cellules souches pluripotentes humaines (suite) et modélisation de :

En juin 2014, dans la newsletter n°15, nous avons annoncé la publication de notre travail princeps (Dianat *et al.* Hepatology, 2014) décrivant un protocole efficace et reproductible permettant la différenciation des cellules souches pluripotentes humaines embryonnaires (hESC) ou induites (hiPSC), ainsi que des cellules de la lignée HepaRG (lignée de cellules d'hépatoblastome bipotentes hepato/cholangiocytes) en cholangiocytes, ces cellules qui bordent les canaux biliaires intra- et extra-hépatiques.

Deux publications dans Nature Biotechnology du mois d'août par Ogawa *et coll.* et Sampaziotis *et coll.* proposent deux nouveaux protocoles pour obtenir cette même différenciation.

Ces deux protocoles, comme celui que nous avons décrit, différencient les cellules souches pluripotentes d'abord en hépatoblastes, les progéniteurs communs des hépatocytes et des cholangiocytes, puis en cholangiocytes mais uniquement en 3D en matrigel, matrice dans laquelle les cellules forment des cystes et des tubes composés de cholangiocytes en présence de facteurs de croissance qui diffèrent un peu entre les deux méthodes. Ogawa *et al.* utilisent EGF, HGF et TGF β ainsi qu'une co-culture sur les cellules OP9 (cellules stromales de moelle osseuse) qui expriment NOTCH.

Sampaziotis *et al.* différencient les hépatoblastes en précurseurs cholangiocytaires en culture 2D en présence d'Activine, d'acide rétinoïque et de FGF-10 puis en cholangiocytes matures qui s'organisent également en cystes et en tubes en 3D dans le matrigel, en présence d'EGF.

Au final, dans ces structures, les cholangiocytes sont polarisés, ont un cil primaire et expriment les marqueurs caractéristiques de ces cellules, CK19, E-Cadhérine, SCTR (secretin receptor), ASBT (apical sodium-dependent bile acid transporter), CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) et bien d'autres et ont cessé d'exprimer l'albumine et l' α -foetoprotéine.

De plus, les deux équipes ont démontré que les cholangiocytes obtenus exprimaient certaines fonctions spécifiques comme le transport de la rhodamine 123 par le MDR1 et que CFTR était fonctionnel. Ils présentent des vidéos (à regarder en ligne sur le site de Nature Biotechnology) où l'on voit les cystes gonfler après addition de forskoline/IBMX au milieu de culture ; un inhibiteur de CFTR, CFTRinh-172, annule ce gonflement démontrant qu'il est bien lié à l'activité de CFTR. Ogawa *et al.* ont de plus montré qu'après injection dans le coussinet plantaire de souris leurs cholangiocytes dérivés de cellules souches étaient capables de recréer in situ des structures canalaire.

Enfin, ces deux équipes ont utilisé leurs protocoles de différenciation sur des iPSC qu'ils ont reprogrammés à partir de cellules somatiques de patients atteints de mucoviscidose due à la mutation la plus fréquente CFTR Δ F508 qui résulte en une protéine CFTR déficiente. La différenciation en cholangiocytes formant des cystes de lignées d'iPSC de deux patients différents est problématique pour Ogawa *et al.* Des cystes d'aspect plus ou moins normal ne sont obtenus qu'en présence de forskoline ou après un temps plus long que pour les iPSC normales, ce qui amène cette équipe à impliquer un rôle de CFTR dans la formation de ces structures. Sampaziotis *et al.* ne signalent aucune difficulté à obtenir des cystes à partir des iPSC de leur patient.

Par contre les deux équipes constatent que les cystes obtenus ne répondent plus à l'augmentation de la concentration d'AMPc par une augmentation de volume, montrant que CFTR est effectivement non fonctionnelle dans les cellules qui les composent. Le traitement par des correcteurs pharmaceutiques de CFTR (VX809 ±Corr-4a) associés ou non à un potentiateur (VX770) restaurent, partiellement la fonction de CFTR et permettent de rétablir cette réponse.

En conclusion, ces deux équipes proposent deux nouveaux protocoles de différenciation des cellules souches pluripotentes en cholangiocytes en 3D. Ces études ont abouti à l'établissement de modèles cellulaires d'atteinte hépato-biliaire de la mucoviscidose qui permettra de vérifier de l'efficacité des médicaments existants et surtout le criblage de nouvelles molécules.



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

5- Le Projet Bioart-Lung 2020 : Vers un poumon artificiel portative longue durée

Le projet Bioart-Lung 2020 porté par le DHU TORINO a été sélectionné et retenu au premier appel d'offres RHU en juillet dernier. Ce projet a pour but de mettre au point un poumon totalement artificiel, biocompatible, portatif et de longue durée d'action pour offrir une nouvelle solution thérapeutique aux patients non transplantables atteints d'hypertension artérielle pulmonaire terminale. La première utilisation chez l'homme est prévue pour la fin d'année 2020. Ce projet fait collaborer des équipes de recherche INSERM, CNRS, et CEA avec des industriels Français et Européens. En supplément de la création de ce nouveau dispositif médical, un travail de découverte de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles imageries in vivo de la fonction ventriculaire droite sera mené en parallèle dans le but d'améliorer l'évaluation pronostique de la maladie et affiner l'indication de l'utilisation de ce dispositif médical innovant. Si les résultats donnés sur les premiers patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire sont probants en 2020, l'utilisation du « poumon artificiel » pourra s'élargir aux autres causes d'insuffisance respiratoire.



Olaf MERCIER
Chirurgien thoracique, centre chirurgical Marie-Lannelongue
Coordinateur du projet Bioart-Lung 2020
o.mercier@ccml.fr

6. Faisabilité et performances diagnostiques de l'élastographie Supersonic Shear-Wave pour la mesure de la dureté du foie de et le diagnostic de fibrose hépatique chez l'enfant : étude pilote chez 96 patients.

La palpation manuelle est depuis toujours un élément de base essentiel de l'examen clinique. En effet de nombreuses pathologies modifient la consistance des tissus : un nodule tumoral est fréquemment plus dur que le tissu environnant, un organe comportant de la fibrose est également plus ferme qu'un organe normal, l'exemple principal est le foie.

Les techniques d'évaluation de la dureté (élasticité) des tissus utilisant les ultrasons ont connu un essor important cette dernière décennie avec deux champs d'application principaux : la caractérisation des nodules dans les organes accessibles à la palpation : sein, thyroïde, prostate par exemple et l'évaluation de la dureté d'un organe globalement homogène, le foie notamment. Dans cette dernière indication, les techniques utilisées doivent être quantitative. Les techniques d'élastographies ultrasonores quantitatives actuellement disponibles reposent toutes sur la mesure de la vitesse d'une onde de cisaillement (onde de choc) dans le tissu. En effet plus le tissu est dur plus l'onde de cisaillement se propage rapidement et il existe une relation mathématique simple mettant en relation la vitesse de l'onde de cisaillement (en m/s) et le module de Young qui représente l'élasticité du tissu (en kPa).

Concernant le foie, la première technique apparue est le Transient Elastography (Fibroscan®, Echosens) développé par l'équipe de physiciens de Mathias Fink (ESPCI-ParisTech, Institut Langevin). Cette technique permet la mesure de la dureté du foie mais sans imagerie. Elle est actuellement la plus évaluée pour le diagnostic de la fibrose hépatique avec de bonnes performances diagnostiques mais quelques limites : l'absence de repère visuel, une mesure unidimensionnelle sur une portion très petite du foie, l'impossibilité des mesures en cas d'ascite, un taux d'échec restant élevé pour les IMC élevés. Ce même groupe de physiciens français a développé ensuite une technique d'imagerie ultrasonore ultrarapide révolutionnant le domaine de l'échographie et permettant notamment en élastographie d'obtenir des cartes colorimétriques de dureté des tissus sur plusieurs cm² et une quantification dans les régions d'intérêt choisies (Supersonic Shear-Wave Elastography, SSWE). Cette innovation technologique a conduit à la réalisation et la commercialisation d'une plateforme d'échographie commerciale l'Aixplorer® par la société « Supersonic Imagine », basée à Aix-en-Provence. L'utilisation de cette modalité est très simple et par simple pression sur un bouton permettant l'affichage de la carte de dureté des tissus en temps réel. Cela est réalisé au cours d'un examen Echo-Doppler classique et n'allonge pas le temps d'examen de plus de 5 minutes. L'innocuité est totale.

Le fort potentiel de cette technique pour la prise en charge des maladies du foie de l'enfant nous est apparu très tôt évident mais les conditions recommandées pour la réalisation des mesures n'étaient pas applicables chez tous les enfants : apnée, abord intercostal.

Notre étude a permis de montrer sur une série de 51 enfants témoins couvrant tous les âges pédiatriques (du prématuré à l'adolescent), que les mesures étaient possibles et reproductibles dans tous les cas y compris en respiration libre et sans abord intercostal. Les valeurs normales de dureté du foie en fonction de la sonde d'échographie utilisée ont pu être établies. Cette étape de faisabilité faite, une étude préliminaire évaluant les performances diagnostiques pour le diagnostic de la fibrose hépatique a été réalisée avec pour examen de référence le score de fibrose (METAVIR) sur la biopsie hépatique. Quarante-cinq patients ont été inclus et étudiés. Les performances diagnostiques de SSWE étaient très bonnes avec en fonction du score de fibrose 88,5 à 96,8% de patients bien classés dans leur classe de fibrose et des aires sous la courbe de 0,90 à 0,98 (Intervalle de confiance (IC) 95% : 0,8-1,0). Un des aspects très intéressant est la possibilité de diagnostiquer les fibroses débutantes dont le diagnostic clinique est difficile et pour lesquelles l'aire sous la courbe était de 0,93 (IC 95% : 0,87-0,99)

Un PHRC visant à poursuivre ce travail a été obtenu en 2012 et prendra fin en Juin 2016. Actuellement 176 sur les 220 patients prévus ont été inclus. Cette étude va permettre de valider ces résultats sur une cohorte plus large de patients et d'évaluer également la pertinence diagnostique du test en fonction de la pathologie sous-jacente. Cette étude comporte également l'évaluation d'un test biologique de fibrose (Fibrotest®) et l'évaluation de la dureté de la rate pour le diagnostic de la fibrose hépatique et de l'hypertension portale.

L'élastographie SSWE fait actuellement partie intégrante de l'évaluation de la plupart des enfants suivis pour maladies du foie à l'Hôpital Bicêtre. Des études sont en cours pour préciser sa pertinence pour le suivi des enfants greffés hépatiques, le dépistage de la stéatohépatite chez l'enfant et l'adolescent obèse et pour le diagnostic et le suivi des cholestases néonatales.



Stéphanie FRANCHI-ABELLA

Radiologue Pédiatre, CHU Le Kremlin Bicêtre, Ecole supérieure de physique et chimie industrielles

stephanie.franchi@aphp.fr

7. SAVE THE DATES

Conférence



« TETRASPANIN CD81 PROMOTES TUMOR GROWTH AND METASTASIS
BY MODULATING REGULATORY (TREG)
AND MYELOID-DERIVED SUPPRESSOR CELL (MDSC) FUNCTIONS »

Jeudi 12 Novembre à 11h30

Conférencière :
Professeur Shoshana LEVY

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

Séminaire



BASES POUR UNE INGENIERIE TISSULAIRE
HÉPATIQUE « AVANCEE »

Vendredi 4 décembre

Organisé par :
Cécile LEGALLAIS
Anne DUBART-KUPPERSCHMITT

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

8. Publications des membres d'Hepatinov Octobre 2015 :

Les publications sont classées par thèmes .

Hépatites virales

Hépatite C et co-infections VIH

Randomised clinical trial: alisporivir combined with peginterferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic HCV genotype 1 infection (ESSENTIAL II) . Zeuzem S, Flisiak R, Vierling JM, Mazur W, Mazzella G, Thongsawat S, Abdurakhmanov D, Van Kinh N, Calistru P, Heo J, Stanciu C, Gould M, Makara M, Hsu SJ, Buggisch P, Samuel D, Mutimer D, Nault B, Merz M, Bao W, Griffel LH, Brass C, Naoumov NV. *Alimentary pharmacology & therapeutics*; 42 (7): 829-44. Oct 2015

SUMO1 depletion prevents lipid droplet accumulation and HCV replication. Akil A, Wedeh G, Zahid Mustafa M and Gassama-Diagne A. *Archives of virology*; 8 Oct 2015.

Randomised clinical trial: alisporivir combined with peginterferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic HCV genotype 1 infection (ESSENTIAL II). Zeuzem S, Flisiak R, Vierling JM, Mazur W, Mazzella G, Thongsawat S, Abdurakhmanov D, Van Kinh N, Calistru P, Heo J, Stanciu C, Gould M, Makara M, Hsu SJ, Buggisch P, Samuel D, Mutimer D, Nault B, Merz M, Bao W, Griffel LH, Brass C and Naoumov NV. *Alimentary pharmacology & therapeutics*; 42(7):829-44. Oct 2015.

Cancers du foie - voies biliaires – pancréas

Cancers hépatiques

Liver metastases from meningeal hemangiopericytoma. De Martin E, Coilly A, Guettier C and Samuel D. *Liver international*;35(10):2337. Oct 2015.

PET-avid hepatocellular adenomas: incidental findings associated with HNF1-alpha mutated lesions. Lee SY, Kingham TP, Lagratta MD, Jessurun J, Cherqui D, Jarnagin WR and Kluger MD. *HPB*; 16 Oct 2015.

Transplantation

Technique de transplantation

Liver transplantation: The effect of new HCV drugs on liver transplantation outcomes. Samuel D and Duclos-Vallee JC. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*;12(10):559-60. Oct 2015.

Immunosuppression, suivi post-transplant

Once-daily prolonged release tacrolimus in liver transplantation: Experts' literature review and recommendations. Coilly A, Calmus Y, Chermak F, Dumortier J, Duvoux C, Guillaud O, Houssel-Debry P, Neau-Cransac M and Stocco J. *Liver transplantation*;21(10):1312-21. Oct 2015.

Infectious complications after liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected recipients. Teicher E, Boufassa F, Vittecoq D, Antonini TM, Tateo MG, Coilly A, Roque-Afonso AM, Kassis-Chikhani N, Lambotte O, Ichai P, Samuel D and Duclos-Vallee JC. *Transplant infectious disease* ;17(5):662-70. Oct 2015.

Innovation chirurgicale

Selective Control of the Left Hepatic Vein During Laparoscopic Liver Resection: Arentius' Ligament Approach. Tranchart H, Gaillard M, Lainas P, Dagher I. *Journal of the American College of Surgeons* ; 221 (4): e75-9. Oct 2015

Stump closure reinforcement with absorbable fibrin collagen sealant sponge (TachoSil) does not prevent pancreatic fistula after distal pancreatectomy: the FIABLE multicenter controlled randomized study . Sa Cunha A, Carrere N, Meunier B, Fabre JM, Sauvanet A, Pessaux P, Ortega-Deballon P, Fingerhut A, Lacaine F. *American journal of surgery*; 210 (4): 739-48. Oct 2015

Expanding indications and regional diversity in laparoscopic liver resection unveiled by the International Survey on Technical Aspects of Laparoscopic Liver Resection (INSTALL) study. Hibi T, Cherqui D, Geller DA, Itano O, Kitagawa Y and Wakabayashi G. *Surgical endoscopy*; 20 Oct 2015.

Selective Control of the Left Hepatic Vein During Laparoscopic Liver Resection: Arentius' Ligament Approach. Tranchart H, Gaillard M, Lainas P and Dagher I. *Journal of the American College of Surgeons*;221(4):e75-9. Oct 2015.

[Evaluation of surgical skills of French ophthalmology, orthopedic and gastrointestinal surgery residents: Current status and perspectives]. Tranchart H, Auregan JC, Gaillard M and Giocanti-Auregan A. *Journal francais d'ophtalmologie*;38(8):679-88. Oct 2015.

Is there still a need for prophylactic intra-abdominal drainage in elective major gastro-intestinal surgery? Messenger M, Sabbagh C, Denost Q, Regimbeau JM, Laurent C, Rullier E, Sa Cunha A and Mariette C. *Journal of visceral surgery*; 15 Oct 2015.

Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: Right Posterior Superior Mesenteric Artery "First" Approach. Pittau G, Sanchez-Cabus S, Laurenzi A, Gelli M and Cunha AS. *Annals of surgical oncology*; 15 Oct 2015.

Stump closure reinforcement with absorbable fibrin collagen sealant sponge (TachoSil) does not prevent pancreatic fistula after distal pancreatectomy: the FIABLE multicenter controlled randomized study. Sa Cunha A, Carrere N, Meunier B, Fabre JM, Sauvanet A, Pessaux P, Ortega-Deballon P, Fingerhut A and Lacaine F. *American journal of surgery*;210(4):739-48. Oct 2015

Hépatites sévères et fulminantes

The role of corticosteroids in acute-severe autoimmune hepatitis is still highly debatable . De Martin E, Coilly A, Ichai P, Samuel D, Duclos-Vallee JC. *Journal of hepatology* ; 63 (4): 1041-2. Oct 2015

Régénération hépatique

Hexachlorobenzene induces cell proliferation, and aryl hydrocarbon receptor expression (AhR) in rat liver preneoplastic foci, and in the human hepatoma cell line HepG2. AhR is a mediator of ERK1/2 signaling, and cell cycle regulation in HCB-treated HepG2 cells de Tomaso Portaz AC, Caimi GR, Sanchez M, Chiappini F, Randi AS, Kleiman de Pisarev DL, Alvarez L. *Toxicology* ; 336 36-47. 2 Oct 2015

Publications hors hépatopathies

Oncologie

Professional risks when carrying out cytoreductive surgery for peritoneal malignancy with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): A French multicentric survey. Ferron G, Simon L, Guyon F, Glehen O, Goere D, Elias D, Pocard M, Gladieff L, Bereder JM, Brigand C, Classe JM, Guilloit JM, Quenet F, Abboud K, Arvieux C, Bibeau F, De Chaisemartin C, Delroeux D, Durand-Fontanier S, Goasguen N, Gouthi L, Heyd B, Kianmanesh R, Leblanc E, Loi V, Lorimier G, Marchal F, Mariani P, Mariette C, Meeus P, Msika S, Ortega-Deballon P, Paineau J, Pezet D, Piessen G, Pirro N, Pomel C, Porcheron J, Pourcher G, Rat P, Regimbeau JM, Sabbagh C, Thibaudeau E, Torrent JJ, Tougeron D, Tuech JJ, Zinzindohoue F, Lundberg P, Herin F and Villeneuve L. *European journal of surgical oncology*;41(10):1361-7. Oct 2015.

Neurologie

Neural correlates of valence generalization in an affective conditioning paradigm. Schick A, Adam R, Vollmayr B, Kuehner C, Kanske P and Wessa M. *Behavioural brain research*;292(147-56). Oct 1 2015.

Gériatrie

Predicting falls in elderly patients with chronic pain and other chronic conditions. Lazkani A, Delespierre T, Bauduceau B, Benattar-Zibi L, Bertin P, Berrut G, Corruble E, Danchin N, Derumeaux G, Doucet J, Falissard B, Forette F, Hanon O, Pasquier F, Pinget M, Ourabah R, Piedvache C and Becquemont L. *Aging clinical and experimental research*;27(5):653-61. Oct 2015.

Psychologie – Psychiatrie

Treating major depressive episodes with antidepressants can induce or worsen metabolic syndrome: results of the METADAP cohort. Corruble E, El Asmar K, Trabado S, Verstuylt C, Falissard B, Colle R, Petit AC, Gressier F, Brailly-Tabard S, Ferreri F, Lepine JP, Haffen E, Polosan M, Bourrier C, Perlemuter G, Chanson P, Feve B and Becquemont L. *World psychiatry*;14(3):366-7. Oct 2015.

Smoker's identity scale: Measuring identity in tobacco dependence and its relationship with confidence in quitting. Dupont P, Tack V, Blecha L, Reynaud M, Benyamina A, Amirouche A and Aubin HJ. *The American journal on addictions* ;24(7):607-12. Oct 2015.

Group Analytic Psychotherapy in Brazil. Penna C and Castanho P. *International journal of group psychotherapy*;65 (4):637-46. Oct 2015.

Pharmacologie

Raltegravir pharmacokinetics in patients on asunaprevir/daclatasvir (ANRS HC 30 QUADRIH). Barrail-Tran A, Vincent C, Furlan V, Rosa I, Rosenthal E, Cheret A, Molina JM, Taburet AM and Piroth L. Antimicrobial agents and chemotherapy; 5 Oct 2015.

Efficient Rh-catalyzed C-H borylation of arene derivatives under photochemical conditions. Bheeter CB, Chowdhury AD, Adam R, Jackstell R and Beller M. Organic & biomolecular chemistry;13(41):10336-40. 14 Oct 2015.

Clozapine use for refractory impulse control disorders in Parkinson's disease: a case report . Bonfils NA, Benyamina A, Aubin HJ, Luquiens A. Psychopharmacology ; 232 (19): 3677-9. Oct 2015

Low dose evaluation of the antiandrogen flutamide following a mode of action approach. Sarrabay A, Hilmi C, Tinwell H, Schorsch F, Pallardy M, Bars R and Rouquie D. Toxicology and applied pharmacology; 17 Oct 2015.

Hexachlorobenzene induces cell proliferation, and aryl hydrocarbon receptor expression (AhR) in rat liver preneoplastic foci, and in the human hepatoma cell line HepG2. AhR is a mediator of ERK1/2 signaling, and cell cycle regulation in HCB-treated HepG2 cells. De Tomaso Portaz AC, Caimi GR, Sanchez M, Chiappini F, Randi AS, Kleiman De Pisarev DL and Alvarez L. Toxicology;336(36-47). 2 Oct 2015.

Maladies infectieuses

Pharmacokinetics of Raltegravir in HIV-Infected Patients on Rifampicin-Based Antitubercular Therapy. Taburet AM, Sauvageon H, Grinsztejn B, Assuied A, Veloso V, Pilotto JH, De Castro N, Grondin C, Fagard C and Molina JM. Clinical infectious diseases;61(8):1328-35. 15 Oct 2015.

Reply to Winston et al. Saliba F and Fischer L. Clinical infectious diseases ;61(8):1350-1. 15 Oct 2015.

Imagerie médicale

Experimental system to detect a labeled cell monolayer in a microfluidic environment. Gargam N, Darrasse L, Raynaud JS, Ginefri JC, Robert P and Poirier-Quinot M. JMIR;42(4):1100-5. Oct 2015.

Female perineal diseases: spectrum of imaging findings. Ssi-Yan-Kai G, Thubert T, Rivain AL, Prevot S, Deffieux X and De Laveaucoupet J. Abdominal imaging;40(7):2690-709. Oct 2015.

Bien amicalement, l'équipe HEPATINOV

hepatinov@gmail.com

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