

# Bulletin Recherche Filière Filfoie



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

N°5

Juin 2020



## Étude RIPORE

interview du Dr Aurélie Plessier,

Coordnatrice du Centre de Référence des Maladies Vasculaires du Foie à l'Hôpital Beaujon

L'étude RIPORE, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité préventive du Xarelto® (Rivaroxaban) au cours de la thrombose portale chronique, a obtenu un financement dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique National (PHRC-N) 2011. Pour en savoir plus à propos de son histoire, nous avons interviewé l'investigateur coordinateur de l'étude, le Dr Aurélie Plessier, coordinatrice du Centre de Référence des Maladies Vasculaires du Foie à l'Hôpital Beaujon.

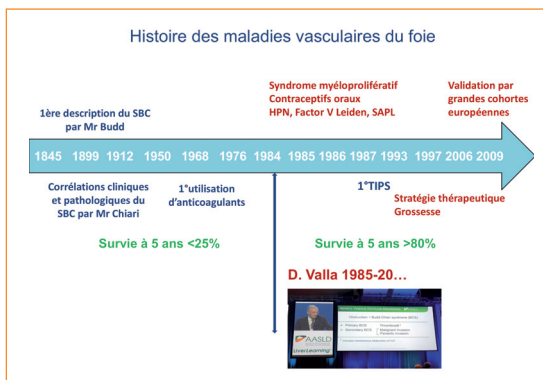


### Pouvez-vous nous décrire votre parcours et nous faire part de l'intérêt que vous portez aux maladies rares du foie ?

Je suis médecin hépato gastro-entérologue de formation, avec dans mon cursus, plusieurs stages effectués également en hématologie et en médecine interne. J'ai eu la chance de faire mes stages d'interne dans plusieurs centres de référence de la filière Filfoie (Saint-Antoine et Beaujon en particulier), avant qu'ils ne soient labellisés. Cela a sûrement été un facteur de motivation supplémentaire de travailler au début de ma carrière sur des maladies rares du foie. Puis la rencontre avec Dominique Valla a été décisive. J'ai lu cette jolie phrase un jour et elle est devenue mienne: "Si tu veux tracer ton sillon droit, accroche ta charrue à une étoile".

Dominique Valla est une de ces étoiles, sur lesquelles j'ai accroché ma charrue qui m'a aidée à tracer ce sillon... Lorsqu'il m'a proposé de rejoindre son équipe, j'ai saisi l'opportunité. C'est grâce à lui et à sa force de travail que la recherche dans les maladies vasculaires du foie a fait un tel bond en avant

à partir des années 80 (*figure ci-dessous*), et qu'une équipe de travail s'est construite pour avancer en termes de recherche et de prise en charge autour de ces maladies rares du foie: le réseau Européen En-Vie, puis la constitution du réseau Valdig, en 2000, puis le réseau français des maladies vasculaires du foie et le centre de référence en 2005. En 2017, le réseau est renouvelé, intègre de nouveaux centres de compétence et un centre constitutif pédiatrique, et je coordonne ce réseau officiellement. En 2015, la filière Filfoie est labellisée; en 2018 les maladies vasculaires du foie sont représentées au nouveau "management board" d'ERN RARE LIVER.



## Quelles sont les spécificités de ces maladies ?

Ce sont des maladies rares qui atteignent des personnes à l'adolescence ou à un âge relativement jeune, le plus souvent en pleine construction de leur vie professionnelle et familiale. Ces maladies sont donc très difficiles à vivre, car vont interrompre précocement ces projets de vie, avec la nécessité d'une vraie compréhension de la maladie, pour qu'elle soit bien prise en charge. Il faut donc une grande maturité de la part du patient qui se construit lentement, au travers d'un parcours difficile et complexe. En effet, même si au départ ces maladies sont relativement graves, elles bénéficient d'un pronostic excellent une fois prises en charge, mais le parcours initial du patient passe par la douleur, la peur et l'incertitude de ne pas savoir par quelle pathologie il est affecté. De plus, vu la rareté de ces maladies, les patients sont généralement amenés à consulter de multiples docteurs et intervenants, afin que le diagnostic soit posé et parce que souvent plusieurs affections sont impliquées dans ces maladies des vaisseaux du foie. Tout cela est très difficile à vivre et il faut en tenir compte dans la façon dont on va prendre en charge les patients et tenir compte du moment particulier de leur vie (des femmes qui souhaitent une grossesse, par exemple).

Afin d'évaluer la qualité de vie dans ce contexte, nous avons fait une étude qui sera présentée au prochain congrès de la SNFGE (e-JFHOD, du 3 au 20 juillet 2020), en considérant des patients avec une maladie stabilisée qui n'évolue plus depuis au moins 6 mois. Les résultats de cette étude, pour moi inattendus, m'ont beaucoup impressionnée. En effet, l'étude montre que, pour les patients, il y a un fort contraste entre le plan physique qui va généralement bien et la souffrance morale qui est majeure et égale à celle de quelqu'un qui a 5 maladies. Ces résultats m'ont ouvert les yeux sur l'importance de

cette souffrance majeure lors de la prise en charge des patients. À cet égard, le soutien des différents acteurs liés à cet environnement – l'association de patients des maladies vasculaires du foie, la psychologue, la clinique d'anticoagulants – est primordial pour mieux construire la prise en charge et le suivi des patients. Malgré ces multiples efforts, du travail reste encore à faire pour atteindre une situation optimale.

## **Vous avez coordonné l'étude RIPORT sur les effets d'un anti coagulant oral direct (AOD) au cours de la thrombose portale chronique. Pouvez-vous nous raconter l'histoire de cette étude ?**

L'étude RIPORT évalue en priorité la nécessité d'avoir un traitement anticoagulant au long cours dans la thrombose portale chronique lorsqu'on n'a pas identifié de facteur de risque fort de récurrence de thrombose. Le deuxième objectif de cette étude est effectivement d'utiliser un anticoagulant oral direct (AOD) et d'évaluer la tolérance dans le traitement de la thrombose portale chronique.

En effet, les objectifs de l'étude RIPORT visent à répondre à deux questions importantes. En premier lieu, depuis une vingtaine d'années, d'après l'étude de Bertrand Condat en 2001 et l'introduction des anticoagulants dans le traitement de la thrombose de la veine porte, la question majeure de poursuivre ce traitement au long cours se pose. Cette question, quasiment quotidienne, nous est adressée par les patients et par les médecins qui les prennent en charge, en particulier quand il n'y a pas de facteur de risque fort de refaire une thrombose.

La deuxième question est surgie avec l'apparition d'une nouvelle classe d'anticoagulants, les AOD. Les AOD ont de multiples avantages et sont plus simples d'utilisation par rapport aux anticoagulants classiques. D'une part, leur mécanisme d'action permet de ne pas

nécessiter une surveillance d'une zone cible thérapeutique, contrairement aux anti-coagulants anti-vitamine K. Pour ces derniers, une surveillance par prise de sang une fois par mois est nécessaire, afin d'adapter éventuellement les doses de traitement. En outre, les AOD entraînent très probablement moins de complications hémorragiques rares intracérébrales, ce qui constitue un avantage majeur. La deuxième question de l'étude RIPORT est donc de savoir s'il est possible d'utiliser les AOD dans les maladies telles que la thrombose portale chronique.

L'histoire de cette étude commence tout d'abord, avec la soumission d'une demande de PHRC national qui a été acceptée, nous permettant de bénéficier d'un financement institutionnel pour le démarrage de RIPORT. Par contre, au cours de cette étude, nous avons dû faire face à plusieurs problèmes qui ont ralenti le développement.

Le premier problème, d'ordre financier, nous a obligés à modifier le protocole clinique. Initialement, dans le protocole, le groupe contrôlé de l'étude était un groupe placebo. En effet, il s'est avéré que le placebo de la molécule qu'on avait choisi de tester (Xarelto) était aussi onéreux que le médicament en lui-même. Afin de pouvoir réaliser l'étude, nous avons dû donc renoncer au placebo et réfléchir à un changement de stratégie. Finalement, nous avons décidé de faire une étude contrôlée sans traitement, en utilisant des techniques statistiques, avec un comité d'adjudication, dont le rôle a été d'évaluer en double aveugle les événements occurrence au groupe contrôle.

Un deuxième problème s'est présenté au niveau de l'obtention de la molécule d'AOD. Nous avons d'abord sollicité les trois laboratoires pharmaceutiques producteurs d'AOD en France. Au niveau national, l'étude a été toujours bien reçue et accueillie très positivement, ce qui nous a permis d'avoir un

accord pour que les laboratoires nous délivrent le médicament. Évidemment, la proximité avec les laboratoires français et le fait de pouvoir communiquer et soumettre le projet directement ont contribué positivement à donner un impact fort à l'étude sur le plan national. Malheureusement, ça n'a pas été le même scénario au niveau international. En effet, les maisons-mères des laboratoires nous ont refusé l'accord, par crainte d'une éventuelle hypertension portale et des risques hémorragiques conséquents pour les patients, ce qui pouvait avoir un impact négatif sur leur molécule. Je pense que cet aspect est vraiment une des difficultés majeures des maladies rares. D'une part, soit les molécules pour les traitements n'existent pas et leur coût de fabrication est trop élevé; soit les molécules existent, mais il faut une certaine dose de courage de la part des dirigeants des laboratoires à les mettre en jeu dans le champ des maladies rares. Souvent, les laboratoires ne veulent pas risquer que ce qu'on fait dans les maladies rares puisse entacher tout ce qui existe dans les maladies fréquentes.

### **Quelle source de financement a permis sa réalisation ?**

Grâce au financement institutionnel obtenu avec un PHRC national qui nous a été attribué, nous avons pu développer l'étude RIPORT au niveau français. Néanmoins, nous nous sommes vite rendu compte que, pour que cette étude soit menée à bien, il fallait recruter une personne qui aide les patients dans tous les aspects pratiques et humains, en plus du travail de recueil de données habituellement effectué par un TEC. À ce sujet, nous avons pu recevoir de l'aide de la part de l'AMVF, l'Association des Malades des Vaisseaux du Foie, qui a financé l'étude RIPORT à la hauteur de 40 000 €. Cette aide nous a permis de financer le recrutement d'un Technicien d'études cliniques, dédié à cette étude au sein du centre de référence, en la personne

de Djalila Rezigue. Pour ses compétences et sa personnalité, Djalila a pu prendre complètement à charge l'organisation des inclusions des patients. Au-delà de son travail de récolte de données, grâce à ses qualités humaines, Djalila a été très proche des patients, représentant un recours énorme pour eux et un vrai relais pour les médecins pour alerter rapidement lors d'éventuels problèmes. Tous ces aspects ont beaucoup aidé à rassurer les patients et ont contribué énormément au bon déroulement de l'étude. Cette expérience a d'ailleurs permis de renouveler le financement en partie de Djalila par l'AMVF, à hauteur de 15 000 € pour l'étude APIS qui est une autre étude institutionnelle, proche de l'étude RIPORT.

### **Quelles difficultés avez-vous dû surmonter au cours du développement de cette étude ?**

Devoir réfléchir à une modification du protocole, puisqu'on n'allait pas pouvoir avoir suffisamment de financement pour avoir le placebo, et trouver quand même les moyens de faire une étude prospective contrôlée et randomisée, a représenté une première difficulté.

Par ailleurs, le fait de faire appel à multiples laboratoires pour essayer d'obtenir la molécule d'AOD et de ne pas y arriver, nous a fait perdre beaucoup de temps et d'énergie. En effet, la longueur de tout le processus de demande d'accord auprès des laboratoires, au niveau français et international, le temps d'attente des réponses, la charge de travail supplémentaire pour préparer et soumettre les différents dossiers qui ne sont pas uniformisés, peut entraîner un certain découragement, mais il y a toujours des solutions... et le fait d'être plusieurs acteurs, médecins, URC, association de patient,... et autres équipes autour de ce projet, impliqués dans la bataille, a permis de se soutenir moralement pendant ce long parcours... Je tiens

d'ailleurs à remercier Béatrice Larroque, médecin méthodologiste à l'URC de Bichat, qui malheureusement nous a quittés prématurément d'un accident terrible et qui a permis de mettre ce projet sur les rails sans jamais aucun découragement.

### **Combien d'acteurs ont contribué à la réalisation de l'étude RIPORT ?**

En premier lieu, l'AMVF, pour son aide financière, bien sûr, mais surtout humaine, et pour son soutien moral aux patients. Le président de l'AMVF, Stéphane Coutin, lui-même patient inclus dans l'essai clinique, avec d'autres participants faisant partie de l'association, se sont mis à disposition pour partager leurs expériences et donner des informations aux patients externes à l'association. Ce relais de communication de l'AMVF nous a beaucoup aidés à mieux expliquer aux patients la vraie nécessité à participer à l'étude et a contribué énormément à vaincre leurs peurs vis-à-vis des études cliniques. Il existe en effet une réticence envers ces études, probablement due à certaines diffusions de presse. En réalité, pour un patient, la participation à un essai clinique est un niveau majeur de sécurité. Avoir donc des patients qui aident les médecins à communiquer tous ces aspects c'est vraiment très important. Cela est d'autant plus vrai dans les maladies rares, où, par effet de leur rareté, le recrutement du nombre fixé de patients pour avoir des résultats est plus difficile, mais reste tout de même fondamental pour pouvoir répondre aux questions qui ont été posées.

À l'échelle nationale, il y a eu en outre une vraie collaboration avec les centres de compétences. La majorité d'entre eux ont fait l'effort d'anticiper les inclusions possibles, soit d'envoyer des patients dans un centre investigateur, si le nombre de patients à inclure dans leur centre était faible et le centre géographiquement pas trop loin, soit de recruter un nombre minimal de 5 patients/centre. Cela a été vraiment un effort commun et conjoint du réseau français.

L'étude a été aussi assez multidisciplinaire au niveau du centre de référence. À côté des hépatologues, des hématologues cliniciens et de l'hémostase ont été également impliqués dans la réflexion pour la constitution d'un comité d'évaluation des inclusions. L'Unité de Recherche Clinique de l'Hôpital Bichat, qui fait partie intégrante de l'étude, nous a beaucoup aidés en termes de méthodologie et de stratégie de l'organisation, toujours avec des échanges très faciles et des rapports très agréables. Les radiologues et les cliniciens, en particulier le Dr Onorina Bruno et le Dr Michele Corbic, nous ont fourni leur expertise dans la relecture de tous les dossiers des patients inclus pour le comité d'adjudication. Des hépatologues externes et des médecins hématologues, avec la fonction de rapporteurs, ont été également très réactifs, et ont permis que l'étude puisse se poursuivre dans les meilleures conditions possibles, quand l'étude a été momentanément interrompue.

De plus, la filière Filfoie, avec la contribution de ses ARC et TEC, nous a beaucoup aidés dans la mise en place et le suivi de l'étude, permettant de repérer les patients à inclure et recueillant les données des patients inclus. Enfin, l'équipe du centre de référence, avec Marie Santin, Kamal Zekrini, Valérie de Brémand, Mathilde Daude, et les médecins du CRMVF, Giovanna Scoazec, Pierre Emmanuel Rautou, Audrey Payancé, Odile Gorla, ainsi que le service d'hépatologie, ont énormément contribué à la réalisation de l'étude.

### **Quelles sont les perspectives de recherche sur la thrombose portale chronique?**

Il nous reste encore beaucoup de travail et le réseau français et Européen œuvre pour cela. À l'échelle nationale en particulier, plusieurs centres du réseau dirigent actuellement leurs efforts afin de valider des résultats d'une étude effectuée par le Pr Christophe Bureau à Toulouse, sur l'impact des causes liées aux

syndromes métaboliques dans la thrombose de la veine porte.

En outre, à partir de notre base de données nationale sur les maladies vasculaires du foie Valdig, plusieurs centres de compétences développeront prochainement des études visées à investiguer les causes locales de la thrombose porte.

Enfin, entre les autres perspectives de recherche, l'utilisation de cette nouvelle classe d'anticoagulants AOD, dans toutes les situations de thrombose porte avec causes fréquentes ou dans la cirrhose, sera probablement un sujet d'exploration très prometteur et intéressant.

# La filière FILFOIE en région

Cette rubrique est dédiée aux Centres de Compétences 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. Pour inaugurer cette rubrique, nous avons le plaisir de vous présenter le CCMR de l'Hôpital de la Côte de Nacre de Caen, le CCMR de l'hôpital Saint-Louis à Paris et les CCMR du CHU de Toulouse.

## Le CCMR de l'hôpital de la Côte de Nacre de Caen



L'équipe du CCMR de l'hôpital de la Côte de Nacre de Caen : de gauche à droite, Caroline BIENVENU (IDE), Dr Isabelle OLLIVIER-HOURMAND, Dr Claire DUPONT-LUCAS, Guillaume DELAVAL (TEC en Hépato-Gastro-Entérologie).



Laurène MASSON, TEC FILFOIE.

Le Centre de Compétence des Maladies Rares du foie de l'hôpital de la Côte de Nacre se situe dans la région Grand-Ouest, plus précisément à Caen, en Normandie. Le Dr OLLIVIER-HOURMAND, gastro-entérologue et hépatologue, est le médecin référent pour les deux centres de compétence du réseau des maladies inflammatoires des voies biliaires et hépatites auto-immunes (MIVB-H), ainsi que celui des maladies vasculaires du foie (MVF). Le CCMR de Caen a obtenu cette double labellisation courant 2017.

Le Dr DUPONT, gastro-entérologue dans le service de pédiatrie, contribue également à inscrire des patients sur les deux réseaux pour la base de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR). De plus, elle participe à la cohorte Défi-Alpha, avec actuellement 3 patients d'inclus.

Laurène MASSON, est la technicienne d'études cliniques de FILFOIE en charge de saisir tous

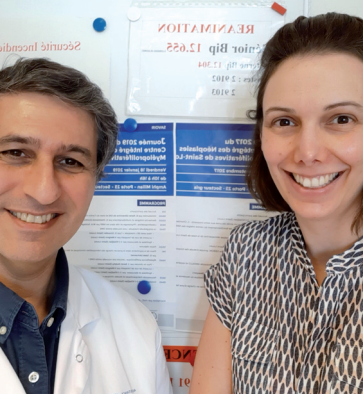
les patients repérés par le Dr OLLIVIER et le Dr DUPONT sur la base BNDMR. Elle se charge également d'enregistrer les patients de la cohorte Défi-Alpha.

À ce jour, le CCMR de l'hôpital de la Côte de Nacre de Caen a pu enregistrer 389 patients dans la file active Filfoie, dont 267 pour le réseau MIVB-H (95 % d'adultes et 4,86 % d'enfants) et 87 pour le réseau MVF (89,65 % d'adultes et 10,34 % d'enfants). Le centre de Caen participe également à des protocoles de la filière FILFOIE (RaDiCo-Colpac, ENVIE, Défi-Alpha), ainsi qu'à des journées sur les maladies rares et notamment à la journée annuelle des maladies rares du foie, organisée par la filière.

Cette année, le CCMR de Caen organisera une journée d'information sur les maladies rares, sous la responsabilité du Dr OLLIVIER-HOURMAND. Cette journée, dont le thème sera "Traiter les maladies rares en Basse-Normandie", se tiendra le 11 décembre 2020.



## Le CCMR des maladies vasculaires du foie de l'hôpital Saint-Louis à Paris



L'équipe du CCMR de l'hôpital Saint-Louis : le Pr Jean-Jacques KILADJIAN et le Dr Juliette SORET DULPHY.



Amina MALEK, ARC FILFOIE.

Le centre de compétence des maladies vasculaires du foie (MVF) de l'hôpital Saint-Louis à Paris est constitué d'une équipe d'hématologues. Il est sous la direction du Pr Jean-Jacques KILADJIAN et se trouve au Centre d'Investigations Cliniques.

Les hématologues de l'hôpital Saint-Louis travaillent en collaboration avec les hépatologues, afin d'identifier et traiter les causes hématologiques des MVF, en particulier, les syndromes myéloprolifératifs (SMP), qui sont difficiles à diagnostiquer car se présentent d'une manière inhabituelle chez les patients MVF (taux de plaquettes et hémoglobine normaux). Cette "anormale normalité" du bilan rend les décisions du traitement le plus souvent difficiles à prendre et le centre de Saint-Louis est un centre expert dans l'association des MVF et des SMP.

Lors du diagnostic des maladies thrombotiques du foie, les hépatologues recherchent les mutations clonales indicatrices du SMP (plus fréquemment celle du gène JAK2).

- Si le résultat s'avère positif, le syndrome myéloprolifératif est alors confirmé. Les patients sont adressés aux hématologues de l'hôpital Saint-Louis pour faire d'autres analyses, afin de préciser le type de SMP (thrombocytémie essentielle, polyglobulie de Vaquez ou myélofibrose) et commencer le traitement adapté.

- Si la mutation n'est pas retrouvée mais que des signes tels qu'une splénomégalie ou un taux de plaquettes supérieur à 300 G/L font suspecter un SMP, là aussi les hématologues interviennent en procédant à d'autres explorations, comme la biopsie ostéomédullaire.

Cette collaboration entre hépatologues et hématologues permet un suivi conjoint au long terme des patients atteints des maladies vasculaires du foie.

Amina MALEK est l'ARC de FILFOIE qui aide le CCMR MVF de Saint-Louis au recensement des patients atteint de maladies rares du foie, dans le cadre du projet de la BNDMR.

## Les centres de compétence des maladies rares du foie du CHU de Toulouse

Au sein des 3 centres de références (CRMR) Filfoie, Atrésies des Voies Biliaires et Cholestase Génétique (AVB-CG), Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et Hépatites Auto-Immunes (MIVB-HAI) et Maladies Vasculaires du Foie (MVF), les Centres de Compétences Maladies Rares (CCMR) du Foie sont mixtes adultes/enfants et font partie des 68 centres de compétences labélisés au CHU de Toulouse. Ces structures permettent la prise en charge et le suivi des patients au plus proche de chez eux. Le Pr Bureau est le médecin responsable du CCMR MIVB-HAI et MVF situé à l'hôpital Rangueil et le Dr Broué est le médecin responsable du CCMR AVB-CG à l'hôpital des enfants sur le site de Purpan.

Plus de 900 patients avec maladies du foie sont pris en charge dans les CCMR du CHU de Toulouse. Au sein de cette équipe, Emma Brochard, ARC responsable de la région sud-ouest, a pour mission principale de gérer la Banque de Données Nationale Maladies Rares (BNDMR) mais aussi de prendre en charge les études sélectionnées par les 3 réseaux de la filière. Les CCMR 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 hémochromatose et maladies rares du fer, maladie de Wilson et maladies rares du cuivre et du CRMR maladies héréditaires du métabolisme couvrant ainsi l'ensemble des causes de maladies rares du foie.

Depuis plus de 25 ans une consultation de transition dédiée enfant/adulte a été mise en place au CHU de Toulouse, témoignant de la collaboration étroite entre les services



**L'équipe des CCMR du CHU de Toulouse : de gauche à droite, Emma BROCHARD, ARC FILFOIE, le Dr Pierre BROUÉ, le Dr Nolwenn LABORDE et le Dr Christophe BUREAU.**

d'Hépatologie pédiatrique et adulte. Une réunion de concertation pluridisciplinaire régulière dédiée aux maladies rares du foie est également commune aux deux services.

En collaboration avec différents partenaires dont les associations de patients, l'Association pour la Lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies Biliaires (Albi), l'Association des Malades des Vaisseaux du Foie (AMVF) et l'Association Maladies rares du Foie de l'Enfant (AMFE), le CCMR Toulouse participe à de nombreux événements et notamment la journée d'information Médicale annuelle sur les maladies rares. Pour la première fois cette année une permanence sera assurée à la consultation par des représentants de l'association AMVF.

Il est important de souligner que le CCMR du CHU de Toulouse organise chaque année à l'automne une réunion de formation pour les professionnels de santé dédiée aux maladies rares du foie.

Enfin, une première dans la ville rose, une journée de sensibilisation et d'information du Grand Public sur les maladies du foie dont les maladies rares s'est tenue en septembre 2019, en collaboration avec les étudiants de Toulouse Business School et en partenariat avec l'AFEF.

# Les acteurs autour des maladies rares

Cette rubrique est dédiée aux différents acteurs qui agissent afin de promouvoir la recherche médicale et scientifique, la connaissance et l'information autour des Maladies Rares. À cette occasion, Mme Catherine RAYNAUD, présidente du Comité maladies rares du LEEM, a accepté avec plaisir de répondre à nos questions.

## **Pouvez-vous nous présenter brièvement votre parcours et ce qui vous a amené à rejoindre la position que vous occupez au sein du LEEM ?**

Le domaine des Maladies Rares est pour moi la juste articulation entre science, action collective et l'humain. Ces trois dimensions sont pour moi particulièrement importantes et source de richesse, de fierté... Je m'en explique :

Avant d'intégrer un laboratoire pharmaceutique, j'ai travaillé pendant plus de 10 ans comme chercheur dans les maladies infectieuses qui est un domaine absolument passionnant. En rentrant dans la Pharma et les domaines thérapeutiques investigués par mon laboratoire, le domaine des Maladies Rares m'a tout de suite intéressée, je retrouvais cette dose de science, de recherche qui rassasiait ma curiosité et où il y a tellement à faire et les chercheurs, les scientifiques, les professionnels de santé sont passionnés, engagés, très proches de leur patient.

La rencontre avec les associations est toujours un moment fort car ces maladies affectent énormément les enfants et bien sûr, même si la maladie grave est toujours bouleversante, avoir la perspective de pouvoir aider des enfants, les familles c'est toujours une grande motivation.



Donc de fil en aiguille, je me suis investie, maintenant depuis presque 10 ans, dans le comité Maladies Rares qui rassemble l'ensemble des acteurs et j'ai découvert cette communauté très soudée, très active. C'est un domaine où les défis sont nombreux et où le futur grâce à la recherche, aux nouvelles technologies est rempli

d'espoir. C'est palpitant de se dire qu'on participe à cette histoire et c'est une très belle aventure humaine.

## **Pouvez-vous décrire qu'est-ce que le LEEM et quelles sont les missions du Comité maladies rares ?**

Le LEEM est un syndicat professionnel qui compte aujourd'hui plus de 260 entreprises adhérentes, qui réalisent près de 98 % du chiffre d'affaires total du médicament sur le territoire.

Le LEEM est au cœur des enjeux de l'industrie du médicament. Interlocuteur des décideurs politiques, le LEEM se veut force de propositions pour promouvoir l'attractivité industrielle de la France et conduire une politique de santé axée sur les besoins des patients qui tiennent à la fois compte du retour des innovations thérapeutiques et de l'objectif de maîtrise des dépenses de santé, négocier avec les partenaires sociaux, promouvoir et défendre l'éthique. La gouvernance du LEEM s'articule

autour d'un bureau, d'un conseil d'administration et de commissions. Ces commissions et les comités les composant, ont pour objet d'étudier, de façon permanente ou en fonction des questions d'actualité, les principaux sujets d'intérêt.

Depuis bientôt vingt ans, le LEEM dans le cadre d'un comité dédié (Comité Maladies Rares, CMR), s'engage dans la lutte contre les maladies rares aux côtés des associations de patients et des pouvoirs publics. Le CMR composé des entreprises investies dans les maladies rares a la particularité d'associer à ses travaux des chercheurs, des associations de malades, des cliniciens, des experts et la Fondation Maladies Rares autour d'un objectif commun : améliorer le quotidien des malades et de leurs proches.

Les maladies rares représentent un enjeu de santé publique majeur et restent le plus souvent sans réponse thérapeutique. Les Plans Nationaux Maladies Rares qui ont permis de créer une dynamique favorable dans la structuration des actions de recherche, de diagnostic et de soins sur le territoire, et le renforcement de la coopération entre les acteurs, sont liés de l'engagement de cette communauté.

La qualité du partenariat entre industriels et équipes académiques, la proximité des laboratoires de recherche avec les équipes cliniques, ou l'excellence de l'expertise clinique sont ainsi autant d'atouts, qui placent la France au premier rang des pays européens dans la recherche sur les maladies rares.

Nos missions sont donc de sensibiliser aux défis, actuels et futurs, posés par les maladies rares, renforcer l'attractivité de la France pour la recherche clinique, faire évoluer l'écosystème pour une meilleure prise en compte des spécificités des MR, favoriser l'accès à l'innovation pour tous les patients et préserver la qualité du modèle français en matière de recherche, de diagnostic et de soins.

## **Quelles sont les actions mises en place et quels engagements futurs restent à réaliser par le LEEM vis-à-vis des maladies rares ?**

De manière générale, le CMR se positionne comme le partenaire des différents acteurs pour faire avancer la cause des Maladies rares. Nous participons activement aux travaux du PNMR3, nous sommes également intégrés dans le pilotage de RARE (Congrès national dédié aux Maladies Rares) au même titre que l'Alliance Maladies Rares et la Fondation Maladies Rares puis aussi dans les Rencontres Internationales de Recherche, pour favoriser les partenariats public-privé...

Le CMR a récemment publié un livre blanc, document d'information, de sensibilisation et de propositions construites autour d'enjeux prioritaires : la recherche, le diagnostic, le développement et la mise à disposition de médicaments innovants, l'accès à l'innovation, l'accompagnement des malades et la coopération entre les acteurs impliqués dans la prise en charge de ces maladies (<https://www.LEEM.org/publication/lengagement-du-LEEM-pour-les-maladies-rares>).

Actuellement, notre environnement connaît une véritable révolution médicale avec l'apport de la génomique, l'intelligence artificielle, les nouvelles thérapies cellulaires et géniques par exemple. Aussi, face à ces innovations technologiques et médicales majeures, les attentes des patients sont nombreuses et amènent, plus généralement, à considérer les enjeux éthiques, organisationnels, économiques qui entourent l'essor de ces avancées.

L'explosion du numérique, également, comme les évolutions actuelles autour de l'accès et de l'exploitation des données de santé représentent de véritables opportunités pour notre système de soins.

De nouvelles perspectives apparaissent indéniablement avec ces transformations, mais elles doivent être pensées pour que les bénéfices sociétaux, innovatifs ou encore économiques profitent à l'ensemble de l'écosystème. Notre priorité sera aussi d'accompagner ces changements, de mener des réflexions et faire des propositions avec l'ensemble des acteurs.

### **Quel rôle peuvent jouer les filières de santé pour la mise en place des actions de LEEM envers les maladies rares?**

Si la France a su se hisser comme pionnière dans la recherche, l'organisation de la prise en charge des MR, c'est grâce à l'engagement de cette communauté. La recherche sur les maladies rares nécessite une approche globale, afin de garantir la continuité entre recherche fondamentale et recherche clinique; elle doit se faire au plus près des malades et est étroitement dépendante des activités de diagnostic et de soins. De par les spécificités des maladies rares, la complexité, les besoins d'expertise, les collaborations sont essentielles dans ce domaine.

Les filières ont un rôle majeur dans cette organisation, dans l'orientation des personnes malades, la collecte des données, la diffusion des bonnes pratiques, la coordination des actions de recherche, d'enseignement, d'information et d'assurer une visibilité internationale, notamment en lien avec les réseaux européens de référence.

La collaboration avec les filières est primordiale pour nous, pour continuer à amplifier la recherche, le développement et la mise à disposition de nouveaux traitements adaptés à la prise en charge des maladies rares. Le développement de médicaments orphelins est confronté à de nombreux défis, tels que la conception et l'exécution des études cliniques, le recrutement des patients et la

prise de risque pour les entreprises du médicament, sachant que les exigences réglementaires pour les médicaments orphelins sont les mêmes que celles requises pour les médicaments destinés à de très larges populations.

En amont du confinement, nous voulions d'ailleurs organiser une réunion de travail avec les filières, pour mieux se connaître, partager les priorités de chacun et échanger sur nos sujets communs, comme par exemple:

- Promouvoir une politique de soutien proactive au maintien de l'attractivité de la France en recherche clinique.
- Pérenniser les efforts et la coopération entre les différents acteurs de la recherche: cliniciens, académiques, associations et industriels.
- Constituer des bases de données clinico-biologiques intégrées et interconnectables, répondant aux standards internationaux.
- Permettre et encourager l'accès aux technologies innovantes en génomique par les équipes françaises.
- Valoriser le "repositionnement" de médicaments.

Nous espérons que ces échanges se feront très prochainement, permettront une meilleure collaboration et la définition d'un projet commun.

# 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
Cholangite Biliaire Primitive	<b>BEZAKINE</b> : Étude ancillaire de l'effet du bézafibrate sur les taux sériques des cytokines circulantes chez les patients ayant participé à l'essai BEZURSO	Dr Christophe Corpechot, Hôpital Saint-Antoine, Paris	Étude terminée - AP-HP, hôpital Saint-Antoine
	<b>BEZURSO-HISTO</b> : BEZURSO-HISTO : Étude histologique et morphométrique des patients ayant participé à l'essai BEZURSO		Étude terminée - AP-HP, hôpital Saint-Antoine
	<b>CBP-HOPE</b> : Étude contrôlée randomisée de l'efficacité d'une intervention psychoéducatrice et d'une intervention d'hypnose sur la fatigue de femmes ayant une cholangite biliaire primitive		Recrutement en cours - Universités René Descartes et Sorbonne, AP-HP, Laboratoire Intercept, Association Albi
	<b>COBALT</b> : Étude de phase III évaluant les effets de l'acide obéti-cholique chez les patients présentant une CBP		Recrutement en cours - NCT02308111 - Laboratoire Intercept
	<b>ÉLASTOMÉTRIE CBP</b> : Valeur pronostique de l'élastométrie (FibroScan®) dans la CBP	Pr Victor de Ledinghen, Hôpital Haut-Lévêque, Bordeaux	Étude terminée - CHU de Bordeaux, UMR 1053 Inserm/Université de Bordeaux
	<b>ENHANCE</b> : Étude de phase III randomisée, contrôlée par placebo, visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du Seladelpar chez les patients ayant une CBP et non répondeurs ou intolérants à l'acide ursodésoxycholique	Dr Christophe Corpechot, Hôpital Saint-Antoine, Paris	Arrêt prématuré - NCT03602560 - CymaBay Therapeutics
	<b>GENFIT (GFT505)</b> : Étude de Phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo, évaluant la sécurité, la tolérance et l'efficacité de Elafibranor 80 mg chez les patients atteints de CBP ayant une réponse inadéquate ou bien une intolérance à l'acide ursodésoxycholique		Étude en cours d'activation - AP-HP, hôpital Saint-Antoine - GENFIT

Maladie(s) Concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal - France	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
Cholangite Biliaire Primitive	<b>GLIMMER</b> : Étude dose-effet de GSK2330672 pour le traitement du prurit cholestatique chez les patients ayant une CBP	Dr Christophe Corpechot, Hôpital Saint-Antoine, Paris	Recrutement en cours - NCT02966834 - GSK
	<b>INTREPID</b> : Étude de phase II évaluant la tolérance et l'efficacité de l'EDP-305 chez les patients présentant une CBP	Pr Fabien Zoulim Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon	Étude clôturée - NCT03394924 - Enanta Pharmaceuticals
	<b>OCARELIFE</b> : Étude observationnelle sur données en vie réelle de patients atteints de CBP traités en France avec de l'acide obéticholique	Pr Vincent Leroy, CHU Grenoble Alpes	Étude en cours - NCT03703076 - Laboratoire Intercept
	<b>PPAROCA</b> : Étude observationnelle sur données en vie réelle de patients atteints de CBP traités par l'association AUDC, acide obéticholique et fibrates	Dr Christophe Corpechot, Hôpital Saint-Antoine, Paris	Étude terminée - AP-HP, Hôpital Saint-Antoine - Laboratoire Intercept
Cholangite Sclérosante Primitive	<b>BEZASCLER</b> : Essai multicentrique, randomisé en double aveugle et contrôlé versus placebo évaluant l'efficacité à 24 mois du bezafibrate dans le traitement de la CSP avec cholestase persistante sous acide ursodésoxycholique		Début des inclusions prévu en deuxième semestre 2020 - NCT04309773 - PHRC national
	<b>FICUS</b> : Étude prospective de la valeur pronostique de l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan) chez les patients atteints de la CSP	Pr Olivier Chazouillères, Hôpital Saint-Antoine, Paris	Fin des inclusions, suivi en cours - Fonds CSP
	<b>Nor-Ursodésoxycholique NUC-5/PSC</b> : Étude de phase III randomisée, contre placebo, en double aveugle comparant l'acide nor-ursodésoxycholique au placebo dans le traitement de la CSP		Recrutement en cours - Falk Pharma
	<b>PRIMIS</b> : 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		Recrutement en cours - NCT03890120 - Gilead Sciences



# Études cliniques

Maladie(s) Concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal - France	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
Cholestase intra- hépatique progressive familiale	<b>Long Term Safety &amp; Efficacy Study Evaluating The Effect of A4250 in Children With PFIC</b> : Étude de prolongation ouverte pour évaluer l'innocuité à long terme et la persistance de l'effet A4250 chez les enfants atteints de PFIC	Pr Emmanuel Gonzales, Hôpital Kremlin Bicêtre	Recrutement en cours - NCT03659916 - Laboratoire Albireo
	<b>MRX-502</b> : 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 familiale progressive (PFIC)	Pr Emmanuel Gonzales, Hôpital Kremlin Bicêtre	Recrutement en cours - NCT03905330 - Laboratoire Mirum Pharmaceuticals, Inc.
	<b>INDIGO</b> : Étude ouverte sur l'efficacité et la sécurité à long terme de Lum001, un inhibiteur d'un transporteur d'acide biliaire apical sodium-dépendant (ABSTi), dans le traitement de maladies cholestatiques du foie chez les patients pédiatriques diagnostiqués avec une cholestase intrahépatique progressive familiale	Pr Alain Lachaux, Hôpital Mère Femme Enfant, Lyon	Recrutement terminé, étude en cours - NCT02057718 - Laboratoire Shire
	<b>PEDFIC 1</b> : Étude de phase III, en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de doses faibles et élevées de l'A4250 par rapport au placebo chez les enfants atteints de PFIC de types 1 et 2	Pr Emmanuel Gonzales, Hôpital Kremlin Bicêtre	Recrutement terminé, étude en cours - NCT02160782 - Mirum Pharmaceuticals, Inc.
	<b>PEDFIC 2</b> : 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 Mère Femme Enfant, Lyon	Recrutement en cours - NCT03659916 - Laboratoire Albireo
Hépatite Auto- Immune	<b>Pro-SURFASA</b> : 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	Début de l'étude prévu en 2020 - PHRC national



Maladie(s) Concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal - France	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
Hypertension portale intra- hépatique non cirrhotique	<b>APIS</b> : 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 - PHRC national
Maladies auto- immunes et inflammatoires (CSP, HAI)	<b>TRANSREG</b> : 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	Recrutement en cours - NCT01988506 - PHRC
Maladies Vasculaires du foie	<b>MVF Et PMA</b> : Maladie vasculaire du foie et procréation médicalement assistée (PMA)	Dr Audrey Payancé, Hôpital Beaujon, Paris	Inclusions rétrospectives en cours
Syndrome d'Alagille	<b>ICONIC</b> : Étude long terme, ouverte, avec une phase en double aveugle contrôlée versus placebo, randomisée, d'interruption du traitement par LUM001-304, un inhibiteur du transporteur apical des acides biliaires dépendant du sodium	Pr Emmanuel Jacquemin, Hôpital Kremlin Bicêtre	Recrutement terminé, étude en cours - NCT02160782 - Mirum Pharmaceuticals, Inc.
Thrombose Veine Porte	<b>RIPORT</b> : Étude prospective multicentrique randomisée des effets de l'administration du XARELTO® (Rivaroxaban) au cours de la thrombose portale chronique	Dr Aurélie Plessier, Hôpital Beaujon, Paris	Recrutement terminé - étude en cours - NCT02555111 - PHRC



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-2/>

# 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
<b>Atrésie des voies biliaires</b>	<b>OFAVB :</b> Observatoire Français de l' <b>A</b> trésie des <b>V</b> oies <b>B</b> iliaires	<b>Pr Christophe Chardot</b> Hôpital Necker, Paris <b>Pr Emmanuel Gonzales</b> Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre	1300	Registre multicentrique national qui inclut tous les patients atteints d'AVB nés en France depuis 1986
<b>Atteintes hépatiques et cardiopathie congénitale univentriculaire</b>	<b>Protocole Fontan :</b> Évaluation hépatique chez les patients avec une cardiopathie congénitale univentriculaire	<b>Dr Audrey Payancé</b> Hôpital Beaujon, Paris	63	Hôpital Beaujon et Hôpital Européen Georges-Pompidou
<b>CBP, CSP, syndrome LPAC, Hépatite AutoImmune, Overlap syndrome</b>	<b>MIVB :</b> Base de données des <b>M</b> aladies <b>I</b> nflammatoires des <b>V</b> oies <b>B</b> iliaires	<b>Dr Christophe Corpechot</b> Hôpital Saint-Antoine, Paris	1228	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
<b>Cholestase intrahépatique progressive familiale de type 1 et de type 2</b>	<b>NAPPED :</b> <b>N</b> atural course and <b>P</b> rognosis of <b>P</b> FIC and <b>E</b> ffect of biliary <b>D</b> iversion	À l'international: <b>Pr Henkjan Verkade</b> Groningen Centre, Pays-Bas En France: <b>Pr Emmanuel Gonzales</b> Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre	582	Registre international

Maladie(s) Concernée(s)	Nom	Investigateur principal	Nombre de patients inclus	Informations
Cholestases pédiatriques	<b>GALA</b> : The <b>G</b> lobal <b>A</b> Lagille <b>A</b> lliance stud	À l'international: <b>Pr Binita Kamath</b> Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada  En France: <b>Pr Emmanuel Gonzales</b> Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre	1350 (international), en cours de recrutement en France	Registre multicentrique international qui inclut tous les patients atteints du syndrome d'Alagille
Déficit en Alpha 1 Anti-trypsine	Cohorte <b>Défi-Alpha</b>	<b>Pr Alain Lachaux / Dr Mathias Ruiz</b> Hôpital Femme Mère-Enfant, Lyon	201	Cohorte nationale - 27 centres participants
Hépatite Auto-immune	Cohorte <b>HEPATIMGO</b>	<b>Dr Jérôme Gournay</b> Hôtel-Dieu, CHU de Nantes	157	Cohorte nationale - 8 centres participants (7 centres de la région Grand-Ouest, plus l'hôpital Saint-Antoine à Paris)
Maladies vasculaires du Foie	<b>IRCPSS</b> : International Registry of Congenital Porto-Systemic Shunts	À l'international: <b>Pr Valérie McLin</b> Genève, Suisse  En France: <b>Pr Stéphanie Franchi-Abella</b> Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre	En cours d'activation	Registre multicentrique international qui inclut tous les patients atteints de CPSS
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	<b>Dr Aurélie Plessier</b> Hôpital Beaujon, Paris	72	Réseau VALDIG

# Registres et Cohortes

Maladie(s) Concernée(s)	Nom	Investigateur principal	Nombre de patients inclus	Informations
Maladie vasculaire du foie, hémoglobinurie paroxystique nocturne	Hémoglobinurie paroxystique nocturne et maladie vasculaire du foie (VLD) - La thérapie à l'eculizumab diminue la mortalité, la VLD et les complications thrombotiques chez 62 patients : une étude multicentrique de VALDIG	Dr Aurélie Plessier Hôpital Beaujon, Paris	62	Réseau VALDIG
Syndrome de Budd-Chiari, thrombose des veines hépatiques, thrombose porte et maladie porto-sinusoidale	<b>VALDIG : VAscular Liver Disease Group</b> - Registre des maladies vasculaires du foie	Dr Aurélie Plessier Hôpital Beaujon, Paris	1994	Registre à couverture nationale (8 centres de la filière) et européenne
Syndrome LPAC (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis)	Cohorte RaDiCo-COLPAC	Dr Christophe Corpechot Hôpital Saint-Antoine, Paris	214	Cohorte nationale faisant partie du programme de recherche RaDiCo - 17 centres participants dont 11 centres de référence ou de compétence de la filière
Troubles hépatiques et téloméropathies	Troubles hépatiques associés à une mutation TERT/TERC	Dr Aurélie Plessier Hôpital Beaujon, Paris	132	Registre à couverture nationale



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-registres2/>

# Appels à projets en cours

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

## **Networking Support Scheme – European Joint Program Rare Diseases**

The aim of the Networking Support Scheme (NSS) in the EJP RD is to **encourage sharing of knowledge on rare diseases and rare cancers** of health care professionals, researchers and patients.

In this Networking Support Scheme applicants can apply for a budget of a maximum of **30,000€** per event to organise a **transnational European/international event to share and disseminate knowledge on rare diseases** or rare cancers. The date of the **application** should be **between 6-12 months before the proposed date(s) of the Networking Event**. **Eligible applicants** to apply for the NSS are **health care professionals, researchers and patient advocacy organizations**.

The Call for the NSS is open on a continuous basis.

*Next applications will be collected on the following dates in 2020:*

*June 2, 2020 at 14:00 (CET)*

*September 1, 2020 at 14:00 (CET)*

*December 1, 2020 at 14:00 (CET)*

→ Plus d'informations ici : <https://www.ejprarediseases.org/index.php/networking-support/>

---

## **Maladies rares : résoudre les impasses diagnostiques**

Dans le cadre du **3<sup>e</sup> Plan National Maladies Rares**, et du programme d'investissements d'avenir, l'**Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé** (Aviesan) lance un appel à projets pour résoudre les impasses diagnostiques dans les maladies rares.

**5 thèmes prioritaires** ont été identifiés :

- Identification, interprétation et caractérisation des variations structurales du génome ou de variations situées dans les régions non codantes du génome
- Identification du caractère pathogène des variations de séquence ou de structure du génome par des études fonctionnelles in et ex-vivo dans des modèles cellulaires et animaux
- Identification de signatures moléculaires à visée diagnostique par approche "multi-omics"
- Identification des variations impliquées dans des maladies très rares ou des formes oligogéniques de maladies rares par de nouvelles approches biostatistiques, bioinformatiques et mathématiques
- Identification par modélisation du caractère pathogène des variations codantes très rares

**Date limite : 29 juin 2020 – 12h**

→ Plus d'informations ici :

<https://eva3-accueil.inserm.fr/sites/eva/appels-a-projets/MaladiesRares/Pages/AMI.aspx>

---



## Grand Prix de la Fondation de France 2020

La Fondation de France décerne cette année son Grand Prix doté de **100 000 €** pour récompenser l'avancée de **recherches translationnelles originales et innovantes** qui ont débouché ou déboucheront à terme sur des **applications en santé publique**.

Ce prix est destiné à récompenser une **équipe** ou un **candidat déjà soutenu par la Fondation de France** dans le cadre de ses programmes de recherche et dont les travaux répondent à tous les **critères d'éligibilité** suivants :

- Équipe ou candidat, dont les travaux ont déjà été soutenus par la Fondation de France
- Travaux ayant débouché sur des résultats originaux, issus des projets de recherche financés (recherche fondamentale, clinique ou sciences humaines et sociales)
- Application potentielle en matière de santé publique : clinique, épidémiologique ou en termes d'amélioration des pratiques.

**Date limite : 1<sup>er</sup> juillet 2020 avant 17h**

→ Plus d'informations ici :

<https://www.fondationdefrance.org/fr/grand-prix-de-la-fondation-de-france-2020>

---

## Montage de Réseaux Scientifiques Européens ou Internationaux (MRSEI), Édition 2020 – ANR

Sont attendues dans le cadre de cet appel, des **propositions ayant pour objet de constituer ou de conforter un réseau scientifique** visant une réponse à un appel européen ou international (voir les exclusions dans l'appel à projet). L'appel MRSEI couvre des **sujets de toutes les disciplines de recherche**.

Les projets sélectionnés recevront une **aide maximale de 30 k€** pour une **durée maximale de 24 mois** (sans prolongation possible). L'aide reçue financera exclusivement les actions permettant de définir des intérêts scientifiques et économiques pour le montage d'un projet européen ou international (le financement de travaux expérimentaux est exclu).

**Date limite : 9 juillet 2020 (clôture de la soumission pour la session d'évaluation)**

→ Plus d'informations ici :

<https://anr.fr/fr/detail/call/appel-a-projets-montage-de-reseaux-scientifiques-europeens-ou-internationaux-mrsei-edition/>

# Publications scientifiques

*Vous trouverez ci-dessous quelques publications françaises et internationales récentes sur les maladies rares du foie, classées par ordre chronologique, de la plus récente à la plus ancienne (de janvier à juin 2020, liste non exhaustive) :*

## **Maladies inflammatoires des voies biliaires et hépatites auto-immunes**

- Corpechot C, Chazouillères O, Belnou P, Montano-Loza AJ, Mason A, Ebadi M, Eurich D, Chopra S, Jacob D, Schramm C, Sterneck M, Bruns T, Reuken P, Rauchfuss F, Roccarina D, Thorburn D, Gerussi A, Trivedi P, Hirschfield G, McDowell P, Nevens F, Boillot O, Bosch A, Giostra E, Conti F, Poupon R, Parés A, Reig A, Donato MF, Malinverno F, Floreani A, Russo FP, Cazzagon N, Verhelst X, Goet J, Harms M, van Buuren H, Hansen B, Carrat F, Dumortier J; Global PBC Study Group.

### **Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis.**

*J Hepatol.* 2020 Apr 7:S0168-8278(20)30205-1.  
doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.043.

*Online ahead of print.*

PMID: 32275981

- Housset C.

### **Editorial: Cholangiocarcinoma - a rare and devastating, but no longer forsaken tumor.**

*Curr Opin Gastroenterol.*

2020 Mar;36(2):55-56.

doi: 10.1097/MOG.0000000000000604.

PMID: 31895233

- Corpechot C, Rousseau A, Chazouillères O.  
**Switching vs. add-on strategy in PBC treatment: Lessons from UDCA and bezafibrate experience.**

*Liver Int.* 2020 May;40(5):1121-1129.

doi: 10.1111/liv.14429.

*Epub* 2020 Mar 24.

PMID: 32199670

---

## **Maladies vasculaires du foie**

- Heurgué A, Habes D, Brugel M, Franchi-Abella S, Condat B, Valla D, Hillaire S, Debray D, Hernandez-Gea V, Dutheil D, Plessier A, Bureau C, Payancé A.

### **Recent (non-cirrhotic) extrahepatic portal vein obstruction.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2020 May 21:S2210-7401(20)30074-7.

doi: 10.1016/j.clinre.2020.03.003.

*Online ahead of print.*

PMID: 32448586

- Larrey D, Meunier L, Valla D, Hillaire S, Hernandez-Gea V, Dutheil D, Plessier A, Bureau C.

### **Drug induced liver injury and vascular liver disease.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2020 May 1:S2210-7401(20)30095-4.

doi: 10.1016/j.clinre.2020.03.020.

*Online ahead of print.*

PMID: 32371005

- Poisson J, Tanguy M, Davy H, Camara F, El Mdawar MB, Kheloufi M, Dagher T, Devue C, Lasselín J, Plessier A, Merchant S, Blanc-Brude O, Souyri M, Mougnot N,

Dingli F, Loew D, Hatem SN, James C, Villevall JL, Boulanger CM, Rautou PE.

**Erythrocyte-derived microvesicles induce arterial spasms in JAK2V617F myeloproliferative neoplasm.**

*J Clin Invest.*

2020 May 1;130(5):2630-2643.

doi: 10.1172/JCI124566.

PMID: 32045382

- Plessier A, Bureau C.

**Vascular liver diseases: Position paper(s) from the francophone network for vascular liver diseases, the French Association for the Study of the Liver (AFEF), and the European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER).**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2020 Apr 29:S2210-7401(20)30080-2.

doi: 10.1016/j.clinre.2020.03.009.

Online ahead of print.

PMID: 32360056

- Giudicelli H, Rautou PE, Paradis V, Bedossa P, Gorla O, Lambert V, Hernandez-Gea V, Dutheil D, Plessier A, Bureau C, Valla D.

**Porto-sinusoidal vascular disease. Vascular liver diseases: Position papers from the francophone network for vascular liver diseases, the French Association for the Study of the Liver (AFEF), and ERN-rare liver.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2020 Apr 22:S2210-7401(20)30076-0.

doi: 10.1016/j.clinre.2020.03.005.

Online ahead of print.

PMID: 32335045

- Abergel A, Gasperment M, Nery FG, Buchard B, Lebreton A, Hordonneau C, Duron C, Valla D, Sophie H, Ledain-Rautou E, Hernandez-Gea V, Dutheil D, Plessier A, Bureau C, Francoz C.

**Extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) in cirrhosis.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2020 Apr 17:S2210-7401(20)30089-9.

doi: 10.1016/j.clinre.2020.03.014.

Online ahead of print.

PMID: 32312599

- Guérin F, Franchi Abella S, McLin V, Ackermann O, Girard M, Cervoni JP, Savale L, Hernandez-Gea V, Valla D, Hillaire S, Dutheil D, Bureau C, Gonzales E, Plessier A.

**Congenital portosystemic shunts: Vascular liver diseases: Position papers from the francophone network for vascular liver diseases, the French Association for the Study of the Liver (AFEF), and ERN-rare liver.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2020 Apr 9:S2210-7401(20)30075-9.

doi: 10.1016/j.clinre.2020.03.004.

Online ahead of print.

PMID: 32279979

- Ollivier-Hourmand I, Nguyen N, De Gottardi A, Valla D, Hillaire S, Dutheil D, Bureau C, Hernandez-Gea V, De Raucourt E, Plessier A.

**Management of anticoagulation in adult patients with chronic parenchymal or vascular liver disease: Vascular liver diseases: Position papers from the francophone network for vascular liver**



**diseases, the French Association for the Study of the Liver (AFEF), and ERN-rare liver.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2020 Apr 8:S2210-7401(20)30077-2.

doi: 10.1016/j.clinre.2020.03.006.

Online ahead of print.

PMID: 32278777

- Payancé A, Ceccaldi PF, De Raucourt E, Valla D, Hillaire S, Dutheil D, Hernandez-Gea V, Bureau C, Plessier A.

**Pregnancy and vascular liver diseases: Vascular liver diseases: position papers from the francophone network for vascular liver diseases, the French Association for the Study of the Liver (AFEF), and ERN-rare liver.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2020 Apr 8:S2210-7401(20)30078-4.

doi: 10.1016/j.clinre.2020.03.007.

Online ahead of print.

PMID: 32278776

- Silvain C, Thévenot T, Colle I, Vilgrain V, Dupuis-Girod S, Buscarini E, Valla D, Hillaire S, Dutheil D, Sitbon O, Bureau C, Plessier A.

**Hereditary hemorrhagic telangiectasia and liver involvement: Vascular liver diseases: position papers from the francophone network for vascular liver diseases, the French Association for the Study of the Liver (AFEF), and ERN-rare liver.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2020 Apr 7:S2210-7401(20)30079-6.

doi: 10.1016/j.clinre.2020.03.008.

Online ahead of print.

PMID: 32276767

- de Lédinghen V, Villate A, Robin M, Decraecker M, Valla D, Hillaire S, Hernandez-Gea V, Dutheil D, Bureau C, Plessier A.

**Sinusoidal obstruction syndrome.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2020 Apr 3:S2210-7401(20)30094-2.

doi: 10.1016/j.clinre.2020.03.019.

Online ahead of print.

PMID: 32253162

- Coilly A, Potier P, Broué P, Kounis I, Valla D, Hillaire S, Lambert V, Dutheil D, Hernández-Gea V, Plessier A, Vilgrain V, Bureau C.

**Budd-Chiari syndrome.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2020 Apr 2:S2210-7401(20)30090-5.

doi: 10.1016/j.clinre.2020.03.015.

Online ahead of print.

PMID: 32249150

- Van Wettere M, Paulatto L, Raynaud L, Bruno O, Payancé A, Plessier A, Rautou PE, Paradis V, Cazals-Hatem D, Valla D, Vilgrain V, Ronot M.

**Hepatobiliary MR contrast agents are useful to diagnose hepatocellular carcinoma in patients with Budd-Chiari syndrome.**

*JHEP Rep.*

2020 Mar 9;2(3):100097.

doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100097.

eCollection 2020 Jun.

PMID: 32435753

---

## Atrésie des voies biliaires et Cholestases Génétiques

- Almes M, Jobert A, Lapalus M, Mareux E, Gonzales E, Jacquemin E.

### **Glycerol Phenylbutyrate Therapy in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 2.**

*J Pediatr Gastroenterol Nutr.*

2020 Jun;70(6):e139-e140.

doi: 10.1097/MPG.0000000000002713.

PMID: 32443059

- Quintero J, Juamperez J, Gonzales E, Julio E, Mercadal-Hally M, Collado-Hilly M, Marín-Sánchez A, Charco R.

### **Successful Treatment with Rituximab and Immunoabsorption for an Auto-Antibody Induced Bile Salt Export Pump Deficiency in a Liver Transplanted Patient.**

*Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.*

2020 Mar;23(2):174-179.

doi: 10.5223/pghn.2020.23.2.174.

*Epub 2020 Mar 4.*

PMID: 32206630

- Pécriaux A, Lewin M, Ciacio O, Jacquemin E, Guettier C.

### **Extrahepatic biliary duplication with heterotopic gastric mucosa in a 46,XX male patient.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2020 Mar 13;S2210-7401(20)30042-5.

doi: 10.1016/j.clinre.2020.02.009.

*Online ahead of print.*

PMID: 32179063

## Maladies pédiatriques

- Dana J, Girard M, Debray D.

### **Hepatic manifestations of cystic fibrosis.**

*Curr Opin Gastroenterol.* 2020 May;36(3):192-

198. doi: 10.1097/MOG.0000000000000624.

PMID: 32097175

- Dumortier J, Lachaux A, Collardeau-Frachon S, Valette PJ.  
**Hemorrhagic and necrotic adenoma associated with a congenital portosystemic shunt.**

*Dig Liver Dis.* 2020 May 17:S1590-

8658(20)30182-1. doi:

10.1016/j.dld.2020.04.026.

*Online ahead of print.*

PMID: 32434737

---

## Recherche translationnelle

- Mareux E, Lapalus M, Amzal R, Almes M, Aït-Slimane T, Delaunay JL, Adnot P, Collado-Hilly M, Davit-Spraul A, Falguières T, Callebaut I, Gonzales E, Jacquemin E.

### **Functional rescue of an ABCB1 mutant by ivacaftor: a new targeted pharmacotherapy approach in bile salt export pump deficiency.**

*Liver Int.*

2020 May 20.

doi: 10.1111/liv.14518.

*Online ahead of print.*

PMID: 32433800

• Vaquero J, Judée F, Vallette M,  
Decauchy H, Arbelaiz A, Aoudjehane L,  
Scatton O, Gonzalez-Sanchez E,  
Merabtene F, Augustin J, Housset C,  
Dufour T, Fouassier L.

**Cold-Atmospheric Plasma Induces  
Tumor Cell Death in Preclinical In Vivo  
and In Vitro Models of Human  
Cholangiocarcinoma.**

*Cancers (Basel).*

2020 May 19;12(5):E1280.

doi: 10.3390/cancers12051280.

PMID: 32438553

N'hésitez pas à nous transmettre vos actualités recherche !

→ [paola.squarzoni@aphp.fr](mailto:paola.squarzoni@aphp.fr)

## Bulletin Recherche FILFOIE



*Faites-nous part de vos suggestions !*

Retrouvez nous sur

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



Filfoie



@filfoie



Filfoie