

Réunion d'information 2015

Sommaire

Tour d'horizon des traitements de la cirrhose biliaire primitive Professeur Raoul POUPON	2
Questions & réponses	5
Etude des mutations du transporteur hépatobiliaire ABCB4 Professeur Chantal HOUSSET	7
Questions & réponses	8
Présentation du projet RaDiCo-COLPAC Docteur Christophe CORPECHOT	10
Questions & réponses	11
FILFOIE - Filière de santé maladies hépatiques rares de l'adulte et de l'enfant Professeur Olivier CHAZOILLERES	12
Questions & réponses	12
L'évolution des traitements de la cholangite sclérosante primitive et de l'hépatite auto-immune Professeur Olivier CHAZOILLERES	13

Tour d'horizon des traitements de la cirrhose biliaire primitive

Professeur Raoul POUPON

Il y a un peu plus d'un an, je me suis rendu en Angleterre à l'invitation d'associations de patients comptant près de 11 000 membres. A cette occasion, j'ai prôné le changement de nom des maladies biliaires. Les professionnels de santé sondés à la suite de cette réunion internationale ont été près de 90 % à approuver cette proposition. Ils ont confirmé que le terme de cirrhose affectait les relations sociales de leurs patients, qui n'osent pas parler de leur pathologie. Ils ont également fait valoir que les cirrhoses ne représentaient que 5 % des maladies du foie et que des traitements permettent de stopper l'évolution de ces dernières vers leur forme la plus aiguë.

Malgré la pertinence de ces arguments, il est très difficile de modifier la terminologie utilisée dans les classements internationaux, soit la « cirrhose biliaire primitive ». En collaboration avec le professeur Ulrich Bauer, nous avons lancé une enquête auprès des médecins pour formuler des propositions d'intitulés respectant le sigle en vigueur (CBP en français ou PBC en anglais).

J'ai pour ma part défendu le nom de « cholangite biliaire primitive », qui a finalement été avalisé lors de la Conférence de Milan en mai 2014. Les Sociétés européenne et pacifique des maladies du foie l'ont également adopté.

Je me réjouis de ce changement sémantique, qui n'était pas gagné d'avance.

Professeur C. HOUSET : C'est une excellente initiative. Il importait de trouver un consensus autour d'un nouveau nom, sans changer l'acronyme CBP pour faciliter les recherches, notamment celles des patients, sur Internet.

Professeur R. POUPON : Une association américaine a toutefois pointé le risque de confusion avec les cholangites sclérosantes. Pour trouver des informations sur votre maladie, il vous suffit de saisir le sigle PBC ou CBP.

1) *L'acide ursodésoxycholique*

Traitement de base contre la CBP, il a été développé il y a près de vingt ans. Extrêmement bien toléré, il ne provoque pas d'effets secondaires si le bon dosage est observé (13 à 15 mg/kg).

Certains d'entre vous suivent des traitements basés sur des dérivés des fibrates. Les essais en cours à l'hôpital Saint-Antoine permettront de confirmer leurs bénéfices. Leurs propriétés anti-inflammatoires ont des effets sur les voies biliaires, mais aussi sur le système immunitaire en général. De plus, ils réduisent la sécrétion d'acides biliaires dans le foie. L'association de ce traitement au mécanisme de l'acide ursodésoxycholique, qui est différent, est très complémentaire.

Docteur C. CORPECHOT : Les dérivés des fibrates présentent quelques effets secondaires, comme les crampes ou les douleurs musculaires, mais ces derniers demeurent généralement mineurs et relativement bien tolérés. Nous devons rarement arrêter le traitement. Cette classe de médicament est utilisée depuis très longtemps. Ses effets sont bien connus.

L'étude conduite à Saint-Antoine distinguera sans doute deux populations : les patients qui répondront de façon significative à ce traitement et ceux dont les variables stagneront.

Professeur R. POUPON : Les dérivés des fibrates se révèlent adaptés quand la maladie se situe à un stade précoce. L'efficacité de ce traitement diminue avec le degré de gravité de l'affection. Il peut même entraîner des effets non bénéfiques quand le foie est très lésé.

2) *L'acide obéticholique*

L'acide obéticholique complète et renforce les effets de l'acide ursodésoxycholique en diminuant la production d'acides biliaires et donc leur présence dans le foie. Il n'agit pas contre le mécanisme auto-immun à l'origine de la maladie. Il lutte contre les conséquences de celle-ci. Malheureusement, ce traitement de la CBP, mais aussi de la CSP, présente le grand inconvénient de provoquer des démangeaisons chez les patients. Il ne faut donc pas en attendre des miracles. Une étude sur près de sept ans est en cours pour en vérifier l'efficacité.

Docteur C. CORPECHOT : Le malade que j'ai suivi a effectivement eu des démangeaisons mais il ne faut pas s'arrêter à ces effets secondaires pour apprécier l'apport de ce traitement. Cette nouvelle classe de médicament ouvre une voie thérapeutique d'avenir si de nouvelles molécules étaient synthétisées. Elle représente une avancée considérable même si elle doit être confirmée.

Professeur R. POUPON : Ce traitement a des effets sur l'ensemble de l'organisme, sur le foie et surtout sur l'intestin. S'ils restaient limités à ce dernier organe, le prurit disparaîtrait. Trois laboratoires ont réussi à concevoir des molécules adaptées mais nous devons attendre la fin de leur développement – soit une dizaine d'années.

3) *Le budésotide*

Prescrit contre la maladie de Crohn, le budésotide présente l'avantage de rester logé dans l'intestin et le foie et de ne pas se diffuser dans la circulation du sang. Il ne présente donc pas les effets secondaires des médicaments anti-inflammatoires, des immunosuppresseurs et des autres corticoïdes. Efficace sur la CSP, mais pas sur la cholangite, il agit sur les mécanismes auto-immuns. Il permet au foie de se protéger contre l'action toxique des acides biliaires grâce à une sécrétion biliaire très alcaline.

4) *Deux nouvelles approches*

Un laboratoire a conçu un produit baptisé NGM282. Encore très embryonnaire, il exploite le caractère bénéfique de l'hormone FGF 19, qui est fabriquée par l'intestin. Sa production est déclenchée quand les acides biliaires arrivent en grande quantité de la bile vers l'intestin et qu'ils pénètrent dans les cellules intestinales. Cette hormone protège le foie en faisant chuter la sécrétion d'acides biliaires.

Une autre approche balbutiante consiste à utiliser les cellules mésenchymateuses, issues de la moelle osseuse. Leurs propriétés immunosuppressives régulent les processus physiopathologiques. Cette thérapie cellulaire pourrait être efficace sur des patients qui ne sont pas réceptifs aux effets de l'acide ursodésoxycholique.

Professeur C. HOUSSET : Ces deux pistes destinées à lutter contre le CBP sont très intéressantes. Il est toutefois difficile de prédire l'avenir de la seconde même si elle mérite d'être explorée. En effet, il faut compter dix ou vingt ans pour qu'une nouvelle piste thérapeutique même plus classique aboutisse. Bien que séduisant, un concept aussi innovant doit répondre à des exigences qualité identiques à celles des approches pharmacologiques plus classiques. Or il est encore plus difficile de répondre à ces exigences quand le matériel thérapeutique est vivant, comme le sont les cellules.

5) *L'importance du suivi*

Professeur R. POUPON : Les cliniciens et les chercheurs ont concentré leur intérêt sur le suivi des patients. Un consortium rassemblant des équipes du monde entier a été

formé. Elles peuvent désormais travailler en s'appuyant sur une base de près de 4 500 dossiers de malades atteints d'une CBP. Elles s'intéressent notamment aux « marqueurs de remplacement » qui permettent de prédire l'évolution à long terme de l'état des patients. J'attire toutefois votre attention sur le fait que les conclusions d'études d'une aussi grande ampleur ne sont pas systématiquement valables sur le plan individuel.

Ces travaux ont confirmé l'importance de deux indicateurs :

- l'activité des phosphatases alcalines, qui doit être inférieure, sous traitement, à deux fois le taux normal ;
- le taux de bilirubine conjugué, qui doit être inférieur à 20 μ moles (10 μ g) .

Professeur C. HOUSET : L'équipe de Saint-Antoine est pionnière dans cette recherche clinique, qui est reconnue par toute la communauté scientifique. Vous êtes au plus près des progrès de la médecine.

Professeur R. POUPON : Cette confirmation du bien-fondé des travaux que nous menons depuis dix ans est la plus belle réussite de ma vie.

Par ailleurs, il a souvent été dit que la CSP et la CBP protégeaient contre les risques cardiovasculaires. Ce consensus ne semble pas se vérifier dans les faits. L'étude d'Anna Rosa Floreani a ainsi démontré que l'existence d'un diabète ou d'un surpoids n'aggravait pas la CBP mais que les patients concernés restaient exposés à des maladies cardiovasculaires. Il faut contrôler son poids par des mesures diététiques et une thérapie comportementale.

Docteur C. CORPECHOT : En résumé, une maladie rare ne protège pas contre des troubles plus fréquents même si, statistiquement, les cas de surpoids, d'hypertension artérielle et de diabète sont moins fréquents chez les malades de la CBP que dans le reste de la population.

Professeur R. POUPON : Il faut conserver une activité physique de trois heures par semaine (marche rapide par exemple) et réduire ses apports caloriques de 30 %.

Parlons désormais de la fatigue ressentie par les malades de la CBP. Je suis persuadé qu'ils souffrent du même syndrome que les patients atteints d'hépatite C, à savoir le syndrome de la fatigue chronique.

Docteur C. CORPECHOT : Je suis pour ma part embarrassé avec la prise en charge de la fatigue. Nous n'avons pas beaucoup de réponses à apporter sur le plan médical ou pharmacologique. Ce symptôme est très fréquemment observé mais je ne suis pas convaincu qu'il s'agit d'une spécificité de la CBP par rapport à d'autres pathologies chroniques. Dans tous les cas, il n'est pas corrélé à la sévérité de la maladie.

Les traitements contre les démangeaisons n'ont pas évolué. Les praticiens privilégient une approche progressive. Ils commencent par prescrire les médicaments qui présentent le moins d'effets secondaires : la cholestyramine puis la rifampicine, qui entraîne la détoxification des molécules et qui constitue un médicament clé dans la prise en charge initiale du prurit. Toutefois, le taux de transaminase du patient doit être surveillé.

Quand ces médicaments ne sont pas efficaces, les professionnels de santé préconisent l'absorption d'antagonistes de la morphine ou des procédures plus invasives, comme l'épuration du sang et les échanges plasmatiques.

Les démangeaisons sont souvent ressenties avec une exposition à la chaleur, le soir et la nuit. Des approches thérapeutiques nouvelles pourraient émerger. Des recherches ont en effet mis au jour deux acteurs pouvant expliquer le prurit des patients :

- la molécule Autotaxine (ATX) et son substrat l'acide lysophosphatidique (LPA);
- un récepteur des acides biliaires (TGR5) présent dans le système nerveux central mais dont l'implication chez l'homme reste à prouver.

Questions & réponses

Question : Des avancées ont-elles été enregistrées concernant la recherche des causes de nos maladies ?

Professeur R. POUPON : Non. Près de 150 facteurs génétiques favorisant les maladies auto-immunes ont été recensés mais ils n'expliquent pas l'apparition de la maladie.

Question : Les enfants des malades de la CBP doivent-ils être diagnostiqués ?

Professeur R. POUPON : Oui, car la maladie est cent fois plus fréquente chez les descendants féminins des femmes qui l'ont déclarée. Il faut procéder à un dosage d'anticorps anti-mitochondries à partir de trente ans. En revanche, la CSP ne se dépiste pas.

Question : Les altérations cérébrales spécifiques sont-elles visibles via l'imagerie médicale ?

Professeur C. HOUSSET : Oui, mais cette exploration relève encore de la recherche médicale.

Question : L'année dernière, vous avez évoqué les bienfaits de la taurine.

D. LEBURGUE : Deux patients ont essayé d'en prendre régulièrement. Ils sont enchantés car leur sentiment de fatigue a disparu.

Docteur C. CORPECHOT : Il est difficile de tirer des conclusions de ce type de retour. Par exemple, des patients m'ont signalé que leur CBP avait régressé grâce à une alimentation sans gluten. Du reste, il ne faut pas oublier la polémique sur la toxicité de la taurine et le fait qu'elle pourrait faciliter l'apparition d'un trouble du rythme cardiaque. Il faut bannir les excès en matière de comportement alimentaire.

Professeur R. POUPON : Les médicaments ingérés par les malades consomment de la taurine. Une prise de ce complément alimentaire permet donc de compenser ce déficit. La dose recommandée est de 1 gr/jour.

A. LEBURGUE : Un patient a constaté l'apparition d'une toux à la suite d'un changement de marque d'acide ursodésoxycholique.

Docteur C. CORPECHOT : Je n'ai pas répertorié de tels cas mais, statistiquement, les malades qui prennent de l'acide ursodésoxycholique se voient davantage prescrire des protecteurs gastriques. Une composition peut être moins bien tolérée qu'une autre. Les excipients du médicament peuvent être en cause.

Question : Savons-nous reproduire nos maladies sur des animaux ?

Professeur R. POUPON : Oui, mais aucun modèle n'est parfait. Les recherches n'ont pas abouti, sauf pour la CSP.

Question : J'ai souvent des symptômes encéphalopathiques.

Professeur O. CHAZOUILLERES : L'encéphalopathie hépatique traduit l'aggravation de toute maladie chronique du foie. Elle se manifeste sous des formes et des degrés très variables, d'un simple trouble de l'attention et d'une difficulté de concentration au coma. Son apparition incite les médecins à recommander une transplantation hépatique.

Question : Quel est le médicament le plus adapté pour soigner des troubles du sommeil ?

Professeur O. CHAZOUILLERES : Ce symptôme n'est pas propre à la CSP ou à la CBP. Une inversion du cycle nyctéméral caractérisée par des difficultés d'endormissement le soir et des siestes diurnes peut constituer le premier signe d'une

encéphalopathie. Cependant, le plus souvent, il s'agit de troubles du sommeil « banals ». Nous conseillons alors au malade de prendre du Temesta ou du Seresta.

Question : Recommandez-vous la prise de mélatonine ?

Professeur O. CHAZOILLERES : Non.

Professeur C. HOUSSET : La mélatonine est prescrite par les généralistes quand la prise de somnifères risque d'entraîner des troubles de la vigilance. Vous pouvez l'expérimenter.

Professeur O. CHAZOILLERES : Dans ce cas, il ne s'agit pas d'une prescription médicale.

Question : Si l'on en croit leurs notices, les médicaments ont tous des effets néfastes sur le foie.

Professeur O. CHAZOILLERES : La quasi-totalité des médicaments est métabolisée par le foie. Mais dans l'immense majorité des cas, vous pouvez vous soigner sans risque si les produits ingérés sont indispensables. Seule une forme sévère de la maladie nécessite l'adaptation de leur posologie ou des contre-indications.

Question : Le malade doit-il continuer à être traité après une transplantation hépatique ?

Docteur C. CORPECHOT : La transplantation hépatique est parfois nécessaire pour sauver la vie du patient mais elle ne le guérit pas définitivement. Des récives surviennent dans 20 à 25 % des cas de cirrhose biliaire primitive, d'hépatite auto-immune ou de cholangite sclérosante primitive. Des résultats récents suggèrent que la prise d'acide ursodésoxycholique permet de les prévenir en cas de CBP mais ces travaux demeurent très préliminaires et doivent être confirmés.

Etude des mutations du transporteur hépatobiliaire ABCB4

Professeur Chantal HOUSSET

Les travaux menés par le laboratoire de l'hôpital Saint-Antoine dont je suis responsable privilégient la recherche dite « translationnelle », qui conjugue nature expérimentale et applications concrètes.

Notre travail porte sur la fibrose, qui constitue la complication de toutes les maladies chroniques du foie, ainsi que sur les pathologies biliaires. Nous nous intéressons notamment à leur dimension génétique.

A l'échelle nationale, le centre de référence des maladies rares biliaires s'est rapproché des pédiatres, dans le cadre de la filière des maladies rares du foie, coordonnée par le Professeur Olivier Chazouillères. C'est une force. A l'échelle internationale, il importe également de défendre les projets collaboratifs pour faire avancer les travaux de recherche dans ce domaine.

Nous faisons progresser les traitements des voies biliaires en menant des essais cliniques en association avec des partenaires industriels et en utilisant des modèles animaux et cellulaires.

Ma présentation porte sur les mutations du gène ABCB4. Impliqué dans la sécrétion biliaire, il est responsable de l'apparition de différentes maladies. Chez l'enfant, la mutation de ce gène sur les deux chromosomes entraîne une cholestase progressive intra-hépatique de type 3. Chez l'adulte, deux maladies peuvent se déclarer : la cholestase gravidique, qui survient au cours de la grossesse, et le syndrome LPAC, décrit pour la première fois à Saint-Antoine en 2001.

Le gène ABCB4 est un transporteur de phospholipides qui permet de limiter l'effet toxique des acides biliaires. Quand il fait défaut, des calculs du foie apparaissent chez l'adulte. Chez l'enfant, cet organe est détruit sous l'effet des acides biliaires.

Le gène ABCB4 a une structure voisine du gène dont les mutations sont responsables de la mucoviscidose. Mais si 70 % des personnes atteintes de la mucoviscidose sont porteuses de la même mutation, nous en avons répertorié près de 300 dans le cas d'ABCB4.

Notre démarche expérimentale consiste à choisir des mutations exemplaires et à les reproduire dans des modèles cellulaires. Nous « traçons » le transporteur ABCB4 dans ces modèles cellulaires grâce à un marqueur de couleur.

Nous avons repéré que des transporteurs mutés étaient retenus dans la cellule au lieu de se diriger vers la membrane des cellules, où ils exercent normalement leur fonction. Ils ne peuvent donc pas exercer leur fonction.

Sur la base de ces observations, nous avons pu dégager une classification. Dans le premier cas, le transporteur ne s'exprime pas. Dans le second, la protéine n'atteint pas la membrane des cellules. Dans le troisième nous notons un défaut de transport et dans le quatrième un défaut de stabilité. Pour chacune de ces classes, nous essayons de trouver des molécules capables de corriger le défaut.

Ces résultats nous permettent d'explorer d'autres voies thérapeutiques, notamment quand l'acide ursodésoxycholique se révèle inefficace. Par exemple, le lien entre le gène ABCB4 et le transporteur dont les mutations sont responsables de la mucoviscidose, nous a incités à envisager le recours à certains médicaments contre la mucoviscidose.

Questions & réponses

A. LEBURGUE : Un overlap syndrome pourrait-il associer un LPAC et une autre maladie biliaire ?

Professeur C. HOUSSET : Nous avons émis l'hypothèse selon laquelle le gène ABCB4 augmenterait la susceptibilité de développer une CSP mais cette hypothèse n'a pas été confirmée. Cette hypothèse est néanmoins actuellement reconsidérée dans le cadre de séquençages génétiques à haut débit.

Il n'existe pas à notre connaissance d'overlap entre maladie auto-immune et un défaut génétique d'ABCB4.

Question : Tous les malades doivent-ils se soumettre à des tests génétiques ?

Professeur C. HOUSSET : Les études familiales ne sont pas indiquées pour la CBP, la CSP ou l'hépatite auto-immune. Il faut être très clair sur ce sujet.

Les tests génétiques peuvent en revanche être conseillés dans le cas d'une maladie impliquant le gène ABCB4 puisque les maladies associées sont mono ou paucigéniques et donc souvent familiales. Ils visent alors à préciser le diagnostic et la prise en charge thérapeutique. Il n'est pas nécessaire d'en réaliser quand ils n'ont pas cette vocation.

D. LEBURGUE : Nous savons que des maladies auto-immunes se déclenchent en présence d'un terrain génétique particulier.

Professeur C. HOUSSET : C'est indiscutable.

D. LEBURGUE : Aucun gène spécifique n'est incriminé dans ces pathologies. Mais il existe une faiblesse, une vulnérabilité chez le patient. J'utilise souvent la métaphore de la maison dont les portes et les fenêtres laissent passer l'air.

Professeur C. HOUSSET : Il serait en effet utile de pouvoir disposer des photographies de ces différentes maisons.

Question: Quel est le lien entre vos travaux et les études scandinaves actuelles autour de la CSP ?

Professeur C. HOUSSET : La recherche sur les maladies biliaires est très bien organisée. Le consortium sur la CBP est très actif. Celui qui s'est formé autour de la CSP est coordonné par un généticien norvégien. Nous contribuons à ces travaux en transmettant des ADN de patients ou en analysant des données.

A. LEBURGUE : Les effets de la vitamine D ont-ils été confirmés ?

Professeur C. HOUSSET : Nous nous orientons vers une supplémentation systématique des patients. La prise de vitamine D sera sans doute recommandée mais nous n'avons pas encore trouvé de partenaire industriel pour soutenir nos recherches.

Docteur C. CORPECHOT : L'un des essais que nous menons permettra d'obtenir des échantillons sanguins comparatifs pour valider l'effet de la vitamine D.

Professeur O. CHAZOILLERES : Le remboursement du dosage de la vitamine D n'est plus automatique car son coût collectif est très élevé au niveau national.

A. LEBURGUE : Pour ma part, je prends des gouttes tous les jours. Nous devons nous faire entendre sur la nécessité de son remboursement, car dans le cas des malades il s'agit d'un manque réel.

Professeur C. HOUSSET : Vous avez raison car cette mesure est à la fois simple et efficace.

Professeur O. CHAZOILLERES : Chez certains patients, une prise quotidienne est nécessaire.



Présentation du projet RaDiCo-COLPAC

Docteur Christophe CORPECHOT

Il importe de faire connaître le LPAC syndrome, qui présente des parentés avec la CSP et la CBP. Cette maladie rare qui affecte les voies biliaires est elle aussi traitée par l'acide ursodésoxycholique.

Piloté par l'Agence nationale de la recherche et l'Inserm, le projet COLPAC vise à former une cohorte de patients atteints par ce syndrome pour mieux en connaître la fréquence, les symptômes et les facteurs génétiques. Il s'inscrit dans le cadre d'un programme beaucoup plus vaste dédié à l'étude de seize maladies rares : RaDiCo. Cette plateforme logistique et technique facilite le recueil des données dans les différents centres participants, la constitution de cohortes et d'une banque d'ADN génomique.

Les calculs biliaires concernent 15 à 20 % de la population générale. Ils sont favorisés par la présence de cholestérol et ils sont plus fréquents chez les femmes et entre cinquante et soixante ans. Dans la très grande majorité des cas, ils se forment dans la vésicule biliaire et ils disparaissent quand cet organe est retiré.

Mais de petits calculs peuvent également se développer au niveau du foie, voire migrer vers le canal du cholédoque puis le duodénum. Cette forme de la maladie affecte généralement des patients âgés de moins de quarante ans. Elle n'est pas due à un excès de cholestérol mais à un défaut de phospholipide. Elle possède un déterminant génétique car au moins la moitié des malades présente une mutation du gène ABCB4. La prévalence de cette pathologie n'est pas connue et ses symptômes demeurent imprécis.

Le LPAC syndrome entraîne des douleurs abdominales et une augmentation des enzymes du foie. Ces troubles régressent assez rapidement avec l'apparition de petits cristaux dans le foie, des « queues de comète » traduisant la présence de calculs de cholestérol. Les radiologues ne décèlent pas toujours la présence de cette maladie car ces signes sont très fugaces.

Le LPAC syndrome est sans doute plus fréquent que les seuls cas répertoriés. Une étude a ainsi suggéré que 25 % des femmes de moins de trente ans se présentant aux urgences avec des douleurs biliaires pourraient souffrir d'un LPAC syndrome.

Dans 5 % des cas, les calculs grossissent et obstruent progressivement les voies biliaires. « *L'empierrement biliaire* » constitue la forme la plus sévère (et la moins fréquente) de la maladie.

Dans 40 à 50 % des cas, un autre membre de la famille est atteint. Mais cette composante génétique n'est pas prégnante. Le fait d'être porteur du gène pathogène ne suffit pas à développer la maladie.

Le diagnostic est posé à la suite de douleurs de type biliaire, qui irradient souvent jusqu'à l'épaule. Récidivantes, elles sont très aiguës. Les malades ont du reste été souvent opérés de la vésicule biliaire. Parmi les autres critères de diagnostic figure la présence de microlithiase en échographie ou encore d'antécédents familiaux.

Chez les femmes, la maladie est plus précoce. Très souvent (50%), elles ont souffert de cholestase gravidique pendant leur grossesse, c'est-à-dire d'épisodes de démangeaisons. Le syndrome peut également être associé à des calculs de cholestérol ou à des pathologies pédiatriques. Dans ce dernier cas, les deux gènes de l'enfant sont généralement malades.

Le LPAC syndrome se manifeste de la même façon avec ou sans mutation pathogène du gène ABCB4. Les chercheurs tenteront de vérifier leurs hypothèses pour expliquer les causes de la maladie.

Nous distinguons deux formes de maladie. Quand les professionnels de santé arrivent à temps, les queues de comète du LPAC syndrome « microlithiasique » peuvent être dissoutes par l'acide ursodésoxycholique. L'intensité et la fréquence des douleurs diminuent même si une mauvaise réponse n'est pas à exclure. Le LPAC syndrome « macrolithiasique » peut dégénérer vers une cirrhose, voire un cancer.

L'étude s'attachera à mieux caractériser le syndrome. Conduite sur près de cinq ans, elle n'obligera pas les patients à modifier leur suivi. Elle associe de nombreux acteurs : le réseau des centres de référence pour les maladies rares et ceux de la pédiatrie, l'association nationale des hépato-gastroentérologues des hôpitaux, le centre de ressources biologiques de l'Est parisien et RaDiCo.

Idéalement, la cohorte sera composée de 500 à 600 personnes. Tous les patients porteurs d'un LPAC ou d'une mutation du gène ABCB4 peuvent y être intégrés. Ils seront majoritairement recrutés à l'hôpital Saint-Antoine et dans les centres de référence. Les candidats pourront consigner leurs symptômes via une application mobile. L'étude commencera vraisemblablement début 2016 et se prolongera jusqu'en 2023. Les analyses génétiques ne débuteront qu'après collection de l'ensemble des prélèvements génétiques.

L'association ALBI siègera au sein du comité plénier de COLPAC, aux côtés de l'AMFE. Les acteurs du projet espèrent que des partenaires institutionnels et industriels s'y joindront et apporteront des crédits. Ils aimeraient par ailleurs que les fonds de la filière maladie rare financent les frais de personnel. Le transport, la conservation et l'exploitation des prélèvements doivent enfin être pris en charge.

Questions & réponses

Question: Des personnes atteintes du syndrome LPAC peuvent-elles développer une CSP ou une CBP ?

Docteur C. CORPECHOT : Non il s'agit de maladies tout à fait différentes sans lien pathogène direct..

FILFOIE - Filière de santé maladies hépatiques rares de l'adulte et de l'enfant

Professeur Olivier CHAZOILLERES

Le plan national maladies rares prévoyait la création de filières dont les objectifs se révèlent très ambitieux :

- coordonner les centres de référence existants (pour les maladies du foie Saint Antoine, Beaujon et Bicêtre) ;
- mieux orienter les malades et leurs médecins traitants ;
- organiser la collecte de données ;
- piloter des actions de recherche,
- mutualiser les ressources ;
- gagner en visibilité nationale et internationale.

La filière FILFOIE est née sous l'impulsion de la Direction générale de l'organisation des soins et grâce à l'implication des associations de patients. Elle a été officiellement reconnue en Juillet 2014.

La filière s'appuie sur un étroit maillage territorial. Les centres de référence travaillent en collaboration avec 28 centres de compétences régionaux, dont des structures communes aux maladies vasculaires et aux maladies biliaires, mais aussi avec cinq centres hospitaliers. La gouvernance de cet ensemble est collégiale.

Une chargée de projet a été recrutée en 2015. Elle jouera un rôle majeur dans le démarrage de la filière et elle sera l'interlocutrice principale des membres de l'association.

FILFOIE s'est fixé pour objectif d'améliorer la transition enfant/adulte et de se doter d'un site Internet. La filière contribuera par ailleurs à la mise à niveau des banques des centres de référence et à la constitution de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR). Elle s'efforcera notamment d'associer les centres de compétences à cette démarche.

La filière a l'ambition d'apporter une véritable valeur ajoutée et entend ne pas perturber le fonctionnement des dispositifs existants. Elle demandera des moyens pour soutenir la recherche clinique dans les centres de compétences et elle organisera des actions communes avec les associations de patients, qui ont un rôle majeur à jouer.

Questions & réponses

A. LEBURGUE : Il existe une grande disparité dans la qualité des soins délivrés par les centres de compétences. Il serait important que FILFOIE puisse contribuer à les réduire et à améliorer l'accès à l'information des patients. Dans tous les cas, la filière devra disposer des moyens suffisants pour atteindre ses objectifs, comme enrichir les bases de données et recruter le personnel nécessaire pour mener des recherches cliniques. L'association lui apportera son soutien.

Professeur O. CHAZOILLERES : Il nous a été demandé d'élargir le spectre des maladies rares du foie. Par exemple, les hépatites auto-immunes ont rejoint la filière.

D. LEBURGUE : La mise en commun des bases de données pourrait être très bénéfique mais ce travail prendra du temps.

Je salue les progrès énormes qui ont été effectués à la suite du lancement du plan maladies rares en 2004. Mais les centres de compétences nous ont fait remarquer qu'ils travaillaient déjà sur ces pathologies et qu'ils n'ont pas pu recruter de nouvelles ressources pour poursuivre ces actions.

J'aimerais par ailleurs que le secteur privé ne soit pas ignoré. Plus de la moitié des patients n'est pas suivie dans les centres hospitaliers publics. D'une manière générale, il conviendra de préciser la démarche, par exemple en mentionnant clairement les maladies concernées. Plus elles seront nombreuses, plus les frais de structure du projet diminueront.

Professeur O. CHAZOILLERES : Je partage votre remarque sur le secteur libéral mais nous devons procéder étape par étape. L'adoption d'un identifiant « maladie rare » pour chaque patient permettrait d'optimiser son parcours de soins, quel que soit son établissement hospitalier d'origine.

A. LEBURGUE : La filière pourrait également donner plus de visibilité à certaines maladies et en améliorer le diagnostic.

Professeur O. CHAZOILLERES : Nous sommes effectivement plus forts ensemble. Le ministère de la Santé promeut même la constitution d'une filière européenne.

L'évolution des traitements de la cholangite sclérosante primitive et de l'hépatite auto-immune

Professeur Olivier CHAZOILLERES

1) *La cholangite sclérosante primitive*

Les traitements de la CSP n'ont pas évolué de façon significative depuis un an. Cette maladie nécessite toujours la prise d'acide ursodésoxycholique, qui suscite des appréciations diverses aux Etats-Unis et en Europe.

Les scientifiques réfléchissent déjà à une nouvelle génération de médicaments. Ainsi, un essai va tester l'efficacité de certaines biothérapies. Celles-ci soignent les maladies inflammatoires qui accompagnent la CSP dans 70 % des cas et pourraient modifier la migration des lymphocytes du côlon vers les voies biliaires.

Une nouvelle molécule, l'acide obéticholique, sera également testée. Cette étude sera toutefois limitée aux Etats-Unis. Cette molécule est également évaluée dans la CBP.

Sur quels critères jugerons-nous de l'efficacité de ces traitements ? C'est la question à laquelle ont répondu des experts afin de guider les essais thérapeutiques. La biopsie hépatique reste une méthode validée pour apprécier l'efficacité d'un protocole mais de nouveaux critères émergent. Alors que la maladie est diagnostiquée plus tôt et mieux prise en charge, la survie sans transplantation hépatique ne peut plus être le critère principal d'efficacité d'un traitement.

Question : L'année dernière, vous avez parlé du fibroscan, qui pourrait remplacer la biopsie.

Professeur O. CHAZOILLERES : Il faut encore confirmer l'intérêt de cet examen à long terme.

2) L'hépatite auto-immune

Les traitements de l'hépatite auto-immune n'ont pas non plus évolué depuis un an même si des travaux ont été engagés par la Société Européenne d'Hépatologie. Elle publiera des recommandations sur la prise en charge de cette maladie.

Les spécialistes sollicités ont notamment déploré l'absence d'études de qualité de vie et de travaux sur les effets des traitements. Ils ont validé le traitement par budésonide – sous réserve que ce médicament soit pris dans des conditions strictes : forme peu sévère et absence de cirrhose – même si les deux corticoïdes de référence restent le Cortancyl et le Solupred. Le premier médicament présente l'avantage de compter moins d'effets secondaires.

Question : Pouvez-vous formuler des recommandations à observer dans la vie quotidienne ?

Professeur O. CHAZOILLERES : Nous ne pouvons pas prodiguer de conseils formellement établis. Nous souhaitons que des études sur la qualité de vie soient menées au préalable.

D. LEBURGUE : L'étude initiée par Albi sur le sujet a une portée limitée, mais elle a le mérite d'exister.

D. LEBURGUE : J'ai le sentiment que les hépatites auto-immunes sont moins diagnostiquées qu'auparavant.

Docteur C. CORPECHOT : En l'absence de marqueurs d'origine virale, les spécialistes ont eu tendance à formuler des diagnostics d'hépatites auto-immunes. C'est moins le cas aujourd'hui, mais cela ne signifie pas que leur prévalence diminue.

D. LEBURGUE : De nombreux adhérents nous posent des questions sur la biopsie. Les pratiques divergent selon les régions et les professionnels de santé qui la prescrivent.

Docteur C. CORPECHOT : Selon les sociétés médicales, une anesthésie locale suffit mais il convient de réaliser au préalable un repérage échographique. Dans les faits, les prises en charge diffèrent. Ainsi, les anesthésies générales sont préconisées dans le domaine pédiatrique. Certains professionnels préfèrent également que le patient passe la nuit à l'hôpital après cet examen pour pouvoir réagir en cas de complications. Certains médecins jugent que la biopsie est inutile.

Question : J'ai entendu parler d'autres traitements de la cholangite sclérosante primitive.

Professeur O. CHAZOILLERES : Des protocoles menés en France tentent d'accroître le nombre de lymphocytes « T régulateurs » pour mieux contrôler l'immunité.

Par ailleurs, le dérivé de l'acide ursodésoxycholique Nor-Urso est étudié. En augmentant davantage la sécrétion biliaire, il détoxifierait mieux le foie. D'autres travaux sont conduits pour apprécier l'efficacité d'un anticorps monoclonal qui bloquerait une enzyme agissant sur la formation de la fibrose. **Docteur C. CORPECHOT :** Nous sommes restés longtemps les parents pauvres des essais thérapeutiques mais la situation évolue.

Question : Le niveau des anticorps permet-il de prédire la durée d'une CBP ?

Professeur O. CHAZOILLERES : Non, les anticorps anti-mitochondries ne prédisent pas l'évolution de la maladie ni sa gravité.

D. LEBURGUE : Une adhérente s'interroge sur le rôle éventuel des nanotechnologies dans le traitement de nos maladies.

Docteur C. CORPECHOT : Il n'existe pas d'application thérapeutique des nanotechnologies dans notre domaine.

Question : Vous avez évoqué la parution prochaine de recommandations pour le traitement de l'hépatite auto-immune. De tels conseils ont-ils été publiés dans le cas de la CBP et de la CSP ?

Professeur O. CHAZOILLERES : Des recommandations européennes ont été rédigées en 2009 concernant les maladies cholestatiques. Elles sont encore valables. Les Américains ont fait de même pour la CBP et la CSP mais leurs préconisations ont été écrites dans un cadre moins collectif.

Question : Etes-vous favorable à l'arrêt des corticoïdes dans le cas d'une hépatite auto-immune dite « stabilisée » ?

Professeur O. CHAZOILLERES : Il suppose une totale rémission biologique. La fin du traitement est envisageable mais le patient doit rester sous Imurel pendant au moins deux ans. La question de l'arrêt de cet immunosuppresseur se pose ensuite.

Question : Quel est le bon dosage de phosphatases alcalines ?

Docteur C. CORPECHOT : Si, après un an de traitement, ce taux a été réduit à un certain seuil (1,5 fois en dessous de la normale du laboratoire), aucun événement ne survient dans les sept années à venir. Mais si ce taux est supérieur à cette référence, il existe un risque augmenté mais cela ne signifie pas que des complications apparaîtront nécessairement.

Question : Quelle est l'origine du LPAC syndrome ?

Docteur C. CORPECHOT : Nous devons la paternité de la découverte de ce syndrome à Monsieur Poupon. Les premières mutations génétiques ont été mises en évidence en 2002-2003.

Question : Un risque de cancer de la peau est-il associé à la prise d'Imurel ?

Professeur O. CHAZOILLERES : Il existe un risque aggravé d'apparition de lymphome même si cela demeure très rare. De même, le risque de cancer de la peau augmente avec la prise d'Imurel. Il est corrélé à la dose délivrée et à la durée du traitement. Il convient de programmer une consultation dermatologique par an et de prendre quelques précautions (ne pas se surexposer au soleil par exemple).

Docteur C. CORPECHOT : Dans la grande majorité des cas, ces tumeurs de faible malignité sont traitées facilement par le dermatologue et sans impact sur l'espérance de vie du patient.

Question : Les hépatites médicamenteuses peuvent-elles entraîner une CSP ?

Professeur O. CHAZOILLERES : Cela ne se vérifie pas pour la CSP. En revanche les professionnels se posent cette question quand ils diagnostiquent une hépatite auto-immune.

Avant de vous quitter, nous tenions à vous dire que c'était un plaisir et un honneur de répondre à vos questions. Nous serons à nouveau présents l'année prochaine pour vous renseigner sur l'actualité des différents champs thérapeutiques.