

# Bulletin Recherche Filière Filfoie



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

N°2 - Novembre 2018

## ÉDITO

C'est avec plaisir que la filière FILFOIE vous présente son deuxième bulletin recherche semestriel. Celui-ci est consacré aux différents projets de recherche fondamentale et préclinique actuellement en cours au sein de la filière. Vous trouverez également un listing des appels à projets susceptibles de vous intéresser, un appel à participation ainsi que les dernières publications scientifiques d'intérêt sur les maladies rares du foie impliquant des membres de la filière ou de l'ERN Rare Liver. Nous vous souhaitons une très bonne lecture !

## Projets de recherche en cours

### Déficit en alpha-1-antitrypsine

#### Médiateurs génétiques associés à une toxicité hépatique dans le déficit en alpha 1-antitrypsine

L'objectif de ce projet de recherche est de comprendre les mécanismes moléculaires responsables de l'apparition des dommages au foie rencontrés chez les patients souffrant du déficit en Alpha-1-antitrypsine. Cette maladie génétique se manifeste chez l'adulte principalement par une insuffisance respiratoire, et chez l'enfant par des dommages au foie, comme la cirrhose hépatique, pour les formes les plus sévères du déficit.

La compréhension de ces mécanismes a pour but d'identifier de nouveaux marqueurs biologiques qui permettront d'une part, d'obtenir des outils de diagnostic précoce et non invasif pour l'identification des patients à risque de développer des dommages au foie et d'autre part, de prévenir l'apparition des symptômes hépatiques via la recherche de nouveaux médicaments dirigés contre ces marqueurs.

**Responsable(s) du projet :** Marion Bouchecareilh, PhD.

Pour lire son interview (novembre 2017) :

<https://www.filfoie.com/marion-bouchecareilh/>

**Centre/Laboratoire en charge du projet :**

INSERM U1053 – Bordeaux

Research in Translational Oncology (BaRITon), Université de Bordeaux.

### Maladies Vasculaires du Foie

#### Lien entre maladies vasculaires du foie et syndrome myéloprolifératif

Les syndromes myéloprolifératifs sont des maladies caractérisées par une production anormale, d'allure cancéreuse, de certains types de cellules sanguines. La première mutation qui a été découverte, et la plus fréquente, est la mutation JAK2\_V617F\_. Chez ces patients, les accidents cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité. Il s'agit d'événements artériels dans deux tiers des cas et de thromboses veineuses dans un tiers des cas. Ces thromboses sont non seulement plus fréquentes, mais se développent aussi dans des sites inhabituels. Ainsi, une mutation JAK2\_V617F\_ est présente chez 30% des malades avec thrombose de la veine porte, et 40% des malades avec syndrome de Budd-Chiari.

L'objectif de cette étude est de comprendre de quelle manière la mutation JAK2\_V617F\_ favorise ces événements cardiovasculaires. Pour cela, le laboratoire analyse l'effet de cette mutation sur différents types cellulaires (cellules myéloïdes et cellules endothéliales) dans des modèles murins et des cellules en culture.

**Responsable(s) du projet :** Dr Johanne Poisson

**Centre/Laboratoire en charge du projet :**

INSERM U970, PARCC Hôpital G. Pompidou, Paris

# Projets de recherche en cours

## Hépatite Auto-Immune

### Étude phénotypique et fonctionnelle des populations lymphocytaires altérées chez des patients atteints d'hépatite auto-immune

L'hépatite auto-immune est une maladie inflammatoire chronique du foie de cause inconnue, presque toujours associée à la présence d'auto-anticorps et pouvant entraîner une nécrose, fibrose ou cirrhose du foie en absence de traitement.

Cette étude a pour objectif d'identifier à partir d'échantillons sanguins de patients atteints d'hépatite auto-immune, des populations de cellules immunitaires qui pourraient jouer un rôle dans l'apparition de la maladie et qui pourraient donc devenir des nouvelles cibles thérapeutiques. Cette étude vise également à identifier des biomarqueurs qui permettront de suivre les patients de façon personnalisée, en repérant grâce à eux, les patients pouvant présenter un risque accru de non réponse au traitement ou de rechute, par exemple.

**Responsable(s) du projet :** Sophie Conchon, PhD

**Centre/Laboratoire en charge du projet :** INSERM U1064, Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie, CHU Hôtel-Dieu, Nantes.

## Cholestases et maladies des voies biliaires

### Les interactions "intestin-foie" dans la cholangite sclérosante primitive (CSP)

La CSP est une maladie cholestatique rare de cause inconnue qui est fréquemment associée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), principalement la rectocolite hémorragique et, dans une moindre mesure, la maladie de Crohn.

Des études génomiques ont montré que les MICI et la CSP ont un certain nombre de facteurs de susceptibilités génétiques en commun, en plus de ceux qui leur sont spécifiques. Un état de déséquilibre du microbiote intestinal (dysbiose) a également été démontré dans les MICI ainsi que dans la CSP, indépendamment de la présence ou non d'une MICI associée. Cependant ces études dans la CSP ne prennent pas en compte le microbiote fongique (partie de la flore intestinale composée de champignons et de levures) qui est également modifié chez les MICI.

Afin de mieux comprendre les interactions entre le foie et l'intestin dans la CSP, l'objectif du projet en cours est double : d'une part caractériser le microbiote fongique au cours de la CSP et d'autre part, étudier l'axe intestin-foie dans cette pathologie afin de déterminer les impacts potentiels de la maladie colique sur la maladie hépatique, et réciproquement.

**Responsable(s) du projet :** Projet de thèse de doctorat d'Astrid Kemgang, avec la collaboration de Sara Lemoine, CCA, sous la direction d'Harry Sokol, PU-PH et Chantal Housset, PU-PH.

**Centre/Laboratoire en charge du projet :** UMR-S938 INSERM, Centre de Recherche Saint-Antoine – Université et Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie.

## Cholestases et maladies des voies biliaires

### Analyse et correction des variants de transporteurs canaliculaires ABC

Des mutations dans les gènes des transporteurs canaliculaires (ABCB4, ABCB11 et ATP8B1), impliqués dans la sécrétion biliaire, sont responsables de maladies cholestatiques de sévérité variable.

Selon les génotypes, le spectre phénotypique varie des cholestases fibrogènes familiales progressives ou PFIC, caractérisées par une maladie débutant dès la première année de vie et relevant d'une transplantation hépatique le plus souvent avant l'âge adulte, à une maladie lithiasique de l'adulte jeune.

Ce projet vise à étudier les mutations identifiées chez les malades dans des modèles cellulaires pour préciser les corrélations génotype-phénotypes et tester des molécules qui permettent de corriger les conséquences de ces mutations (correcteurs et potentiateurs pharmacologiques) pour in fine proposer une pharmacothérapie ciblée à certains malades dans une perspective de médecine personnalisée.

**Responsable(s) du projet :**

Tounsia Aït-Slimane, PhD, Thomas Falguières, PhD, Pr Chantal Housset et Pr Emmanuel Gonzales

**Centre/Laboratoire en charge du projet :**

UMR\_S938 INSERM-Sorbonne Université, Centre de Recherche Saint-Antoine et UMR\_S 1174 INSERM-Université Paris Sud.

## Cholestases et maladies des voies biliaires

### 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.

**Responsable(s) du projet :** Dr Alice Thébaut et Pr Emmanuel Gonzales

**Centre/Laboratoire en charge du projet :**

UMR-S 1174 INSERM, Université Paris Sud.

## Cholestases et maladies des voies biliaires

### 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.

**Responsable(s) du projet :** Tounsia Aït-Slimane, PhD et Thomas Falguières, PhD.

**Centre/Laboratoire en charge du projet :**

UMR\_S938 INSERM-Sorbonne Université, Centre de Recherche Saint-Antoine.

## Recherche fondamentale

### Cils et organogénèse biliaire

Le but de cette étude est de mieux comprendre les causes des maladies des voies biliaires et des maladies fibrokystiques du foie, plus particulièrement de comprendre à quel moment du développement les protéines ciliaires jouent un rôle dans la formation des voies biliaires.

Rien n'est connu actuellement sur la présence de cils dans les hépatoblastes (cellules du foie non encore différenciées) ou sur leur rôle dans la différenciation hépatique.

Le projet propose donc d'étudier le rôle de ces protéines ciliaires à des moments clés de l'embryogénèse hépatique.

**Responsable(s) du projet :** Pascale Dupuis-Williams, PhD.

**Centre/Laboratoire en charge du projet :** UMR-S 1174 INSERM, Université Paris Sud.

### Relance des inclusions pour la cohorte Defi-alpha

Le centre de référence constitutif de l'atrésie des voies biliaires et cholestases génétiques de Lyon lance un nouvel appel à participation à destination des centres pédiatriques pour compléter la cohorte DEFI-ALPHA, initiée en 2010 et incluant à ce jour 170 enfants atteints de déficit en Alpha 1 Antitrypsine. Cette cohorte, qui a permis de progresser dans la caractérisation phénotypique et génotypique de cette population d'enfants, s'ouvrira également prochainement aux adultes.

**Responsable(s) du projet :**

Pr Alain Lachaux

**Contact :**

Mme Lioara Restier (lioara.restier@chu-lyon.fr)

## Recommandations

### Premières recommandations francophones des maladies vasculaires du foie

Coordonnées par le Dr Aurélie Plessier (Hôpital Beaujon - AP-HP) et le Pr Christophe Bureau (CHU Toulouse), ces recommandations ont été rédigées par des spécialistes afin d'explicitier la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins du patient. Organisées en 4 parties (Étiologie des maladies vasculaires du foie, Atteintes veineuses et sinusoidales, Atteintes artérielles et fistules et Prise en charge spécifique), elles comportent 14 chapitres. Ces recommandations ont été publiées dans le journal *Hépatogastro & Oncologie Digestive* et sont actuellement disponibles en ligne.

**Pour les lire :**

[https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/10/HPG-25-S2\\_Reco-AFEF-MVF-2018.pdf](https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/10/HPG-25-S2_Reco-AFEF-MVF-2018.pdf)

## Montage de réseaux scientifiques européens ou internationaux

L'appel M.R.S.E.I. de l'ANR a pour objectif d'améliorer le taux de réussite de la France aux appels Horizon 2020 et/ou internationaux. Sont attendues dans le cadre de cet appel, des propositions ayant pour objet de constituer un réseau scientifique. L'aide est d'un montant de 30 000 € pour une durée de 24 mois.

**Date limite : 13 novembre 2018**

→ Plus d'informations ici :

<http://www.agence-nationale-recherche.fr/fileadmin/aap/2018/aap-mrsei-2-2018.pdf>

## Bourses de thèses et post-doctorats de l'EASL

Les programmes Sheila Sherlock (post-doctorats) et Juan Rodes (PhD) de l'EASL sont ouverts. Ils s'adressent aux étudiants, médecins ou chercheurs souhaitant mener un projet de recherche indépendant dans le champ de l'hépatologie dans un centre européen.

**Date limite : 30 novembre 2018**

→ Plus d'informations ici :

<http://www.easl.eu/research/support/easl-fellowship>

## Prix Daniel Alagille de l'EASL

Le but de cette bourse est d'encourager la recherche biomédicale dans le domaine des cholestases génétiques pédiatriques et adultes. Ce prix de 25 000 euros s'adresse aux jeunes chercheurs ou médecins afin de soutenir leur projet de recherche.

**Date limite : 30 novembre 2018**

→ Plus d'informations ici :

<http://www.easl.eu/research/support/easl-fellowship/daniel-alagille-award>

## Prix International Arrigo Recordati

Cette édition encouragera la recherche scientifique dans le domaine des maladies rares. Les projets internationaux dans le domaine du traitement des maladies rares /orphelines sont éligibles tant que la maladie concernée a une prévalence d'au plus 1/2000. Ce prix de 100 000 euros est ouvert aux chercheurs de toutes les nationalités qui ne sont en aucune manière directement affiliés à des sociétés pharmaceutiques ou de dispositifs médicaux.

**Date limite : 31 décembre 2018**

→ Plus d'informations ici :

<http://www.easl.eu/research/support/registry-grants>

*Vous trouverez ci-dessous quelques publications récentes (septembre-octobre) sur les maladies rares du foie auxquelles ont participé des membres de Filfoie et de l'ERN Rare Liver (liste non exhaustive) :*

## Maladies inflammatoires des voies biliaires et Hépatite auto-immune

- Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, Roccarina D, Thorburn D, Trivedi P, Hirschfield G, McDowell P, Poupon R, Dumortier J, et al; Global PBC Study Group.

### Factors Associated With Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival.

Gastroenterology. 2018 Oct 5. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.001  
PMID: 30296431

- Kremer AE, Le Cleac'h A, Lemoine S, Wolf K, De Chaise Martin L, Chollet-Martin S, Humbert L, Rainteau D, Poupon R, Rousseau A, Chazouillères O, Corpechot C.

### Antipruritic effect of bezafibrate and serum autotaxin measures in patients with primary biliary cholangitis.

Gut. 2018 Sep 18. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317426.  
PMID: 30228218

- Belle A, Laurent V, Pouillon L, Baumann C, Orry X, Lopez A, Rousseau H, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L.

### Systematic screening for primary sclerosing cholangitis with magnetic resonance cholangiography in inflammatory bowel disease.

Dig Liver Dis. 2018 Oct;50(10):1012-1018. doi: 10.1016  
PMID: 30076016

- Ringe KI, Grigoriadis A, Halibasic E, Wacker F, Manns MP, Schramm C, Lenzen H; MRI working group of the IPSCSG.

### Recommendations on the use of magnetic resonance imaging for collaborative multicenter studies in PSC.

Hepatology. 2018 Sep 17. doi: 10.1002/hep.30276.  
PMID: 30222864

- de Vries EM, Wang J, Williamson KD, Leeflang MM, Boonstra K, Weersma RK, Beuers U, Chapman RW, Geskus RB, Ponsioen CY.

### A novel prognostic model for transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis.

Gut. 2018 Oct;67(10):1864-1869.  
PMID: 28739581

## Maladies vasculaires du foie

- Ollivier-Hourmand I, Allaire M, Goutte N, Morello R, Chagneau-Derrode C, Goria O, Dumortier J, Cervoni JP, Dharancy S, Ganne-Carrié N, Bureau C, Carbonell N, Abergel A, Noursbaum JB, Anty R, Barraud H, Ripault MP, De Ledinghen V, Minello A, Oberti F, Radenne S, Bendersky N, Farges O, Archangeaud I, Guillygomarc'h A, Ecochard M, Ozenne V, Hilleret MN, Nguyen-Khac E, Dauvois B, Perarnau JM, Lefilliatre P, Raabe JJ, Doffoel M, Becquart JP, Saillard E, Valla D, Dao T, Plessier A; French Network for Vascular Disorders of the Liver.

### The epidemiology of Budd-Chiari syndrome in France.

Dig Liver Dis. 2018 Sep;50(9):931-937  
PMID: 29803757



- Lejealle C, Paradis V, Bruno O, de Raucourt E, Francoz C, Soubrane O, Lebrech D, Bedossa P, Valla D, Mal H, Vilgrain V, Durand F, Rautou PE.

**Evidence for an association between intrahepatic vascular changes and the development of hepatopulmonary syndrome.**

Chest. 2018 Oct 4. doi: 10.1016/j.chest.2018.09.017.  
PMID: 30292761

- Vilgrain V, Paradis V, Van Wettere M, Valla D, Ronot M, Rautou PE.

**Benign and malignant hepatocellular lesions in patients with vascular liver diseases.**

Abdom Radiol (NY). 2018 Feb 19.  
doi: 10.1007/s00261-018-1502-7.  
PMID: 29460040

**Maladies pédiatriques**

- Van Wessel DB, Witt M, Bax N, Verkade HJ, Scheenstra R, de Kleine RH, Hulscher JB.

**Variceal Bleeds in Patients with Biliary Atresia.**

Eur J Pediatr Surg. 2018 Oct;28(5):439-444.  
PMID: 28658682

- Shneider BL, Spino C, Kamath BM, Magee JC, Bass LM, Setchell KD, Miethke A, Molleston JP, Mack CL, Squires RH, Murray KF, Loomes KM, Rosenthal P, Karpen SJ, Leung DH, Guthery SL, Thomas D, Sherker AH, Sokol RJ; Childhood Liver Disease Research Network.

**Placebo-Controlled Randomized Trial of an Intestinal Bile Salt Transport Inhibitor for Pruritus in Alagille Syndrome.**

Hepatol Commun. 2018 Sep 24;2(10):1184-1198  
PMID: 30288474

**Recherche Préclinique**

- Loeuillard E, El Mourabit H, Lei L, Lemoine S, Housset C, Cadoret A.

**Endoplasmic reticulum stress induces inverse regulations of major functions in portal myofibroblasts during liver fibrosis progression.**

Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Oct 4;1864(12):3688-3696. doi: 10.1016/j.bbabm.2018.09.001.  
PMID: 30292633

N'hésitez pas à nous transmettre vos actualités recherche !

→ [nelly.guitard@aphp.fr](mailto:nelly.guitard@aphp.fr)



