



Traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) : Au-delà de l'acide urso-desoxycholique (AUDC)

Dr Heurgué Alexandra
CHU de Reims



Liens d'intérêts

- L'orateur a déclaré sur le site des JFHOD, les liens d'intérêts suivants : Invitations à des congrès nationaux ou internationaux : IPSEN | ABBVIE | GILEAD | ROCHE, Consultants, expert : IPSEN | GILEAD | ASTRAZENECA | ABBVIE | ROCHE

Liens d'intérêt en lien avec la présentation

- Ipsen
- Gilead

Objectifs pédagogiques

- Savoir prescrire l'AUDC
- Connaître les critères de non-réponse au traitement par AUDC
- Savoir choisir et prescrire un traitement de seconde ligne
- Savoir évaluer et prendre en charge les complication extra-hépatiques
- Connaître les indications de transplantation et la prise en charge spécifique post-transplantation

Introduction

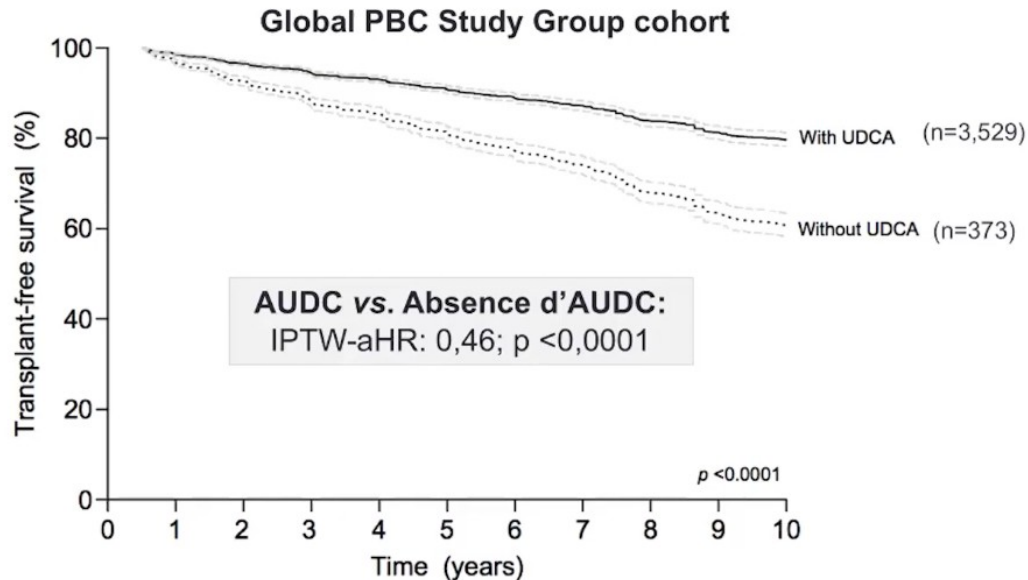
- Maladie cholestatique chronique rare caractérisée par la destruction progressive des petits canaux biliaires intra-hépatiques, conduisant à une cholestase chronique, une inflammation, et le développement d'une fibrose.
- Prévalence : 15 cas pour 100 000 habitants *Corpechot et al. JHEP Report 2025, Vol 7, Issue11, 101546.*
- Prédominance féminine, âge médian de 60 ans au diagnostic

Diagnostic : Présence d'au moins 2 des 3 critères suivants :

- 1) une élévation persistante de plus de 6 mois de l'activité sérique des phosphatases alcalines (PAL),
- 2) la présence d'auto-anticorps spécifiques (anti-mitochondrie M2, anti-gp210 ou anti-Sp100),
- 3) des lésions histologiques compatibles avec le diagnostic
(cholangite destructrice lymphocytaire et/ou granulomateuse).

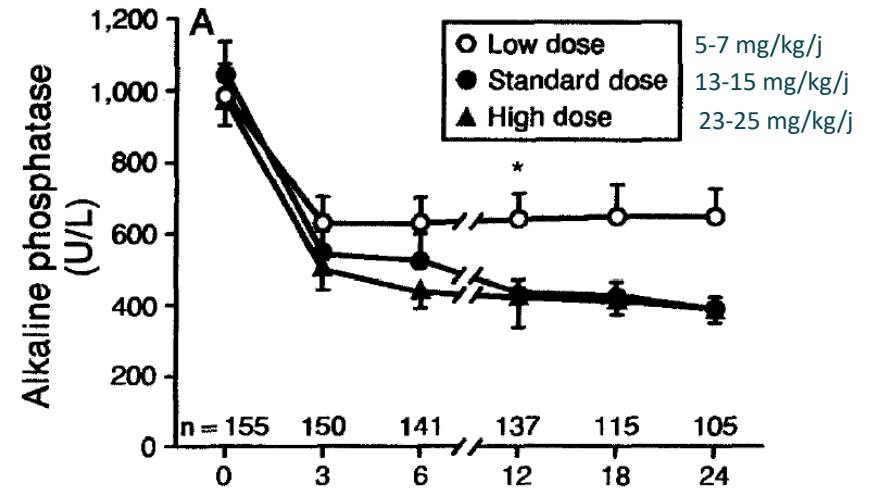
AUDC = Traitement de référence

Probabilité de survie sans transplantation hépatique avec AUDC



Harms et al. *J Hepatol* 2019; 71: 357-65.

Fortes doses d'AUDC : pas de bénéfice



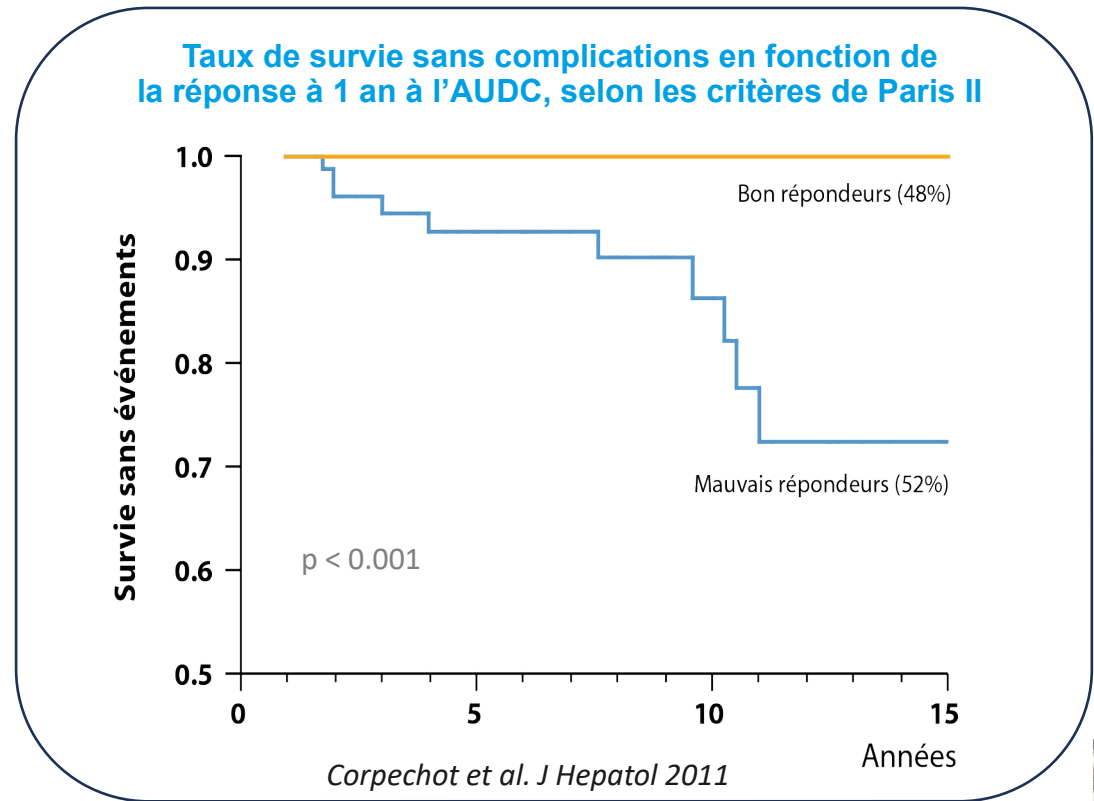
Angulo et al. *J Hepatol* 1999

AUDC 13 à 15 mg/kg /j
En 2 prises, à dose progressive
À distance de la prise de chélateurs des sels biliaires

Critères de réponse biochimique

Scores qualitatifs	Délai	Critères d'échec du traitement
Toronto modifié. Kumagi. <i>Am J Gastroenterol</i> 2010	12 mois	PAL > 1,67N ou bilirubine > 17 µmol/L
POISE Nevens. <i>NEJM</i> 2016	12 mois	PAL > 1,67N ou bilirubine > 17 µmol/L ou Absence de Réduction d'au moins 15 % des PAL
Paris-II. Corpechot. <i>J Hepatol</i> 2011	12 mois	PAL ≥ 1,5N ou ASAT ≥ 1,5N ou bilirubine > 17 µmol/L
Scores quantitatifs		Variables prises en compte
GLOBE score. Lammers. <i>Gastroenterol</i> 2016	12 mois	Bilirubine, PAL, albumine, plaquettes à 12 mois ; âge à l'initiation du traitement

CRITÈRES DE PARIS II
PAL < 1,5N ET AST < 1,5N ET Bilirubine Totale ≤ 17 µmol/L
À 12 mois

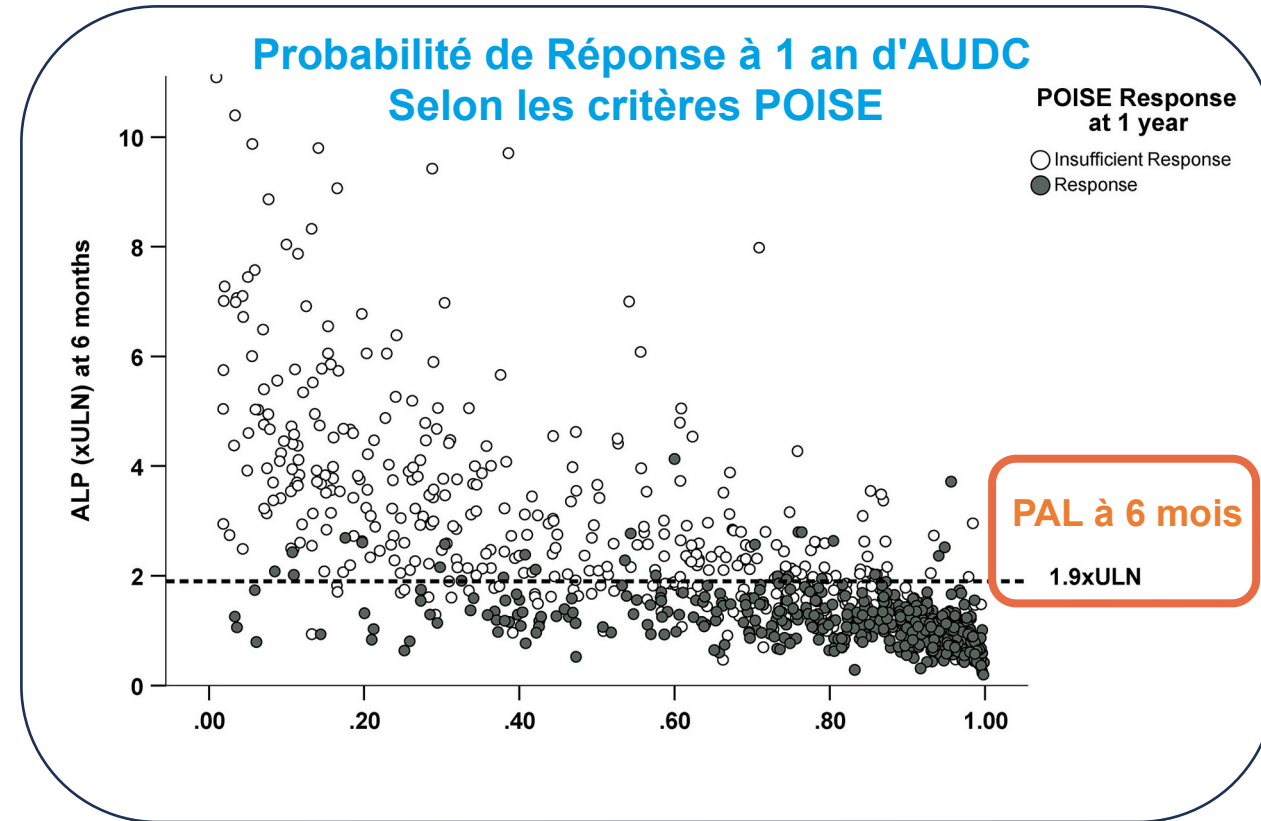
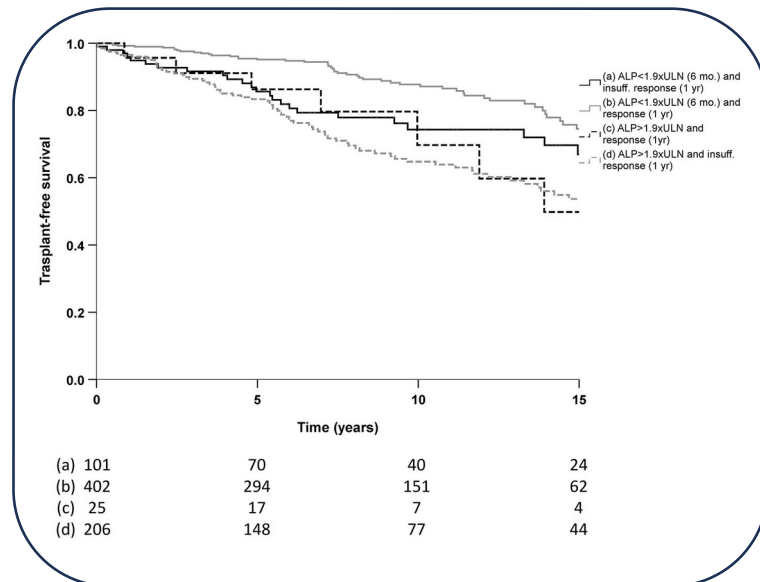
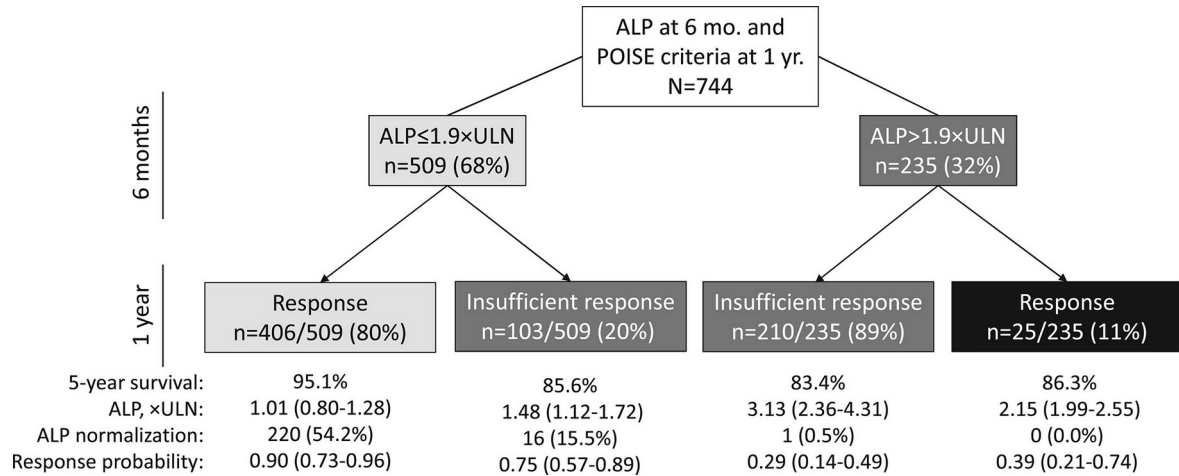


GLOBE score:	2.19
Threshold:	1.01
Is the transplant-free survival diminished when comparing with an age- and sex-matched population?	
YES	
Liver transplant-free survival	
GLOBE score	mean survival of age- and sex-matched patients in age group 58-66 years
3-year	72.8% 98.2%
5-year	56.7% 96.1%
10-year	21.7% 89.0%
15-year	6.4% 78.4%



<https://www.globalpbc.com/globe>

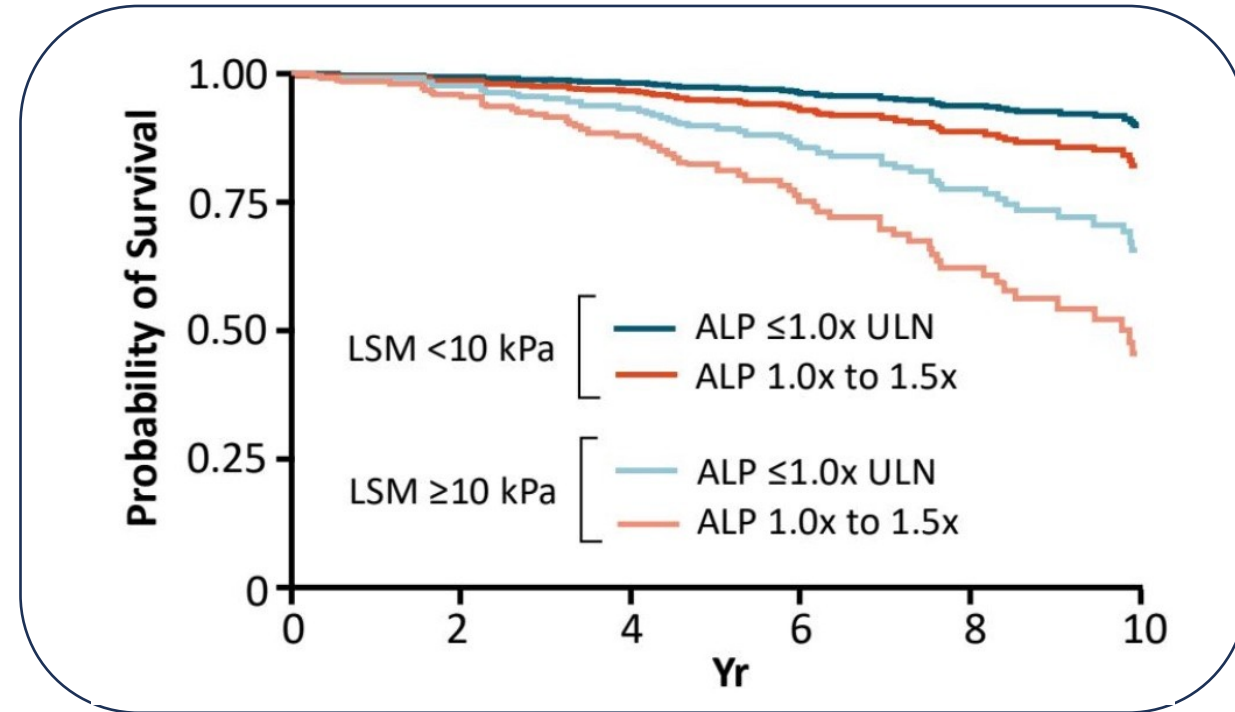
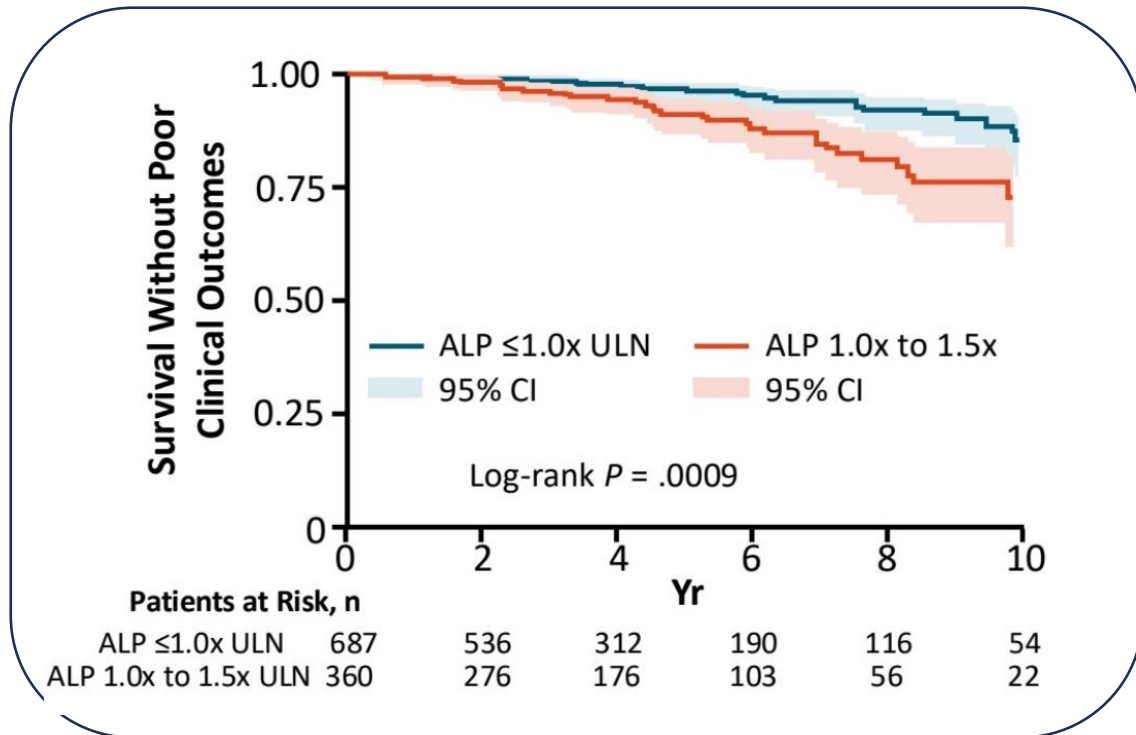
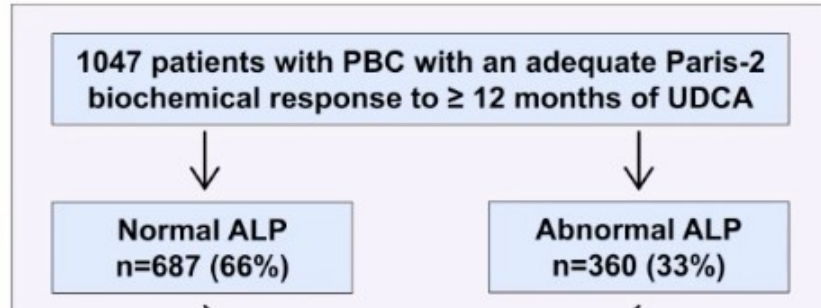
Critères de réponse plus précoces



Murillo Perez CF, et al. Liver international 2023

Evaluation de la réponse biochimique à 6 mois

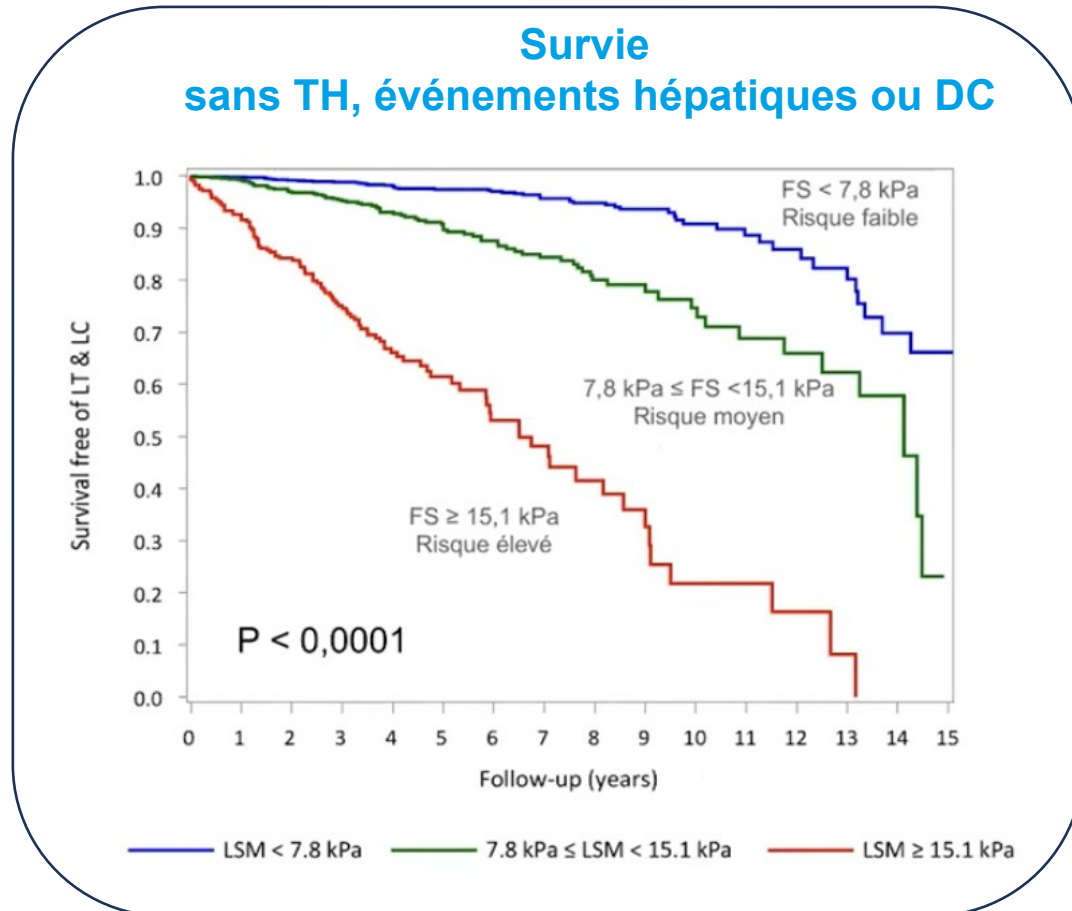
Critères de réponse plus ambitieux



Objectif : normalisation des PAL

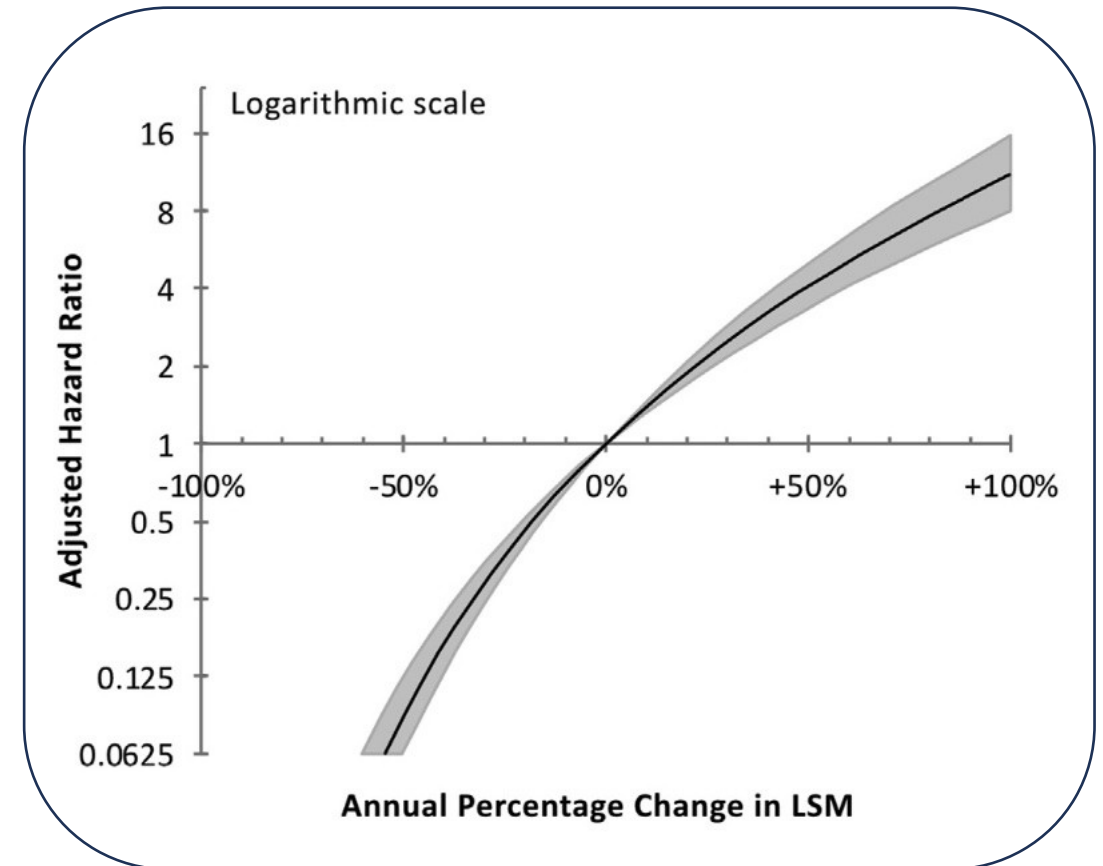
Elasticité hépatique = marqueur pronostique

2740 patients, 5320 mesures de FS,
Suivi médian 5 ans



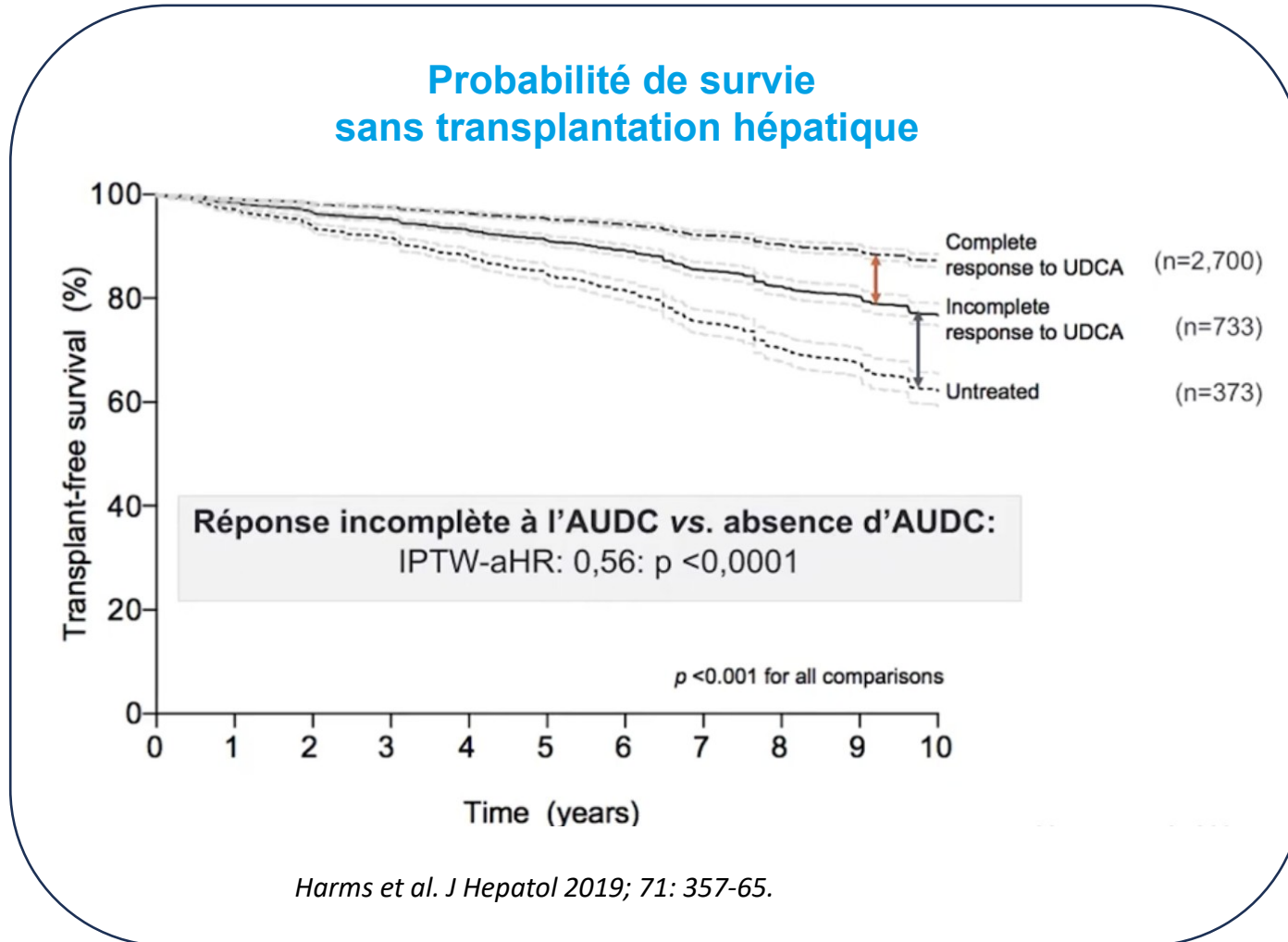
Corpechot C et al. J Hepatol 2022; 77: 1545-53.

3070 patients, 6360 mesures de FS,
Suivi médian 4 ans



Lam L et al. Clin gastroenterol hepatol 2024; 22: 2432-2441.e2.

Réponse insuffisante à l'AUDC



- 5% de patients intolérants à l'AUDC
- 20 à 40 % de patients non répondeurs à l'AUDC
- Survie sans TH à 10 ans :
51 % chez les non répondeurs vs 90% chez les répondeurs à l'AUDC

Corpechot C et al. Hepatology. 2008;48:871-7.

Même en cas de réponse insuffisante, poursuivre l'AUDC

Réponse insuffisante à l'AUDC : Que rechercher ?

- **Posologie sous optimale**

En vraie vie, 25% des patients ont une posologie < 12 mg/kg/j

Heurgué et al. Gastroenterol Clin Biol 2007

- **Défaut d'observance**

Jusqu'à 10% des patients

- **Comorbidités**

Syndrome de chevauchement avec hépatite auto-immune:

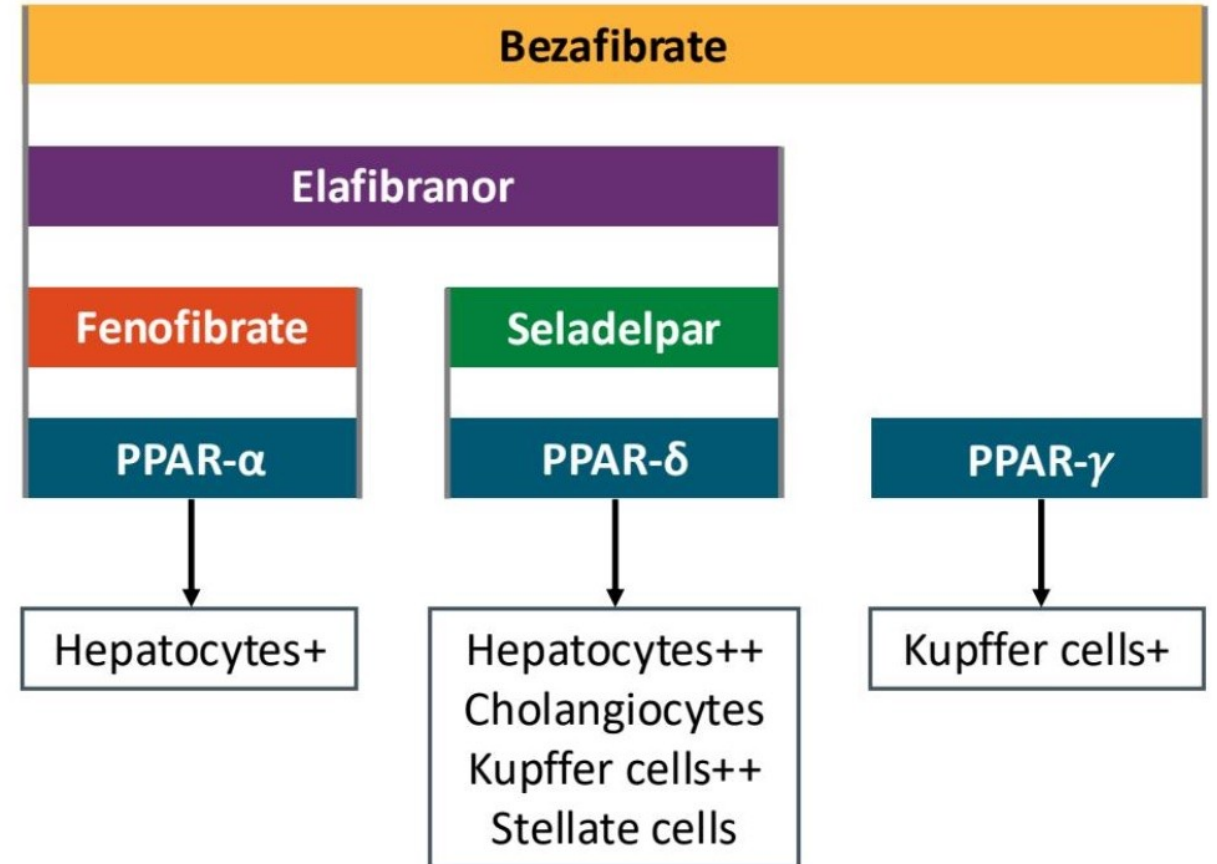
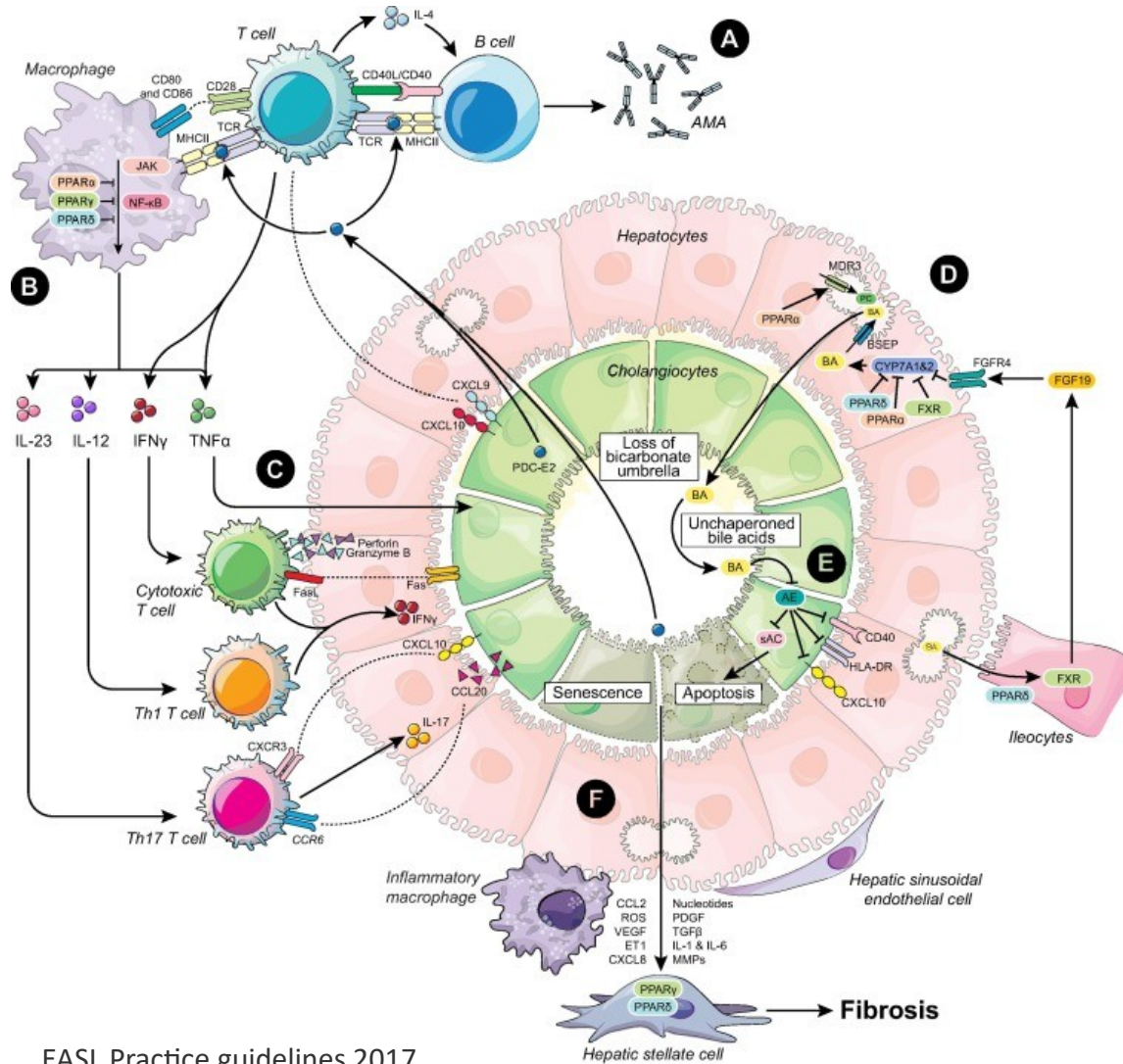
- 5 à 10% des patients
- Femmes souvent jeunes (< 45 ans)
- Biopsie hépatique nécessaire au diagnostic

Stéatose métabolique

Dysthyroïdie

Maladie cœliaque

Traitements de seconde ligne



Wetten et al. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 31(10), 1101–1107.

Acide Obéticholique : Agoniste FXR

Essai POISE

tolérance (n= 71)

Ac obéticholique 5 mg majoré à 10 mg à 6 mois selon

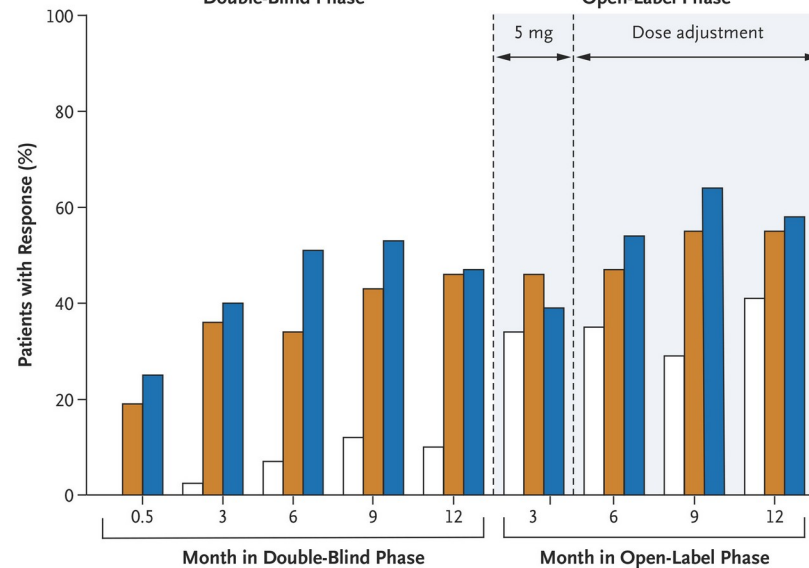
Ac obéticholique 10 mg (n= 73)

Placebo (n= 73)

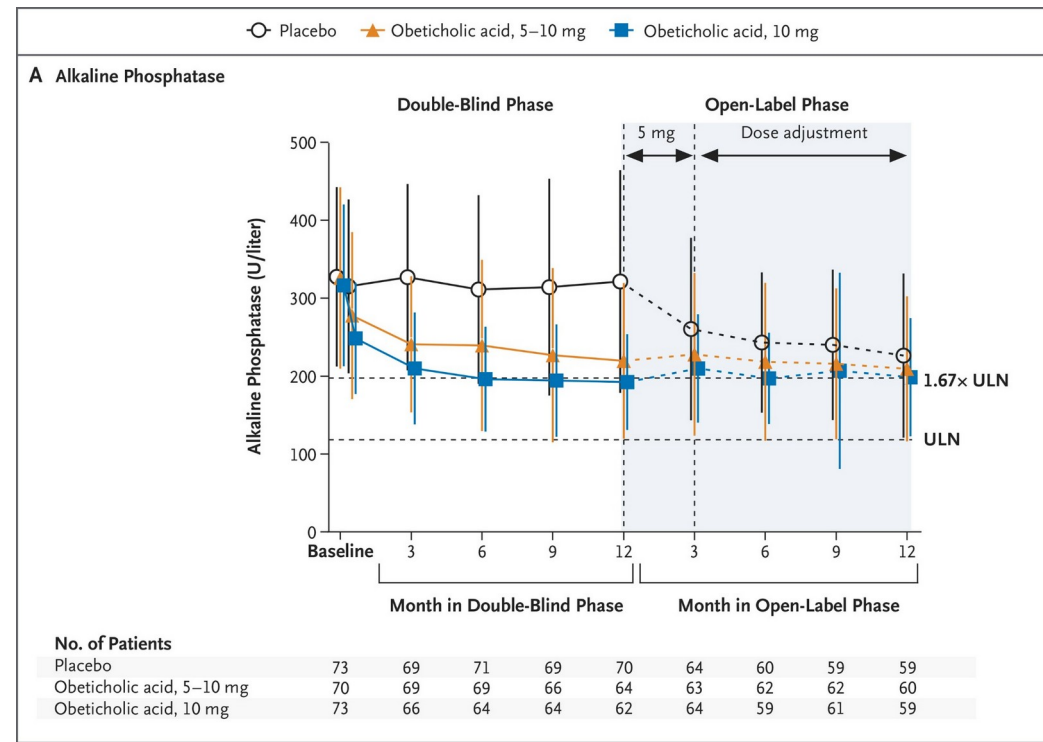
Nevens F et al. NEJM, 2016; 375(7): 631-643.

CRITERES POISE

- PAL < 1,67 LSN ;
- Bili totale ≤ LSN ;
- Réduction d'au moins 15 % des PAL



No. of Patients	Month in Double-Blind Phase					Month in Open-Label Phase			
Placebo	73	73	73	73	73	64	60	59	59
Obeticholic acid, 5-10 mg	70	70	70	70	70	63	62	62	60
Obeticholic acid, 10 mg	73	73	73	73	73	64	59	61	59



No. of Patients	Month in Double-Blind Phase					Month in Open-Label Phase			
Placebo	73	69	71	69	70	64	60	59	59
Obeticholic acid, 5-10 mg	70	69	69	66	64	63	62	62	60
Obeticholic acid, 10 mg	73	66	64	64	62	64	59	61	59

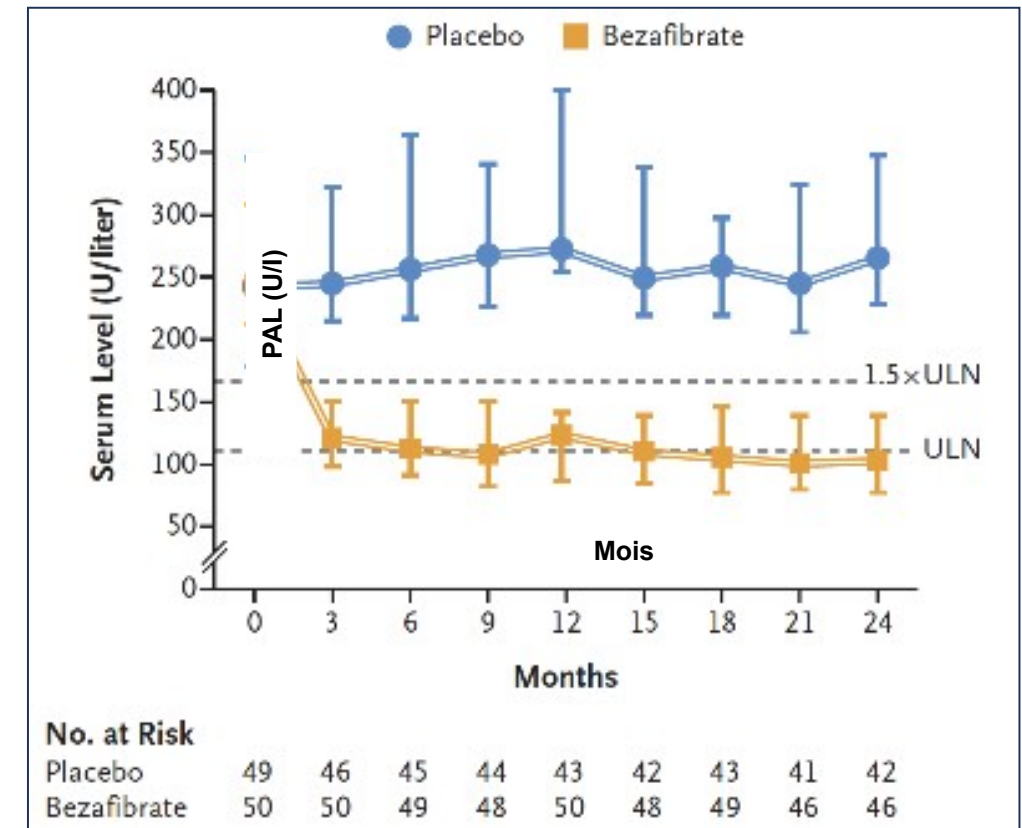
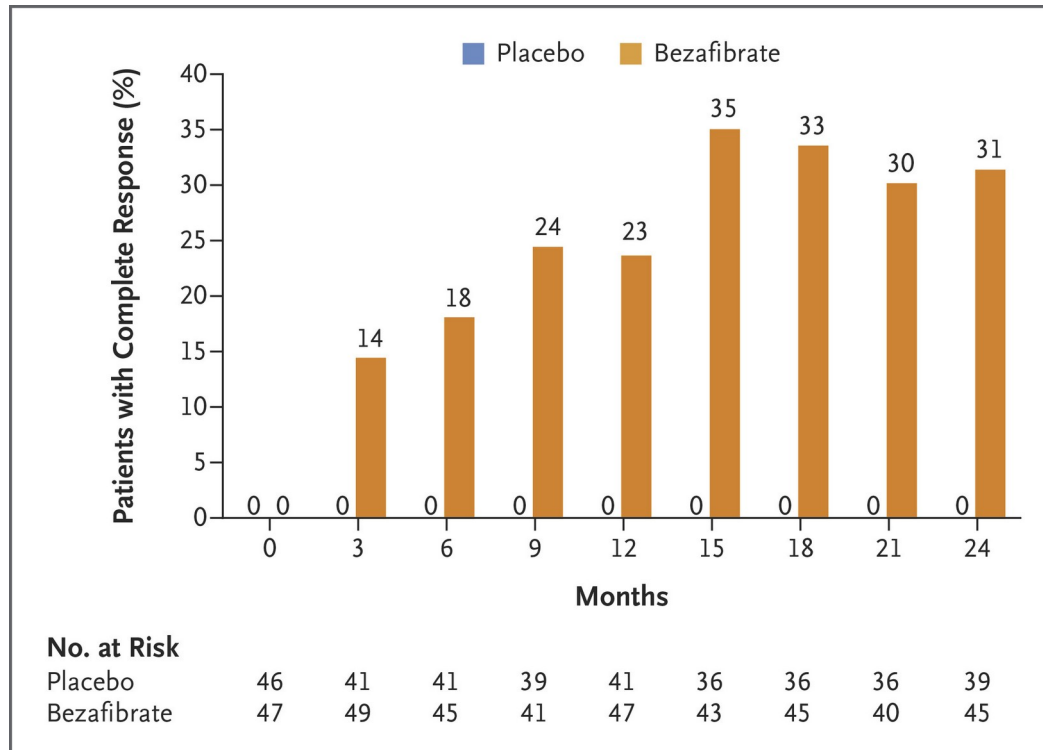
Pas de confirmation des résultats par étude post-commercialisation COBALT
Retrait de l'AMM conditionnelle

Bezafibrate : Agoniste pan-PPAR

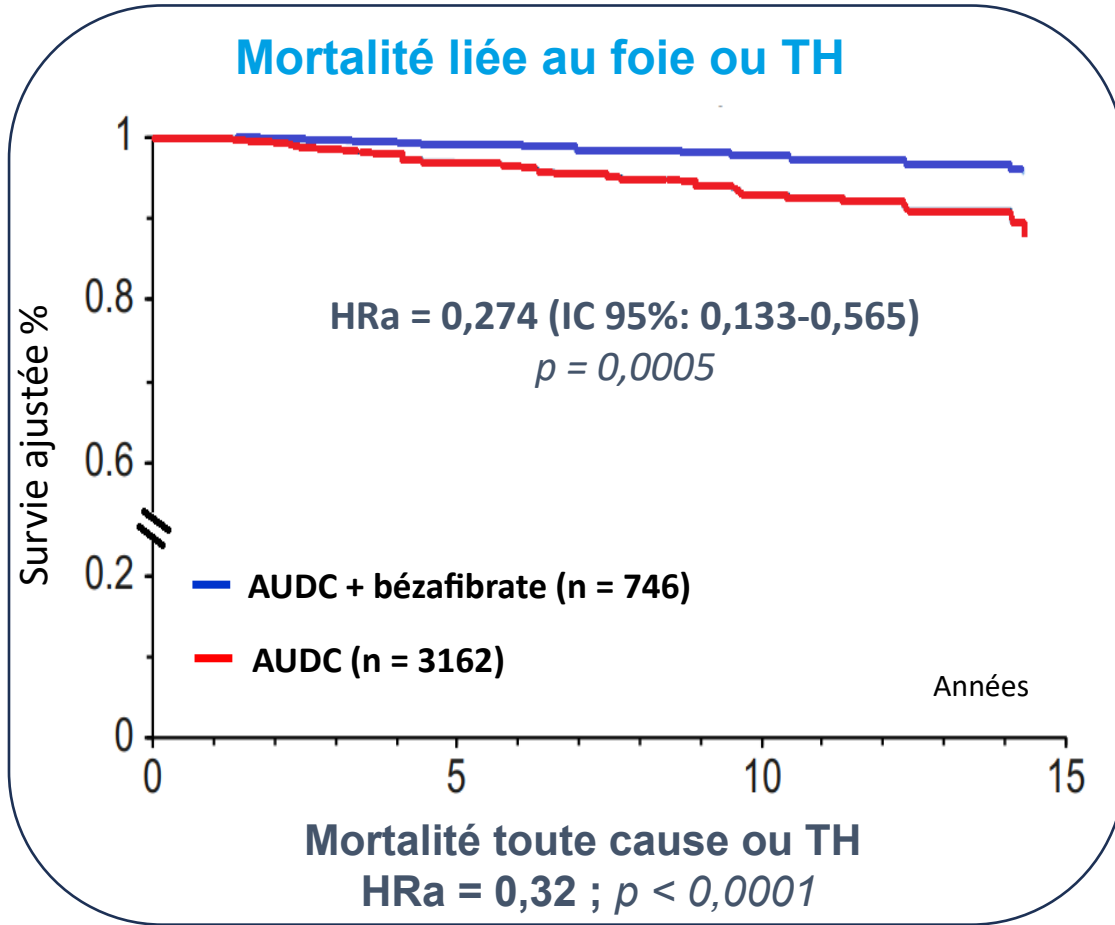
Essai BEZURZO Bézafrate 400 mg/j (n= 50)
Placebo(n= 50)

Evolution des PAL sur 24 mois
(critère secondaire)

Réponse biochimique à M24 (critère principal)
= taux normal
bilirubine totale + PAL + transaminases + albumine + TP



Bezafibrate



Tanaka A, et al. J Hepatol 2021

Essai Event **BEZURZO**

	Bezafibrate Group (N=50)	Placebo Group (N=50)
	no. of patients with event (%)	
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

Pas d'AMM en France mais accès autorisé dans un cadre compassionnel par l'ANSM (décision du 8 septembre 2025).

Corpechot C et al. N Engl J Med 2018;378:2171-81.

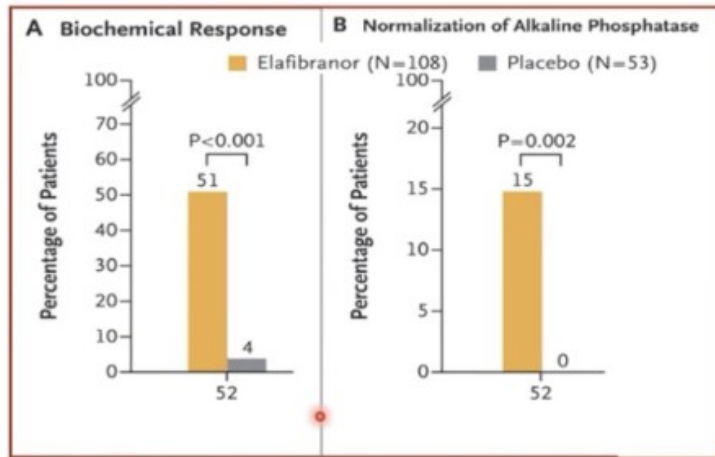
Autres Agonistes PPAR

Essai ELATIVE (n= 108)

Elafibranor 80 mg/j

Essai RESPONSE 128)

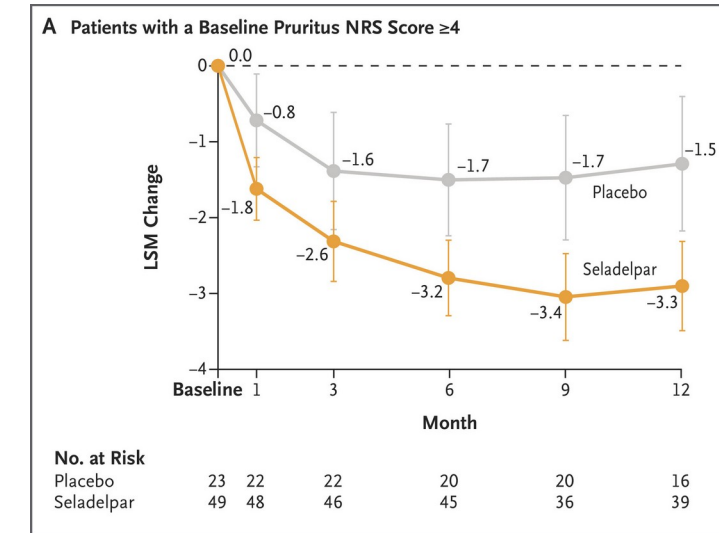
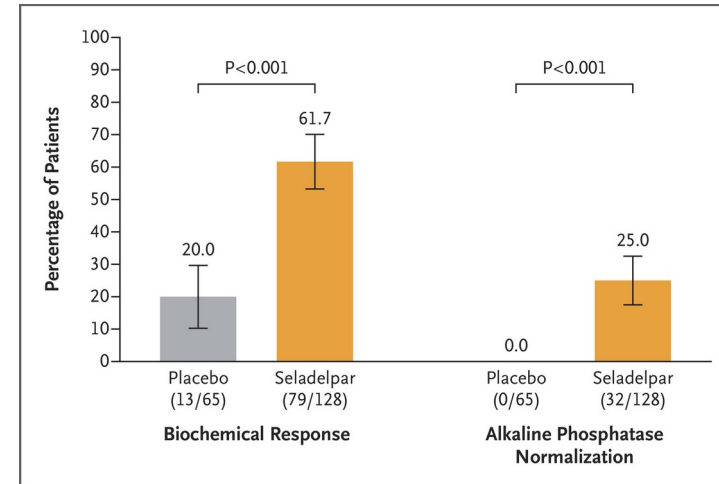
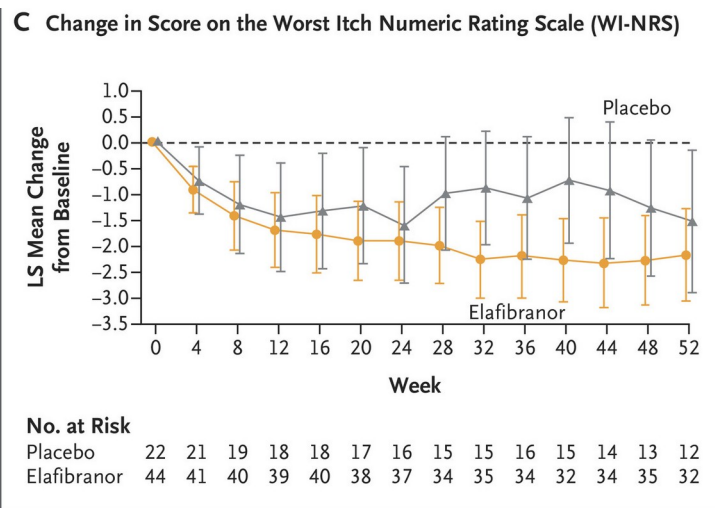
Séladelpar 10 mg/j (n=



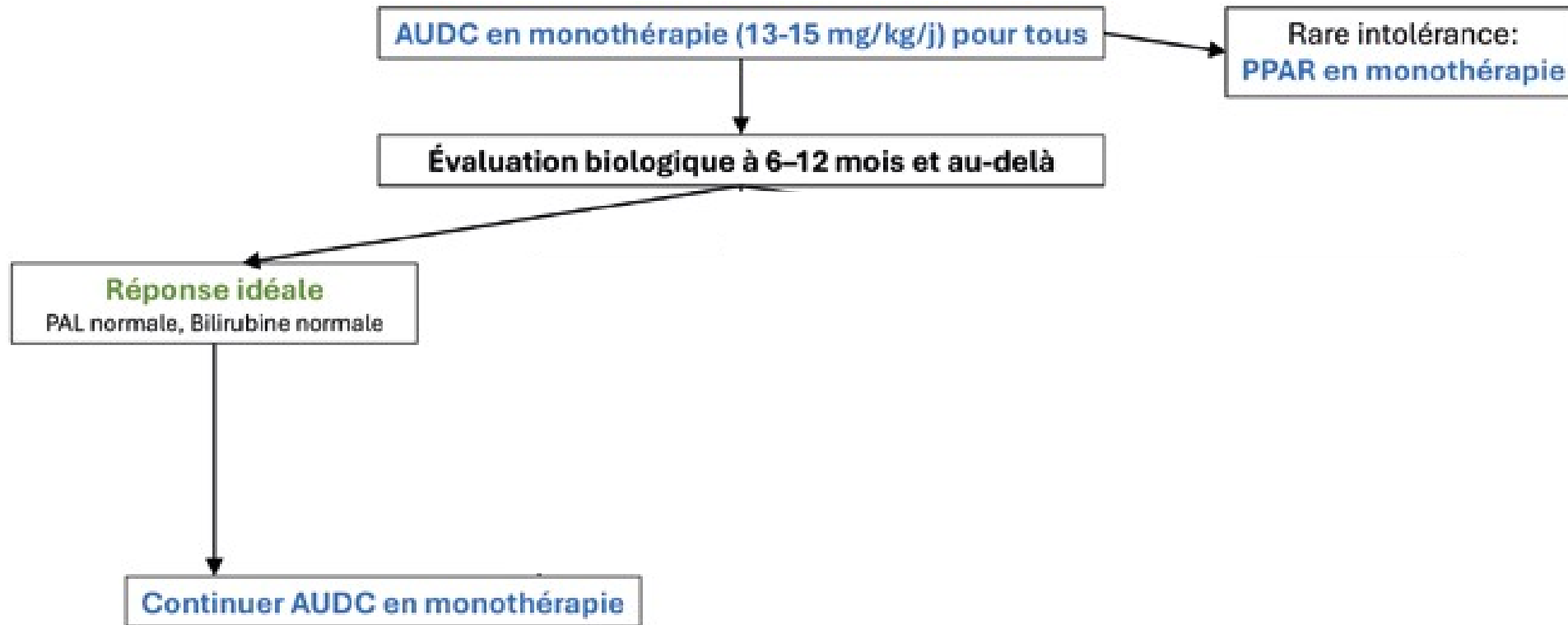
Tolérance bonne
Troubles digestifs
Céphalées

AMM conditionnelle
au niveau européen

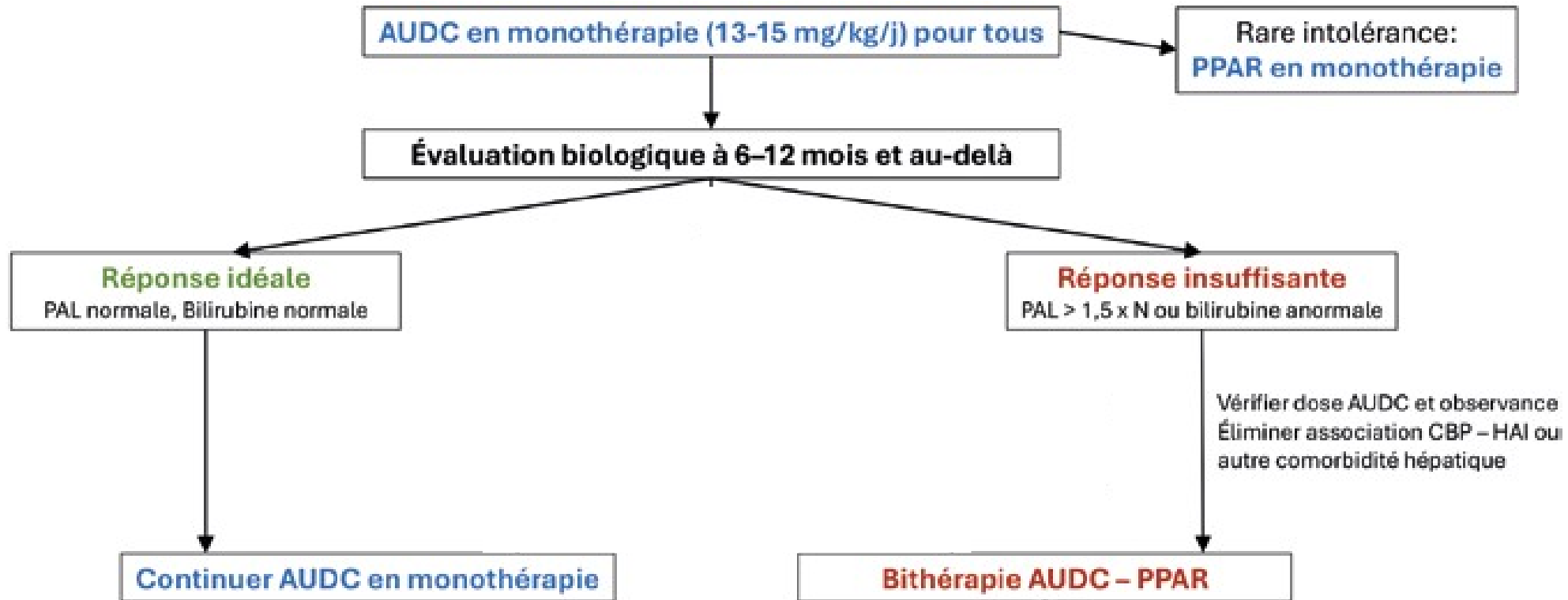
Mais actuellement
non disponibles en
France
(accès précoce
refusé)



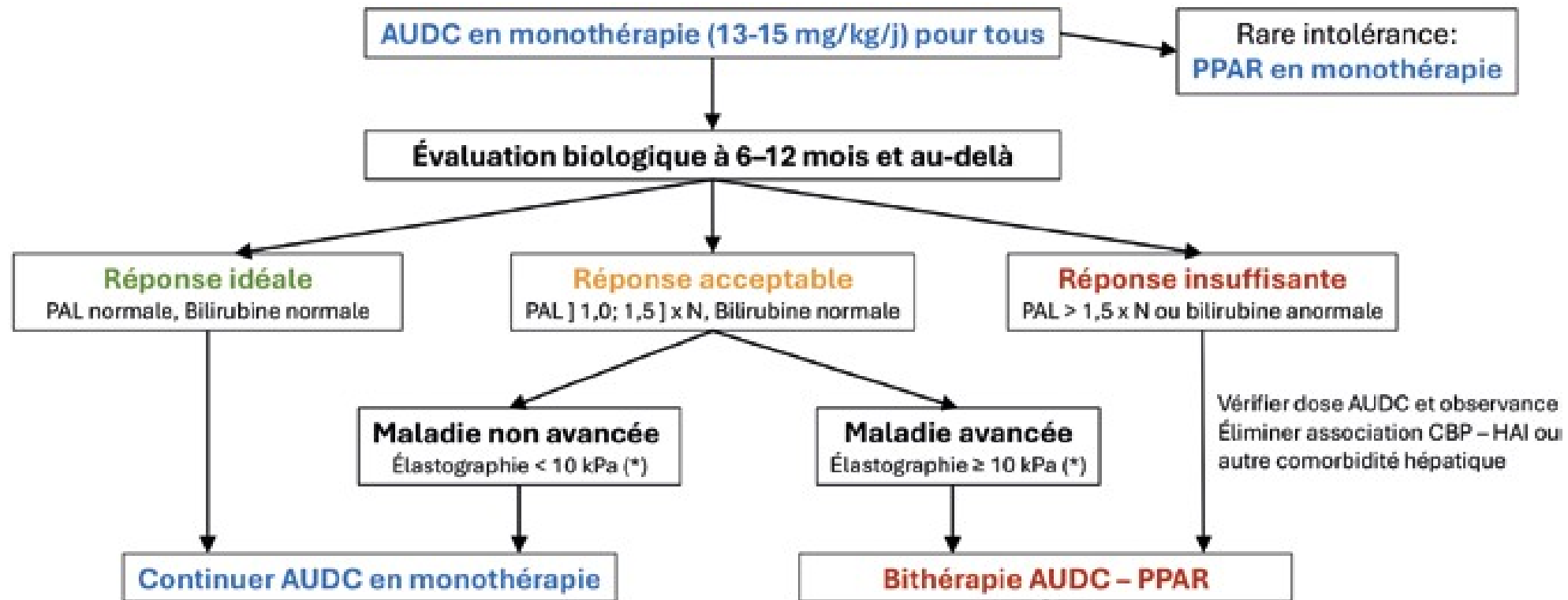
Proposition d'Algorithme de prise en charge



Proposition d'Algorithme de prise en charge



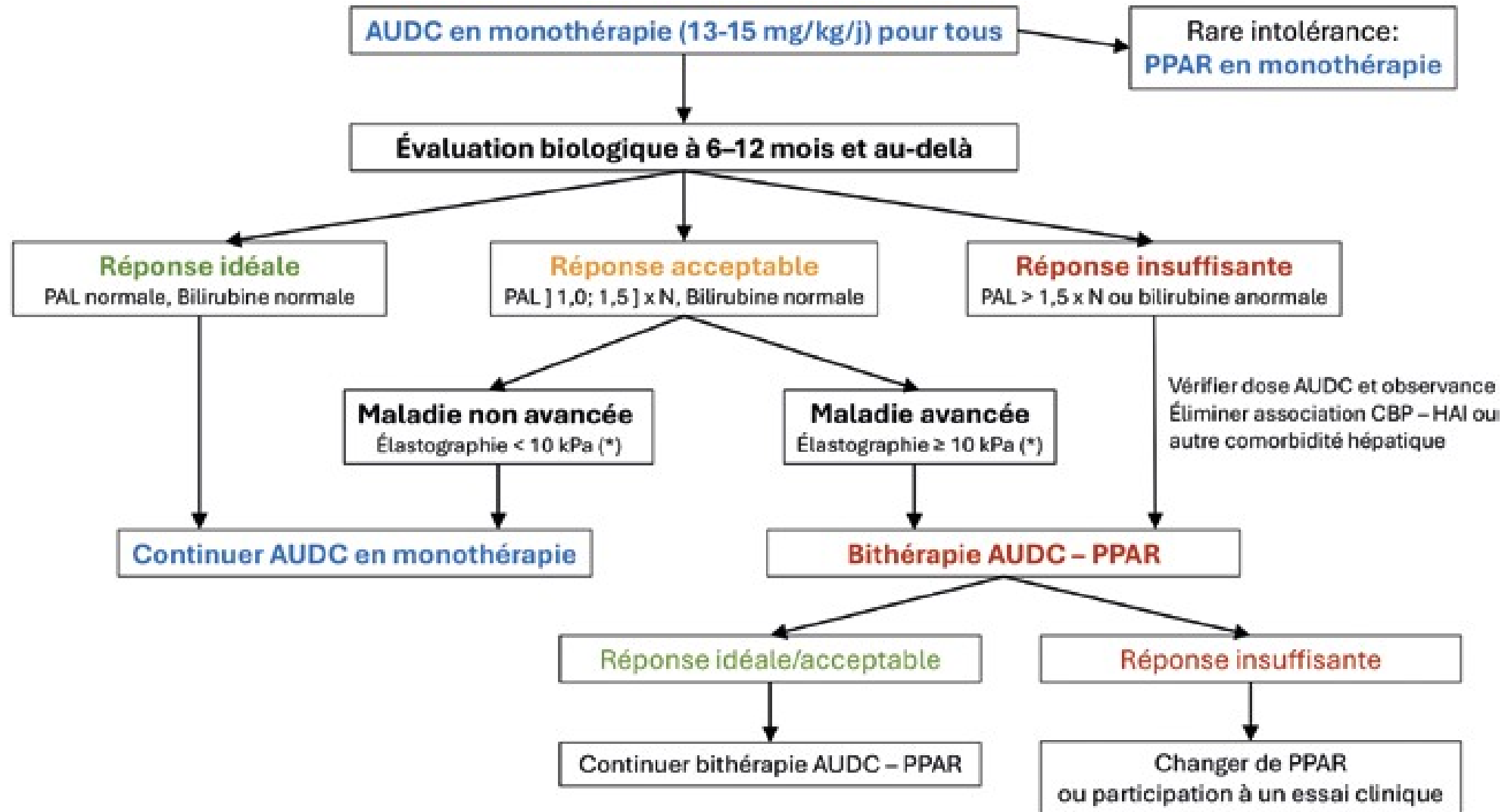
Proposition d'Algorithme de prise en charge



(*) Un âge jeune doit inciter à optimiser le traitement

Thevenot et al; Hépatogastro 2025;32:1031-40.

Proposition d'Algorithme de prise en charge



(*) Un âge jeune doit inciter à optimiser le traitement

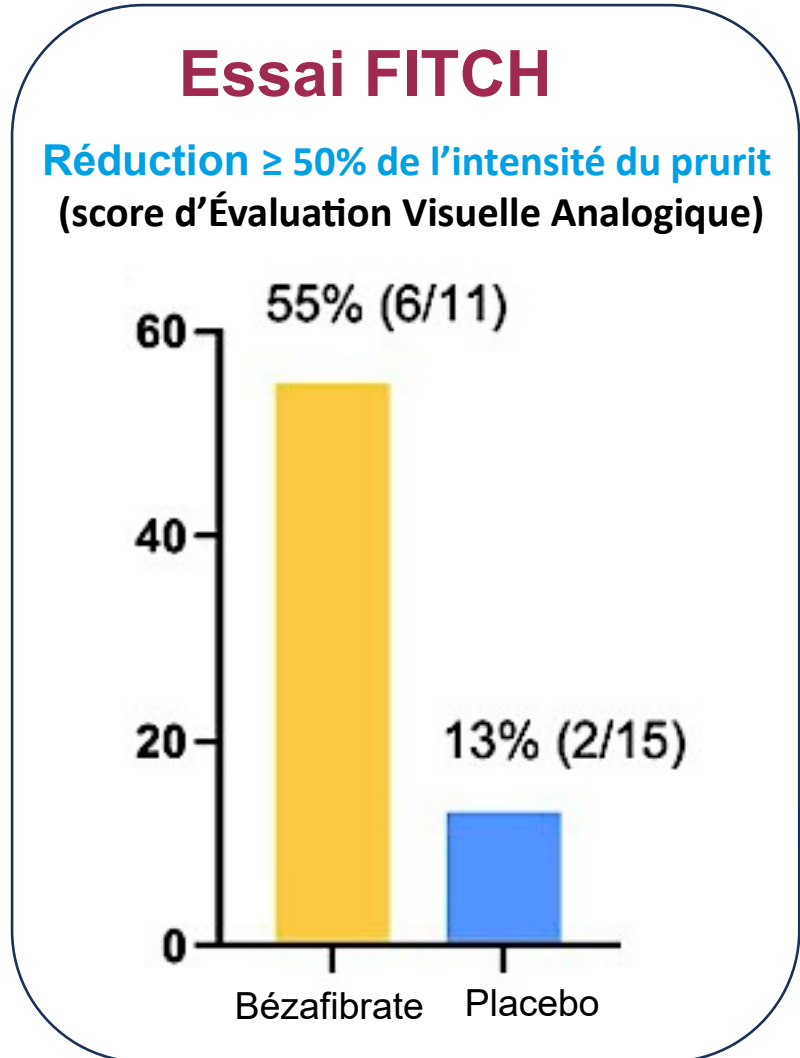
Thevenot et al; *Hépatogastro* 2025;32:1031-40.

Prurit Cholestatique

- 75% des patients au cours de l'évolution avec altération de la qualité de vie chez 50%.
- Souvent minimisé ou oublié par le clinicien : échelle visuelle analogique (EVA), échelle 5D-Itch et le questionnaire PBC-40.

Prise en charge du prurit cholestatique	
Mesures	Douches ou bains tièdes avec application d'émollients, port de vêtements amples et non irritants (fibres naturelles), ongles coupés courts.
Thérapeutiques	<ol style="list-style-type: none">1. Bézafibrate (400 mg/j)2. Cholestyramine (4-16 g/j)3. Rifampicine (150 à 600 mg/j)4. Naltrexone (12,5 à 50 mg/j)/ Sertraline (25-100 mg/jr)/ Gabapentine (300 à 3 600 mg/j) / Prégabaline (25-600 mg/j)/ Ondansétron (16 mg/j) <p>En cours d'évaluation : Agonistes PPAR (séladelpar), inhibiteurs IBAT (linirixibat, marilixibat, volixibat).</p>

PNDS Cholangite Biliaire Primitive. HAS. Novembre 2021.
EASL Clinical Practice guidelines. J Hepatol 2024; 81:303-25.



Vries E et al. Gastroenterology 2021;160(3):734-743

Autres complications extra-hépatiques



- **Fatigue**

- approche pluridisciplinaire, APA, hypnose ...

- **Ostéoporose**

- supplémentation en calcium et vitamine D
- ostéodensitométrie

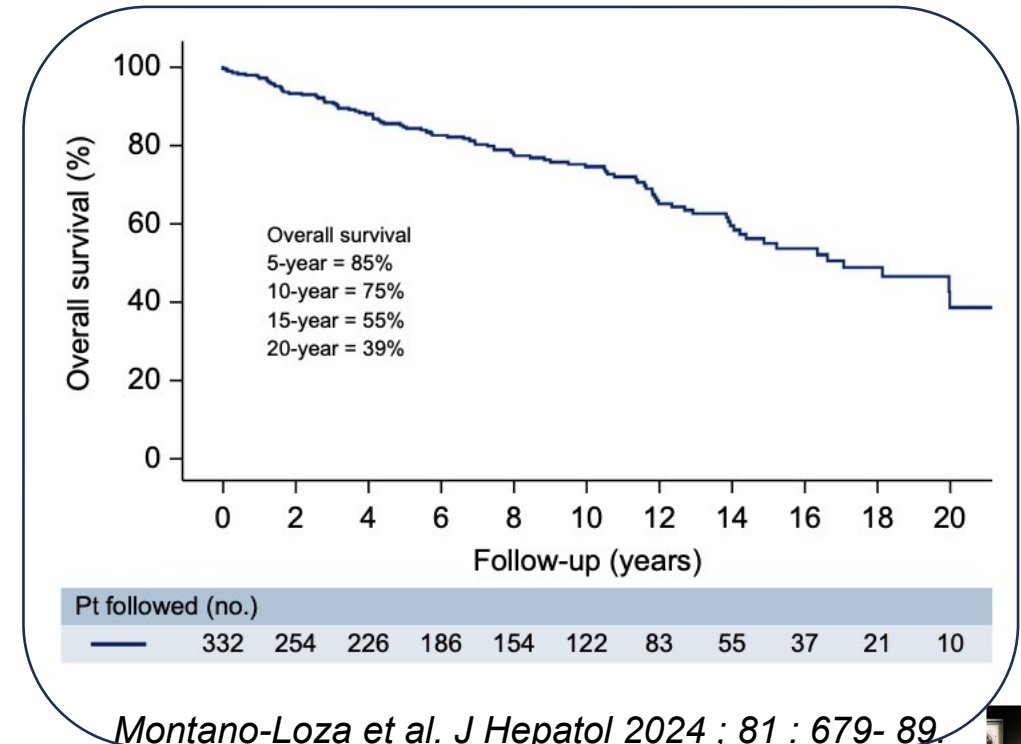
- **Dyslipidémie**

- augmentation du LDL cholestérol mais sans diminution HDL
- **pe**  **risque cardiovasculaire**
-  **Statine + Fibrate**

Transplantation hépatique

- Indications : CBP compliquée de
 - une cirrhose décompensée (score MELD > 15)
 - un ictère avec une bilirubinémie > 50 $\mu\text{mol/L}$
 - prurit réfractaire
- Survie à 5 ans : environ 80 %
- Risque de récurrence de la CBP sur le greffon : 30 % à 10 ans.

Poursuivre l'AUDC après TH



Points forts

- La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie cholestatique chronique rare dont le traitement de première ligne est **l'acide urso-désoxycholique (AUDC)** à la dose de **13 à 15 mg/kg/jour**.
- La réponse biochimique est évaluée par les critères Paris-2 (**PAL et ASAT \leq 1,5 N et taux normal de bilirubine totale**) après 6 à 12 mois de traitement.
- Les données récentes tendent vers des critères de réponse plus ambitieux : **normalisation des PAL et absence d'aggravation des mesures d'élasticité hépatique**.
- Actuellement, le **bézafibrate** est le seul traitement de seconde ligne accessible en France, en association avec l'AUDC bien qu'il ne bénéficie pas d'une AMM dans cette indication. À ce jour, l'acide obéticholique, l'élafibranor et le séladelpar ne sont pas disponibles.
- **Le bézafibrate a une action antiprurigineuse** pouvant justifier son utilisation précoce dans l'escalade thérapeutique en cas de prurit persistant.