

# Bulletin Recherche Filière Filfoie



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

N°3 - Avril 2019

## ÉDITO

**C'est avec plaisir que la filière FILFOIE vous présente son nouveau bulletin de recherche!** Ce troisième bulletin est consacré à la recherche clinique. Nous vous y présentons l'étude BEZASCLER à travers l'interview de son investigateur, le Pr O. Chazouillères. Comme dans nos deux bulletins précédents, vous trouverez également la liste des appels à projets susceptibles de vous intéresser ainsi que la liste des dernières publications scientifiques d'intérêt sur les maladies rares du foie impliquant des membres de la filière ou de l'ERN Rare Liver. Très bonne lecture à vous!

## Zoom sur

### Étude BEZASCLER

interview du Pr O. Chazouillères,

hépatologue à l'hôpital Saint-Antoine (Paris)

L'étude BEZASCLER, qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité du bézafibrate dans le traitement de la cholangite sclérosante primitive (CSP), a obtenu un financement dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique National (PHRC-N) 2019. À cette occasion, nous avons interviewé l'investigateur coordinateur de l'étude, le Pr Olivier Chazouillères, chef du service d'Hépatologie de l'hôpital Saint-Antoine (AP-HP) et animateur de la filière FILFOIE.

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

Ayant fait l'essentiel de mon parcours dans le service du Pr Poupon et travaillant dans le bâtiment Jacques Caroli de l'hôpital Saint Antoine, il était naturel que je m'intéresse aux maladies cholestatiques chroniques, maladies rares et passionnantes tant sur le plan clinique que pré-clinique. Les mécanismes de la cholestase sont en effet de mieux en mieux connus et cette meilleure compréhension est à l'origine de nouvelles pistes thérapeutiques en adjonction à l'acide ursodésoxycholique dont l'utilisation, sous l'impulsion du Pr Poupon, a constitué une première révolution au cours des années 80 dans le traitement des maladies cholestatiques. Dans le cadre de FILFOIE, mon intérêt va bien sûr au-delà de la cholestase, et c'est avec un réel plaisir que je vois interagir les différents réseaux de FILFOIE (maladies biliaires et inflammatoires, maladies vasculaires, atrésie



des voies biliaires et cholestases génétiques), notamment dans le cadre de la transition enfants-adultes.

**Quelles sont les spécificités de cette maladie?**

La CSP est une maladie caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques. L'évolution de cette affection cholestatique chronique est variable mais peut se faire vers la cirrhose et ses complications. Il existe en outre un risque de survenue de cholangiocarcinome.

Il s'agit d'une maladie rare du sujet jeune (âge habituellement inférieur à 40 ans au moment du diagnostic) touchant plutôt l'homme (2/3 des cas). Contrairement à la cholangite biliaire primitive (CBP), cette maladie peut atteindre l'enfant. L'une de ses caractéristiques est son association fréquente (2/3 des cas en France) à une maladie inflammatoire de l'intestin (rectocolite hémorragique (RCH) principale-

# Études cliniques

ment). La CSP est considérée comme une maladie orpheline environ 3 fois moins fréquente que la CBP.

La CSP reste une maladie mal connue et l'efficacité du traitement médical est limitée. Cependant, des progrès importants dans le diagnostic de la CSP et dans la compréhension des mécanismes de la cholestase ont été réalisés au cours de la dernière décennie. Il est raisonnable de penser que l'amélioration de la prise en charge se poursuivra au cours des prochaines années.

## Pouvez-vous nous décrire l'objectif de l'étude BEZASCLER ?

Il s'agit d'un essai multicentrique, randomisé en double aveugle et contrôlé versus placebo évaluant l'efficacité à deux ans du bézafibrate dans le traitement de la CSP avec cholestase persistante sous acide ursodesoxycholique (AUDC).

L'AUDC est le traitement habituellement utilisé dans la CSP mais, malgré une amélioration des tests hépatiques, son efficacité en termes de survie sans transplantation reste non établie. Le bézafibrate, médicament initialement prescrit dans les hyperlipidémies, a démontré son efficacité dans le traitement de la CBP chez les patients ayant une réponse insuffisante à l'AUDC grâce notamment à l'essai thérapeutique BEZURSO. Les résultats de cette étude coordonnée par le Dr Christophe Corpechot, responsable du centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliaires et hépatites auto-immunes (MIVB-H) de l'hôpital Saint-Antoine ont été publiés dans la revue *New England Journal of Medicine* le 7 juin 2018.

Le bézafibrate améliore la cholestase par des effets directs (inhibition de la synthèse des acides biliaires par le foie) et indirects (effet anti-inflammatoire). Un effet anti-fibrosant a

également été observé dans l'étude BEZURSO. Des données préliminaires rétrospectives suggèrent que le bézafibrate améliore significativement les tests hépatiques dans la CSP.

Le but de l'étude BEZASCLER est donc d'établir, de façon stricte et prospective, l'efficacité du bézafibrate en termes de cholestase et de fibrose chez les patients ayant une CSP.

## Combien de centres participent à cette étude ?

Il s'agit d'une étude nationale, nous avons prévu d'ouvrir 34 centres pour un total de 145 patients inclus en 2 ans. La plupart des centres sont des centres du réseau MIVB-H de la filière Filfoie.

## Quelles sont les perspectives de recherche sur la CSP ?

Le champ reste immense car la CSP est considérée comme la "black box" de l'hépatologie. La pathogénie de la CSP reste en effet très mal connue et notamment la compréhension des relations entre la maladie inflammatoire de l'intestin et la maladie biliaire ("gut-liver axis") bien que l'étude du microbiote intestinal fournisse des éléments intéressants. Sur le plan thérapeutique, les principales pistes (non exclusives) sont l'immunomodulation, la modulation du microbiote, la modulation de la composition de la bile et l'utilisation de molécules anti-fibrosantes. L'intérêt récent des groupes pharmaceutiques pour la CSP, le développement de nouvelles molécules (agonistes FXR, analogues FGF 19, inhibiteurs ASBT, agonistes PPAR, anti-NOX...) et le développement de nouvelles modalités de traitement (transplantation fécale) font espérer l'avènement de traitements efficaces de la CSP. Le projet BEZASCLER s'inscrit dans cette perspective.

Maladie(s) Concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal - France	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
Syndrome d'Alagille	<b>ICONIC</b> : Étude long terme, ouverte, avec une phase en double aveugle contrôlée versus placebo, randomisée, d'interruption du traitement par LUM001-304, un inhibiteur du transporteur apical des acides biliaires dépendant du sodium	Pr Emmanuel Jacquemin Hôpital Kremlin-Bicêtre	Recrutement terminé - NCT02160782 - Laboratoires Lumena - Shire - Mirum Pharmaceuticals
	<b>COBALT</b> : Étude de phase 4 évaluant les effets de l'acide obéticholique chez les patients présentant une CBP		Recrutement en cours - NCT02308111 - Laboratoire Intercept
Cholangite Biliaire Primitive	<b>GLIMMER</b> : Étude dose-effet de GSK2330672 pour le traitement du prurit cholestatique chez les patients ayant une CBP		Recrutement en cours - NCT02966834 - GSK
	<b>ENHANCE</b> : Étude de phase 3 randomisée, contrôlée par placebo, visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du Seladepar chez les patients ayant une CBP et non répondeurs ou intolérants à l'acide ursodésoxycholique	Dr Christophe Corpechot Hôpital Saint-Antoine, Paris	Recrutement en cours - NCT03602560 - CymaBay Therapeutics
	<b>CBP-HOPE</b> : Étude contrôlée randomisée de l'efficacité d'une intervention psychoéducatrice et d'une intervention d'hypnose sur la fatigue de femmes ayant une CBP		Début de recrutement mai 2019 - Universités René Descartes et Sorbonne, AP-HP, Laboratoire Intercept - Association Albi
	<b>PPAROCA</b> : Étude observationnelle sur données en vie réelle de patients atteints de CBP traités par l'association AUDC, acide obéticholique et fibrates		Étude en cours - AP-HP, hôpital Saint-Antoine - Laboratoire Intercept
	<b>BEZAKINE</b> : Étude ancillaire de l'effet du bézafibrate sur les taux sériques des cytokines circulantes chez les patients ayant participé à l'essai BEZURSO		Étude en cours - AP-HP, hôpital Saint-Antoine
	<b>BEZURSO-HISTO</b> : Étude histologique et morphométrique des patients ayant participé à l'essai BEZURSO		Étude en cours - AP-HP, hôpital Saint-Antoine

# Études cliniques

Maladie(s) Concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal - France	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
Cholangite Biliaire Primitive	Valeur pronostique de l'élastométrie (FibroScan®) dans la CBP	Pr Victor de Ledinghen Hôpital Haut-Lévêque, Bordeaux	Recrutement en cours – CHU de Bordeaux, UMR 1053 Inserm/Université de Bordeaux
	<b>INTREPID</b> : Étude de phase 2 évaluant la tolérance et l'efficacité de l'EDP-305 chez les patients présentant une CBP	Pr Fabien Zoulim Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon	Recrutement en cours - NCT03394924 - Enanta Pharmaceuticals
	<b>OCARELIFE</b> : Étude observationnelle sur données en vie réelle de patients atteints de CBP traités en France avec de l'acide obéticholique	Pr Vincent Leroy, CHU Grenoble Alpes	Étude en cours - NCT03703076 - Laboratoire Intercept
Cholestase intra-hépatique progressive familiale	<b>INDIGO</b> : Étude ouverte sur l'efficacité et la sécurité à long terme de Lum001, un inhibiteur d'un transporteur d'acide biliaire apical sodium-dépendant (ABSTi), dans le traitement de maladies cholestatiques du foie chez les patients pédiatriques diagnostiqués avec une cholestase intra-hépatique progressive familiale	Pr Alain Lachaux, Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon	Recrutement terminé - NCT02057718 - Laboratoires Lumena -Shire - Mirum Pharmaceuticals
	<b>PEDFIC 1</b> : Étude de phase 3, en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de doses faibles et élevées de l'A4250 par rapport au placebo chez les enfants atteints de PFIC de types 1 et 2		Recrutement en cours – NCT03566238 – Laboratoire Albireo
	<b>PEDFIC 2</b> : Étude étendue, de phase 3, en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo, visant à étudier l'efficacité et la sécurité de l'A4250 par rapport au placebo chez les enfants atteints de PFIC 1 et 2		Recrutement en cours – NCT03659916 – Laboratoire Albireo
Cholangite Sclérosante Primitive	<b>FICUS</b> : Étude prospective de la valeur pronostique de l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan) chez les patients atteints de la CSP	Pr Olivier Chazouillères, Hôpital Saint-Antoine, Paris	Recrutement terminé – Fonds CSP

Maladie(s) Concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal - France	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
Cholangite Sclérosante Primitive	<b>NUC-5/PSC</b> : Étude de phase III randomisée, contre placebo, en double aveugle comparant l'acide nor-ursodésoxycholique au placebo dans le traitement de la CSP	Pr Olivier Chazouillères, Hôpital Saint-Antoine, Paris	Recrutement en cours – NCT03872921 – Falk Pharma
	<b>BEZASCLER</b> : Essai multicentrique, randomisé en double aveugle et contrôlé versus placebo évaluant l'efficacité à 24 mois du bezafibrate dans le traitement de la CSP avec cholestase persistante sous acide ursodésoxycholique		Début de l'étude prévu début 2020 - PHRC national
Hépatite Auto-Immune	<b>Pro-SURFASA</b> : Validation d'un score pronostique de la réponse au traitement par les stéroïdes dans l'hépatite auto-immune aiguë sévère	Dr Eleonora De Martin, Hôpital Paul Brousse, Villejuif	Début de l'étude prévu 1 <sup>er</sup> semestre 2019 - PHRC national
Hypertension portale intra-hépatique non cirrhotique	<b>APIS</b> : Étude des effets de l'administration de l'anticoagulant Apixaban chez des patients avec une hypertension portale intra-hépatique non cirrhotique	Pr Pierre-Emmanuel Rautou, Hôpital Beaujon, Paris	Début de l'étude prévu mai 2019 - PHRC national
Maladies auto-immunes et inflammatoires (CSP, HAI)	<b>TRANSREG</b> : Induction des lymphocytes T-régulateurs par IL-2 à très faible dose dans les pathologies auto-immunes et inflammatoires	Pr Olivier Chazouillères, Hôpital Saint-Antoine, Paris	Recrutement en cours - NCT01988506 - PHRC
Maladies Vasculaires du foie	Maladie vasculaire du foie et procréation médicalement assistée (PMA)	Dr Audrey Payancé, Hôpital Beaujon, Paris	Inclusions rétrospectives En cours
Thrombose de la Veine Porte	<b>RIPORT</b> : Étude prospective multicentrique randomisée des effets de l'administration du XARELTO® (Rivaroxaban) au cours de la thrombose portale chronique	Dr Aurélie Plessier, Hôpital Beaujon, Paris	Recrutement terminé - NCT02555111 – PHRC national

Nom	Maladie(s) Concernée(s)	Investigateur principal	Nombre de patients inclus	Informations
Base de données des maladies inflammatoires des voies biliaires (MIVB)	CBP, CSP, syndrome LPAC, Hépatite Auto-Immune, Overlap syndrome	Dr Christophe Corpechot Hôpital Saint-Antoine, Paris	1150	Registre monocentrique créé par le centre de référence MIVB-H avec migration prévue sur CleanWeb puis ouverture prochaine aux CRMR constitutifs et à des CCMR candidats
Cohorte HEPATIMGO	Hépatite Auto-immune	Dr Jérôme Gournay Hôtel-Dieu, Nantes	155	Cohorte nationale, 7 centres de la région grand-ouest + hôpital Saint-Antoine à Paris
Cohorte Radico-Colpac	Syndrome LPAC	Dr Christophe Corpechot Hôpital Saint-Antoine, Paris	202	Cohorte nationale faisant partie du programme de recherche RaDiCo - 17 centres participants dont 11 centres de référence ou de compétence de la filière
Cohorte Defi-Alpha	Déficit en Alpha-1 Antitrypsine	Pr Alain Lachaux Hôpital Femme Mère-Enfant, Lyon	181	Cohorte nationale - 27 centres participants
NAPPED (Natural course and prognosis of PFIC and effect of biliary diversion)	Cholestase intrahépatique progressive familiale de type 1 et de type 2	Pr Henkjan Verkade Groningen Centre, Pays-Bas	204	Registre international
Observatoire Français de l'Atrésie des Voies Biliaires	Atrésie des voies biliaires	Pr Christophe Chardot Hôpital Necker, Paris	1300	Registre multicentrique national qui inclut tous les patients atteints d'AVB nés en France depuis 1986
Registre 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	950	Registre à couverture nationale (8 centres de la filière) et européenne

## L'EASL International Liver Congress 2019

Plusieurs experts scientifiques et médecins de FILFOIE étaient présents au Congrès International du Foie organisé par l'EASL (European Association for the Study of the Liver) qui s'est tenu à Vienne (Autriche) du 10 au 14 avril 2019.

Cette année les maladies rares du foie étaient à l'honneur, en effet le Pr Ansgar Loshe, coordinateur de l'ERN Rare Liver (réseau européen de référence), a réalisé une présentation de clôture sur cette thématique : « *Autoimmune and rare liver disease* ». Après avoir rappelé les chiffres importants sur les maladies rares, et sur celles du foie en particulier, il a présenté les résultats de plusieurs études dont certaines ont été menées par les coordinateurs des trois réseaux de la filière (C. Corpechot, E. Gonzales et A. Plessier).

Vous pouvez retrouver l'intégralité de son intervention vidéo (en anglais) ici :

<https://easl.meta-dcr.com/ilc2019/crs/autoimmune-and-rare-liver-disease>



## Prix Christian Nezelof - Imagine / Recherche en Pathologie Pédiatrique

L'Association pour l'Étude de la Pathologie Pédiatrique et l'Institut des Maladies Génétiques Imagine proposent des prix destinés à honorer des travaux contribuant à la connaissance des maladies de l'enfant. Ces prix s'adressent à de jeunes Pédiatres, Pathologistes ou Chercheurs ou à des étudiants de niveau Master, Doctorat ou Post-Doctorat, âgés de moins de 40 ans le jour du dépôt de dossier.

**Date limite : 31 mai 2019**

→ Plus d'informations ici :

<http://www.sfpediatrie.com/bourse/prix-christian-nezelof-imagine>

## Appel à projet "Rare Diseases Models & Mechanisms - Europe"

"Solve-RD - Solving the unsolved Rare Diseases" (Résoudre les Maladies Rares non-résolues) est un projet de recherche européen dont le consortium collabore avec les ERN pour améliorer le diagnostic des maladies rares. Il a pour but d'établir un réseau européen "Rare Disease Models & Mechanisms" (RDMM-Europe) et financera donc 50 Seeding Grants de 20 000 € chacun pour des projets qui permettront de confirmer rapidement les gènes potentiellement responsables de maladies rares et d'analyser les mécanismes moléculaires sous-jacents.

**Date limite : 30 juin 2019**

→ Plus d'informations ici :

<http://solve-rd.eu/rdmm-europe/>

## GIRCI SOHO - Fondation Maladies Rares

La Fondation Maladies Rares et le GIRCI SOHO (Groupement Inter-régional de Recherche Clinique et d'Innovation Sud-ouest Outre-Mer Hospitalier) viennent de lancer l'appel à projets conjoint Inter-régional Thématique APITHEM 2019 "Maladies rares et cancers rares". Les types de projets ciblés sont des études cliniques pilotes, des preuves de concept, des approches physiopathologiques impliquant la personne humaine pouvant déboucher sur des essais thérapeutiques, ou des travaux portant sur des collections biologiques existantes ou des bases de données et ayant un impact direct sur le patient, dans la perspective d'une soumission ultérieure à un Appel à projets inter-régional (PHRCI) ou national, voire international. L'enveloppe de 350 000 € permettra de financer 7 projets à 50 000 €.

→ Plus d'informations ici :

<http://www.girci-soho.fr/content/apithem-2019>

## Montage de Réseaux Scientifiques Européens ou Internationaux (MRSEI)

L'appel M.R.S.E.I. de l'ANR a pour objectif d'améliorer le taux de réussite de la France aux appels Horizon 2020 et/ou internationaux. Sont attendues dans le cadre de cet appel des propositions ayant pour objet de constituer un réseau scientifique. L'aide est d'un montant de 30 000 € pour une durée de 24 mois.

**Date limite : 17 septembre 2019**

→ Plus d'informations ici :

<https://anr.fr/fr/appels/detail/call/montage-de-reseaux-scientifiques-europeens-ou-internationaux-mrsei-3/>

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/>

Vous trouverez ci-dessous quelques publications récentes sur les maladies rares du foie auxquelles ont participé des membres de Filfoie et de l'ERN Rare Liver (liste non-exhaustive) :

## Atrésie des voies biliaires et Cholestases Génétiques

• Guérin F, Charre L, Jasienski S, Duché M, Franchiabella S, Bernard O, Jacquemin E, Agostini H, Gauthier F, Branchereau S.  
**The efficacy of surgical shunts to treat severe portal hypertension after a Kasai procedure for biliary atresia.**  
*J Pediatr Surg.* 2019 Mar;54(3):531-536. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.06.023. Epub 2018 Jun 25.  
PMID: 29983186

• Rubik J, Debray D, Iserin F, Vondrak K, Sellier-Leclerc AL, Kelly D, Czubkowski P, Webb NJA, Riva S, D'Antiga L, Marks SD, Rivet C, Tönshoff B, Kazeem G, Undre N.  
**Comparative pharmacokinetics of tacrolimus in stable pediatric allograft recipients converted from immediate-release tacrolimus to prolonged-release tacrolimus formulation.**  
*Pediatr Transplant.* 2019 Apr 1:e13391.  
PMID:30932313

## Maladies inflammatoires des voies biliaires

• Lemoine S, Cazzagon N, El Mouhadi S, Trivedi PJ, Dohan A, Kemgang A, Ben Belkacem K, Housset C, Chretien Y, Corpechot C, Hirschfield G, Floreani A, Motta R, Gallix B, Barkun A, Barkun J, Chazouillères O, Arrivé L.  
**Simple Magnetic Resonance Scores Associate With Outcomes of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis.**  
*Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Feb;16(2):260-267.e1.  
PMID: 28126427

## Maladies vasculaires du foie

• Elkrief L, Ferrusquia-Acosta J, Payancé A, Moga L, Tellez L, Praktiknjo M, Procopet B, Farcau O, De Lédinghen V, Yuldashev R, Tabchouri N, Barbier L, Dumortier J, Menahem B, Magaz M, Hernández-Gea V, Albillos A, Trebicka J, Spahr L, De Gottardi A, Plessier A, Valla D, Rubbia-Brandt L, Toso C, Bureau C, Garcia-Pagan JC, Rautou PE.  
**Abdominal surgery in patients with idiopathic noncirrhotic portal hypertension: a multicenter retrospective study.**  
*Hepatology.* 2019 Mar 29. doi: 10.1002/hep.30628.  
PMID: 30924941

• Günther S, Perros F, Rautou PE, Girerd B, Ghigna MR, Cazals-Hatem D, Lau EM, Dorfmueller P, Sitbon O, Valla DC, Humbert M, Montani D.  
**Understanding Hepatic and Pulmonary Veno-Occlusive Disease: Similarities and Differences.**  
*Am J Pathol.* 2019 Mar 26. pii: S0002-9440(18)30320-1.  
PMID: 30926335

## Recherche pré-clinique

• Aronson SJ, Bakker RS, Shi X, Duijst S, Ten Bloemendaal L, de Waart DR, Verheij J, Elferink RPO, Beuers U, Paulusma CC, Bosma PJ.  
**Liver-directed gene therapy results in long term correction of progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 in mice.**  
*J Hepatol.* 2019 Mar 29. pii: S0168-8278(19)30192-8.  
PMID: 30935993

N'hésitez pas à nous transmettre vos actualités recherche !

→ [nelly.guitard@aphp.fr](mailto:nelly.guitard@aphp.fr)

