

Bulletin Recherche Filière Filfoie



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

N°6

Décembre
2020

Interview

Dr Tounsia Aït-Slimane,

UMR_S938 INSERM-Sorbonne Université,
Centre de Recherche Saint-Antoine

Dr Thomas Falguières,

UMR_S 1193, Université Paris-Saclay

Pouvez-vous nous décrire vos parcours et comment ceux-ci vous ont amené(e)s à travailler sur les maladies rares du foie ?

Tounsia Aït-Slimane

(TAS): J'ai une formation initiale d'Ingénieure Agrome, spécialisée en nutrition humaine, suivie par une thèse de doctorat en physiologie et physiopathologie, soutenue en 2000 (Université Pierre et Marie Curie, aujourd'hui Sorbonne Université). Après un stage postdoctoral à l'Université de Groningen aux Pays-Bas, j'ai été recrutée en 2006 en tant qu'enseignant-chercheur à l'Université Pierre et Marie Curie dans l'équipe du Dr Michèle Maurice. Le fil conducteur de mes travaux de recherche est mon intérêt pour les mécanismes d'adressage des protéines dans les cellules polarisées (cellules épithéliales intestinales et hépatocytaires) allant de questions fondamentales, par exemple comprendre comment l'ancrage membranaire peut influencer la voie de trafic d'une protéine à des aspects physiopathologiques. En janvier 2009, notre groupe a rejoint l'équipe du Pr Chantal Housset au Centre de Recherche



Le Dr Tounsia Aït-Slimane,
UMR_S938 INSERM-
Sorbonne Université,
Centre de Recherche
Saint-Antoine



Le Dr Thomas Falguières,
UMR_S 1193,
Université
Paris-Saclay

Saint-Antoine, dont la thématique est centrée sur la physiopathologie biliaire. Dans cette équipe j'ai eu l'opportunité d'appliquer mes compétences dans le domaine du trafic intracellulaire à l'étude du transporteur de phospholipides biliaires ABCB4, dont les mutations sont à l'origine de maladies rares du foie et des voies biliaires. Nous avons alors initié une collaboration avec le Pr Emmanuel Jacquemin (Service d'Hépatologie pédiatrique de l'hôpital du Kremlin-Bicêtre) pour étudier l'impact des mutations d'ABCB4 identifiées chez les patients atteints de Cholestase Familiale Progressive de type 3 (PFIC3), collaboration toujours très active aujourd'hui.

Thomas Falguières (TF) : J'ai une formation universitaire en biologie cellulaire et physiologie (Université Paris-Sud, maintenant Université Paris-Saclay) avec une thèse effectuée à l'Institut Curie (Paris) et soutenue en 2004 portant sur l'étude du trafic intracellulaire de toxines bactériennes et un post-doctorat à l'Université de Genève (Suisse) pendant lequel je me suis intéressé à la dynamique membranaire des endosomes, des organelles intracellulaires permettant la communication au sein de la cellule. Fort de cette expérience, j'ai rejoint l'équipe du Pr Chantal Housset au Centre de Recherche Saint-Antoine en 2011, tout d'abord en tant que post-doctorant puis en qualité de Chargé de Recherche à l'Inserm, suite à mon recrutement en 2014. J'ai alors continué à m'intéresser à la biologie cellulaire mais, à la différence de mes précédentes expériences, les applications de mes recherches apparaissaient plus concrètes et c'est ce qui m'a plu. En effet, au sein de l'équipe, j'ai travaillé avec Tounsia Aït-Slimane et nous étudions les aspects fondamentaux de la pathobiologie d'ABCB4, le transporteur biliaire de phospholipides. Mais ce transporteur présentant des défauts moléculaires chez des patients atteints de pathologies rares et sévères du foie, une stratégie de pharmacothérapie ciblée a également été développée afin de tenter de corriger ces défauts par l'utilisation de candidats médicaments, tout d'abord dans des modèles cellulaires, avant d'envisager leur utilisation chez des patients. Depuis 2019, j'ai rejoint l'UMR_S 1193 sur le site de l'Université Paris-Saclay où je continue mes approches de pharmacothérapie ciblée appliquées aux maladies cholestatiques rares.

Quels sont les principaux axes de recherche au sein de vos équipes ?

TAS : Depuis 2006, notre équipe s'est investie dans l'étude des mutations d'ABCB4 et développe des stratégies thérapeutiques pour corriger les défauts qu'elles engendrent. Notre ultime objectif est d'aider au développement de nouvelles approches dans le domaine du diagnostic/pronostic et de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de pathologies biliaires liées au dysfonctionnement d'ABCB4. Nos travaux ont permis entre autres de proposer la première classification fonctionnelle des mutations d'ABCB4 (Delaunay *et al.*, Hepatology, 2016), elle constitue aujourd'hui la base pour le développement de thérapie ciblée. En collaboration avec Isabelle Callebaut (Institut de minéralogie, de physique des matériaux et de cosmochimie, IMPMP, Sorbonne Université), nous développons des projets à l'interface de la bio-informatique structurale et de la biologie pour comprendre les relations structure/fonction/dysfonction et correction d'ABCB4. Plus récemment, nous avons initié une nouvelle collaboration avec les équipes des Pr Sylvie Rebuffat (Muséum National d'Histoire Naturelle) et Pr Emmanuel Jacquemin pour cribler et tester des molécules inductrices de "translecture" des codons stop d'ABCB4 et ABCB11. À côté de cet axe de recherche translationnelle, nous développons également des projets de recherche plus fondamentale dont le but est d'élucider les mécanismes moléculaires qui régulent l'expression membranaire d'ABCB4, notamment par la recherche de partenaires d'interaction.

TF: En 2019, j'ai rejoint le groupe de recherche dirigé par le Pr Emmanuel Jacquemin dans l'équipe du Dr Thierry Tordjmann, au sein de l'UMR_S 1193 Inserm/Université Paris-Saclay. J'y finalise mes travaux entrepris précédemment au Centre de Recherche Saint-Antoine, notamment concernant l'utilisation de petites molécules dérivées de la roscovitine (voir Vauthier *et al.*, Scientific Reports, 2019) en tant que médicaments correcteurs potentiels des défauts engendrés par les mutations génétiques des transporteurs ABCB4 et ABCB11 identifiées chez les patients. Je développe également d'autres stratégies expérimentales afin de mettre en évidence de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique, toujours dans une approche de pharmacothérapie ciblée.

Pouvez-vous nous parler de votre collaboration et de vos centres d'intérêt communs sur les maladies rares du foie ?

TAS/TF: Nous avons travaillé ensemble dans la même équipe entre 2011 et 2019. Depuis 2019, Thomas Falguières a rejoint l'équipe du Pr Emmanuel Jacquemin qui aborde les mêmes problématiques que nous sur le transporteur des sels biliaires ABCB11, dont les mutations sont à l'origine de la PFIC2. Comme déjà mentionné, notre collaboration date depuis plusieurs années et la récente mobilité de Thomas Falguières n'a pas signé son arrêt, bien au contraire. Nos thématiques de recherche sont intimement liées et nous échangeons régulièrement sur nos projets en cours. En effet, notamment dans le cadre de nos approches respectives de pharmacothérapies ciblées, il est tout à fait envisageable que des molécules d'intérêt thérapeutique identifiées

par une équipe puissent être applicables dans le cadre des études de l'autre équipe. Un exemple très concret d'une telle passerelle entre nos équipes est l'utilisation du potentiateur VX-770/Ivacaftor (médicament approuvé en clinique pour le traitement de patients atteints de mucoviscidose) permettant de corriger les défauts d'activité de variants déficients d'ABCB4 (Delaunay *et al.*, Hepatology, 2017) qui a ensuite été utilisé dans le cadre d'études analogues sur ABCB11 (Mareux *et al.*, Liver International, 2020).

Aujourd'hui, on entend beaucoup parler de médecine personnalisée et thérapies ciblées. Comment vos recherches contribuent-elles à atteindre ces objectifs ?

TAS/TF: Tout cela est intimement lié et nous y contribuons évidemment en développant des projets dans une perspective de médecine personnalisée. Faire de la médecine personnalisée, cela signifie que la thérapie doit être adaptée à chaque patient et pour cela, il faut bien évidemment que le problème soit correctement identifié en amont. Et pour identifier le problème, les mutations génétiques identifiées chez les patients sont reproduites au laboratoire dans des modèles cellulaires afin de comprendre la cause probable de la maladie. Alors seulement, une approche thérapeutique adaptée peut être envisagée. Une des approches thérapeutiques que nous privilégions est le repositionnement de molécules ayant déjà fait leur preuve pour d'autres pathologies. Un exemple d'une approche translationnelle réussie est l'utilisation de la molécule 4-phenylbutyrate chez des patients atteints de Cholestase Intra-hépatique Familiale

Progressive de type 2 (PFIC2) après avoir au préalable caractérisé le défaut de trafic intracellulaire engendré par les mutations génétiques d'ABCB11 identifiées chez ces patients, études menées par mon équipe actuelle avant que je (TF) la rejoigne (Gonzales *et al.*, Journal of Hepatology, 2012; Gonzales *et al.*, Hepatology, 2015). Nos travaux montrant l'effet potentiateur de l'ivacaftor sur les mutants d'activité d'ABCB4 et ABCB11 représentent également une belle preuve de concept thérapeutique pour les cholestases génétiques, reste maintenant le passage à l'acte chez le patient et là l'industrie pharmaceutique a un rôle à jouer. En plus du repositionnement, nous développons des stratégies de chimie médicale et de criblage de chimiothèques/extracothèques pour identifier des molécules à visée thérapeutique.

À votre avis, quelles sont les pistes de recherches futures les plus prometteuses pour les maladies rares du foie ?

TAS/TF : La transplantation hépatique reste aujourd'hui le traitement de référence pour les maladies rares du foie, nos travaux ont pour objectif de trouver une alternative à cet acte qui donne de bons résultats mais qui reste très lourd et très coûteux. À ce jour,

il n'y a pas eu de succès de la thérapie génique ou de la thérapie cellulaire pour les maladies rares du foie. Trois études indépendantes ont récemment permis de démontrer que des fonctions hépatiques normales pouvaient être restaurées chez la souris mimant la pathologie (souris knock-out pour le gène *Abcb4*) transduites avec des particules virales inoffensives permettant la réexpression du gène humain (Aronson *et al.*, Journal of Hepatology, 2019; Siew *et al.*, Hepatology 2019; Weber *et al.*, Nature Communications, 2019). Mais bien que prometteurs, ces résultats demanderont évidemment confirmation et des investigations bien plus poussées avant d'envisager de telles approches chez l'homme. Nous sommes convaincus que la pharmacothérapie ciblée représente une bonne alternative à la transplantation hépatique et nous consacrons une grande partie de notre temps à cet axe de recherche. Un point fort de cette stratégie réside dans le fait que des médicaments utilisés pour un type de maladies peuvent être "repositionnés". De la même manière, les nouveaux médicaments candidats que nous identifierons lors de nos études pourront aussi être "repositionnés" pour d'autres maladies.

FILFOIE à la paillasse: les laboratoires de notre filière

Cette rubrique est dédiée aux laboratoires de recherche qui font partie de notre filière. Dans chaque Bulletin Recherche fondamentale, translationnelle et préclinique, vous trouverez un article qui présente un de nos laboratoires. À cette occasion, nous avons le plaisir de vous présenter l'équipe de recherche du Professeur Pierre-Emmanuel Rautou, PU-PH à l'Hôpital Beaujon et Chef d'équipe INSERM.



L'équipe AVENIR Inserm du Pr Pierre-Emmanuel Rautou.

De gauche à droite: Marion Tanguy, Johanne Poisson, Shantha Valainathan, Cristina Arricibita Aspurz, Louise Biquard, Pierre-Emmanuel Rautou, Nicolas Drillhon et Amélie Lagorio.

RAUTOU LAB – Rôle des vaisseaux dans les maladies du foie.

L'équipe de recherche coordonnée par le Pr Pierre-Emmanuel Rautou s'intéresse au rôle des vaisseaux dans les maladies du foie et au rôle des microvésicules dans la progression et les complications des maladies hépatiques. Elle fait partie de l'UMR 1149 INSERM - Université de Paris ERL CNRS 8252 et est située au sein du Centre de recherche sur l'inflammation (CRI) de la Faculté de médecine Xavier

Bichat à Paris. Actuellement, cette équipe de recherche compte 2 doctorants, 3 ingénieurs, 2 étudiants ingénieurs et 1 chercheuse post-doctorale.

L'intérêt du Pr Rautou envers les maladies rares du foie remonte au début de sa carrière scientifique et médicale. Il commence à s'intéresser aux maladies vasculaires du foie lors

de son internat en hépato-gastroentérologie à l'AP-HP et au cours de son doctorat en médecine sous la direction du Pr Dominique Valla. Au cours de ces années, il développe des travaux sur les thromboses des veines hépatiques, en démontrant la non-contre-indication d'une grossesse chez les femmes atteintes du syndrome de Budd-Chiari. Ensuite, lors de son doctorat en sciences, il aborde des thématiques de recherche fondamentale, en étudiant les effets biologiques des microvésicules humaines sur les cellules endothéliales, au sein de l'Unité Inserm 970, coordonnée par le Dr Alain Tedgui et le Dr Chantal Boulanger. Après un doctorat en biologie vasculaire et hémostasie en 2011, il rejoint le laboratoire du Pr Nigel Mackman aux États-Unis, en étudiant l'implication du facteur tissulaire dans les maladies chroniques du foie. De retour en France en 2012, il rejoint le CRMR Maladies Vasculaires du Foie à l'hôpital Beaujon en tant que responsable de l'unité d'explorations hépatiques; puis en 2016, il devient Professeur des universités en hépatologie à l'Université Paris Diderot.

Depuis 2019, année de création de son équipe AVENIR Inserm, le Pr Rautou coordonne des recherches sur le rôle des vaisseaux dans les maladies du foie. Son équipe s'intéresse à des pathologies comme la steatohépatite non alcoolique et la cirrhose, mais aussi tout particulièrement aux maladies vasculaires rares du foie, telles que les maladies vasculaires portosinususoïdales, le syndrome de Budd-Chiari et la thrombose veineuse extra-hépatique.

Les principaux axes de recherche développés au sein de son équipe AVENIR Inserm concernent les maladies vasculaires portosinususoïdales, ainsi que les rôles des cellules endothéliales sinusoidales et des vésicules extracellulaires dans la progression des maladies hépatiques. L'équipe a récemment publié des travaux de recherche montrant que les microvésicules des globules rouges, portant la mutation JAK2V671F, transfèrent une protéine aux cellules endothéliales, augmentant ainsi la réponse artérielle. Cette mutation génétique est très fréquente chez les patients avec des syndromes myéloprolifératifs. Les données de cette étude peuvent donc expliquer l'augmentation des événements cardiovasculaires observée chez ces patients (Poisson J. *et al.*, J Clin Invest. 2020). L'équipe a aussi démontré que les vésicules extracellulaires peuvent être utilisées comme biomarqueurs pour examiner la progression de la cirrhose (Bissonnette J. *et al.*, Hepatology 2017 & Payancé A. *et al.*, Hepatology 2018). Grâce à ces travaux et au bagage d'expérience et de compétences acquises sur ces thématiques, le laboratoire a pu également mettre en place une plateforme d'expertise sur les vésicules extracellulaires, proposant plusieurs collaborations pour l'isolation et la génération de vésicules, ainsi que leur caractérisation détaillée et quantification dans de larges cohortes de patients.

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

Nouveaux projets recensés

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

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

L'objectif de cette étude est de décrire le phénotype de patients avec AGS associé à une mutation de *NOTCH2* afin d'évaluer si le gène muté impacte la présentation clinique. C'est une étude rétrospective sur données des patients atteints d'AGS associé à des mutations de *NOTCH2* sans mutation *JAG1* de patients diagnostiqués et/ou suivis à l'hôpital de Bicêtre, complétée par une analyse des données de la littérature. Étude monocentrique impliquant uniquement le personnel médical et personnel de recherche AP-HP qualifié.

→ **Responsable du projet:** [Pr Emmanuel Gonzales](#).

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

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

Les cholestases néonatales et infantiles sont des maladies rares de l'enfant nécessitant une prise en charge spécifique. Un certain nombre de gènes impliqués dans ces maladies ont été

découverts ces 20 dernières années. Pour le médecin, il est important de connaître le diagnostic et l'étiologie de la cholestase infantile afin d'adapter sa prise en charge en fonction du gène muté et ainsi augmenter les chances de survie avec foie natif pour l'enfant.

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

→ **Responsable du projet:** [Pr Emmanuel Gonzales](#).

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

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

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

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

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

→ **Responsable du projet:**

Dr Oanez Ackermann.

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

CRMR Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques, GHU Paris Sud, Hôpital Bicêtre AP-HP. Unité mixte Inserm-Université Paris-Saclay, UMR 1193.

Mises à jour des projets recensés en 2019

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-phénotype 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.

→ **Responsables 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 1193 INSERM-Université Paris Sud.

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 pharmacothérapeutiques spécifiques.

→ **Responsable du projet:** Tounsia Aït-Slimane, PhD.

→ **Centre/Laboratoire en charge du projet:** UMR_S938 INSERM-Sorbonne Université, Centre de Recherche Saint-Antoine.

Recherche des facteurs modificateurs impliqués dans les hépatopathies induites par le déficit en Alpha 1-Antitrypsine

L'objectif de ce projet de recherche est d'identifier et caractériser les facteurs et mécanismes moléculaires sous-jacents responsables de l'apparition des dommages au foie (Cholestase, cirrhose, carcinome hépatocellulaire) rencontrés chez les patients souffrant de déficit en Alpha-1-antitrypsine.

La mise en évidence de ces facteurs et la compréhension de leur mécanisme d'action ont 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 nouvelles drogues dirigées contre ces marqueurs.

→ **Responsable du projet:** Marion Bouche-careilh, PhD.

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

Mécanismes et traitements des cholestases génétiques

Le sujet principal des recherches de l'équipe du Pr Jacquemin concerne les maladies cholestatiques chroniques chez l'enfant (maladies hépatocellulaires ou biliaires), qui représentent 80 % des indications de transplantation hépatique chez les enfants. Le groupe s'est intéressé aux mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la sécrétion de bile, afin de :

1) comprendre les mécanismes pathogènes impliqués dans la cholestase chez les enfants; 2) établir des diagnostics précis; et 3) essayer de développer des traitements médicaux innovants qui pourraient représenter une alternative à la transplantation ou à retarder son indication.

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

de développer une médecine translationnelle et personnalisée.

→ **Responsable:** Pr Emmanuel Jacquemin.

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

→ **Ingénieur:** Dr Martine Lapalus.

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

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. Afin de mieux comprendre les interactions entre le foie et l'intestin dans la CSP, l'objectif du projet était double: d'une part caractériser le microbiote fongique jusqu'alors inconnu, par l'analyse des fèces de patients atteints de CSP et d'autre part, développer un modèle animal de MICI-CSP afin de déterminer l'impact potentiel de la maladie intestinale sur la maladie hépatique, et réciproquement. L'analyse du microbiote chez les patients a permis de montrer que non seulement la composante bactérienne mais également la composante fongique du microbiote participaient à la dysbiose intestinale chez les patients atteints de CSP (Lemoine S. *et al.* Gut. 2020 Jan; 69(1):92-102). Le modèle animal de MICI-CSP a été établi en induisant une colite par administration par voie digestive de dextran sulfate sodium (DSS) chez des souris invalidées pour le transporteur

bilaire de phospholipides (*Abcb4*), modèle le plus largement utilisé de CSP. Les investigations de ce modèle sont en cours.

→ **Responsables du projet:** Thèse de Doctorat de Sorbonne Université d'Astrid Kemgang, soutenue le 13 février 2018, dirigée par Harry Sokol, PU-PH, Chantal Housset, PU-PH, et Sara Lemoine, MCU-PH.

→ **Centre/Laboratoire en charge du projet:** Centre de Recherche Saint-Antoine, Inserm et Sorbonne Université.

La cholangite biliaire primitive: La clé pour le développement d'immunothérapies contre le cholangiocarcinome

Le cancer des voies biliaires ou cholangiocarcinome (CC) est la 2^e tumeur hépatique primaire la plus fréquente. L'arsenal de traitements contre le CC est extrêmement limité en raison de sa résistance aux chimioradiothérapies standards. De plus, la résection hépatique est de faible efficacité avec un taux de rechute d'environ 50 % et peu de patients éligibles. En outre, l'inflammation chronique est un facteur de risque local reconnu pour le développement de ce cancer. Deux maladies inflammatoires chroniques des voies biliaires sont caractérisées: la cholangite sclérosante primitive (CSP) et la cholangite biliaire primitive (CBP); cette dernière également archétype de la maladie auto-immune. Dans cette ligne, la CSP est la 1^{ère} étiologie établie du CC dans les pays occidentaux. En revanche, et de manière surprenante, les patients atteints de CBP ne développent jamais de CC. De cette observation une hypothèse a été émise, que l'auto-immunité associée à la CBP alimenterait l'immunosurveillance du CC et protégerait les patients de son émergence, et ce malgré le contexte inflammatoire.

Pour mener à bien ces recherches, des études *in vivo* dans des modèles murins de CBP, CSP et de CC sont en cours, afin d'étudier les interactions entre la réponse auto-immune, dans le cadre de la CBP, et la réponse anti-tumorale

spécifique du CC. D'un point de vue expérimental, l'hypothèse émise a trouvé confirmation, grâce aux différents modèles murins. Par ailleurs, l'implication du système immunitaire adaptatif a été démontrée dans cette protection contre le CC. Une caractérisation de la réponse immunitaire anti-tumorale est également prévue dans le cadre de ce projet. Ce projet permettra d'identifier des antigènes associés au CC afin d'aboutir au développement d'interventions préventives du CC, pour les populations à risque comme les personnes souffrant de CSP, ou immunothérapeutiques comme alternatives aux traitements classiquement utilisés.

→ **Responsables du projet:** Juliette Paillet, PhD, avec la supervision de Jonathan Pol, PhD, et sous la direction de Guido Kroemer, PU-PH.

→ **Centre/Laboratoire en charge du projet:** UMR51138 Centre de Recherche des Cordeliers & Gustave Roussy; Équipe Métabolisme, cancer et immunité.

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 a analysé l'effet de

cette mutation sur différents types cellulaires (cellules myéloïdes et cellules endothéliales) dans des modèles murins et des cellules en culture. Des travaux de recherche récemment publiés par l'équipe ont montré que les microvésicules de globules rouges portant la mutation JAK2_V617F_ transfèrent une protéine aux cellules endothéliales, augmentant ainsi la réponse artérielle (Poisson J. *et al.*, J Clin Invest. 2020). Puisque cette mutation génétique est très fréquente chez les patients avec des syndromes myéloprolifératifs, les données de cette étude peuvent expliquer l'augmentation des événements cardiovasculaires observée chez ces patients.

→ **Responsables du projet:** Dr Johanne Poisson, Pr Pierre-Emmanuel Rautou.

→ **Centre/Laboratoire en charge du projet:** Centre de recherche sur l'inflammation, UMR 1149 Inserm - Université de Paris, ERL CNRS 8252.

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

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

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

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

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

Appels à projets en cours

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

Bourses de thèses et post-doctorats de l'EASL

Les programmes **Juan Rodés PhD Student Fellowship** et **Sheila Sherlock Post-graduate Fellowship** de l'EASL sont ouverts. Ils s'adressent aux étudiants, médecins ou chercheurs souhaitant mener un projet de recherche dans le champ de l'hépatologie dans un centre européen.

Date limite : 15 décembre 2020

→ Plus d'informations ici :

<https://easl.eu/research-funding/hepatology-fellowships/>

EASL Daniel Alagille Award

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 € s'adresse aux jeunes chercheurs ou médecins, avec une position permanente au sein d'un institut Européen, afin de soutenir leur projet de recherche.

Date limite : 15 décembre 2020

→ Plus d'informations ici :

https://easl.eu/fellowship/easl_daniel_alagille_award/

Prix Alnylam avec la Fondation Maladies Rares

La Fondation Maladies Rares a pour mission d'accélérer la recherche sur toutes les maladies rares et soutient ainsi des projets de recherche académique dans les domaines des sciences biomédicales et des sciences humaines et sociales. En 2020, Alnylam s'associe à la Fondation Maladies Rares afin de récompenser deux projets innovants dans le domaine des maladies rares par une subvention de 20 000 € chacun. Chaque prix distinguera un chercheur confirmé, responsable scientifique d'une équipe rattachée à un organisme de recherche français, contribuant par ses recherches à des avancées majeures dans le domaine des maladies rares, et sera affecté à la poursuite de ses travaux. Les projets devront porter sur l'un des thèmes suivants :

- Amélioration technologique de l'efficacité des thérapies basées sur l'interférence ARN
- Recherche portant sur des maladies rares dans lesquelles le silençage génique présente un intérêt thérapeutique.

Date limite : 14 janvier 2021

→ Plus d'informations ici :

<https://fondation-maladiesrares.org/la-recherche/prix-alnylam-fondation-maladies-rares/>

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

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 juin à novembre 2020, liste non exhaustive):

Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques

- Guillaud O, Jacquemin E, Couchonnal E, Vanlemmens C, Francoz C, Chouik Y, Conti F, Duvoux C, Hilleret MN, Kamar N, Housset-Debry P, Neau-Cransac M, Pageaux GP, Gonzales E, Ackermann O, Gugenheim J, Lachaux A, Ruiz M, Radenne S, Debray D, Lacaille F, McLin V, Duclos-Vallée JC, Samuel D, Coilly A, Dumortier J.

Long term results of liver transplantation for alpha-1 antitrypsin deficiency.

Dig Liver Dis.

2020 Oct 30;S1590-8658(20)30970-1.

doi: 10.1016/j.dld.2020.10.016.

Online ahead of print.

PMID: 33139195

- Karatas E, Bouche-careilh M.

Alpha 1-Antitrypsin deficiency in liver explants in a Mexican cohort: A unique cohort to assess the role of heterozygous genotypes in liver disease.

Clin Res Hepatol Gastroenterol.

2020 Oct 14;S2210-7401(20)30276-X.

doi: 10.1016/j.clinre.2020.09.003.

Online ahead of print.

PMID: 33069636

- Bouche-careilh M.

Alpha-1 Antitrypsin Deficiency-Mediated Liver Toxicity: Why Do Some Patients Do Poorly? What Do We Know So Far?

Chronic Obstr Pulm Dis. 2020 Jul;7(3):172-181.

doi: 10.15326/jcopdf.7.3.2019.0148.

PMID: 32558486

- Lykavieris P, Bernard O, Jacquemin E.
Ursodeoxycholic acid therapy throughout pregnancy in women affected with chronic cholestasis of childhood: No evidence for teratogenicity.

Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020 Jun 18;S2210-7401(20)30165-0.

doi: 10.1016/j.clinre.2020.05.020.

Online ahead of print.

PMID: 32565202

Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires

- Couchonnal E, Jacquemin E, Lachaux A, Ackermann O, Gonzales E, Lacaille F, Debray D, Boillot O, Guillaud O, Wildhaber BE, Chouik Y, McLin V, Dumortier J.

Long-term results of pediatric liver transplantation for autoimmune liver disease.

Clin Res Hepatol Gastroenterol.

2020 Oct 16;S2210-7401(20)30275-8.

doi: 10.1016/j.clinre.2020.08.013.

Online ahead of print.

PMID: 33077391

- Hirschfield GM, Beuers U, Kupcinskas L, Ott P, Bergquist A, Färkkilä M, Manns MP, Parés A, Spengler U, Stiehs M, Greinwald R, Pröls M, Wendum D, Drebbler U, Poupon R.

A placebo-controlled randomised trial of budesonide for primary biliary cholangitis following an insufficient response to UDCA.

J Hepatol.

2020 Sep 17:S0168-8278(20)33623-0.

doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.011.

Online ahead of print.

PMID: 32950590

- Efe C, Torgutalp M, Henriksson I, Alalkim F, Lytvyak E, Trivedi H, Eren F, Fischer J, Chayanupatkul M, Coppo C, Purnak T, Muratori L, Werner M, Muratori P, Rorsman F, Onnerhag K, Nilsson E, Heurgué-Berlot A, Demir N, Semela D, Kiyıcı M, Schiano TD, Montano-Loza AJ, Berg T, Ozaslan E, Yoshida EM, Bonder A, Marschall HU, Beretta-Piccoli BT, Wahlin S.

Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: Prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome.

J Gastroenterol Hepatol. 2020 Aug 13.

doi: 10.1111/jgh.15214.

Online ahead of print.

PMID: 32790935

- Gerussi A, Bernasconi DP, O'Donnell SE, Lammers WJ, Buuren HV, Hirschfield G, Janssen H, Corpechot C, Reig A, Pares A, Battezzati PM, Zuin MG, Cazzagon N, Floreani A, Nevens F, Gatselis N, Dalekos G, Mayo MJ, Thorburn D, Bruns T, Mason AL, Verhelst X, Kowdley K, van der Meer A, Niro GA, Beretta-Piccoli BT, Marzioni M, Belli LS, Marra F, Valsecchi MG, Lindor KD, Invernizzi P, Hansen BE, Carbone M; Italian PBC Study Group and the GLOBAL PBC Study Group.

Measurement of Gamma Glutamyl Transferase to Determine Risk of Liver Transplantation or Death in Patients With Primary Biliary Cholangitis.

Clin Gastroenterol Hepatol.

2020 Aug 7:S1542-3565(20)31083-1.

doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.006.

Online ahead of print.

PMID: 32777554

- Renand A, Cervera-Marzal I, Gil L, Dong C, Garcia A, Kervagoret E, Auble H, Habes S, Chevalier C, Vavasseur F, Clémenceau B, Cardon A, Judor JP, Mosnier JF, Tanné F, Laplaud DA, Brouard S, Gournay J, Milpied P, Conchon S.

Integrative molecular profiling of autoreactive CD4 T cells in autoimmune hepatitis.

J Hepatol.

2020 Jul 7:S0168-8278(20)30453-0.

doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.053.

Online ahead of print.

PMID: 32649971

- Montano-Loza AJ, Corpechot C.

Definition and Management of Patients With Primary Biliary Cholangitis and an Incomplete Response to Therapy.

Clin Gastroenterol Hepatol.

2020 Jul 3:S1542-3565(20)30926-5.

doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.062.

Online ahead of print.

PMID: 32629125

- Murillo Perez CF, Harms MH, Lindor KD, van Buuren HR, Hirschfield GM, Corpechot C, van der Meer AJ, Feld JJ, Gulamhusein A, Lammers WJ, Ponsioen CY, Carbone M, Mason AL, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Floreani A, Lleo A, Nevens F, Kowdley KV, Bruns T, Dalekos GN, Gatselis NK, Thorburn D, Trivedi PJ, Verhelst X, Parés A, Janssen HLA, Hansen BE; GLOBAL PBC Study Group.

Goals of Treatment for Improved Survival in Primary Biliary Cholangitis: Treatment Target Should Be Bilirubin Within the Normal Range and Normalization of Alkaline Phosphatase.

Am J Gastroenterol.

2020 Jul;115(7):1066-1074.

doi: 10.14309/ajg.0000000000000557.

PMID: 32618657

- Ben Merabet Y, Barbe C, Heurgue-Berlot A, Thévenot T, Minello A, Habersetzer F, Samuel D, Bernard-Chabert B, Weil-Verhoeven D, Renard P, Clot H, Di Martino V, Louvet H, Bresson-Hadni S, Thiéfin G.

Sustained Remission After Treatment Withdrawal in Autoimmune Hepatitis: A Multicenter Retrospective Study.

Dig Dis Sci. 2020 Jun 30.

doi: 10.1007/s10620-020-06444-7.

Online ahead of print.

PMID: 32607807

- Irlles-Depe M, Roullet S, Neau-Cransac M, Dumortier J, Dharancy S, Housset-Debry P, Boillot O, Chiche L, Laurent C, Laharie D, De Lédighen V.

Impact of Pre-existing Inflammatory Bowel Disease on the Outcome of Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis.

Liver Transpl. 2020 Jun 30.

doi: 10.1002/lt.25838.

Online ahead of print.

PMID: 32603007

- De Martin E, Rayar M, Golse N, Dupeux M, Gelli M, Gnemmi V, Allard MA, Cherqui D, Sa Cunha A, Adam R, Coilly A, Antonini TM, Guettier C, Samuel D, Boudjema K,

Boleslawski E, Vibert E.

Analysis of Liver Resection Versus Liver Transplantation on Outcome of Small Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma in the Setting of Cirrhosis.

Liver Transpl. 2020 Jun;26(6):785-798.

doi: 10.1002/lt.25737.

PMID: 32090444

Maladies pédiatriques

- Kyrana E, Rees D, Lacaille F, Fitzpatrick E, Davenport M, Heaton N, Height S, Samyn M, Mavilio F, Brousse V, Suddle A, Chakravorty S, Verma A, Gupte G, Velangi M, Inusa B, Drasar E, Hadzic N, Grammatikopoulos T, Hind J, Deheragoda M, Sellars M, Dhawan A.

Clinical management of sickle cell liver disease in children and young adults.

Arch Dis Child.

2020 Nov 11:archdischild-2020-319778.

doi: 10.1136/archdischild-2020-319778.

Online ahead of print.

PMID: 33177052

- Koot BGP, Kelly DA, Hadzic N, Gonzales E, Hierro L, Davenport M, Keil R, Fockens P, Baumann U.

Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Infants: Availability Under Threat: A Survey on Availability, Need, and Clinical Practice in Europe and Israel.

J Pediatr Gastroenterol Nutr.

2020 Aug;71(2):e54-e58.

doi: 10.1097/MPG.0000000000002752.

PMID: 32304552

Maladies Vasculaires du Foie

- Wang L, Guo X, Xu X, De Stefano V, Plessier A, Noronha Ferreira C, Qi X.

Anticoagulation Favors Thrombus Recanalization and Survival in Patients With Liver Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: Results of a Meta-Analysis.

Adv Ther. 2020 Nov 5.

doi: 10.1007/s12325-020-01550-4.

Online ahead of print.

PMID: 33155180

- Kiladjian JJ, Debureaux PE, Plessier A, Soret-Dulphy J, Valla D, Cassinat B, Rautou PE.

Benefits of molecular profiling with next-generation sequencing for the diagnosis and prognosis of myeloproliferative neoplasms in splanchnic vein thrombosis.

J Hepatol.

2020 Sep 25;S0168-8278(20)30525-0.

doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.043.

Online ahead of print.

PMID: 32988658

- Elkrif L, Houssel-Debry P, Ackermann O, Franchi-Abella S, Branchereau S, Valla D, Hillaire S, Dutheil D, Plessier A, Hernandez-Gea V, Bureau C.

Portal cavernoma or chronic non cirrhotic extrahepatic portal vein obstruction.

Clin Res Hepatol Gastroenterol.

2020 Sep;44(4):491-496.

doi: 10.1016/j.clinre.2020.03.016.

Epub 2020 Aug 17.

PMID: 32819872

- Debureaux PE, Cassinat B, Soret-Dulphy J, Mora B, Verger E, Maslah N, Plessier A, Rautou PE, Ollivier-Hourman I, De Ledinghen V, Gorla O, Bureau C, Siracusa C, Valla D, Giraudier S, Passamonti F, Kiladjian JJ.

Molecular profiling and risk classification of patients with myeloproliferative neoplasms and splanchnic vein thromboses.

Blood Adv.

2020 Aug 11;4(15):3708-3715.

doi: 10.1182/bloodadvances.2020002414.

PMID: 32777065

- Souhami A, Sartoris R, Rautou PE, Cauchy F, Bouattour M, Durand F, Gianelli V, Gigante E, Castera L, Valla D, Soubrane O, Vilgrain V, Ronot M.

Similar performance of liver stiffness measurement and liver surface nodularity for the detection of portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma.

JHEP Rep. 2020 Jul 17;2(5):100147.

doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100147.

eCollection 2020 Oct.

PMID: 32885156

- Soret J, Debray D, Fontbrune FS, Kiladjian JJ, Saadoun D, Latour RP, Valla D, Hernandez-Gea V, Hillaire S, Dutheil D, Plessier A, Bureau C, De Raucourt E.

Risk factors for 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 (AFLF), and ERN-rare liver.

Clin Res Hepatol Gastroenterol.
2020 Sep;44(4):410-419. doi:
10.1016/j.clinre.2020.03.010.
Epub 2020 Jul 7.
PMID: 32651075

Recherche Translationnelle

- Amzal R, Thébaut A, Lapalus M, Almes M, Grosse B, Mareux E, Collado-Hilly M, Davit-Spraul A, Bidou L, Namy O, Jacquemin E, Gonzales E.

Pharmacological premature termination codon readthrough of ABCB11 in bile salt export pump deficiency: an in vitro study.

Hepatology. 2020 Jul 23.
doi: 10.1002/hep.31476.
Online ahead of print.
PMID: 32702170

- Thietart S, Rautou PE.

Extracellular vesicles as biomarkers in liver diseases: a clinician's point of view.
J Hepatol. 2020
Jul 15:S0168-8278(20)30467-0.
doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.014.
Online ahead of print.
PMID: 32682050

- Alsafri MS, Charbit-Henrion F, Lacaille F, Bourrat E, Steffann J, Hadj-Rabia S.

Novel CLDN1 Deletion Associated with Ichthyosis, Sclerosing Cholangitis and Acquired Alopecia.
Acta Derm Venereol.
2020 Jun 11;100(13):adv00173.
doi: 10.2340/00015555-3522.
PMID: 32424433

Enquête de satisfaction

Bulletin Recherche FILFOIE



Faites-nous part de vos suggestions!

Retrouvez-nous sur

www.filfoie.com



Filfoie



@filfoie



Filfoie