



## Newsletter n°39 – Juin 2018

### **Cirrhose (cholangite) biliaire primitive : l'arsenal thérapeutique s'étoffe**

Professeur Alexandre Louvet, Service des maladies de l'appareil digestif, Hôpital Huriez, Lille

La prise en charge de la cirrhose (cholangite) biliaire primitive (CBP) a pendant longtemps reposé quasi-exclusivement sur l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique (AUDC) à la dose de 13-15 mg/kg/j. La justification d'emploi de ce traitement très bien toléré est basée sur plusieurs essais randomisés<sup>1-3</sup> montrant que l'AUDC réduisait fortement le risque de décès ou d'être transplanté (odds-ratio de 0,52 à 4 ans,  $p < 0,0001$ )<sup>4</sup>. Le mécanisme d'action de l'AUDC est partiellement connu. Ces cibles potentielles sont de nombreux récepteurs (FXR, FGF19, TGR5, ASBT) et ses effets sont essentiellement l'inhibition compétitrice de la réabsorption iléale des acides biliaires endogènes, la stimulation de la sécrétion hépatocyttaire des acides biliaires via BSEP, la stimulation de la sécrétion alcaline des cholangiocytes via AE2 et des effets anti-inflammatoire, anti-apoptotique et immunomodulateur<sup>5</sup>.

Bien que l'AUDC soit bien toléré, efficace et d'utilisation sûre, il ne permet pas d'améliorer l'évolution de la pathologie chez tous les patients. De très nombreux critères de réponse ont été développés, les plus simples et les plus utilisés étant ceux de Paris I ou II. Les critères de Paris I peuvent être utilisés chez tous les patients et sont recueillis après 1 an de traitement par l'AUDC. Ils sont remplis quand le taux de bilirubine est normal, que les transaminases ASAT sont inférieures à 2 fois la limite supérieure de la normale et que les phosphatases alcalines sont inférieures à trois fois la limite supérieure de la normale<sup>6</sup>. Les critères de Paris II sont plus exigeants et définissent la réponse thérapeutique pour les formes précoces<sup>7</sup>. Outre le taux de bilirubine normal, les ASAT et les phosphatases alcalines doivent être inférieures à 1,5 fois la limite supérieure de la normale après un an de traitement. Sur la base de ces critères, environ 25% des patients atteints de CBP ne répondent pas de manière satisfaisante à l'AUDC et sont donc candidats à de nouveaux traitements, prenant en compte que leur survie sans transplantation à 10 ans est de l'ordre de 50%. Actuellement une seule autre molécule dispose de l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, l'acide

obéticholique à 5-10 mg/j en association à l'AUDC, sur la base de l'essai randomisé POISE<sup>8</sup> qui a démontré son intérêt en deuxième ligne avec une réduction du taux de phosphatases alcalines significative par rapport au placebo. Cependant, cet agoniste du récepteur FXR s'avère parfois mal toléré avec un risque de prurit sous traitement estimé à 50-70% et son efficacité n'est hélas pas de 100%. De nouvelles avancées thérapeutiques sont donc attendues.

L'actualité récente a vu l'arsenal thérapeutique dans la CBP se renforcer de manière très nette. Les résultats d'un essai de phase II testant le seladelpar, un agoniste PPAR $\delta$ , sont désormais disponibles, molécule qui permet de diminuer le taux de phosphatases alcalines pendant les 3 mois de l'étude, chez des patients ne répondant pas de manière satisfaisante à l'AUDC<sup>9</sup>. Un essai de phase III est en cours et la France participe à l'étude. Cette stratégie est nouvelle en ce sens qu'elle ne cible pas un récepteur activé par l'AUDC ou l'acide obéticholique. Par ailleurs, les résultats définitifs de l'étude BEZURSO sont sous presse dans le New England Journal of Medicine. Dans cette étude multicentrique française qui avait été présentée au congrès de l'EASL en 2017<sup>10</sup>, l'ajout de bézafibrate à l'AUDC à 400 mg/j pendant 2 ans en cas de réponse imparfaite à l'AUDC était associée à une baisse très nette des phosphatases alcalines en comparaison au groupe contrôle qui recevait un placebo : deux tiers des patients traités par bézafibrate avaient un taux normal à deux ans contre aucun patient traité par placebo. La tolérance du traitement était excellente. Lors du dernier congrès de l'EASL, l'efficacité de cette stratégie de deuxième ligne a également été confirmée dans une analyse des mêmes auteurs<sup>11</sup>, démontrant que la prise de bézafibrate permettait de diminuer fortement le risque de décès ou d'être transplanté via l'amélioration des scores pronostiques de la CBP : le score UK-PBC<sup>12, 13</sup> et le score GLOBE<sup>14</sup>. Inversement, au cours de ce même congrès, une stratégie de deuxième ligne avec l'adjonction de budésonide à l'AUDC<sup>15</sup> s'est avérée un échec, alors que le rôle potentiel de cette molécule avait été suggéré par deux études antérieures<sup>16, 17</sup>.

Le traitement des symptômes de la CBP, notamment du prurit, est également en plein changement. Alors que les recommandations européennes indiquent que la cholestyramine, la naltrexone, la rifampicine ou la sertraline peuvent être utilisés avec une efficacité variable<sup>18</sup>, un essai de phase II a été publié l'année dernière dans le Lancet avec une nouvelle molécule ciblant le transporteur iléal des acides biliaires IBAT<sup>19</sup>. Dans cette étude, les patients traités par l'agoniste d'IBAT GSK2330672 pendant 14 jours avaient une nette diminution des scores d'intensité du prurit par rapport aux patients traités par placebo. Une étude de phase III est actuellement en cours pour confirmer ces résultats encourageants. Les dernières années ont vu des avancées très significatives dans la prise en

charge de la CBP : validation de l'efficacité de l'élastométrie dans le diagnostic non invasif de la fibrose<sup>20</sup>, permettant de se passer de la biopsie, mise en évidence du rôle délétère du tabac<sup>21</sup>, actualisation des connaissances et formalisation de la prise en charge par l'EASL<sup>18</sup>.

De nombreux essais thérapeutiques sont donc menés dans la CBP et l'année 2018 est une année faste avec la présentation de nombreux résultats qui devraient se traduire très vite en modifications thérapeutiques importantes pour les patients atteints de CBP. Cela faisait bien longtemps qu'autant de progrès n'avaient pas été accomplis dans cette maladie...

#### References

1. Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:1149-56.
2. Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1996;110:1515-8.
3. Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, et al. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1548-54.
4. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:884-90.
5. Corpechot C. Primary biliary cirrhosis and bile acids. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36 Suppl 1:S13-20.
6. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-7.
7. Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011;55:1361-7.
8. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631-43.
9. Jones D, Boudes PF, Swain MG, et al. Seladelpar (MBX-8025), a selective PPAR-delta agonist, in patients with primary biliary cholangitis with an inadequate response to ursodeoxycholic acid: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2, proof-of-concept study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:716-726.
10. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al. A 2-year multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of bezafibrate for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate biochemical response to ursodeoxycholic acid therapy (Bezurso). *J Hepatol* 2017;66.
11. Corpechot C, Rousseau A, Chazouillères O, et al. Estimated risk reduction of mortality and transplantation with bezafibrate in patients with PBC and inadequate response to UDCA: application of the UK-PBC and Global PBC risk scores to the BEZURSO trial. *J Hepatol* 2018;68.
12. Carbone M, Mells GF, Pells G, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2013;144:560-569 e7; quiz e13-4.

13. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, et al. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2016;63:930-50.
14. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology* 2015;149:1804-1812 e4.
15. Hirschfield G, Kupcinskas L, Ott P, et al. Results of a randomized controlled trial of budesonide add-on therapy in patients with primary biliary cholangitis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *J Hepatol* 2018;68.
16. Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117:918-25.
17. Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* 2005;41:747-52.
18. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-172.
19. Hegade VS, Kendrick SF, Dobbins RL, et al. Effect of ileal bile acid transporter inhibitor GSK2330672 on pruritus in primary biliary cholangitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover, phase 2a study. *Lancet* 2017;389:1114-1123.
20. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198-208.
21. Corpechot C, Gaouar F, Chretien Y, et al. Smoking as an independent risk factor of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56:218-24.