

# Bulletin Recherche Filière Filfoie



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

N°8

Janvier  
2022

## Spécial Actions Recherche FILFOIE 2021!

# ÉDITO

C'est avec plaisir que nous vous dévoilons un numéro spécial du Bulletin Recherche qui présente un focus sur les actions recherche menées cette année par la filière FILFOIE : la 1<sup>ère</sup> Journée Recherche FILFOIE 2021 et le Prix FILFOIE 2021 remis lors des Journées Annuelles Maladies Rares du Foie ! Si vous n'avez pas pu assister à ces évènements, ce bulletin est fait pour vous !

De fait, ce Bulletin s'ouvre avec une section sur la Journée Recherche FILFOIE 2021, tenue le 14 octobre dernier à Paris. Vous trouverez les résumés des Tables Rondes, la Communication d'un expert international et le Prix communication jeunes chercheurs de la filière, ainsi que la présentation des intervenants en section annexe au Bulletin. Nous parlons aussi de la première édition du Prix FILFOIE 2021.

Enfin, comme il est coutume dans nos Bulletins Recherche, nous recensons les appels à projets susceptibles de vous intéresser et les dernières publications scientifiques sur les maladies rares du foie, avec participation des membres de la filière. Vous trouverez aussi un QR Code pour participer à notre enquête de satisfaction sur le Bulletin Recherche. Nous sommes toujours preneurs de votre avis et vous souhaitons très bonne lecture !

# Zoom sur

## 1<sup>ère</sup> Journée Recherche FILFOIE 2021

La filière FILFOIE a organisé pour la première fois sa Journée Recherche le 14 octobre dernier à l'Institut IMAGINE.



L'objectif de cette journée était de mettre en valeur la recherche fondamentale, translationnelle et préclinique autour des maladies rares du foie.

Au programme, il y a eu trois tables rondes : une première dédiée aux actualités recherche des réseaux de la filière, une deuxième consacrée aux thérapies innovantes pour les maladies rares du foie et une dernière sur les enjeux du développement des traitements pour les maladies rares du foie. Entre ces tables rondes, un temps a été dédié aux communications des jeunes chercheurs de

la filière et ainsi qu'à la communication d'un intervenant international, le Pr. Benjamin D. Humphreys de la Washington University School of Medicine, St. Louis – USA.

La journée s'est clôturée avec la remise des Prix de Communication jeunes chercheurs à Anaïs Cardon et à Élodie Mareux pour la présentation de leurs travaux de recherche.

Retrouvez ici le programme en détail et les PDFs des présentations dans la section "Outils Pédagogiques" du site internet de la filière ([filfoie.com/outils-pedagogiques](http://filfoie.com/outils-pedagogiques)):

# Journée Recherche FILFOIE 2021

14 octobre 2021

Institut IMAGINE, 15<sup>e</sup> arrondissement Paris

## Sessions du matin

09h15 - 10 h 15

### Table Ronde N°1 - Actualités recherche de la filière

Co-Modérateurs : Pr Emmanuel GONZALES, Pr Olivier CHAZOUILLÈRES

- Réseau de l'Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques (AVB-CG)  
Dr Tounsia AÏT-SLIMANE
- Réseau des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et Hépatites Auto-immunes (MIVB-H)  
Pr Chantal HOUSSET
- Réseau des Maladies Vasculaires du Foie (MVF)  
Pr Pierre-Emmanuel RAUTOU
- Échanges et questions

10 h 15 - 11 h 15

### Table Ronde N°2 - Thérapies innovantes pour les maladies rares du foie : état de l'art et nouvelles perspectives

Modératrice : Pr Chantal HOUSSET

- Thérapie génique dans le foie : une approche thérapeutique émergente  
Dr Bernard BÉNICHOU, VIVET Therapeutics
- Perspectives de thérapie génique dans le déficit en alpha-1-antitrypsine  
Dr Mathias RUIZ, CRMR Constitutif AVB-CG, Hôpital Femme-Mère-Enfant, HCL
- Expression tissu spécifique d'un gène suicide dans les cellules souches mésenchymateuses portales et les myofibroblastes qui en dérivent  
Dr Ché SERGUERA, Asfalia Biologics
- Échanges et questions

11 h 25 - 12 h 10

### Communications jeunes chercheurs de la filière

- Correction *in vitro* de la fonction de variants d'ABC11 par des molécules potentiatrices : une thérapie ciblée pour la PFIC2  
Élodie MAREUX, Inserm UMR\_S1193, Physiopathogénèse et traitement des maladies du foie, Université Paris-Saclay, Hepatinov, 91400 Orsay, France
- Analyse de l'émergence des lymphocytes T CD4+ spécifiques d'un antigène hépatocytaire : les prémices de l'hépatite auto-immune ?  
Anaïs CARDON, Université de Nantes, Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie, UMR 1064, ITUN, F-44000 Nantes, France
- Questions

## Sessions de l'après-midi

**14 h 00 - 14 h 45**

### Communication intervenant invité

*Modératrice : Pr Chantal HOUSSET*

- Defining epithelial and stromal cell diversity during fibrosis by single cell multiomics and spatial transcriptomics

Pr Benjamin D. HUMPHREYS, Washington University School of Medicine, St. Louis – USA.  
(Intervention en anglais en visioconférence)

- Échanges et questions
- 

**14 h 45 - 15 h 45**

### Table Ronde N°3 - Enjeux du développement des traitements pour les maladies rares du foie et comment les surmonter

*Modérateur : Pr Pierre-Emmanuel RAUTOU*

- Dr Thomas FALGUIÈRES, UMR\_S 1193, Université Paris-Saclay
  - Antoine FERRY, Vice-Président Comité Maladies Rares du LEEM
  - Christine FÉTRO, Responsable du Club POC de la Fondation Maladies Rares
  - Daniel LEBURGUE, Association de patients ALBI
  - Laure DOREY, Association de patients AMFE
  - Échanges et questions
- 

**15 h 45 - 16 h 00**

### Prix Communications jeunes chercheurs de la filière

- Annonce des lauréats et remise des prix
- 

La Journée Recherche s'est tenue exclusivement en présentiel. Le lieu ne nous permettant pas de réunir plus de 50 personnes, c'est le nombre de personnes qui ont assisté à cette journée. Un vote en direct au cours de la journée, auquel plus de la moitié des participants a contribué, a désigné le premier et deuxième Prix Communication jeunes chercheurs de la filière, remis en fin de journée.

Si vous nous suivez sur les réseaux sociaux, vous avez pu voir notre communication autour de l'évènement. Les publications ont été vues par plus de 500 personnes et ont reçu plus de 50 « likes ».

Au vu de l'engouement autour de la journée, en physique comme en ligne, la filière a décidé d'organiser une deuxième édition en 2022 !

Abonnez-vous à la Newsletter FILFOIE pour être les premiers prévenus :

<https://www.filfoie.com/newsletter/>



# Les tables rondes

La première Journée Recherche FILFOIE s'est déroulée autour de trois tables rondes dédiées à des thématiques différentes concernant la recherche fondamentale, translationnelle et préclinique de la filière. Vous trouverez ici un résumé des thématiques des tables rondes, des interventions et des messages-clés de ces échanges.



## Table Ronde N°1 : Actualités recherche de la filière

La première table ronde a été consacrée à la présentation des actualités en matière de recherche fondamentale, translationnelle et préclinique de la filière FILFOIE. Un représentant de chacun des trois réseaux FILFOIE, Atrésie de Voies Biliaires et Cholestases Génétiques (AVB-CG), Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et Hépatites auto-immunes (MIVB-H) et Maladies Vasculaires du Foie (MVF), a exposé les travaux scientifiques et les thématiques de recherche au sein des laboratoires des réseaux de la filière.

Le Pr Olivier Chazouillères, Animateur de la filière FILFOIE, et le Pr Emmanuel Gonzales, Coordinateur du réseau AVB-CG, ont comodéré cette table ronde qui a vu les interventions du Dr Tounsia Aît-Slimane pour le réseau AVB-CG, le Pr Chantal Housset pour le réseau MIVB-H et le Pr Pierre-Emmanuel Rautou pour le réseau MVF.

Le Dr Tounsia Aît-Slimane a présenté les dernières avancées des études concernant la pharmacothérapie ciblée des cholestases

génétiques liées aux défauts des transporteurs biliaires ABCB4/ABCB11, qu'elle développe au sein de l'équipe de "Maladies fibro-inflammatoires d'origine métabolique et biliaire du foie" dirigée par Chantal Housset au CRSA. En effet, nombreuses mutations génétiques de ces transporteurs sont à l'origine de cholestases génétiques qui nécessitent souvent une transplantation hépatique.

L'objectif de ces recherches est donc d'identifier et caractériser ces mutations afin de développer des thérapies ciblées innovantes, comme alternative à la transplantation hépatique. À partir de leur identification, à travers l'analyse du génotype des patients dans les services de génétique des Hôpitaux de Bicêtre et Saint-Antoine, ces mutations sont ensuite caractérisées au laboratoire, en combinant des approches théoriques, *in silico* et expérimentales, à l'aide de modèles cellulaires et de modèles animaux. À présent, une soixantaine de mutations d'ABCB4 ont été identifiées affectant différentes régions de ce transporteur. Une classification fonctionnelle de ces mutations, établie en 2016, a permis de développer des preuves de concept pour des molécules capables de corriger des défauts dus à certaines de ces mutations et d'ouvrir sur d'autres molécules actuellement à l'étude.

Ces travaux sont issus de collaborations très actives avec les équipes de Physiopathogénèse et traitement des maladies du foie du Pr Emmanuel Jacquemin (Service d'hépatologie pédiatrique de l'Hôpital Bicêtre et Université Paris-Saclay), le Service d'Hépatologie adulte de l'Hôpital Saint-Antoine dirigé par le Pr Chazouillères, Isabelle Callebaut à l'IMPMC à Paris-Sorbonne Université, Jean-Luc Decout de l'UMR 5063, Équipe Medchem de Grenoble et Sylvie Rebuffat de l'MNHN-Institut Pasteur de Lille.

Le Pr Chantal Housset a présenté un aperçu de la recherche fondamentale et translationnelle au sein des laboratoires du réseau MIVB-H, en se focalisant en particulier sur des pro-

jets concernant l'Hépatite Auto-Immune (HAI), la Cholangite Biliaire Primitive (CBP) et la Cholangite Sclérosante Primitive (CSP).

Concernant les HAI, l'équipe du Dr Sophie Conchon, au Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie à l'Université de Nantes, mène depuis longtemps des recherches translationnelles sur la caractérisation et l'étude approfondie des lymphocytes T responsables de l'auto-immunité hépatique. Ces études ont mis en évidence, en particulier, l'importance du rôle des lymphocytes CD4 dans l'HAI. Encore sur les HAI, l'équipe du Pr Vincent Leroy à l'Hôpital Henri Mondor développe des analyses du profil d'expression génique dans les hépatites auto-immunes, via la technique du séquençage de l'ARN, à intérêt diagnostique et pronostique.

En passant à la CBP et à la CSP, l'équipe de Chantal Housset a été récemment labellisée FRM pour l'étude des cibles thérapeutiques dans ces cholangiopathies. En particulier la CSP, dont le mécanisme n'est pas bien connu, expose aux risques de fibrose et de cholangiocarcinome et est souvent associée à une maladie inflammatoire de l'intestin. En utilisant des modèles murins reproduisant le phénotype de la CSP, les axes de recherche de l'équipe visent à l'identification des cibles thérapeutiques de cette maladie, à étudier les interactions foie-intestin et le rôle de la vésicule biliaire dans la CSP et à la caractérisation de la fibrose.

Concernant la CBP et en collaboration avec l'équipe de Guido Kroemer du Centre de Recherche des Cordeliers, un projet a été récemment publié reposant sur l'hypothèse que, dans des modèles murins de cholangites, l'auto-immunité associée à la CBP, mais non à la CSP, aurait un rôle protecteur contre le développement du cholangiocarcinome.

Enfin, au sujet du cholangiocarcinome, le Dr Laura Fouassier au sein de l'équipe du Pr Housset, en collaboration avec le Dr Marine Camus,

développe une thérapie innovante pour le traitement locorégional de ce type de tumeur à base de jets de plasma froid atmosphérique.

Pour le réseau MVF, le Pr Pierre-Emmanuel Rautou a présenté des avancées récentes qui ont amené à une meilleure compréhension du lien entre les syndromes myéloprolifératifs et les événements cardiovasculaires dans les maladies vasculaires du foie. En effet, la mutation du gène *JAK2<sup>V617F</sup>*, marqueur des syndromes myéloprolifératifs, est présente chez les malades affectés par des thromboses digestives (Thrombose portale et Syndrome de Budd-Chiari) avec une prévalence de 30 à 40 %. Il y a une dizaine d'années, cette mutation hématopoïétique avait été identifiée dans les cellules endothéliales des veines hépatiques. L'équipe du Pr Chloé James au sein du laboratoire d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux a investigué l'impact de cette mutation spécifiquement dans l'endothélium hépatique chez la souris, avec des approches transgéniques. Ces travaux ont montré que l'expression endothéliale de la mutation *JAK2<sup>V617F</sup>* augmente l'adhésion des leucocytes à l'endothélium, via une exposition du facteur prothrombotique P-Sélectine de l'intérieur à la surface des cellules endothéliales. Une augmentation de la formation de thrombi veineux a été observée dans des modèles murins de thrombose exprimant la mutation *JAK2<sup>V617F</sup>* dans

l'endothélium. L'équipe du Pr Jean-Jacques Kiladjian à l'Hôpital Saint-Louis a obtenu des résultats très rapprochés avec une approche différente par cellules iPS, en confirmant que la mutation hématopoïétique *JAK2<sup>V617F</sup>* est également endothéliale et rend le phénotype de l'endothélium prothrombotique, en favorisant ainsi les thromboses digestives.

Toujours concernant le lien entre les syndromes myéloprolifératifs et les événements cardiovasculaires, l'équipe du Pr Rautou s'est intéressée au rôle de la mutation *JAK2<sup>V617F</sup>* dans les accidents artériels. À l'aide de plusieurs modèles murins, l'équipe a observé que la présence de la mutation *JAK2<sup>V617F</sup>* dans les globules rouges était capable d'induire une réponse vasoconstrictrice très importante, via l'augmentation du stress oxydatif dans les cellules endothéliales par des microvésicules relâchées par les globules rouges.

Enfin, une autre étude du réseau sur le lien entre syndromes myéloprolifératifs et thromboses digestives a été publiée l'année dernière par l'équipe du Pr Kiladjian. Cette étude focalisée sur l'apport du Next Generation Sequencing (NGS) dans les cellules hématopoïétiques et les thromboses montre que des malades avec des profils géniques particuliers, dont une charge allélique très importante de la mutation *JAK2<sup>V617F</sup>*, présentent un risque hématologique accru.

## Table Ronde N°2 :

## Thérapies innovantes pour les maladies rares du foie : état de l'art et nouvelles perspectives

La deuxième table ronde de la Journée Recherche a été dédiée à la présentation des thérapies pour les maladies rares du foie et a été modérée par le Pr Chantal Housset. Nous avons eu le plaisir d'avoir en tant qu'intervenants le Dr Bernard Bénichou, Directeur

Médical de la Start-up VIVET Therapeutics qui développe des traitements de thérapie génique pour les maladies héréditaires du foie ; le Dr Mathias Ruiz, Responsable du Centre de Référence Constitutif AVB-CG de Lyon, expert renommé du déficit en alpha-1-

antitrypsine ; le Dr Ché Serguera, Responsable scientifique au sein de la Start-up Asfalia Biologics, qui vise à développer des stratégies de thérapie cellulaire et génique pour optimiser la médecine régénérative et l'immunologie.

La table ronde s'est ouverte avec l'intervention du Dr Bénichou qui a fait une brève introduction de la thérapie génique comme nouvelle thérapie innovante, de plus en plus disponible pour plusieurs maladies orphelines et cancers du sang. Il a ensuite focalisé son intervention sur les approches de thérapie génique dans le foie, développées au sein de la Start-up VIVET Therapeutics. La stratégie pour la transduction de matériel génétique dans le foie mise au point par VIVET Therapeutics comporte l'utilisation des "Adeno-Associated Virus" (AAV) qui, parmi les différents vecteurs viraux utilisés pour la thérapie génique, ont montré être les plus avantageux pour cet organe. En effet, pas de pathologies connues sont associées à ces virus, ils ne sont pas capables de se multiplier indépendamment et ils ont un tropisme naturel pour le foie. Le seul facteur limitant pour le transport de transgènes est leur petite taille (20 nm).

Plusieurs maladies héréditaires font l'objet d'essais cliniques ou précliniques de thérapie génique ciblant le foie avec les AAV chez VIVET Therapeutics. Parmi celles-ci, on compte la maladie de Wilson, liée à une mutation récessive du gène *ATP7B* engendrant des défauts du métabolisme du cuivre, et les Cholestases Intrahépatiques Familiales Progressives (PFIC), dont des mutations hétérogènes de gènes codant pour des transporteurs hépatocytaires provoquent des anomalies de la production de la bile et de la sécrétion des acides biliaires. Pour la maladie de Wilson, un essai clinique international de phase II est actuellement en cours sur des patients adultes atteints de cette maladie.

Concernant les PFIC, des études de thérapie génique menées chez un model murin de

PFIC3 ont montré l'efficacité du traitement avec le vecteur AAV-MDR3, résultant dans la normalisation des marqueurs biologiques de la maladie, tels que les transaminases, la restauration des phospholipides dans la bile et la prévention de la fibrose.

Le Dr Mathias Ruiz a ensuite parlé des perspectives de thérapie génique dans le déficit en alpha-1-antitrypsine. Cette maladie est due à une mutation génétique du gène *SERPINA1*, codant pour la protéine alpha-1-antitrypsine, qui induit un repliement anormal de cette protéine, avec une polymérisation consécutive et l'agglutination dans le foie. Cela engendre une protéotoxicité hépatique avec des lésions de sévérité variable. En même temps, cette protéine, n'étant plus disponible dans la circulation sanguine, ne peut plus exercer son effet protecteur au niveau pulmonaire. Au niveau clinique, cela correspond au développement d'atteintes pulmonaires, telles que les emphysemes, traitables avec une supplémentation d'alpha-1-antitrypsine. Au niveau hépatique, les attentes sont très variables, allant de formes asymptomatiques aux manifestations sous forme de cholestases néonatales chez les enfants (15 %), des cytolyses chroniques et le développement de cirrhoses (2-3 % chez les enfants, 15-20 % chez les adultes).

Actuellement, des traitements préventifs existent, mais la transplantation hépatique reste le seul traitement efficace. Plusieurs études de thérapie génique sont en cours pour chercher de traiter cette maladie. À ce jour, les stratégies qui ont montré des niveaux d'efficacité se basent sur l'inhibition du gène (gene silencing) et sur la réparation génique (gene repair). Le gene silencing est mis en œuvre avec la technique de l'Interférence ARN, dans laquelle l'ARN codant pour l'alpha-1-antitrypsine mutée est dégradé via des petits ARN interférents (siRNA, small interfering RNA) ou via des oligonucleotides antisens (ASO). Dans les deux cas, la production de la protéine mutée est empêchée.

Concernant le siRNA, après l'étude chez la souris et un essai de phase I chez les volontaires sains, un essai de phase II/III est en cours chez des adultes atteints de fibrose, avec des résultats préliminaires très encourageants (diminution de la protéine mutée circulante et dans le foie, amélioration de transaminases et de l'élastographie). Des résultats similaires ont été montrés aussi avec les ASO chez la souris et les primates.

Pour la réparation génique, le système des ciseaux moléculaires CRISPR/Cas9 est également à l'étude pour le déficit en alpha-1-antitrypsine. Ce système permet de couper et substituer le gène défectif grâce à un ARN guide qui reconnaît la séquence mutée et une nucléase qui agit comme un ciseau, en coupant et en remplaçant cette séquence avec celle du gène sauvage. Deux équipes suédoises et américaines développent cette thérapie chez la souris, avec des résultats qui montrent une diminution de la concentration d'alpha-1-antitrypsine mutée dans le foie et une amélioration du bilan hépatique.

Au-delà de la thérapie génique, d'autres axes thérapeutiques sont à l'étude, ciblant le repliement de la protéine, l'inhibition de son agrégation ou la régulation de l'autophagie du protéasome impliqué dans le stress protéique, avec des essais thérapeutiques en cours et à venir. Il est donc important au niveau de la filière d'identifier les patients à risque d'atteinte sévère. En ce sens, une étude sur l'identification des polymorphismes génétiques du déficit en alpha-1-antitrypsine est menée par l'équipe de Marion Bouche-careilh à Bordeaux et la cohorte pédiatrique DEFI-ALPHA est active à Lyon, pour l'identification et le recensement des patients avec cette maladie.

Le troisième intervenant de la table ronde a été le Dr Ché Serguera de la start-up Asfalia Biologics, une jeune start-up, hébergée à l'ICM, qui développe une stratégie autour de la sécurité de la thérapie génique. En effet, la

thérapie génique est actuellement en train de rentrer dans la pratique médicale pour plusieurs maladies telles que les cancers, les maladies génétiques, métaboliques, infectieuses et dégénératives, avec des perspectives de croissance importantes. En même temps, ce type de thérapie implique un risque significatif d'effets secondaires adverses qui sont limitants pour son application en première intention.

Chez Asfalia, un système de contrôle de l'expression génétique qui exploite une voie du stress cellulaire reposant sur le facteur de transcription ATF4 a été conçu. Ce facteur de transcription est exprimé dans les cellules en cas de carence en acides aminés essentiels ou en réponse à un stress du réticulum endoplasmique. Deux vecteurs ont été développés qui fonctionnent sous contrôle de ce facteur : un qui permet de contrôler la survie des cellules génétiquement modifiées via l'expression régulée d'un gène suicide ; un autre qui permet de restreindre l'activité de la nucléase Cas9 dans les cellules et dans le temps. Cela afin de prévenir l'apparition de coupures non ciblées et de mutagenèse dans les cellules génétiquement modifiées, en utilisant le système CRISPR/Cas9 pour la réparation génique. Ce système fonctionne aussi bien *in vitro* que *in vivo* et permet de sécuriser le transfert de gènes et la thérapie génique. À présent, un projet mené en collaboration avec le laboratoire de Chantal Housset est en cours, visant à contrôler, *in vivo* chez le rongeur, l'expression tissu-spécifique d'un gène suicide dans les cellules souches mésenchymateuses portales impliquées dans le développement de la fibrose hépatique.



## Table Ronde N°3 : Enjeux du développement des traitements pour les maladies rares du foie et comment les surmonter

La troisième table ronde de la journée s'est articulée autour d'échanges sur les enjeux du développement des traitements pour les maladies rares du foie et comment les surmonter. Elle a vu les interventions de tous les acteurs impliqués dans ce processus, avec la participation du Dr Thomas Falguières, Chargé de Recherche à l'Université Paris-Saclay, Christine Fétro, Responsable du Club POC et Coordinatrice d'initiatives de valorisation de la recherche à la Fondation Maladies Rares, Antoine Ferry, Vice-Président du Comité Maladies Rares du LEEM, Laure Dorey, Déléguée Générale de l'association de patients AMFE et Daniel Leburgue, Secrétaire général de l'Association de Patients ALBI. Le Pr Pierre-Emmanuel Rautou a eu le soin de modérer les échanges très intéressants et très riches des différents experts.

La discussion s'est développée autour de quatre points principaux :

- L'importance des connaissances fondamentales afin de trouver "la" molécule candidat médicament.
- Quel niveau de validation atteindre avant d'aller vers les laboratoires industriels : comment et quand créer un lien entre les laboratoires et les industriels et comment rapprocher ces deux mondes ?
- Les étapes à franchir et les obstacles à anticiper pour mettre un médicament sur le marché.
- Le point de vue des associations de patients et les atteintes des malades.

Il en est sorti un dialogue très enrichissant, dont les points saillants peuvent être résumés ainsi :

*In primis*, un travail de recherche fondamentale dans des modèles cellulaires est primordial pour comprendre les mécanismes moléculaires dans des conditions normales et pathologiques. Ce travail, souvent de longue durée, permet de rechercher et tester des molécules candidates, de les optimiser et d'affiner leur efficacité. Suite à cela, il y a une phase de validation pré-clinique, au cours de laquelle s'effectue l'analyse de l'efficacité du traitement en développant des modèles animaux qui miment la pathologie humaine. On arrive ensuite à l'étape de développement industriel des molécules, au cours de laquelle il faut démarcher et intéresser les industriels afin de soutenir les dépenses très importantes liées au développement d'un traitement. Lorsqu'il est possible, des approches qui passent par le repositionnement de médicaments déjà connus pour d'autres maladies permettent de partir d'une base déjà partiellement avancée pour le développement de nouveaux traitements.

Le contact entre l'académie et l'industrie doit se créer au plus tôt en faisant recours aux programmes d'aide à la valorisation de la recherche académique auprès de l'industrie. Ces séances de préparation de rencontre avec les industriels devraient être de plus en plus proposées par les cellules de valorisation de la recherche académique, car elles constituent un véritable outil de facilitation de travail et de communication entre les deux réalités académique et industrielle.

En ce sens et depuis 2017, la Fondation Maladies Rares a mis en place le Club POC (Proof Of Concept), une initiative qui propose aux chercheurs et à leurs cellules de valorisation de présenter leurs projets à une audience d'industriels, adhérents du Club POC, qui vont des BigPharmas aux Biotechs. Cet échange se tient sous forme de webinaires de pitches deux fois par an, au cours desquels les présentations des projets académiques sont suivies d'une session interactive de questions/réponses avec les industriels. Les industriels intéressés reviennent ensuite vers la Fondation qui organise des échanges confidentiels avec les porteurs

de projets et les accompagne dans la mise en place d'un partenariat éventuel. Au niveau européen, la Fondation Maladies Rares est aussi impliquée dans le European Joint Program on Rare Diseases (EJP RD), coordonné par la France via l'Inserm. Dans le cadre d'un appel à projet sur les challenges rencontrés dans les maladies rares, issu de ce programme, la fondation a pu accompagner trois lauréats dont les projets sont cofinancés par la Commission Européenne et l'industrie.

Les associations de patients ont également un rôle à jouer pour faire avancer la recherche et le développement de nouveaux traitements pour les maladies rares. Cela va de l'écoute des spécialistes et l'effort de compréhension des articles scientifiques, au soutien financier de projets de recherche clinique et fondamentale. Pour ce qui concerne la recherche clinique, la contribution des associations demeure limitée à la sensibilisation des patients et à la relecture des protocoles scientifiques sur les parties concernant les malades. Plus de proactivité peut être manifestée pour la recherche fondamentale. À ce sujet, l'association ALBI contribue depuis longtemps à financer de tels projets de recherche et récemment a établi une collaboration avec la Fondation Maladies Rares sur un appel à projet conjoint pour financer la recherche fondamentale sur les maladies inflammatoires des voies biliaires et hépatites auto-immunes.

Une autre contribution importante que les associations de patients peuvent apporter aux laboratoires industriels est leur expertise de la maladie en tant que malades, pour laquelle ils ne sont pas suffisamment sollicités à l'heure actuelle. L'Association AMFE, association de parents d'enfants atteints de maladies rares du foie, incite à une sollicitation majeure des associations de la part des laboratoires sur des sujets particuliers tels que : l'amélioration des formes galéniques des traitements ; la rédaction des consentements éclairés, parfois pas compréhensibles et peu clairs pour les malades ; davantage de retours sur l'expérience de vie du quotidien des malades.

# Communication d'un intervenant international

Dans l'objectif de stimuler les interactions interdisciplinaires et les échanges scientifiques, une session spéciale de cette Journée a été dédiée à la recherche dans une autre discipline, en corrélation avec les maladies rares du foie. À ce sujet, nous avons eu l'honneur de recevoir la communication d'un intervenant international, le Pr. Benjamin D. Humphreys, de la Washington University School of Medicine, St. Louis – USA qui a été présenté par le Pr Chantal Housset.

Le Pr Benjamin D. Humphreys est Chef de la Division de néphrologie de l'Université de Washington à St. Louis et est un expert reconnu à l'échelle internationale dans le domaine de la fibrose rénale, des cellules souches et de la médecine régénérative. Ses recherches portent sur la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires des lésions et réparations rénales et sur le développement de traitements à base de cellules souches pour les maladies rénales. Son équipe utilise des techniques de pointe telles que l'édition génique, le séquençage d'ARN unicellulaire et les organoïdes rénaux dérivés de cellules souches pluripotentes humaines, afin de créer des modèles de maladies rénales dans lesquels étudier différentes approches thérapeutiques. Son intervention, "Defining epithelial and stromal cell diversity during fibrosis by single cell multiomics and spatial transcriptomics", était centrée sur les approches actuelles de recherche au sein de son laboratoire, visant à



comprendre les mécanismes cellulaires de développement de la fibrose rénale. Ces approches se basent sur l'utilisation de techniques d'analyse multiomique sur cellules uniques dans des modèles humains et animaux de fibrose et de localisation de l'expression des gènes par transcriptomique spatiale dans des modèles murins de fibrose rénale.

# Prix Communications des jeunes chercheurs de la filière

Vous trouverez ici les résumés des deux projets présentés par deux jeunes chercheuses de la filière lors de la session dédiée aux Communications des jeunes chercheurs (dans l'ordre de présentation). Un vote des participants à la Journée Recherche a eu lieu en direct et a décerné le 1<sup>er</sup> prix "Communications Jeunes Chercheurs de la filière", d'un montant de 1 000 €, à Mme Anais Cardon et le 2<sup>e</sup> prix, d'un montant de 750 €, à Mme Élodie Mareux.



## Correction *in vitro* de la fonction de variants d'ABCB11 par des molécules potentiatriques: une thérapie ciblée pour la PFIC2

Élodie Mareux<sup>1</sup>, Martine Lapalus<sup>1</sup>, Mounia Lakli<sup>1</sup>, Marion Almes<sup>1,2</sup>, Isabelle Callebaut<sup>3</sup>, Thomas Falguières<sup>1</sup>, Emmanuel Jacquemin<sup>1,2</sup>, Emmanuel Gonzales<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Inserm UMR\_S1193, Physiopathogénèse et traitement des maladies du foie, Université Paris-Saclay, HepatinoV, 91400 Orsay, France ; <sup>2</sup> AP-HP, Université Paris-Saclay, CHU Bicêtre, Service d'hépatologie et transplantation hépatique pédiatriques, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France ; <sup>3</sup> UMR CNRS 7590, Institut de Minéralogie, de Physique des Matériaux et de Cosmochimie, Sorbonne Université, Muséum National d'Histoire Naturelle, 75005 Paris, France.

ABCB11/BSEP (Bile Salt Export Pump) est exprimé à la membrane canaliculaire des hépatocytes. Sa fonction de transport d'acides biliaires dans la bile est essentielle à la sécrétion biliaire. Plus de 200 variations du gène ABCB11 ont été identifiées et sont associées à des maladies hépatobiliaires rares, la plus sévère étant la cholestase intrahépatique familiale progressive de

type 2 (PFIC2). De survenue précoce, elle progresse rapidement vers la cirrhose, l'insuffisance hépatique voire le carcinome hépatocellulaire. L'efficacité des traitements médicaux est limitée. Une transplantation hépatique est indiquée avant l'âge adulte pour près de 2/3 des patients. Dans ce contexte, l'identification de thérapies alternatives est un enjeu capital.

Dans une approche de repositionnement, nous avons évalué *in vitro* les effets de molécules potentiatrices de CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) à corriger le défaut d'activité de certains variants faux sens d'ABCB11 identifiés chez des patients atteints de PFIC2.

Les variations p.A257V, p.T463I et p.G562D d'ABCB11, sélectionnées par modélisation moléculaire 3D, ont été reproduites dans un plasmide permettant l'expression d'une protéine de fusion Abcb11-GFP. Après transfection, les variants étaient exclusivement exprimés à la membrane canaliculaire des cellules Can 10 et HepG2 et apicale de clones stables MDCK exprimant

Abcb11<sup>A257V, T463I et G562D</sup> et Ntcp (le transporteur basolatéral des acides biliaires). Dans ces clones, l'activité de transport de taurocholate était significativement diminuée comparée à celle d'Abcb11<sup>wt</sup>. Le VX-770 (Ivacaftor, Kalydeco®), approuvé cliniquement dans le traitement de la mucoviscidose, corrigeait le défaut d'activité de ces variants. Des effets similaires ont été observés avec les molécules GLPG1837, SBC040 et SBC219.

Ces données apportent une preuve de concept du potentiel thérapeutique des molécules potentiatrices dans le traitement de certains enfants atteints de PFIC2.

## Analyse de l'émergence des lymphocytes T CD4+ spécifiques d'un antigène hépatocytaire : les prémices de l'hépatite auto-immune ?

Cardon Anaïs<sup>1,3</sup>, Judor Jean-Paul<sup>1,3</sup>, Nicot Arnaud<sup>2,3</sup>, Conchon Sophie<sup>2,3</sup> et Renand Amédée<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Université de Nantes ; <sup>2</sup> Inserm ; <sup>3</sup> Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie, UMR 1064, ITUN, F-44000 Nantes, France

L'émergence de lymphocytes T (LT) CD4+ spécifiques d'un antigène hépatique ayant un rôle dans l'auto-immunité hépatique est peu étudiée. Nous supposons que l'analyse de ces cellules permettra de mieux comprendre ses mécanismes d'initiation. Pour cela, nous proposons un modèle murin de mise en place d'une réponse adaptative contre un antigène hépatique. Notre modèle est basé sur l'expression de l'antigène hémagglutinine (HA) par les hépatocytes (croisement de souches transgéniques TTR CREind x ROSA HAfl).

L'expression hépatique de HA en condition non-inflammatoire grâce à du tamoxifène n'aboutit pas à l'émergence d'une réponse immune anti-HA. En revanche, l'expression hépatique de HA en condition inflammatoire, après injection intraveineuse d'un adénovirus à tropisme hépatocytaire codant pour la recombinase CRE (AdCRE), conduit à une réponse anti-HA humorale et cellulaire (LT CD4+ HA-spécifiques). Les LT CD4+ HA-spécifiques sont détectables dans le foie et la rate

pendant plus de 12 semaines après injection de l'AdCRE. Nous observons une accumulation d'IgG1 anti-HA reflétant une réponse chronique vis-à-vis de l'antigène. En comparaison, une immunisation classique (injection intramusculaire d'un plasmide codant pour HA) aboutit à une réponse anti-HA marquée par la présence de LT CD4+ HA-spécifiques seulement dans la rate et d'IgG2a anti-HA pro-inflammatoires.

Notre étude démontre qu'un mécanisme de réaction croisée entre l'expression hépatique d'un antigène et une inflammation hépatique concomitante permet d'induire une réponse adaptative vis-à-vis d'un antigène hépatique. Dans ce modèle, la persistance des LT CD4+ HA-spécifiques et des anticorps anti-HA semblent représenter la première étape d'initiation d'une auto-réactivité vis-à-vis d'un antigène hépatique. L'analyse approfondie de ces LT CD4+ antigènes-spécifiques nous permettra à terme d'identifier les gènes impliqués dans les prémices de l'auto-immunité hépatique.

# Prix FILFOIE 2021

Parmi les actions recherche organisées par la filière cette année, il y a eu la mise en place et la diffusion du Prix FILFOIE 2021.

L'objectif de ce prix a été de récompenser des travaux de Master 2 ou de thèse sur un thème de médecine, de sciences ou de biologie, dans le périmètre des maladies rares du foie de la Filière FILFOIE. Il était adressé aux jeunes chercheurs et jeunes médecins de la filière ayant obtenu un diplôme de Master 2 ou de thèse de médecine, de sciences ou de biologie sur les thématiques des maladies rares du foie de la Filière FILFOIE, au cours de l'année 2020.

L'appel à candidatures a été lancé le 22 juin 2021 avec une date limite de soumission des dossiers fixée au 15 septembre 2021. 7 candidatures ont été reçues à cette date. Ce Prix était doté d'une enveloppe globale de 10 000 €.

L'évaluation des candidatures a été effectuée par un jury composé des membres du Comité Scientifique et de Pilotage de la Filière FILFOIE. Ces comités sont constitués de représentants à parts égales de chacun des réseaux et de chacune des associations de patients, garantissant ainsi l'objectivité et l'impartialité de ce jury. Afin de guider le jury dans ses choix, une grille d'évaluation a été établie, portant sur plusieurs critères, tels que l'importance de la question examinée dans le contexte des maladies rares du foie, les objectifs du projet, sa méthodologie, la clarté et lisibilité relatives à un résumé scientifique et à un résumé adressé au grand public, l'originalité et la pertinence des résultats obtenus afin de répondre à la question posée dans le travail.

Suite à la compilation d'un classement général sur la base de l'ensemble des notes d'évaluation, une réunion du jury s'est tenue le 25 novembre 2021 pour déclarer les lauréats. Parmi les candidatures reçues, toutes de très haute valeur et qualité scientifiques, 4 ont été

les lauréats que se sont vu décerner un prix de 2 500 € chacun. Le Prix leur a été remis par le Pr Chazouillères, Animateur de la filière, en occasion des Journées Annuelles Maladies Rares du Foie 2021, le 30 novembre et 1<sup>er</sup> décembre à la Maison de la Chimie à Paris.

Voici la liste des projets lauréats du Prix FILFOIE 2021 :



**Marie LAZARETH - Intérêt de l'élasticité hépatique mesurée par élastographie impulsionnelle ultrasonore (FibroScan™) pour le diagnostic non invasif de la maladie vasculaire porto-sinusoïdale avec hypertension portale**

Thèse présentée et soutenue publiquement le 27 janvier 2020 pour le diplôme de docteur en médecine (Université de Paris), sous la direction du Pr Pierre-Emmanuel RAUTOU, CRMV MVF Hôpital Beaujon, et du Dr Laure ELKRIEF, CCMR MVF CHRU de Tours.



**Juliette PAILLET - *Le lien entre auto-immunité et immunosurveillance des cancers dans le cas des cholangites et du cholangio-carcinome***

Thèse présentée et soutenue à Paris, le 29 septembre 2020 pour le diplôme de doctorat en Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie (Paris Saclay - Faculté de Médecine de l'Université Paris Sud – ED 582 : Cancérologie, biologie, médecine, santé), sous la direction du Pr Guido KROEMER, UMRS 1138 – Centre de Recherche des Cordeliers/Gustave Roussy.

**Pierre Antoine SORET - *Étude PPAROCA - Etude de l'effet de la combinaison d'AUDC,***



**Acide Obéticholique et Fibrates dans le traitement de la cholangite biliaire primitive avec réponse insuffisante à l'AUDC et aux thérapies de 2<sup>e</sup> ligne**

Thèse présentée et soutenue publiquement le 18 septembre 2020 pour le diplôme de docteur en médecine, DES Hépatologie & Gastroentérologie (Université de Paris/Sorbonne Uni), sous la direction du Dr Christophe CORPECHOT, CRMR MIVB-H Hôpital Saint-Antoine.



**Alice TIRET - *L'échographie cardiaque : un examen pré-endoscopique utile dans la prédiction de varices à haut risque de saignement chez les enfants atteints d'atrésie des voies biliaires opérée. Étude prospective sur 70 patients***

Thèse présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2020 pour le diplôme de docteur en médecine, spécialité Pédiatrie (Université de Paris/Sorbonne Uni), sous la direction du Dr Mathieu DUCHE, CRMR AVB-CG Hôpital Bicêtre.

(Le Prix de Mme Tiret a été remis au Pr Emmanuel Gonzales)

# 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) :*

## **EJP RD Call for Proposals 2022 - “Development of new analytic tools and pathways to accelerate diagnosis and facilitate diagnostic monitoring of rare diseases”**

The aim of the call is to enable scientists in different countries to build an effective collaboration on a common interdisciplinary research project based on complementarities and sharing of expertise, with expected impact to use the results in the future for benefit of patients. Projects shall involve a group of rare diseases or a single rare disease following the European definition. Partners belonging to one of the following categories may request funding under a joint research proposal:

- academia (research teams working in universities, other higher education institutions or research institutes)
- clinical/public health sector (research teams working in hospitals/public health and/or other health care settings and health organizations)
- enterprises (all sizes of private companies) when allowed by national/regional regulations
- patient advocacy organizations

Research proposals should cover at least one of the following areas:

- Phenotype-driven diagnosis: integration across different ontologies, integration of shared pathways, digital phenotyping, development of artificial intelligence approaches/applications to extract health related data in aid of diagnosis;
- Prognostic markers/biomarkers investigations for early diagnosis and monitoring;
- Methodologies for solving cases that are currently difficult to analyze due to different underlying mechanisms (e.g. mosaicism, genomic (non-coding) alterations, gene regulation, complex inheritance), including new genomics / functional genomics technologies, multi-omics, mathematics, biostatistics, bioinformatics and artificial intelligence approaches;
- Functional strategies to globally stratify variants of unknown significance (VUS) for clinical use; setting up of (in vitro) systems to distinguish between VUS and pathogenic variants (e.g. confirming disruption of splicing for deep intronic variants, loss of protein function, and gain of toxic protein function);
- Development of pathway models to enable diagnosis, especially for newly discovered diseases that may share underlying molecular mechanisms with already known diseases.

***Pre-proposal submission deadline: 16<sup>th</sup> February 2022***

***Full proposal submission deadline: 15<sup>th</sup> June 2022***

→ **Plus d'informations ici :**

<https://www.ejprarediseases.org/joint-transnational-call-2022/>

---

## **ANR - Appel à projets transnationaux 2022 sur la Médecine Personnalisée dans le cadre de l'ERA-NET : ERA PerMed**

Dans le cadre de l'ERA-NET ERA PerMed, l'ANR lance, en collaboration avec 33 agences de financement de 26 pays, un cinquième appel à projets destiné à financer des projets transnationaux de recherche et d'innovation dédiés à la « Prévention en Médecine Personnalisée ». Cet appel à projets est doté d'un montant global d'environ 29M€. Cet appel se veut également intersectoriel en encourageant la collaboration entre le monde académique, la recherche clinique/santé publique, les partenaires privés par exemple les PME ainsi que les décideurs politiques, les agences de réglementation/HTA (health technology assessment) et les organisations de patients. L'appel est construit autour de trois domaines de recherche orientés sur l'implémentation d'approches de médecine personnalisée dans les systèmes de santé :

- “Convertir les connaissances fondamentales en recherche clinique et au-delà”,
- “Données et technologies de l'information et de la communication (TIC)”,
- “Recherche pour une implémentation régulée et raisonnée dans les systèmes de santé”.

**Clôture de la soumission des pré-propositions : 17 février 2022 à 17h CET**

**Date limite de soumission des dossiers : 14 juin 2022 à 17h CEST**

→ Plus d'informations ici :

<https://anr.fr/fr/detail/call/appel-a-projets-transnationaux-2022-sur-la-medecine-personnalisee-dans-le-cadre-de-lera-net-era-p/>

---

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

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

***The applications will be collected on the following preliminary dates in 2022:***

***March 1, 2022 at 14.00 (CEST)***

***September 1, 2022 at 14.00 (CEST)***

***December 1, 2022 at 14.00 (CET)***

→ Plus d'informations ici :

<https://www.ejprarediseases.org/our-actions-and-services/funding-opportunities/calls/networking-support/>

*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 décembre 2021, liste non exhaustive):*

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

- Ackermann O, de Boissieu P, Bernard O, Gonzalès E, Jacquemin E, Duché M.

### **A Model for Early Endoscopic Detection of High-Risk Gastroesophageal Varices in Children With Biliary Atresia.**

*J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 Dec 28.

doi: 10.1097/MPG.0000000000003375.

*Online ahead of print.*

[PMID: 34984987](#)

- Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, Baker A, Hierro L, Gliwicz D, Lacaille F, Lachaux A, Sturm E, Stetchell KDR, Kennedy C, Dorenbaum A, Steinmetz J, Desai NK, Wardle AJ, Garner W, Vig P, Jaecklin T, Sokal EM, Jacquemin E.

### **Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study.**

*Lancet.* 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592.

doi: 10.1016/S0140-6736(21)01256-3.

*Epub* 2021 Oct 28.

[PMID: 34755627](#)

- 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 Severe Liver Disease in a French Cohort of Alpha 1-Antitrypsin-deficient Children.**

*J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021

Sep 1;73(3):e68-e72.

doi: 10.1097/MPG.0000000000003125.

[PMID: 33720088](#)

- Sobesky R, Guillaud O, Bouzbib C, Sogni P, Poujois A, Woimant F, Duclos-Vallée JC, Bourlière M, de Lédinghen V, Ganne-Carrié N, Bureau C.

## **Non-invasive diagnosis and follow-up of rare genetic liver diseases.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021 Jul

29;46(1):101768.

doi: 10.1016/j.clinre.2021.101768.

*Online ahead of print..*

[PMID: 34332127](#)

- 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, Breceļ J, Dezsófi 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, Targa Ferreira C, Ordóñez F, Wang H, Sency V, Mo Kim K, 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; Natural Course and Prognosis of PFIC and Effect of Biliary Diversion Consortium.

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

*Hepatology.* 2021 Aug;74(2):892-906.

doi: 10.1002/hep.31787. *Epub* 2021 Jul 13.

[PMID: 33666275](#)

- Baumann U, Sturm E, Lacaille F, Gonzalès E, Arnell H, Fischler B, Jørgensen MH, Thompson RJ, Mattsson JP, Ekelund M, Lindström E, Gillberg PG, Torfgård K, Soni PN.
- ### **Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*  
2021 Jun 26;45(5):101751.  
doi: 10.1016/j.clinre.2021.101751.  
Online ahead of print.  
[PMID: 34182185](#)

## Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires

- Gerussi A, Verda D, Bernasconi DP, Carbone M, Komori A, Abe M, Inao M, Namisaki T, Mochida S, Yoshiji H, Hirschfield G, Lindor K, Pares A, Corpechot C, Cazzagon N, Floreani A, Marzioni M, Alvaro D, Vespasiani-Gentilucci U, Cristoferi L, Valsecchi MG, Muselli M, Hansen BE, Tanaka A, Invernizzi P. **Machine learning in primary biliary cholangitis: A novel approach for risk stratification.**

*Liver Int.* 2021 Dec 24. doi: 10.1111/liv.15141.  
Online ahead of print.  
[PMID: 34951722](#)

- Dumortier J, Chouik Y, Hequet O, Hervieu V, Boillot O. **Rituximab and plasmapheresis for severe post-transplant auto-immune hepatitis.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021 Dec 14:101844.  
doi: 10.1016/j.clinre.2021.101844.  
Online ahead of print.  
[PMID: 34920142](#)

- Erard D, Villeret F, Lavrut PM, Dumortier J. **Autoimmune hepatitis developing after COVID 19 vaccine: presumed guilty?**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*  
2021 Dec 14:101841.  
doi: 10.1016/j.clinre.2021.101841.  
Online ahead of print.  
[PMID: 34920137](#)

- Efe C, Lammert C, Taşçılar K, Dhanasekaran R, Ebik B, Higuera-de la Tijera F, Çalışkan AR, Peralta M, Gerussi A, Massoumi H, Catana AM, Purnak T, Rigamonti C, Gomez Aldana AJ, Khakoo N, Nazal L, Frager S, Demir N, Irak K, Melekoğlu Ellik Z, Kacmaz H, Balaban Y, Atay K,

Eren F, Alvares-da-Silva MR, Cristoferi L, Urzua Á, Eşkazan T, Magro B, Sniijders R, Barutçu S, Lytvyak E, Miranda Zazueta G, Demirezer Bolat A, Aydın M, Heurgue-Berlot A, De Martin E, Ekin N, Yıldırım S, Yavuz A, Bıyık M, Castro Narro G, Kıyıcı M, Akıldız M, Kahramanoğlu-Aksoy E, Vincent M, Carr RM, Günşar F, Cerda Reyes E, Harputoğlu M, Aloman C, Gatselis NK, Üstündağ Y, Brahm J, Chris Escajadillo Vargas N, Güzelbulut F, Ruiz Garcia S, Aguirre J, Anders M, Ratusnu N, Hatemi I, Mendizabal M, Floreani A, Fagioli S, Silva M, Idilman R, Satapathy SK, Silveira M, Drenth JPH, Dalekos GN, Assis DN, Björnsson E, Boyer JL, Yoshida EM, Invernizzi P, Levy C, Montano-Loza AJ, Schiano TD, Ridruejo E, Wahlin S.

**Effects of Immunosuppressive Drugs on COVID-19 severity in Patients with Autoimmune Hepatitis.**

*Liver Int.* 2021 Nov 30. doi: 10.1111/liv.15121.  
Online ahead of print.  
[PMID: 34846800](#)

- De Martin E, Duclos-Vallée JC. **Reply to: "Validation of the SURFASA score to define steroid responsiveness in patients with acute autoimmune hepatitis".**

*J Hepatol.* 2021 Nov 10:S0168-8278(21)02167-X.  
doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.002.  
Online ahead of print.  
[PMID: 34774640](#)

- Bourdeleau P, Larrey E, Allaire M, Charlotte F, Vaillant JC, Lebray P.

**"De novo" Cholangiocarcinoma 20 years after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: Lifelong screening needed!**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*  
2021 Nov 2:101827.  
doi: 10.1016/j.clinre.2021.101827.  
Online ahead of print.  
[PMID: 34740844](#)

- Macek Jilkova Z, Hilleret MN, Gerster T, Sturm N, Mercey-Ressejac M, Zarski JP, Leroy V, Marche PN, Costentin C, Decaens T.

## **Increased Intrahepatic Expression of Immune Checkpoint Molecules in Autoimmune Liver Disease.**

*Cells.* 2021 Oct 6;10(10):2671. doi: 10.3390/cells10102671.

[PMID: 34685651](#)

- Gerussi A, Carbone M, Corpechot C, Schramm C, Asselta R, Invernizzi P.

## **The genetic architecture of primary biliary cholangitis.**

*Eur J Med Genet.*

2021 Sep;64(9):104292.

doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104292.

Epub 2021 Jul 23.

[PMID: 34303876](#)

- Hirschfield GM, Chazouillères O, Cortez-Pinto H, Macedo G, de Lédinghen V, Adekunle F, Carbone M.

## **A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: a guideline-based approach to clinical care of patients.**

*Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*

2021 Aug;15(8):929-939.

doi: 10.1080/17474124.2021.1945919.

Epub 2021 Jul 7.

[PMID: 34233565](#)

- 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 Aug 1;73(2):e48.

doi: 10.1097/MPG.0000000000003165.

[PMID: 34016885](#)

- Chazouillères O, Potier P, Bouzbib C, Hanslik B, Heurgue A, Nguyen-Khac E, Gournay J, Tanne F, Bureau C, Bourlière M, Ganne-Carrié N, de Lédinghen V.

## **Non-invasive diagnosis and follow-up of primary sclerosing cholangitis.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2021 Jul 28:101775.

doi: 10.1016/j.clinre.2021.101775.

Online ahead of print.

[PMID: 34332142](#)

- Corpechot C, Heurgue A, Decraecker M, Tanne F, Potier P, Hanslik B, de Lédinghen V, Ganne-Carrié N, Bureau C, Bourlière M.

## **Non-invasive diagnosis and follow-up of primary biliary cholangitis.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2021 Jul 28:101770.

doi: 10.1016/j.clinre.2021.101770.

Online ahead of print.

[PMID: 34332135](#)

- Lemoine S, Heurgue A, Bouzbib C, Hanslik B, Gournay J, Nguyen-Khac E, Bureau C, de Lédinghen V, Ganne-Carrié N, Bourlière M.

## **Non-invasive diagnosis and follow-up of autoimmune hepatitis.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2021 Jul 28:101772.

doi: 10.1016/j.clinre.2021.101772.

Online ahead of print.

[PMID: 34332126](#)

- 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](#)

---

## **Maladies Vasculaires du Foie**

- Baiges A, Cerda E, Amicone C, Téllez L, Alvarado-Tapias E, Puente A, Fortea JI, Llop E, Rocha F, Orts L, Ros-Fargas O, Vizcarra P, Zekrini K, Lounes OA, Touati G, Jimenez N, Serrano MJ, Falgà A, Magaz M, Olivas P, Betancourt F, Perez-Campuzano V, Turon F,

Payance A, Gorla O, Rautou PE, Hernández-Gea V, Villanueva C, Albillos A, Plessier A, García-Pagán JC.

### **Impact of SARS-CoV-2 Pandemic on Vascular Liver Diseases.**

*Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Dec 27;S1542-3565(21)01356-2.

doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.032.

Online ahead of print.

[PMID: 34968728](#)

- Panvini N, Dioguardi Burgio M, Sartoris R, Maino C, Van Wettere M, Plessier A, Payance A, Rautou PE, Ladouceur M, Vilgrain V, Ronot M.

### **MR imaging features and long-term evolution of benign focal liver lesions in Budd-Chiari syndrome and Fontan-associated liver disease.**

*Diagn Interv Imaging.*

2021 Oct 12;S2211-5684(21)00198-4.

doi: 10.1016/j.diii.2021.09.001.

Online ahead of print.

[PMID: 34654671](#)

- De Broucker C, Plessier A, Ollivier-Hourmand I, Dharancy S, Bureau C, Cervoni JP, Sogni P, Gorla O, Corcos O, Sartoris R, Ronot M, Vilgrain V, de Raucourt E, Zekrini K, Davy H, Durand F, Payancé A, Fidouh-Houhou N, Yazdanpanah Y, Valla D, Rautou PE.

### **Multicenter study on recent portal venous system thrombosis associated with cytomegalovirus disease.**

*J Hepatol.* 2021 Sep 23;S0168-8278(21)02041-9.

doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.011.

Online ahead of print.

[PMID: 34563580](#)

- Allaire M, Garcia-Pagán JC, Walter A, Bureau C, Thabut D.

### **Letter to the Editor: Salvage TIPS in Patients With Cirrhosis With Variceal Bleeding: MELD, Lactates, and "à la Carte" Decision.**

*Hepatology.* 2021 Dec;74(6):3558-3559.

doi: 10.1002/hep.32091.

Epub 2021 Sep 16.

[PMID: 34351661](#)

- Debureau PE, Bourrier P, Rautou PE, Zagdanski AM, De Boutiny M, Pagliuca S, Sutra Del Galy A, Robin M, Peffault de Latour R, Plessier A, Sicre de Fontbrune F, Xhaard A, de Lima Prata PH, Valla D, Socié G, Michonneau D.

### **Elastography improves accuracy of early hepato-biliary complications diagnosis after allogeneic stem cell transplantation.**

*Haematologica.* 2021 Sep 1;106(9):2374-2383.

doi: 10.3324/haematol.2019.245407.

[PMID: 32732366](#)

- Champion B, Larrey E, Wagner M, Rudler M, Thabut D, Allaire M.

### **Portal hypertension, advanced hepatocellular carcinoma and therapy by atezolizumab-bevacizumab: a "menage à trois" !**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2021 Aug 9;101785.

doi: 10.1016/j.clinre.2021.101785.

Online ahead of print.

[PMID: 34384926](#)

- Rautou PE, Elkrief L, Decraecker M, Ollivier-Hourmand I, Plessier A, Ronot M, Vilgrain V, Bourlière M, Ganne-Carrié N, de Lédinghen V, Bureau C.

### **Non-invasive diagnosis and follow-up of vascular liver diseases.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2021 Jul 28;101764.

doi: 10.1016/j.clinre.2021.101764.

Online ahead of print.

[PMID: 34332130](#)

- Thabut D, Weil D, Bouzbib C, Rudler M, Cassinotto C, Castéra L, Serste T, Oberti F, Ganne-Carrié N, de Lédinghen V, Bourlière M, Bureau C.

## **Non-invasive diagnosis and follow-up of portal hypertension.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2021 Jul 28;101767.

doi: 10.1016/j.clinre.2021.101767.

Online ahead of print.

[PMID: 34332128](#)

- Stempak-Droissart T, Rousset-Jablonski C, Spritzer PM, Lalhoun N, Larger E, Pichard C, Plessier A, Gompel A.

## **Impact of vascular liver disease on the menstrual cycle and metabolic status in premenopausal women.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2021 Jul 21;101756.

doi: 10.1016/j.clinre.2021.101756. Online ahead of print.

[PMID: 34303004](#)

- Allaire M, Rudler M, Thabut D.

## **Portal hypertension and hepatocellular carcinoma: Des liaisons dangereuses...**

*Liver Int.* 2021

Aug;41(8):1734-1743.

doi: 10.1111/liv.14977.

Epub 2021 Jun 28.

[PMID: 34051060](#)

- 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.*

2021 Jul;74(1):364-378.

doi: 10.1002/hep.31688.

Epub 2021 Jun 11.

[PMID: 33345307](#)

## **Transplantation hépatique et maladies rares du foie**

- Lloyd C, Arshad A, Jara P, Burdelski M, Gridelli B, Manzanares J, Colledan M, Jacquemin E, Reding R, Baumann U, Kelly D.

## **Long-term Follow-up of a Randomized Trial of Tacrolimus or Cyclosporine A Microemulsion in Children Post Liver Transplantation.**

*Transplant Direct.*

2021 Sep 20;7(10):e765. doi:

10.1097/TXD.0000000000001221.

eCollection 2021 Oct.

[PMID: 34557582](#)

- Laue T, Demir Z, Debray D, Cananzi M, Gaio P, Casotti V, D'Antiga L, Urbonas V, Baumann U.

## **Under-Vaccination in Pediatric Liver Transplant Candidates with Acute and Chronic Liver Disease-A Retrospective Observational Study of the European Reference Network TransplantChild.**

*Children (Basel).*

2021 Aug 3;8(8):675.

doi: 10.3390/children8080675.

[PMID: 34438566](#)

- Dumortier J, Besch C, Moga L, Coilly A, Conti F, Corpechot C, Bello AD, Faitot F, Francoz C, Hilleret MN, Housset-Debry P, Jezequel C, Lavyssié L, Neau-Cransac M, Erard-Poinsot D, de Lédinghen V, Bourlière M, Bureau C, Ganne-Carrié N.

## **Non-invasive diagnosis and follow-up in liver transplantation.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2021 Jul 28;101774.

doi: 10.1016/j.clinre.2021.101774.

Online ahead of print.

[PMID: 34332131](#)

## Recherche Fondamentale, translationnelle et préclinique

- Mareux E, Lapalus M, Ben-Saad A, Callebaut I, Falguières T, Gonzales E, Jacquemin E.

### **In vitro functional rescue by ivacaftor of an ABCB11 variant involved in PFIC2 and intrahepatic cholestasis of pregnancy.**

*Orphanet J Rare Dis.* 2021 Nov 18;16(1):484.

doi: 10.1186/s13023-021-02125-4.

[PMID: 34794484](#)

- Luce E, Messina A, Caillaud A, Si-Tayeb K, Cariou B, Bur E, Dubart-Kupperschmitt A, Duclos-Vallée JC.

### **Hepatic organoids:**

#### **What are the challenges?**

*Med Sci (Paris).* 2021 Oct;37(10):902-909.

doi: 10.1051/medsci/2021119.

*Epub* 2021 Oct 14.

[PMID: 34647879](#)

- Paillet J, Plantureux C, Lévesque S, Le Naour J, Stoll G, Sauvat A, Caudana P, Tosello Boari J, Bloy N, Lachkar S, Martins I, Opolon P, Checcoli A, Delaune A, Robil N, de la Grange P, Hamroune J, Letourneur F, Autret G, Leung PSC, Gershwin ME, Zhu JS, Kurth MJ, Lekbaby B, Augustin J, Kim Y, Gujar S, Coulouarn C, Fouassier L, Zitvogel L, Piaggio E, Housset C, Soussan P, Maiuri MC, Kroemer G, Pol JG.

### **Autoimmunity affecting the biliary tract fuels the immunosurveillance of cholangiocarcinoma.**

*J Exp Med.* 2021 Oct 4;218(10):e20200853.

doi: 10.1084/jem.20200853.

*Epub* 2021 Sep 8.

[PMID: 34495298](#)

- 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 Aug;74(2):1101-1116.  
doi: 10.1002/hep.31705. *Epub* 2021 Aug 22.  
[PMID: 33420753](#)

- Bouzbib C, El Mourabit H, Wendum D, Lasnier E, Mouri S, Housset C, Thabut D, Weiss N, Rudler M.

### **ATP-binding cassette transporters expression in rats with cirrhosis and hepatic encephalopathy.**

*Clin Res Hepatol Gastroenterol.*

2021 Aug 9:101784.

doi: 10.1016/j.clinre.2021.101784.

*Online ahead of print.*

[PMID: 34384925](#)

- Boul M, Benzoubir N, Messina A, Ghasemi R, Mosbah IB, Duclos-Vallée JC, Dubart-Kupperschmitt A, Le Piouffle B.

### **A versatile microfluidic tool for the 3D culture of HepaRG cells seeded at various stages of differentiation.**

*Sci Rep.* 2021 Jul 7;11(1):14075.

doi: 10.1038/s41598-021-92011-7.

[PMID: 34234159](#)

- Ben Saad A, Vauthier V, Lapalus M, Mareux E, Bennana E, Durand-Schneider AM, Bruneau A, Delaunay JL, Gonzales E, Housset C, Ait-Slimane T, Guillonneau F, Jacquemin E, Falguières T.

### **RAB10 Interacts with ABCB4 and Regulates Its Intracellular Traffic.**

*Int J Mol Sci.* 2021 Jun 30;22(13):7087.

doi: 10.3390/ijms22137087.

[PMID: 34209301](#)

- Kostallari E, Valainathan S, Biquard L, Shah VH, Rautou PE.

### **Role of extracellular vesicles in liver diseases and their therapeutic potential.**

*Adv Drug Deliv Rev.*

2021 Jun 1:50169-409X(21)00190-3.

*Online ahead of print.*

[PMID: 34087329](#)

N'hésitez pas à nous transmettre vos actualités recherche !

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

# Les intervenants de la Journée Recherche FILFOIE 2021

Dans cette section vous trouverez des courtes biographies des intervenants et modérateurs qui ont participé à la Journée Recherche.

## Tounsia AÏT SLIMANE

Tounsia Aït-Slimane est Maître de Conférences Universitaire au sein de l'équipe "Maladies fibro-inflammatoires d'origine métabolique et biliaire du foie" dirigée par le Pr. Chantal Housset à l'UMR\_S 938 du Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA). De formation initiale Ingénieure Agronome spécialisée en nutrition humaine, Tounsia soutient en 2000 une thèse de doctorat en physiologie et physiopathologie à l'Université Pierre et Marie Curie (actuellement Sorbonne Université), suivie d'un post-doctorat à l'Université de Groningen aux Pays-Bas. En 2006, elle intègre l'équipe du Dr Michèle Maurice à l'Université Pierre et Marie Curie en tant qu'enseignant-chercheur. Le groupe rejoint l'équipe du Pr Housset au CRSA en 2009, au sein de laquelle Tounsia anime un groupe de Recherche "Pathobiologie d'ABCB4", qui développe des travaux sur les relations structure/fonction/dysfonction du transporteur de phospholipides biliaires ABCB4. Le groupe développe des stratégies thérapeutiques innovantes pour corriger les défauts engendrés par les mutations d'ABCB4 qui sont à l'origine de maladies rares du foie et des voies biliaires. Le groupe a mis en place de nombreuses collaborations notamment avec l'équipe du Dr Isabelle Callebaut "Institut de minéralogie, de physique des matériaux et de cosmochimie" sur les aspects structuraux et l'équipe "Physiopathogénèse et traitement des maladies du foie", dirigée par le Pr Emmanuel Jacquemin associé au Service d'Hépatologie pédiatrique de l'hôpital Bicêtre sur les aspects cliniques.



Le Dr Tounsia Aït-Slimane

## Bernard BÉNICHOU

Fort de près de 25 ans d'expérience en biotechnologie et en pharmacie, le Dr Bernard Bénichou occupe la fonction de Directeur médical au sein de la start-up VIVET Therapeutics qui développe des traitements de thérapie génique pour les maladies héréditaires du foie. Docteur en Microbiologie à l'Université Paris 7 en 1993, Bernard Bénichou travaille dans le domaine des maladies rares d'origine héréditaire depuis 1989. Avant de rejoindre l'industrie, il a eu une expérience de près de 10 ans dans le milieu académique, où il a participé à des projets focalisés sur la construction de cartographies génétiques et à l'identification et à l'étude de différentes maladies d'origine héréditaire. Avant de rejoindre VIVET Therapeutics, il a occupé des postes en recherche clinique chez Servier, Genzyme, puis Sanofi-Genzyme pendant plus de 20 ans, entre autres en tant que Directeur Médical Senior Maladies Rares.



Le Dr Bernard Bénichou

## Olivier CHAZOULLÈRES

Le Pr Olivier Chazouillères est clinicien et professeur d'hépatologie à l'Hôpital Saint-Antoine de Paris depuis 2009. Issu d'un parcours de formation dans le service du Pr Poupon à l'Hôpital Saint-Antoine et d'une expérience de recherche dans l'équipe de transplantation hépatique à San Francisco UCSF, il s'intéresse particulièrement aux maladies cholestatiques, aux maladies auto-immunes du foie et à la transplantation hépatique. De 1997 à 2005, il a été membre des groupes de recherche clinique et épidémiologique Inserm U 21 (Hôpital Villejuif) et Inserm U 370 (Hôpital Necker, Paris), où il a développé un Observatoire de la Cholangite Sclérosante Primitive et étudié l'évolution à long terme des patients atteints de Cholangite Biliaire Primitive. Depuis 2005, le Pr Chazouillères est membre du groupe de recherche Inserm UMR\_S 938 "Maladies fibro-inflammatoires d'origine métabolique et biliaire du foie" au CRSA, poursuivant ses études sur la cholestase, la fibrose biliaire et les maladies cholestatiques chroniques. Il est chef du service d'hépatologie de l'hôpital Saint-Antoine depuis 2009. En 2014, il a été nommé Animateur de la filière FILFOIE par le Ministère de la Santé. Il est membre de l'ERN RARE-LIVER depuis 2019, codirigeant le groupe de travail dédié à la Cholangite Sclérosante Primitive. Il est coauteur de plus de 200 publications et fait partie de nombreux conseils scientifiques tels que, pour en citer certains, les sociétés françaises, européennes et américaines pour l'étude des maladies du foie (AEEF, EASL et AASLD) et le groupe d'étude international PSC. Il est reviewer pour diverses revues scientifiques françaises, européennes et américaines sur l'hépatologie et expert reconnu sur les maladies cholestatiques et auto-immunes.



Le Pr Olivier Chazouillères

## Laure DOREY

Membre du Conseil d'administration depuis plusieurs années, puis Présidente de l'Association Maladies Foie Enfants (AMFE), Laure Dorey vient d'être nommée Déléguée Générale de l'AMFE (novembre 2021). Elle s'investit ainsi à temps plein dans la vie et la gestion de l'association. Son engagement social est ancien. Avant de devenir DG de l'AMFE, elle était kinésithérapeute spécialisée en pelvipérinéologie et prenait en charge des femmes victimes de violences. L'AMFE est une association de patients qui représente les enfants et les jeunes atteints de maladies rares du foie, ainsi que les familles qui ont perdu un enfant d'une maladie du foie. Les missions principales de l'AMFE sont le soutien moral, matériel et financier aux malades, aux accompagnants et au personnel soignant ; la sensibilisation du grand public et des soignants au dépistage et la prise en charge de ces maladies rares ; le financement de la recherche scientifique. L'AMFE défend également les intérêts et les droits des enfants malades et des enfants hospitalisés, et milite en faveur du don d'organes.



Laure Dorey

## Thomas FALGUIÈRES

Le Dr Thomas Falguières est Chargé de Recherche (Inserm) dans le groupe "Cholestases génétiques" animé par le Pr. Emmanuel Jacquemin et appartenant à l'équipe "Homéostasie biliaire et réparation du foie", au sein de l'UMR\_S 1193 (Inserm/Université Paris-Saclay - "Physiopathogénèse et traitement des maladies du foie"), qu'il a rejoint en 2019. Il a poursuivi une formation universitaire en biologie cellulaire et physiologie (Université Paris-Sud, actuellement Paris-Saclay) suivie d'une



Le Dr Thomas Falguières

thèse à l'Institut Curie (Paris), soutenue en 2004 et portant sur l'étude du trafic intracellulaire de toxines bactériennes, et d'un post-doctorat à l'Université de Genève (Suisse) sur la dynamique membranaire des endosomes, des organelles intracellulaires permettant la communication au sein de la cellule. En 2011, il a rejoint l'équipe du Pr Chantal Housset au Centre de Recherche St-Antoine (Paris) en tant que post-doctorant puis en qualité de Chargé de Recherche à partir de 2014. Toujours en s'intéressant à la biologie cellulaire, mais avec des aspects aussi bien fondamentaux que translationnels, il a développé, en collaboration avec le Dr Tounsia Aït-Slimane, des études sur la pathobiologie d'ABCB4, le transporteur biliaire de phospholipides, présentant des défauts moléculaires chez des patients atteints de pathologies hépatiques rares et sévères. Ces études ont permis le développement d'une stratégie de pharmacothérapie ciblée visant à la correction de ces défauts par l'utilisation de candidats médicaments dans des modèles cellulaires. Après avoir rejoint l'UMR\_S 1193 à l'Université Paris-Saclay en 2019, il continue ses recherches sur la pharmacothérapie ciblée pour les maladies cholestatiques rares.

## Antoine FERRY

Pharmacologue clinicien de formation, Antoine Ferry a une longue expérience dans le domaine de l'industrie de la santé liée aux maladies rares. Il est actuellement Président et Directeur Général des laboratoires CT.RS, société pharmaceutique particulièrement impliquée dans le domaine des maladies rares et spécialisée dans le développement de médicaments orphelins, ainsi que fondateur et président de la société de conseil HESPERUS, également dédiée aux médicaments orphelins. Antoine Ferry est en outre le Vice-président du Comité Maladies Rares du LEEM, un organisme existant depuis presque vingt ans et qui regroupe les entreprises du médicament engagées dans la lutte contre ces maladies aux côtés des associations de patients et des pouvoirs publics.



Antoine Ferry

## Christine FÉTRO

Docteur en pharmacie (thèse de pharmacie clinique au Canada) et titulaire d'un master en Affaires réglementaires, Christine Fétro a travaillé comme Pharmacien Hospitalier (hôpital Cochin et Necker-Enfants Malades) puis dans l'industrie pharmaceutique pendant près de 20 ans, où elle a occupé différentes fonctions (Chargée de Communication Scientifique, Responsable Relations Presse et Directeur Affaires Médicales à l'international). Forte de ces expériences et de ses compétences, elle rejoint la Fondation Maladies Rares en 2015, où elle s'occupe de valorisation de la recherche académique dans le champ des maladies rares, en coordonnant le Club POC (Proof Of Concept), un programme d'accompagnement des chercheurs et de mise en relation avec l'industrie pharmaceutique. Elle gère également un appel à projets européen au sein de l'European Joint Programme on Rare Diseases axé sur les partenariats public-privé.



Christine Fétro

## Emmanuel GONZALES

Emmanuel Gonzales est hépatologue pédiatre au sein du service d'Hépatologie et transplantation hépatique pédiatriques de l'Hôpital Bicêtre et professeur de Pédiatrie à l'Université Paris-Saclay. Il a effectué ses études de Médecine à la faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, puis un internat de Pédiatrie à Paris. Il obtient son titre de Docteur en Médecine en 2006 suite à un travail sur le traitement par l'acide cholique des enfants atteints de déficits héréditaires de synthèse des acides biliaires primaires, sous la direction du Pr Emmanuel Jacquemin.

Après un Master 2, il a poursuivi ses travaux de recherche dans l'Unité Inserm U1174 puis au Liver Center de l'Université de Yale (Connecticut, USA) dans le cadre d'une thèse de Sciences, sous la direction du Dr Laurent Combettes, dont le sujet est l'étude de l'expression des récepteurs P2X dans le foie et l'implication de la signalisation purinergique dans la régénération et la fibrose hépatique. Il rejoint en 2009 le service d'Hépatologie et transplantation hépatique pédiatriques de l'Hôpital Bicêtre au sein duquel il sera CCA pendant 4 ans. Il obtient le titre de Docteur en Sciences en 2010 puis l'HDR en 2013 avec des travaux sur la signalisation purinergique dans le foie et la physiopathologie et le traitement des cholestases génétiques. Il est nommé MCU-PH en 2013 puis PU-PH en 2015. Depuis 2017, il coordonne le réseau de l'Atrésie de Voies Biliaires et Cholestases Génétiques de la filière. Il est membre de l'ERN RARE-LIVER ainsi que de nombreuses sociétés savantes nationales et internationales (GFHGNP, SFP, ESPGHAN, EASL, AASLD). Il est coauteur de plus de 80 publications et relecteur pour de nombreuses revues nationales et internationales.



Le Pr Emmanuel Gonzales

## Chantal HOUSSET

Le Pr Chantal Housset est Hépatologue, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier en Biologie Cellulaire de la Faculté de Médecine Sorbonne Université. Elle est titulaire d'un Doctorat de Médecine avec spécialisation en Maladies Digestives et d'un Doctorat d'Université. Après une mobilité à l'Université de Californie San Francisco en 1992, elle est recrutée en qualité de Chercheur de première classe en 1994 à l'Inserm. Membre du Centre de Référence MIVB-H à l'hôpital Saint-Antoine, elle dirige depuis 1997 une équipe de recherche Inserm-Sorbonne Université actuellement intitulée "Maladies fibro-inflammatoires d'origine métabolique et biliaire du foie" au sein du Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA). Son équipe a été ainsi labellisée "Équipe FRM" en 2020 pour le projet "Innovations en biologie, à visée thérapeutique, dans les cholangiopathies fibrosantes". Le Pr Housset a dirigé l'Unité mixte de Recherche en Santé Inserm UMR\_S 680, l'Institut Fédératif de Recherche IFR65 et l'Unité Mixte de Service UMS d'Imagerie et Cytométrie LUMIC. Membre du Conseil National des Universités (CNU) de Biologie Cellulaire, elle enseigne la biologie cellulaire et moléculaire ainsi que la physiopathologie hépatobiliaire en Faculté de Médecine et des Sciences à Sorbonne Université. Ses contributions majeures en recherche portent sur les mécanismes cellulaires de la fibrose hépatique et le rôle de la vésicule biliaire en physiopathologie biliaire. Elle est l'auteur de 179 publications et Éditrice de la section "Biliary tract" de la revue *Current Opinion in Gastroenterology*.



Le Pr Chantal Housset

## Daniel LEBURGUE

Après une carrière en tant qu'ingénieur dans les fonctions liées aux systèmes d'information, Daniel Leburgue s'est investi à titre bénévole dans la vie de l'Association de patients pour la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires ALBI. Daniel Leburgue est Secrétaire général d'ALBI depuis 2003, année de création de l'Association, qu'il a contribué à fonder avec son épouse Angela Leburgue, le soutien du Pr Raoul Poupon et son épouse Renée Eugénie Poupon, Chantal Perrin et François de Laage. L'Association ALBI s'adresse aux malades et à leurs proches, concernés par les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires rares, telles que la cholangite sclérosante primitive (CSP), la cholangite biliaire primitive (CBP), l'hépatite auto-immune (HAI) et le syndrome LPAC, Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis. Sa vocation est d'apporter du soutien aux patients afin de faire face à leur maladie et de mieux la connaître. L'association mène de nombreuses actions dont le lancement d'enquêtes qualitatives et quantitatives et un fort soutien de la recherche fondamentale, préclinique et clinique.



Daniel Leburgue

## Pierre-Emmanuel RAUTOU

Pierre-Emmanuel Rautou (M.D., Ph.D.) est un clinicien spécialisé en Hépatologie avec un doctorat en biologie vasculaire (2011). Il est Professeur d'Hépatologie à l'Université de Paris et à l'Hôpital Beaujon (Clichy, France) depuis 2016. Il dirige le Laboratoire d'Hémodynamique Splanchnique de l'Hôpital Beaujon (Clichy, France) depuis 2012. Il dirige également une équipe de l'Inserm qui s'intéresse à l'étude du rôle des vaisseaux dans les maladies du foie, à l'Unité Inserm 1149 (CRI - Centre de recherche sur l'inflammation de Paris).

Ses recherches portent sur le rôle des vaisseaux dans les maladies du foie. Plus précisément, il s'intéresse aux maladies hépatiques vasculaires primaires (syndrome de Budd-Chiari, thrombose veineuse portale et hypertension portale intra-hépatique non-cirrhotique), ainsi qu'à l'implication vasculaire dans le développement et les complications des maladies hépatiques courantes (vésicules extra-cellulaires, coagulation, cellules endothéliales).



Le Pr Pierre-Emmanuel Rautou

## Mathias RUIZ

Le Dr Mathias Ruiz est un clinicien hépatologue pédiatre au sein du service d'Hépatogastroentérologie et nutrition pédiatrique de l'Hôpital Femme Mère Enfant aux HCL de Lyon. Il a complété sa formation médicale aux CHU de Nice et Lyon en 2017, avec une thèse sur la maladie du foie liée au déficit en alpha-1-antitrypsine dans une cohorte d'enfants français, la Cohorte DEFI-ALPHA, sous la direction du Pr Alain Lachaux. Il est un expert renommé du déficit en alpha-1-antitrypsine, en particulier en ce qui concerne la maladie hépatique pédiatrique, qu'il étudie depuis le début de sa carrière. Il coordonne et participe à l'activité de différents groupes de travail sur le déficit en alpha-1-antitrypsine en France comme à l'international (ESPGHAN et ERN RARE-LIVER). Il est en outre le responsable du Centre de Référence Constitutif pour l'Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques de l'Hôpital Femme Mère Enfant de Lyon.



Le Dr Mathias Ruiz

## Ché SERGUERA

Le Dr Ché Serguera, Responsable scientifique de la Start-up Asfalia Biologics, a une formation en Médecine, en Biologie médicale et en Génétique humaine et médicale. Après des études de médecine à l'Hôpital Calixto Garcia de La Havane et une spécialisation en biologie médicale à l'institut de Biotechnologie de La Havane entre 1985 et 1993, il poursuit ses études en France, où il obtient un DEA en Génétique somatique et moléculaire de l'Université Paris VII en 1995 et un DU, SIDA et autres maladies rétrovirales sexuellement transmissibles, de l'Université Paris Descartes en 1997 tout en travaillant au laboratoire RTG, URA CNRS 1157 de l'Institut Pasteur dirigé par Jean-Michel Heard. Il effectue ensuite un Doctorat de Recherche sur les stratégies de transfert de gènes dans le système nerveux central dans le Laboratoire de Génétique moléculaire de la Neurotransmission et des processus neurodégénératifs (LGN, UMR CNRS 9923) à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, sous la direction du Dr Jacques Mallet (02/2002). De 2002 à fin 2006 il effectue un stage postdoctoral sur la modulation de l'olfaction par la dopamine au cours de la gestation chez la souris, au sein de l'équipe du Dr Liliana Minichiello dans l'Unité de Biologie murine de l'EMBL de Monterotondo (Italie), au terme duquel il rejoint en 2007 l'UMR CNRS 9923 à l'Hôpital Pitié-Salpêtrière, où il développe des stratégies de thérapie génique avec vecteurs lentiviraux non intégratifs. En 2009, il est recruté à l'Inserm en tant qu'ingénieur de recherche pour développer des modèles de maladies neuro-inflammatoires chez le primate non humain dans l'institut MIRCen nouvellement créé au CEA de Fontenay-aux-Roses. En 2019, il contribue à fonder la start-up Asfalia Biologics, issue de l'incubateur iPEPS de l'Institut du Cerveau de Paris, qui vise à développer des stratégies de thérapie cellulaire et génique pour optimiser la médecine régénérative et l'immunologie.



Le Dr Ché Serguera

# Enquête de satisfaction

## Bulletin Recherche FILFOIE

[https://www.filfoie.com/  
bulletin-recherche-filfoie-enquete-satisfaction/](https://www.filfoie.com/bulletin-recherche-filfoie-enquete-satisfaction/)



*Faites-nous part de vos suggestions !*

Retrouvez-nous sur

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



Filfoie



@filfoie



Filfoie