

l'hépatante

NEWS LETTER SUR LES HEPATITES & LES MALADIES DU FOIE



Spéciale 40ème anniversaire



crédit photo: Marc Riboud

“Notre rôle n'est pas d'être pour ou contre,
il est de porter la plume dans la plaie.”

Albert Londres

EDITO:

Pascal Mélin

AFEF 2016, UN BON CRU ...

Se tenant à Bordeaux, il ne pouvait en être autrement .

Oser réaliser un congrès d'hépatologie dans la capitale du

vin cela peut sembler provocateur, mais pour fêter les

40 ans de l'AFEF on ne pouvait rêver de meilleur choix .

Notre société savante en hépatologie a montré sa capacité

de passer d'un «club fermé » de médecins investis dans les

maladie du foie à un véritable regroupement de scientifiques

La CBP ou cirrhose biliaire primitive

La cirrhose biliaire primitive renommée cholangite biliaire primitive sous la pression des activistes Irlandais (cela reste la CBP) a eu son lot de communications intéressantes.

Trois communications ont retenu notre intérêt. La présentation de l'étude DESCRIPT visait à observer les CBP hors des centres de référence en interrogeant les gastroentérologues sur leur file active. 47 médecins ont inclus 236 patients. 1 malade sur 3 était pris en charge à un stade avancé et 20% des patients étaient déjà en cirrhose. Le traitement par AUDC est mal estimé dans son efficacité, car 32 % des malades sont des mauvais répondeurs (selon les critères de classification) alors que les médecins les estiment à 21%.

L'acide obéticholique (AOC) est un nouveau médicament

capables de partager leur recherches fondamentales, tester de nouvelles stratégies mais aussi conseiller et se faire écouter par les politiques.

40 ans pour l'AFEF et 20 ans pour SOS Hépatites, il y a là une coïncidence de chiffres qui montre que la prise de conscience, le besoin de partage et d'organisation est similaire entre les scientifiques et les malades. SOS hépatites fêtera pour sa part ses 20 ans à Paris lors de son forum annuel les 28 et 29 novembre prochains.

Les questions des malades tirent une partie de leurs réponses dans les questions des scientifiques. Nous nous sommes nourris de l'AFEF et voulons vous proposer via cette newsletter notre vision de cet événement et aussi les temps forts que nous voudrions partager. Nous essayerons tour à tour de rapporter les dernières données épidémiologiques, les nouveautés en termes de traitements de l'hépatite B ou C mais aussi du cancer, des hépatites auto-immunes ou des cirrhoses biliaires primitives.



A l'occasion du 40ème anniversaire de l'AFEF nous avons souhaité interviewer un de ses membres fondateurs, le Pr Dhumeaux qui fut le premier Secrétaire Général à sa création. Il a accepté de répondre à nos questions, de nous donner ses

très prometteur testé versus placebo : il a démontré son efficacité tant biologique que clinique avec une amélioration de la qualité de vie des malades. Ces résultats ont été confirmés par une surveillance à 18 mois. On sait aujourd'hui que les patients les plus graves doivent avoir recours à une transplantation hépatique, mais que devient la CBP? Dans une étude portant sur 36 patients greffés entre 1995 et 2016, ce sont 22% des patients qui ont présenté une récurrence, en moyenne à plus de 3 ans de la greffe. Tous les patients sont décédés des complications induites par les traitements anti rejet.

La greffe est donc une solution ultime mais des efforts doivent encore être faits pour faire un diagnostic précoce de la CBP et introduire des médicaments efficaces pour ralentir l'évolution de la maladie

Les à-côtés de l'AFEF... "Planterose"

Hélène et Agathe ont délaissé les communications de l'AFEF pour une escapade dans le vieux Bordeaux : le

impressions sur l'évolution de cette association constituée de chercheurs et de cliniciens spécialisés dans l'hépatologie. Pour visionner l'interview c'est [ICI](#)

Victor de Ledinghen : Secrétaire Général de l'AFEF sortant

Victor de Ledinghen achève donc cette année son mandat de Secrétaire Général de l'AFEF. Nous avons souhaité un "feedback" sur sa mission durant ces trois années. Il a gentiment accepté de répondre à nos quelques questions.

A voir [ici](#)

Christophe Bureau : Secrétaire Général nouvellement élu

Hépatologue au CHU de Purpan (Toulouse)

Christophe Bureau va remplacer Victor de Ledinghen au poste de Secrétaire Général.

pour un mandat d'une durée de trois ans.

SOS hépatites a souhaité lui poser quelques questions sur sa mission à venir.

Interview à voir [ICI](#)

Hépatite C

L'hépatite C a encore été le grand sujet de débat...l'étude Emerald est un observatoire qui s'est tenu de mars à décembre 2015 pour analyser le statut des malades virémiques vus en consultation hospitalière ou privée. 1269 patients ont été inclus confirmant que le génotype 4 était le plus fréquent en Ile de France alors que le génotype 3 l'était davantage dans le Sud Est. Seuls 9% des gens avait eu une biopsie, 42% des patients avaient une fibrose évaluée à F0/F1 et 18% avaient une cirrhose. On

mythique quartier St Michel, où nous avons rendez vous avec l'équipe du CEID –Planterose. Un lieu convivial à double vocation, une même équipe assure les services du Csapa le matin ainsi que du Carrud l'après midi du lundi au vendredi. Nous avons été accueilli par une équipe motivée et attentive, qui fait participer les usagers au maximum : rédaction d'un livret d'accueil, Boite à idées riche d'enseignement pour l'équipe, activités diverses (Sorties, Sophrologie, Ordinateur à disposition, etc) Fréquentée par des Bordelais, mais aussi par bon nombre d'Espagnol (C'est la saison des vendanges !!!) dont 30% de femmes. En plus de ce lieu, un bus itinérant œuvre jusqu'à 50 km de Bordeaux pour de la « RDR rurale » Evidemment , les Hépatites ne sont pas oubliées : Fibroscan, Formation Trod VHC pour toute l'équipe en ce moment , et accompagnement vers le soin . Découvrez les sur facebook : [Caarud Planterose](#)

retrouvait une altération de la qualité de vie avec une diminution significative de la productivité au travail pour les 43% de patients qui travaillent .

L'équipe de Paul Brousse rapporte son expérience en milieu carcéral où l'hépatite C concerne 4,8% des personnes incarcérées. 2/3 des patients ont pu être traités, car les nouveaux traitement par AAD sont une formidable opportunité de traitement en milieu carcéral. Une autre expérience innovante était proposée par l'équipe de Créteil qui proposait de déléguer ,après RCP, le suivi du patient à une infirmière. La comparaison du groupe suivi par un médecin et suivi par une infirmière était identique, seul le nombre de perdus de vue était moins important avec l'infirmière .

L'efficacité des traitements n'est plus à démontrer mais plusieurs études se sont attelées à démontrer sa sécurité sur les grandes cohortes nationales comme CUPILT qui suit 699 patients réinfectés par le VHC après greffe. Les traitements étaient efficaces à plus de 90% avec des traitement de 12 semaines par Sofosbuvir et inhibiteurs de la NS5A. La cohorte HEPATHER coordonnée par l'ANRS regroupe le suivi dans 32 centres de 21000 porteurs d'hépatite B ou C. 2156 ont été traités par AAD entre janvier 2013 et octobre 2014. L'efficacité était spectaculaire avec un bémol pour les patients cirrhotiques infectés par un génotype 3 mais surtout le nombre d'évènements indésirables était très faible comparé à l'utilisation de l'interféron et de la ribavirine. En plus, le suivi d'Hépather démontrait après guérison virologique la diminution rapide du nombre de décompensations hépatiques ou de cancer du foie(CHC). Des alertes en 2015 venant des Etats-Unis laissait supposer plus de récives du cancer du foie après utilisation d'AAD. Là encore, les données d'Hépather ont retrouvé 307 cas de CHC et aucune différence significative entre les personnes traitées par AAD ou non. On a donc tordu le cou à une rumeur. Autre travail de cohorte

Cette expérience bordelaise " l'usager au centre du dispositif" a été présentée lors de l'AFEF

L'hépatite B ...

nous sommes restés sur notre faim car cette année il y avait peu de communications sur l'hépatite B.

Malgré tout, la première communication orale du congrès s'est ouverte sur l'explication de l'importance de la protéine HBx du virus de l'hépatite B comme dérégulant la multiplication des cellules hépatiques.

La cohorte nationale CIRVIR (cirrhoses induites par des hépatites virales): entre 2006 et 2012, ce sont 1661 patients qui ont été inclus, 790 ont été analysés (635 VHC et 155 VHB). Il apparait que chez les patients atteints d'hépatite B, l'efficacité d'un traitement pour bloquer la multiplication virale est associée à une diminution significative des varices oesophagiennes lorsqu'elles existaient préalablement. La communication la plus importante est certainement celle concernant le Ténofovir Alafénamide (TAF) comparé au fumarate de Ténofovir Disiproxil déjà connu et commercialisé sous le nom de

auprès des hépato-gastroentérologues libéraux en 2014/2015/2016 avec les 3 cohortes AVDLIB1/AVDLIB2/AVDLIB3 qui ont respectivement permis d'obtenir les taux de guérison successifs de 91%/97%/97%. Le Dr Ouzan conclut que 1 à 2% des malades seront difficiles à guérir et qu'il faudra l'aide des virologues pour analyser les résistances.

Un autre voie de progrès est le maintien d'une efficacité thérapeutique avec des traitements de 12 semaines sans ribavirine. Seuls les patients cirrhotiques avec un génotype 3 ou les patients avec un premier échec tirent un bénéfice à l'utilisation de la ribavirine .

Une autre piste est la réduction des durées de traitement de 12 à 8 semaines; Les résultats de l'étude GARNET ont été présentés et seront débattus de nouveau lors du congrès Américain de l'AASLD dans 1 mois. Cette étude a porté sur 20 centres, 166 patients ont été pris en charge, tous infectés par un génotype 1B et sans cirrhose, traités par OBV/PTV /r+DSV en deux prises par jour (comprenez Exviera et Viekirax) le tout sans ribavirine. Les résultats sont spectaculaires, en 8 semaines ce sont 98% des patients qui sont indétectables et les autres à 3 mois. Au delà de cette étude, on confirme donc qu'il y a des groupes de patients qui peuvent tirer un bénéfice à la simplification des traitements .

L'avenir c'est l'arrivée d'une nouvelle combinaison associant le Glecaprévir et le Pibrentasvir en une seule prise par jour et actif sur tous les génotypes, ce qui pourrait guérir les malades au stade de cirrhose en 12 semaines et les malades les moins graves en 8 semaines! On attend avec impatience les résultats des études Magellan Surveyor et Endurance qui seront présentées à l'AASLD à Boston dans 1 mois .

Suivez nous et restez informés !

Viread. Le ténofovir était décrié pour ses effets secondaires sur le capital osseux et pour sa toxicité rénale potentielle. Le TAF est une pro-DROG du ténofovir qui améliore sa tolérance et ce, à efficacité égale, ce qui avait déjà été publié en 2015. Pour cette étude de phase 3, ce sont 873 patients sélectionnés dans 19 pays et tous porteurs de l'Ag HBe qui ont été traités soit par ténofovir soit par TAF. Les résultats démontrent que le TAF a la même efficacité que le tenofovir permettant de contrôler virologiquement 2 patients sur 3 et ce avec une tolérance nettement améliorée. Une deuxième étude portant sur 425 patients antigène HBe négatif a confirmé des résultats similaires avec un contrôle virologique obtenu plus de 9 fois sur 10.

Le TAF pourrait donc à courts termes être commercialisé et remplacer le ténofovir qui nous a rendu beaucoup de services mais dont la tolérance peut-être améliorée.

On signalera enfin une nouveauté intéressante pour la qualité de vie des malades greffés, porteurs d'une hépatite B ou B+D qui jusque là devaient recevoir régulièrement des perfusions d'anticorps HBS en hôpital de jour. Désormais, une forme administrable en auto injection

CANCER DU FOIE

Omniprésent pendant l'ensemble du congrès, le cancer du foie est décidément le souci de tous. Mieux le connaître, mieux le dépister, mieux le prendre en charge pour mieux en guérir.

De nombreuses communications visaient à expliquer les voies de la cancérisation. Celle sur L'IL27/WSX1 (CA67) par exemple semble montrer une piste intéressante pour permettre le développement de médicaments.

Une autre (communication orale 6) portait sur le rat rendu cirrhotique et cancéreux : la voie de l'AKT est un axe possible avec des traitement comme AKT ARQ 92. L'étude a testé cette molécule seule et a montré sa capacité à contrôler la maladie cancéreuse dans 1/3 des cas, on obtenait les mêmes résultats avec le Sorafenib, mais chose plus intéressante, la combinaison de ces deux molécules permettait d'obtenir un contrôle 2 fois sur 3. La voie est donc ouverte aux combinaisons thérapeutiques y compris dans le cancer.

L'équipe chirurgicale de Henri Mondor remet en cause les critères BCLC dite classification de Barcelone (communication orale 19). Cette classification devait définir les bons candidats à la résection chirurgicale des mauvais. Entre 2014 et 2016, 67 patients ont été analysés, 27 bon candidats à la chirurgie et 40 mauvais selon les critères BCLC. La mortalité et la survie dans les deux groupes étaient comparables ce qui amène cette remise en cause . Entre avril 2012 et janvier 2016, l'équipe chirurgicale du centre hépato-biliaire de Paul Brousse s'est intéressée au taux d'alfafoetoprotéine pré-opératoire et à sa valeur prédictive du devenir des patients. Ce sont 148 patients qui ont bénéficié d'une hépatectomie curative. La conclusion est la suivante : Un taux d'AFP préopératoire > 100ng/mL est un facteur de risque indépendant de récurrence après

par voie sous cutanée est disponible.

10 patients en ont bénéficié associé à un programme d'éducation thérapeutique. Le suivi à plus d'un an de ces patients confirme la totale acceptation , le contrôle biologique parfait et une amélioration franche de la qualité de vie .

Encore une étude qui démontre l'intérêt de l'éducation thérapeutique pour permettre ce type de soins.

Les hépatites auto-immunes ont été représentées par une communication orale particulièrement intéressante. Les hépatites auto-immunes (HAI) sont le plus souvent diagnostiquées au stade de chronicité mais elles peuvent parfois se présenter sous forme aiguë sévère (HAI-AS) et la prise en charge reste difficile. Cette étude a regroupé 30 centres Français qui ont inclus 56 patients de 2010 à 2015. Tous ont été classés en HAI-AS selon les critères en vigueur. 86% des patients ont été traités par corticoïdes, 41% (23 malades) ont du être transplantés et un seul est décédé après

hépatectomie pour cancer du foie . Chez les patients avec une AFP > 100 ng/ml, une marge de résection chirurgicale > 1 cm est indispensable pour diminuer le risque de récurrence.

L'équipe de la Pitié Salpêtrière a quand à elle, analysé la part de la NASH (stéato-hépatite) dans les cancers du foie. (communication affichée 70). Entre 1995 et 2015, ce sont 323 patients qui ont été recrutés avec un CHC. De 1995 à 2000, la Nash était responsable de 2,6% des cancers du foie, puis entre 2010 et 2015 on l'évaluait à 19,5%. Cette étude confirme l'évolution de la NASH comme l'épidémie en cours et qui génère déjà des cancers du foie. Pour revenir à la vraie vie, une enquête en ligne réalisée par le CHV montre que les patients porteurs de cirrhose connaissent mal le protocole de suivi régulier qui consiste en une échographie tous les 6 mois pour dépister le CHC .

Il y a encore un réel besoin d'informations et de communications spécifiques pour les patients atteints de cirrhose .

TOXICOMANIE

Pas de langue de bois pour la toxicomanie liée à l'hépatite C et on en est plutôt satisfait. On a entendu des communications sur l'épidémiologie, le dépistage, l'accès aux soins, les résultats spécifiques des traitements mais aussi les recontaminations.

Dans la CA 04 (communication affichée 04), on nous rappelle que la majeure partie des contaminations a eu lieu entre 1970 et 1995 et se répartissait ainsi: 1/3 de contaminations transfusionnelles, 1/3 de contaminations par toxicomanie et 1/3 de contaminations non retrouvées, les contaminations aujourd'hui sont essentiellement liées à l'usage de drogue et pour

transplantation. Pour les 33 patients qui n'ont pas été transplantés (59%) étaient décédés à 1 mois .

Les HAI-AS restent gravissimes et seule une transplantation hépatique en urgence semble pouvoir sauver les patients.

La deuxième communication visait les traitements de deuxième ligne des HAI . Selon les recommandations européennes (EASL 2015) les HAI sont traitées par une corticothérapie de 0,5 à 1 mg/kg/jour, puis, quand les transaminases sont normalisées, par l'introduction d'azathioprine (Imurel) en traitement d'entretien. 10% des patients présentent une intolérance à ce traitement et 9% présentent un échec. Plusieurs traitements de deuxième ligne ont été tentés dans la littérature: le mycophénolate (93% d'efficacité), le tacrolimus (de 73 à 93%) le 6 mercaptopurine (75%) ou la cyclosporine. Ce sont souvent des traitements anti-rejet utilisés en transplantation. Cette étude a testé la 6 thioguanine pour 17 patients qui ne pouvaient être traités par azathioprine. Le suivi était de 17 mois. 16

bon nombre de patients nouvellement pris en charge on ne retrouve pas le mode de contamination.

Le dépistage va se faire de mieux en mieux grâce aux TROD, c'est ce que nous a rappelé la communication orale 15 en rappelant qu'il fallait dépister simultanément VIH/VHB/VHC et aller au plus près des malades via des équipes mobiles de dépistage et de prise en charge. Une autre expérience de dépistage a eu lieu dans les restos du cœur par prélèvement veineux. Le taux de positivité pour le VHB /VHC/VIH est respectivement de 2,1%/1,9%/0,3% ce qui montre que dans la population fréquentant les restos du cœur, le nombre de personnes contaminées par le VHC ou le VHB est plus important en partie parce qu'on retrouve plus de personnes avec un passé d'addict. Pour l'accès aux soins, il faut regarder du côté de la CA11 et de l'équipe strasbourgeoise: 423 usagers de drogue(UD) issus de 8 CSAPA se sont vu proposer la réalisation d'un fibroscan et d'un dépistage VHC/VHB/VIH; La proportion d'usagers dépistés /diagnostiqués/traités était respectivement de 82%/80%/21%. 75 UD ont été diagnostiqués porteurs du VHC et un traitement a été instauré chez 16 d'entre eux. Les variables associées à l'accès aux soins sont des ressources financières, un logement durable, une couverture sociale, une vaccination contre l'hépatite B, une fibrose significative et la vie en couple. Les facteurs sociaux sont donc un frein majeur aux soins des malades porteurs d'hépatite C et l'avis d'un hépatologue n'est sollicité que pour 2/3 des malades infectés en CSAPA (CA13). L'accès au traitement analyse spécifiquement les populations d' UD (usager de drogues) c'est le cas de l'étude C-EDGE CO-STAR coordonnée par l'Australien Dore et dont les résultats ont été présentés par JP Bronowicki. 301 patients sous traitement de substitution (81% méthadone et

patients ont normalisé leurs transaminases à 1 mois et chez 11 patients on a pu obtenir un sevrage en corticoïdes.

Une étude qui demande à être confirmée.

Régions:

Informez et échangez sur les hépatites pendant la rentrée des associations :

SOS hépatites Alsace Lorraine a participé à la fête des associations à Mulhouse le samedi 17 septembre et à la rentrée des associations à Strasbourg les samedi 24 et dimanche 25 septembre 2016. Plus d'informations sur les 2 manifestations [ICI](#)

SOS hépatites Bourgogne a tenu son stand au Grand Dej' des associations à Dijon dans le parc du lac Kir le dimanche 25 septembre. Plus d'informations [ICI](#)

En Occitanie, SOS hépatites et les autres associations ont fait les allées de Béziers le samedi 10 septembre et

19% buprénorphine) ont été traité par l'association elbasvir/ grazoprévir, ce qui a permis d'obtenir plus de 95 % de guérison (soit des résultats identiques à des non-UD) mais l'intérêt de ce travail était de surveiller les réinfections.

7 patients se sont réinfectés dont 2 qui ont ensuite présenté une guérison spontanée, ce qui sur la période de surveillance de 6 mois donne un taux de recontamination de 3,4%/patients/années. Ces résultats sont comparables à une cohorte monocentrique de 116 toxicomanes traités et guéris suivis pendant 15 ans (CA14) avec seulement 2,6% de recontamination à condition de bénéficier de programme d'éducation à la non-recontamination.

Il semble qu'aujourd'hui il n'y a plus aucun obstacle au traitement le plus large possible des UD

L'alcool

L'alcool reste le fond de commerce de l'hépatologue et au cours de ce congrès. Du côté fondamental, sur un modèle animalier on a pu isoler des souris sensibles à l'alcool et d'autres résistantes (absence de maladie alcoolique du foie) malgré l'intoxication. Il a été montré que cela était lié à la flore intestinale et que la modification du microbiote intestinal permettait aux souris d'acquérir un statut de résistance aux maladies alcooliques du foie. Les fondamentalistes ont découvert pourquoi la consommation d'alcool augmentait la charge virale. En effet, le foie produit des lipo-viro-particules, véritables virus entourés de graisse. Et c'est cette

l'Antigone des associations à Montpellier le dimanche 11 septembre. Nous remercions le public, les organisateurs et nos militants !

L'accès au traitement contre l'hépatite C et la disponibilité du vaccin monovalent contre l'hépatite B sont les deux sujets principaux d'échange avec le public.

Mobilisation pour le dépistage des hépatites B et C en **Isère** :

Du 11 au 14 octobre 2016, le Réseau Prométhée Hépatites organise, avec ses partenaires institutionnels et associatifs (dont SOS hépatites Rhône-Alpes), des actions d'information, de prévention et de dépistage rapide des hépatites. La journée phare avec les laboratoires est le jeudi 13 octobre 2016 : dépistage des hépatites gratuit, sans ordonnance et sans rendez-vous dans 65 laboratoires. Liste des laboratoires participants [ICI](#), Présentation des Journées Hépatites [ICI](#), Plus d'informations [ICI](#).

En **Guadeloupe**: Informer et échanger sur les hépatites à la prison de

production de lipo-particules qui est augmenté en cas de consommation d'alcool .

Mais au cours de ce congrès, c'est le lien alcool et hépatite c qui a retenu l'intérêt de plusieurs équipes .

Pour les Strasbourgeois (CA12), 934 usagers de 8 CSAPA ont été analysés en fonction de leur dépendance à l'alcool uniquement (511 patients), à l'usage de drogues uniquement (142 patients) et mixte (281 patients). Le taux de dépistage était respectivement de 62%/85%/81%, avec un taux de séropositivité au VHC, de 4,4%/30%/42,3%. Il semblerait que l'alcool augmente les conduites à risques et donc les contaminations et serait responsable de fibrose sévère 2,6 fois plus fréquente. Par contre, l'alcool n'avait aucune incidence sur la vaccination B .

L'équipe de Nice a quant à elle cherché à savoir si l'on pouvait prendre en charge l'hépatite C par les nouveaux traitements chez des malades alcooliques. Il faut se souvenir qu'avec l'interféron, la consommation régulière de quantité importante d'alcool était associée à une inefficacité virologique. Ce sont 28 patients qui ont été inclus (dont 26 alcoolodépendants), 17 étaient cirrhotiques et 11 pré-cirrhotiques, ils consommaient depuis 25 ans en moyenne et plus de 100 grammes d'alcool/ jour. Ils ont tous bénéficié d'un sevrage court puis de l'introduction d'un traitement par AAD. Tous les patients ont terminé leur traitement sans interruption, ils sont tous négatifs à 4 semaines de surveillance, 23 patients sont déjà à S12 et sont toujours négatifs. 12 patients étaient toujours abstinents de toute consommation d'alcool. Il semble donc que l'alcool ne soit plus un frein à la mise sous traitement à condition d'un suivi multidisciplinaire et que cela peut être un levier addictologique .

Baie-Mahault :

Le jeudi 13 octobre 2016

SOS hépatites

Guadeloupe participe à la

journée d'information VIH,

VHB, VHC, IST à la prison

de Baie-Mahault. Plus

d'informations [ICI](#)

Pour retrouver toutes les communications orales, c'est [ICI](#)

Pour les communications affichées, [ICI](#)

Diaporama de ces trois jours à Bordeaux à l'AFEF, avec entre autres l'hommage rendu à Thierry Poynard,

[ICI](#)



Copyright © 2016, SOS Hépatites, All rights reserved.

*Newsletter réalisée par Pascal Mélin, Juliette Pont, assistés de Michelle Sizorn, Frédéric Chaffraix, Hélène Delaquaize, Carmen Hadey, Selly Sickout et Agathe Valetton.
sous la direction de Yann Mazens*

contact mail:
communication@soshepatites.org

[se désabonner](#)