



JFHOD
WWW.JFHOD.COM

18/21 MARS 2021



Palais des Congrès de Paris

PAYS INVITÉ : *Belgique*

La prévention



MALADIES CHOLESTATIQUES ET RÉSISTANCE À L'ACIDE URSODÉSOXYCHOLIQUE (AUDC): QUE PROPOSER ?

Christophe CORPECHOT

Centre de référence des maladies Inflammatoires des voies biliaires et des
hépatites auto-immunes (MIVB-H), European Reference Network Rare-Liver

Hôpital Saint-Antoine, AHP Sorbonne Université, Paris, France

DECLARATION OF INTEREST

- L'orateur a déclaré sur le site des JFHOD, les liens d'intérêts suivants :
ABBVIE, GSK, INTERCEPT | Autre : Arrow, Arrow generiques, Biotest, Inventiva,
Inventiva, genkyotex

Liens d'intérêt en relation avec votre présentation

Laboratoires ARROW

Laboratoires INTERCEPT

Laboratoires CYMABAY

Laboratoires GENKYOTEX

Laboratoires GSK

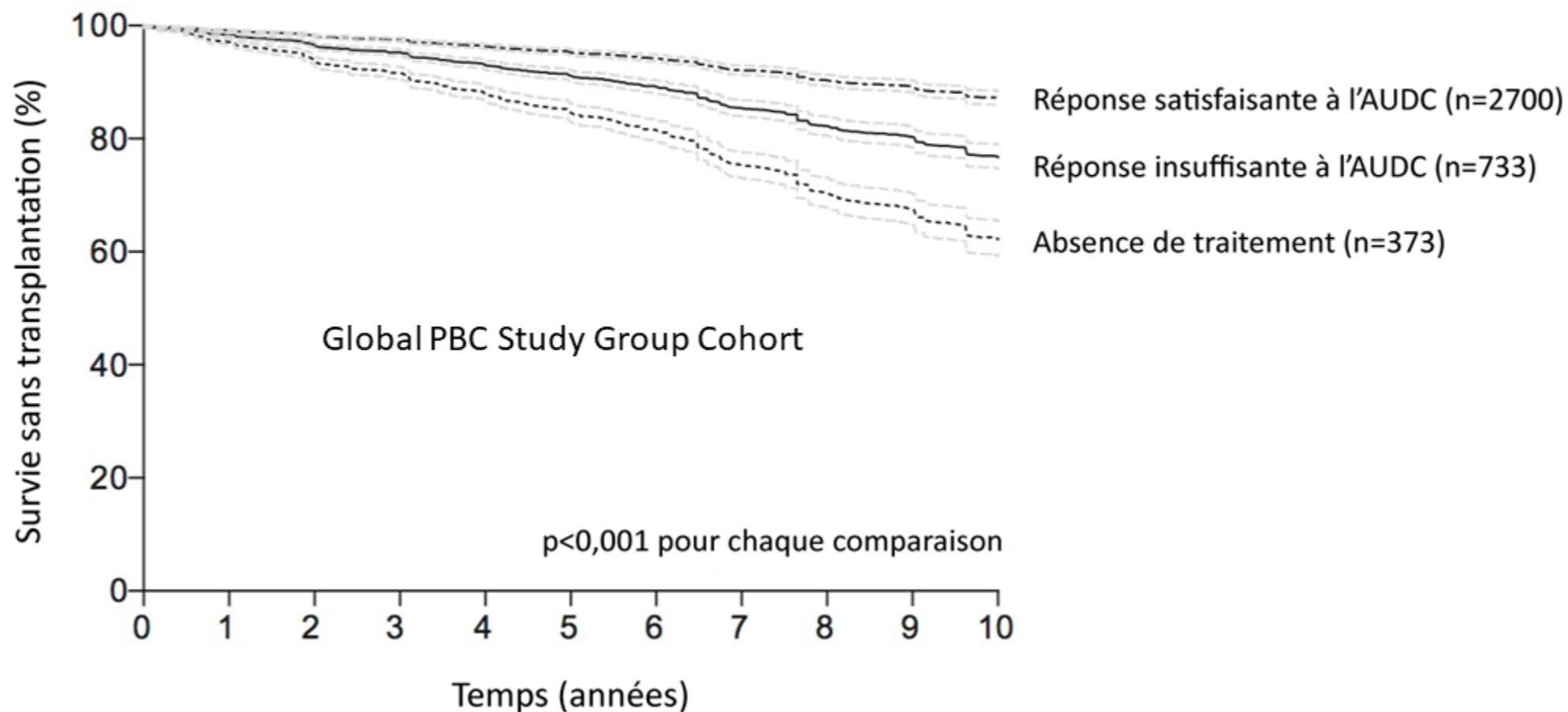
Objectifs pédagogiques

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

Remarque préliminaire

- A ce jour, le concept de résistance à l'AUDC et les stratégies développées pour y faire face ne s'appliquent qu'à la cholangite biliaire primitive (CBP).

Pourquoi évaluer la résistance à l'AUDC?



Comment définir la résistance à l'AUDC?

	Période d'évaluation	Critères de résistance à l'AUDC
Barcelone	12 mois	Diminution des PAL < 40% et PAL > N
Rotterdam	12 mois	Bilirubine > N ou Albumine < N
Toronto-2	12 mois	PAL > 1,67N ou Bilirubine > N
Paris-2	12 mois	PAL > 1,5N ou Bilirubine > N ou ASAT > 1,5N
Globe score	12 mois	www.globalpbc.com (Age, Bilirubine, ALP, Albumine, Plaquettes)

Quels critères retenir en pratique clinique?

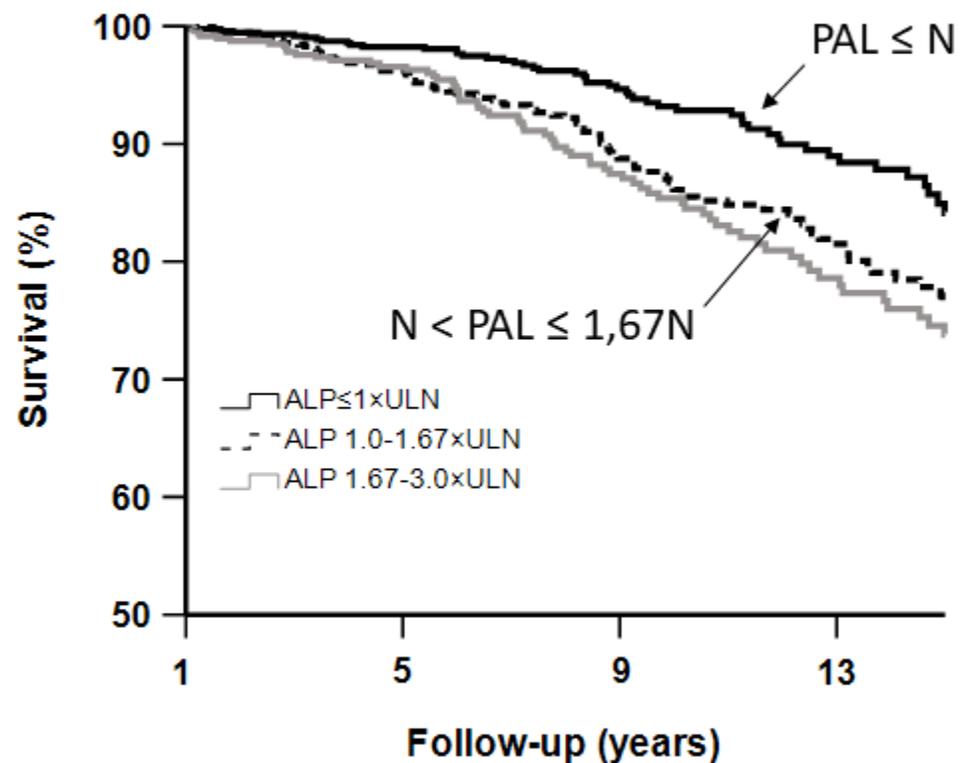
Critères de résistance à l'AUDC recommandés par les sociétés savantes

EASL (2017)	Considère la résistance à l'AUDC si PAL > 1,5N ou Bilirubine > N à 1 an
AASLD (2018)	Au choix du clinicien (Barcelone, Paris, Rotterdam, Toronto, Globe score)
UK-PBC (2018)	Critères de Toronto-2 (PAL > 1,67N ou Bilirubine > N à 1 an)
AFEF (2020)	Critères de Paris-2 (PAL > 1,5N ou Bilirubine > N ou ASAT > 1,5 N à 1 an)

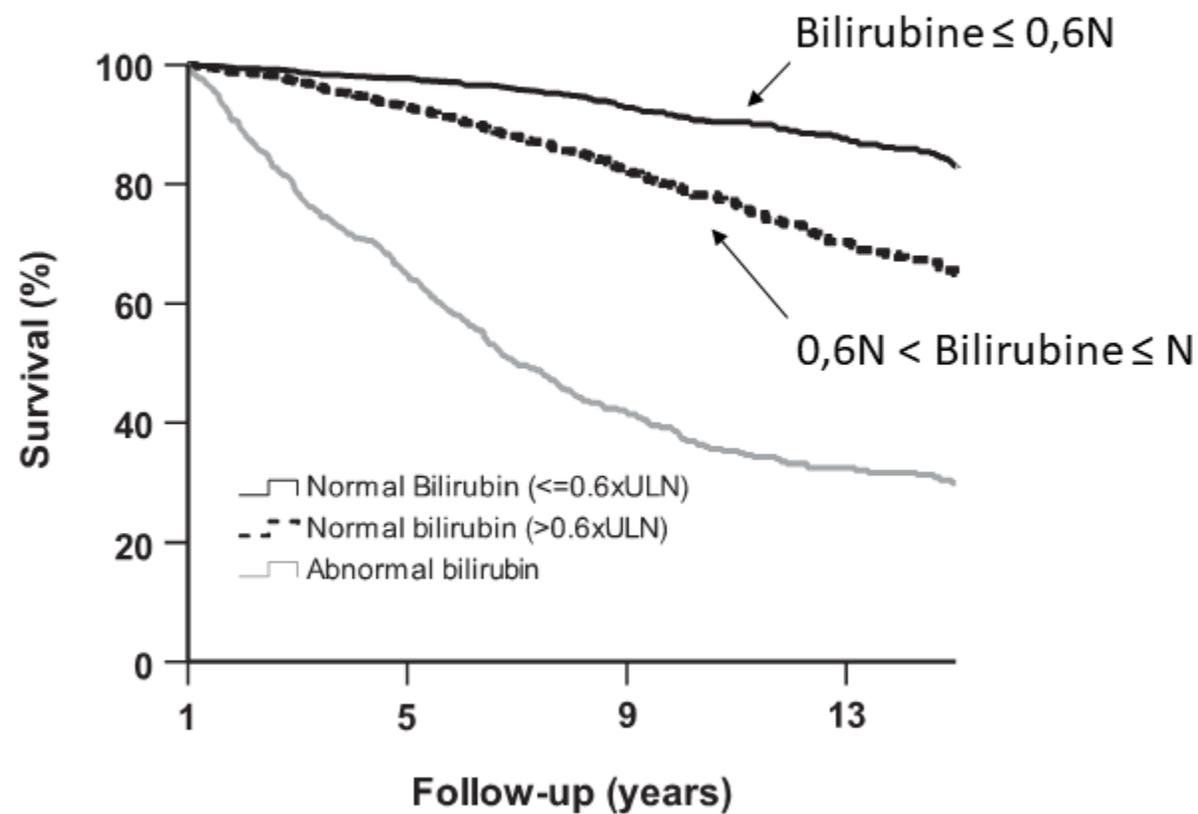
EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017
2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2019
The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. Gut 2018
Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie AFEF 2020



Vers des critères de réponse optimaux?



Global PBC Study Group Cohort (n=2555)

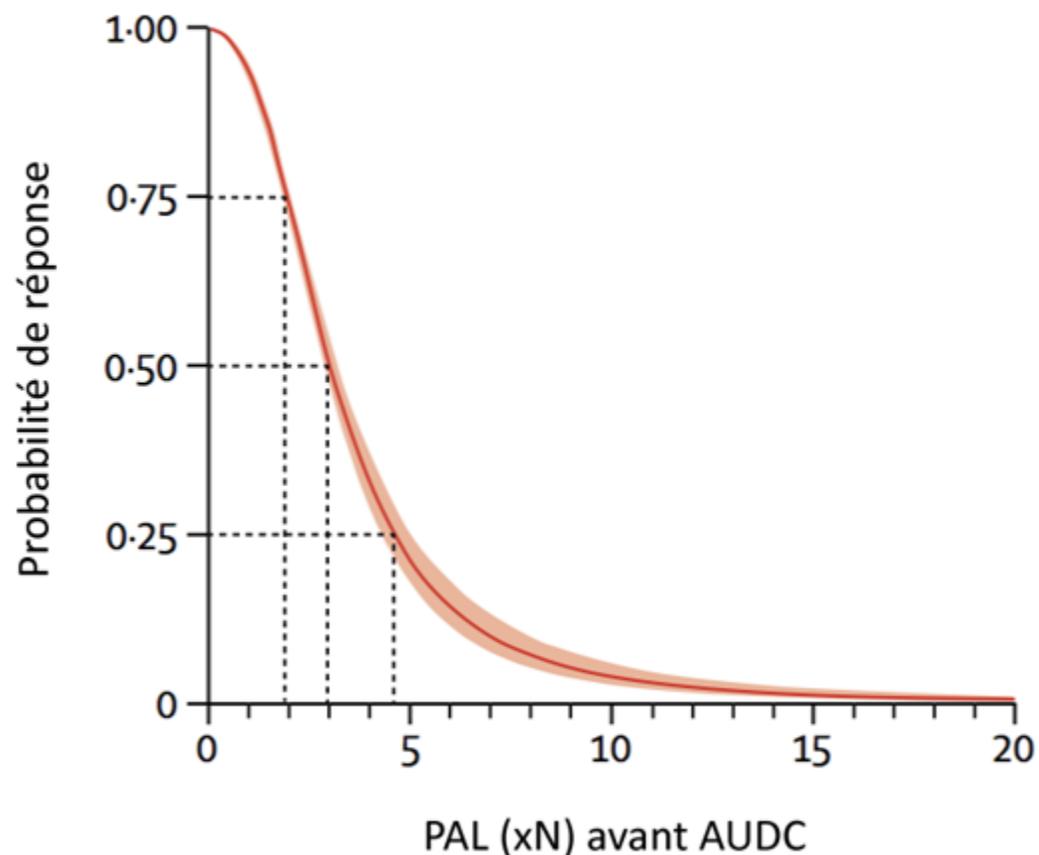


Murillo Perez et al. Am J Gastroenterol 2020

Peut-on prédire la réponse à l'AUDC?

Paramètre avant AUDC		Réponse à l'AUDC
Age	↑	↑
Bilirubine	↑	↓
PAL	↑	↓

N=2703 patients



Que rechercher en cas de résistance à l'AUDC?

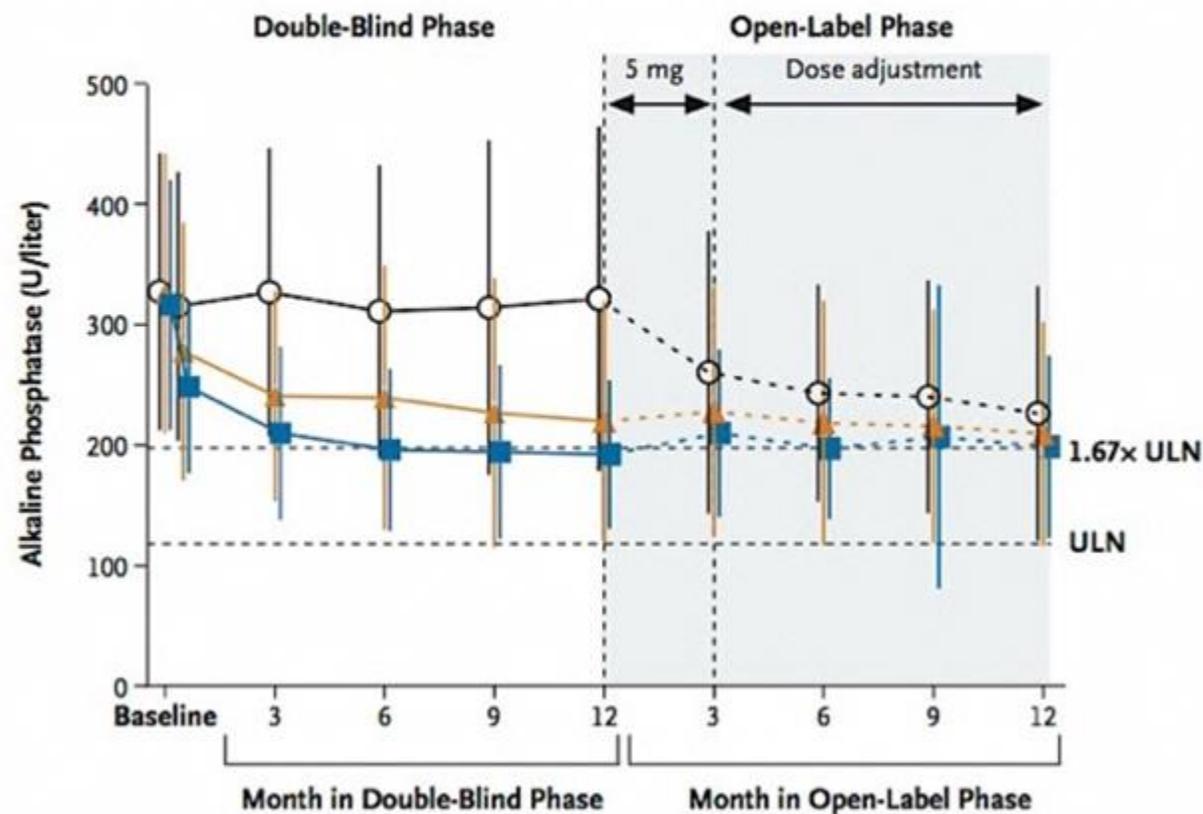
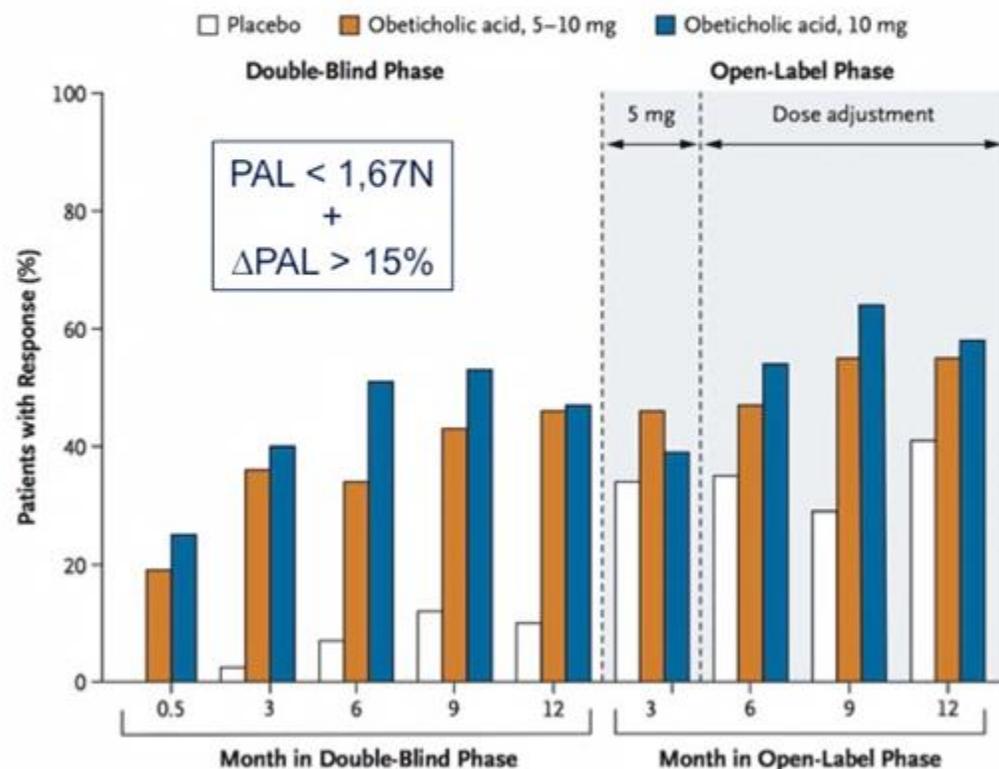
- **Posologie sous optimale (< 12 mg/kg/j):** jusqu'à 25% des patients
- **Défaut d'observance:** jusqu'à 10% des patients
- **Comorbidités susceptibles d'impacter la réponse:**
 - Signes d'hépatite auto-immune (overlap): 5 à 10% des patients
 - Stéato-hépatite dysmétabolique
 - Dysthyroïdie
 - Maladie cœliaque

Quels traitements de 2^{ème} ligne?

- En association à (et non en substitution de) l'AUDC
- **Acide obéticholique (agoniste FXR)**
- **Bézafibrate (agoniste PPAR)**
- Budésonide (agoniste GR/PXR)

Acide obéticholique

Essai POISE: placebo vs 5-10 mg vs 10 mg

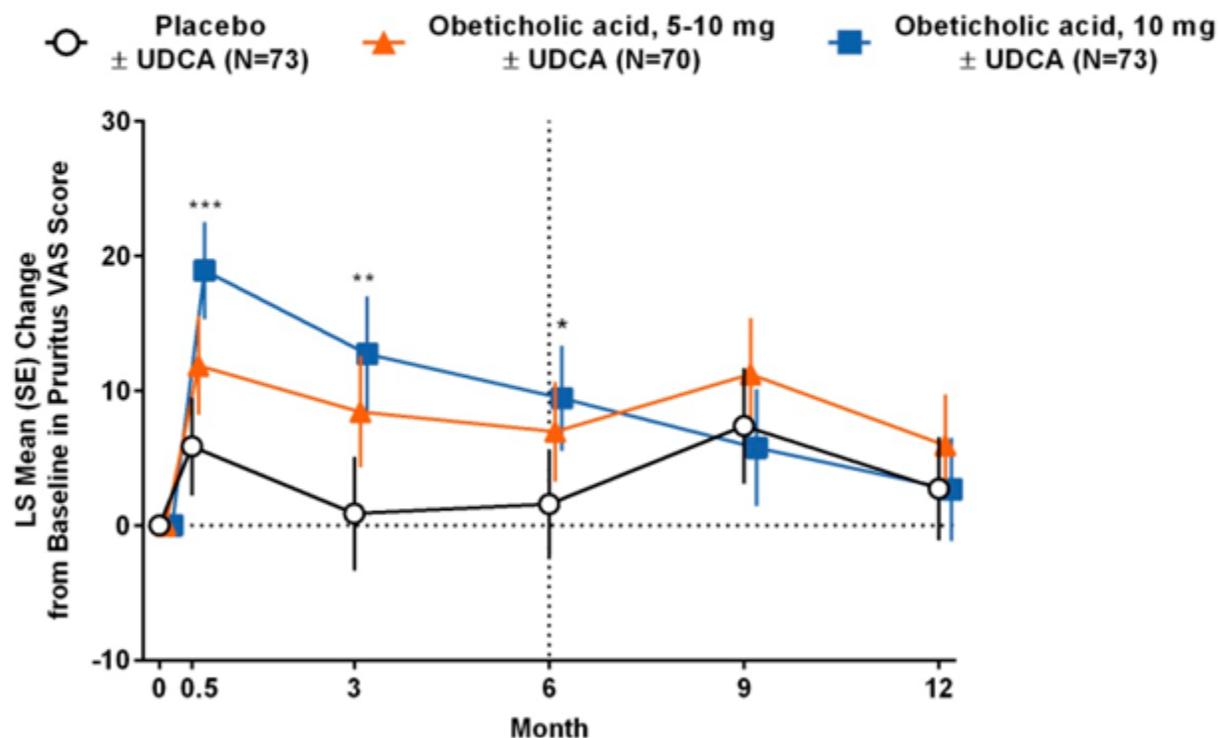


Nevens et al. N Engl J Med 2016



Acide obéticholique

Principal effet secondaire: prurit



Nevens et al. N Engl J Med 2016

Risque d'acute-on-chronic liver failure:

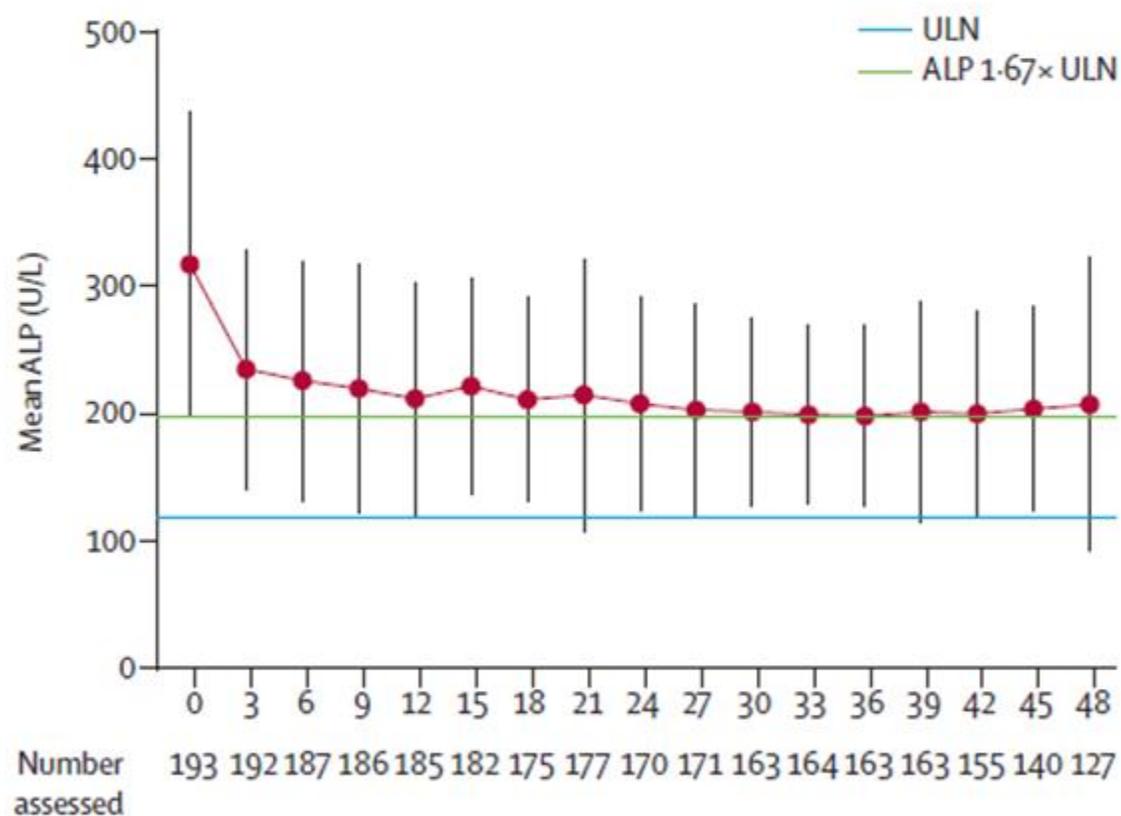
- Risque de décompensation hépatique chez les patients cirrhotiques graves
- Cirrhose Child-Pugh B-C:
 - Bénéfice discutable
 - Adaptation de posologie nécessaire
 - 5 mg par semaine au début
 - 10 mg x 2 par semaine au maximum

Eaton et al. Hepatology 2019



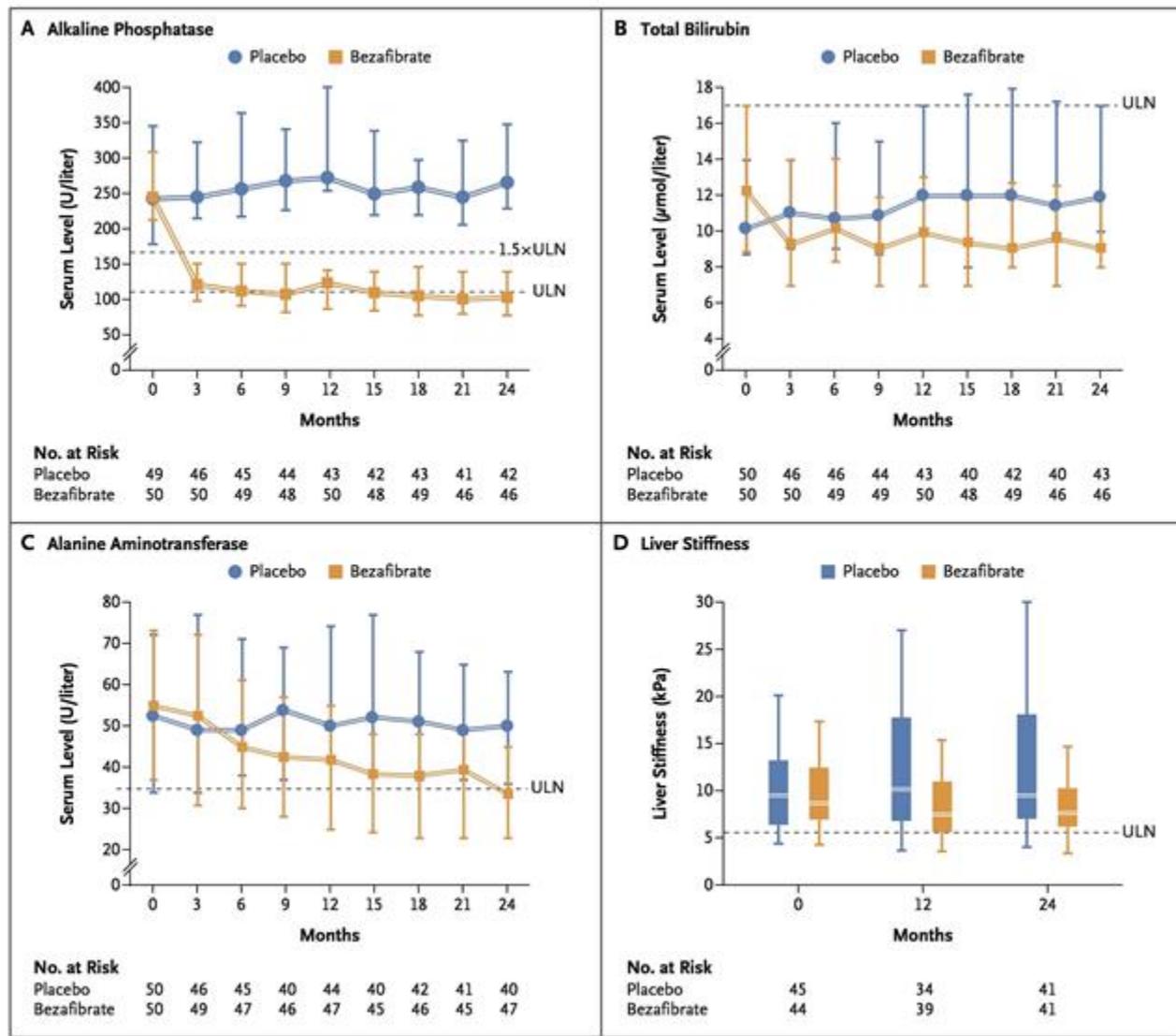
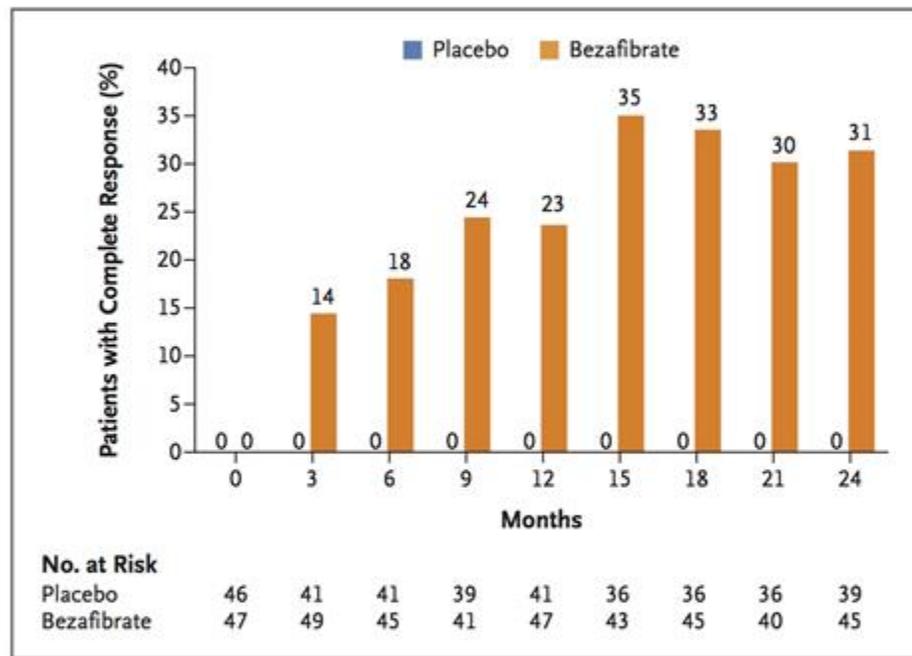
Acide obéticholique

Réponse biologique soutenue à 4 ans



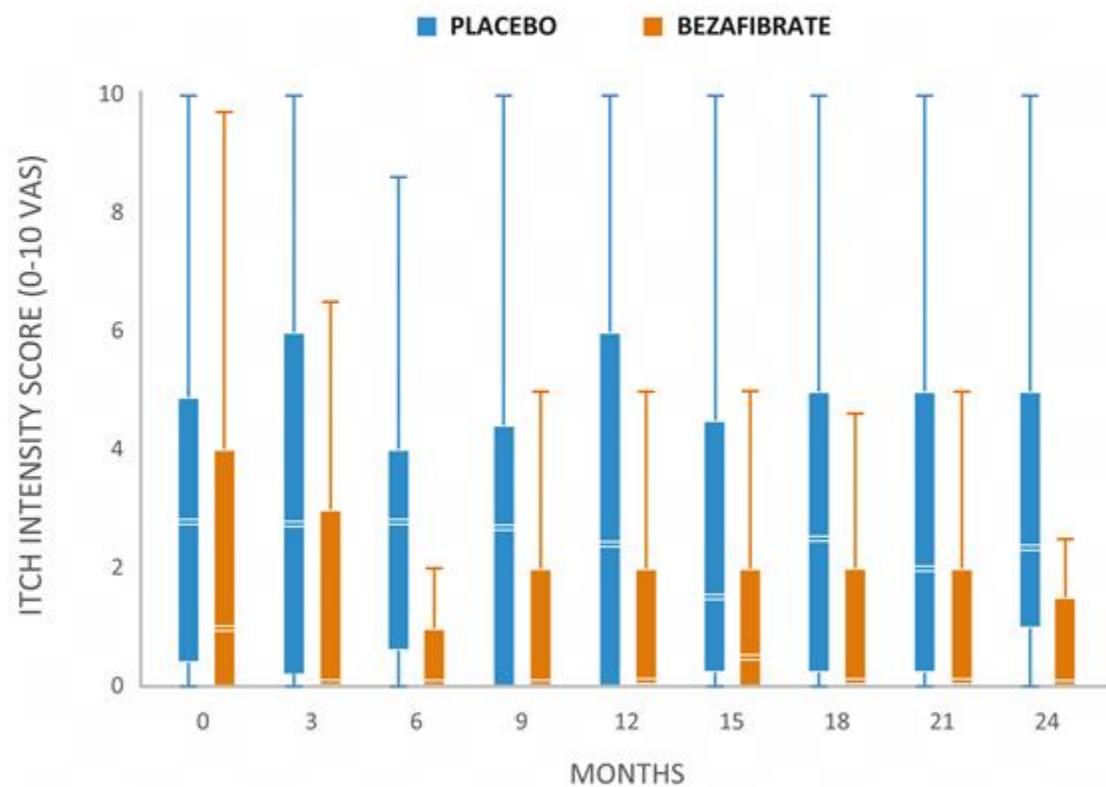
Bézafibrate

Essai BEZURSO: placebo vs 400 mg

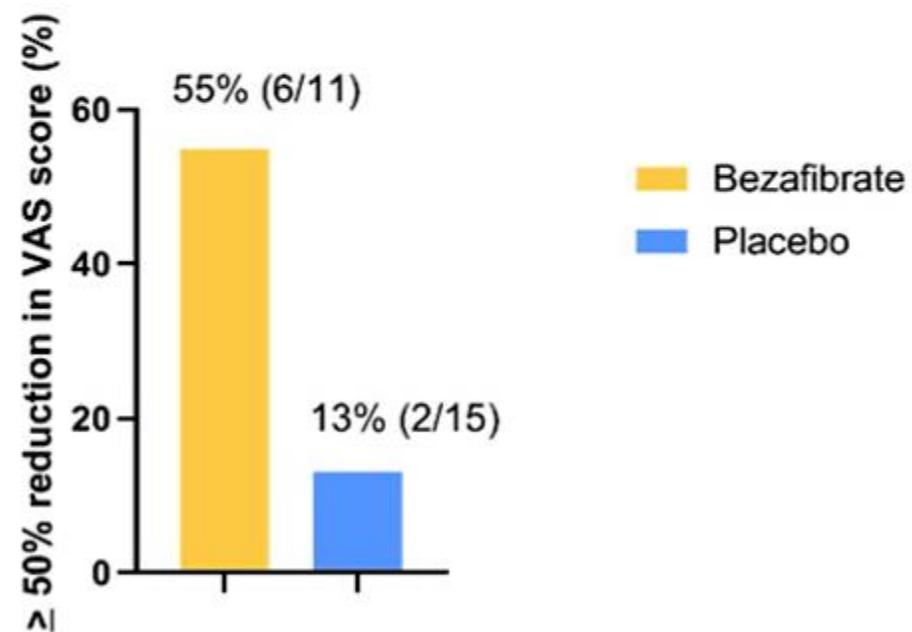


Bézafibrate

Effet antiprurigineux



Corpechot et al. N Engl J Med 2018



de Vries et al. Gastroenterology 2020

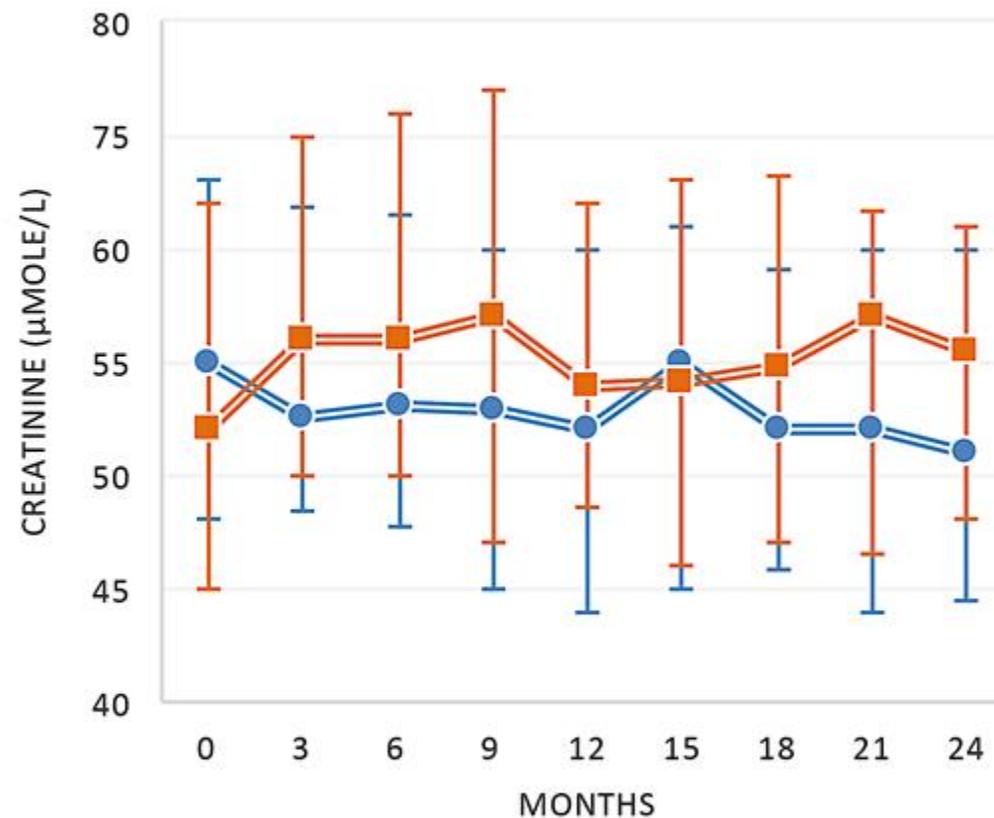
Bézafibrate

Principal effet secondaire: myalgies

Table 3. Incidence of Adverse Events Occurring in 10% or More of Patients and All Serious Adverse Events.*

Event	Bezafibrate Group (N=50)	Placebo Group (N=50)
	<i>no. of patients with event (%)</i>	
Any adverse event	43 (86)	45 (90)
Arthralgia	7 (14)	11 (22)
Myalgia	10 (20)	5 (10)
Nasopharyngitis	9 (18)	10 (20)
Bronchitis	4 (8)	9 (18)
Depressive mood	7 (14)	8 (16)
Abdominal pain	7 (14)	6 (12)
Pruritus	4 (8)	7 (14)
Diarrhea	1 (2)	6 (12)
Flulike syndrome	5 (10)	5 (10)
Any serious adverse event	14 (28)	12 (24)
Aminotransferase level >5x ULN	3 (6)	1 (2)
Creatine kinase level >5x ULN	1 (2)	0
Creatinine increase with worsening stage of chronic kidney disease	1 (2)	0

Augmentation de la créatinine de 5%



Corpechot et al. N Engl J Med 2018

Budésone

PBC patients with:

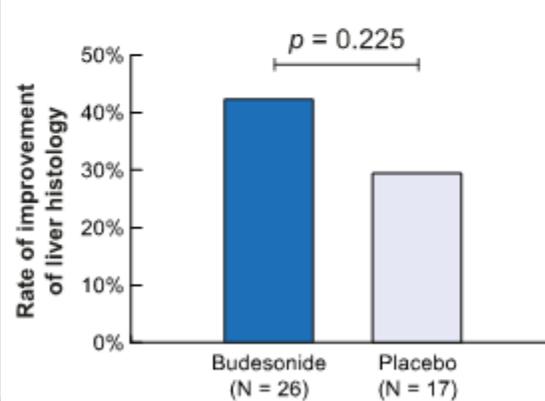
- Histologically confirmed inflammatory activity (Ishak-score)
- Inadequate response to UDCA (ALP >1.5xULN)
- No liver cirrhosis

9 mg Budesonide +
12-16 mg/kg UDCA
N = 40

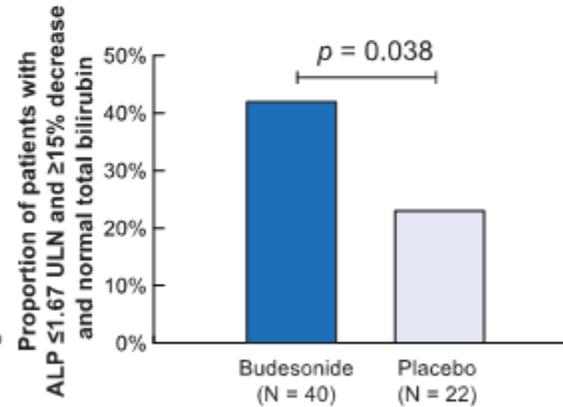
Placebo +
12-16 mg/kg UDCA
N = 22

36 months

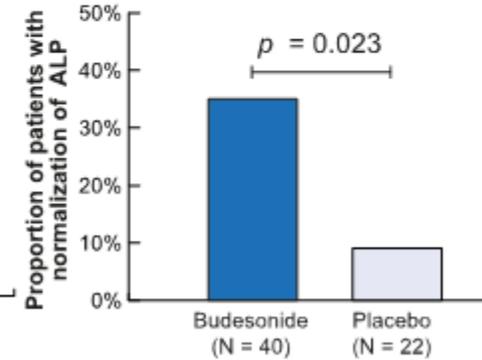
Liver histology
(Paired biopsies)



ALP ≤1.67 ULN +
≥15% decrease +
and normal total bilirubin

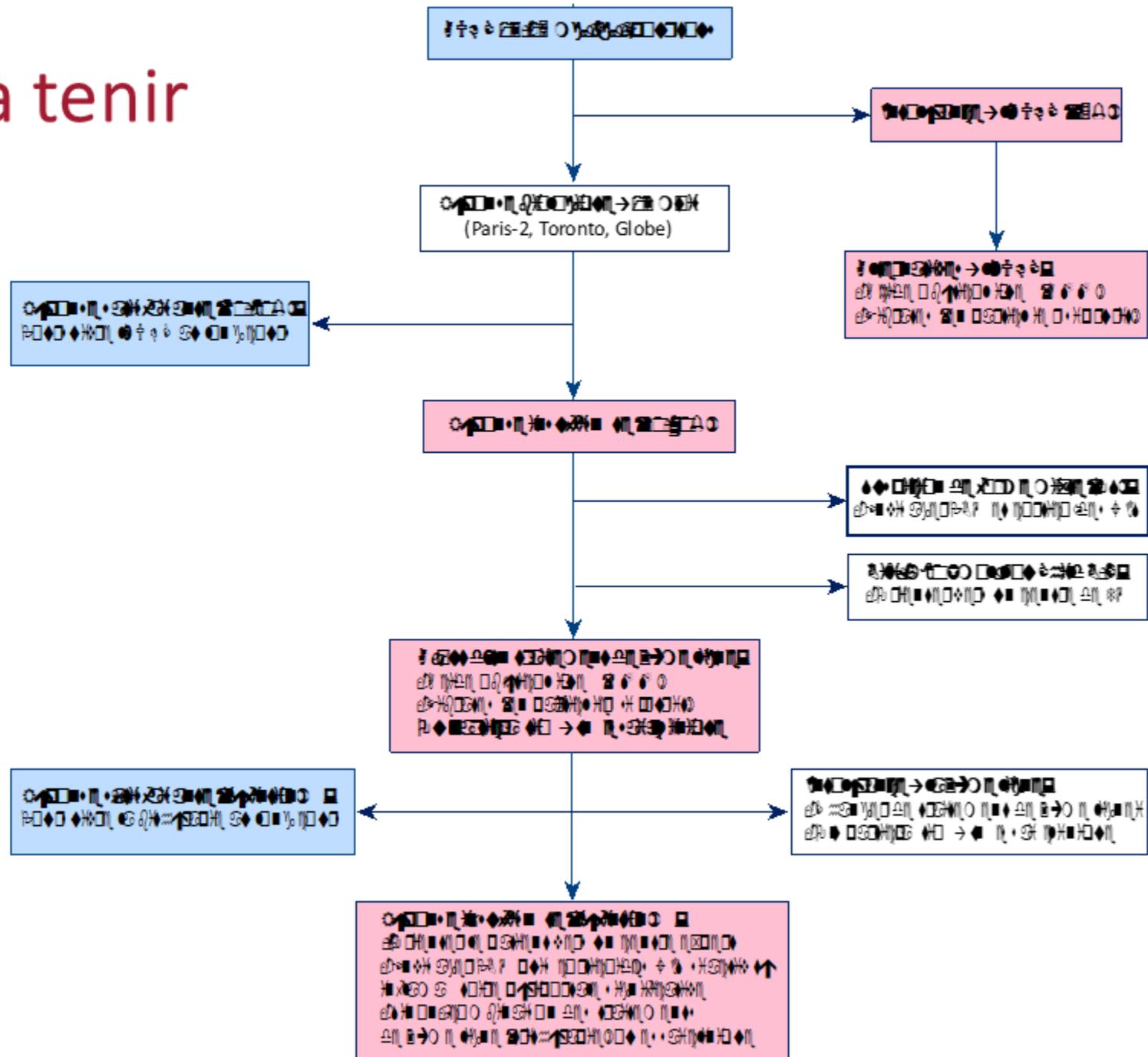


Normalisation of
Alkaline phosphatase



Hirschfield et al. J Hepatol 2020

Conduite à tenir



Conclusion - Points forts

- Le concept de résistance à l'AUDC et les stratégies thérapeutiques qui en résultent ne s'appliquent actuellement qu'à la CBP.
- La réponse biologique à l'AUDC au cours de la CBP prédit le risque de décès ou de transplantation hépatique.
- L'AFEF recommande l'utilisation des critères de Paris-2 pour évaluer cette réponse: PAL, ASAT et bilirubine à 1 an.
- La résistance à l'AUDC doit faire éliminer un syndrome de chevauchement.
- Les traitements de 2^{ème} ligne sont l'acide obéticholique (AMM) et le bézafibrate (hors AMM). Ils sont prescrits en association à l'AUDC.
- En cas de réponse insuffisante aux traitements de 2^{ème} ligne, un avis en centre expert est souhaitable.