

# Bulletin Recherche Filière Filfoie



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

N°7  
Juin 2021



# Registre sur les Cholestases Génétiques

interview d'Amaria Remil,

Cheffe de projet du Centre de Référence Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques (CRAVB-CG) de l'Hôpital Bicêtre



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

Je suis Cheffe de projet au sein du service d'hépatologie et transplantation hépatique pédiatriques de l'Hôpital Bicêtre. Titulaire d'un doctorat en physiologie et physiopathologie cellulaire de l'université Paris 7, j'ai poursuivi ma formation par un post-doctorat à l'université Paris Saclay à Orsay. J'ai débuté dans la recherche clinique en 2018 au Centre intercommunal de Créteil puis en tant que TEC à l'hôpital Bicêtre, par la suite, je suis passée Cheffe de projet en avril 2020. Je suis chargée de développer et de coordonner les études cliniques institutionnelles, "des études sur des données de santé" principalement, sur les maladies rares du foie de l'enfant. Je m'occupe entre autres de la rédaction des protocoles, des notes d'information pour les patients, de la mise en conformité réglementaire, de la faisabilité des études, je participe aussi à la rédaction des articles et à l'analyse des données ainsi qu'à la gestion de mon équipe. Dans le cadre du Centre national de Référence Coordinateur du réseau AVB-CG (Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques), il a été décidé par les membres de son Comité de Direction de mettre en place un registre national sur les cholestases génétiques. À ce stade, les médecins du réseau ont validé le cahier d'observation (le CRF : case report form) et il me reste à finaliser tout le dossier réglementaire, notamment la

finalisation de la rédaction du protocole, les consentements pour les patients, avant de soumettre le dossier aux autorités compétentes pour validation. Nous espérons pouvoir déployer le registre à l'échelle nationale avant la fin de l'année 2021.

## Quelles sont les spécificités de ces maladies en pédiatrie ? Comment ces maladies se manifestent-elles chez l'enfant, et comment se fait le diagnostic ou le dépistage ?

Les cholestases de l'enfant sont caractérisées par leur présentation souvent néonatale et souvent d'origine génétique. Ce sont des maladies graves puisqu'elles représentent 80% des indications de la transplantation hépatique chez l'enfant. La cholestase se définit comme l'ensemble des manifestations dues à la diminution ou à l'arrêt du flux biliaire. La cholestase peut être secondaire à des lésions des voies biliaires extra hépatiques, intrahépatiques ou intra et extra-hépatique, à des anomalies métaboliques d'origine hépatocytaire ou à des facteurs externes comme une infection bactérienne ou une nutrition parentérale.

Toutes rares, environ 40% des cas sont des cholestases génétiques et relèvent de plusieurs maladies rares du foie. Parmi les maladies visées par le registre des cholestases génétiques, on compte les déficits en Alpha-1-Antitrypsine, pour lesquels il existe un registre géré par nos collègues lyonnais, le syndrome

d'Alagille et la "famille" des cholestases intra-hépatiques progressives familiales (PFIC 1-6). Les gènes responsables de ces cholestases étant pour la plupart d'entre elles identifiés, un diagnostic anténatal peut être proposé. De plus, l'identification de ces gènes a permis de mieux comprendre leur physiopathologie et de développer de nouveaux traitements. Toutefois, de nombreux progrès sont encore à accomplir.

### **Vous coordonnez la création d'un registre national sur les Cholestases Génétiques. Pouvez-vous nous parler des objectifs de cette étude et de son développement ?**

Le Centre national de Référence Coordinateur AVB-CG assure l'animation et la coordination des structures qu'il regroupe (centres constitutifs et de compétence) et a une mission d'expertise qui implique en particulier un recueil épidémiologique régulier. La création de ce registre s'inscrit dans cette mission et a comme but de recueillir des données sur un grand nombre de patients, afin de permettre des analyses sur des données rétrospectives et de mieux caractériser les cholestases génétiques et leur histoire naturelle. La constitution de ce registre national permettra de mieux démêler les mécanismes des maladies cholestatiques, de mieux exploiter la corrélation génotype-phénotype de chaque maladie et faciliter ainsi le diagnostic de ces maladies et d'identifier des cibles thérapeutiques dans l'avenir.

Les résultats qui seront obtenus des études réalisées à partir de ce registre permettront d'améliorer grandement la prise en charge des patients. Toutes les publications et les communications à partir de ce registre assureront la diffusion des connaissances. Elles faciliteront par ailleurs la recherche de subventions supplémentaires, primordiales dans le cas des maladies rares.

### **Comment ce registre s'articule-t-il avec le Plan France Médecine Génomique 2025 ?**

Les cholestases génétiques constituent des

pathologies rares et sévères du foie à révélation pédiatrique dans la grande majorité des cas. La suspicion de cholestases génétiques non identifiées par les méthodes de diagnostic moléculaire habituelles (séquençage Sanger et surtout NGS) font partie de la liste de pré-indication pour lesquelles les patients peuvent bénéficier d'un séquençage génomique (WGS) au cours de leur parcours de soin. Ce séquençage devrait permettre de diminuer le nombre de patients en situation d'impasse diagnostique.

### **Combien de centres (nationaux et/ou internationaux) participeront à ce registre ?**

Le registre national des cholestases génétiques regroupera dans un premier temps les 9 centres actuellement labélisés du réseau participants (Bicêtre, Beaujon, Marseille, Lille, Lyon, Necker, Rennes, CHB de Villejuif) en France. Ce registre, porté par le CRMR coordinateur (responsable Pr Emmanuel Gonzales, Hôpital Bicêtre), est promu à l'échelle nationale par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP).

### **Quelles sont les perspectives de recherche et de traitements pour les Cholestases Génétiques ?**

À l'heure actuelle, aucun traitement n'a l'AMM en dehors de l'acide ursodésoxycholique (UDCA) dans la PFIC3, et seul l'acide ursodésoxycholique, considéré souvent comme un traitement non spécifique, est donné dans certaines formes de cholestases. Les traitements sont symptomatiques et comprennent la rifampicine, les dérivations biliaires et la transplantation hépatique. D'autres molécules anti-pruritiques (inhibiteurs d'ASBT) sont en test en recherche clinique (phase II/III). Elles permettront de traiter et d'améliorer la qualité de vie de certains de nos patients souffrant de prurit invalidant et/ou réfractaire. Enfin, de nombreux projets de thérapies ciblées vont être mis en place dans le cadre d'études cliniques visant à améliorer la prise en charge des patients atteints de cholestase génétique.

# La filière FILFOIE en région

Cette rubrique est dédiée aux Centres de Compétence des Maladies Rares (CCMR) du foie, qui font partie de notre filière. Avec la contribution de nos ARC et TEC FILFOIE, dans chaque Bulletin Recherche Clinique, nous vous présenterons trois CCMR. À cette occasion, nous avons le plaisir de vous présenter le CCMR de l'hôpital universitaire d'Avicenne à Paris, le CCMR du Centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers et le CCMR du CHU de Rennes.

## Le CCMR des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires de l'hôpital universitaire d'Avicenne



L'équipe du CCMR du CHU d'Avicenne :

En haut, de gauche à droite, le Dr Jean-Charles NAULT (MCU-PH actuellement, PU-PH en septembre 2021), le Dr Gisèle N'KONTCHOU (PH), le Dr Elia GIGANTE (CCA), le Pr Nathalie GANNE-CARRIÉ (PU-PH, Cheffe de Service), le Pr Pierre NAHON (PU-PH).

En bas, de gauche à droite le Dr Véronique GRANDO (PU-PH), le Dr Lorraine BLAISE (PHC), le Dr Fatima ARBADI (PAA).

Le Centre de Compétence expert en Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et Hépatites auto-immunes (MIVB-H), anciennement situé à l'hôpital Jean Verdier de Bondy, est basé à l'hôpital universitaire d'Avicenne à Bobigny, en Seine-Saint-Denis, depuis juillet 2020. Le médecin référent du centre est le Pr Nathalie GANNE-CARRIÉ, également Cheffe de service d'Hépatologie et Secrétaire Générale de l'AFEF (Association Française

pour l'Étude du Foie), la Société Française d'Hépatologie regroupant l'ensemble des chercheurs et cliniciens impliqués en hépatologie.

Le CCMR MIVB-H du CHU d'Avicenne suit environ 200 patients atteints de maladies inflammatoires des voies biliaires et hépatites auto-immunes, sans compter les maladies hépatiques habituellement prises en charge

dans le service. En effet, ce dernier a été labellisé aussi pour d'autres domaines d'expertise : cancers primitifs du foie (Centre spécialisé Adulte de l'APHP), hépatites virales (Centre Expert de Lutte contre les Hépatites Virales, label DGOS), ainsi qu'hémorragies digestives liées à l'hypertension portale compliquant les maladies chroniques du foie (Label ARS Île de France). Il est entre autres labellisé CCMR pour la "surcharge en fer d'origine génétique", qui fait partie des maladies rares héréditaires du métabolisme de la filière G2M.

Le service qui est rattaché à l'Unité INSERM 1138 (Génomique Fonctionnelle des Tumeurs Solides) mène de nombreux travaux de recherche clinique et fondamentale dans les domaines du cancer du foie et de la cirrhose. Cette reconnaissance universitaire garantit aux patients du service l'inclusion dans de nombreux protocoles de surveillance et d'accès à des traitements nouveaux, que ce soit dans le domaine du cancer, des complications de la cirrhose ou des hépatites virales. Le CCMR d'Avicenne participe également aux études cliniques et registres sur les maladies rares du foie proposés par les centres experts de la filière, dont les cohortes RaDiCo-COLPAC et EN-Vie, ainsi que les PHRC APIS et BEZASCLER.

Le Pr GANNE-CARRIÉ est l'investigateur principal du registre intitulé "Observatoire national Covid et foie", mis en place par l'AFEF en mai 2020, lors de la première vague de la pandémie de coronavirus. Cette étude vise à recenser tous les patients atteints d'une maladie du foie ayant contracté le COVID-19, avec diagnostic confirmé par PCR sur prélèvement naso-pharyngé et/ou par TDM thoracique. Ce registre a pour but d'évaluer la mortalité de l'infection par le COVID-19 chez les patients atteints de maladie sous-jacente



**Amina HASSAINI**  
ARC FILFOIE/G2M,  
en charge du CHU  
d'Avicenne.

du foie, afin d'aider et d'améliorer leur prise en charge. Les inclusions ont débuté au mois de mai 2020, avec la participation de 35 centres investigateurs répartis sur tout le territoire national. Parmi ces centres figurent plusieurs centres de la filière, qui, avec la contribution des ARCs FILFOIE, incluent dans ce registre les patients atteints de maladies rares du foie avec une infection au Covid-19.

Des résultats actualisés de l'Observatoire national Covid et foie ont été présentés aux Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive en mars dernier (JFHOD 2021).

Suite à la mutualisation du réseau d'ARC et TEC des filières FILFOIE et G2M en juin 2020, Mme Amina HASSAINI est la nouvelle ARC en charge d'aider le CCMR d'Avicenne pour le recensement des patients atteints de maladies rares des deux filières dans le cadre du projet de la BNDMR. Amina HASSAINI succède à Amina MALEK, ARC FILFOIE anciennement responsable de cette mission.

# Le CCMR du Centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers



L'équipe du CCMR du CHU de Poitiers :

De gauche à droite, Vanessa LE BERRE (ARC du service), le Dr Frédérique PREVOST (Praticienne hospitalière en hépato-gastroentérologie), le Pr Christine SILVAIN (Cheffe de service d'hépatologie-gastroentérologie), Gwennaick VILAIN (Infirmière de consultation), Laetitia ROULEAU (ARC du service).

Le centre de compétence sur les maladies rares du foie du centre hospitalo-universitaire de Poitiers est l'un des centres de la région de la Nouvelle-Aquitaine. Il a obtenu la labellisation en 2017 pour le réseau des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et Hépatites auto-immunes (MIVB-H), ainsi que celui des Maladies Vasculaires du Foie (MVF). Le référent pour ces deux centres est le Pr Christine SILVAIN, hépato-gastro-entérologue et cheffe de service qui prend en charge l'ensemble des maladies du tube digestif, du foie, du pancréas et la cancérologie digestive. Les techniques d'explorations les plus modernes, telles que l'endoscopie, les explorations fonctionnelles et l'hémodynamique hépatique, y sont proposées. En 2010, le centre de Poitiers est devenu également un centre de compétence sur la maladie de Rendu-Osler. De plus, le Pr SILVAIN a participé, en tant que co-auteur, à la rédaction du chapitre sur "les atteintes hépatiques au cours de la maladie de Rendu - Osler" dans les recommandations AFEF 2018.

Actuellement, 191 patients pour le réseau MVF et 317 patients pour le réseau MIVB-H sont



**Astrid AGNES**  
ARC FILFOIE/G2M  
au CIC de Limoges.

recensés dans les CCMR de Poitiers, avec une file active respective pour 2020 de 78 et 171 patients. Ces chiffres sont non exhaustifs du fait du retard pris sur la saisie à cause de la pandémie COVID-19.

Le service a une importante activité de recherche clinique, notamment en hépatologie avec des essais sur le Carcinome Hépatocellulaire (CHC) et sa participation à la

cohorte nationale Carcinome Hépatocellulaire en France (CHC CHIEF). Pour cette pathologie, une collaboration étroite avec le CHU de Tours a été mise en place pour permettre une prise en charge optimale des patients et leur donner accès à des protocoles de recherche, ainsi qu'à la transplantation. Il participe également à des études de la filière telles que la cohorte RaDiCo-COLPAC dédiée au suivi des patients atteints de syndrome LPAC (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis) (file active d'une quarantaine de patients), et au protocole BEZASCLER sur la Cholangite Sclérosante Primitive. De surcroît, le centre a été sélectionné pour participer à l'essai INTERCEPT 747-312 chez des patients atteints de Cholangite Biliaire Primitive (ouver-

ture prochaine des inclusions). L'établissement est très impliqué sur les Hépatites Auto-Immunes (HAI) en faisant partie du réseau des HEPATopathies auto-Immunes du Grand Ouest (HEPATIMGO) qui vise à améliorer la compréhension de l'HAI et la prise en charge du patient.

C'est également un centre expert pour les hépatites virales B et C. L'infirmière du service, formée à l'éducation thérapeutique participe au projet SCANVIR dont l'objectif est d'éliminer l'hépatite C à l'horizon 2025. De plus, l'équipe du CHU de Poitiers effectue des consultations d'hépatologie depuis plus de 15 ans en milieu carcéral au Centre Pénitentiaire de Vivonne et en Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention (CSAPA). En outre, le Pr SILVAIN est membre du bureau du Conseil National du SIDA et des Hépatites, où elle est investie spécifiquement dans la commission "prisons" depuis 2015.

Le service fait aussi partie de la FHU SUPPORT (Survival optimization in organ transplantation), qui rassemble les principaux acteurs de soin, de la recherche et de l'enseignement de Tours, Limoges et Poitiers, afin de combiner l'excellence au service de la transplantation d'organes dans un contexte de pénurie d'organes. La FHU est en pleine restructuration et va s'élargir à Rennes pour augmenter sa file active de patients transplantés hépatiques (une des plus grandes files actives de patients transplantés hépatiques en France).

ARC basée au sein du CIC de Limoges et ayant une double casquette G2M/FILFOIE, Astrid AGNES aide au recensement BNDMR des patients atteints de maladies rares pour les deux filières. Son périmètre géographique inclut les centres de compétence de Limoges, Orléans, Clermont-Ferrand et Poitiers. Astrid a également pour mission de participer aux projets de recherche clinique des filières.

## Le CCMR du CHU de Rennes



L'équipe du CCMR AVB-CG de l'hôpital sud du CHU de Rennes :

De gauche à droite, le Dr Alexis ARNAUD (Chirurgien), le Dr Laure BRIDOUX-HENNO (Hépatologue Pédiatre), le Dr Édouard HABONIMANA (Chirurgien), le Dr Swellen GASTINEAU (Hépatologue Pédiatre), le Dr Alain DABADIE (Hépatologue Pédiatre).

Le CHU de Rennes possède trois Centres de compétence en lien avec la filière FILFOIE, labélisés en 2017 : le Centre de compétence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et Hépatites auto-immunes (MIVB-H), le Centre de compétence des Maladies Vasculaires du Foie (MVF) et le Centre de compétence Atrésie

des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques (AVB-CG).

Le Centre de compétence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et Hépatites auto-immunes (MIVB-H) est sous la responsabilité du Professeur Dominique GUYADER, également responsable du pôle de référence des hépatites

chroniques virales de la région Bretagne. Le Professeur Édouard BARDOU-JACQUET lui succédera bientôt à cette fonction.

Le Centre de compétence des Maladies Vasculaires du Foie est sous la responsabilité du Docteur Pauline HOUSSEL-DEBRY.

Ces deux centres participent à des protocoles de recherche de la filière FILFOIE (APIS, BEZASCLER, OCARELIFE, NUC-5/PSC et INTERCEPT 747-213), en soutien avec les TEC de l'Unité d'Investigation Clinique (UIC).

Dans le champ des maladies rares, le service des Maladies du foie est aussi lié à la filière G2M en étant CRMR coordonnateur pour les hémochromatoses et les maladies rares du fer (coordonné par le Pr Édouard BARDOU-JACQUET), CCMR pour la maladie de Wilson et les maladies rares du cuivre et CCMR pour les maladies héréditaires du métabolisme, couvrant ainsi l'ensemble des causes de maladies rares du foie.

Le Centre de compétence Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques est situé en pédiatrie à l'hôpital Sud et est sous la responsabilité du Docteur Laure BRIDOUX-HENNO.

C'est un Centre de compétence médico-chirurgical pour la prise en charge des patients du Grand Ouest de la France atteints d'une atrésie des voies biliaires. La coordination de la prise en charge et du suivi post-Kasai repose sur l'association des hépato-gastroentérologues pédiatres de l'Ouest (Bretagne, Pays de La Loire, Touraine), au sein de l'association "Groupe de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatriques de l'Ouest" (GGHNPO).

Le centre prend en charge les cholestases génétiques et, en lien étroit avec les centres



**Le Dr Pauline HOUSSEL-DEBRY, Responsable du CCMR MVF du CHU de Rennes**



**Le Pr Édouard BARDOU-JACQUET, Prochain responsable du CCMR MIVB-H du CHU de Rennes**



**Mounira ZERGUINI ARC FILFOIE/G2M au CHU de Rennes.**

maladies rares de l'adulte, les enfants et adolescents atteints de maladies inflammatoires des voies biliaires et hépatites auto-immunes, de maladies vasculaires du foie, de surcharges en fer, de maladies de Wilson et de maladies héréditaires du métabolisme en lien avec la filière G2M. Cette collaboration entre pédiatrie et hépatologie adulte est particulièrement importante lors de la transition enfant-adulte qui fait l'objet d'un programme de transition et de consultations communes de transfert. Dans ce cadre, le GGHNPO organise mensuellement une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) inter-régionale. Le centre pédiatrique de Rennes participe à la Cohorte nationale Défi-Alpha et au registre national de l'Atrésie des Voies Biliaires.

Actuellement, les CCMR du CHU de Rennes comptent environ 750 patients (115 enfants et adolescents et 635 adultes).

Mounira ZERGUINI, ARC FILFOIE/G2M de la région Nord-Ouest, a pour mission principale d'aider les Centres de compétence FILFOIE et G2M de son périmètre à la saisie des patients sur la base de données maladies rares de la BNDMR. Mounira participe également aux projets de recherche clinique des filières en fournissant de l'aide à l'inclusion de patients, comme dans le cas de la Cohorte Défi-Alpha.

# 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, Célia MERCIER et Christine FETRO, respectivement Responsable régionale Île-de-France et Responsable Club POC de la Fondation Maladies Rares, ont 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 de la Fondation Maladies Rares ?

**Christine FETRO** : J'ai un doctorat de pharmacie avec une thèse de pharmacie clinique effectuée dans différents hôpitaux canadiens de Montréal et d'Ottawa. Après une expérience de PH à l'hôpital Cochin et à l'hôpital Necker-Enfants Malades avec un focus études cliniques, j'ai travaillé pendant près de 20 ans dans l'industrie pharmaceutique à des postes de chargée de communication scientifique, responsable Relations Presse puis directeur Affaires Médicales à l'international. J'ai alors complété mon background scientifique par un master d'Affaires Règlementaires, considérant que médical et réglementaire sont les 2 faces d'une même pièce. L'enregistrement d'un médicament orphelin à l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a été le point de départ de mon intérêt pour les maladies rares. Rejoindre la Fondation Maladies Rares en 2015 s'est alors fait tout naturellement. En effet, valoriser la recherche académique au travers d'un accompagnement dédié des chercheurs et d'une mise en lien avec des industriels de la pharmacie s'avérait être une suite logique de mes activités antérieures avec de surcroît la nécessité de développer des traitements pour les nombreux patients atteints de maladies rares. 95% des 7000 à 8000 maladies rares n'ont pas de traitement approuvé. L'implémentation et la coordination d'un groupe d'industriels de la santé (Club POC) et la gestion d'un



Célia MERCIER,  
Responsable régionale  
Île-de-France FMR



Christine FETRO,  
Responsable Club POC  
FMR

appel à projets européen au sein de l'European Joint Programme on Rare Diseases axé sur les partenariats public-privé sont deux de mes activités-clés à la Fondation.

**Célia MERCIER** : La compréhension du vivant m'a toujours fascinée, c'est pourquoi j'ai étudié la biochimie à l'Université Pierre et Marie Curie (Sorbonne Universités) puis complété avec un Master Recherche à l'Université de Technologie de Compiègne au sein du laboratoire de Génie Enzymatique et Cellulaire dirigé par le Pr Daniel Thomas. J'ai cherché à enrichir mon parcours et acquérir une dimension business applicable aux domaines du vivant avec un Master de l'Innovation à NEOMA-Business School. Cela m'a permis d'intégrer, comme responsable commerciale puis business development manager, différentes sociétés-clés dans le développement et la fabrication des médicaments. J'ai ainsi pu appréhender le monde du développement pharmaceutique et de la production des médicaments, et connaître les principaux acteurs industriels pharmaceu-

tiques et des biotechnologies. Après plus d'une dizaine d'années, j'ai souhaité évoluer vers une fonction plus proche du soin et de la recherche, rejoindre la Fondation Maladies Rares a été cette opportunité.

Je mets aujourd'hui mes compétences au service des maladies rares, je peux ainsi accompagner les chercheurs et les projets POC, plus spécifiquement sur les aspects développement pharmaceutique et utiliser mon savoir-faire business pour faire venir de nouveaux partenaires industriels.

### **Pouvez-vous décrire ce qu'est la Fondation Maladies Rares et quels sont ses objectifs ?**

Structure unique dans le paysage des maladies rares, la Fondation Maladies Rares est une fondation de coopération scientifique de droit privé à but non lucratif. Mesure phare de l'axe "recherche" du 2<sup>e</sup> Plan National Maladies Rares 2011-14 (PNMR2), la Fondation Maladies Rares a été créée le 7 février 2012 par décret du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Née de la volonté conjointe de 5 acteurs majeurs impliqués (AFM-Téléthon, Alliance maladies rares, Inserm, Conférence des Présidents d'Université et Conférence des Directeurs Généraux de CHU), elle porte une mission d'intérêt général, accélérer la recherche pour toutes les maladies rares selon 3 grands axes :

- Identifier la cause des maladies rares et aider au diagnostic.
- Aider au développement de nouveaux traitements.
- Améliorer le quotidien des personnes malades et de leurs familles.

Ces objectifs sont portés par une équipe de 11 personnes, 5 personnes au siège à Paris et 6 responsables régionales qui sont sur le terrain en proximité territoriale des équipes de recherche. Depuis 2012, la Fondation a lancé 38 appels à projets ouverts aux chercheurs rattachés à des structures françaises et financé, pour un montant de 11,7M€, 393 projets de recherche (avec un taux de succès de 33%).

Au niveau européen, la Fondation Maladies Rares est également active en tant que partenaire de l'EJP RD, un programme européen de coordination des moyens et des ressources pour la recherche en maladies rares (European Joint Programme Cofund on Rare Diseases). Ce projet, coordonné par l'INSERM, a débuté en janvier 2019 pour une durée de 5 ans et regroupe 130 organisations de 35 pays différents.

### **Parmi les initiatives mises en place par la Fondation Maladies Rares figure le Club POC.**

#### **Pouvez-vous nous préciser quelles sont ses finalités ? À qui s'adresse-t-il et quelles sont les modalités de participation ?**

La mise sur le marché d'un médicament est un processus long et très réglementé. Près de 15 ans sont nécessaires pour que la découverte d'une molécule d'intérêt thérapeutique conduise à un médicament approuvé. Le chercheur débute le processus avec la preuve de concept (POC) *in vitro/in vivo* d'un candidat-médicament innovant ; l'industriel qui a l'expérience et la force de frappe nécessaire en poursuit le développement jusqu'à la mise sur le marché. Mais ce processus est loin d'être linéaire et nécessite des allers-retours entre les acteurs qui sont autant de gages d'optimisation. Bien que ces interactions soient capitales, ce processus implique des acteurs clés académiques et industriels qui ont très peu l'habitude d'interagir et qui méconnaissent leurs attentes et contraintes respectives.

C'est pour favoriser ces échanges et faciliter les collaborations public-privé que la Fondation Maladies Rares a créé en 2017 le **Club POC** (Proof Of Concept), un club de valorisation de la recherche qui permet la mise en lien d'équipes de recherche académique avec des partenaires industriels. L'équipe de responsables régionaux identifie sur le terrain des projets innovants issus des laboratoires publics suffisamment matures pour être présentés aux adhérents du Club POC.

Le Club POC regroupe des membres issus de l'industrie pharmaceutique (de la big pharma

à la biotech en passant par des entreprises de taille intermédiaire). Le ticket financier d'adhésion au club POC est basé sur le chiffre d'affaires du monde des entreprises.

En pratique, des fiches non confidentielles de projets académiques sont diffusées deux fois par an aux adhérents du Club POC avec l'accord des chercheurs et de leurs cellules de valorisation. En cas de marque d'intérêt d'un ou plusieurs industriels, une réunion est programmée entre tous les acteurs pour discuter plus en détails du projet. En 2021, une nouvelle session sous forme d'un webinar de pitches a été organisée fin janvier 2021 pour apporter encore plus d'interactions et de dynamisme au Club POC.

Celui-ci constitue un réel accélérateur dans la chaîne de valorisation, les résultats obtenus à ce jour en attestent. Sur les 280 projets identifiés par la Fondation Maladies Rares depuis sa création en 2012, 187 projets ont été plus étroitement accompagnés et 62 présentés au Club POC en 3 ans. 37 mises en lien ont été effectuées, soit 60% d'intérêt de la part des industriels, et un accord de partenariat a été signé en avril 2018 entre la société Lysogène, le Dr Hervé MOINE et la SATT Conectus, témoignant dès sa première année d'existence de l'intérêt et de la réelle valeur ajoutée du Club POC.

### **Quelle est la relation de la Fondation Maladies Rares avec le réseau des filières de santé ?**

La Fondation Maladies Rares est un acteur majeur de l'écosystème maladies rares en France, dont l'objectif principal est de soutenir des projets de recherche portés par des chercheurs des laboratoires publics. Ses principaux interlocuteurs, chercheurs et cliniciens qui travaillent sur les maladies rares sont aussi, pour la grande majorité d'entre eux, membres des filières de santé maladies rares.

Les filières de santé agissent plus globalement autour de la structuration de l'offre de soins pour les patients atteints de maladies rares. Elles ont pour vocation d'animer et de coordonner les actions entre les acteurs impliqués

dans la prise en charge de maladies rares. Il est donc naturel qu'elles se rapprochent de la Fondation Maladies Rares qui finance des projets de recherche pour aider à lutter contre l'errance diagnostique et l'errance thérapeutique.

Les actions de la Fondation Maladies Rares et du réseau des filières de santé sont complémentaires avec comme volonté commune de développer la recherche pour améliorer la prise en charge du patient.

### **Quel rôle peuvent jouer les filières de santé pour favoriser la mise en place des initiatives de la Fondation Maladies Rares ?**

Chaque filière regroupe de nombreux acteurs et dispose d'un certain nombre d'outils de communication (site internet, réseaux, newsletters).

Les filières de santé peuvent aider à la communication et dissémination des actions de la Fondation Maladies Rares. Cette collaboration est déjà mise en place réciproquement assez largement.

Le recensement par les filières de santé des activités de recherche de ses acteurs (chercheurs, cliniciens, associations de patients) peut également aider pour la mise en place des initiatives de la Fondation Maladies Rares. De par leurs objectifs communs, les filières de santé maladies rares et la Fondation Maladies Rares peuvent organiser conjointement des actions orientées « recherche » et « valorisation de la recherche » telles que des rendez-vous thématiques, pour, par exemple, identifier des projets de recherche potentiellement candidats aux Appels à Projets de la Fondation Maladies Rares, identifier des projets d'innovation suffisamment matures pour entrer dans le Club POC de la Fondation Maladies Rares, connaître les associations de patients qui souhaitent développer un projet de recherche et qui pourront ensuite bénéficier de l'accompagnement de la Fondation.

Les filières et la Fondation Maladies Rares pourraient aussi collaborer pour monter un Appel à Projets commun, avec pour objectif de financer des projets de recherche portant sur les pathologies de la filière en question.

# Études cliniques

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

Maladie(s) Concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal - France	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
Atrésie des voies biliaires	Devenir des enfants atteints d'atrésie des voies biliaires survivant à l'âge adulte avec leur foie natif	Dr Odile Gorja, CHU Rouen	Étude en cours
Cholangite Biliaire Primitive	<b>ASSURE (CymaBay Therapeutics) :</b> An Open Label Long-Term Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Seladelpar in Subjects with Primary Biliary Cholangitis (PBC)	Dr Christophe Corpechot, Hôpital Saint-Antoine, Paris	Centre en cours d'activation NCT03301506
	<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		Fin des recrutements - NCT02308111 - Laboratoire Intercept
	<b>ELATIVE (GENFIT - GFT505) :</b> Étude de Phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo, évaluant la sécurité, la tolérance et l'efficacité d' Elafibranor 80 mg chez les patients atteints de CBP ayant une réponse inadéquate ou bien une intolérance à l'acide ursodésoxycholique		Recrutement en cours (MEP 05/02/2021) - AP-HP, hôpital Saint-Antoine - NCT04526665 - GENFIT
	<b>GLIMMER :</b> Étude randomisée, en double aveugle, multidose, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi du GSK2330672 dans le traitement du prurit chez des patients atteints de CBP		Étude clôturée - NCT02966834 - GSK
	<b>INTERCEPT 747-213 :</b> Étude de Phase 2, randomisée, en double aveugle versus placebo, évaluant la sécurité, la tolérance de l'Acide Obéti-cholique administré en association avec le Bezafibrate chez les patients atteints de CBP ayant une réponse inadéquate ou bien une intolérance à l'acide ursodésoxycholique		Centre en cours d'activation - NCT04594694 - Intercept Pharmaceuticals

# Études cliniques

Maladie(s) Concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal - France	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
Cholangite Biliaire Primitive	<b>INTREPID</b> : Étude de Phase II, randomisée, en double aveugle versus placebo, évaluant la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité de EPD-305 chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) avec ou sans réponse inadéquate à l'acide ursodésoxycholique (AUDC).	<b>Dr Christophe Corpechot</b> , Hôpital Saint-Antoine, Paris <b>Pr Fabien Zoulim</b> , 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	<b>Pr Vincent Leroy</b> , CHU Grenoble Alpes	Recrutement terminé, étude en cours - NCT03703076 - Laboratoire Intercept
	<b>RESPONSE</b> : Étude de phase 3 randomisée, en double aveugle versus placebo, évaluant la sécurité, la tolérance de Seladelpar chez les patients atteints de CBP ayant une réponse inadéquate ou bien une intolérance à l'acide ursodésoxycholique (AUDC)	<b>Dr Christophe Corpechot</b> , Hôpital Saint-Antoine, Paris	Centre en cours d'activation - EudraCT2020- 004348-27 - AP-HP, Hôpital Saint-Antoine - CymaBay Therapeutics
Cholangite Sclérosante Primitive	<b>BEZASCLER</b> : Essai de phase 3 multicentrique, randomisé et contrôlé en double aveugle comparant le bezafibrate à un placebo durant 24 mois dans le traitement de la cholangite sclérosante primitive, gardant une cholestase sous acide ursodésoxycholique	<b>Pr Olivier Chazouillères</b> , Hôpital Saint-Antoine, Paris	Recrutement en cours - NCT04309773 - PHRC national
	<b>FICUS</b> : Étude prospective de la valeur pronostique de l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan) chez les patients atteints de la CSP		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 prolongé, en cours - Falk Pharma
	<b>PLIANT</b> : Étude randomisée de phase IIa, de détermination de la dose, en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluant la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique de PLN-74809 chez les participants présentant une CSP et une fibrose hépatique suspectée		Centre en cours d'activation - NCT04480840 - Pliant Therapeutics, Inc.
	<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		Pré-screening terminé - NCT03890120 - Gilead Sciences

Maladie(s) Concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal - France	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
<b>Cholangite Sclérosante Primitive</b>	Résultats de la transplantation hépatique pour cholangite sclérosante primitive, à partir d'une cohorte française nationale	<b>Pr Jérôme Dumortier, Florian Veyre,</b> Hospices Civils de Lyon et Université Lyon 1	Recrutements rétrospectifs en cours - AAP FILFOIE 2020
<b>Cholestase intra- hépatique progressive familiale</b>	<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	<b>Pr Emmanuel Gonzales,</b>  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 intrahépatique progressive familiale (PFIC)		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	<b>Pr Alain Lachaux,</b>  Hôpital Femme Mère 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	<b>Pr Emmanuel Gonzales,</b>  Hôpital Kremlin Bicêtre	Recrutement terminé, étude en cours - NCT03566238 - 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	<b>Pr Alain Lachaux,</b>  Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon	Recrutement en cours - NCT03659916 - Laboratoire Albireo
<b>Hépatite Auto- Immune</b>	<b>Pro-SURFASA</b> : Validation d'un score pronostique de la réponse au traitement par les stéroïdes dans l'hépatite auto-immune aiguë sévère	<b>Dr Eleonora De Martin,</b>  Hôpital Paul Brousse, Villejuif	Début de l'étude prévu en Septembre 2021 - PHRC national

# Études cliniques

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 - NCT04007289 - PHRC national
Insuffisance hépatique aiguë (IHA)	<b>STOIMPAS-IHA - IP</b> : Plateforme nationale multidisciplinaire (FIL-FOIE-G2M) d'aide au diagnostic et à la prise en charge des insuffisances hépatiques des enfants de moins de 2 ans, avec pour objectif de réduire les impasses diagnostiques dans les insuffisances hépatiques néonatales et du nourrisson <2 ans, en mobilisant les experts clinicobiologiques et la biobanque de la plateforme.	Dr Pierre Broué, Dr Nolwenn Laborde, CHU Toulouse	Ouverture imminente été 2021 - AAP FILFOIE 2020
Maladies auto- immunes et inflammatoires (CSP, HAI, Crohn, RCH + pathologies auto- immunes et inflammatoires auto-immunes)	<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	Arrêt des inclusions des patients CSP-HAI en novembre 2020, recrutement en cours pour les autres pathologies - NCT01988506 - PHRC
Maladies chroniques du foie	<b>Protocole M134</b> : Étude observationnelle comparative de la performance diagnostique du CAP première génération et du CAP seconde génération chez des patients présentant une hépatopathie chronique, toutes étiologies confondues, en utilisant l'IRM-PDFP comme référence		Recrutement en cours - NCT03704792 - Echosens
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
Maladie Vasculaire Porto- Sinoïdale	<b>TRANSVAS</b> : Étude cas-témoins sur les facteurs de risque de Maladie Vasculaire Porto-Sinoïdale chez les transplantés rénaux	Dr Isabelle Ollivier- Hourmand, CHU de Caen	Recrutement 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.

Maladie(s) Concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal - France	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
Thrombose Veine Porte / Cavernome	<b>LOCAPORT</b> : Étude des facteurs de risque de récurrence de thrombose ou d'extension thrombotique, en cas de thrombose veineuse portale aiguë non cirrhotique secondaire à une cause locale	Dr Isabelle Ollivier-Hourmand, CHU de Caen	Recrutement en cours
	Évolution après chirurgie abdominale chez les patients atteints de cavernome porte	Dr Laure Elkrief, CHRU de Tours	Étude en cours
	Évolution des facteurs de risque de thrombose porte aiguë sans cirrhose, en particulier rôle du syndrome métabolique et de la graisse viscérale	Dr Odile Gorja, CHU Rouen	Étude en cours - fin des inclusions
	<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	Étude clôturée - 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/>*

# 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 : Observatoire Français de l'Atrésie des Voies Biliaires</b>	<b>Pr Christophe Chardot</b> Hôpital Necker, Paris <b>Pr Emmanuel Gonzales</b> Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre	1400	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	66	Hôpital Beaujon et Hôpital Européen Georges-Pompidou
<b>CBP, CSP, syndrome LPAC, Hépatite AutoImmune, Overlap syndrome</b>	<b>MIVB :</b> Base de données des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires	<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	807 (International)	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 study	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	155 (Internation- al)  En France : 83	Registre multicentrique international qui inclut tous les patients atteints du syndrome d'Alagille
Déficit en Alpha 1 Anti-trypsin	Cohorte <b>Défi-Alpha</b>	<b>Pr Alain Lachaux / Dr Mathias Ruiz</b> Hôpital Femme Mère-Enfant, Lyon	211	Cohorte nationale - 27 centres participants
Hépatite Auto-immune	Cohorte <b>HEPATIMGO</b>	<b>Dr Jérôme Gournay</b> Hôtel-Dieu, CHU de Nantes	229	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'activa- tion	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	70	Réseau VALDIG
Syndrome de Budd-Chiari, thrombose des veines hépatiques, thrombose porte et maladie porto-sinusoïdale	<b>VALDIG : Vascular Liver Disease Group</b> - Registre des maladies vasculaires du foie	Dr Aurélie Plessier Hôpital Beaujon, Paris	2212	Registre à couverture nationale (8 centres de la filière) et européenne
Syndrome LPAC (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis)	Cohorte <b>RaDiCo-COLPAC</b>	Dr Christophe Corpechot Hôpital Saint-Antoine, Paris	460 (cohorte nationale)	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	167	Registre à couverture nationale
Cholestases Génétiques	Registre cholestases génétiques	Pr Emmanuel Gonzales Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre	En cours d'activation	Registre à couverture nationale qui inclut tous les patients atteints de cholestases génétiques



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

# Appels à projets en cours

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

## **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 (**health care professionals, researchers and patient advocacy organizations**) 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 Call for the NSS is open on a continuous basis.**

*Next applications will be collected on the following dates in 2021:*

*June 1, 2021 at 14.00 (CEST) - September 2, 2021 at 14.00 (CEST) - December 2, 2021 at 14.00 (CET)*

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

---

## **Recherche Hospitalo-Universitaire en santé (RHU) – Vague 5 – 2021 – ANR**

L'appel à projets poursuit les objectifs de l'action recherche hospitalo-universitaire en santé. Il s'agit de financer des **projets de recherche innovants et de grande ampleur dans le domaine de la santé**.

Les **projets** attendus sont de **nature translationnelle**. Ils doivent être **portés par des équipes hospitalo-universitaires** situées dans un établissement de santé (CHU, CLCC, etc.), et inclure **une ou plusieurs entreprises** dans une perspective de développement de solutions de santé.

**Date limite de dépôt des dossiers : 1<sup>er</sup> juillet 2021 à 13 h**

→ Plus d'informations ici :

<https://anr.fr/fr/detail/call/recherche-hospitalo-universitaire-en-sante-rhu-vague-5-2021-1/>

---

## **Programme généraliste Espoirs de la recherche - Amorçage de jeunes équipes – FRM**

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

**Dates de Clôture :**

**Session 2 - 8 septembre 2021 - Session 3 - 28 octobre 2021**

→ Plus d'informations ici :

<https://www.frm.org/chercheurs/appel-a-projets-frm/espoirs-de-la-recherche>

*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 récentes sur les maladies rares du foie auxquelles ont participé des médecins et chercheurs de la filière FILFOIE (de novembre 2020 à mai 2021), liste non exhaustive).*

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

- van Wessel DBE, Gonzales E, Hansen BE, Verkade HJ.

**Defining the natural history of rare genetic liver diseases: Lessons learned from the NAPPED initiative.**

*Eur J Med Genet.* 2021 May 13;64(7):104245.

PMID: 33991701

- Joly P, Ruiz M, Garin R, Karatas E, Lachaux A, Restier L, Belmalih A, Renoux C, Lombard C, Dechomet M, Bouche-careilh M.

**A Particular SORL1 Micro-Haplotype May Prevent from Severe Liver Disease in a French Cohort of Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Children.**

*J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 Mar 12.

PMID: 33720088

- van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Shneider BL, Sokal E, Grammatikopoulos T, Kadaristiana A, Jacquemin E, Spraul A, Lipiński P, Czubkowski P, Rock N, Shagrani M, Broering D, Algoufi T, Mazhar N, Nicastro E, Kelly D, Nebbia G, Arnell H, Fischler B, Hulscher JBF, Serranti D, Arikan C, Debray D, Lacaille F, Goncalves C, Hierro L, Muñoz Bartolo G, Mozer-Glassberg Y, Azaz A, Brecelj J, Dezsőfi A, Luigi Calvo P, Krebs-Schmitt D, Hartleif S, van der Woerd WL, Wang JS, Li LT, Durmaz Ö, Kerkar N, Hørby Jørgensen M, Fischer R, Jimenez-Rivera C, Alam S, Cananzi M, Laverdure N, Ferreira CT, Ordonez F, Wang H, Sency V, Kim KM, Chen HL, Carvalho E, Fabre A, Quintero Bernabeu J, Alonso EM, Sokol RJ, Suchy FJ, Loomes KM, McKiernan PJ, Rosenthal P, Turmelle Y, Rao GS, Horslen S, Kamath BM, Rogalidou M, Karnsakul WW, Hansen B, Verkade HJ.

## **Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency.**

*Hepatology.* 2021 Mar 5.

PMID: 33666275

- Lambert V, Ladarre D, Fortas F, Durand P, Hervé P, Gonzales E, Guérin F, Savale L, McLin VA, Ackermann O, Franchi-Abella S ; International Registry of Congenital Portosystemic Shunts (IRCPSS).

**Cardiovascular disorders in patients with congenital portosystemic shunts: 23 years of experience in a tertiary referral centre.**

*Arch Cardiovasc Dis.*

2020 Dec 3;S1875-2136(20)30237-0.

PMID: 33281106

- Becker PH, Demir Z, Mozer Glassberg Y, Sevin C, Habes D, Imbard A, Mussini C, Rozenfeld Bar Lev M, Davit-Spraul A, Benoist JF, Théron P, Slama A, Jacquemin E, Gonzales E, Gaignard P.

**Adenosine kinase deficiency: Three new cases and diagnostic value of hypermethioninemia.**

*Mol Genet Metab.* 2021 Jan;132(1):38-43.

*Epub* 2020 Nov 28.

PMID: 33309011

- Goubran M, Aderibigbe A, Jacquemin E, Guettier C, Girgis S, Bain V, Mason AL.

**Case report: progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 with compound heterozygous ABCB4 variants diagnosed 15 years after liver transplantation.**

*BMC Med Genet.* 2020 Nov 30;21(1):238.

PMID: 33256620

## Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires

- Lemoine S, Cazzagon N, Chazouillères O, Corpechot C, Arrivé L.

### **Letter: the use of magnetic resonance scores (Anali) for risk stratification in PSC.**

*Aliment Pharmacol Ther.*

2021 Jun;53(12):1329-1330.

PMID: 34029414

- Maggiore G, Pietrobattista A, Liccardo D, Sciveres M, Nastasio S, Jacquemin E, Bernard O.

### **Seronegative Autoimmune Hepatitis-Associated Severe Aplastic Anemia: Looking for the Best Treatment.**

*J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 May 11

PMID: 34016885

- David C, Chaigne B, Hollande C, Terris B, Cohen P, Dunogue B, Terrier B, Sogni P, Goulvestre C, Mouthon L.

### **Primary biliary cholangitis and systemic sclerosis (Reynolds syndrome): A case-control study.**

*Autoimmun Rev.* 2021 May 7;20(7):102842.

PMID: 33971338

- Habes S, Gournay J, Milpied P, Conchon S, Renand A.

### **[Peculiar profile of auto-reactive T lymphocytes in auto-immune hepatitis].**

*Med Sci (Paris).* 2021 Apr;37(4):326-329.

PMID: 33908849

- Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Matsumoto K, Chazouillères O, Takikawa H, Hansen BE, Carrat F, Corpechot C.

### **Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis.**

*J Hepatol.*

2021 Apr 18:S0168-8278(21)00245-2.

PMID: 33882268

- Soret PA, Lam L, Carrat F, Smets L, Berg T, Carbone M, Invernizzi P, Leroy V, Trivedi P, Cazzagon N, Weiler-Normann C, Alric L, Rosa-Hezode I, Heurgué A, Cervoni JP, Dumortier J, Potier P, Roux O, Silvain C, Bureau C, Anty R, Larrey D, Levy C, Pares A, Schramm C, Nevens F, Chazouillères O, Corpechot C.

### **Combination of fibrates with obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult-to-treat primary biliary cholangitis.**

*Aliment Pharmacol Ther.* 2021 Mar 25.

PMID: 33764590

- Corpechot C.

### **The revival of preemptive UDCA therapy in liver transplant recipients: Commentary to "UDCA decreases Incidence of Primary Biliary Cholangitis and Biliary Complications after Liver Transplant: A Meta-Analysis" by Pedersen et al., Liver Transplant, November 2020.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2021 Mar 13;45(3):101679.

PMID: 33727161

- Khabou B, Hsairi M, Gargouri L, Miled N, Barbu V, Fakhfakh F.

### **Characterization of a novel ABCB2 mutation in infantile Dubin Johnson syndrome.**

*Clin Chim Acta.* 2021 Mar 10;518:43-50.

PMID: 33713692

- Cardon A, Conchon S, Renand A.

### **Mechanisms of autoimmune hepatitis.**

*Curr Opin Gastroenterol.*

2021 Mar 1;37(2):79-85.

PMID: 33315790

# Publications scientifiques

- De Martin E, Coilly A, Chazouillères O, Roux O, Peron JM, Houssel-Debry P, Artru F, Silvain C, Ollivier-Hourmand I, Duvoux C, Heurgue-Berlot A, Barge S, Ganne-Carrié N, Pageaux GP, Besch C, Bourlière M, Fontaine H, de Ledinghen V, Dumortier J, Conti F, Radenne S, Debette-Gratien M, Gorla O, Durand F, Potier P, Di Martino V, Reboux N, Ichai P, Sebah M, Mathurin P, Agostini H, Samuel D, Duclos-Vallée JC; FILFOIE consortium - France.

## **Early liver transplantation for corticosteroid non-responders in acute severe autoimmune hepatitis: the SURFASA score.**

*J Hepatol.*

2021 Jan 24;50168-8278(21)00041-6.

PMID: 33503489

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

## **Simplified care-pathway selection for nonspecialist practice: the GLOBAL Primary Biliary Cholangitis Study Group Age, Bilirubin, Alkaline phosphatase risk assessment tool.**

*Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Dec 14.

PMID: 33323757

- Pariente A, Chazouillères O, Causse X, Hanslik B, Arpurt JP, Henrion J, Rosa I, Renou C, Garioud A, Corpechot C; DESCRIPT; and DESCRIPT; Study Groups.

## **Management of primary biliary cholangitis: results from a large real-life observational study in France and Belgium.**

*Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov 30.

PMID: 33252413

- Ackerman M, Esteve E, Potier P, Finon A.  
**Two cases of yellow urticaria revealing acute lithiasic biliary disease.**

*Australas J Dermatol.* 2020 Nov 20.

PMID: 33216960

- Dong C, Condat B, Picon-Coste M, Chrétien Y, Potier P, Noblinski B, Arrivé L, Hauuy MP, Barbu V, Maftouh A, Gaouar F, Ben Belkacem K, Housset C, Poupon R, Zanditenas D, Chazouillères O, Corpechot C.

## **Low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: Prevalence, clinical features, and comorbidities.**

*JHEP Rep.* 2020 Nov 6;3(2):100201.

PMID: 33554096

---

## **Maladies Vasculaires du Foie**

- Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro C, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, de la Tour RP.

## **Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.**

*N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):1028-1037.

PMID: 33730455

- Réau V, Vallée A, Terrier B, Plessier A, Abisror N, Ackermann F, Benainous R, Bohelay G, Chabi-Charvillat ML, Cornec D, Desbois AC, Faguer S, Freymond N, Gaillet A, Hamidou M, Killian M, Le Jeune S, Marchetti A, Meyer G, Osorio-Perez F, Panel K, Rautou PE, Rohmer J, Simon N, Tcherakian C, Vasse M, Zuelgaray E, Lefevre G, Kahn JE, Groh M.

## **Venous thrombosis and predictors of relapse in eosinophil-related diseases.**

*Sci Rep.* 2021 Mar 18;11(1):6388.

PMID: 33737704

- Bureau C, Thabut D, Jezequel C, Archambeaud I, D'Alteroche L, Dharancy S, Borentain P, Oberti F, Plessier A, De Ledinghen V, Ganne-Carrié N, Carbonell N, Rousseau V, Sommet A, Péron JM, Vinel JP.

**The Use of Rifaximin in the Prevention of Overt Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: A Randomized Controlled Trial.**

*Ann Intern Med.* 2021 Feb 2.

PMID: 33524293

- Trebicka J, Gu W, de Ledinghen V, Aubé C, Krag A, Praktiknjo M, Castera L, Dumortier J, Bauer DJM, Friedrich-Rust M, Pol S, Grgurevic I, Zheng R, Francque S, Gottfriedová H, Mustapic S, Sporea I, Berzigotti A, Uschner FE, Simbrunner B, Ronot M, Cassinotto C, Kjaergaard M, Andrade F, Schulz M, Semmler G, Drinkovic IT, Chang J, Brol MJ, Rautou PE, Vanwolleghem T, Strassburg CP, Boursier J, Ferstl PG, Rasmussen DN, Reiberger T, Vilgrain V, Guibal A, Guillaud O, Zeuzem S, Vassord C, Lu X, Vonghia L, Senkerikova R, Popescu A, Margini C, Wang W, Thiele M, Jansen C.

**Two-dimensional shear wave elastography predicts survival in advanced chronic liver disease.**

*Gut.* 2021 Jan 21;gutjnl-2020-323419.

PMID: 33479052

- Elkrief L, Lazareth M, Chevret S, Paradis V, Magaz M, Blaise L, Rubbia-Brandt L, Moga L, Durand F, Payancé A, Plessier A, Chaffaut C, Valla D, Malphettes M, Diaz A, Nault JC, Nahon P, Audureau E, Ratziu V, Castera L, Garcia Pagan JC, Ganne-Carrie N, Rautou PE; ANRS CO12 CirVir group.

**Liver stiffness by transient elastography to detect porto-sinusoidal vascular liver disease with portal hypertension.**

*Hepatology.* 2020 Dec 21.

PMID: 33345307

- Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, Intagliata NM, Superina RA, Roberts LN, Lisman T, Valla DC.

**Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases.**

*Hepatology.* 2020 Nov 20.

PMID: 33219529

- Nery F, Carneiro P, Correia S, Macedo C, Gandara J, Lopes V, Valadares D, Ferreira S, Oliveira J, Teixeira Gomes M, Miranda HP, Rautou PE, Valla D.

**Systemic inflammation as a risk factor for portal vein thrombosis in cirrhosis: a prospective longitudinal study.**

*Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov 17.

PMID: 33208682

---

**Transplantation hépatique et maladies rares du foie**

- Altieri M, Séréé O, Lobbedez T, Segol P, Abergel A, Blaizot X, Boillot O, Boudjema K, Coilly A, Conti F, Chazouillères O, Debette-Gratien M, Dharancy S, Durand F, Duvoux C, Francoz C, Gugenheim J, Hardwigsen J, Housset-Debry P, Kamar N, Latournerie M, Lebray P, Leroy V, Neau-Cransac M, Pageaux GP, Radenne S, Salamé E, Saliba F, Samuel D, Vanlemmens C, Besch C, Launoy G, Dumortier J.

**Risk factors of de novo malignancies after liver transplantation: a French national study on 11004 adult patients.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2021 Mar 11;45(4):101514.

PMID: 33714907

- Boillot O, Guillaud O, Pittau G, Rivet C, Boucaud C, Lachaux A, Dumortier J.  
**Determinants of short-term outcomes after pediatric liver transplantation: a single centre experience over 20 years.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020 Nov 26;101565.  
PMID: 33250362

---

## Recherche Fondamentale, Translationnelle, Pré-clinique

- 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.* 2021 Apr;73(4):1449-1463.  
PMID: 32702170

- Piccolo P, Ferriero R, Barbato A, Attanasio S, Monti M, Perna C, Borel F, Annunziata P, Carissimo A, De Cegli R, Quagliata L, Terracciano LM, Housset C, Teckman JH, Mueller C, Brunetti-Pierri N.

### **Up-regulation of miR-34b/c by JNK and FOXO3 protects from liver fibrosis.**

*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Mar 9;118(10):e2025242118.  
PMID: 33649241

- Ben Saad A, Vauthier V, Tóth Á, Janaszkiwicz A, Durand-Schneider AM, Bruneau A, Delaunay JL, Lapalus M, Mareux E, Garcin I, Gonzales E, Housset C, Aït-Slimane T, Jacquemin E, Di Meo F, Falguières T.

### **Effect of CFTR correctors on the traffic and the function of intracellularly retained ABCB4 variants.**

*Liver Int.* 2021 Mar 1.  
PMID: 33650203

- Housset C.

### **Editorial: Immunity from trigger to therapy in hepatobiliary diseases.**

*Curr Opin Gastroenterol.* 2021 Mar 1;37(2):77-78.  
PMID: 33395091

- Gilgenkrantz H, Mallat A, Moreau R, Lotersztajn S.

### **Targeting cell-intrinsic metabolism for anti-fibrogenic therapy.**

*J Hepatol.* 2021 Feb 22;S0168-8278(21)00112-4.  
PMID: 33631228

- Ben Saad A, Bruneau A, Mareux E, Lapalus M, Delaunay JL, Gonzales E, Jacquemin E, Aït-Slimane T, Falguières T.  
**Molecular Regulation of Canalicular ABC Transporters.**

*Int J Mol Sci.* 2021 Feb 20;22(4):2113.  
PMID: 33672718

- Leon C, Bouche-careilh M.

### **The Autophagy Pathway: A Critical Route in the Disposal of Alpha 1-Antitrypsin Aggregates That Holds Many Mysteries.**

*Int J Mol Sci.* 2021 Feb 13;22(4):1875.  
PMID: 33668611

- Luce E, Messina A, Duclos-Vallée JC, Dubart-Kupperschmitt A.

### **Advanced techniques and awaited clinical applications for human pluripotent stem cell differentiation into hepatocytes.**

*Hepatology.* 2021 Jan 8.  
PMID: 33420753

- Gonzalez-Sanchez E, El Mourabit H, Jager M, Clavel M, Moog S, Vaquero J, Ledent T, Cadoret A, Gautheron J, Fouassier L, Wendum D, Chignard N, Housset C.

**Cholangiopathy aggravation is caused by VDR ablation and alleviated by VDR-independent vitamin D signaling in ABCB4 knockout mice.**

*Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.*

2021 Apr 1;1867(4):166067.

Epub 2021 Jan 6.

PMID: 33418034

- Bidault-Jourdainne V, Merlen G, Glénisson M, Doignon I, Garcin I, Péan N, Boisgard R, Ursic-Bedoya J, Serino M, Ullmer C, Humbert L, Abdelrafee A, Golse N, Vibert E, Duclos-Vallée JC, Rainteau D, Tordjmann T.

**TGR5 controls bile acid composition and gallbladder function to protect the liver from bile acid overload.**

*JHEP Rep.* 2020 Nov 11;3(2):100214.

eCollection 2021 Apr.

PMID: 33604531

## Bulletin Recherche FILFOIE



*Faites-nous part de vos suggestions !*

Retrouvez nous sur

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



Filfoie



@filfoie



Filfoie