Bulletin Recherche
Filière FILFOIE

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

N°9
Octobre
2023

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

ÉDITO

Chères lectrices et chers lecteurs, nous vous présentons, avec grand plaisir, le nouveau Bulletin Recherche de la filière FILFOIE ! Dans ce neuvième numéro dédié à la recherche clinique vous trouverez l'interview du Dr Sara LEMOINNE, qui nous parle de sa nouvelle étude FMT-SCLER.

Nos Centres du CHU de Bordeaux et du CHU de Tours sont à l'honneur de la rubrique dédiée à la filière FILFOIE en région, ainsi que notre Centre de l'Hôpital Paul Brousse, situé en Île de France, à Villejuif. Vous y trouverez, comme de coutume, les études cliniques, registres et cohortes en cours au sein de la filière, les appels à projets d'intérêt et les dernières publications françaises et internationales sur les maladies rares du foie.

Dans une démarche d'amélioration continue de notre Bulletin, participez à notre enquête de satisfaction pour nous donner votre avis !

Très bonne lecture à tous !

Étude FMT-SCLER

Interview du Dr Sara LEMOINNE,

MCU-PH,
Hépatologue à l'Hôpital Saint-Antoine

L'étude FMT-SCLER, qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité de la transplantation de microbiote fécal pour le traitement de la Cholangite Sclérosante Primitive (CSP), a obtenu un financement dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique National (PHRC-N) 2021. À cette occasion, nous avons interviewé l'investigatrice coordinatrice de l'étude, le Dr Sara LEMOINNE, MCU-PH hépatologue à l'Hôpital Saint-Antoine (AP-HP).

Pouvez-vous nous décrire votre parcours et nous faire part de l'intérêt que vous portez aux maladies rares du foie ?

Je suis médecin hépatologue dans le service d'hépatologie de l'Hôpital Saint-Antoine, dirigé par le Pr Olivier CHAZOUILLÈRES, aussi animateur de la filière FILFOIE.

Après avoir fait mes études de médecine à la Faculté de la Pitié-Salpêtrière, j'ai été interne des hôpitaux de Paris de 2007 à 2015. Au cours de mon internat, j'ai pris une disponibilité pour réaliser d'abord un Master 2 puis une thèse de science dans le laboratoire de recherche du Pr Chantal HOUSSET, au Centre de Recherche Saint-Antoine. Mes travaux de recherche ont porté sur les mécanismes cellulaires de la fibrose hépatique, plus particulièrement sur le rôle des différents myofibroblastes hépatiques au cours des maladies chroniques du foie.

Après mon internat en 2015, je suis devenue cheffe de clinique assistante dans le service d'hépatologie de l'Hôpital Saint-Antoine. De 2018 à 2020, j'ai rejoint le laboratoire de recherche du Pr Scott FRIEDMAN, ICAHN School of Medicine in Mount Sinai Hospital, à New York, dans le cadre d'un Post-Doctorat pour poursuivre mes travaux de recherche sur le rôle des myofibroblastes hépatiques.

En février 2020, j'ai réintégré le service d'hépatologie à l'hôpital Saint-Antoine, dans lequel j'ai obtenu le poste de maître de conférences des universités - praticien hospitalier (MCU-PH) en septembre 2020.

Depuis mon internat, je me suis spécialisée dans la prise en charge des maladies inflammatoires des voies biliaires et plus particulièrement de la Cholangite Sclérosante Primitive (CSP). En effet, le sujet de ma thèse de médecine (soutenue en 2012) était la valeur pronostique au cours de la CSP de la bili-IRM, l'examen d'imagerie non-invasive de référence pour le diagnostic de la CSP. Avec les radiologues de Saint-Antoine, nous avons établi 2 scores radiologiques déterminés par la Bili-IRM capables de prédire l'aggravation des lésions radiologiques de la CSP et, à travers une étude multicentrique internationale, nous avons démontré que ces scores radiologiques étaient aussi capables de

prédire la survie sans complications des patients atteints de CSP.

Ensuite, en collaboration avec le service de gastro-entérologie de l'hôpital Saint-Antoine, j'ai développé un deuxième axe de recherche sur le rôle du microbiote intestinal dans la physiopathologie de la CSP. En analysant la flore intestinale de patients atteints de CSP, nous avons montré une signature du microbiote spécifique à la CSP caractérisée par une dysbiose non seulement bactérienne, mais ainsi fongique.

Vous coordonnez l'étude FMT-SCLER sur le traitement de la CSP. Quelles sont les spécificités de cette maladie et quels sont les traitements existants ?

La Cholangite Sclérosante Primitive (CSP) est une maladie rare du foie, caractérisée par des lésions fibro-inflammatoires des voies biliaires et fréquemment associée à une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI). La CSP affecte des sujets jeunes (âge médian au diagnostic 40 ans). Le pronostic de la CSP est variable mais certains patients risquent d'évoluer vers la cirrhose et le cancer du foie (cholangiocarcinome). L'acide urso-désoxycholique (AUDC), qui modifie la composition de la bile et qui a des propriétés anti-inflammatoires, est prescrit pour le traitement de la CSP. Ce médicament permet d'améliorer les tests hépatiques, notamment la phosphatase alcaline (PAL), marqueur pronostique au cours de la CSP. Néanmoins, aucune étude n'a pu montrer un bénéfice de l'AUDC sur la survie sans transplantation hépatique des patients atteints de CSP. Ainsi, actuellement, le seul traitement curatif de la CSP reste la transplantation hépatique, il est donc urgent de développer d'autres stratégies thérapeutiques.

Pouvez-vous nous décrire les objectifs de l'étude FMT-SCLER ?

Nous avons conçu l'étude FMT-SCLER en nous appuyant sur de nombreux résultats, issus de la recherche clinique et préclinique, montrant un rôle du microbiote intestinal dans la physiopathologie de la CSP.

Premièrement, plusieurs équipes à travers le monde, dont la nôtre, ont montré que le microbiote intestinal était modifié au cours de la CSP (Lemoinne & Kemgang, Gut, 2020). En effet, les patients atteints de CSP présentent une dysbiose intestinale, qui se caractérise notamment par une réduction de la biodiversité des bactéries. Cette dysbiose affecte non seulement les bactéries mais aussi les champignons qui composent le microbiote intestinal.

Deuxièmement, plusieurs données suggèrent que le microbiote intestinal pourrait avoir un effet direct sur l'apparition ou l'aggravation de la CSP. En effet, dans des modèles précliniques murins, il a été observé que la transplantation de microbiote intestinal issu de patients atteints de CSP induit le passage de certaines bactéries à travers la barrière intestinale, ce qui induit une réponse inflammatoire dans le foie, qui va aggraver la maladie biliaire (Nakamoto, Nat Microbiol, 2019).

Enfin, plusieurs résultats suggèrent que la modulation du microbiote intestinal pourrait avoir un effet bénéfique sur la CSP. En effet, le traitement par antibiotiques permet d'améliorer les tests hépatiques des patients atteints de CSP (Tabibian, Aliment Pharmacol Ther, 2013). Une autre méthode qui permet de moduler le microbiote en remplaçant le microbiote intestinal « malade » par un microbiote « sain » est la transplantation de microbiote fécal utilisant le microbiote de donneurs sains. Cette méthode est actuellement utilisée pour le traitement de la colite à *Clostridioides difficile*. D'autre part, plusieurs

études récentes ont montré des résultats prometteurs de la transplantation de microbiote fécal pour le traitement des MICI. La transplantation de microbiote fécal est faisable et bien tolérée chez les patients atteints de CSP, comme l'a montré une étude pilote menée chez 10 patients atteints de CSP avec MICI (Allegretti, Am J Gastroenterol, 2019). Dans cette même étude, les auteurs ont montré que la transplantation de microbiote fécal était associée à une diminution de la PAL, elle-même corrélée à l'augmentation de la biodiversité bactérienne, suggérant ainsi un possible bénéfice de la transplantation de microbiote fécal sur la CSP.

Ainsi, le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité de la transplantation de microbiote fécal sur la CSP. Il s'agit d'un essai multicentrique de phase II, randomisé, contrôlé versus placebo.

L'étude FMT-SCLER inclura des patients atteints de CSP associée à une MICI inactive depuis plus de 6 mois, sans cirrhose et avec une cholestase qui persiste (PAL > 1,3 fois la valeur supérieure de la normale (N) ou bilirubine > N) malgré un traitement par AUDC depuis au moins 6 mois.
Après une étape de randomisation des patients, trois administrations de microbiote fécal issu de sujet sain ou de placebo sont prévues : à M0, M3 et M6.
Le critère de jugement principal sera l'amélioration de la cholestase à un an (proportion de patients avec PAL<1.3N et diminution d'au moins 15 % par rapport à la valeur de base et bilirubine normale).

Combien de centres (nationaux ou/et internationaux) participeront à cette étude ?

Il s'agit d'une étude nationale multicentrique : 16 centres répartis dans 16 hôpitaux à travers la France y participeront.

Quelles sont les perspectives de recherche et de traitements pour la CSP ?

Comme mentionné plus haut, à ce jour, le seul traitement curatif de la CSP est la transplantation hépatique. De nombreux médicaments sont actuellement à l'essai pour le traitement de la CSP. Il s'agit principalement de molécules ayant une action anti-cholestatique en modifiant le métabolisme des acides biliaires, telles que l'acide norurso-désoxycholique, les agonistes PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) ou les agonistes FXR (Farnesoid X receptor). D'autres molécules ayant une action anti-fibrosante (comme les inhibiteurs d'intégrines) sont également à l'essai dans la CSP. Néanmoins, ces différentes molécules agiront sur les conséquences de la CSP (cholestase et fibrose) et non pas sur la cause or les traitements les plus efficaces sur les maladies chroniques du foie sont ceux qui en traitent la cause (éradication des virus des hépatites B et C). C'est pour cette raison qu'il est essentiel de poursuivre la recherche fondamentale pour comprendre la physiopathologie de la CSP, notamment le rôle de l'axe intestin-foie et le rôle des myofibroblastes hépatiques, afin de pouvoir envisager de futurs traitements spécifiques de la CSP.

La filière FILFOIE en région

Cette rubrique est dédiée aux Centres de Compétence des Maladies Rares (CCMR) du foie, qui font partie de notre filière. Avec la contribution de nos ARC et TEC FILFOIE, dans chaque Bulletin Recherche Clinique, nous vous présenterons trois CCMR. À cette occasion, nous avons le plaisir de vous présenter le CCMR du CHU de Bordeaux, le CCMR de l'Hôpital Paul Brousse à Villejuif et le CCMR du CHU de Tours. Ce dernier deviendra CRMR Constitutif pour le réseau des Maladies Vasculaires du Foie en 2024, à l'issue de la campagne de relabellisation des Centres Experts Maladies Rares, lancée par la Direction Générale de l'Offre de Soin (DGOS) en 2022, dont les résultats officiels paraîtront au Journal Officiel cet automne. Félicitations !

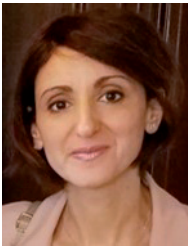
Le CHU de Bordeaux engagé dans la lutte contre les maladies rares

L'équipe du CCMR du CHU de Bordeaux.
De gauche à droite : Rhizlane HOUMADI, Pr Victor DE LÉDINGHEN, Julie DUPUY (ARC), Dr Juliette FOUCHER, Dr Paul HERMABESSIÈRE, Dr Elsa RAMJANE.

Depuis plus de 20 ans, le CHU de Bordeaux s'inscrit dans la dynamique nationale visant à faire des maladies rares un véritable enjeu de santé publique. Il est au cœur d'un réseau national de Centres de Référence et de Centres de Compétence qui permettent de prendre en charge la population concernée par ces maladies.
Au sein des 3 Centres de Référence (CRMR) FILFOIE, Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques (AVB-CG), Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et Hépatites auto-immunes (MIVB-H) et Maladies Vasculaires du Foie (MVF), les Centres de Compétence Maladies Rares (CCMR) du foie sont mixtes adultes/enfants et font partie des 54 CCMR labellisés au CHU de Bordeaux. Ces structures permettent la prise en charge et le suivi des patients au plus proche de chez eux. Les CCMR MIVB-H et MVF sont situés à l'hôpital Haut-Lévêque-Groupe Hospitalier Sud-CHU de Bordeaux. Ils font partie de l'Unité d'Hépatologie et de Transplantation Hépatique dont le médecin responsable est le Pr Victor DE LÉDINGHEN.

La composition de l'équipe médicale est la suivante : Pr Victor DE LÉDINGHEN, responsable de l'unité, Dr Juliette FOUCHER, Dr Faiza CHERMAK, Dr Jean-Baptiste HIRIART, Dr Marie IRLES-DEPÉ, Dr Elsa RAMJANE, Dr Paul HERMABESSIÈRE, hépatologues au sein de cette unité.

L'expertise des CCMR est multidisciplinaire grâce à une étroite collaboration entre les équipes des chirurgiens hépatiques et de transplantation hépatique et l'équipe d'imagerie médicale et d'anatomie pathologique.



Emma BROCHARD ARC FILFOIE/G2M, en charge du CCMR du CHU de Bordeaux.

En lien avec l'équipe de pédiatrie, tous ces professionnels assurent la continuité de la prise en charge des jeunes patients lors de leur passage à l'âge adulte, par une consultation de transition.

Ce centre développe depuis une vingtaine d'années les techniques de diagnostic et de suivi non-invasif des maladies du foie par des méthodes biologiques ou morphologiques (avec notamment la mesure de l'élasticité hépatique). Il participe à plusieurs essais thérapeutiques de nouveaux traitements de ces maladies rares et à plusieurs observatoires de suivi des patients. Près de 800 patients avec maladies du foie sont pris en charge dans les CCMR du CHU de Bordeaux. Au sein de cette équipe, Emma BROCHARD, ARC responsable de la région Sud-Ouest, a pour mission principale de gérer la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR), mais aussi de prendre en charge les études et registres sélectionnés par les 3 réseaux de la filière. Son périmètre d'action inclut également les CCMR des filières FILFOIE et G2M de Toulouse et de Montpellier. Les CCMR du CHU de Bordeaux travaillent en étroite collaboration avec les autres CCMR et CRMR nationaux permettant entre autres d'accumuler les connaissances dans le domaine des maladies rares. Ils sont aussi intégrés à la filière G2M au travers des CCMR Maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre et du CRMR Maladies Héréditaires du Métabolisme, couvrant ainsi l'ensemble des causes de maladies rares du foie.

Les centres experts FILFOIE de l'hôpital Paul Brousse

L'équipe médicale du Centre Hépato-Biliaire de l'Hôpital Paul Brousse.

En 2017, le Centre Hépato-Biliaire de l'Hôpital Paul Brousse à Villejuif a obtenu trois labellisations en lien avec la filière FILFOIE, qui viennent d'être confirmées avec la campagne de relabellisation des Centres Experts Maladies Rares, lancée par la DGOS en 2022. Le Centre Hépato-Biliaire est Centre de Compétence des Maladies Vasculaires du Foie (MVF), sous la responsabilité du Pr Audrey COILLY, dont la file active BaMaRa 2022 est de 79 patients, et Centre de Compétence de l'Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques (AVB-CG), sous la responsabilité du Dr Eleonora DE MARTIN, avec une file active BaMaRa 2022 de 116 patients. Le Centre Hépato-Biliaire est également le siège du Centre de Référence Constitutif des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et Hépatites Auto-Immunes (MIVB-H), sous la responsabilité du Pr Jean-Charles DUCLOS-VALLÉE, qui sera remplacé par le Dr DE MARTIN pour la prochaine labellisation.

L'équipe hépatologique du centre est constituée par le Pr Jean-Charles DUCLOS-VALLÉE, le Pr Audrey COILLY, le Dr Bruno ROCHE, le Dr Rodolphe SOBESKY, le Dr Eleonora DE MARTIN, le Pr Cyrille FERAY, le Pr Olivier ROSMORDUC, le Dr Ilias KOUNIS et le Dr Alina PASCALE. L'équipe est en réalité multidisciplinaire. En effet, le Centre Hépato-Biliaire a pour vocation de développer la prise en charge globale des malades ayant une affection du foie et des voies biliaires (maladies hépatiques, hypertension portale, lésions biliaires complexes) par la réunion dans un même lieu d'une équipe de chirurgiens, médecins, endoscopistes, radiologues, anesthésistes, réanimateurs, de personnels paramédicaux hautement spécialisés – coordinateurs de transplantation, infirmières référentes, psychologues et de chercheurs.
Parallèlement à son activité de soins, le centre assure une intense activité de recherche clinique

et expérimentale. Il intègre l'Unité Mixte de Recherche INSERM U-1193 Physiopathogenèse et Traitement de Maladies du Foie, dirigé par le Pr Didier SAMUEL jusqu'à début de 2023. Suite à la nomination du Pr SAMUEL à la tête de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) en fin janvier 2023, la direction de cette UMR a été confiée au Dr Thierry TORDJMANN et au Pr Jean-Charles DUCLOS-VALLÉE. Le Centre Hépato-Biliaire est ainsi membre de la Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) Hepatinov, sous la responsabilité du Pr Jean-Charles DUCLOS-VALLÉE, participant aux projets de recherche.
Des études qualitatives réalisées par l'Agence de la Biomédecine placent régulièrement ses résultats sur la transplantation hépatique au-dessus de la moyenne nationale.
Outre les activités de prise en charge et de recherche et en plus du recensement des patients maladies rares dans la BNDMR, le centre est investi dans d'autres actions telles que :

- Des programmes d'éducation thérapeutique adressés aux patients transplantés, mis en place depuis 2017, et sur les principales maladies du réseau MIVB-H (HAI, CSP et CBP, Overlap Syndrome, ...) depuis 2021, dont les ateliers et leur digitalisation sont en cours de finalisation.

- La transition enfant/adulte : les hépatologues adultes et pédiatres assurent des visites alternées afin de garantir un passage serein des jeunes vers les services adultes avec l'aide des infirmières coordonnatrices, Mme Ghislaine BIARD et Mme Nolwen LEOST.

- Des Réunions de Consultation Pluridisciplinaire (RCP) dédiées aux patients atteints de maladies inflammatoires des voies biliaires et hépatites auto-immunes (1 fois par mois) et maladies vasculaires du foie (1 fois par mois), aux transplantations hépatiques (1 fois par semaine) et des RCP d'anatomopathologie hépatique (1 fois par semaine).

Membre de l'ERN RARE-LIVER depuis 2022, le Centre Hépato-Biliaire est le premier centre de transplantation hépatique en France et le deuxième en Europe (avec 160 transplantations hépatiques par an). Dans ce cadre, il dirige et analyse les données du Registre Européen des Greffes Hépatiques (ELTR). L'ELTR est la base de données où sont enregistrées toutes les transplantations du foie réalisées en Europe. Entre 1968 et 2010, l'ELTR a rassemblé les données relatives à 100 542 greffes réalisées dans 147 centres appartenant à 25 pays en Europe. Le rôle du centre est alors de créer des liens entre les centres de greffe du foie européens et de stimuler la recherche scientifique et les publications basées sur l'expérience européenne.

Parmi les études cliniques sur les maladies rares du foie développées dans le centre, il figure l'étude SURFASA, réalisée par le Dr Eleonora DE MARTIN. Il s'agit d'une étude multicentrique rétrospective française concernant les HAI aiguës sévères, avec l'objectif d'identifier les facteurs prédictifs de survie et de réponse aux corticoïdes. Grâce aux résultats de cette étude, le Dr DE MARTIN a pu établir un score qui permet de prédire la réponse aux corticoïdes des patients ayant une hépatite auto-immune aiguë sévère de façon prospective et en évaluer rapidement la nécessité d'une transplantation hépatique. Ce score, nommé SURFASA, a fait l'objet d'un financement PHRC et une application informatique pour son calcul automatique est en développement avec le soutien de la filière.

Suite à la mutualisation du réseau d'ARC et TEC des filières FILFOIE et G2M en juin 2020, Mme Amina HASSAINI a été l'ARC en charge du CCMR de Paul Brousse pour le recensement des patients atteints de maladies rares des deux filières dans le cadre du projet de la BNDMR jusqu'à décembre 2022. À partir de janvier 2023, Mme Amina MALEK, ARC FILFOIE anciennement en charge de cette mission, a repris la responsabilité d'aider les CCMR de Paul Brousse.

Amina MALEK ARC FILFOIE/G2M, actuellement en charge du CCMR de l'Hôpital Paul Brousse.

Le CCMR du CHU de Tours

L'équipe du CCMR du CHU de Tours.
De gauche à droite : Dr Louis D'ALTEROCHE (Co Inv), Pr Laure ELKRIEF (PI), Dr Anaïs JAILLAIS (Co Inv), Elodie ROY (ARC), Flora DERVILLÉ (ARC), Dr Hélène BOURGOIN (pharmacienne), Dr Frédérique CLOUET (pharmacienne), Carl (externe en pharmacie).

Depuis 2017, le CHRU de Tours possède deux centres de compétence en lien avec la filière FILFOIE : le Centre de Compétence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et Hépatites auto-immunes (MIVB-H) sous la responsabilité du Dr Charlotte NICOLAS et le Centre de Compétence des Maladies Vasculaires du Foie (MVF) sous la responsabilité du Pr Laure ELKRIEF. Ce dernier est en cours d'obtenir la labellisation en tant que Centre de Référence Constitutif pour les Maladies Vasculaires du Foie, à l'issue de la Campagne ministérielle de relabellisation des Centres Experts Maladies Rares 2022. Actuellement, 252 patients sont inclus dans le centre MIVB-H, dont 158 dans la file active de 2022, et 192 patients sont inclus dans le centre MVF, dont 122 dans la file active 2022.

L'équipe du CCMR est constituée de 5 hépatologues : Pr Laure ELKRIEF (PU-PH), Dr Louis D'ALTEROCHE (PH), Dr Charlotte NICOLAS (PH), le Dr Hélène BARRAUD (PH) et Dr Anaïs JAILLAIS (PH). Le service d'hépatologie est associé avec les services de gastro-entérologie, de chirurgie hépatobiliaire et pancréatique et transplantation hépatique et de chirurgie digestive endocrinienne et bariatrique, au sein du pôle Pathologies digestives, hépatiques et endocriniennes.

L'expertise clinique des équipes du centre de Tours est centrée sur la prise en charge et le traitement de maladies rares du foie, telles que les maladies vasculaires du foie, la mise en place de TIPS pour traiter les complications de l'hypertension portale, la recanalisation de la veine porte et la transplantation hépatique.

Le CHRU de Tours fait partie du Groupement Interrégional pour la Recherche Clinique et l'Innovation (GIRCI) du Grand-Ouest, HUGO. Au sein de ce groupement, le service d'hépato-gastro-entérologie est intégré au réseau Hépatimgo qui vise à améliorer la qualité de prise en charge des patients atteints d'hépatite auto-immune et à favoriser la recherche clinique et translationnelle dans ce domaine.

Les Centres FILFOIE du CHRU de Tours sont très impliqués dans la recherche clinique sur les maladies rares du foie, en particulier sur les maladies vasculaires porto-sinusoïdales et sur la recanalisation de la veine porte. Ils participent notamment à plusieurs études de la filière comme APIS pour le traitement de l'hypertension portale non cirrhotique, Bezascler pour la cholangite sclérosante primitive et à des cohortes comme VALDIG et EN-Vie2. Le service est également impliqué dans des études sur les hépatites, BULEDELTA (hépatites B et D) et HELIOS (hépatite C), sur la NASH (NASHsurg) ou sur l'infection du liquide d'ascite (PROPILA-RIFAX). Pour ces études, les hépatologues sont assistés par 3 attachés de recherche clinique : Elodie ROY, Flora DERVILLÉ et Claire JOLLIVET.

Très active au niveau du réseau national des Maladies Vasculaires du Foie (MVF) de la filière FILFOIE, le Pr Laure ELKRIEF participe aux multiples études et registres du réseau. En outre, elle est l'investigateur principal d'une étude qui s'intéresse à l'évolution après chirurgie abdominale chez les patients atteints de thrombose porte, dont les résultats ont été présentés sous forme d'un poster à l'AFEF 2023. Le Pr ELKRIEF a également participé à la rédaction du chapitre « Cavernome porte ou Thrombose porte chronique » des recommandations 2018 de l'AFEF sur les maladies vasculaires du foie et du chapitre « Maladies vasculaires du foie » des recommandations 2020 de l'AFEF sur les méthodes non invasives pour le diagnostic et le suivi des maladies du foie.

Le CHRU de Tours est le 4e centre de transplantation hépatique en France. Il fait partie de la Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) SUPORT (Survival optimization in organ transplantation), dont le Pr Ephrem SALAMÉ du service de chirurgie digestive hépato-biliaire est le coordonnateur. Cette FHU regroupe les centres de transplantation du Grand Ouest, afin d'associer leurs expertises et favoriser les collaborations.

Le Centre de Tours est très impliqué également au niveau européen. En novembre 2021, il a été intégré parmi les membres du réseau européen de référence pour les maladies rares du foie, ERN RARE-LIVER en tant que Collaborative Partner.

Pauline ROUMAUD, ARC FILFOIE-G2M de la région Grand-Ouest, a pris le relais de Mounira ZERGUINI pour l'aide à la saisie de la base de données de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) des CCMR de Tours. Pauline participe également aux projets de recherche clinique des filières FILFOIE et G2M en fournissant de l'aide à l'inclusion de patients, comme dans le cas des Cohortes Défi-Alpha et EN-Vie2. Basée au CHU de Rennes, Pauline intervient également dans les CCMR FILFOIE et G2M de Nantes, Angers, Brest et Caen.

Pauline ROUMAUD ARC FILFOIE/G2M en charge du CCMR du CHU de Tours.

Études cliniques

Vous trouverez dans cette rubrique les essais cliniques sur les maladies rares du foie en cours d'activation, actuellement en cours ou récemment clôturés dans les centres de la filière.

Maladie(s) Concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal - France	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
Atrésie des voies biliaires	Devenir des enfants atteints d'atrésie des voies biliaires survivant à l'âge adulte avec leur foie natif	**Dr Odile GORIA** CHU Rouen	Étude terminée
	BOLD - Efficacité et sécurité de l'Odevixibat chez les enfants atteints d'atrésie biliaire ayant subi une intervention de Kasai : Étude de phase 3 à double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo, visant à étudier l'efficacité et la sécurité de l'odevixibat par rapport au placebo chez les enfants atteints d'AVB qui ont subi une intervention de Kasai	**Pr Emmanuel GONZALES** Hôpital Kremlin Bicêtre	Recrutement terminé, étude en cours NCT04336722 Laboratoire Albireo
	Agénésies anténatales de la vésicule biliaire : description et devenir de la population des enfants AVB ou avec une agénésie "isolée"	**Dr Madeleine AUMAR** CHU de Lille	Ouverture premier semestre 2024
Cholangite Biliaire Primitive	**ASSURE :** An Open Label Long-Term Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Seladelpar in Subjects with Primary Biliary Cholangitis (PBC)	**Dr Christophe CORPECHOT** Hôpital Saint-Antoine, Paris	Recrutement terminé, suivi en cours NCT03301506 CymaBay Therapeutics
	CBP-HOPE : Étude contrôlée randomisée de l'efficacité d'une intervention psychoéducative et d'une intervention d'hypnose sur la fatigue de femmes ayant une cholangite biliaire primitive		Étude en cours d'analyse Universités René Descartes et Sorbonne, AP-HP, Hôpital Saint-Antoine NCT03630718
	ELATIVE (GENFIT - GFT505) : Étude de Phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo, évaluant la sécurité, la tolérance et l'efficacité d' Elafibranor 80 mg chez les patients atteints de CBP ayant une réponse inadéquate ou bien une intolérance à l'acide ursodésoxycholique		Recrutement terminé, étude en cours AP-HP, Hôpital Saint-Antoine NCT04526665 GENFIT

Maladie(s) Concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal - France	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
Cholangite Biliaire Primitive	**GLISTEN (GSK-212620) :** Étude de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle et contrôlée par placebo, pour évaluer l'efficacité et la tolérance du Linerixibat dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints de CBP	**Dr Christophe CORPECHOT** Hôpital Saint-Antoine, Paris	Recrutement en cours NCT04950127 GlaxoSmithKline
	INTERCEPT 747-213 : Étude de Phase II, randomisée, en double aveugle versus placebo, évaluant la sécurité, la tolérance de l'Acide Obéticholique administré en association avec le Bezafibrate chez les patients atteints de CBP ayant une réponse inadéquate ou bien une intolérance à l'acide ursodésoxycholique		Recrutement terminé, suivi en cours NCT04594694 Intercept Pharmaceuticals
	NUT-2 : Étude de Phase II, randomisée, en double aveugle versus placebo, pour comparer les différentes doses de l'acide norucholique dans le traitement de la CBP chez les patients ayant une réponse inadéquate ou bien une intolérance à l'acide ursodésoxycholique.		Recrutement en cours Dr FALK PHARMA EudraCT N° 2021-001431-56
	RESPONSE : Étude de phase 3 randomisée, en double aveugle versus placebo, évaluant la sécurité, la tolérance de Seladelpar chez les patients atteints de CBP ayant une réponse inadéquate ou bien une intolérance à l'acide ursodésoxycholique		Recrutement terminé, suivi en cours NCT04620733 AP-HP, Hôpital Saint-Antoine CymaBay Therapeutics
	TRANSFORM : Étude de phase IIb/III adaptative, randomisée, en double aveugle versus placebo sur 52 semaines, pour évaluer l'efficacité et la tolérance du Setanaxib chez les patients ayant une CBP et un résultat de fibroscan supérieur 8.8 kPa		Recrutement en cours NCT05014672 Calliditas Therapeutics
	VANTAGE VLX 601 : Étude de Phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo, évaluant l'efficacité de Volixibat dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints de CBP		Centre en cours d'activation NCT05050136 Mirum Pharmaceuticals

Maladie(s) Concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal - France	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
Cholangite Sclérosante Primitive	**BEZASCLER :** Essai de phase 3 multicentrique, randomisé et contrôlé en double aveugle comparant le bezafibrate à un placebo durant 24 mois dans le traitement de la cholangite sclérosante primitive, gardant une cholestase sous acide ursodesoxycholique	**Pr Olivier CHAZOUILLÈRES** Hôpital Saint-Antoine, Paris	Recrutement en cours NCT04309773 PHRC national
	FICUS : Étude prospective de la valeur pronostique de l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan) chez les patients atteints de la CSP		Suivi en cours Fonds CSP
	Nor-Ursodésoxycholique NUC-5/PSC : Étude de phase III randomisée, contre placebo, en double aveugle comparant l'acide nor-ursodésoxycholique au placebo dans le traitement de la CSP		Recrutement terminé, étude en cours NCT03872921 Dr FALK PHARMA
	PACIFIC : Étude randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo visant à évaluer les effets de l'EP547 chez des patients atteints de prurit cholestatique causé par une cholangite biliaire primitive ou une cholangite sclérosante primitive		Recrutement en cours NCT05525520 Escient Pharmaceuticals
	PLIANT : Étude randomisée de phase IIa, de détermination de la dose, en double aveugle, controlée par placebo, évaluant la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique de PLN-74809 chez les participants présentant une CSP et une fibrose hépatique suspectée		Recrutement en cours NCT04480840 Pliant Therapeutics, Inc.
	PRIMIS : Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo évaluant la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du GS-9674 (Cilofexor) chez des patients non cirrhotiques atteints de CSP		Étude clôturée en août 2023 (étude arrêtée prématurément pour futilité en décembre 2022) NCT03890120 Gilead Sciences

Maladie(s) Concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal - France	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
Cholangite Sclérosante Primitive	**VISTAS (Volixibat VLX-301) :** Étude randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo visant à évaluer les effets du Volixibat chez des patients atteints de prurit cholestatique causé par une cholangite sclérosante primitive	**Pr Olivier CHAZOUILLÈRES** Hôpital Saint-Antoine, Paris	Centre en cours d'activation NCT04663308 Mirum
	Safety and Tolerability of A3907 in Primary Sclerosing Cholangitis : Étude de phase 2a, non randomisée (en ouvert) pour évaluer la sécurité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du A3907 (inhibiteur ASBT) chez les patients adultes ayant une cholangite sclérosante primitive		Recrutement en cours NCT05642468 Laboratoire Albireo
Cholestase intra-hépatique progressive familiale	**Long Term Safety & Efficacy Study Evaluating The Effect of A4250 in Children With PFIC :** Étude de prolongation ouverte de phase III pour évaluer l'innocuité à long terme et la persistance de l'effet de l'A4250 chez les enfants atteints de PFIC	**Pr Emmanuel GONZALES** Hôpital Kremlin Bicêtre	Recrutement terminé, étude en cours NCT03659916 Laboratoire Albireo
	MRX-502 : Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du maralixibat dans le traitement de sujets atteints de cholestase intra-hépatique progressive familiale (PFIC)		Étude terminée NCT03905330 Laboratoire Mirum Pharmaceutical, Inc.
	PEDFIC 2 : Étude étendue, de phase III, en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo, visant à étudier l'efficacité et la sécurité de l'A4250 par rapport au placebo chez les enfants atteints de PFIC 1 et 2	**Pr Alain LACHAUX** Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon	Recrutement terminé, étude en cours NCT03659916 Laboratoire Albireo (Accès précoce octroyé 06/04/2023)
	RISE – Étude pour évaluer la sécurité et la tolérance du Maralixibat chez les enfants atteints du Syndrome d'Alagille ou de PFIC : Cette étude vise à déterminer si le médicament expérimental maralixibat est sans danger et bien toléré chez les enfants mineurs de 12 mois atteints du Syndrome d'Alagille ou de PFIC	**Pr Emmanuel GONZALES** Hôpital Kremlin Bicêtre	Recrutement en cours NCT04729751 Mirum Pharmaceuticals, Inc. (Accès précoce octroyé 23/02/2023)

Études cliniques

Maladie(s) Concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal - France	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
Cholestase prolongée avant l'âge de 1 an	**SMILE - Dyschromie dentaire et hyperbilirubinémie prolongée :** étude épidémiologique de la dyschromie dentaire en cas de cholestase prolongée avant l'âge de 1 an : données cliniques, traitements et qualité de vie	**Dr Nolwenn LABORDE** CHU Toulouse	Ouverture en fin 2023 - Laboratoire Albireo
Hépatite Auto-Immune	**Pro-SURFASA :** Validation d'un score pronostique de la réponse au traitement par les stéroïdes dans l'hépatite auto-immune aiguë sévère	**Dr Eleonora DE MARTIN** Hôpital Paul Brousse, Villejuif	Étude en cours d'activation NCT05473403 PHRC national
Hypertension portale intra-hépatique non cirrhotique	**APIS :** Étude des effets de l'administration de l'anticoagulant Apixaban chez des patients avec une hypertension portale intra-hépatique non cirrhotique	**Pr Pierre Emmanuel RAUTOU** Hôpital Beaujon, Paris	Recrutement en cours NCT04007289 PHRC national
Insuffisance hépatique aiguë (IHA)	**INFHANTI :** Plateforme nationale multidisciplinaire (FILFOIE-G2M) d'aide au diagnostic et à la prise en charge des insuffisances hépatiques des enfants de moins de 2 ans, avec pour objectif de réduire les impasses diagnostiques dans les insuffisances hépatiques néonatales et du nourrisson <2 ans, en mobilisant les experts clinicobiologiques et la biobanque de la plateforme	**Dr Nolwenn LABORDE Dr Pierre BROUÉ** CHU Toulouse	Ouverture en fin 2023 - AAP FILFOIE 2020
Maladies auto-immunes et inflammatoires (CSP, HAI, Crohn, RCH + pathologies auto-immunes et inflammatoires auto-immunes)	**TRANSREG :** Induction des lymphocytes T-régulateurs par IL-2 à très faible dose dans les pathologies auto-immunes et inflammatoires	**Pr Olivier CHAZOUILLÈRES** Hôpital Saint-Antoine, Paris	Étude terminée NCT01988506 PHRC
Maladies chroniques du foie	**Protocole M134 :** Étude observationnelle comparative de la performance diagnostique du CAP première génération et du CAP seconde génération chez des patients présentant une hépatopathie chronique, toutes étiologies confondues, en utilisant l'IRM-PDFF comme référence	**Pr Olivier CHAZOUILLÈRES** Hôpital Saint-Antoine, Paris	Étude terminée NCT03704792 Echosens

Maladie(s) Concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal - France	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
Maladies Vasculaires du foie	**MVF et PMA :** Maladie Vasculaire du Foie et Procréation Médicalement Assistée (PMA)	**Dr Audrey PAYANCÉ** Hôpital Beaujon, Paris	Inclusions rétrospectives en cours
Maladie Vasculaire Porto-Sinusoïdale	**TRANSVAS :** Étude cas-témoins sur les facteurs de risque de Maladie Vasculaire Porto-Sinusoïdale chez les transplantés rénaux	**Dr Isabelle OLLIVIER-HOURMAND** CHU de Caen	Étude terminée
	MVPS et sclérodermie : étude multicentrique rétrospective comparant des patients adultes atteints de sclérodermie associée à une MVPS, à des patients adultes ayant une MVPS sans sclérodermie systémique		Étude en cours
Thrombose Veineuse Portale / Cavernome	**LOCAPORT :** Étude des facteurs de risque de récidive de thrombose ou d'extension thrombotique, en cas de thrombose veineuse portale aiguë non cirrhotique secondaire à une cause locale	**Dr Isabelle OLLIVIER-HOURMAND** CHU de Caen	Étude terminée
	Évolution après chirurgie abdominale chez les patients atteints de cavernome porte	**Pr Laure ELKRIEF** CHRU de Tours	Étude terminée
	Évolution des facteurs de risque de thrombose porte aiguë sans cirrhose, en particulier rôle du syndrome métabolique et de la graisse viscérale	**Dr Odile GORIA** CHU Rouen	Étude terminée

Pour retrouver plus de détails sur l'ensemble des études cliniques, rendez-vous sur la page dédiée du site internet de la filière :
https://www.filfoie.com/recherche/recherche-clinique/essais-cliniques/

Registres et Cohortes

Vous trouverez dans cette rubrique les registres et cohortes nationaux et internationaux sur les maladies rares du foie en cours d'activation, actuellement en cours ou récemment clôturés dans les centres de la filière.

Maladie(s) Concernée(s)	Nom	Investigateur principal	Nombre de patients inclus	Informations
Atrésie des voies biliaires	**OFAVB** : **O**bservatoire **F**rançais de l'**A**trésie des **V**oies **B**iliaires	**Pr Christophe CHARDOT** Hôpital Necker, Paris **Pr Emmanuel GONZALES** Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre	1 400	Registre multicentrique national qui inclut tous les patients atteints d'AVB nés en France depuis 1986
Atteintes hépatiques et cardiopathie congénitale univentriculaire	**Protocole Fontan** : Évaluation hépatique chez les patients avec une cardiopathie congénitale univentriculaire	**Dr Audrey PAYANCÉ** Hôpital Beaujon, Paris	92	Hôpital Beaujon et Hôpital Européen Georges-Pompidou
CBP, CSP, syndrome LPAC, Hépatite AutoImmune, Overlap syndrome	**MIVB** : Base de données des **M**aladies **I**nflammatoires des **V**oies **B**iliaires	**Dr Christophe CORPECHOT** Hôpital Saint-Antoine, Paris	1 228	Registre monocentrique créé par le centre de référence MIVB-H avec migration prévue sur CleanWeb et ouverture prochaine aux CRMR constitutifs et aux CCMR candidats
Cholestases Génétiques	Registre cholestases génétiques	**Pr Emmanuel GONZALES** Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre	En cours d'activa-tion	Registre à couverture nationale qui inclut tous les patients atteints de cholestases génétiques

Maladie(s) Concernée(s)	Nom	Investigateur principal	Nombre de patients inclus	Informations
Cholestase intrahépatique progressive familiale de type 1, de type 2 et de type 3	**NAPPED** : **NA**tural course and **P**rognosis of **P**FIC and **E**ffect of biliary **D**iversion	À l'international : **Pr Henkjan VERKADE** Groningen Centre, Pays-Bas En France : **Pr Emmanuel GONZALES** Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre	939 (International) En France : 72 KB	Registre international (en cours d'activation pour inclusions PFIC3)
	TreatFiC Registry		En cours d'activation	Registre multicentrique international visant à l'évaluation des effets des différentes stratégies de traitement des patients atteints de PFIC
Cholestases pédiatriques	**GALA** : The **G**lobal **AL**agille **A**lliance study	À l'international : **Pr Binita KAMATH** Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada En France : **Pr Emmanuel GONZALES** Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre	1627 (International) En France : 86	Registre multicentrique international qui inclut tous les patients atteints du syndrome d'Alagille
Déficit en Alpha 1 Anti-trypsine	Cohorte **Défi-Alpha**	**Pr Alain LACHAUX / Dr Mathias RUIZ** Hôpital Femme Mère-Enfant, Lyon	252	Cohorte nationale - 27 centres participants
Hépatite Auto-immune	Cohorte **HEPATIMGO**	**Dr Jérôme GOURNAY** Hôtel-Dieu, CHU de Nantes	350	Cohorte nationale - 8 centres participants (7 centres de la région Grand-Ouest, plus l'hôpital Saint-Antoine à Paris)

Maladie(s) Concernée(s)	Nom	Investigateur principal	Nombre de patients inclus	Informations
Maladies vasculaires du Foie	**IRCPSS** : **I**nternational **R**egistry of **C**ongenital **P**orto-**S**ystemic **S**hunts	À l'international : **Pr Valérie MCLIN** Genève, Suisse En France : **Pr Stéphanie FRANCHI-ABELLA** et Dr **OANEZ ACKERMANN** Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre	200 (interna-tional) En France : 10	Registre multicentrique international qui inclut tous les patients atteints de CPSS (54 centres participants, dont 9 centres français)
	Étude observationnelle internationale sur les Shunts porto-systémiques congénitaux (Syndrome d'Abernethy)	**Dr Aurélie PLESSIER** Hôpital Beaujon, Paris	30	Cohorte multicentrique internationale sur les manifestations cliniques, l'histoire naturelle et les traitements appliqués aux patients atteints de SPSC du réseau VALDIG et du Registro Español de Enferme-dades Vasculares Hepáticas (REHEVASC)
Maladie vasculaire du Foie, VIH	Prévalence de la thrombose de la veine porte chez les patients atteints d'hypertension portale non cirrhotique pendant l'infection par le VIH : impact de l'anticoagulation sur la recanalisation	**Dr Aurélie PLESSIER** Hôpital Beaujon, Paris	132	Réseau VALDIG
Syndrome de Budd-Chiari, thrombose des veines hépatiques, thrombose porte et maladie porto-sinusoïdale	**EN-Vie 2 VALDIG : European and French Network for Vascular disorders of the liver** - Registre des maladies vasculaires du foie	**Dr Aurélie PLESSIER** Hôpital Beaujon, Paris	2785	Registre à couverture nationale, européenne et internationale

Maladie(s) Concernée(s)	Nom	Investigateur principal	Nombre de patients inclus	Informations
Syndrome LPAC (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis)	Cohorte **RaDiCo-COLPAC**	**Dr Christophe CORPECHOT** Hôpital Saint-Antoine, Paris	604 (cohorte natio-nale)	Cohorte nationale faisant partie du programme de recherche RaDiCo - 17 centres participants dont 11 centres de référence ou de compétence de la filière
Thrombose veineuse splanchnique post-infection à COVID-19	**EN-Vie 2 VALDIG : European and French Network for Vascular disorders of the liver** - Registre des maladies vasculaires du foie	**Dr Aurélie PLESSIER** Hôpital Beaujon, Paris	15	Cohorte rétrospective multicentrique internationale recensant les cas de thrombose veineuse splanchnique chez les patients infectés par la COVID-19
Thrombose veineuse splanchnique et/ou syndrome de Budd-Chiari post vaccination contre le SRAS-COV-2	**EN-Vie 2 VALDIG : European and French Network for Vascular disorders of the liver** - Registre des maladies vasculaires du foie	**Dr Aurélie PLESSIER** Hôpital Beaujon, Paris	26	Cohorte rétrospective multicentrique internationale sur les nouveaux cas de SVT ou BCS post vaccination contre le SRAS-COV-2 dans le réseau VALDIG ou les pays connectés à l'EMA
Troubles hépatiques et téloméropathies	Troubles hépatiques associés à une mutation TERT/TERC	**Dr Aurélie PLESSIER** Hôpital Beaujon, Paris	213	Registre à couverture nationale

Maladie(s) Concernée(s)	Nom	Investigateur principal	Nombre de patients inclus	Informations
Transplantation hépatique et maladies rares du foie	**PORTAL Registry :** **P**ortal vein **O**bstruction **R**evascularisation **T**herapy **A**fter **L**iver transplantation registry	À l'international : **Dr Bader A ALFARES** University Medical Centre Groningen. En France: **Pr Stéphanie FRANCHI-ABELLA** **Pr Emmanuel GONZALES** Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre	172 (international) En France : 40	Registre observationnel rétrospectif multicentrique international sur la thérapie de revascularisation de l'obstruction veineuse portale après une transplantation hépatique en pédiatrie

Pour retrouver plus de détails sur l'ensemble des registres et cohortes, rendez-vous sur la page dédiée du site internet de la filière :
https://www.filfoie.com/recherche/recherche-clinique/cohortes-et-registres/

Appels à projets en cours

Vous trouverez ci-dessous la liste de certains appels à projets, bourses et prix récents, susceptibles de pouvoir vous intéresser (liste non exhaustive) :

Fondation pour la Recherche Médicale - Appel à projets 2023 - Amorçage de jeunes équipes 2023

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 : 3 novembre 2023

→ Plus d'informations ici :
Programme généraliste : Espoirs de la recherche (frm.org)

Horizon Europe Framework Programme (HORIZON) - Establishing novel approaches to improve clinical trials for rare and ultra-rare diseases

The project is expected to support innovation and optimise drug development for rare diseases with high unmet medical needs by focusing on clinical trials conducted for small populations and clusters of diseases with commonalities.

With a focus on addressing 'white spots' in a subset of the 95 % of underserved rare diseases, the R&I action to be supported under this topic should:

- Deliver novel rare/ultra-rare disease-specific methodological approaches to transform the way treatments are developed with a view towards accelerating approval and access.
- Pressure-test new clinical trial designs by using the playbooks co-created with stakeholders through case studies and modelling, addressing up to four selected paediatric/rare disease (or clusters of ultra-rare diseases with commonalities) case studies, and different types of interventions (at least one for advanced therapy medicinal products (ATMP)**.**

Date limite de soumission des dossiers : 8 novembre 2023, 17h, heure de Brussels

→ Plus d'informations ici : Funding & tenders (europa.eu)

PSC Partners Annual Research Grant Awards

PSC Partners and affiliate PSC Partners Canada offer grants to conduct research that addresses an important and novel, basic or clinical research question related to PSC and closely associated diseases (such as inflammatory bowel diseases (IBD) and cholangiocarcinoma). Our Research Grants Program seeks to encourage investigators to conduct research in promising new areas, with the goal that data generated will lead to federal (NIH) or external international funding.

Date limite de soumission des dossiers : 31 décembre 2023

→ Plus d'informations ici :
Primary Sclerosing Cholangitis Grants | PSC Partners Seeking a Cure

Pour retrouver l'ensemble des appels à projets, rendez-vous sur la page dédiée du site internet de la filière : ***Appels à projets / Bourses / Prix - Filfoie: tout savoir sur les maladies rares du foie, recherche, enseignement***

Publications scientifiques

Vous trouverez ci-dessous quelques publications récentes sur les maladies rares du foie auxquelles ont participé des médecins et chercheurs de la filière FILFOIE (de novembre 2022 à septembre 2023, liste non exhaustive).

Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques

- Mornex JF, Traclet J, Guillaud O, Dechomet M, Lombard C, Ruiz M, Revel D, Reix P, Cottin V.
Alpha1-antitrypsin deficiency: An updated review.
Presse Med. 2023 Jul 29;52(3):104170.
doi: 10.1016/j.lpm.2023.104170.
Online ahead of print.
PMID: 37517655

- Gonzales E, Gardin A, Almes M, Darmellah-Remil A, Seguin H, Mussini C, Franchi-Abella S, Duché M, Ackermann O, Thébaut A, Habes D, Hermeziu B, Lapalus M, Falguières T, Combal JP, Benichou B, Valero S, Davit-Spraul A, Jacquemin E.
Outcomes of 38 patients with PFIC3: Impact of genotype and of response to ursodeoxycholic acid therapy.
JHEP Rep. 2023 Jul 13;5(10):100844.
doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100844.
eCollection 2023 Oct.
PMID: 37701337

- Almes M, Gardin A, Davit-Spraul A, Bouligand J, Habes D, Jacquemin E.
***JAG1* and *THBS2* Mutations in a Child Presenting With Incomplete Alagille Syndrome.**
JPGN Rep. 2023 Jul 17;4(3):e338.
doi: 10.1097/PG9.0000000000000338.
eCollection 2023 Aug.
PMID: 37600608

- Ruiz M, Lacaille F, Schrader C, Pons M, Socha P, Krag A, Sturm E, Bouchecareilh M, Strnad P.
Pediatric and adult liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency.
Semin Liver Dis. 2023 Jul 4.
doi: 10.1055/a-2122-7674.
Online ahead of print.
PMID: 37402396

- Sokol RJ, Gonzales EM, Kamath BM, Baker A, Vig P, Mogul DB, Garner W, Hansen BE, Jacquemin E, Thompson RJ.
Predictors of 6-year event-free survival in alagille syndrome patients treated with maralixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor.
Hepatology. 2023 Jun 7.
doi: 10.1097/HEP.0000000000000502.
Online ahead of print.
PMID: 37278241

- Wischlen E, Laverdure N, Erard D, Rohmer B, Boillot O, Dubois R, Lachaux A, Collardeau-Frachon S, Hervieu V, Dumortier J.
Iterative antibody-induced bile salt export pump deficiency after successive liver transplantations successfully treated with plasmapheresis and rituximab.
Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2023 May;47(6):102139.
doi: 10.1016/j.clinre.2023.102139.
Epub 2023 May 13.
PMID: 37187258

• Thompson RJ, Artan R, Baumann U, Calvo PL, Czubkowski P, Dalgic B, D'Antiga L, Di Giorgio A, Durmaz Ö, Gonzalès E, Grammatikopoulos T, Gupte G, Hardikar W, Houwen RHJ, Kamath BM, Karpen SJ, Lacaille F, Lachaux A, Lainka E, Loomes KM, Mack CL, Mattsson JP, McKiernan P, Ni Q, Özen H, Rajwal SR, Roquelaure B, Shteyer E, Sokal E, Sokol RJ, Soufi N, Sturm E, Tessier ME, van der Woerd WL, Verkade HJ, Vittorio JM, Wallefors T, Warholic N, Yu Q, Horn P, Kjems L.
Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis.
JHEP Rep. 2023 Apr 29;5(8):100782.
doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100782.
eCollection 2023 Aug.
PMID: 37456676

• Dana J, Debray D, Vilgrain V.
Reply to: "The effects of CFTR modulator therapies on liver stiffness and bile flow: A single centre experience".
J Hepatol. 2023 Apr 10:S0168-8278(23)00222-2.
doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.001.
Online ahead of print.
PMID: 37044220

• Fuchs J, Mrad C, Gonzales E, Ndiaye D, Fouquet V, Héry G, Baujard C, Guérin F, Branchereau S.
Biliary drainage surgery before or after 3 months of life versus primary liver transplantation in children with biliary atresia: comparative cohort study.
BJS Open. 2023 Mar 7;7(2):zrac175.
doi: 10.1093/bjsopen/zrac175.
PMID: 36952250

• Nomden M, Alizai NK, Betalli P, Bruggink JLM, Cananzi M, Christensen VB, D'Antiga L, Davenport M, Fischler B, Hindemith L, Hukkinen M, Johansen LS, de Kleine RH, Madadi-Sanjani O, Ong EGP, Pakarinen MP, Petersen C, Ruiz M, Schunn M, Sturm E, Verkade HJ, Wildhaber BE, Hulscher JBF, On Behalf Of Members Of The Biliary Atresia And Related Disorders Bard Community The Ern RARE-Liver.
Incidence of Isolated Biliary Atresia during the COVID Lockdown in Europe: Results from a Collaborative Project by RARE-Liver.
J Clin Med. 2023 Jan 18;12(3):775.
doi: 10.3390/jcm12030775.
PMID: 36769422

• Guillaud O, Dumortier J, Couchonnal-Bedoya E, Ruiz M.
Wilson Disease and Alpha1-Antitrypsin Deficiency: A Review of Non-Invasive Diagnostic Tests.
Diagnostics (Basel). 2023 Jan 10;13(2):256.
doi: 10.3390/diagnostics13020256.
PMID: 36673066

• Felzen A, van Wessel DBE, Gonzales E, Thompson RJ, Jankowska I, Shneider BL, Sokal E, Grammatikopoulos T, Kadaristiana A, Jacquemin E, Spraul A, Lipiński P, Czubkowski P, Rock N, Shagrani M, Broering D, Nicastro E, Kelly D, Nebbia G, Arnell H, Fischler B, Hulscher JBF, Serranti D, Arikan C, Polat E, Debray D, Lacaille F, Goncalves C, Hierro L, Muñoz Bartolo G, Mozer-Glassberg Y, Azaz A, Brecelj J, Dezsőfi A, Calvo PL, Grabhorn E,

Hartleif S, van der Woerd WJ, Kamath BM, Wang JS, Li L, Durmaz Ö, Kerkar N, Jørgensen MH, Fischer R, Jimenez-Rivera C, Alam S, Cananzi M, Laverdure N, Ferreira CT, Guerrero FO, Wang H, Sency V, Kim KM, Chen HL, de Carvalho E, Fabre A, Bernabeu JQ, Zellos A, Alonso EM, Sokol RJ, Suchy FJ, Loomes KM, McKiernan PJ, Rosenthal P, Turmelle Y, Horslen S, Schwarz K, Bezerra JA, Wang K, Hansen BE, Verkade HJ; NAtural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion (NAPPED) Consortium.

Genotype-phenotype relationships of truncating mutations, p.E297G and p.D482G in bile salt export pump deficiency.

JHEP Rep. 2022 Nov 16;5(2):100626.
doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100626.
eCollection 2023 Feb.
PMID: 36687469

Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires

• Terziroli Beretta-Piccoli B, Buescher G, Dalekos G, Zachou K, Geerts A, Semmo N, Kolev M, De Martin E, Janik MK, Madaleno J, Lalosevic Stojkovic M, Dumortier J, Vanwolleghem T, Schregel I, Steinmann S, Lacaille F, Sebode M.

Hepatic safety and efficacy of immuno-modulatory drugs used in patients with autoimmune hepatitis.

J Autoimmun. 2023 Sep 14;140:103113.
doi: 10.1016/j.jaut.2023.103113.
Online ahead of print.
PMID: 37716078

• Corpechot C, Lemoinne S, Soret PA, Hansen B, Hirschfield G, Gulamhusein A, Montano-Loza AJ, Lytvyak E, Pares A, Olivas I, Eaton JE, Osman KT, Schramm C, Sebode M, Lohse AW, Dalekos G, Gatselis N, Nevens F, Cazzagon N, Zago A, Russo FP, Floreani A, Abbas N, Trivedi P, Thorburn D, Saffioti F, Barkai L, Roccarina D, Calvaruso V, Fichera A, Delamarre A, Sobenko N, Villamil AM, Medina-Morales E, Bonder A, Patwardhan V, Rigamonti C, Carbone M, Invernizzi P, Cristoferi L, van der Meer A, de Veer R, Zigmond E, Yehezkel E, Kremer AE, Deibel A, Bruns T, Große K, Wetten A, Dyson JK, Jones D, Dumortier J, Pageaux GP, de Lédinghen V, Chazouillères O, Carrat F; Global & ERN Rare-Liver PBC Study Groups.

Adequate vs. deep response to UDCA in PBC: To what extent and under what conditions is normal ALP level associated with complication-free survival gain?

Hepatology. 2023 Jul 3.
doi: 10.1097/HEP.0000000000000529.
Online ahead of print
PMID: 37399238

• Maggiore G, Bernard O, Mosca A, Jacquemin E.

Liver histology before treatment withdrawal in auto-immune hepatitis: is it time to review the ESPGHAN recommendations?

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023 Jun 13.
doi: 10.1097/MPG.0000000000003857.
Online ahead of print.
PMID: 37307301

• Andrade RJ, Aithal GP, de Boer YS, Liberal R, Gerbes A, Regev A, Beretta-Piccoli BT, Schramm C, Kleiner DE, De Martin E, Kullak-Ublick GA, Stirnimann G, Devarbhavi H, Vierling JM, Manns MP, Sebode M, Londoño MC, Avigan M, Robles-Diaz M, García-Cortes M, Atallah E, Heneghan M, Chalasani N, Trivedi PJ, Hayashi PH, Taubert R, Fontana RJ, Weber S, Oo YH, Zen Y, Licata A, Lucena MI, Mieli-Vergani G, Vergani D, Björnsson ES; IAIHG and EASL DHILI Consortium.

Nomenclature, Diagnosis and Management of Drug-induced Auto-immune-like hepatitis (DI-ALH): An expert opinion meeting report.

J Hepatol. 2023 May 8:S0168-8278(23)00320-3.
doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.033.
Online ahead of print.
PMID: 37164270

• Murillo Perez CF, Ioannou S, Hassanally I, Trivedi PJ, Corpechot C, van der Meer AJ, Lammers WJ, Battezzati PM, Lindor KD, Nevens F, Kowdley KV, Bruns T, Cazzagon N, Floreani A, Mason AL, Gulamhusein A, Ponsioen CY, Carbone M, Lleo A, Mayo MJ, Dalekos GN, Gatselis NK, Thorburn D, Verhelst X, Parés A, Londoño MC, Janssen HLA, Invernizzi P, Vuppalanchi R, Hirschfield GM, Hansen BE, Levy C; Global PBC Study Group.

Optimizing therapy in primary biliary cholangitis: Alkaline phosphatase at six months identifies one-year non-responders and predicts survival.

Liver Int. 2023 Jul;43(7):1497-1506.
doi: 10.1111/liv.15592.
Epub 2023 May 8.
PMID: 37157905

• Hirschfield GM, Shiffman ML, Gulamhusein A, Kowdley KV, Vierling JM, Levy C, Kremer AE, Zigmond E, Andreone P, Gordon SC, Bowlus CL, Lawitz EJ, Aspinall RJ, Pratt DS, Raikhelson K, Gonzalez-Huezo MS, Heneghan MA, Jeong SH, Ladrón de Guevara AL, Mayo MJ, Dalekos GN, Drenth JPH, Janczewska E, Leggett BA, Nevens F, Vargas V, Zuckerman E, Corpechot C, Fassio E, Hinrichsen H, Invernizzi P, Trivedi PJ, Forman L, Jones DEJ, Ryder SD, Swain MG, Steinberg A, Boudes PF, Choi YJ, McWherter CA; ENHANCE Study Group*.

Seladelpar efficacy and safety at 3 months in patients with primary biliary cholangitis: ENHANCE, a phase 3, randomized, placebo-controlled study.

Hepatology. 2023 Apr 6.
doi: 10.1097/HEP.0000000000000395.
Online ahead of print.
PMID: 37386786

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

Long-term outcome of liver transplantation for auto-immune hepatitis: a French nationwide study over 30 years.
Liver Int. 2023 Feb 24. doi: 10.1111/liv.15552. Online ahead of print.
PMID: 36825353

• Maggiore G, Bernard O, Mosca A, Ballot E, Johanet C, Jacquemin E.
Long-term outcomes of patients with type 1 or 2 auto-immune hepatitis presenting in childhood.
J Hepatol. 2023 Jan 25:S0168-8278(23)00025-9. doi: 10.1016/j.jhep.2023.01.013. Online ahead of print
PMID: 36708813

• Chouik Y, Francoz C, De Martin E, Guillaud O, Abergel A, Altieri M, Barbier L, Besch C, Chazouillères O, Conti F, Corpechot C, 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.
Liver transplantation for auto-immune hepatitis: Pre-transplant does not predict the early post-transplant outcome.
Liver Int. 2022 Dec 28. doi: 10.1111/liv.15500. Online ahead of print.
PMID: 36577700

Maladies Vasculaires du Foie

• Valla DC, Garcia-Pagán JC.
Primary Budd-Chiari Syndrome. Reply.
N Engl J Med. 2023 Aug 24;389(8):769-770. doi: 10.1056/NEJMc2305391.
PMID: 37611131

• Dupuis-Girod S, Rivière S, Lavigne C, Fargeton AE, Gilbert-Dussardier B, Grobost V, Leguy-Seguin V, Maillard H, Mohamed S, Decullier E, Roux A, Bernard L, Saurin JC, Saroul N, Faure F, Cartier C, Altwegg R, Laccourreye L, Oberti F, Beaudoin M, Dhelens C, Desvignes C, Azzopardi N, Paintaud G, Hermann R, Chinet T.
Efficacy and safety of intravenous bevacizumab on severe bleeding associated with hemorrhagic hereditary telangiectasia: A national, randomized multicenter trial.
J Intern Med. 2023 Aug 17. doi: 10.1111/joim.13714. Online ahead of print.
PMID: 37592715

• Magaz M, Giudicelli-Lett H, Rautou PE, Durand F, García-Pagán JC.
Reply to "Liver Transplantation for Porto-sinusoidal Vascular Liver Disorder: Long-term Outcome".
Transplantation. 2023 Jun 1;107(6):e187. doi: 10.1097/TP.0000000000004611. Epub 2023 May 23.
PMID: 37088905

• Magaz M, Giudicelli-Lett H, Nicoară-Farcău O, Rajoriya N, Goel A, Raymenants K, Hillaire S, Crespo G, Téllez L, Elkrief L, Fondevila C, Orts L, Nery F, Shukla A, Larrue H, Fundora Y, Degroote H, Aguilera V, LLop E, Turco L, Indulti F, Gioia S, Tosetti G, Bitto N, Becchetti C, Alvarado E, Roig C, Diaz R, Praktiknjo M, Konicek AL, Soy G, Olivas P, Fortea JI, Masnou H, Puente Á, Ardèvol A, Álvarez-Navascués C, Romero M, Scheiner B, Semmler G, Mandorfer M, Damião F, Baiges A, Turon F, Simón-Talero M, González-Alayón C, Díaz A, García-Criado Á, de Gottardi A, Reverter E, Blasi A, Genescà J, Roux O, Francoz C, Noronha Ferreira C, Reiberger T, Rodríguez M, Morillas RM, Crespo J, Trebicka J, Bañares R, Villanueva C, Berzigotti A, Primignani M, La Mura V, Riggio O, Schepis F, Procopet B, Verhelst X, Calleja JL, Bureau C, Albillos A, Nevens F, Hernández-Gea V, Tripathi D, Rautou PE, Durand F, García-Pagán JC.

Liver Transplantation for Porto-sinusoidal Vascular Liver Disorder: Long-term Outcome.

Transplantation.
2023 Jun 1;107(6):1330-1340.
doi: 10.1097/TP.0000000000004444.
Epub 2023 May 23.
PMID: 36479977

• Garcia-Pagán JC, Valla DC.

Primary Budd-Chiari Syndrome.

N Engl J Med. 2023 Apr 6;388(14):1307-1316.
doi: 10.1056/NEJMra2207738.
PMID: 37018494

• Dumortier J, Rebaudet H, Champagnac J, Valette PJ.

Portal-hepatic venous shunt in a patient with trisomy 21.

Clin Res Hepatol Gastroenterol.
2023 May;47(5):102122.
doi: 10.1016/j.clinre.2023.102122.
Epub 2023 Apr 5.
PMID: 37028487

• Elkrief L, Payancé A, Plessier A, d'Alteroche L, Ronot M, Paradis V, Valla D, Rautou PE.

Management of splanchnic vein thrombosis.

JHEP Rep. 2023 Jan 3;5(4):100667.
doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100667.
eCollection 2023 Apr.
PMID: 36941824

• Kiladjian JJ, Cassinat B.

Myeloproliferative neoplasms and splanchnic vein thrombosis: contemporary diagnostic and therapeutic strategies.

Am J Hematol. 2023 Mar 4.
doi: 10.1002/ajh.26896.
Online ahead of print.
PMID: 36869873

• Artru F, Rautou PE, Denys A.

Letter to the editor: discussing the place of TIPS in noncirrhotic patients with chronic extrahepatic portal vein occlusion (EHPVO).

Hepatology. 2023 Jan 3.
doi: 10.1097/HEP.0000000000000038.
Online ahead of print.
PMID: 36647595

• Plessier A, Goria O, Cervoni JP, Ollivier I, Bureau C, Poujol-Robert A, Minello A, Houssel-Debry P, Rautou PE, Payancé A, Scoazec G, Bruno O, Corbic M, Durand F, Vilgrain V, Paradis V, Boudaoud L, de Raucourt E, Roy C, Gault N, Valla D.
Rivaroxaban Prophylaxis in Noncirrhotic Portal Vein Thrombosis.
NEJM Evidence. 2022 Nov 22.
doi: 10.1056/EVIDoa2200104.
https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200104

Transplantation hépatique et maladies rares du foie

• Alfares BA, van der Doef HPJ, Wildhaber BE, Casswall T, Nowak G, Delle M, Aldrian D, Berchtold V, Vogel GF, Kaliciński P, Markiewicz-Kijewska M, Kolesnik A, Bernabeu JQ, Hally MM, Larrarte K M, Marra P, Bravi M, Pinelli D, Kasahara M, Sakamoto S, Uchida H, Mali V, Aw M, Franchi-Abella S, Gonzales E, Guérin F, Cervio G, Minetto J, Sierre S, de Santibañes M, Ardiles V, Uno JW, Evans H, Duncan D, McCall J, Hartleif S, Sturm E, Patel J, Mtegha M, Prasad R, Ferreira CT, Nader LS, Farina M, Jaramillo C, Rodriguez-Davalos MI, Feola P, Shah AA, Wood PM, Acord MR, Fischer RT, Mullapudi B, Hendrickson RJ, Khanna R, Pamecha V, Mukund A, Sharif K, Gupte G, McGuirk S, Porta G, Spada M, Alterio T, Maggiore G, Hardikar W, Beretta M, Dierckx R, de Kleine RHJ, Bokkers RPH.
Prevalence, management and efficacy of treatment in portal vein obstruction after paediatric liver transplantation: protocol of the retrospective international multicentre PORTAL registry.
BMJ Open. 2023 Jul 27;13(7):e066343.
doi: 10.1136/bmjopen-2022-066343.
2020 Nov 26:101565.
PMID: 37500271

Recherche Fondamentale, Translationnelle et Pré-clinique

• Trinh VQ, Lee TF, Lemoinne S, Ray KC, Ybanez MD, Tsuchida T, Carter JK, Agudo J, Brown BD, Akat KM, Friedman SL, Lee YA.
Hepatic stellate cells maintain liver homeostasis through paracrine neurotrophin-3 signaling that induces hepatocyte proliferation.
Sci Signal. 2023 May 30;16(787):eadf6696.
doi: 10.1126/scisignal.adf6696.
Epub 2023 May 30.
PMID: 37253090

• Hussein M, Pasqua M, Pereira U, Benzoubir N, Duclos-Vallée JC, Dubart-Kupperschmitt A, Legallais C, Messina A.
Microencapsulated Hepatocytes Differentiated from Human Induced Pluripotent Stem Cells: Optimizing 3D Culture for Tissue Engineering Applications.
Cells. 2023 Mar 10;12(6):865.
doi: 10.3390/cells12060865.
PMID: 36980206

• Housset C.
Editorial: The next-generation toolkit for exploring biliary diseases.
Curr Opin Gastroenterol. 2023 Mar 1;39(2):57-58.
doi: 10.1097/MOG.0000000000000903.
PMID: 36821451

• Delaunay JL, Elbahnsi A, Bruneau A, Madry C, Durand-Schneider AM, Stary A, Housset C, Gautheron J, Callebaut I, Aït-Slimane T.
Ivacaftor-Mediated Potentiation of ABCB4 Missense Mutations Affecting Critical Motifs of the NBDs: Repositioning Perspectives for Hepatobiliary Diseases.
Int J Mol Sci. 2023 Jan 8;24(2):1236.
doi: 10.3390/ijms24021236.
PMID: 36674751

N'hésitez pas à nous transmettre vos actualités recherche !
→ **paola.squarzoni@aphp.fr**

Enquête de satisfaction

Bulletin Recherche FILFOIE

Faites-nous part de vos suggestions !

Retrouvez-nous sur

www.filfoie.com

Filfoie @filfoie Filfoie @filfoie