

# HEPATINOV Newsletter

## 1. Edito :

### Le médecin de demain : quel sera le mythe ? Quelle sera la réalité ?

L'excellent article de Massimiliano Orri dans cette newsletter nous fait découvrir un visage méconnu du chirurgien. Celui-ci, du fait de son vécu émotionnel fort avec ses patients et son entourage professionnel est bien loin du mythe du « héros » trop souvent mis en avant par notre société.

L'image sociale du chirurgien comme de tout médecin peut être parfois « décalée » de la réalité et provoquer ainsi chez le « soignant » une crise identitaire et de décompensation psychopathologiques.\*

La médecine de demain, plus « technologique » nous protégera – t-elle d'un vécu émotionnel lourd face au patient ? Ce n'est pas certain. Voilà, de nouvelles pistes de réflexion à explorer.

\* « L'identité n'est jamais définitivement stabilisée et reste incertaine, inaccomplie, marquée par les failles et les vulnérabilités liées à l'histoire individuelle ». D'après Christophe Dejours et Isabelle Genet - Psychopathologie du travail 2è édition . Elsevier Masson



**Jean-Charles DUCLOS-VALLEE**  
Coordinateur du DHU Hépatinov  
[jean-charles.duclos-vallee@aphp.fr](mailto:jean-charles.duclos-vallee@aphp.fr)

## 2. Etre un chirurgien : mythe et réalité

Plusieurs études épidémiologiques en Europe et en Amérique du Nord rapportent des données alarmantes relatives à la santé mentale et au bien-être des chirurgiens. Ces études décrivent des taux de burnout (syndrome d'épuisement professionnel) des chirurgiens proches de 40%, ainsi que des prévalences de suicide, dépression, abus de substances et de psychostimulants plus élevés que dans la population générale (qu'ils prennent en charge). Cette détresse est strictement liée à la façon dont un individu se rapporte à sa pratique de travail, et pour comprendre les origines de ce mal-être il faut d'abord s'intéresser au rapport entre le chirurgien et la chirurgie.

La question donc est la suivante : comment les chirurgiens vivent leur pratique ? Si plusieurs études se sont intéressées au vécu des patients devant subir une opération chirurgicale, très peu de travaux scientifiques se sont focalisés sur le chirurgien, sa subjectivité, et ses émotions en rapport avec leur métier.

Cela a fait l'objet d'une thèse de doctorat en sciences cognitives, qui a été dirigée par le Pr Anne Revah-Levy (psychiatre) et le Pr Olivier Farges (chirurgien hépatobiliaire), et financée grâce à un Programme Hospitalier de Recherche Clinique national coordonnée par le Pr Farges.

Le paradigme méthodologique choisi (recherche qualitative) nous a permis d'explorer de façon scientifique et rigoureuse la subjectivité et les émotions des chirurgiens au travers de l'analyse de leur expérience. La méthodologie qualitative se base sur l'analyse de données verbales (plutôt que numériques), et sur l'analyse approfondie d'un petit nombre de sujets (par rapport aux recherches quantitatives). D'abord, une revue systématique des études qualitatives a été réalisée, ayant pour but l'analyse de l'expérience vécue par les chirurgiens. Cette étude portait sur l'expérience de plus de 1000 chirurgiens provenant de 20 pays différents.

Ensuite, nous avons réalisé des interviews approfondies auprès de vingt-sept chirurgiens hépatobiliaires exerçant dans 8 CHU en France. Ces deux études (publiés dans *Annals of Surgery* en 2014 et *PLoS ONE* en 2015) montrent que, contrairement à ce que l'on pouvait attendre, la chirurgie est décrite par les chirurgiens comme ayant des caractères relationnels et émotionnels prédominants, qui concernent à la fois la relation avec les patients et la relation avec l'environnement social (collègues, infirmières, étudiants, hiérarchie). Ce vécu de la chirurgie contraste avec le *mythe* du chirurgien, tel qui a été décrit (par exemple, Page D.W. 2011) : un technicien arrogant, individualiste, insensible, héros. Ce mythe est bien répandu à la fois parmi les professionnels de santé (les chirurgiens, les autres médecins, les paramédicaux) et parmi les patients (qui sont prêts à accepter un manque d'habilités relationnelles par un chirurgien à condition qu'il soit un bon technicien – ce qu'ils n'accepteraient pas par un médecin généraliste, un oncologue, ou bien un psychiatre). Nous pensons que ce décalage entre *mythe* du chirurgien et *réalité* de son vécu est une source majeure de mal-être, pouvant contribuer à la détresse professionnelle et à la vulnérabilité de l'image du chirurgien.

Parmi les émotions décrites, celles liées au risque de complications émergent comme particulièrement importantes. Ce risque est vécu comme une menace constante depuis la première rencontre avec le patient jusqu'à sa sortie de l'hôpital, influençant la pratique du chirurgien dans les périodes préopératoires (lorsqu'on prend le risque de proposer une opération – et de la réaliser – malgré l'incertitude des données physiopathologiques), intra-opératoires (lorsque le fait même d'opérer un sujet et performer un acte agressif procure un lien émotionnel très fort entre un chirurgien et son patient) et postopératoires (où chaque complication potentielle est le résultat d'un acte direct pratiqué avec 'ses propres mains', duquel on est responsable). Ce vécu émotionnel se qualifie de chronique, car il va au-delà des moments – heureusement rares – où une complication opératoire survient, et porte les chirurgiens à vivre leur pratique en même temps, comme « un acte qui guérit et un acte qui tue ».



Ressentir de fortes émotions est normal pour un soignant, spécialement s'il prend en charge des patients souffrant de maladies présentant un risque vital. Ce qui fait la différence, par contre, est la façon dont ces émotions sont gérées. Nos études ont mis en évidence que les chirurgiens ont du mal à gérer ces émotions, et la stratégie qu'ils mettent en avant est la focalisation sur l'acte technique de la chirurgie, qui permet de se détacher des émotions intenses. Cependant, nier une émotion se révèle être une stratégie peu efficace : gérer une émotion dans un contexte de soin nécessite d'abord de reconnaître l'émotion, de l'accepter, et ensuite d'apprendre des stratégies adaptées pour la gérer.

Une variable clé est l'image sociale du chirurgien. Le mythe du chirurgien « héros » ne laisse ni la place aux émotions difficiles, ni la possibilité de partage au sein du groupe. Le chirurgien n'a donc plus accès au soutien que le groupe pourrait offrir: chaque chirurgien, lorsqu'il ressent des émotions lourdes, considère être le seul à avoir ce ressenti.

L'existence et la transmission d'une génération à l'autre de ce mythe est donc la raison pour laquelle la vulnérabilité de l'image du chirurgien perdure. Casser ce mythe est peut être le premier pas pour le changement, et pour éviter que la chirurgie devienne la spécialité médicale qui transforme la douleur des patients en douleur des docteurs.



**Massimiliano ORRI**  
*Psychologue, post-doctorant*  
*Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP)*  
*Université Paris Sud*  
[massimiliano.orri@gmail.com](mailto:massimiliano.orri@gmail.com)

### 3. Hétérogénéités nationales de la prise en charge des cancers hépato-bilio-pancréatiques : apports attendus des nouveaux métiers infirmiers.

Les cancers sont la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité en France. Dans le cadre de la politique de lutte contre le cancer, les pouvoirs publics ont mis en place un Plan cancer reconductible. Le 2<sup>ème</sup> Plan Cancer 2009-2013 a identifié un certain nombre de cancers (foie, pancréas, rectum, œsophage, ovaire) devant faire l'objet d'une prise en charge spécifique. Le 3<sup>ème</sup> plan cancer 2014-2019 a fixé pour objectifs de garantir un accès équitable aux soins et de créer le métier d'infirmier en pratiques avancées (IPA) afin de faire face aux besoins nouveaux en matière de suivi des patients et de coordination des parcours de soins. L'objectif est d'aborder ces trois points (justification d'une prise en charge spécifique, égalité d'accès aux soins, place des IPA) dans le modèle du carcinome hépatocellulaire (CHC) et du cancer du pancréas qui sont les deux cancers solides ayant le plus mauvais pronostic. La particularité du CHC est la complexité de sa prise en charge liée à l'éventail des traitements, leurs risques, ainsi que le terrain des patients (hépatopathie sous-jacente, comorbidités). Cette thèse a donc étudié : (i) l'incidence des actes (hépatectomies et pancréatectomies) et des pathologies (CHC et cancers du pancréas) (ii) l'hétérogénéité du recours et du risque précoce associé à une hépatectomie ou une pancréatectomie; (iii) l'hétérogénéité des modalités de prise en charge et de survie des patients ayant un CHC ou un cancer du pancréas ; (iv) l'hétérogénéité des résultats publiés sur des sous population de patients ayant un CHC (sujets âgés, patients VIH+) ; (v) les conditions de mise en place et attentes du milieu professionnel et des patients face à une IPA. Une partie de cette thèse a porté sur l'analyse exhaustive d'indices objectifs à partir des bases PMSI: incidence, structures d'hospitalisations, volume d'activité, cartographie de prise en charge de mortalité et de survie. Au cours des 5 dernières années, l'incidence nationale du CHC s'est stabilisée (17,4 pour 100 000 hab.), alors que celle du cancer du pancréas a augmenté. Ces incidences varient d'une région et d'un département à l'autre dans un rapport de 1 à 3 ce que ne mesure pas l'extrapolation actuelle faite à partir des registres des cancers.

La médiane de survie des patients ayant un CHC est de 9,4 mois et varie dans un rapport de 1 à 4 en fonction du lieu de leur résidence. La majorité des patients ayant un CHC sont initialement pris en charge dans des structures ayant un faible volume d'activité et cette première hospitalisation à une influence indépendante sur leur survie. Certaines comorbidités (âge avancé, co-infection VIH) semblent avoir une influence subjective sur les modalités de la prise en charge. Les IPA pourraient faciliter l'abolition de ces hétérogénéités, en facilitant la standardisation des pratiques et le circuit des patients. L'étude portant sur l'analyse de pratique des IPA nous a permis d'identifier ce qui était attendu de leurs activités, de leurs qualités requises, et dès lors de leur formation.

Les études épidémiologiques nationales permettent d'avoir une vision globale des besoins en santé et démontrent en particulier l'hétérogénéité nationale de la prise en charge des cancers hépato-bilio-pancréatique. Ces recherches devraient permettre aux cliniciens et aux pouvoirs publics d'améliorer la prise en charge de ces cancers et de faciliter la constitution de réseaux de soins. Les attentes, tant au niveau médical, paramédical que des patients à l'égard des IPA, suggèrent que leur institutionnalisation devrait être facilitée et cette thèse suggère des pistes pour y parvenir.



**Nathalie GOUTTE**

*Coordonnateur paramédical de la recherche en soins-infirmiers  
rééducation et médico-techniques (GH Nord)  
[nathalie.goutte@aphp.fr](mailto:nathalie.goutte@aphp.fr)*

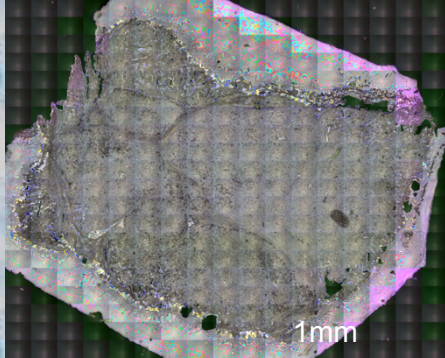


#### 4. Discrimination des nodules cirrhotiques, des lésions dysplasiques et du carcinome hépatocellulaire par spectroscopie vibrationnelle

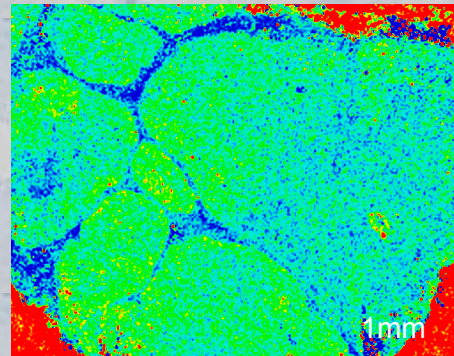
La carcinogenèse hépatique est un processus en plusieurs étapes qui se développe le plus souvent sur fond de maladie chronique du foie. La cirrhose représente le stade terminal des maladies chroniques du foie. Sur le plan morphologique, elle est caractérisée par la présence de nodules de régénération. Ces nodules peuvent conduire à des lésions dysplasiques de bas grade puis de haut grade et enfin au cancer primitif du foie. La surveillance systématique des patients cirrhotiques par échographie vise à l'identification du carcinome hépatocellulaire à un stade très précoce (nodule <2 cm). Cela peut aussi conduire à la détection de nodules de diagnostic incertain. Dans ce cas, une biopsie à l'aiguille est pratiquée suivie d'un examen histologique. Cependant, la distinction entre les lésions précancéreuses et les stades précoces du carcinome hépatocellulaire n'est pas aisée et se fait selon plusieurs critères morphologiques et moléculaires. Aussi, le diagnostic différentiel entre nodules dysplasiques et stade précoce de carcinome hépatocellulaire constitue-t-il encore à l'heure actuelle un défi pour les radiologues et les pathologistes.

Nous avons montré dans une étude publiée très récemment dans *Journal of Translational Medicine* que la spectroscopie vibrationnelle dans le domaine de l'infrarouge (IR) permet de distinguer les différents grades de nodules d'un foie cirrhotique. La spectroscopie IR permet d'appréhender la composition biochimique globale d'un tissu. Il s'avère que le processus de cancérisation induit des changements biochimiques très significatifs de la composition des lipides, des protéines et des sucres. Les changements métaboliques dans les tumeurs ont été observés dès le début du XXème siècle, il s'agit de l'effet Warburg. Près d'un siècle plus tard, les observations de Warburg ont été revisitées sous l'angle de « la reprogrammation métabolique » qui est considérée comme l'une des grandes caractéristiques « hallmarks » du cancer. Les variations de composition biochimiques des nodules de régénération, dysplasiques et tumoraux sont détectables en spectroscopie IR et deviennent ainsi des signatures de l'état du tissu. Les travaux de spectroscopie ont été initiés sur le synchrotron SOLEIL pour bénéficier de la haute résolution spatiale offerte par son rayonnement. Une fois identifiés, les marqueurs spectraux ont pu être détectés sur un microscope de laboratoire équipé d'une source IR conventionnelle. Cela ouvre des perspectives pour l'utilisation de cette nouvelle approche diagnostique qui présente l'avantage d'être rapide et compatible avec les coupes de tissus ou biopsies réalisées en routine à l'hôpital.

Cirrhose  
Image optique



Cirrhose  
Image chimique des sucres



**François LE NAOUR**  
*Biologiste*  
*INSERM -UMRS-1193*  
[francois.le-naour@inserm.fr](mailto:francois.le-naour@inserm.fr)



**Catherine GUETTIER**  
*Anatomopathologiste*  
*Service d'Anatomopathologie de l'hôpital Bicêtre et l'hôpital Paul Brousse*  
[catherine.quettier@aphp.fr](mailto:catherine.quettier@aphp.fr)



**Slavka KASCAKOVA**  
*Biophysicienne*  
*INSERM -UMRS-1193*  
[slavka.kascakova@inserm.fr](mailto:slavka.kascakova@inserm.fr)



## 5. Le microbiote intestinal contribue à la susceptibilité individuelle à la toxicité hépatique de l'alcool.

Un des effets de la consommation d'alcool est d'augmenter la perméabilité de la barrière intestinale. Or, chez l'homme, le tube digestif abrite une communauté microbienne complexe et diverse ( $10^{14}$  cellules bactériennes, plus de 1000 espèces différentes de bactéries), appelée microbiote intestinal ou flore intestinale, dont les capacités de codage génétique excèdent largement celles du génome humain. Ainsi, le microbiote intestinal est considéré comme un organe à part entière avec de nombreux rôles métaboliques, immunologiques et endocriniens, qui influent sur la santé humaine.

L'augmentation de la perméabilité induite par l'alcool augmente la translocation des toxines bactériennes, comme le lipopolysaccharide (LPS) provenant de paroi des bacilles gram négatifs, qui peut à son tour altérer la barrière intestinale, conduisant à véritable cercle vicieux. L'activation du système immunitaire inné par le lipopolysaccharide (LPS) est apparue comme un facteur clé dans le déclenchement de l'hépatite alcoolique. La mortalité de l'hépatite alcoolique aiguë sévère peut dépasser 50 % à 1 mois et les traitements qui ont montré leur efficacité pour diminuer la mortalité sont la corticothérapie ou la transplantation hépatique en urgence.

Du fait de l'importance de l'interaction entre le microbiote intestinal et la maladie alcoolique du foie, nous avons étudié si des modifications du microbiote intestinal pouvaient jouer un rôle dans la susceptibilité individuelle à la toxicité hépatique de l'alcool. Nous avons dans un premier temps comparé le microbiote de trois groupes différents de patients consommant de l'alcool de façon excessive : un groupe avait une hépatite alcoolique aiguë sévère ; un second groupe correspondait à des patients ayant une hépatite alcoolique aiguë non sévère ; le troisième groupe de patients n'ayant pas d'hépatite alcoolique malgré une consommation excessive d'alcool. Nous avons montré que ces trois groupes avaient des différences de microbiote.

Afin de tester si ces différences n'étaient pas de simples corrélations mais jouaient effectivement un rôle causal dans la susceptibilité individuelle à la toxicité hépatique de l'alcool, nous avons transféré le microbiote intestinal des patients à des souris axéniques. Un groupe de souris a reçu le microbiote de patients ayant une hépatite alcoolique sévère a développé une atteinte hépatique plus importante que les souris qui avaient reçu le microbiote des patients alcooliques sans atteinte hépatique. On trouvait également chez ces souris une augmentation de la perméabilité intestinale, une translocation bactérienne ainsi qu'une inflammation du tissu adipeux, mimant ainsi la pathologie humaine. Ainsi, on a pu transférer la sensibilité à l'alcool de l'homme vers la souris par l'intermédiaire du microbiote intestinal. De plus, un second transfert aux souris malades de selles de patients alcooliques mais sans lésion hépatique améliorait le foie des souris. Afin d'identifier plus précisément les mécanismes par lesquels la dysbiose sensibilisait le foie à l'alcool, nous avons étudié par des techniques de métabolomique sans a priori l'ensemble des métabolites présents dans les selles des souris humanisées. Le nombre de métabolites discriminants était restreint et les métabolites les plus discriminants étaient des dérivés d'acides gras et des acides biliaries. En particulier, une concentration élevée d'acide ursodésoxycholique était présente chez les souris ne développant pas de lésion hépatique. Ces résultats montrent que la susceptibilité individuelle à l'alcool dépend du microbiote intestinal. Ils suggèrent également que moduler le microbiote intestinal pourrait être une nouvelle cible thérapeutique dans la prise en charge de la maladie alcoolique du foie.

Ces résultats ont été récemment publiés dans *Gut*. Ils ont fait l'objet d'un communiqué de presse de l'AP-HP, de l'université Paris-Sud, de l'Inserm et de l'INRA. Ils ont été repris par les lettres d'information de ces institutions (Communications média). Les résultats ont également été repris dans les médias grand public (site web du journal *Le Point*, interview *BFMTV*, revue *Biofutur*, *Science et Avenir*).

Les perspectives de ces résultats sont très importantes. Les résultats sur le rôle du microbiote intestinal pourraient avoir un impact majeur dans la compréhension des mécanismes de la maladie alcoolique du foie et par suite dans la prise en charge des patients. Nous sommes en train d'identifier précisément les bactéries protectrices et délétères. Notre travail ouvrira de nouvelles perspectives diagnostiques et thérapeutiques fondées sur la médecine personnalisée dans le cadre de la maladie alcoolique du foie. L'identification des espèces bactériennes protectrices et aggravantes vis-à-vis de la maladie alcoolique du foie pourrait permettre, en manipulant le microbiote intestinal par l'utilisation de prébiotiques, de probiotiques ou de transfert de microbiote, de prévenir la survenue des lésions hépatiques ou d'améliorer leur pronostic.

<http://bfmbusiness.bfmtv.com/mediaplayer/replay/votre-sante-m-interesse/>



**Gabriel PERLEMUTER**  
*Hépatologue*  
*INSERM UMRS-996*  
[gabriel.perlemuter@aphp.fr](mailto:gabriel.perlemuter@aphp.fr)



## 6. Etude sérologique du protéome appliqué à la recherche d'un biomarqueur immunologique caractéristique du cholangiocarcinome

Une étude récente de Mustafa et al, menée au CHB et publiée récemment dans le journal of translational medicine s'attache à définir des biomarqueurs du cholangiocarcinome à travers une étude sérologique du protéome, et au-delà, pose le problème sous-jacent de l'importance que devrait prendre l'analyse mathématique des données.

Le cholangiocarcinome représente jusqu'à 15% des cancers du foie, avec une distribution géographique prépondérante en Thaïlande et une incidence croissante en Europe. Difficile à diagnostiquer précocement par les techniques d'imagerie, ne bénéficiant pas de marqueurs biochimiques spécifiques et de mauvais pronostic, le cholangiocarcinome est le type même de la pathologie où la recherche approfondie de biomarqueurs se doit d'être entreprise.

L'essence même du système immunitaire est de réagir face à des signaux du danger que représentent les cellules néoplasiques. De plus, de faibles quantités de protéines immunogènes suffisent à entraîner la synthèse d'anticorps et leurs recherches reposent sur des techniques sensibles, standardisées et automatisables. C'est pourquoi la recherche d'autoanticorps comme biomarqueurs tumoraux peut s'avérer prometteuse en routine, avec déjà quelques succès. Dans l'étude de Mustafa et al., une analyse sérologique du protéome a été menée avec plusieurs sources de protéines tumorales natives, donc avec respect des modifications post traductionnelles, éventuellement différentes des protéines non-tumorales et qui peuvent entrer dans la constitution des épitopes.

La comparaison du profil des spots immunoréactifs avec les sérums de malades par rapport aux sérums de témoins sains a permis de repérer 862 spots. Quarante-cinq protéines antigéniques les plus fréquentes ont été analysées, c'est-à-dire i] celles marquées par plus de quatre sur les treize sérums testés sur les lignées tumorales ou le foie normal et ii] celles immunoréactives avec au moins deux sérums sur cinq, sur les parties tumorales et non-tumorales des cholangiocarcinomes. Les protéines avec comme fonction « activité catalytique » représentaient respectivement 93% et 64% des autoantigènes du foie sain et du tissu non-tumoral des cholangiocarcinomes, contre 43%, 33% et 33% des cibles dans les tissus tumoraux et les lignées tumorales. Les protéines « structurales » représentaient 7% des autoantigènes du foie normal comme des tissus non-tumoraux, contre 14%, 33% et 67% des antigènes des tissus tumoraux et des lignées tumorales. Les protéines avec des « propriétés de liaison » représentent 7% des autoantigènes des tissus non tumoraux contre 14% des tissus tumoraux. La sérotransferrine réagit avec l'ensemble des sérums si l'antigène est le tissu tumoral.

Notre travail n'a pas permis de dégager un anticorps spécifique comme biomarqueur du cholangiocarcinome, mais souligne plusieurs points.

Tout d'abord, l'hétérogénéité de la réponse immune selon le substrat utilisé. La nature cancéreuse étant marquée par une instabilité des gènes, de nombreuses modifications de protéines du soi sont fonctions de la tumeur utilisée. L'intérêt de l'étude réside dans l'utilisation de substrats variés, suggérant de définir le substrat le plus approprié donnant le plus fort pourcentage de réactivité pour un anticorps donné.

Ensuite, cette étude met en exergue la difficulté d'une définition simple d'un biomarqueur immunologique du cholangiocarcinome. La caractéristique d'un biomarqueur réside dans l'excellence de sa spécificité et de sa sensibilité. Dans cette étude, la plupart des anticorps trouvés avec une incidence importante sont aussi détectés dans des pathologies auto-immunes ou dans des pathologies hépatiques incluant des hépatocarcinomes. Néanmoins, des combinaisons multiples de ces autoanticorps recherchés sur le substrat le plus approprié, pourraient se révéler sensibles et spécifiques. Ceci suppose bien sur la construction d'un support bioinformatique adapté.



**Eric BALLOT**  
*Immunologiste*  
**INSERM UMRS-1193**  
[eric.ballot@aphp.fr](mailto:eric.ballot@aphp.fr)





Séminaires et Conférences  
du mercredi

« MICROSPECTROSCOPIE VIBRATIONNELLE  
&  
LIPIDOMIQUE IN SITU : PERSPECTIVES CLINIQUES »

Mercredi 17 Février 2016 : 14h00-18h00

Organisé par :  
François LE NAOUR

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

## 8. Publications des membres d'Hepatinov Janvier 2016 :

### Hépatites virales

#### *Hépatite C et co-infections VIH*

**Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study.** Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, Pang PS, Samuel D and Loustaud-Ratti V. *The Lancet. Infectious diseases*;Jan 20 2016. [Epub ahead of print]

**News and challenges in the treatment of hepatitis C in liver transplantation.** Coilly A, Roche B, Duclos-Vallee JC and Samuel D. *Liver international*;36 Suppl 1(34-42). Jan 2016.

### Cancers du foie - voies biliaires – pancréas

**A validated prognostic multigene expression assay for overall survival in resected colorectal cancer liver metastases.** Balachandran VP, Arora A, Gonen M, Ito H, Turcotte S, Shia J, Viale A, Snoeren N, Van Hooff S, Borel Rinkes IH, Adam R, Kingham TP, Allen PJ, Dematteo RP, Jarnagin WR and D'angelica MI. *Clinical cancer*;Jan 5 2016. [Epub ahead of print]

### Transplantation

**Do patient characteristics influence efficacy and renal outcomes in liver transplant patients receiving everolimus?** De Simone P, Saliba F, Dong G, Escrig C and Fischer L. *Clinical transplantation*; Dec 30 2015. [Epub ahead of print]

**Repeat liver retransplantation: Rationale and outcomes.** Memeo R, Laurenzi A, Pittau G, Sanchez-Cabus S, Vibert E, Adam R, Azoulay D, Sa Cunha A, Ichai P, Saliba F, Samuel D, Cherqui D and Castaing D. *Clinical transplantation*;Jan 18 2016. [Epub ahead of print]

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

### Chirurgie

**Nomogram for prediction of prognosis in patients with initially unresectable colorectal liver metastases.** Imai K, Allard MA, Castro Benitez C, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D, Castaing D, Bismuth H, Baba H and Adam R. *The British journal of surgery*;Jan 18 2016. [Epub ahead of print]

### Recherche translationnelle

**Autoantibody signatures defined by serological proteome analysis in sera from patients with cholangiocarcinoma.** Mustafa MZ, Nguyen VH, Le Naour F, De Martin E, Beleoken E, Guettier C, Johanet C, Samuel D, Duclos-Vallee JC and Ballot E. *Journal of translational medicine*;14(1):17. 2016.

**Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition).** Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, et al. *Autophagy*. 2;12(1):1-222, Jan 2016.

### Publications hors hépatopathies

#### *Hépatogastroentérologie*

**Activation of Kupffer Cells Is Associated with a Specific Dysbiosis Induced by Fructose or High Fat Diet in Mice.** Ferrere G, Leroux A, Wrzosek L, Puchois V, Gaudin F, Ciocan D, Renoud ML, Naveau S, Perlemuter G and Cassard AM. *PLoS one*;11(1):e0146177. 2016.

**Is the Reg3alpha (HIP/PAP) Protein Really an Obesogenic Factor?** Gonzalez P, Moniaux N, Brechot C and Faivre J. *Journal of cellular physiology*;231(1):1. Jan 2016.

**Re: Hepatocellular nodules resulting from congenital extrahepatic portosystemic shunts can differentiate into potentially malignant hepatocellular adenomas.** Guerin F and Franchi-Abella S. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*;22(12):E51. Dec 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.;18(1):41-8. Jan 2016.

#### *Infectiologie*

**Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials.** Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, De Lamballerie X, Guedj J, Taburet AM and Mentre F. Clinical pharmacokinetics; Jan 21 2016.

#### *Hematologie*

**Long-term follow up of subtotal splenectomy for hereditary spherocytosis: a single center study.** Pincez T, Guittou C, Gauthier F, De Lambert G, Picard V, Feneant-Thibault M, Turhan A, Mohandas N, Tchernia G and Garcon L. Blood; Jan 15 2016. [Epub ahead of print]

#### *Oncologie*

**Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT).** Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debievre D, Mosser J, Lena H, Ouafik L, Besse B, Rouquette I, Westeel V, Escande F, Monnet I, Lemoine A, Veillon R, Blons H, Audigier-Valette C, Bringuier PP, Lamy R, Beau-Faller M, Pujol JL, Sabourin JC, Penault-Llorca F, Denis MG, Lantuejoul S, Morin F, Tran Q, Missy P, Langlais A, Milleron B, Cadranell J, Soria JC and Zalcman G. Lancet ;Jan 14 2016. [Epub ahead of print]

**Management of Immune Checkpoint Blockade Dysimmune Toxicities: a collaborative position paper.** Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, Cauquil C, Chanson P, Collins M, Durrbach A, Ederhy S, Feuillet S, Francois H, Lazarovici J, Le Pavec J, De Martin E, Mateus C, Michot JM, Samuel D, Soria JC, Robert C, Eggermont A and Marabelle A. Annals of oncology ; Dec 28 2015. [Epub ahead of print]

**Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review.** Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, Berdelou A, Varga A, Bahleda R, Hollebecque A, Massard C, Fuerea A, Ribrag V, Gazzah A, Armand JP, Amellal N, Angevin E, Noel N, Boutros C, Mateus C, Robert C, Soria JC, Marabelle A and Lambotte O. European journal of cancer 54(139-148). Jan 5 2016. [Epub ahead of print]

**Three Rounds of External Quality Assessment in France to Evaluate the Performance of 28 Platforms for Multiparametric Molecular Testing in Metastatic Colorectal and Non-Small Cell Lung Cancer.** Dequeker EM, Keppens C, Egele C, Delen S, Lamy A, Lemoine A, Sabourin JC, Andrieu C, Ligtenberg M, Fetique D, Tops B, Descarpentries C, Blons H, Denoux Y, Aube C, Penault-Llorca F, Hofman P, Leroy K, Le Marechal C, Doucet L, Duranton-Tanneur V, Pedeutour F, Soubeyran I, Cote JF, Emile JF, Vignaud JM, Monhoven N, Haddad V, Laurent-Puig P, Van Krieken H, Nowak F, Lonchamp E, Bellocq JP and Rouleau E. The Journal of molecular diagnostics . Jan 2 2016. [Epub ahead of print]

#### *Immunologie*

**Development and validation of cell-based luciferase reporter gene assays for measuring neutralizing anti-drug antibodies against interferon beta.** Hermanrud C, Ryner M, Luft T, Jensen PE, Ingenhoven K, Rat D, Deisenhammer F, Sorensen PS, Pallardy M, Sikkema D, Bertotti E, Kramer D, Creeke P and Fogdell-Hahn A. Journal of immunological methods; Jan 11 2016. [Epub ahead of print]

**Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease.** Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, Zallot C, Peyrin-Biroulet L, Rahier JF, Bourdier De Beaugard M, Mortier L, Coutzac C, Soularue E, Lanoy E, Kapel N, Planchard D, Chaput N, Robert C and Carbonnel F. Journal of Crohn's & colitis;Jan 18 2016. [Epub ahead of print]

**Heterogeneous clinical spectrum of anti-SRP myositis and importance of the methods of detection of anti-SRP autoantibodies: a multicentric study.** Picard C, Vincent T, Lega JC, Hue S, Fortenfant F, Lakomy D, Humbel RL, Goetz J, Molinari N, Bardin N, Bertin D, Johanet C, Chretien P, Dubucquoi S, Streichenberger N, Desplat-Jego S, Bossuyt X, Sibilja J, Abreu I, Chevaller A and Fabien N. Immunologic research; Jan 7 2016. [Epub ahead of print]

*Pharmacologie*

**Advances in treatment strategies for ischemia reperfusion injury.** Pantazi E, Bejaoui M, Folch-Puy E, Adam R and Rosello-Catafau J. Expert opinion on pharmacotherapy;1-11. Jan 8 2016.[Epub ahead of print]

**Genetic dysfunction of serotonin 2A receptor hampers response to antidepressant drugs: A translational approach.** Qesseveur G, Petit AC, Nguyen HT, Dahan L, Colle R, Rotenberg S, Seif I, Robert P, David D, Guilloux JP, Gardier AM, Verstuyft C, Becquemont L, Corruble E and Guiard BP. Neuropharmacology;105(142-153). Jan 2016.

**TSC-22 Promotes Interleukin-2-Deprivation Induced Apoptosis in T-Lymphocytes.** Pepin A, Espinasse MA, Latre De Late P, Szely N, Pallardy M and Biola-Vidamment A. Journal of cellular biochemistry;Jan 11 2016. [Epub ahead of print]

**Interplay Between Intracellular Ca(2+) Oscillations and Ca(2+)-stimulated Mitochondrial Metabolism.** Wacquier B, Combettes L, Van Nhieu GT and Dupont G. Scientific reports;6(19316). 2016.

*Santé publique*

**Management of alcohol use disorders in ambulatory care: Which follow-up and for how long?.** Benyamina A and Reynaud M. L'Encephale;Jan 12 2016. [Epub ahead of print]

**Bien amicalement, l'équipe HEPATINOV**

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

**Secrétariat: Claire PILLEVESSE : 01.45.59.34.33 : [claire.pillevesse@aphp.fr](mailto:claire.pillevesse@aphp.fr)**