

Bulletin Recherche Filière Filfoie



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

N°1 - Avril 2018

ÉDITO

C'est avec plaisir que la filière FILFOIE vous présente son premier bulletin recherche. Celui-ci est le début d'une diffusion semestrielle qui a pour objectif de mettre en avant les actualités scientifiques et médicales des membres de la filière. Dans chaque bulletin vous trouverez la présentation d'une étude et de son investigateur mis en avant selon l'actualité du moment, un récapitulatif des projets en cours au sein de la filière, un listing des appels à projets susceptibles de vous intéresser et enfin les dernières publications d'intérêts sur les maladies rares du foie. Ce premier bulletin mettra plus en avant la recherche clinique, le prochain se concentrera d'avantage sur la recherche fondamentale et translationnelle.

Zoom sur

Étude Pro-SURFASA

interview du Dr E. De Martin

L'étude Pro-Surfasa, portant sur la validation d'un score pronostique de la réponse au traitement par les stéroïdes dans l'hépatite auto-immune aiguë sévère, a obtenu un financement dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique National (PHRC-N) 2018. À cette occasion, nous avons interviewé l'investigateur coordinateur de l'étude, le Dr Eleonora De Martin de l'Hôpital Paul Brousse.

Eleonora De Martin est hépatologue à l'hôpital Paul Brousse (Villejuif), centre de référence constitutif du réseau des maladies inflammatoires des voies biliaires et Hépatites Auto-Immunes (MIVB-H). Elle travaille également dans l'unité mixte de recherche U1193 Inserm Université Paris-Sud.

Pouvez-vous nous décrire votre parcours et nous dire comment vous êtes-vous intéressé aux hépatites auto-immunes ?

Mon intérêt pour les maladies auto-immunes du foie et la transplantation hépatique a commencé pendant mon internat en hépatologie à l'université de Padova en Italie, mon pays d'origine. En France, j'ai réalisé un Master 2 de recherche en Immunologie (Université Paris XI) sous la supervision du Pr J.-C. Duclos-Vallée, hépatologue au Centre Hépato-Biliaire (CHB), et du Dr E. Ballot, immunologiste à l'Hôpital Saint-Antoine. J'ai fait un stage dans le Laboratoire de Biologie et Pharmacologie Appliquée, ENS-Cachan, CNRS sous la direction du Pr M. Buckle et Dr H. Leh pendant lequel j'ai étudié la cinétique de l'interaction antigène-anticorps chez les patients avec hépatite auto-immune (HAI) comparés aux patients avec lupus et aux sujets sains. J'ai poursuivi mes études sur le sujet pendant mon doctorat en science à l'université



de Padova en collaboration avec le CHB. En particulier, je me suis intéressée aux hépatites auto-immunes de novo post-transplantation (nouvellement déclarée) chez les patients avec une récurrence de l'hépatite C. J'ai ensuite décidé de rejoindre définitivement l'équipe du CHB et j'ai voulu continuer ma recherche concernant les maladies auto-immunes du

foie. Grâce au soutien de la filière Filfoie, qui nous a fourni une technicienne de recherche clinique, j'ai pu réaliser une étude multicentrique (23 centres) rétrospective française SURFASA concernant les HAI aiguës sévères avec l'objectif d'identifier les facteurs prédictifs de survie et de réponse aux corticoïdes.

Quelles sont les spécificités de l'hépatite auto-immune aiguë sévère ?

Une présentation aiguë est présente chez 20-25 % des patients. L'HAI aiguë peut corres-

Études cliniques

pondre à une exacerbation d'une hépatite chronique méconnue ou révéler une HAI. Lors du tableau initial, un sous-groupe de patients présente une hépatite sévère caractérisée par une altération de la coagulation (baisse du taux de prothrombine et Facteur V et augmentation de l'INR). Dans certains cas, ce tableau peut évoluer vers celui d'une hépatite fulminante avec la nécessité d'une transplantation en urgence.

Le diagnostic d'HAI est évoqué devant la positivité d'anticorps anti-tissus (anticorps anti-nucléaires et anti-muscle lisse, ou anti-liver-kidney ou anti-soluble-liver-antigen/liver pancreas) les valeurs élevées d'immunoglobuline G (IgG) et l'existence de caractéristiques histologiques évocatrices. Cependant le diagnostic reste difficile car les anticorps anti-tissus peuvent ne pas être détectés chez 25 % - 40 % des patients et la concentration sérique des IgG peut être normale chez 20 % - 30 % des patients. De plus l'aspect histologique dans le cadre l'HAI aiguë sévère peut-être différent de celui d'une HAI classique car une nécrose importante peut masquer les caractéristiques typiques. L'infiltrat inflammatoire et la nécrose sont souvent présents dans la région centro-lobulaire comme rapportés par plusieurs études.

Pouvez-vous nous décrire l'objectif de l'étude Pro-Surfasa qui a reçu le financement PHRC ?

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer de façon prospective un score, construit grâce à l'étude rétrospective SURFASA, pour prédire la réponse aux corticoïdes des patients ayant une hépatite auto-immune aiguë sévère. Ce score permet d'identifier les patients répondeurs au traitement par corticoïdes et les patients non-répondeurs pour qui la poursuite du traitement est inutile et délétère. Les

patients non répondeurs doivent être rapidement évalués pour une transplantation hépatique.

Combien de centres participant à cette étude ?

Nous avons prévu d'ouvrir 32 centres français pour un total de 150 patients inclus sur 3 ans. La plupart des centres sont des centres de transplantation hépatique ou des centres de compétence du réseau des MIVB-H de la filière Filfoie.

Quelles sont les autres études qui sont en cours dans votre centre ?

Au CHB nous participons à une étude collaborative européenne concernant la caractérisation et comparaison des hépatites auto-immunes cholestatiques et des hépatites aiguë toxique (DILI= drug induced liver injury) cholestatiques.

Il y a aussi en cours une étude rétrospective sur la récurrence de la cholangite biliaire primitive en post-transplantation hépatique visant à identifier les facteurs prédictifs de non-réponse à l'acide ursodésoxycholique dans cette population.

Quelles sont les perspectives de recherche ?

Une fois que le score de réponse aux corticoïdes pour les patients ayant une HAI aiguë sévère sera validé à l'échelle nationale, nous envisageons une validation européenne pour une utilisation dans la pratique clinique. Parmi nos objectifs il y a la participation aux études multicentriques du groupe international d'HAI (IAIHG).

Maladie(s) Concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal - France	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
Syndrome d'Alagille	ICONIC : 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 - NCT02160782 - laboratoire Shire
Cholangite Biliaire Primitive	COBALT : Étude de phase 3 évaluant les effets de l'acide Obéticholique chez les patients présentant une CBP.	Dr Christophe Corpechot Hôpital Saint-Antoine, Paris	Recrutement en cours NCT02308111 - Laboratoire Intercept
	GLIMMER : Étude dose-effet de GSK2330672 pour le traitement du prurit cholestatique chez les patients ayant une CBP.		Recrutement en cours NCT02966834 - GSK
	EDP-305 : Étude de phase 2 évaluant la tolérance et l'efficacité de EDP-305 chez les patients présentant une CBP		Recrutement prévu courant 2018 - NCT03394924 Enanta Pharmaceuticals
	HOPE : Étude contrôlée randomisée de l'efficacité d'une intervention psycho-éducative et d'une intervention d'hypnose sur la fatigue de femmes ayant une cholangite biliaire primitive		Recrutement prévu courant 2018 - Laboratoire Intercept Association ALBI
Cholangite Sclérosante Primitive	FICUS : Étude prospective de la valeur pronostique de l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan) chez les patients atteints de la CSP	Pr Olivier Chazouillères Hôpital Saint-Antoine, Paris	Recrutement terminé - Fonds CSP
	NUC-5/PSC : Étude de phase III randomisée, contre placebo, en double aveugle comparant l'acide nor-ursodésoxycholique au placebo dans le traitement de la CSP		Recrutement prévu courant 2018 - Falk Pharma
Cholestase intra-hépatique progressive familiale	INDIGO : 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 intra-hépatique progressive familiale	Pr Alain Lachaux Hôpital Femme Mère-Enfant, Lyon	Recrutement terminé - NCT02057718 - laboratoire Shire

Études cliniques

Maladie(s) Concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal - France	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
Déficit en Alpha-1 Antitrypsine	Polygen Defi-Alpha : Étude du polymorphisme génétique chez des enfants atteints de Déficit en Alpha-1 Antitrypsine inclus dans la cohorte DEFI-ALPHA	Pr Alain Lachaux Hôpital Femme Mère-Enfant, Lyon	NCT01862211- Hospices Civils de Lyon
Hépatite Auto-Immune	Pro-SURFASA : Validation d'un score pronostique de la réponse au traitement par les stéroïdes dans l'hépatite auto-immune aiguë sévère	Dr Eleonora De Martin	Début de l'étude prévu dernier trimestre 2018 - PHRC national
Hypertension portale intra-hépatique non cirrhotique	Grossesse et hypertension portale intra-hépatique non cirrhotique : Étude multicentrique sur la prise en charge de la mère et du fœtus	Pr Pierre-Emmanuel Rautou	Étude terminée
	Pronostic après chirurgie abdominale : Étude rétrospective multicentrique chez des patients présentant une hypertension portale intra-hépatique non cirrhotique		Étude terminée
	APIS : Étude des effets de l'administration de l'anticoagulant Apixaban chez des patients avec une hypertension portale intra-hépatique non cirrhotique		Début de l'étude prévu automne 2018 - PHRC national
Thrombose Veine Porte	RIPORT : Étude prospective multicentrique randomisée des effets de l'administration du XARELTO® (Rivaroxaban) au cours de la thrombose portale chronique	Dr Aurélie Plessier Hôpital Beaujon, Paris	Recrutement terminé - NCT02555111 - PHRC
Maladies auto-immunes et inflammatoires (CSP, HAI)	TRANSREG : Induction des lymphocytes T-régulateurs par IL-2 à très faible dose dans les pathologies auto-immunes et inflammatoires	Pr Olivier Chazouillères Hôpital Saint-Antoine, Paris	Recrutement en cours - NCT01988506 - PHRC

Registres et Cohortes

Nom	Maladie(s) Concernée(s)	Investigateur principal	Nombre de patients inclus	Informations
Cohorte Defi-Alpha	Déficit en Alpha 1 Anti-trypsine	Pr Alain Lachaux Hôpital Femme Mère-Enfant, Lyon	169	Cohorte nationale – 27 centres participants
Cohorte Radico-Colpac	Syndrome LPAC	Dr Christophe Corpechot Hôpital Saint-Antoine, Paris	60	Cohorte nationale faisant partie du programme de recherche RaDiCo - 17 centres participants dont 11 centres de référence ou de compétence de la filière
Cohorte HEPATIMGO	Hépatite Auto-immune	Dr Jérôme Gournay Hôtel-Dieu, CHU de Nantes	125	Cohorte mono-centrique mais ouverture prochaine à 7 sites de la région grand-ouest
Observatoire Français de l'Atrésie des Voies Biliaires	Atrésie des voies biliaires	Pr Christophe Chardot Hôpital Necker, Paris	1300	Registre multi-centrique national qui inclut tous les patients atteints d'AVB nés en France depuis 1986
Base de données des maladies inflammatoires des voies biliaires (MIVB)	Cholangite biliaire primitive, Cholangite sclérosante primitive, syndrome LPAC, Overlap syndrome (CBP + hépatite auto-immune, CSP + hépatite auto-immune)	Dr Christophe Corpechot Hôpital Saint-Antoine, Paris	1110	Registre mono-centrique créé par le centre de référence MIVB-H mais ouverture prochaine aux CRMR constitutifs et à des CCMR candidats
Registre français des maladies vasculaires du foie Vascular Liver Disease Group (VALDIG)	Syndrome de Budd-Chiari, thrombose des veines hépatiques, thrombose porte et maladie porto-sinusoidale	Dr Aurélie Plessier Hôpital Beaujon, Paris	850	Registre à couverture nationale (8 centres de la filière) et européenne

Espoirs de la recherche 2018 – Fondation Pour La Recherche Médicale

Ce programme concerne tous les domaines en biologie et en santé. Il contribue à la formation des jeunes chercheurs en proposant différents types d'aides individuelles: Master 2 recherche, poste de thèse pour internes et assistants, fin de thèse de sciences, post-doctorat à l'étranger, aide au retour en France et post-doctorat en France.

Date limite: 5 avril 2018

→ Plus d'informations ici:

https://www.frm.org/upload/pdf/espace-chercheur/frm_per2018.pdf

Fondation de France – Prix médicaux 2018 Prix Jean Valade

Les prix de 40 000 ou 20 000 € seront attribués aux travaux impliquant la découverte ou l'exploitation de données clinico-biologiques nouvelles, une attention particulière sera portée aux recherches consacrées à la mise au point d'investigations originales ainsi qu'à des disciplines jusqu'alors peu honorées (enquêtes épidémiologiques,...).

Date limite: 12 avril 2018

→ Plus d'informations ici:

<https://www.fondationdefrance.org/sites/default/files/atoms/files/valade2018.pdf>

Fondation maladies rares: Appel à projets recherche en sciences humaines et sociales

Cet appel à projets vise à mieux comprendre les conséquences liées à la rareté de la maladie et les impacts spécifiques en termes de handicap et de qualité de vie. Le soutien financier accordé par projet lauréat est de 100 000 € maximum pour une durée de 2 ans.

Date limite: 12 avril 2018

→ Plus d'informations ici:

http://fondation-maladiesrares.alwaysdata.net/SHS_AAP6/2018SHS_MR.pdf

Amorçage de jeunes équipes 2018 – Fondation pour la Recherche Médicale

Cet 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. Le financement alloué par la FRM est au maximum de 300 000 euros pour une durée de deux ans.

Date limite (3 sessions): 19 avril, 6 septembre et 31 octobre

→ Plus d'informations ici:

https://www.frm.org/upload/pdf/espace-chercheur/frm_ao_aje2018.pdf

Practice To Policy dédié à la Cholangite Biliaire Primitive - Intercept

Le thème de cet appel à projet est l'évaluation du risque de progression et la prise en charge des patients atteints de CBP. Cette thématique comprend les projets ayant un lien avec: la communication médecin/patient, les plateformes innovantes pour le recueil de données et identifier les patients à risque et enfin les actions de formation et de prise en charge multidisciplinaire, impliquant professionnels de santé & patients

Date limite: 6 juin 2018

→ Plus d'informations ici: <https://www.interceptpracticetopolicy.com/>

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

Vous trouverez ci-dessous quelques publications récentes sur les maladies rares du foie (liste non exhaustive) :

Prise en charge des maladies rares du foie

Jones DEJ, Sturm E, Lohse AW.

Access to care in rare liver diseases: New challenges and new opportunities.

J Hepatol. 2018 Mar;68(3):577-585. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.004. Epub 2017 Nov 4. Review.

PMID: 29113911

Maladies inflammatoires des voies biliaires et Hépatite auto-immune

• Peiseler M, Liebscher T, Sebode M, Zenouzi R, Hartl J, Ehlken H, Pannicke N, Weiler-Normann C, Lohse AW, Schramm C.

Efficacy and Limitations of Budesonide as a Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis.

Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Feb;16(2):260-267.e1.

PMID: 28126427

• Sebode M, Hartl J, Vergani D, Lohse AW; International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG).

Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda.

Liver Int. 2018 Jan;38(1):15-22. doi: 10.1111/liv.13458. Epub 2017 May 18. Review.

PMID: 2843283

• Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M.

Primary sclerosing cholangitis.

Lancet. 2018 Feb 13. pii: S0140-6736(18)30300-3.

PMID: 29452711

• Zenouzi R, von der Gablentz J, Heldmann M, Göttlich M, Weiler-Normann C, Sebode M, Ehlken H, Hartl J, Fellbrich A, Siemonsen S, Schramm C, Münte TF, Lohse AW.

Patients with primary biliary cholangitis and fatigue present with depressive symptoms and selected cognitive deficits, but with normal attention performance and brain structure.

PLoS One. 2018 Jan 10;13(1):e0190005. doi: 10.1371

PMID:29320524

Maladies pédiatriques

• Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, Fischler B, Gupte G, Hierro L, Indolfi G, Jahnel J, Smets F, Verkade HJ, Hadžić N.

Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement.

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Feb;66(2):345-360. doi: 10.1097/MPG.0000000000001801.

PMID:29356770

• Gominon AL, Frison E, Hiriart JB, Vergniol J, Clouzeau H, Enaud R, Bui S, Fayon M, de Ledinghen V, Lamireau T.

Assessment of Liver Disease Progression in Cystic Fibrosis Using Transient Elastography.

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Mar;66(3):455-460. doi: 10.1097

PMID: 29112089



- Van der Doef HPJ, van Rheeën PF, van Rosmalen M, Rogiers X, Verkade HJ; pediatric liver transplantation centers of Eurotransplant.

Waiting list mortality of young patients with biliary atresia: Competing risk analysis of an Eurotransplant registry-based cohort.

Liver Transpl. 2018 Jan 29. doi: 10.1002/lt.25025.
PMID:29377411

Maladies vasculaires du foie

- Valla DC.

Budd-Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction.

Hepatol Int. 2018 Feb;12(Suppl 1):168-180. doi: 10.1007/s12072-017-9810-5. PMID:28685257

- Besmond C, Valla D, Hubert L, Poirier K, Grosse B, Guettier C, Bernard O, Gonzales E and Jacquemin E.

Mutations in the novel gene FOPV are associated with familial autosomal dominant and non-familial obliterative portal venopathy.

Liver Int. 2018 Feb;38(2):358-364. doi: 10.1111/liv.13547
PMID: 28792652

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

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

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

Recherche translationnelle

- Vion AC, Alt S, Klaus-Bergmann A, Szyborska A, Zheng T, Perovic T, Hammoutene A, Oliveira MB, Bartels-Klein E, Hollfinger I, Rautou PE, et al.

Primary cilia sensitize endothelial cells to BMP and prevent excessive vascular regression.

J Cell Biol. 2018 Mar 2. pii: jcb.201706151. doi: 10.1083/jcb.201706151. PMID: 29500191

N'hésitez pas à nous transmettre vos actualités recherche !

→ nelly.guitard@aphp.fr

