

# Bulletin Recherche Filière FILFOIE



FILIÈRE DE SANTÉ MALADIES RARES  
DU FOIE DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT

N°10

Juillet  
2024

# ÉDITO

Nous vous présentons avec plaisir le dixième Bulletin Recherche de la filière FILFOIE, dédié à la recherche fondamentale, translationnelle et préclinique. En ouverture, vous trouverez l'interview du Dr Marion Bouchecareilh, qui développe des projets de recherche sur les atteintes hépatiques associées au déficit en Alpha 1-Antitrypsine. Pour la rubrique dédiée aux laboratoires de recherche français affiliés à la filière, on vous présente l'équipe DORI-t au sein du CR2TI du CHU Hôtel-Dieu de Nantes, menant des projets sur les réponses immunitaires dans les transplantations et dans les maladies auto-immunes. Vous trouverez ensuite les projets de recherche fondamentale, translationnelle et préclinique en lien avec les maladies rares du foie de notre filière. Comme d'habitude, un espace est dédié aux appels à projets susceptibles de vous intéresser et aux publications scientifiques récentes des membres de la filière sur les maladies rares du foie. Dans une perspective d'amélioration continue de notre Bulletin Recherche, nous vous invitons à participer à notre enquête de satisfaction !

Nous vous souhaitons une très bonne lecture !

## Interview du Dr Marion BOUCHECAREILH

INSERM U1312 Bordeaux Research in Translational Oncology (BaRITon)

### Pouvez-vous nous décrire votre parcours et comment celui-ci vous a amenée à travailler sur les maladies rares du foie ?

Après l'obtention de ma thèse, j'ai souhaité poursuivre ma formation par un stage post-doctoral avec un projet qui pouvait aboutir à des applications directes dans la pratique clinique et par conséquent aider le patient. Ainsi, pour mon stage post-doctoral, je me suis naturellement tournée vers un projet plus translationnel que j'ai développé dans le laboratoire de WE. Balch au Scripps Research Institute (La Jolla, Californie, États-Unis) et qui a porté sur le déficit en Alpha 1-Antitrypsine (AAT). Ce projet conciliait à la fois mon envie d'explorer et de comprendre les bases fondamentales du déficit, mais également d'ouvrir de nouvelles voies de traitements avec des applications directes en clinique. Forte de cette expérience, j'ai décidé, lors de mon retour en France et de l'obtention de mon poste de Chargée de Recherche au CNRS, de me spécialiser sur les atteintes hépatiques associées à ce déficit et de développer ainsi mon groupe de recherche sur cette thématique.

### Qu'est-ce que c'est le déficit en Alpha 1-Antitrypsine (AAT) ?

Le déficit en AAT est une maladie génétique

rare, induite par des mutations du gène *SERPINA1* codant pour la protéine AAT. Cette protéine, produite et sécrétée principalement par le foie, est l'anti-protéase la plus abondante dans le sang. Elle inhibe en particulier les sérines protéases (élastase, cathepsine G...) sécrétées par les neutrophiles, au niveau des alvéoles pulmonaires. L'AAT prévient ainsi



Le Dr Marion BOUCHECAREILH  
INSERM U1312 Bordeaux  
Research in Translational  
Oncology (BaRITon)

la dégradation de la matrice extracellulaire des alvéoles par ces sérines protéases et garantit donc l'intégrité des poumons. Lors d'un déficit en AAT sévère, les patients déficitaires ont une concentration plasmatique en AAT inférieure à 1,1g/L, causée par la rétention des formes mutantes d'AAT dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes. Cette réduction d'AAT circulante induit alors un déséquilibre de la balance

protéase/anti-protéase avec des conséquences sur la fonction respiratoire des adultes déficitaires principalement. En effet, ces derniers sont à risque de développer une broncho-pneumopathie chronique obstructive (emphysème principalement).

En plus de leur rétention, certains mutants ont également la capacité de former des agrégats. L'accumulation de ces structures dans les hépatocytes induit, pour certains patients, l'activation de diverses voies de signalisation, conduisant à la mort des hépatocytes et donc à l'apparition des hépato-

pathies associées au déficit en AAT (cholestase, cirrhose, cancer). Ces hépatopathies se manifestent à la fois chez l'enfant et l'adulte déficitaire.

Parmi tous les mutants d'AAT identifiés, le plus commun et le plus sévère, est le variant Z, représentant à lui seul 95 % des cas cliniques. Les patients, enfants et adultes, porteurs de l'allèle Z à l'état homozygote (ZZ), sont donc les plus à risque de développer des atteintes pulmonaires et hépatiques.

En résumé, le déficit en AAT se traduit par une diminution de la concentration plasmatique en AAT et occasionne des dommages pulmonaires et hépatiques chez l'enfant et l'adulte porteurs de l'allèle Z en particulier.

## Quels sont les principaux axes de recherche au sein de votre équipe ?

Mes recherches se concentrent sur la compréhension des atteintes hépatiques associées au déficit en AAT. Plus précisément, je m'intéresse à la protéotoxicité hépatique associée à un certain mutant de l'AAT, appelé variant Z, en étudiant les voies de dégradation liées à ce mutant (protéasome et autophagie) et leurs rôles dans l'apparition des hépatopathies associées au déficit. D'autre part, il a été mis en évidence que les patients déficitaires avaient un risque 20 à 50 fois plus élevé, comparé à la population générale, de développer un cancer du foie. Ainsi, je développe avec S. Amintas (MCU-PH) un nouveau projet visant à comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans la carcinogenèse hépatique liée au déficit. Ce projet translationnel mais aussi interdisciplinaire ne serait possible sans le précieux soutien de plusieurs cliniciens bordelais, lyonnais et parisiens principalement.

## Aujourd'hui, avec la découverte des nouvelles technologies de manipulation des acides nucléiques, nous sommes dans une époque de gros changements au niveau de la recherche préclinique et du développement des traitements. Comment cela impacte les traitements du déficit en AAT ?

Jusqu'à présent, il est impossible de déterminer précisément quels sont les patients déficitaires à risque ou non de développer des dommages au foie. En effet, seulement 10 % des patients déficitaires ZZ, enfants et adultes, sont à risque de développer une cirrhose et 2 % des adultes, un cancer. D'autre part, il n'existe aucun traitement à part la transplantation du foie, pour traiter ou bien même prévenir ces dommages. Le développement de technologies d'édition/de manipulation des acides nucléiques dont certaines sont déjà en cours d'essais cliniques, ouvre donc, pour les patients déficitaires, une opportunité unique de traitement et une alternative à la transplantation.

## Pouvez-vous nous expliquer qu'est-ce qu'un siRNA et son mécanisme d'action ?

## Y a-t-il des études cliniques en cours pour tester ce traitement dans le cas du déficit en AAT ?

Un siRNA ou ARN interférant est un petit ARN composé d'environ une 20aine de nucléotides, pouvant se lier spécifiquement et de façon complémentaire à un ARN messager cible induisant alors sa dégradation et donc l'inhibition de l'expression du gène ciblé. Comme mentionné, les siRNA ne se

fixent que sur les ARN messagers produits suite à la transcription des gènes. Ces siRNA n'ont donc pas la capacité d'accéder au noyau et à l'ADN, il n'y a ainsi aucune modification du génome suite au traitement par siRNA. Concernant les études cliniques, à l'issue d'une l'étude de phase 2 concluante, une étude de phase 3 a été initiée par le groupe pharmaceutique TAKEDA et est actuellement en cours. Elle concerne à l'heure actuelle seulement les adultes déficitaires car une des questions relatives à ce traitement porte sur quelles seront les conséquences au niveau pulmonaire. En effet, le traitement par siRNA vise à éteindre l'expression de la protéine AAT et prévenir ainsi la progression des dommages hépatiques. Mais ces patients auront alors une concentration sanguine en AAT nulle, ce qui les prédisposera à de potentiels dommages pulmonaires. Toutefois, les patients déficitaires développent un emphyseme autour de 40/50 ans, ainsi, chez ces patients, le temps d'apparition des atteintes pulmonaires est assez long. Les patients déficitaires adultes ne devraient donc pas avoir de conséquences pulmonaires suite à ce traitement. Par contre, ceci reste une interrogation pour les enfants déficitaires. Il est donc important pour les enfants, d'adapter ce traitement innovant dans le déficit, en tenant compte de cette problématique. La phase 3 d'essai clinique en cours devrait, entre autres, apporter de nouvelles informations concernant l'impact de ce traitement sur les fonctions respiratoires de ces patients.

Une autre technologie basée sur l'ARN apporte elle aussi de grands espoirs dans la prévention des dommages hépatiques associés au déficit. À l'image de la technologie CRISPR/Cas9 outil d'édition génomique, cette

technique permet quant à elle l'édition de l'ARN messenger grâce à l'utilisation de l'enzyme ADAR. Plusieurs groupes pharmaceutiques (ADARx Pharmaceuticals, Korro Bio et Wave Life) s'intéressent à cette technique dans le cadre du déficit et ont déjà initiés, pour certains, des essais cliniques (phase 1 par Wave Life).

### **À votre avis, est-ce que les traitements issus de cette technologie pourront être appliqués à d'autres maladies rares du foie ?**

Oui, ce traitement peut être appliqué à d'autres maladies rares du foie. D'une part, cette technologie a été développée pour cibler spécifiquement les hépatocytes. Les siRNA sont en effet couplés à la N-acétylgalactosamine (GalNAc), qui se lie au récepteur Asialoglycoprotein qui est fortement exprimé à la surface des hépatocytes. Ceci entraîne alors une endocytose rapide et ciblée du siRNA dans les hépatocytes, limitant ainsi les effets « off-target ». D'autre part, de nombreuses maladies du foie sont causées par la rétention de protéines mutantes dans les hépatocytes. Or, diverses études ont pu démontrer que cette rétention était en partie causée par l'environnement protéique ou interactome de ces mutants. Ainsi, la modulation de cet environnement, par des traitements par siRNA par exemple, pourrait avoir des effets bénéfiques pour de nombreuses maladies rares du foie.

# FILFOIE à la paillasse : les laboratoires de notre filière

Cette rubrique est dédiée aux laboratoires de recherche qui font partie de notre filière. Dans chaque Bulletin Recherche fondamentale, translationnelle et préclinique, vous trouverez un article qui présente un de nos laboratoires.

À cette occasion, nous avons le plaisir de vous présenter l'équipe de recherche DORI-t au sein du CR2TI - CHU Hôtel-Dieu de Nantes.

L'équipe de recherche « Deciphering organ immune regulation in inflammation and transplantation », DORI-t (*Déchiffrer la régulation immunitaire des organes dans l'inflammation et la transplantation*), coordonnée par le Dr Sophie Brouard et le Pr Magali Giral, s'intéresse à l'analyse des réponses immunitaires dans les transplantations et dans les maladies auto-immunes. Elle fait partie du Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie Translationnelle (CR2TI), une unité mixte de recherche (UMR 1064) affiliée à l'INSERM et à l'Université de Nantes, située au sein du CHU Hôtel-Dieu de Nantes.

L'équipe DORI-t est composée de nombreux chercheurs et cliniciens menant des projets au croisement entre recherche fondamentale, translationnelle et clinique, sur la contribution des composantes cellulaire et humorale de l'immunité adaptative dans l'acquisition de la tolérance immunitaire et sur la réponse aux pathogènes, conduisant au rejet d'allogreffe et au développement de maladies auto-immunes. Ces projets sont développés grâce à l'expertise scientifique de renommée internationale des membres de l'équipe (lym-

phocytes B, lymphocytes T CD4 et CD8, cellules endothéliales) et aux importantes ressources du CHU de Nantes, telles que la biocollection DIVAT d'échantillons humains d'allogreffes, et aussi la biocollection BioMAI-FOIE. Cette dernière, réalisée grâce au réseau HEPATIMGO (HEPATopathies auto-IMmunes du Grand Ouest, fédérant l'ensemble des services d'hépto-gastro-entérologie des CHU du Grand Ouest), réunit des échantillons de patients atteints d'Hépatite Auto-Immune, Cholangite Biliaire Primitive et Cholangite Sclérosante Primitive.

Un des axes de recherche du DORI-t, mené par les Drs Sophie Conchon et Amédée Renand, en étroite collaboration avec le Dr Jérôme Gournay, responsable du CRMR Constitutif MIVB-H du CHU de Nantes et coordonnateur du réseau HEPATIMGO, est focalisé sur l'étude des populations de cellules immunitaires jouant un rôle dans l'apparition des maladies auto-immunes du foie. En particulier, leurs travaux démontrent et permettent de mieux comprendre le rôle des lymphocytes T CD4 auto-réactifs dans la physiopathologie de l'Hépatite Auto-

Immune, à partir des échantillons de la bio-collection BioMAIFOIE.

Dans le cadre de ces recherches, un modèle murin a aussi pu être développé reproduisant la mise en place d'une réponse auto-immune, ou auto-réactive, dans le foie et ressemblant à ce qui est observé chez l'homme. L'équipe a montré que dans ce modèle, l'induction d'auto-réactivité dans le foie conduit à l'accumulation dans cet organe de lymphocytes T CD4 antigène-spécifiques et à la destruction des cellules hépatiques. Une analyse approfondie du profil transcriptomique de ces lymphocytes T CD4 murins a mis en évidence leur ressemblance avec les lymphocytes T CD4 spécifiques observés chez les patients atteints d'Hépatite Auto-Immune. Même si les réponses immunitaires dans le foie chez la souris et chez l'homme diffèrent quant au développement d'une réponse auto-immune sur le long terme, cela démontre la pertinence de ce nouveau modèle de souris pour l'étude de l'auto-immunité dans le foie. Ce projet a été le sujet de thèse du Dr Anaïs Cardon, ancienne doctorante du laboratoire DORI-t, encadrée par les Drs Conchon et Renand, qui a également été parmi les lauréats du Prix Communications Jeunes Chercheurs à la Journée Recherche FILFOIE 2021 et du Prix de thèse FILFOIE 2023. Ce projet est poursuivi par Thomas Guinebretière dans le cadre de sa thèse.

Les travaux de l'équipe visent en outre à identifier les voies de régulation qui pourront permettre de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de l'Hépatite Auto-Immune, en ouvrant à la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques, spécifiques de la maladie et à l'identification de biomarqueurs de suivi spécifiques dans une perspective de médecine personnalisée.

***Pour plus d'informations sur l'équipe :***

Team 4 : Deciphering organ immune regulation in inflammation and transplantation (DORI-t) - Center for Research in Transplantation and Translational Immunology (univ-nantes.fr)  
<https://cr2ti.univ-nantes.fr/research/team-4>

# Projets de recherche en cours dans le domaine des maladies rares du foie

*Vous trouverez ci-dessous certains des projets de recherche en cours sur les maladies rares du foie développés au sein des laboratoires de la filière FILFOIE (liste non exhaustive).*

## Nouveaux projets recensés

### Définir le rôle de la nécroptose dans la Cholangite Sclérosante Primitive

La Cholangite Sclérosante Primitive (CSP) est une maladie cholestatique chronique caractérisée par des lésions fibro-inflammatoires des voies biliaires. La progression des lésions biliaires et le développement d'une cirrhose biliaire secondaire sont souvent inévitables et la transplantation hépatique reste la seule option thérapeutique efficace et démontrée. Bien que la physiopathologie de la CSP reste encore mal connue, l'inflammation et le développement de la fibrose sont des éléments essentiels dans l'initiation et la progression de la maladie. L'étude des mécanismes de mort cellulaire, à l'origine de nombreux processus inflammatoires et de la fibrose, paraît donc déterminante pour élargir nos connaissances sur la pathogénèse de la CSP et donc pour développer de nouveaux traitements. La nécroptose est une forme de mort cellulaire programmée récemment identifiée, partageant des mécanismes de contrôle communs avec l'apoptose, mais dont l'exécution est similaire à la nécrose. L'objectif de ce projet est de déterminer l'implication de la nécroptose dans la CSP en combinant l'étude de souris knock-out, d'analyses *in vitro* et d'investigations cliniques.

Grâce à une meilleure connaissance du rôle de la nécroptose dans la CSP, nous espérons apporter de nouvelles cibles thérapeutiques pour développer de nouveaux traitements pour les patients atteints de CSP.

→ **Responsable du projet : Dr Jérémie Gautheron.**

→ **Centre/Laboratoire en charge du projet : Centre de Recherche Saint-Antoine UMR\_S938, Équipe « Maladies fibro-inflammatoires d'origine métabolique et biliaire du foie », Paris.**

---

### Mécanismes cellulaires de la fibrose hépatique

La sévérité des maladies du foie, quelle qu'en soit la cause, est liée au développement de la fibrose hépatique, dont la cirrhose demeure le stade le plus avancé. Au sein de notre équipe, nous étudions les mécanismes et les cibles thérapeutiques de la fibrose à l'aide de modèles murins transgéniques, de banques de tissus humains ainsi que de modèles de cellules primaires murines ou humaines. Nous visons à identifier les différentes populations de myofibroblastes hépatiques responsables de la fibrose par des approches de scRNAseq (séquençage d'ARN sur cellules uniques). Nous étudions leur rôle - en particulier celui d'une population de fibroblastes portaux que nous avons découverte, ayant les caractéristiques de cellules souches mésenchymateuses - dans les différents aspects de la réparation tissulaire du foie, incluant fibrose,

régénération et angiogenèse. Parmi les complications de la cirrhose, nous nous focalisons sur les désordres métaboliques et vasculaires responsables de l'hypertension portale et de l'encéphalopathie hépatique.

→ **Responsables du projet : Dr Sara Lemoine, Pr Chantal Housset.**

→ **Centre/Laboratoire en charge du projet : Centre de Recherche Saint-Antoine UMR\_S938, Équipe « Maladies fibro-inflammatoires d'origine métabolique et biliaire du foie », Paris.**

---

### **Rôle protecteur de la vésicule biliaire dans la Cholangite Sclérosante Primitive**

Chez les patients affectés par une Cholangite Sclérosante Primitive (CSP), la vésicule biliaire apparaît souvent de grande taille par rapport aux individus sains. Au vu des résultats clinico-biologiques et d'imagerie observés au sein du CRMR Coordonnateur MIVB-H de l'hôpital Saint Antoine à Paris, nous avons émis l'hypothèse d'un rôle protecteur de la vésicule biliaire au cours de la CSP. En effet, chez les patients affectés par une CSP, nous avons montré que la grande taille de la vésicule biliaire était associée à de meilleurs critères pronostiques par rapport aux patients avec une vésicule biliaire de taille normale (PAL significativement inférieure et diminution du ratio tauro-/glycoconjugate dans le profil des acides biliaries) ou par rapport aux patients ayant été cholécystectomisés (ASAT plus élevées et lésions biliaries plus sévères chez ces derniers). Pour démontrer notre hypothèse, nous avons effectué des cholécystectomies chez le modèle animal de CSP (souris *abcb4<sup>-/-</sup>*), qui développe naturellement des lésions biliaries mimant les lésions observées dans la maladie. Au vu des résultats histologiques et biologiques, une cholangite nettement plus sévère a pu être observée chez les souris cholécystectomisées par rapport aux animaux contrôles, avec une augmentation des acides biliaries dans le foie et dans le plasma, engendrant plus de toxicité sur les cellules du foie. Puisque la vésicule biliaire régule le métabolisme des acides biliaries, nos résultats suggèrent que son action protectrice dans la CSP passerait par sa régulation du métabolisme des acides biliaries (Cazzagon N. *et al.*, JHEP Rep. 2022).

→ **Responsables du projet : Dr Sara Lemoine, Pr Chantal Housset.**

→ **Centre/Laboratoire en charge du projet : Centre de Recherche Saint-Antoine UMR\_S938, Équipe « Maladies fibro-inflammatoires d'origine métabolique et biliaire du foie », Paris.**

---

### **Le plasma froid pour le traitement locorégional du cholangiocarcinome**

Certaines maladies du foie, dont la Cholangite Sclérosante Primitive (CSP), comportent un risque d'évolution en cholangiocarcinome, un cancer de mauvais pronostic. Un projet interdisciplinaire visant à développer un traitement innovant à base de plasma froid contre le cholangiocarcinome a été initié au sein de notre équipe. Ce projet est porté par des médecins-chercheurs de notre groupe, le Dr Laura Fouassier et le Pr Marine Camus, en collaboration avec le Dr Thierry Dufour, spécialiste de la physique des plasmas appliquée aux sciences de la vie à Sorbonne Université.

# Projets de recherche en cours dans le domaine des maladies rares du foie

Les effets anti tumoraux du plasma froid sur le cholangiocarcinome ont été montrés *in vivo* chez le modèle murin, comme agissant de façon directe sur les cellules tumorales, mais aussi en influençant le microenvironnement tumoral. En collaboration avec Inserm Transfert, nous avons déposé un brevet pour délivrer le traitement par plasma froid directement dans les voies biliaires dans un modèle animal vivant. Des tests de faisabilité de cette technologie innovante sont actuellement en cours chez le cochon.

→ **Responsables du projet** : Dr Laura Fouassier, Pr Marine Camus.

→ **Centre/Laboratoire en charge du projet** : Centre de Recherche Saint-Antoine UMR\_S938, Équipe « Maladies fibro-inflammatoires d'origine métabolique et biliaire du foie », Paris.

---

## Usage compassionnel du Maralixibat en France : une analyse sur 4 ans de traitement

Le syndrome d'Alagille (AGS) est une maladie génétique rare caractérisée par une cholestase intrahépatique. Cette pathologie peut se manifester dès la période néonatale ou durant la petite enfance sous forme d'un ictère cholestatique, ou plus tardivement dans la vie par une maladie hépatique chronique. Les principales complications associées à l'AGS sont un prurit souvent sévère ou réfractaire aux traitements conventionnels, ainsi que l'évolution vers une fibrose hépatique ou une cirrhose.

Le Maralixibat est un inhibiteur du transporteur apical des acides biliaires dépendant du sodium (ASBT), empêchant ainsi la recirculation entérohépatique des acides biliaires. Cette action permet de réduire la charge en acides biliaires dans l'organisme.

Dans un essai clinique de phase 2b, le Maralixibat a démontré son efficacité en réduisant significativement les taux d'acides biliaires sériques et l'intensité du prurit chez les patients atteints d'AGS. De plus, une comparaison du temps écoulé avant le premier événement clinique entre une cohorte de 84 patients traités par Maralixibat pendant 6 ans et une cohorte de contrôle externe issue de la base de données GALA (Global ALagille syndrome Alliance) a révélé une réduction significative des événements cliniques avec le traitement par Maralixibat.

Afin d'évaluer l'utilisation du Maralixibat dans un contexte de pratique clinique réelle, un programme d'accès précoce a été approuvé par l'ANSM et mis en place en janvier 2021 pour les patients atteints du syndrome d'Alagille. Des patients ont été recrutés dans ce programme permettant de recueillir des données sur une période allant jusqu'à 4 ans de traitement.

Les données collectées auprès de ces patients constitueront le premier ensemble de données réelles sur le Maralixibat en France, offrant ainsi des informations précieuses sur l'utilisation de ce traitement dans un contexte de pratique clinique réelle.

→ **Responsable du projet** : Pr Emmanuel Gonzales.

→ **Centre/Laboratoire en charge du projet** : CRMR Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques, GHU Paris Sud, Hôpital Bicêtre AP-HP. Unité mixte Inserm-Université Paris-Saclay, UMR 1193.

## Prédisposition génétique et maladie vasculaire porto-sinusoïdale

La maladie vasculaire porto-sinusoïdale (MVPS) est une maladie rare des petits vaisseaux hépatiques, à l'origine d'une hypertension portale et ses complications. Actuellement, les mécanismes physiopathologiques sous-tendant le développement de la MVPS sont inconnus, mais elle s'associe fréquemment à des maladies auto-immunes, des hémopathies ou des maladies génétiques. Ces dernières pourraient offrir un modèle simplifié pour son étude.

Nous avons réalisé une revue exhaustive de la littérature répertoriant toutes les mutations monogéniques décrites en association à des cas de MVPS. Nous avons identifié 28 gènes et une anomalie chromosomique associés à des maladies syndromiques incluant une MVPS et des manifestations extra-hépatiques et 7 gènes associés à une MVPS isolée (*KCCN3*, *DGGUOK*, *FOPV*, *GIMAP5*, *FCSHD1*, *TRMT5*, *HRG*). L'intensité des manifestations cliniques compliquant l'hypertension portale de la MVPS dépendait de la mutation associée. Notre étude a également montré que l'expression de ces différents gènes était particulièrement importante dans les cellules immunitaires, suggérant un rôle pivot de ces cellules dans le développement de la MVPS.

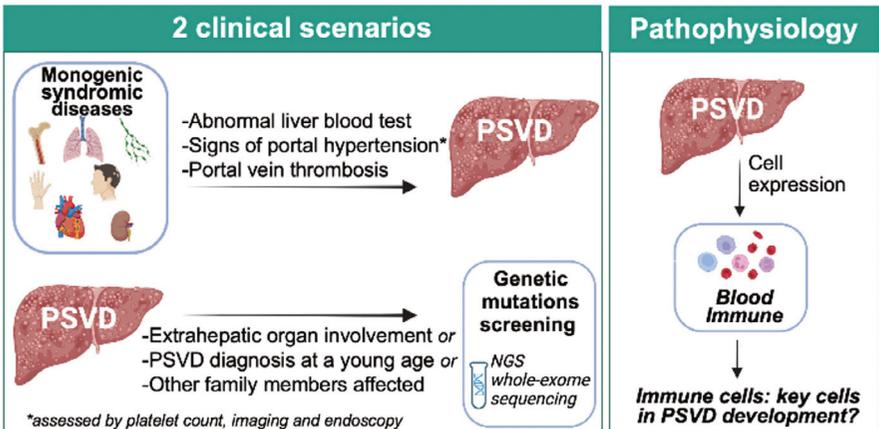
Conclusion : la recherche d'une mutation de l'un des gènes identifiés dans notre étude devrait être réalisée en cas :

- (1) de MVPS et d'atteinte syndromique extra-hépatique ;
- (2) de MVPS chez un patient jeune sans autre cause associée et
- (3) en cas d'antécédents familiaux multiples de MVPS.

Un NGS devrait être prochainement développé prenant en compte toutes les mutations retrouvées. Par ailleurs, le rôle possible des cellules immunitaires dans le développement de la MVPS, nécessitera de plus amples investigations.

- **Responsables du projet** : Dr Nadia Ciriaci, Dr Lise Bertin, Pr Pierre-Emmanuel Rautou.
- **Centre/Laboratoire en charge du projet** : Centre de recherche sur l'inflammation, UMR 1149 Inserm - Université de Paris, ERL CNRS 8252.

## Genetic mutations favor PSVD development



## **Pharmacothérapie ciblée des déficits du transporteur canaliculaire ABCB4**

Le transporteur ABCB4/MDR3 est une protéine transmembranaire qui assure la sécrétion de la phosphatidylcholine, un composant fondamental de la bile, au niveau de la membrane canaliculaire des hépatocytes. De nombreuses mutations faux-sens qui touchent le gène encodant ce transporteur sont à l'origine de pathologies cholestatiques rares. La cholestase intrahépatique familiale progressive de type 3 (PFIC3) représente la forme la plus sévère, elle se développe durant les premières années de vie et peut évoluer vers une cirrhose et une insuffisance hépatique avant l'âge adulte. À ce jour, plus de 50% des patients ne répondent pas aux traitements conventionnels, faisant de la transplantation hépatique l'ultime alternative thérapeutique pour ces jeunes patients.

Ce projet de recherche a pour objectif d'identifier par une approche de criblage à haut débit de nouveaux correcteurs pharmacologiques du trafic intracellulaire de variants déficients d'ABCB4, retenus dans le réticulum endoplasmique.

Les résultats des analyses biochimiques et morphologiques nous ont permis de valider dans nos modèles cellulaires, parmi quatre molécules issues du criblage, trois correcteurs de la maturation et de la localisation de deux variants d'ABCB4 (I541F et L556R). Néanmoins, ces molécules ont un effet inhibiteur significatif sur la fonction de sécrétion de phosphatidylcholine du transporteur. Ces résultats pourraient s'expliquer par l'interaction directe de ces molécules avec des résidus fonctionnels clés d'ABCB4 au cours du processus de repliement de la protéine. Cependant, une diminution des concentrations de traitements ont permis de palier cet effet inhibiteur en restaurant une fonction de sécrétion résiduelle. Ces résultats ouvrent les perspectives d'une meilleure prise en charge des patients atteints de maladies cholestatiques rares, liées aux défauts génétiques du transporteur ABCB4.

→ **Responsables du projet** : Mounia Lakli<sup>1</sup>, Julie Dumont-Ryckembusch<sup>2</sup>, Virginie Vauthier<sup>3</sup>, Veronica Crespi<sup>4</sup>, Julie Charton<sup>2</sup>, Amel Ben Saad<sup>1,3</sup>, Manon Banet<sup>1</sup>, Elodie Mareux<sup>1</sup>, Martine Lapalus<sup>1</sup>, Emmanuel Gonzales<sup>1,5</sup>, Emmanuel Jacquemin<sup>1,5</sup>, Florent Di Meo<sup>4</sup>, Benoît Déprez<sup>2</sup>, Florence Leroux<sup>2</sup>, Thomas Falguières<sup>1</sup>.

→ **Centre/Laboratoire en charge du projet** : 1. Université Paris-Saclay – Faculté de pharmacie / UMR\_S 1193 Inserm, Orsay. 2. Institut Pasteur de Lille, U1177 Inserm – Drugs and Molecules for Living Systems, Université de Lille. 3. Sorbonne Université, Centre de recherche de Saint-Antoine, UMR\_S 938 Inserm, Paris. 4. Université de Limoges - U1248 Inserm, Limoges. 5. Service d'hépatologie pédiatrique et de transplantation hépatique pédiatrique, Centre de référence pour les maladies hépatiques pédiatriques rares, FILFOIE, ERN Rare-Liver, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.

## Mises à jour des projets recensés en 2020

### **Description phénotypique des patients atteints de syndrome d'Alagille associé à un variant sur le gène NOTCH2**

Le syndrome d'Alagille (AGS) est une maladie rare du développement due à des mutations de JAG1 (plus de 320 cas rapportés) ou de NOTCH2 (17 cas rapportés).

L'objectif de cette étude est de décrire le phénotype de patients avec AGS associé à une mutation de NOTCH2 afin d'évaluer si le gène muté impacte la présentation clinique.

C'est une étude rétrospective sur données des patients atteints d'AGS associé à des mutations de NOTCH2 sans mutation JAG1 de patients diagnostiqués et/ou suivis à l'hôpital de Bicêtre, complétée par une analyse des données de la littérature. Étude monocentrique impliquant uniquement le personnel médical et personnel de recherche AP-HP qualifié. Article en cours de finalisation.

→ **Responsable du projet** : Pr Emmanuel Gonzales.

→ **Centre/Laboratoire en charge du projet** : CRMR Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques, GHU Paris Sud, Hôpital Bicêtre AP-HP. Unité mixte Inserm-Université Paris-Saclay, UMR 1193.

---

### **Description phénotypique des patients avec cholestases néonatales ayant eu une puce NGS 'foie'**

Les cholestases néonatales et infantiles sont des maladies rares de l'enfant nécessitant une prise en charge spécifique. Un certain nombre de gènes impliqués dans ces maladies ont été découverts ces 20 dernières années. Pour le médecin, il est important de connaître le diagnostic et l'étiologie de la cholestase infantile afin d'adapter sa prise en charge en fonction du gène muté et ainsi augmenter les chances de survie avec foie natif pour l'enfant.

Le Dr Anne Spraul (service de Biochimie du CHU Bicêtre), en étroite collaboration avec les Pr Jacquemin et Pr Gonzales (service d'hépatologie et de transplantation hépatique pédiatriques) ont mis au point une puce NGS contenant un grand nombre de gènes impliquées dans les cholestases néonatales et infantiles. Cet outil est utilisé en routine depuis 2015 afin d'établir les diagnostics de maladies rares du foie de l'enfant plus rapidement qu'avec les anciens outils. Cette avancée est reconnue au niveau national. C'est pourquoi les hépatologues pédiatres français envoient les prélèvements de leurs patients au Dr Anne Spraul. Afin de réaliser un diagnostic et interpréter les résultats de la puce NGS, les informations cliniques sont également communiquées à l'envoi des prélèvements. L'objectif de ce projet est désormais d'analyser les données des patients dont les prélèvements ont été passés sur la puce NGS afin de déterminer le pourcentage de patients pour lequel la puce NGS a permis d'établir un diagnostic étiologique de la cholestase.

→ **Responsable du projet** : Pr Emmanuel Gonzales.

→ **Centre/Laboratoire en charge du projet** : CRMR Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques, GHU Paris Sud, Hôpital Bicêtre AP-HP. Unité mixte Inserm-Université Paris-Saclay, UMR 1193.

# Projets de recherche en cours dans le domaine des maladies rares du foie

## **Description clinique d'une cohorte de patients atteints du syndrome Lympho-prolifératif post-transplantation hépatique**

Les syndromes lympho-prolifératifs sont des proliférations lymphoïdes, dont le diagnostic est histologique. Le lymphome EBV induit est lié à la prolifération des lymphocytes B induite par la présence de l'EBV dans les lymphocytes B. Sa définition et son diagnostic sont également histologiques. Il a été découvert depuis plusieurs années que le virus d'Epstein-Barr (EBV) était associé à des proliférations lymphoïdes, notamment chez des patients présentant un déficit immunitaire inné ou acquis (iatrogène), en particulier sous traitement immunosuppresseur après transplantation d'organes solides, comme les transplantations hépatiques.

Parmi les facteurs de risque de développer ces complications tumorales, la réplication EBV et le niveau d'immunosuppression sont parmi les plus importants.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'incidence des syndromes lympho-prolifératifs et des lymphomes EBV-induits après transplantation hépatique pédiatrique selon le protocole d'immunosuppression reçue, entre le 1<sup>er</sup> janvier 1990 et le 30 avril 2013, à l'hôpital Bicêtre.

→ **Responsable du projet** : Dr Oanez Ackermann.

→ **Centre/Laboratoire en charge du projet** : CRMR Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques, GHU Paris Sud, Hôpital Bicêtre AP-HP. Unité mixte Inserm-Université Paris-Saclay, UMR 1193.

---

## **Régulation de l'expression et de la fonction du transporteur biliaire ABCB4 : Implication en physiopathologie biliaire**

ABCB4 est un transporteur exprimé à la membrane canaliculaire des hépatocytes et assure la sécrétion de phospholipides dans la bile. Des variations génétiques d'*ABCB4* sont responsables de maladies rares du foie et des voies biliaires.

L'unité de recherche travaille sur différents projets s'intéressant à l'étude des mécanismes moléculaires qui régulent l'expression canaliculaire d'*ABCB4*, notamment par la recherche de partenaires d'interaction de son extrémité N-terminale et la caractérisation de leur rôle dans le trafic et/ou l'activité d'*ABCB4*.

Les travaux de génétique ont déjà permis d'identifier la majorité des variations génétiques du gène *ABCB4*. L'objectif est maintenant d'étudier l'impact de ces variations observées chez les patients afin de proposer des thérapies personnalisées. L'équipe travaille également sur la modélisation de la protéine *ABCB4* dans différentes conformations (collaboration avec Isabelle Callebaut *et al.* IMPMC, Sorbonne Université). L'effet des variations liées à la maladie ainsi que l'importance des sites identifiés *in silico* seront ensuite analysés expérimentalement sur des modèles cellulaires. Les informations obtenues par la biologie structurale pourront ainsi aider à la découverte et la conception de médicaments basés sur la structure afin de développer des approches pharmaco-thérapeutiques spécifiques.

Dans cette perspective, nous avons récemment publié un travail sur 10 mutants du transporteur ABCB4, correctement localisés à la membrane canaliculaire des hépatocytes, mais dont la fonction d'excrétion de la phosphatidylcholine est fortement impactée. Combinant des analyses de biologie structurale et des manipulations *in vitro*, nous avons montré une restauration significative de la fonction de ces mutants du transporteur ABCB4, grâce à l'lvacaftor, potentiateur pharmacologique déjà approuvé dans le traitement de la mucoviscidose. Ces résultats très prometteurs ouvrent des perspectives pour le repositionnement de cette molécule pour le traitement de pathologies biliaires liées à un dysfonctionnement du transporteur ABCB4 (Delaunay J.L. *et al.*, Int J Mol Sci. 2023).

→ **Responsable du projet** : Dr Tounsia Aït-Slimane.

→ **Centre/Laboratoire en charge du projet** : Centre de Recherche Saint-Antoine UMR\_S938, Équipe « Maladies fibro-inflammatoires d'origine métabolique et biliaire du foie », Paris.

---

### **Identification et caractérisation des mécanismes moléculaires impliqués dans les atteintes hépatiques associées au déficit en Alpha 1-Antitrypsine**

L'objectif de nos projets de recherche est d'identifier et caractériser les facteurs et mécanismes moléculaires sous-jacents, responsables chez les patients déficitaires en Alpha 1-Antitrypsine, d'atteintes hépatiques telles que la fibrose, la cirrhose ou encore les cancers primitifs du foie. Plus exactement, nous recherchons les facteurs et voies de signalisation impliqués dans la toxicité hépatique liée au déficit en Alpha 1-Antitrypsine mais aussi la signature moléculaire des cancers primitifs du foie survenus sur un déficit et les processus de carcinogenèse associés.

La mise en évidence de ces facteurs et la compréhension de leur mécanisme d'action a pour but d'améliorer la prise en charge des patients déficitaires via l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques ou stratégies thérapeutiques mais aussi de nouveaux marqueurs biologiques.

→ **Responsable du projet** : Dr Marion Bouchecareilh, PhD, CRCN CNRS.

→ **Centre/Laboratoire en charge du projet** : INSERM U1053 – Bordeaux Research in Translational Oncology (BaRITON), Université de Bordeaux.

---

### **Mécanismes et traitements des cholestases génétiques**

Le sujet principal des recherches de l'équipe du Pr Jacquemin concerne les maladies cholestatiques chroniques chez l'enfant (maladies hépatocellulaires ou biliaires), qui représentent 80 % des indications de transplantation hépatique chez les enfants. Le groupe s'est intéressé aux mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la sécrétion de bile, afin de : 1) comprendre les mécanismes pathogènes impliqués dans la cholestase chez les enfants ; 2) établir des diagnostics précis ; et 3) essayer de développer des traitements médicaux innovants qui pourraient représenter une alternative à la transplantation ou à retarder son indication. Pour cela des modèles cellulaires

# Projets de recherche en cours dans le domaine des maladies rares du foie

de cholestases génétiques (PFIC2 et PFIC3) sont utilisés, et une approche de criblage de chimiothèque et de chimie médicale a été mise en place pour identifier de nouvelles molécules candidates (correcteurs, potentiateurs et/ou inducteurs de translecture). Aussi, une stratégie d'étude en 3D de l'interaction drogue/protéine mutée est utilisée pour optimiser le choix d'une molécule thérapeutique. Outre les modèles cellulaires développés au laboratoire, la réalisation d'une étude est envisagée sur des cellules de type hépatocytes dérivées de cellules souches pluripotentes induites (iPS) issues de patients atteints de PFIC2. Tous ces modèles et outils permettent de comprendre la physiopathologie des cholestases génétiques et d'apporter des preuves de concept de thérapies ciblées afin de développer une médecine translationnelle et personnalisée.

→ **Responsable du projet** : Pr Emmanuel Jacquemin.

→ **Adjoints** : Pr Emmanuel Gonzales, Dr Thomas Falguières.

→ **Ingénieur** : Dr Martine Lapalus.

→ **Centre/Laboratoire en charge du projet** : Unité mixte Inserm-Université Paris-Saclay, UMR 1193, site d'Orsay.

---

## Intérêt de l'ATX comme biomarqueur du prurit cholestatique chez l'enfant

Les mécanismes responsables de démangeaisons (prurit) cholestatiques dans les maladies du foie de l'adulte comme de l'enfant sont mal connus. L'autotaxine (ATX), une enzyme qui synthétise l'acide lysophosphatidique, a été identifiée comme un biomarqueur du prurit cholestatique.

L'objectif de cette étude est de valider dans une large cohorte d'enfants souffrant de cholestase chronique l'intérêt de l'ATX comme biomarqueur diagnostique du prurit, d'étudier une éventuelle corrélation entre le niveau d'ATX et l'intensité clinique du prurit et enfin d'étudier l'effet des traitements du prurit sur l'ATX.

→ **Responsables du projet** : Dr Alice Thébaut et Pr Emmanuel Gonzales.

→ **Centre/Laboratoire en charge du projet** : Unité mixte Inserm-Université Paris-Saclay, UMR 1193.

# Appels à projets en cours

## **ANR - Appel à projets "Biothérapies et Bioproduction de Thérapies Innovantes" - PEPR BBTI**

Porté conjointement par l'Inserm et le CEA, le PEPR BBTI a pour ambition de **fédérer notre écosystème national de recherche académique, en liaison étroite avec les acteurs industriels et du monde hospitalier**, autour des défis technologiques associés à la production et au déploiement des **biothérapies actuelles et de la préparation des futures biothérapies innovantes** en développant leurs modalités de production. Ces deux objectifs se déclinent à travers 4 axes majeurs :

- Axe 1 : Anticiper la montée en puissance et la fabrication à l'échelle industrielle des thérapies cellulaires et l'émergence des thérapies tissulaires (médecine régénérative),
- Axe 2 : Accélérer le déploiement des thérapies géniques,
- Axe 3 : Développer l'ingénierie au service de biothérapies et des bioprocédés,
- Axe 4 : Accompagner des domaines émergents autour des biothérapies.

Cet appel vise à soutenir des projets innovants et ambitieux d'une **durée maximale de 4 ans**, sur une **enveloppe budgétaire indicative totale de 13 millions d'euros**.

**Date limite de soumission des dossiers : 5 septembre 2024 à 11:00 CEST**

→ Plus d'informations ici :

<https://anr.fr/fr/france-2030/france2030/call/appel-a-projets-biotherapies-et-bioproduction-de-therapies-innovantes-pepr-bbti/>

---

## **Fondation pour la Recherche Médicale - Programme généraliste :**

### **Espoirs de la recherche**

#### **AMORÇAGE DE JEUNES ÉQUIPES**

L'appel à projets est destiné à de jeunes chercheurs de haut niveau, français ou étrangers, désireux de rejoindre une structure de recherche française pour mettre en place et animer une nouvelle équipe de recherche.

**Date limite de soumission des dossiers :**

- **Session 2 : 6 septembre 2024**
- **Session 3 : 6 novembre 2024**

→ Plus d'informations ici :

[https://www.frm.org/upload/chercheurs/pdf/2024\\_aap\\_amorçage-jeunes-equ\\_aje.pdf](https://www.frm.org/upload/chercheurs/pdf/2024_aap_amorçage-jeunes-equ_aje.pdf)

---

## **Fondation Groupama : Subventions de recherche**

La Fondation Groupama agit dans le domaine des **maladies rares**. Vous pouvez déposer une demande de soutien pour un **projet novateur**. La Fondation Groupama a pour missions principales la diffusion de l'information sur les maladies rares auprès du grand public, des malades, des professionnels de santé ; l'aide à la recherche ; le soutien aux projets novateurs pour aider les patients à mieux vivre avec leur pathologie.

**Date limite de candidature : dépôt des demandes toute l'année**

→ Plus d'informations ici : <https://projets.fondation-groupama.com/fr/>

*Pour retrouver l'ensemble des appels à projets, rendez-vous sur la page dédiée du site internet de la filière : <https://www.filfoie.com/recherche/appels-a-projets/>*

*Vous trouverez ci-dessous quelques publications récentes sur les maladies rares du foie auxquelles ont participé des médecins et chercheurs de la filière FILFOIE (d'octobre 2023 à juillet 2024, liste non exhaustive).*

## **Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques**

- European Association for the Study of the Liver.

Electronic address: easloffice@easloffice.eu;  
European Association for the Study of the Liver.

### **EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases.**

*J Hepatol.* 2024 May 29;S0168-8278(24)00274-5.

doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.006.

Online ahead of print.

PMID: 38851996

- Miethke AG, Moukarzel A, Porta G, Covarrubias Esquer J, Czubkowski P, Ordonez F, Mosca A, Aqul AA, Squires RH, Sokal E, D'Agostino D, Baumann U, D'Antiga L, Kasi N, Laborde N, Arikan C, Lin CH, Gilmour S, Mittal N, Chiou FK, Horslen SP, Huber WD, Jaecklin T, Nunes T, Lascau A, Longpre L, Mogul DB, Garner W, Vig P, Hupertz VF, Gonzalez-Peralta RP, Ekong U, Hartley J, Laverdure N, Ovchinsky N, Thompson RJ.

### **Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.**

*Lancet Gastroenterol Hepatol.*

2024 Jul;9(7):620-631.

doi: 10.1016/S2468-1253(24)00080-3.

Epub 2024 May 6.

PMID: 38723644

- Ovchinsky N, Aumar M, Baker A, Baumann U, Bufler P, Cananzi M, Czubkowski P, Durmaz Ö,

Fischer R, Indolfi G, Karnsakul WW, Lacaille F, Lee WS, Maggiore G, Rosenthal P, Ruiz M, Sokal E, Sturm E, van der Woerd W, Verkade HJ, Wehrman A, Clemson C, Yu Q, Ni Q, Ruvido J, Manganaro S, Mattsson JP.

### **Efficacy and safety of odevixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial.**

*Lancet Gastroenterol Hepatol.*

2024 Jul;9(7):632-645.

doi: 10.1016/S2468-1253(24)00074-8.

Epub 2024 Apr 23.

PMID: 38670135

- Lacaille F, Nicastro E, Czubkowski P, Gonçalves CC, Le Thi TG, Koletzko S; ESPGHAN Quality-of-Care Task Force.

### **Awareness, referral and age at Kasai surgery for biliary atresia in Europe: A survey of the Quality-of-Care Task Force of ESPGHAN.**

*J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 Mar 18.

doi: 10.1002/jpn3.12186. Online ahead of print.

PMID: 38497334

- Thébaut A, Aumar M, Gardin A, Almes M, Davit-Spraul A, Jacquemin E.  
**Failure of cholic acid therapy in a child with a bile acid synthesis defect and harboring plectin mutations.**

*J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 Mar 1.

doi: 10.1002/jpn3.12171. Online ahead of print.

PMID: 38426803

- Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, Garner W, Mogul DB, Loomes KM, Piccoli DA, Rand EB, Jankowska I, Czubkowski P,

Gliwicz-Miedzińska D, Gonzales EM, Jacquemin E, Bouligand J, D'Antiga L, Nicastro E, Arnell H, Fischler B, Sokal É, Demaret T, Siew S, Stormon M, Karpen SJ, Romero R, Ebel NH, Feinstein JA, Roberts AJ, Evans HM, Sundaram SS, Chaidez A, Hardikar W, Shankar S, Fischer RT, Lacaille F, Debray D, Lin HC, Jensen MK, Jaramillo C, Karthikeyan P, Indolfi G, Verkade HJ, Larson-Nath C, Quiros-Tejeira RE, Valentino PL, Rogalidou M, Dezsöfi A, Squires JE, Schwarz K, Calvo PL, Bernabeu JQ, Zizzo AN, Nebbia G, Bulut P, Santos-Silva E, Fawaz R, Nastasio S, Karnsakul W, Tamara ML, Busoms CM, Kelly D, Sandahl TD, Jimenez-Rivera C, Banales JM, Mujawar Q, Li LT, She H, Wang JS, Kim KM, Oh SH, Sanchez MC, Cavalieri ML, Lee WS, Hajinicolaou C, Lertudomphonwanit C, Waisbourd-Zinman O, Arikan C, Alam S, Carvalho E, Melere M, Eshun J, Önal Z, Desai DM, Wiecek S, Pinto RB, Wolters VM, Garcia J, Beretta M, Kerkar N, Brecelj J, Rock N, Lurz E, Blondet N, Shah U, Thompson RJ, Kamath BM; Global ALagille Alliance (GALA) Study Group.

**Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA.**

*Hepatology.* 2023 Dec 25.

doi: 10.1097/HEP.0000000000000727.

Online ahead of print.

PMID: 38146932

- Khabou B, Kallabi F, Abdelaziz RB, Maaloul I, Aloulou H, Chehida AB, Kammoun T, Barbu V, Boudawara TS, Fakhfakh F, Khemakhem B, Sahnoun OS.

**Molecular and computational characterization of ABCB11 and ABCG5 variants in Tunisian patients with**

**neonatal/infantile low-GGT intrahepatic cholestasis: Genetic diagnosis and genotype-phenotype correlation assessment.**

*Ann Hum Genet.* 2023 Dec 18.

doi: 10.1111/ahg.12542.

Online ahead of print.

PMID: 38108658

- Gardin A, Ruiz M, Beime J, Cananzi M, Rathert M, Rohmer B, Grabhorn E, Almes M, Logarajah V, Peña-Quintana L, Casswall T, Darmellah-Remil A, Reyes-Domínguez A, Barkaoui E, Hierro L, Baquero-Montoya C, Baumann U, Fischler B, Gonzales E, Davit-Spraul A, Laplanche S, Jacquemin E.

**Δ4-3-oxo-5β-reductase deficiency: favorable outcome in 16 patients treated with cholic acid.**

*Orphanet J Rare Dis.* 2023 Dec 7;18(1):383.

doi: 10.1186/s13023-023-02984-z.

PMID: 38062451

- Laborde N, Barange K, Girard C, Marbach C, Bureau C, Broué P.

**Transition care to adolescent hepatology in a tertiary center for rare adult-child liver disease.**

*Arch Pediatr.* 2024 Jan;31(1):32-37.

doi: 10.1016/j.arcped.2023.08.012.

*Epub* 2023 Nov 21.

PMID: 37989665

- McKiernan P, Bernabeu JQ, Girard M, Indolfi G, Lurz E, Trivedi P.

**Opinion paper on the diagnosis and treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis.**

*JHEP Rep.* 2023 Oct 27;6(1):100949.

doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100949.

*eCollection* 2024 Jan.

PMID: 38192535

## Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires

- Montano-Loza AJ, Corpechot C, Burra P, Schramm C, Selzner N, Ronca V, Oo YH.

### **Recurrence of autoimmune liver diseases after liver transplantation: Review and expert opinion statement.**

*Liver Transpl.* 2024 Jun 11.

doi: 10.1097/LVT.0000000000000419.

Online ahead of print.

PMID: 38857316

- Montano-Loza AJ, Lytvyak E, Hirschfield G, Hansen BE, Ebadi M, Berney T, Toso C, Magini G, Villamil A, Nevens F, Van den Ende N, Pares A, Ruiz P, Terrabuio D, Trivedi PJ, Abbas N, Donato MF, Yu L, Landis C, Dumortier J, Dyson JK, van der Meer AJ, de Veer R, Pedersen M, Mayo M, Manns MP, Taubert R, Kirchner T, Belli LS, Mazzarelli C, Stirnimann G, Floreani A, Cazzagon N, Russo FP, Burra P, Zigmound U, Hourri I, Carbone M, Mulinacci G, Faggioli S, Pratt DS, Bonder A, Schiano TD, Haydel B, Lohse A, Schramm C, R  ther D, Casu S, Verhelst X, Beretta-Piccoli BT, Robles M, Mason AL, Corpechot C; Global PBC Study Group.

### **Prognostic scores for ursodeoxycholic acid-treated patients predict graft loss and mortality in recurrent primary biliary cholangitis after liver transplantation.**

*J Hepatol.* 2024 May 29:S0168-8278(24)00345-3.

doi: 10.1016/j.jhep.2024.05.010.

Online ahead of print.

PMID: 38821360

- Tanaka A, Corpechot C.

### **PPAR agonists in PBC: Where do we go from here? Or how to choose between the new and the old.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2024 Jun;48(6):102358.

doi: 10.1016/j.clinre.2024.102358.

Epub 2024 Apr 26.

PMID: 38677506

- Salin G, Corpechot C, Ouazana S, Dong C, Becq A, Lemoine S, Ben Belkacem K, Leenhardt R, Chaput U, Chazouill  res O, Kirchg  sner J, Camus M.

### **Endoscopic features of low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: A retrospective cohort study.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2024 Mar 23;48(5):102324.

doi: 10.1016/j.clinre.2024.102324.

Online ahead of print.

PMID: 38527568

- Dargent L, Lemoine S, Louvion K, Iorio P, Corpechot C, Mouhadi SE, Vanderbecq Q, Chazouill  res O, Arriv   L.

### **Spontaneous perforation of the common bile duct: an uncommon complication of primary sclerosing cholangitis.**

*Eur Radiol.* 2024 Mar 21.

doi: 10.1007/s00330-024-10704-9.

Online ahead of print.

PMID: 38512493

- Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, Kremer AE, Vierling JM, Kowdley KV, Levy C, Villamil A, Ladr  n de Guevara Cetina AL, Janczewska E, Zigmound E, Jeong SH, Yilmaz Y, Kallis Y, Corpechot C, Buggisch P, Invernizzi P, Londo  o Hurtado MC, Bergheanu S, Yang K, Choi YJ, Crittenden DB, McWherter CA; RESPONSE Study Group.

### **A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis.**

*N Engl J Med.* 2024 Feb 29;390(9):783-794.

doi: 10.1056/NEJMoa2312100.

Epub 2024 Feb 21.

PMID: 38381664

- Housset C.

### **Fibrosis in biliary tract diseases.**

*Curr Opin Gastroenterol.*

2024 Mar 1;40(2):61.

doi: 10.1097/MOG.0000000000001002.

Epub 2024 Feb 8.

PMID: 38320196

- Lorenzon R, Ribet C, Pitoiset F, Aractingi S, Banneville B, Beaugerie L, Berenbaum F, Cacoub P, Champey J, Chazouillères O, Corpechot C, Fautrel B, Mekinian A, Regnier E, Saadoun D, Salem JE, Sellam J, Seksik P, Vicaut E, Rosenzweig M, Klatzmann D.

### **The universal effects of low-dose interleukin-2 across 13 autoimmune diseases in a basket clinical trial.**

*J Autoimmun.* 2024 Apr;144:103172.

doi: 10.1016/j.jaut.2024.103172.

Epub 2024 Feb 7.

PMID: 38330545

- Kocheise L, Piseddu I, Vonderlin J, Tjwa ET, Buescher G, Meunier L, Goeggelmann P, Fianchi F, Dumortier J, Riveiro Barciela M, Gevers TJG, Terziroli Beretta-Piccoli B, Londoño MC, Frankova S, Roesner T, Joerg V, Schmidt C, Glaser F, Sutter JP, Fründt TW, Lohse AW, Huber S, von Felden J, Sebode M, Schulze K.

### **PD-1/PD-L1 immune checkpoint therapy demonstrates favorable safety profile in patients with autoimmune and cholestatic liver disease.**

*Front Immunol.* 2024 Jan 10;14:1326078.

doi: 10.3389/fimmu.2023.1326078.

eCollection 2023.

PMID: 38268921

- Zecher BF, Ellinghaus D, Schloer S, Niehrs A, Padoan B, Baumdick ME, Yuki Y, Martin MP, Glow D, Schröder-Schwarz J, Niersch J, Brias S, Müller LM, Habermann R, Kretschmer P, Früh T, Dänekas J, Wehmeyer MH, Poch T, Sebode M; International PSC Study Group (IPSCSG); Ellinghaus E, Degenhardt F, Körner C, Hoelzemer A, Fehse B, Oldhafer KJ, Schumacher U, Sauter G, Carrington M, Franke A, Bunders MJ, Schramm C, Altfeld M. **HLA-DPA1\*02:01~B1\*01:01 is a risk haplotype for primary sclerosing cholangitis mediating activation of NKp44+ NK cells.**

*Gut.* 2024 Jan 5;73(2):325-337.

doi: 10.1136/gutjnl-2023-329524.

PMID: 37788895

- Corpechot C, Verdoux M, Frank-Soltysiak M, Duclos-Vallée JC, Grimaldi L.

### **Exploring the impact of ursodeoxycholic acid therapy on COVID-19 in a real-world setting.**

*J Med Virol.* 2024 Jan;96(1):e29418.

doi: 10.1002/jmv.29418.

PMID: 38240338

- Corpechot C, Lemoinne S, Soret PA, Chazouillères O, de Lédinghen V.

### **Reply: Improving access to transient elastography data for Real-World Prognostic Applications in primary biliary cholangitis.**

*Hepatology.* 2023 Dec 27.

doi: 10.1097/HEP.0000000000000746.

Online ahead of print.

PMID: 38150175

- Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, Arrese M, Corpechot C, Francque SM, Heneghan MA, Invernizzi P, Jones D, Kruger FC, Lawitz E, Mayo MJ, Shiffman ML, Swain MG, Valera JM, Vargas V, Vierling JM, Villamil A, Addy C, Dietrich J, Germain JM, Mazain S, Rafailovic D, Taddé B, Miller B, Shu J, Zein CO, Schattenberg JM; ELATIVE Study Investigators' Group.

## **Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis.**

*N Engl J Med.* 2023 Nov 13.

doi: 10.1056/NEJMoa2306185.

Online ahead of print.

PMID: 37962077

- Soret PA, Lemoine S, Mallet M, Belkacem KB, Chazouillères O, Corpechot C.

## **Obeticholic acid as a second-line treatment for low phospholipid-associated cholelithiasis syndrome.**

*Aliment Pharmacol Ther.*

2024 Jan;59(1):113-117.

doi: 10.1111/apt.17761.

Epub 2023 Oct 11.

PMID: 37818704

- Chouik Y, Corpechot C, Francoz C, De Martin E, Guillaud O, Abergel A, Altieri M, Barbier L, Besch C, Chazouillères O, Conti F, Dharancy S, Durand F, Duvoux C, Gugenheim J, Hardwigsen J, Hilleret MN, Houssel-Debry P, Kamar N, Minello A, Neau-Cransac M, Pageaux GP, Radenne S, Roux O, Saliba F, Samuel D, Vanlemmens C, Woehl-Jaegle ML, Leroy V, Duclos-Vallée JC, Dumortier J.

## **Autoimmune hepatitis recurrence after liver transplantation: "Les jeux sont faits".**

*Liver Transpl.* 2023 Oct 4.

doi: 10.1097/LVT.000000000000278.

Online ahead of print.

PMID: 37788303

- Colapietro F, Maisonneuve P, Lytvyak E, Beuers U, Verdonk RC, van der Meer AJ, van Hoek B, Kuiken SD, Brouwer JT, Muratori P, Aghemo A, Carella F, van den Berg AP, Zachou K, Dalekos GN, Di Zeo-Sánchez DE, Robles M, Andrade RJ, Montano-Loza AJ, van den Brand FF, Slooter CD, Macedo G, Liberal R, de Boer YS, Lleo A; Dutch AIH Study Group; International Autoimmune Hepatitis Group.

## **Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis.**

*J Hepatol.* 2024 Jan;80(1):53-61.

doi: 10.1016/j.jhep.2023.09.010.

Epub 2023 Oct 5.

PMID: 37802188

---

## **Maladies Vasculaires du Foie**

- Elkrief L, Hernandez-Gea V, Senzolo M, Albillos A, Baiges A, Berzigotti A, Bureau C, Murad SD, De Gottardi A, Durand F, Garcia-Pagan JC, Lisman T, Mandorfer M, McLin V, Moga L, Nery F, Northup P, Nuzzo A, Paradis V, Patch D, Payancé A, Plaforet V, Plessier A, Poisson J, Roberts L, Salem R, Sarin S, Shukla A, Toso C, Tripathi D, Valla D, Ronot M, Rautou PE; ERN RARE-LIVER and VALDIG, an EASL consortium.

## **Portal vein thrombosis: diagnosis, management, and endpoints**

### for future clinical studies.

*Lancet Gastroenterol Hepatol.*

2024 Jul 9;S2468-1253(24)00155-9.

doi: 10.1016/S2468-1253(24)00155-9.

Online ahead of print.

PMID: 38996577

- Moga L, Paradis V, Ferreira-Silva J, Gudavalli K, Indulti F, Dajti E, Nicoara-Farcau O, Tosetti G, Antonenko A, Fodor A, Vidal-González J, Turco L, Capinha F, Elkrief L, Monllor-Nunell T, Gorla O, Balcar L, Lannes A, Mallet V, Poujol-Robert A, Thabut D, Housssel-Debry P, Wong YJ, Ronot M, Vilgrain V, Rampally SP, Payancé A, Castera L, Reiberger T, Ferrusquía-Acosta J, Noronha Ferreira C, Vitale G, Simon-Talero M, Procopet B, Berzigotti A, Caccia R, Turon F, Schepis F, Ravaioli F, Colecchia A, Valsan A, Macedo G, Plessier A, Rautou PE; ERN RARE-LIVER; a study of VALDIG, an EASL consortium.

### Performance of spleen stiffness measurement to rule out high-risk varices in patients with porto-sinusoidal vascular disorder.

*Hepatology.* 2024 Jul 2.

doi: 10.1097/HEP.0000000000001004.

Online ahead of print.

PMID: 38954825

- Ciriaci N, Bertin L, Rautou PE.

### Genetic predisposition to porto-sinusoidal vascular disorder.

*Hepatology.* 2024 Jun 20.

doi: 10.1097/HEP.0000000000000973.

Online ahead of print.

PMID: 38900412

- Larrue H, Allaire M, Weil-Verhoeven D, Barge S, Thabut D, Payance A, Moga L, Jézéquel C, Artru F, Archambeaud I, Elkrief L, Oberti F, Roux C, Laleman W, Rudler M, Dharancy S, Laborde N, Minello A, Mouillot T, Desjonquères E, Wandji LCN, Bourlière M, Ganne-Carrié N, Bureau C; Groupe collaboratif AFEF.

### French guidelines on TIPS: Indications and modalities.

*Liver Int.* 2024 May 17.

doi: 10.1111/liv.15976.

Online ahead of print.

PMID: 38758295

- Elkrief L, Denecheau-Girard C, Magaz M, Praktiknjo M, Colucci N, Ollivier-Hourmand I, Dumortier J, Simon Talero M, Tellez L, Artru F, Meszaros M, Verhelst X, Tabchouri N, Beires F, Andaluz I, Leo M, Diekhöner M, Dokmak S, Fundora Y, Vidal-Gonzalez J, Toso C, Plessier A, Carlos Garcia Pagan J, Rautou PE; ERN RARE-LIVER; a study of VALDIG, an EASL consortium.

### Abdominal surgery in patients with chronic noncirrhotic extrahepatic portal vein obstruction:

#### A multicenter retrospective study.

*Hepatology.* 2024 Apr 29.

doi: 10.1097/HEP.0000000000000901.

Online ahead of print.

PMID: 38683626

- Ollivier-Hourmand I, Lebedel L, Alabau BB, Gorla O, Bureau C, Dumortier J, Heurgué A, Silvain C, De-Ledinghen V, Rautou PE, Payancé A, Ballester TG, Alvarado-Tapias E, Hernández-Gea V, Valla D, Zekrini K, Nga Nguyen TT, Dao T, Garcia Pagan JC, Morello R, Plessier A.

## **Recurrent splanchnic and extrasplanchnic thrombotic events in patients with non-cirrhotic portal vein thrombosis associated with local factors.**

*J Hepatol.* 2024 Apr 26:S0168-8278(24)00284-8.

doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.016.

Online ahead of print.

PMID: 38679069

- Maan R, Lauw MN, China L, Patch D, Baiges A, Garcia-Pagan JC, Hernández-Gea V, Hilleret MN, Tjwa ET, Kounis I, Bureau C, Giguët B, Heurgué A, Ollivier-Hourmand I, Causse X, Nery F, Eshraghian A, Plessier A, Darwish Murad S.

## **Extensive splanchnic vein thrombosis after SARS-CoV-2 vaccination: A Vascular Liver Disease Group (VALDIG) initiative.**

*Hepatology.* 2024 Feb 15.

doi: 10.1097/HEP.0000000000000787.

Online ahead of print.

PMID: 38358465

- McLin VA, Franchi-Abella S, Brüttsch T, Bahadori A, Casotti V, de Ville de Goyet J, Dumery G, Gonzales E, Guérin F, Hascoet S, Heaton N, Kuhlmann B, Lador F, Lambert V, Marra P, Plessier DA, Quaglia A, Rougemont AL, Savale L, Sarma MS, Sitbon O, Superina RA, Uchida H, van Albada M, Johannes van der Doef HP, Vilgrain V, Wacker J, Zwaveling-Soonawala N, Debray D, Wildhaber BE.

## **Corrigendum to "Expert management of congenital portosystemic shunts and their complications" [JHEP Reports 6 (2024)].**

*JHEP Rep.* 2024 Jan 30;6(3):101024.

doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101024.

eCollection 2024 Mar.

PMID: 38481635

- Plessier A.

## **[Living with... liver vessel disease].**

*Rev Prat.* 2024 Jan;74(1):59-61.

PMID: 38329257

- Kotinda APST, Poujol-Robert A, Payance A, Leenhardt R, Camus Duboc M, Dray X, Chaput U.

## **Endoscopic ultrasound evaluation of portal cavernoma cholangiopathy and endoscopic management of choledochal variceal rupture during ERCP.**

*Endoscopy.* 2024 Dec;56(S 01):E39-E40.

doi: 10.1055/a-2224-3563.

Epub 2024 Jan 9.

PMID: 38194994

- Mayer P, Venkatasamy A, Baumert TF, Habersetzer F, Pessaux P, Saviano A, Felli E.

## **Left-sided portal hypertension: Update and proposition of management algorithm.**

*J Visc Surg.* 2023 Dec 22:S1878-7886(23)00182-0.

doi: 10.1016/j.jvisurg.2023.11.005.

Online ahead of print.

PMID: 38142180

- Sidali S, Borie R, de Fontbrune FS, El Hussein K, Rautou PE, Lainey E, Gorla O, Crestani B, Cadrane J, Cottin V, Bune V, Dumortier J, Jacquemin E, Reboux N, Hirschi S, Bourdin A, Meszaros M, Dharancy S, Hilaire S, Mallet V, Reynaud-Gaubert M, Terriou L, Gottrand F, Abou Chahla W, Khan JE, Carrier P, Saliba F, Rubbia-Brandt L, Aubert JD, Elkrief L, de Lédinghen V, Abergel A, Olivier T, Houssel P, Jouneau S, Wemeau L, Bergeron A, Leblanc T, Ollivier-Hourmand I, Nguyen Khac E, Morisse-Pradier H, Ba I,

Boileau C, Roudot-Thoraval F, Vilgrain V, Bureau C, Nunes H, Naccache JM, Durand F, Francoz C, Roulot D, Valla D, Paradis V, Kannengiesser C, Plessier A.

**Liver disease in germline mutations of telomere-related genes: Prevalence, clinical, radiological, pathological features, outcome, and risk factors.**

*Hepatology.* 2023 Nov 6.

doi: 10.1097/HEP.0000000000000667.

Online ahead of print.

PMID: 37934624

- Bozzato AM, Bruno O, Payance A, Plessier A, Chouard A, Rautou PE, Vilgrain V, Ronot M.

**Portal Vein Thrombosis: Baveno VII Consensus Recommendations for Diagnosis and Management.**

*Radiographics.* 2023 Nov;43(11):e230128.

doi: 10.1148/rg.230128.

PMID: 37796728

- Téllez L, Payancé A, Tjwa E, Del Cerro MJ, Idorn L, Ovroutski S, De Bruyne R, Verkade HJ, De Rita F, de Lange C, Angelini A, Paradis V, Rautou PE, García-Pagán JC.

**EASL-ERN position paper on liver involvement in patients with Fontan-type circulation.**

*J Hepatol.* 2023 Nov;79(5):1270-1301.

doi: 10.1016/j.jhep.2023.07.013.

PMID: 37863545

- McLin VA, Franchi-Abella S, Brüttsch T, Bahadori A, Casotti V, de Ville de Goyet J, Dumery G, Gonzales E, Guérin F, Hascoet S, Heaton N, Kuhlmann B, Lador F, Lambert V, Marra P, Plessier A, Quaglia A, Rougemont AL, Savale L, Sarma MS, Sitbon O, Superina RA, Uchida H, van Albada M, Johannes van der Doef HP, Vilgrain V, Wacker J, Zwaveling N,

Debray D, Wildhaber BE.

**Expert management of congenital portosystemic shunts and their complications.**

*JHEP Rep.* 2023 Oct 20;6(1):100933.

doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100933.

eCollection 2024 Jan.

PMID: 38234409

- Riescher-Tuczkiwicz A, Elkrif L, Rautou PE.

**[Splanchnic vein thrombosis].**

*Rev Med Interne.* 2023 Oct 12:S0248-8663(23)00683-5.

doi: 10.1016/j.revmed.2023.07.005.

Online ahead of print.

PMID: 37838484

---

## Transplantation hépatique et maladies rares du foie

- Li W, van der Doef HPJ, Wildhaber BE, Marra P, Bravi M, Pinelli D, Minetto J, Dip M, Sierra S, de Santibañes M, Ardiles V, Uno JW, Hardikar W, Bates S, Goh L, Aldrian D, Seisenbacher J, Vogel GF, Neto JS, Antunes da Fonseca E, Magalhães Costa C, Ferreira CT, Nader LS, Farina MA, Dajani KZ, Parente A, Bigam DL, Liang TB, Bai X, Zhang W, Gonsorčíková L, Froněk J, Bohuš Š, Franchi-Abella S, Gonzales E, Guérin F, Junge N, Baumann U, Richter N, Hartleif S, Sturm E, Rajakannu M, Palaniappan K, Rela M, Pawaria A, Rajakrishnan H, Surendran S, Kumar M, Agarwal S, Gupta S, Asthana S, Bandewar V, Raichurkar K, Spada M, Monti L, Alterio T, Yanagi Y, Uchida H, Komine R, Evans H, Carr-Boyd P, Duncan D, Stefanowicz M, Latka-Grot J, Kolesnik A, Broering DC, Raptis DA,

Ann H Marquez K, Mali V, Aw M, Beretta M, Van der Schyff F, Quintero-Bernabeu J, Mercadal-Hally M, Larrarte K M, Andres AM, Hernandez-Oliveros F, Frauca E, Casswall T, Jorns C, Delle M, Gupte G, Sharif K, McGuirk S, Superina R, Caicedo JC, Jaramillo C, Bitterfeld L, Kastenber Z, Shah AA, Domenick B, Acord MR, Mazariegos GV, Soltys K, DiNorcia J, Antala S, Florman SS, Buchholz BM, Herden U, Fischer L, Dierckx RAJO, Hartog H, et al.

**Incidence, management and outcomes in hepatic artery complications after paediatric liver transplantation: protocol of the retrospective, international, multicentre HEPATIC Registry.**

*BMJ Open.* 2024 Jun 12;14(6):e081933.

doi: 10.1136/bmjopen-2023-081933.

PMID: 38866577

- Calinescu AM, Monluc S, Franchi-Abella S, Habes D, Weber G, Almes MF, Waguët J, Jacquemin E, Fouquet V, Miatello J, Hery G, Baujard C, Gonzales E, Branchereau S, Guérin F.

**Long-term outcome of combined radiologic and surgical strategy for the management of biliary complications after pediatric liver transplantation.**

*BMC Res Notes.* 2024 Mar 20;17(1):86.

doi: 10.1186/s13104-024-06735-6.

PMID: 38509599

- Boillot O, Guillaud O, Wischlen E, Ruiz M, Boucaud C, Rohmer B, Lachaux A, Rivet C, Laverdure N, Dumortier J.

**Determinants of early surgical complications after pediatric liver transplantation: A single center/single surgeon experience over 20 years.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2023 Nov;47(9):102222.

doi: 10.1016/j.clinre.2023.102222.

Epub 2023 Oct 1.

PMID: 37783384

- Rodriguez-Davalos MI, Lopez-Verdugo F, Kasahara M, Muiesan P, Reddy MS, Flores-Huidobro Martinez A, Xia Q, Hong JC, Niemann CU, Seda-Neto J, Miloh TA, Yi NJ, Mazariegos GV, Ng VL, Esquivel CO, Lerut J, Rela M; Pediatric Liver Transplantation Global Census Group.

**International Liver Transplantation Society Global Census: First Look at Pediatric Liver Transplantation Activity Around the World.**

*Transplantation.* 2023 Oct 1;107(10):2087-2097.

doi: 10.1097/TP.0000000000004644.

Epub 2023 Sep 25.

PMID: 37750781



# Enquête de satisfaction

## Bulletin Recherche FILFOIE



<https://forms.gle/yHQ3HGbzAqpB2cNN9>

*Faites-nous part de vos suggestions !*

Retrouvez-nous sur

[www.filfoie.com](http://www.filfoie.com)



@filfoie