

Maladies cholestatiques et résistance à l'acide urso désoxycholique (AUDC) : que proposer ?

 **Christophe CORPECHOT**

 Centre de Référence Maladies Rares coordonnateur : Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et Hépatites auto-immunes (MIVB-H) - Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université, 184 rue du faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12.

 christophe.corpechot@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir définir une résistance à l'AUDC
- Connaître les conséquences d'une résistance à l'AUDC
- Connaître les traitements de deuxième et troisième ligne

LIENS D'INTÉRÊTS

Intercept, Arrow, Cymabay, Genkyotex, GSK

MOTS-CLÉS

Réponse biologique ; Acide obéticholique ; Bézafrate

ABRÉVIATIONS

AUDC : acide ursodésoxycholique
 CBP : cholangite biliaire primitive
 PAL : phosphatases alcalines
 ASAT : aspartate amino-transférases
 ALAT : alanine amino-transférases
 HAI : hépatite auto-immune
 CSP : cholangite sclérosante primitive
 AMM : autorisation de mise sur le marché
 LPAC : low phospholipid-associated cholelithiasis
 AFEF : association française pour l'étude du foie
 EASL : European association for the study of the liver
 TH : transplantation hépatique
 AUROC : area under the ROC curve

Introduction

L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est le principal médicament utilisé en pratique clinique dans les maladies cholestatiques. Il est le seul traitement de référence de la cholangite biliaire primitive (CBP) faisant désormais consensus au sein de la communauté médicale internationale (1, 2). En France, l'AUDC bénéficie aussi d'une AMM pour le traitement de la cholangite sclérosante primitive (CSP), mais ce traitement n'est pas reconnu au niveau international car il n'a pas prouvé son efficacité dans les essais de phase 3. D'autres indications de l'AUDC (cholestase gravidique, atteinte cholestatique de la mucoviscidose, cholestase familiale progressive de type 3, syndrome LPAC) sont plus marginales et présentent un niveau de preuve d'efficacité encore plus faible. À ce jour, le concept de résistance à l'AUDC et les stratégies thérapeutiques développées pour y faire face ne s'appliquent qu'à la CBP.

Définir la résistance à l'AUDC

Le concept de résistance à l'AUDC est né dès les premiers essais réalisés dans les années 90 chez les patients atteints de CBP (3, 4). Mais il a fallu attendre les années 2000 pour que sa valeur pronostique soit clairement établie et puisse servir à identifier les patients à risque (5, 6). La CBP est une maladie lentement progressive.

De ce fait, la mortalité ou le recours à la transplantation hépatique (TH) sont des critères inappropriés pour évaluer la réponse précoce au traitement. Les études de cohortes ont pu montrer que la réponse biologique à l'AUDC était fortement liée à la survie sans TH et qu'elle constituait donc un bon critère de substitution de la mortalité sous traitement. Cette réponse à l'AUDC a été étudiée à l'aide de variables qualitatives (critères dits de Barcelone, de Paris, de Rotterdam, de Toronto) ou de scores continus paramétriques (Globe score, UK-PBC score) généralement appliqués à 12 mois du début du traitement (**Tableau 1**) (5-11).

Parmi les critères qualitatifs, les critères de Paris-1 (définis quel que soit le stade) et Paris-2 (spécifiques des stades précoces) sont ceux dont la performance prédictive est la plus élevée. Les scores continus, quant à eux, ont une performance prédictive supérieure d'environ 10 % à celle des critères qualitatifs (12, 13). Les critères de Toronto modifiés et les critères de Paris-2 ont été respectivement utilisés comme critères de sélection des patients à risque pour les essais POISE et BEZURSO (14, 15). L'EASL invite à considérer la possibilité d'une résistance à l'AUDC au cours de la CBP si les phosphatases alcalines (PAL) sont > 1,5 fois la valeur supérieure de la normale (xN) ou que la bilirubine totale et conjuguée est > 1 xN au terme de 12 mois de traitement, ce qui correspond donc en partie aux critères de Paris-2 (1). L'AFEF, quant à elle, recommande l'utilisation des critères de Paris-2 pour définir la résistance à l'AUDC au

Tableau 1 : Critères de réponse thérapeutique et scores pronostiques validés chez les patients atteints de CBP traités par AUCD

A. Réponse thérapeutique définie sur des critères biologiques qualitatifs		
Définition	Période d'évaluation	Critères de réponse satisfaisante
Barcelone	12 mois	PAL \leq N ou diminution $>$ 40 %
Rotterdam	12 mois	Bilirubine \leq N et Albumine \geq N
Toronto	24 mois	PAL \leq 1.67N
Toronto modifié	12 mois	PAL \leq 1,67N et Bilirubine \leq N
Paris-1	12 mois	PAL $<$ 3N, ASAT $<$ 2N, et Bilirubine \leq N
Paris-2*	12 mois	PAL $<$ 1,5N, ASAT $<$ 1,5N, et Bilirubine \leq N

B. Évaluation du pronostic à partir de variables quantitatives continues		
Score	Période d'évaluation	Variables
Globe	12 mois	Age (au début du traitement) Bilirubine, PAL, Albumine, et Plaquettes
UK-PBC	12 mois	Albumine et Plaquettes (début du traitement) Bilirubine, PAL et ASAT ou ALAT

* Critères recommandés par l'Association Française pour l'Étude du foie (AFEF) en 2020.

cours de la CBP (<https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf>).

Ces critères pourraient être amenés à évoluer car il a été démontré que la non-normalisation des PAL ou un taux de bilirubine totale certes normal mais $>$ 0,6 xN (entre 12 et 21 μ mole/L) étaient associés à une augmentation de la mortalité ou du risque de TH sous AUCD (16). Ceci pourrait inciter à viser des objectifs thérapeutiques plus strictes, telle qu'une normalisation complète des tests biologiques hépatiques. Les résultats de l'essai BEZURSO indiquent que ce type d'objectif est tout à fait réalisable.

Chez les patients atteints de CSP, l'utilisation de l'AUCD ne fait pas consensus car les différents essais de phase 3 n'ont pas montré d'effet significatif sur la survie sans TH [17-19]. Chez ces patients, l'arrêt de l'AUCD est néanmoins associé à une aggravation significative des paramètres biologiques de la cholestase et il a été proposé, par analogie à la CBP, qu'en cas de traitement par AUCD, celui-ci devait être poursuivi si la réponse biologique était jugée satisfaisante (20). Les études de cohortes sont moins importantes que dans la CBP et ne sont pas toutes reproductibles, mais elles tendent à suggérer que des PAL \leq 1,5 xN pourraient être associées à un meilleur pronostic, que le patient soit traité ou non par AUCD (21-23).

L'absence de ce critère biologique est désormais assez souvent requise dans les essais thérapeutiques pour la sélection des patients éligibles.

Prédire la résistance à l'AUCD

La stratégie actuellement en cours dans la prise en charge des patients atteints de CBP est d'attendre l'évaluation à 12 mois de la réponse

biologique à l'AUCD avant d'envisager l'éventualité d'un traitement de deuxième, voire de troisième ligne (stratégie ascendante). Ce délai pourrait être raccourci de 6 mois chez les patients présentant une forme d'emblée symptomatique et sévère de la maladie. Cette approche progressive a plusieurs inconvénients, dont celui de ne pas proposer d'emblée un traitement optimal aux patients les plus à risque et celui de sélectionner pas à pas des populations de patients de plus en plus difficile à traiter. Disposant désormais de plusieurs

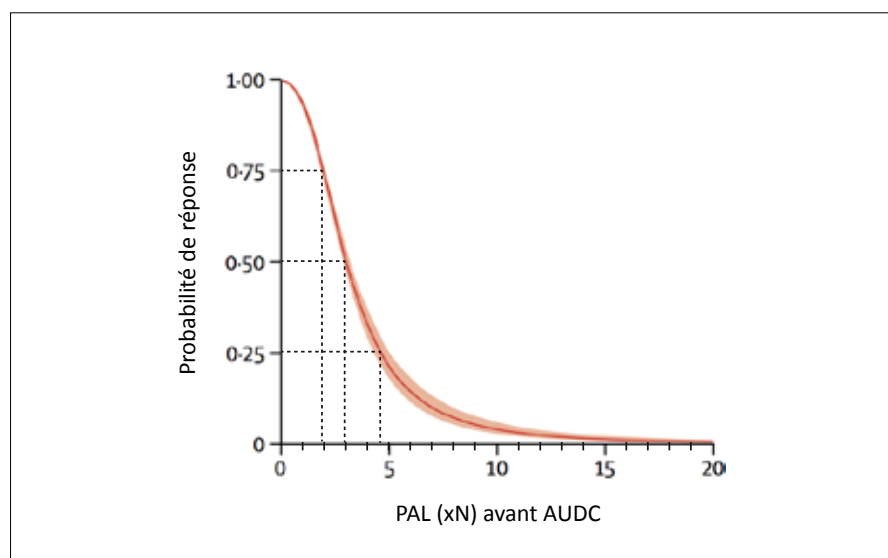


Figure 1 : Probabilité de réponse biologique à l'AUCD (critères de Toronto) au cours de la CBP en fonction du taux des PAL avant traitement (d'après Carbone et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3:626-634)

traitements efficaces dans la CBP, une stratégie alterne pourrait être de proposer des traitements combinés d'emblée aux patients à haut risque de résistance à l'AUDC, puis de réduire ces traitements, le cas échéant, en fonction des réponses observées (stratégie descendante) (24). Un score prédisant la réponse à l'AUDC à partir des paramètres observés au diagnostic (bilirubine totale, PAL, transaminases, âge, délai entre le diagnostic et le début du traitement) a été récemment développé et validé dans des populations indépendantes occidentales et asiatiques (25, 26). Sa performance prédictive est excellente (AUROC : 0,87). Comme attendu, plus les PAL et la bilirubine sont élevées avant traitement et plus la probabilité de réponse à l'AUDC est faible (le taux de réponse prédit est < 20 % si les PAL sont > 5N ; **Figure 1**). En revanche, la probabilité de réponse augmente progressivement avec l'âge et, de façon encore plus surprenante, avec le taux des transaminases (25). Ce score, actuellement, n'a pas d'application clinique pratique, mais il pourrait être utilisé à l'avenir pour évaluer et valider une stratégie thérapeutique descendante.

Connaître les conséquences d'une résistance à l'AUDC

Avant d'envisager l'introduction d'un traitement de deuxième ligne, la mise en évidence d'une résistance à l'AUDC au cours de la CBP doit d'abord convier à vérifier la posologie du traitement et son observance. La posologie recommandée de l'AUDC dans la CBP est de 13 à 15 mg/kg/j. Il est démontré qu'une posologie inférieure est associée à une moins bonne réponse biologique et à un moins bon pronostic à long terme (27, 28). Les données de vie réelle montrent qu'une posologie sous-optimale d'AUDC est observée chez près de 25 % des patients atteints de CBP et que 11 % des patients présentent un défaut significatif d'observance (12, 29).

Ensuite, il convient de rechercher une comorbidité hépatique susceptible d'expliquer la persistance d'anomalies biologiques significatives sous AUDC. La première d'entre elles est l'hépatite auto-immune (HAI ; forme mixte

CBP-HAI ou forme « hépatitique » de CBP), dont les signes biologiques (transaminases > 5 xN ; IgG > 1 xN), sérologiques (anticorps anti-actine) et histologiques (hépatite d'interface ou lobulaire modérée à sévère) peuvent être observés chez 5 à 10 % des patients atteints de CBP, soit d'emblée au moment du diagnostic, soit secondairement au cours du suivi (30, 31). La biopsie du foie joue ici un rôle diagnostique essentiel et doit être réalisée devant toute suspicion de forme mixte CBP-HAI, notamment dans le contexte particulier d'une résistance à l'AUDC.

D'autres maladies spécifiquement associées à la CBP peuvent concourir aux anomalies des tests hépatiques lorsqu'elles ne sont pas dépistées et traitées. C'est le cas des maladies auto-immunes de la thyroïde et de la maladie coeliaque (32, 33). Un dosage de la TSH et une recherche d'anticorps anti-transglutaminase doivent être réalisés chez tout patient atteint de CBP, en particulier dans le cas spécifique d'une résistance à l'AUDC. Enfin, des signes de stéato-hépatite dysmétabolique peuvent être occasionnellement observés au cours de la CBP chez des patients en surpoids ou ayant un syndrome métabolique. Le rôle aggravant de la stéatose et du surpoids sur la sévérité et l'évolution des lésions biliaires a été suggéré (34).

Face à une résistance à l'AUDC, le clinicien peut se demander légitimement s'il doit poursuivre ou au stopper ce traitement. Jusqu'à très récemment, il n'y avait pas de réponse objective à cette question et, en pratique, la plupart des patients dans cette situa-

tion étaient maintenus sous AUDC, eu égard à sa faible toxicité, son bon profil de tolérance et son faible coût. Des données récentes issues de très larges cohortes rétrospectives permettent désormais de valider cette attitude. Après ajustement sur les principaux facteurs pronostiques de la maladie et sur un score de propension à recevoir le traitement par AUDC, ces données indiquent en effet que les patients mauvais répondeurs à l'AUDC ont une espérance de vie sans TH supérieure à celle des patients non traités (**Figure 2**) (28). En outre, ces données indiquent que le bénéfice du traitement par AUDC des patients ayant une CBP avancée, et donc de faibles chances de réponse à l'AUDC, est proportionnellement supérieur à celui des patients ayant une CBP moins sévère (35). En définitive, il est absolument nécessaire de ne pas arrêter l'AUDC chez les patients ayant une réponse thérapeutique insuffisante, quel que soit le stade.

Chez les patients atteints de CSP, la réponse biologique à l'AUDC n'est pas de valeur pronostique reconnue. Néanmoins, certains auteurs anglo-saxons recommandent de se baser sur cette réponse pour décider s'il convient de poursuivre ou d'arrêter le traitement quand celui-ci a été entrepris (20). Cette règle ne fait pas consensus et la plupart des cliniciens qui prescrivent l'AUDC au cours de la CSP, en France notamment, poursuivent ce traitement quelle que soit la réponse biologique et ne l'arrêtent qu'au stade ultime de la maladie quand les patients sont en attente de TH.

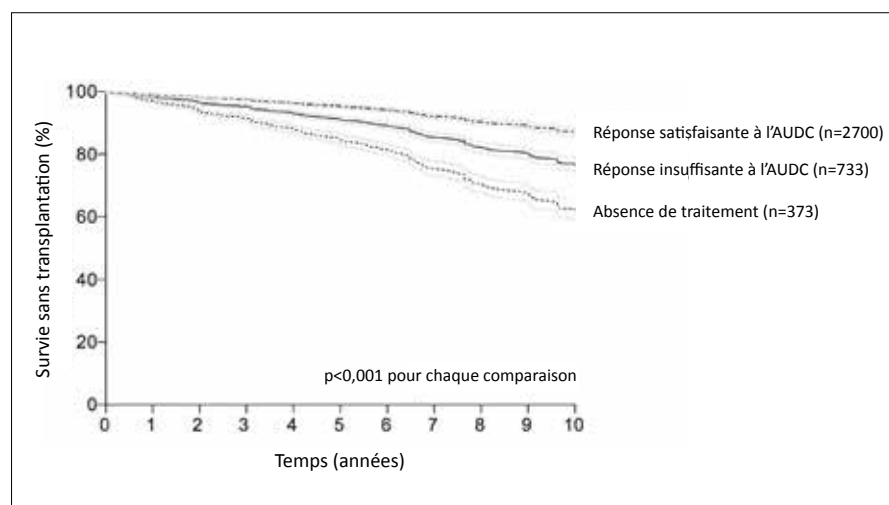


Figure 2 : Survie sans transplantation hépatique au cours de la CBP stratifiée en fonction de la réponse biologique à l'AUDC (score Globe) et comparée à l'absence de traitement (d'après Harms et al. J Hepatol 2019; 71: 357-365)

Connaître les traitements de deuxième et troisième ligne

Actuellement, seuls deux médicaments en association à l'AUDC ont fait la preuve de leur capacité à améliorer les paramètres biologiques des patients atteints de CBP ayant une mauvaise réponse à l'AUDC seul. Il s'agit de l'acide obéticholique et du

bézafrate (14, 15). Pour le moment, aucun de ces deux traitements n'a prouvé qu'il pouvait prolonger la survie sans TH et il n'existe aucun essai disponible les comparant face à face. En l'absence de telles données, le choix entre ces deux options en deuxième ligne de traitement doit reposer sur plusieurs considérations, dont le bénéfice attendu sur les symptômes, en particulier le prurit, l'existence d'indication concomitante (hyperlipidémie), l'anticipation d'effets indési-

rables en fonction de l'état du patient (prurit, myalgies, insuffisance rénale), l'expérience préalable et la confiance du clinicien à prescrire un des deux médicaments plutôt que l'autre, la disponibilité du traitement dans le pays considéré, son AMM ou son statut non labélisé dans cette indication, et enfin son prix. Malgré un niveau de preuve inférieur à celui des deux précédents traitements, l'utilisation du budésotide chez les patients mauvais répondeurs à l'AUDC pourrait bénéficier

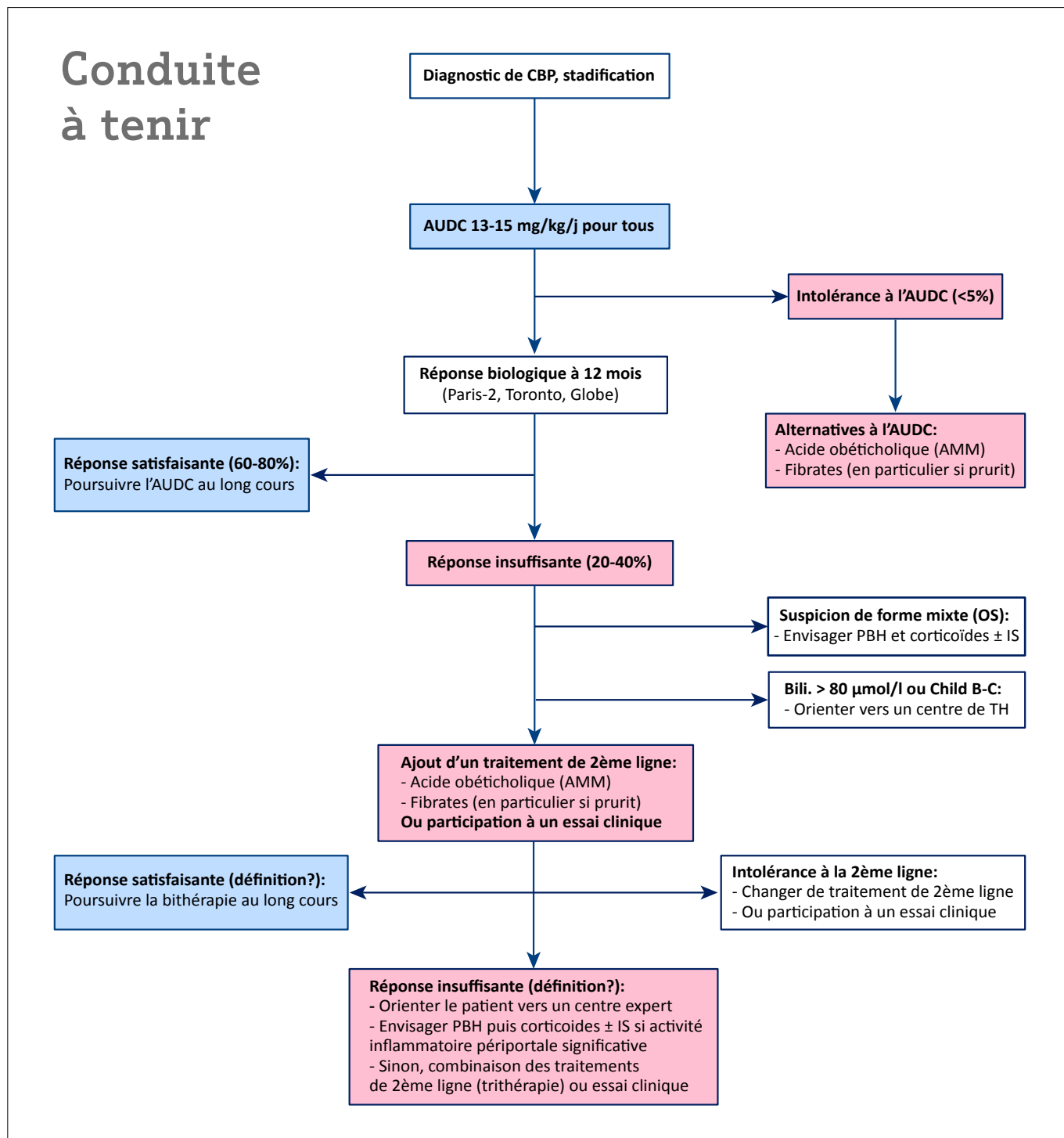


Figure 3 : Proposition d'algorithme de prise en charge des patients atteints de CBP en fonction de leur réponse à l'AUDC

d'une attention particulière, spécialement chez les patients présentant une activité inflammatoire significative à l'examen histologique (36). La disponibilité de ces différentes options thérapeutiques permet d'entrevoir la possibilité de traitements de troisième ligne sous forme de multithérapies pour les patients les plus difficiles à traiter. La **Figure 3** présente une proposition d'algorithme décisionnel pour la prise en charge des patients atteints de CBP.

Acide obéticholique en traitement de deuxième ligne

L'acide obéticholique est un acide biliaire semi-synthétique dérivé de l'acide chénodésoxycholique (37). Comparé à ce dernier, il a une affinité 100 fois supérieure pour le récepteur des acides biliaires FXR (farnesoid X receptor), récepteur nucléaire jouant un rôle majeur dans la régulation de la synthèse et de la sécrétion des acides biliaires et agissant comme médiateur d'effets anti-inflammatoire et anti-fibrosant dans des modèles expérimentaux de cholestase. En 2016, suite aux résultats de l'essai POISE (14), essai de phase 3 contrôlé contre placebo pendant 12 mois suivi d'une

période d'extension en ouvert, l'acide obéticholique a obtenu une AMM conditionnelle (la molécule devant prouver son efficacité à long terme) pour le traitement de la CBP chez les patients résistants ou intolérants à l'AUDC.

Les patients inclus dans l'essai POISE présentaient à l'entrée une réponse incomplète (93 % ; critères de Toronto modifiés) ou une intolérance (7 %) à l'AUDC. Ils ont été randomisés en un groupe acide obéticholique 10 mg/j, un groupe acide obéticholique 5-10 mg/j (titration de la dose de 5 à 10 mg/j à partir de 6 mois si jugée faisable et nécessaire), et un groupe placebo. Les patients résistants à l'AUDC étaient maintenus sous AUDC. Le critère de jugement était l'obtention de PAL < 1,67 xN avec une diminution ≥ 15 % de la valeur initiale et une bilirubine totale normale en fin d'essai (12 mois). Ce critère était atteint chez 47 % des patients du groupe 10 mg, 46 % des patients du groupe 5-10 mg, et 10 % des patients du groupe placebo (p < 0,001). L'acide obéticholique était associé à un odds ratio (OR) pour le critère de jugement de 9 et un nombre nécessaire de patients à traiter (number needed to treat, NNT) pour éviter un échec de 3 (**Tableaux 2 et 3**). Il était associé à une diminution significative des autres paramètres hépatiques standards (bilirubine, GGT,

transaminases) et des acides biliaires totaux. Les marqueurs non-invasifs de fibrose (Fibroscan, ELF) n'étaient pas modifiés. Le prurit était le principal effet secondaire associé à l'acide obéticholique. Il était 1,5 à 2 fois plus fréquent sous acide obéticholique que sous placebo. L'intensité du prurit sous acide obéticholique tendait à diminuer avec le temps et était comparable à celle du groupe placebo à 12 mois.

L'étude ouverte de suivi à long-terme des patients ayant participé à l'essai POISE et ayant été maintenus sous, ou switchés à, l'acide obéticholique en fin d'essai a montré que la réponse biologique au traitement était soutenue à 3 puis 5 ans (38). Le prurit restait, néanmoins, le principal effet indésirable, puisqu'observé chez trois-quarts des patients, mais n'entraînant un arrêt définitif du traitement au long cours que chez 4 % d'entre eux. La diminution de la posologie (par exemple 5 mg un jour sur deux) permet d'atténuer ou de faire disparaître le prurit dans un grand nombre de cas. Les données sur la progression histologique sont très limitées. Une étude non contrôlée portant sur 13 patients traités par acide obéticholique pendant 3 ans ayant tous eu une biopsie de contrôle sous traitement tend à suggérer que la progression de la fibrose pourrait être atténuée par le traitement (39). En revanche, des observations de dégradation de

Tableau 2 : Évaluation à 12 mois de la réponse biologique selon les critères de l'essai POISE (diminution de plus de 15 % des PAL en dessous de 1,67xN et bilirubine totale normale) dans les essais pivots de l'acide obéticholique (essai POISE) et du bésafibrate (essai BEZURSO) chez des patients atteints de CBP avec réponse incomplète à l'AUDC seul.

Étude pivot	Taux de réponse à 12 mois (critères de l'essai POISE)		ABA à 12 mois (IC 95 %)	NPT à 12 mois (IC 95 %)
	AOC _{10mg} ou BZF _{400mg}	Placebo		
POISE	47%	10%	37% (24% - 50%)	3 (2 - 4)
BEZURSO	82%	10%	72% (59% - 86%)	1 (1 - 2)

AOC : acide obéticholique. BZF : bésafibrate. ABA : augmentation de bénéfice absolu. IC : intervalle de confiance. NPT : nombre de patients à traiter.

Tableau 3 : Odds ratios de la réponse biologique définie selon les critères POISE ou de Paris-2 à 12 mois d'un traitement de deuxième ligne par acide obéticholique (essai POISE) ou bésafibrate (essai BEZURSO) en association à l'AUDC chez des patients atteints de CBP avec réponse incomplète à l'AUDC seul.

	Odds ratio (IC 95 %) à 12 mois du traitement de deuxième ligne	
	AOC _{10mg} vs. Placebo (POISE)	BZF _{400mg} vs. Placebo (BEZURSO)
Réponse POISE	9.4 (3.7 - 23.9)	43.3 (12.3 - 152.2)
Réponse Paris-2	8.5 (2.4 - 30.6)	18.4 (5.6 - 60.3)

IC : intervalle de confiance.

la fonction hépato-cellulaire et de décompensation ictérique et ascitique de la CBP suivant l'introduction de l'acide obéticholique ont été rapportées chez des patients ayant une cirrhose avec insuffisance hépatique modérée à sévère (40). Chez ces patients, le traitement doit être considéré avec prudence et débuté à la dose de 5 mg par semaine, sans jamais dépasser 10 mg deux fois par semaine. Tout épisode de décompensation cirrhotique sous traitement doit entraîner son interruption définitive.

Chez les patients atteints de CSP, l'acide obéticholique (5-10 mg/j) a montré, dans un essai de phase 2 de 6 mois, qu'il pouvait améliorer les PAL. D'autres agonistes du récepteur FXR sont en cours d'étude (41). Aucun essai de phase 3 n'est actuellement disponible.

Bézafibrate (ou autres fibrates) en traitement de deuxième ligne

Le bézafibrate est le 3^e médicament, après l'AUDC et l'acide obéticholique, à avoir prouvé son efficacité dans un essai pivot au cours de la CBP (15). Il appartient à la classe pharmacologique des fibrates, agents hypolipémifiants connus de depuis la fin des années 60, qui sont de puissants agonistes du récepteur PPAR- α , un facteur de transcription fortement exprimé dans les hépatocytes et impliqué dans la β -oxydation des acides gras, le métabolisme énergétique et la réponse inflammatoire (42). À la différence des autres fibrates, en particulier du fénofibrate, le bézafibrate agit également sur les récepteurs PPAR- δ et PPAR- γ , davantage exprimés dans les cholangiocytes et les cellules de Kupffer. Alors que des observations cliniques avaient suggéré que les fibrates pouvaient diminuer l'activité des PAL chez des sujets sains ou atteints de CBP (43-45), ces molécules ont montré qu'elles étaient capables d'inhiber la synthèse des acides biliaires dans le foie et d'augmenter la sécrétion des phospholipides dans la bile, deux propriétés pouvant expliquer leur effet anti-cholestatique (46, 47).

L'essai BEZURSO est le premier et, actuellement, le seul essai de phase 3 contrôlé contre placebo disponible d'un fibrate dans la CBP (15). Cet essai

a randomisé 100 patients atteints de CBP ayant une réponse insuffisante à l'AUDC selon les critères de Paris-2 dans 2 groupes égaux de 50 patients chacun, l'un traité par Bézafibrate à la dose de 400 mg/j et l'autre traité par placebo, tous en association à l'AUDC, pendant 24 mois. Le critère de jugement principal, défini par des valeurs normales de PAL, bilirubine totale, transaminases, albumine et TP à 24 mois, donc beaucoup plus stricte que le critère principal de l'essai POISE, était atteint chez 31 % des patients du groupe bézafibrate et 0 % des patients du groupe placebo ($p < 0,001$). Le critère principal de POISE à 12 mois était atteint chez 82 % des patients du groupe bézafibrate et 10 % des patients du groupe placebo, avec un OR de 43 et un NNT de 1 (**Tableaux 3 et 4**). L'effet sur les PAL était significatif dès 3 mois, marqué par une diminution médiane de 60 %. À 24 mois, les PAL étaient normales chez 67 % des patients du groupe bézafibrate et seulement 2 % des patients du groupe placebo. Les diminutions concomitantes de la bilirubine, de la GGT et des transaminases étaient concordantes avec celle des PAL, tout comme celles du prurit, de la fatigue et des marqueurs non-invasifs de fibrose, (Fibroscan, ELF). L'effet bénéfique rapide du bézafibrate sur le prurit associé à la cholestase a été récemment confirmé dans un essai contre placebo dans la CBP et la CSP (48).

Les taux d'effets indésirables observés au cours de l'essai BEZURSO ne différaient pas en fonction du groupe. Des myalgies étaient plus fréquemment rapportées dans le groupe bézafibrate (20 %) que dans le groupe placebo (10 %) mais la différence n'était pas significative. Dans les études rétrospectives, cet effet est l'une des premières causes d'arrêt des fibrates au cours de la CBP (49). Une adaptation de la dose (200 mg/jour ou 400 mg un jour sur deux) permet d'atténuer ou de faire disparaître le symptôme. Dans l'essai BEZURSO, le bézafibrate était associé à une augmentation de 5 % en moyenne du taux de créatininémie, un effet de classe bien connu des fibrates, totalement réversible et sans effet à long terme sur la fonction rénale (50). Trois patients (6 %) dans le groupe bézafibrate et un (2 %) dans le groupe placebo ont présenté une élévation > 5 xN des transaminases dans les 6 premiers mois de l'étude. Tous les cas de cytolysse dans

le groupe bézafibrate ont régressé, soit spontanément (1 cas), soit après arrêt du bézafibrate et administration de corticoïdes (2 patients chez qui la biopsie hépatique à l'entrée présentait rétrospectivement des arguments en faveur d'une forme mixte CBP-HAI). Une augmentation des transaminases > 3 xN est observée chez jusqu'à 5 % des patients traités par fibrates. De rares cas d'hépatite sévère « auto-immune-like » ont été rapportées (51). Il est donc conseillé de contrôler systématiquement les transaminases à 1 et 3 mois de l'introduction du traitement.

L'essai BEZURSO était trop court et pas assez puissant pour évaluer l'effet du bézafibrate sur la survie. Les modèles pronostiques (Globe score, UK-PBC score) suggèrent une diminution prévisible de la mortalité sans TH à 5, 10 et 15 ans dans le groupe bézafibrate comparé au groupe placebo (52). Selon ces modèles, même les patients ayant une réponse insuffisante au bézafibrate pourraient tirer bénéfice du traitement (53). Ces résultats sont en accord avec les études de cohorte rétrospectives menées au Japon (54, 55). Enfin, les données concernant l'utilisation du fénofibrate au cours de la CBP sont cohérentes avec celles du bézafibrate et suggèrent un effet thérapeutique de classe (56).

Les données d'utilisation des fibrates au cours de la CSP sont parcellaires et rétrospectives (57). Elles semblent indiquer la possibilité d'un effet bénéfique des fibrates sur les PAL et le prurit. L'essai BEZASCLER (NCT04309773) devrait permettre de répondre à la question de l'intérêt thérapeutique du bézafibrate au cours de la CSP.

Budésoude en traitement de deuxième ligne

Le budésoude a été le premier traitement de deuxième ligne testé au cours de la CBP a montré des effets biologiques et histologiques encourageants (58). C'est un corticoïde non-halogéné ayant une puissante affinité à la fois pour le récepteur des glucocorticoïdes (GR) et celui des xénobiotiques PXR (pregnane X receptor) et présentant un effet de premier passage hépatique important, limitant ainsi ses effets secondaires systémiques. Le budésoude

est contre-indiqué chez les patients cirrhotiques en raison d'un risque rapporté de thrombose portale et d'un risque accru d'effets indésirables systémiques (59).

Trois essais contrôlés de phase 3, dont deux en double insu, ont évalué les effets au long cours du budésone dans la CBP non compliquée de cirrhose, toujours en association à l'AUDC (58, 60, 61). Dans les deux premiers essais, évaluant la dose de 6 mg/j respectivement pendant 2 et 3 ans, les patients n'étaient pas sélectionnés en fonction de la réponse préalable à l'AUDC. Dans ces deux essais, le budésone était associé à une amélioration des paramètres histologiques (diminution du grade d'inflammation et du stade de fibrose) et, pour l'un d'entre eux, à une diminution significative des PAL, transaminases et IgM. L'essai le plus récent, quant à lui, a évalué la dose de 9 mg/j (secondairement abaissée à 3 mg/j en cas de normalisation des transaminases) en association à l'AUDC pendant 3 ans chez des patients ayant, à l'entrée, une réponse insuffisante à l'AUDC (PAL > 1,5 xN) et une activité inflammatoire histologique significative à la biopsie (indice d'activité hépatique de Ishak) (61). Des problèmes de recrutement ont empêché d'atteindre la puissance statistique requise. Le critère de jugement principal (critère histologique) n'a pas été atteint mais le budésone était associé une diminution de l'inflammation histologique et à une diminution significative des PAL, avec une normalisation de ce paramètre chez 35 % des patients contre 9 % dans le groupe placebo. Des effets secondaires classiquement associés aux corticoïdes (hypertension, ostéopénie, cataracte, prise de poids, diminution du cortisol sanguin) étaient plus fréquemment rapportés et à l'origine d'un arrêt du traitement dans le groupe budésone, mais le nombre d'événements indésirables graves était similaire dans les 2 groupes.

Pris dans leur globalité, ces résultats suggèrent donc que le budésone ne doit pas être exclu des options thérapeutiques de deuxième ou troisième ligne de la CBP, notamment chez les patients ayant une activité inflammatoire histologique marquée et/ou ceux ayant une maladie réfractaire avec réponse insuffisante aux deuxièmes lignes de traitement (acide obéticholique, bézafibrate).

Traitement de 3^e ligne associant acide obéticholique et fibrates

Malgré l'ajout d'une 2^e ligne de traitement (acide obéticholique ou fibrates), certains patients atteints de CBP mauvais répondeurs à l'AUDC gardent des symptômes, des signes francs de cholestase et de progression de la maladie, comme l'augmentation des valeurs d'élastométrie et l'apparition de signes d'hypertension portale. La définition d'une mauvaise réponse biologique à un traitement de deuxième ligne au cours de la CBP n'est pas établie. Les résultats de l'essai BEZURSO indiquent que la normalisation des principaux paramètres biologiques ayant une valeur pronostique démontrée au cours de la CBP (bilirubine, PAL, transaminases) est un objectif crédible. À défaut d'obtenir une telle réponse et dans l'attente de critères validés, les critères de Paris-2 de bonne réponse à l'AUDC paraissent raisonnables à utiliser pour évaluer les traitements de deuxième ligne (recommandations AFEF 2020). Des études pilotes récentes suggèrent que, chez les patients mauvais répondeurs à une bithérapie, la trithérapie associant AUDC, acide obéticholique et fibrates permet d'améliorer la réponse biologique et augmente le taux de normalisation des PAL (62, 63). Par ailleurs, les fibrates pourraient diminuer le prurit induit par l'acide obéticholique. Ces résultats préliminaires suggèrent que des traitements combinés, anti-cholestatiques et anti-inflammatoires, pourraient permettre de traiter plus efficacement les formes les plus sévères de la CBP.

Références

1. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-172.
2. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019;69:394-419.
3. Poupon RE, Huef PM, Poupon R, Bonnand AM, Nhieu JT, Zafrani ES. A randomized trial comparing colchicine and ursodeoxycholic acid combination to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. UDCA- PBC Study Group. *Hepatology* 1996;24:1098-1103.
4. Angulo P, Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Kamath PS, *et al.* Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver* 1999;19:115-121.
5. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-720.
6. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, *et al.* Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-877.
7. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, *et al.* Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009;136:1281-1287.
8. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, *et al.* Baseline Ductopenia and Treatment Response Predict Long-Term Histological Progression in Primary Biliary Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2186-2194.
9. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011;55:1361-1367.
10. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HL, *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.
11. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, *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;63:930-950.
12. Efe C, Tascilar K, Henriksson I, Lytvyak E, Alakim F, Trivedi H, *et al.* Validation of Risk Scoring Systems in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019.
13. Corpechot C, Chazouilleres O. A Brief Reflection on Continuous vs Binary Risk Indicators in Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1691-1692.
14. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, *et al.* A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631-643.
15. Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, *et al.* A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2018;378:2171-2181.

16. Murillo Perez CF, Gulamhusein A, Corpechot C, van der Meer A, van Buuren H, Invernizzi P, *et al.* Goals of treatment for improved survival in primary biliary cholangitis: treatment target should be bilirubin within the normal range and normalization of alkaline phosphatase. *Am J Gastroenterol* 2020;(accepted for publication).
17. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997;336:691-695.
18. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, *et al.* High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005;129:1464-1472.
19. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, *et al.* High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808-814.
20. Tabibian JH, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: if withdrawal is bad, then administration is good (right?). *Hepatology* 2014;60:785-788.
21. Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, Chapman RW. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013;58:329-334.
22. Rupp C, Rossler A, Halibasic E, Sauer P, Weiss KH, Friedrich K, *et al.* Reduction in alkaline phosphatase is associated with longer survival in primary sclerosing cholangitis, independent of dominant stenosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1292-1301.
23. de Vries EM, Wang J, Leeflang MM, Boonstra K, Weersma RK, Beuers UH, *et al.* Alkaline phosphatase at diagnosis of primary sclerosing cholangitis and 1 year later: evaluation of prognostic value. *Liver Int* 2016;36:1867-1875.
24. Corpechot C. Clinical Trials in PBC Going Forward. *Semin Liver Dis* 2019.
25. Carbone M, Nardi A, Flack S, Carpino G, Varvaropoulou N, Gavrilu C, *et al.* Pretreatment prediction of response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: development and validation of the UDCA Response Score. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:626-634.
26. Yagi M, Matsumoto K, Komori A, Abe M, Hashimoto N, Inao M, *et al.* A validation study of the Ursodeoxycholic Acid Response Score in Japanese patients with primary biliary cholangitis. *Liver Int* 2020.
27. Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, Jorgensen RA, Smith C, DeSotel CK, *et al.* Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 1999;30:830-835.
28. Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA, Lindor KD, *et al.* Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2019;71:357-365.
29. Leoni MC, Amelung L, Lieveld FI, van den Brink J, de Bruijne J, Arends JE, *et al.* Adherence to ursodeoxycholic acid therapy in patients with cholestatic and autoimmune liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43:37-44.
30. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
31. Lindgren S, Glaumann H, Almer S, Bergquist A, Bjornsson E, Broome U, *et al.* Transitions between variant forms of primary biliary cirrhosis during long-term follow-up. *European journal of internal medicine* 2009;20:398-402.
32. Kubota S, Amino N, Matsumoto Y, Ikeda N, Morita S, Kudo T, *et al.* Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by Graves' disease and painless thyroiditis. *Thyroid* 2008;18:283-287.
33. Freeman HJ. Hepatic manifestations of celiac disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2010;3:33-39.
34. Hindi M, Levy C, Couto CA, Bejarano P, Mendes F. Primary biliary cirrhosis is more severe in overweight patients. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:e28-32.
35. Harms MH, de Veer RC, Lammers WJ, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA, *et al.* Number needed to treat with ursodeoxycholic acid therapy to prevent liver transplantation or death in primary biliary cholangitis. *Gut* 2019.
36. Rabahi N, Chretien Y, Gaouar F, Wendum D, Serfaty L, Chazouilleres O, *et al.* Triple therapy with ursodeoxycholic acid, budesonide and mycophenolate mofetil in patients with features of severe primary biliary cirrhosis not responding to ursodeoxycholic acid alone. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:283-287.
37. Pellicciari R, Fiorucci S, Camaioni E, Clerici C, Costantino G, Maloney PR, *et al.* 6 α -ethyl-chenodeoxycholic acid (6-ECDCA), a potent and selective FXR agonist endowed with anticholestatic activity. *J Med Chem* 2002;45:3569-3572.
38. Trauner M, Nevens F, Shiffman ML, Drenth JPH, Bowlus CL, Vargas V, *et al.* Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:445-453.
39. Bowlus CL, Pockros PJ, Kremer AE, Pares A, Forman LM, Drenth JPH, *et al.* Long-term Obeticholic Acid Therapy Improves Histological Endpoints in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019.
40. Eaton JE, Vuppalanchi R, Reddy R, Sathapathy S, Ali B, Kamath PS. Liver Injury in Patients With Cholestatic Liver Disease Treated With Obeticholic Acid. *Hepatology* 2019.
41. Kowdley KV, Vuppalanchi R, Levy C, Floreani A, Andreone P, LaRusso NF, *et al.* A randomized, placebo-controlled, phase II study of obeticholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2020;73:94-101.
42. Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* 2000;43:527-550.
43. Iwasaki S, Tsuda K, Ueta H, Aono R, Ono M, Saibara T, *et al.* Bezafibrate may have a beneficial effect in pre-cirrhotic primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 1999;16:12-18.
44. Nakai S, Masaki T, Kurokohchi K, Deguchi A, Nishioka M. Combination therapy of bezafibrate and ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a preliminary study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:326-327.
45. Schade RW, Demacker PN, van TLA. Letter: Reduction of serum-alkaline-phosphatase by clofibrate. *Lancet* 1975;1:862-863.
46. Stahlberg D, Reihner E, Rudling M, Berglund L, Einarsson K, Angelin B. Influence of bezafibrate on hepatic cholesterol metabolism in gallstone patients: reduced activity of cholesterol 7 α -hydroxylase. *Hepatology* 1995;21:1025-1030.
47. Chianale J, Vollrath V, Wielandt AM, Amigo L, Rigotti A, Nervi F, *et al.* Fibrates induce mdr2 gene expression and biliary phospholipid secretion in the mouse. *Biochem J* 1996;314 (Pt 3):781-786.
48. de Vries E, Bolier R, Goet J, Pares A, Verbeek J, de Vree M, *et al.* Fibrates for itch (FITCH) in fibrosing cholangiopathies: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2020.
49. Cheung AC, Lapointe-Shaw L, Kowgier M, Meza-Cardona J, Hirschfield GM, Janssen HL, *et al.* Combined ursodeoxycholic acid (UDCA) and fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete UDCA response may improve outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:283-293.
50. Mychaleckyj JC, Craven T, Nayak U, Buse J, Crouse JR, Elam M, *et al.* Reversibility of fenofibrate therapy-induced renal function impairment in ACCORD type 2 diabetic participants. *Diabetes Care* 2012;35:1008-1014.
51. Ahmad J, Odin JA, Hayashi PH, Chalasani N, Fontana RJ, Barnhart H, *et al.* Identification and Characterization of Fenofibrate-Induced Liver Injury. *Dig Dis Sci* 2017;62:3596-3604.
52. Corpechot C, Chazouilleres O, Lemoine S, Rousseau A. Letter: reduction in projected mortality or need for liver transplantation associated with bezafibrate add-on in primary biliary cholangitis with incomplete UDCA response. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:236-238.
53. Corpechot C, Rousseau A, Chazouilleres O. Switching vs. add-on strategy in PBC treatment: Lessons from UDCA and bezafibrate experience. *J Hepatol* 2020;72:1210-1211.

54. Honda A, Tanaka A, Kaneko T, Komori A, Abe M, Inao M, *et al.* Bezafibrate Improves GLOBE and UK-PBC Scores and Long-Term Outcomes in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Hepatology* 2019;70:2035-2046.
55. Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Matsumoto K, Chazouilleres O, Takikawa H, *et al.* Bezafibrate add-on treatment increases transplant-free survival in primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2020;73:S1.
56. Grigorian AY, Mardini HE, Corpechot C, Poupon R, Levy C. Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:296-306.
57. Lemoine S, Pares A, Reig A, Ben Belkacem K, Kengang Fankem AD, Gaouar F, *et al.* Primary sclerosing cholangitis response to the combination of fibrates with ursodeoxycholic acid: French-Spanish experience. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018.
58. Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, *et al.* Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117:918-925.
59. Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003;38:196-202.
60. Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H, *et al.* Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: A three-year randomized trial. *Hepatology* 2005;41:747-752.
61. Hirschfield GM, Beuers U, Kupcinskis L, Ott P, Bergquist A, Farkkila M, *et al.* A placebo-controlled randomised trial of budesonide for primary biliary cholangitis following an insufficient response to UDCA. *J Hepatol* 2020.
62. Smets L, Schrijvers L, Korf H, van der Merwe S, Nevens F. Bezafibrate improves the effect of obeticholic acid on cholestasis in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2019;70:e130.
63. Soret PA, Lam L, Carrat F, Smets L, Leroy V, Berg T, *et al.* Additive beneficial effects of fibrates combined with obeticholic acid in the treatment of patients with primary biliary cholangitis and inadequate response to second-line therapy. *Hepatology* 2019;70:LP6.

5

Les cinq points forts

- Dans les maladies cholestatiques, le concept de résistance à l'acide ursodésoxycholique (AUDC) et les stratégies thérapeutiques qui en résultent ne s'appliquent actuellement qu'à la cholangite biliaire primitive (CBP).
- La réponse biologique à l'AUDC au cours de la CBP s'apprécie sur les phosphatases alcalines, la bilirubine totale et les transaminases. L'utilisation des critères de Paris-2 est recommandée par l'Association Française pour l'Étude du Foie.
- Les patients atteints de CBP ayant une mauvaise réponse biologique à l'AUDC ont un risque de décès ou de transplantation hépatique plus élevé que celui des patients bons répondeurs.
- Les traitements de deuxième ligne de la CBP incluent l'acide obéticholique (AMM) et le bézafibrate (hors AMM). Ils doivent être prescrits en association à l'AUDC. Le bézafibrate doit être privilégié en cas de prurit et l'acide obéticholique en cas d'insuffisance rénale.
- En cas d'inefficacité du traitement de deuxième ligne, un traitement dans le cadre d'un protocole doit être proposé.



A large area of the page filled with horizontal dotted lines, intended for taking notes.