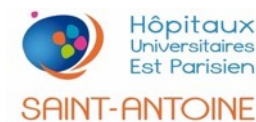


La cholangite biliaire primitive

Christophe CORPECHOT

Centre de référence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et des Hépatites auto-immunes (MIVB-H), Filière de Santé Maladies Rares FILFOIE, Réseau de Référence Européen RARE-LIVER, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), Inserm U938

Hôpital Saint-Antoine, APHP – Sorbonne Université, Paris, France



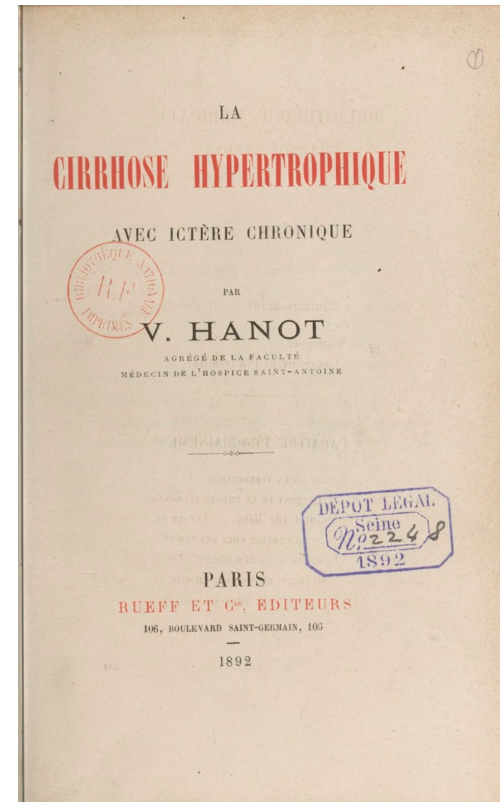
Liens d'intérêt

- Arrow Génériques
- Intercept
- Cymabay
- Calliditas

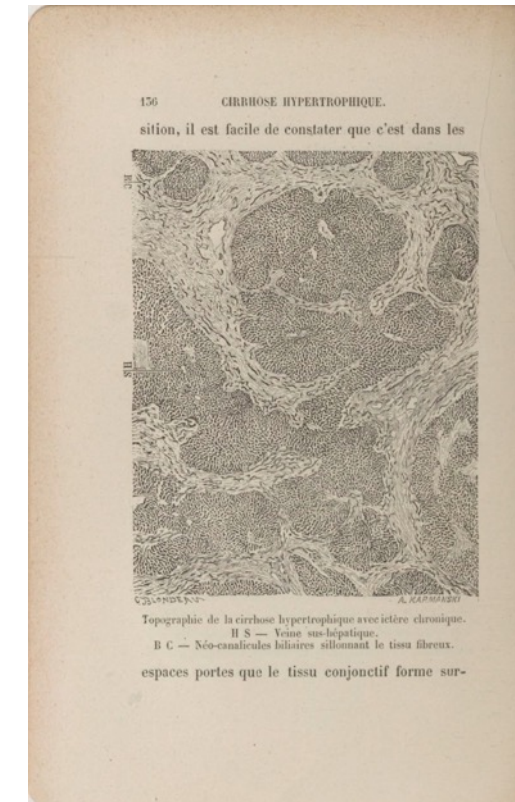
Cirrhose biliaire primitive



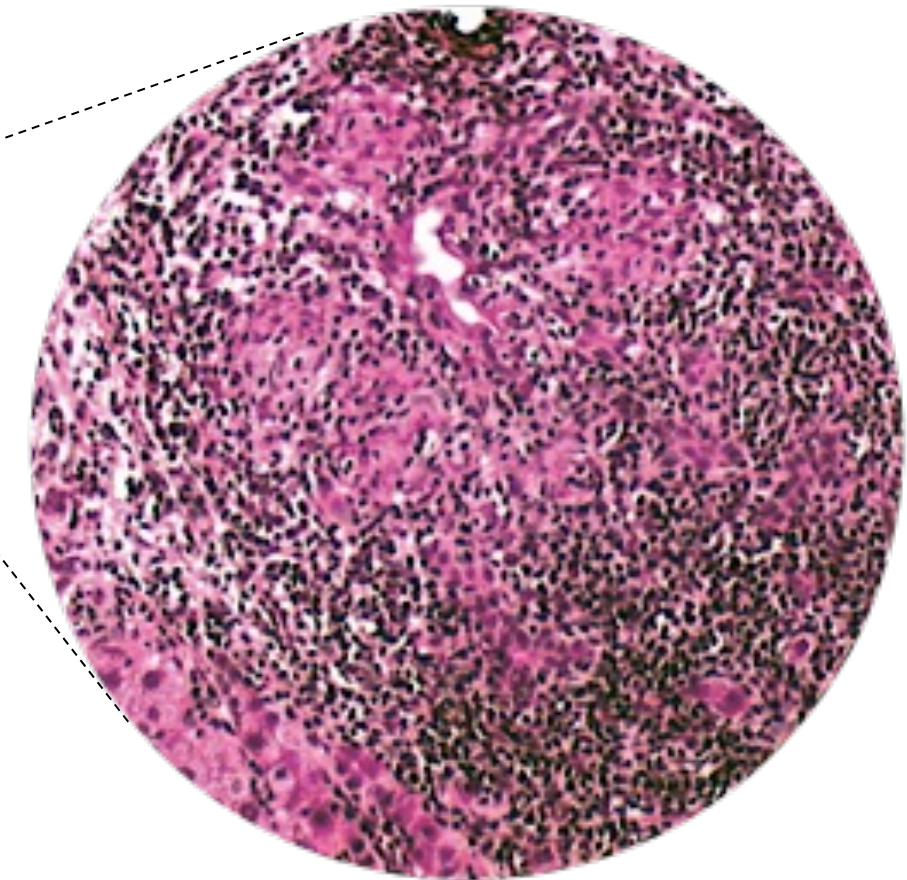
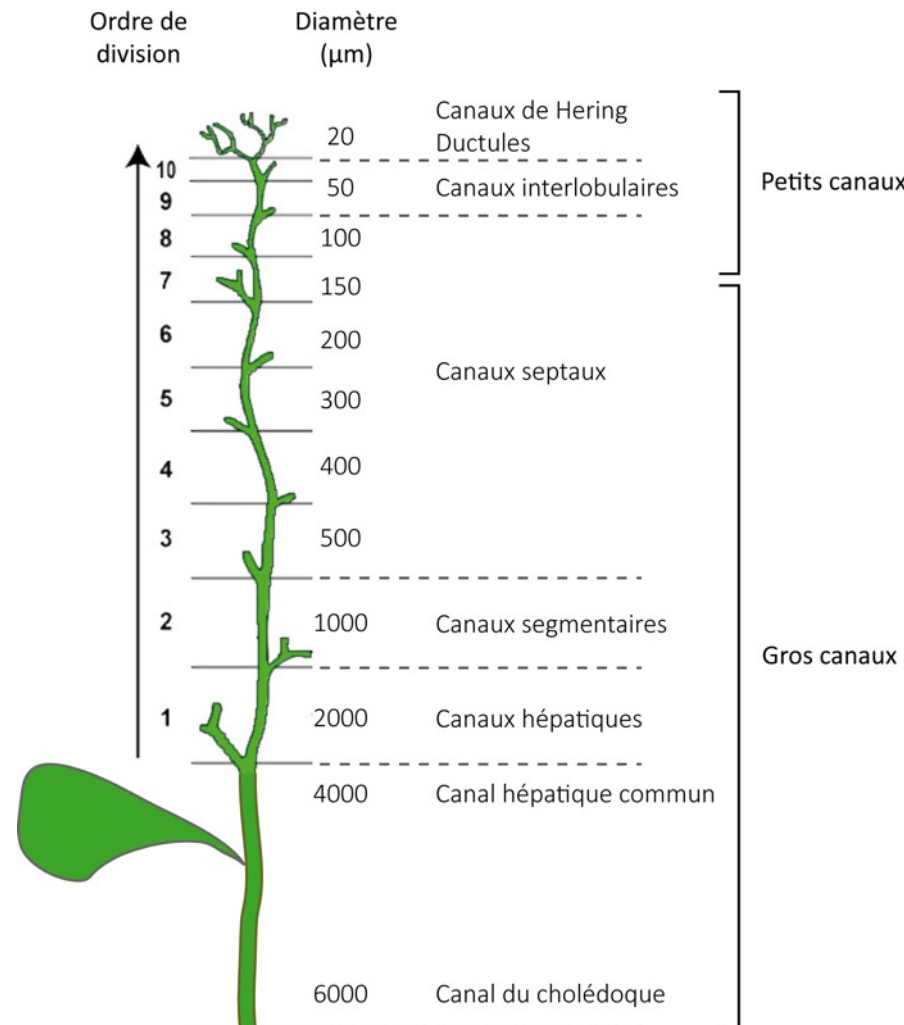
Addison-Gull, Londres 1851



Hanot, Paris (Saint-Antoine) 1875

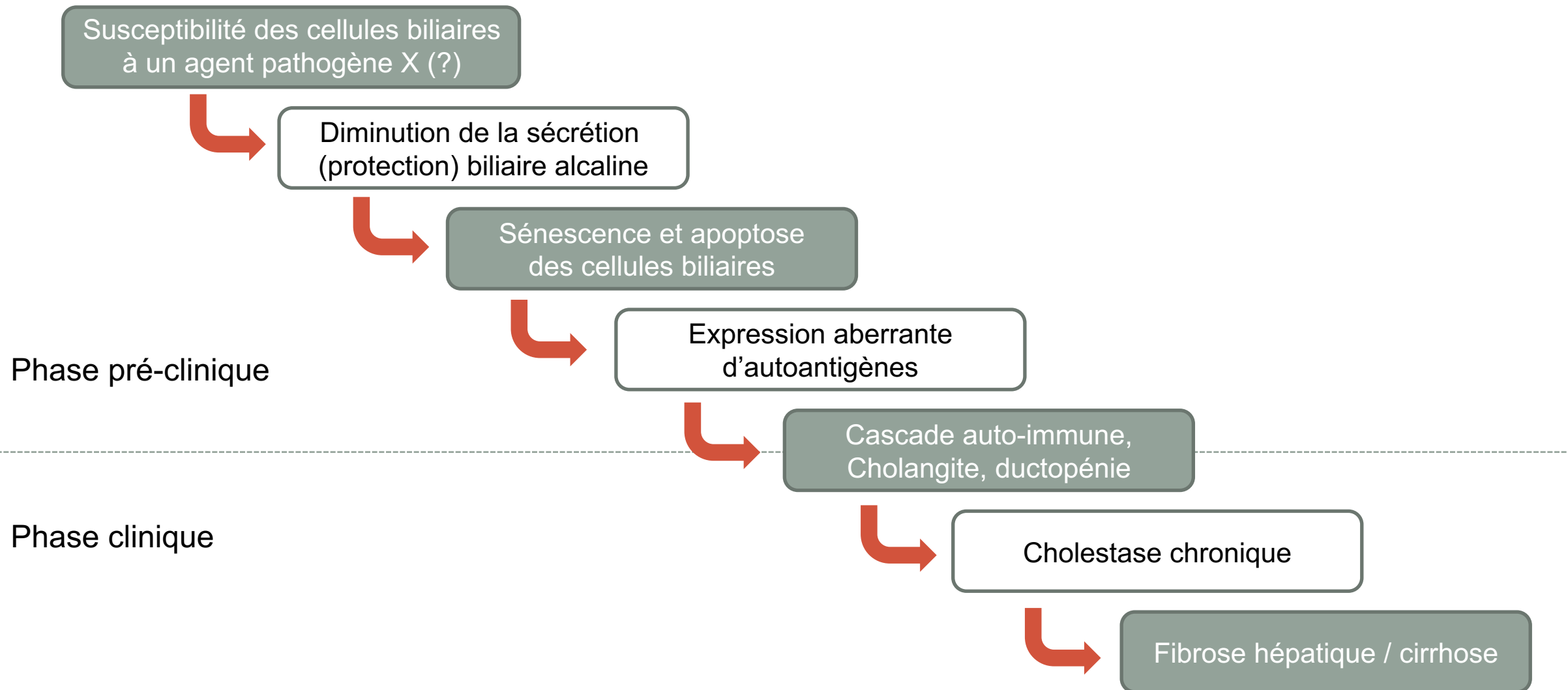


Lésion histologique princeps



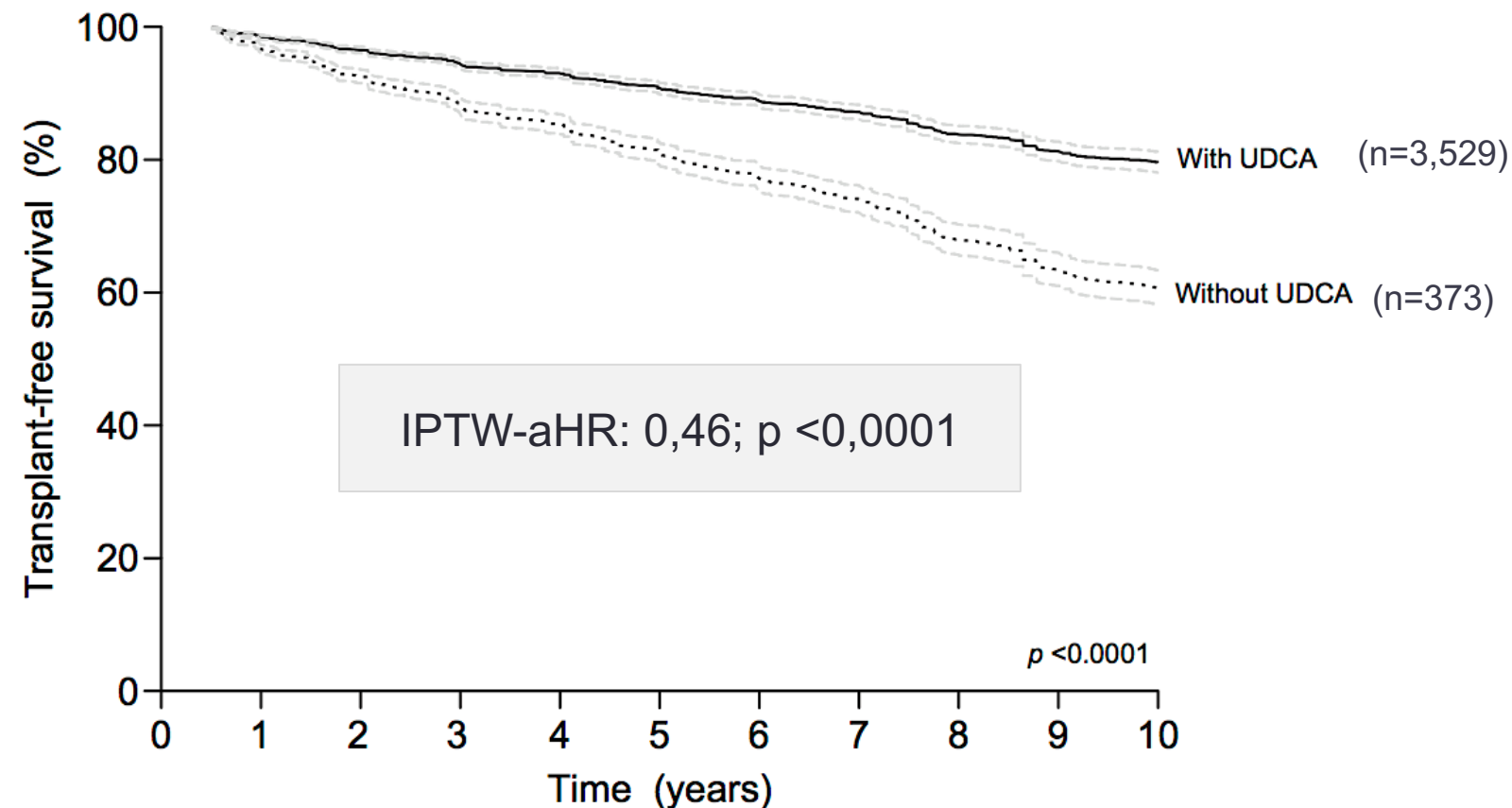
Cholangite destructrice granulomateuse

Physiopathologie

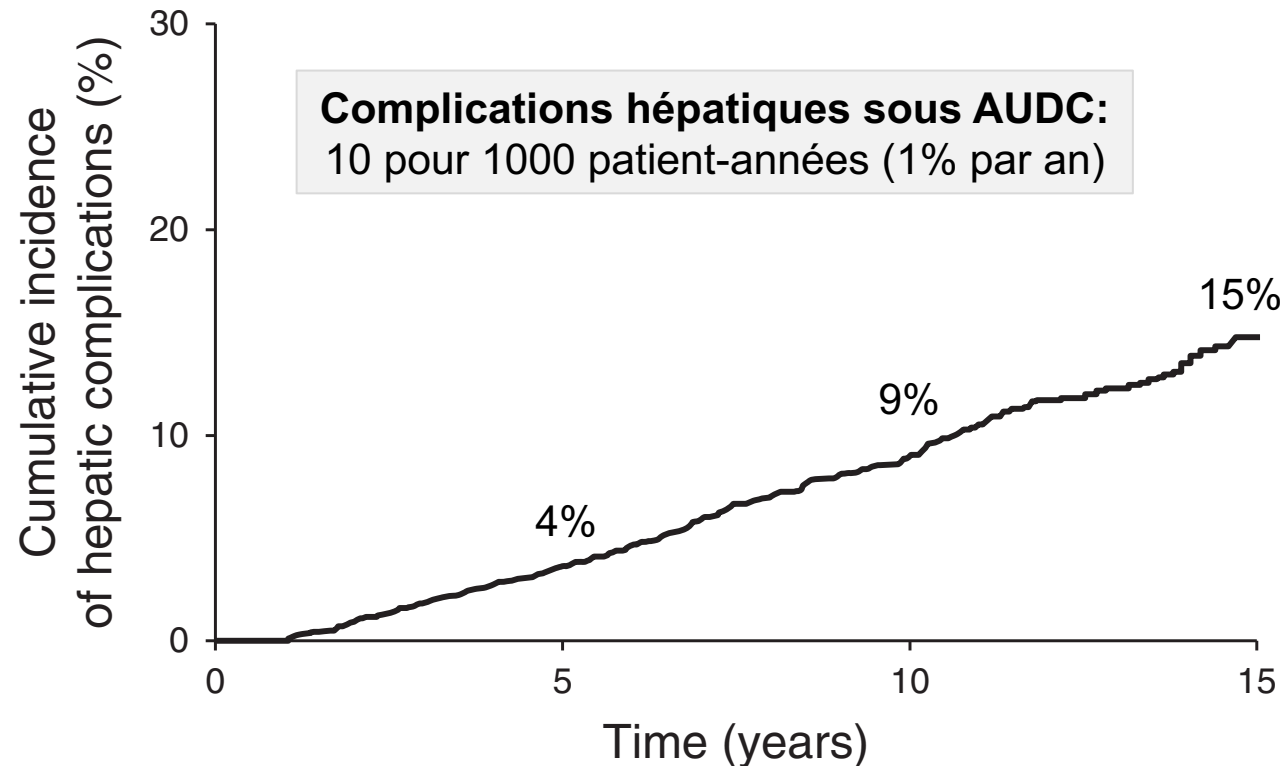


Traitement de référence

- **Acide ursodésoxycholique**
- 13 à 15 mg/kg/jour
- Quel que soit le stade
- Rare intolérance



Besoin thérapeutique



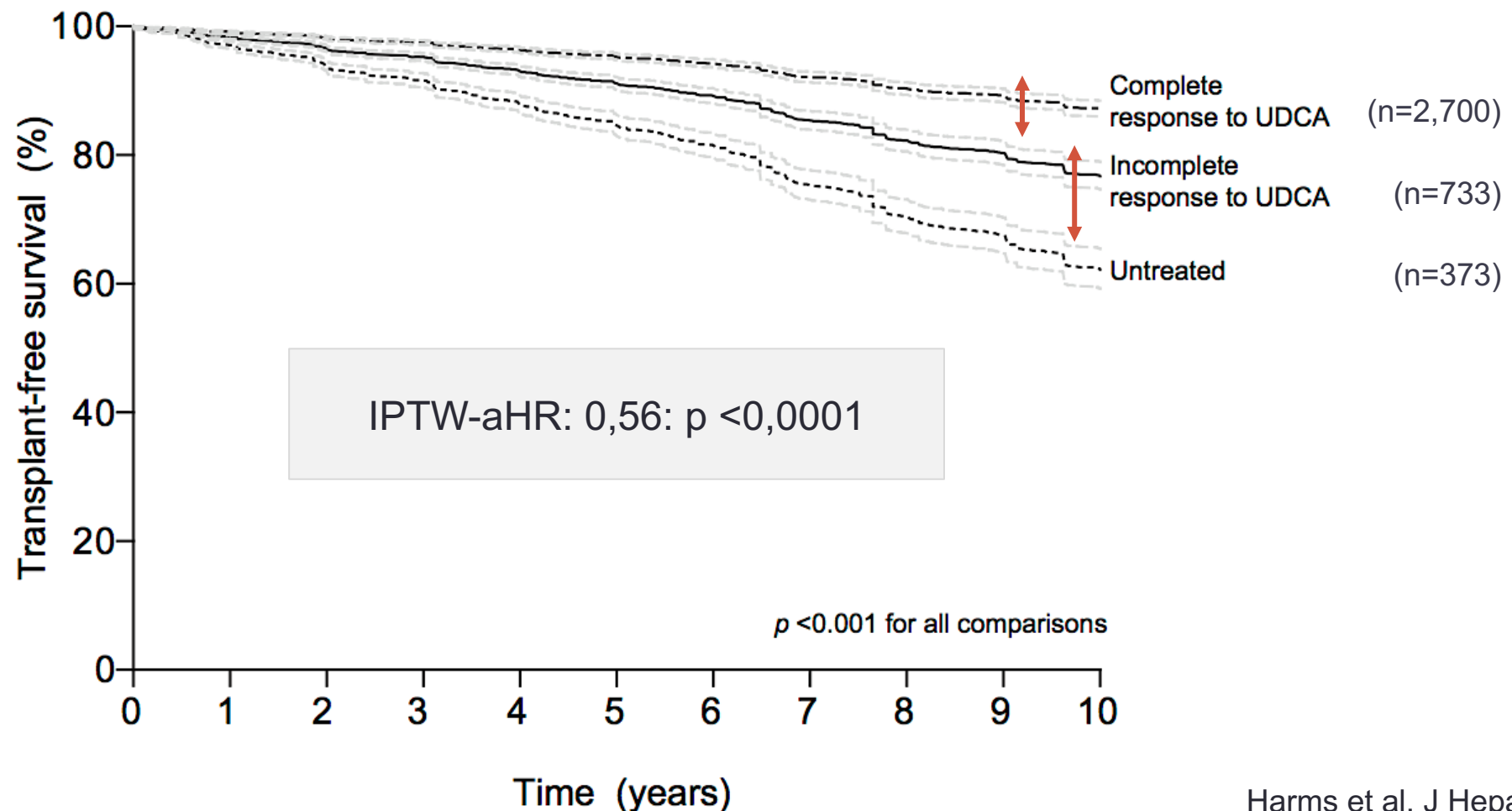
Harms et al, Am J Gastroenterol 2018

- Le nombre de TH pour CBP ne baisse plus depuis 10 ans
- 80% des patients décédés de CBP n'atteignent pas l'espérance de vie moyenne
- 12% décèdent avant 65 ans.

Harms et al, Aliment Pharmacol Ther 2019
Belin et al, JFHOD 2022

Patients à risque (1): réponse biologique

La réponse biologique permet d'identifier les patients à risque



Réponse biologique: définitions

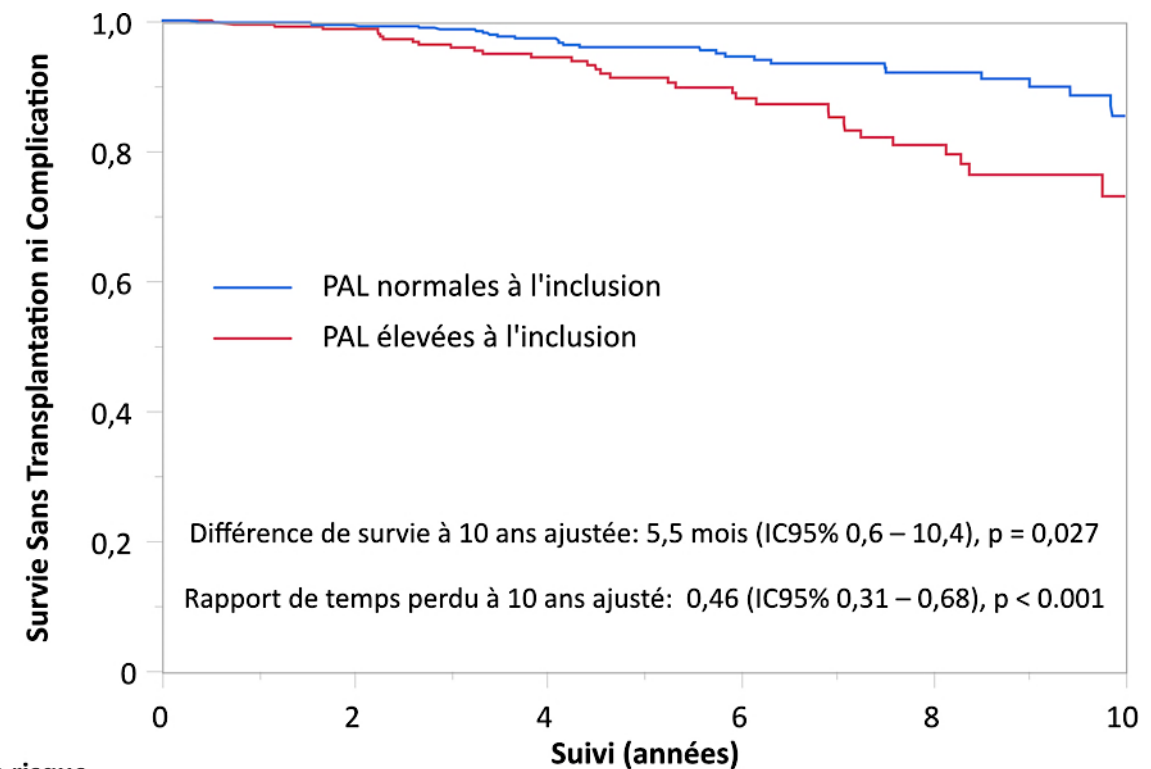
Suivant les critères utilisés, 20% à 40% des patients ont une réponse biologique insuffisante

Qualitative indices			
	Time	Response definition	Predictive performance ^a
Rochester ²⁸	6 mo	ALP < 2 × ULN and Mayo score < 4.5	- / -
Barcelona ⁴	1 y	Normal ALP or decrease in ALP > 40%	0.58 / 0.61
Paris-I ⁵	1 y	ALP < 3 × ULN, AST < 2 × ULN, normal bilirubin	0.70 / 0.81
Rotterdam ²⁴	1 y	Normal bilirubin and albumin	0.69 / -
➤ Toronto ²⁵	2 y	ALP ≤ 1.67 × ULN	0.61 / 0.70
➤ Paris-II ¹¹	1 y	ALP and AST < 1.5 × ULN, normal bilirubin	0.63 / 0.75
Ehime ²⁹	6 mo	Normal GGT or decrease in GGT > 70%	- / -
Global-PBC ⁶	1 y	ALP < 2 × ULN, normal bilirubin	- / -
Quantitative indices			
	Time	Scoring variables	Predictive performance ^a
UK score ²⁶	1 y	Bilirubin, ALP and AST/ALT at y. + Albumin and platelet count at baseline	- / 0.95
Globe score ²⁷	1 y	Bilirubin, ALP, albumin, platelet count at y. + Age at baseline	0.81 / -

Réponse biologique « optimale »

- 35% des patients « bons répondeurs » selon les critères de Paris-2 gardent des PAL élevées (entre 1 et 1,5N)
- Ces patients ont une réduction de survie significative

Chez les patients « bons répondeurs », la normalisation des PAL est un critère de réponse cliniquement pertinent



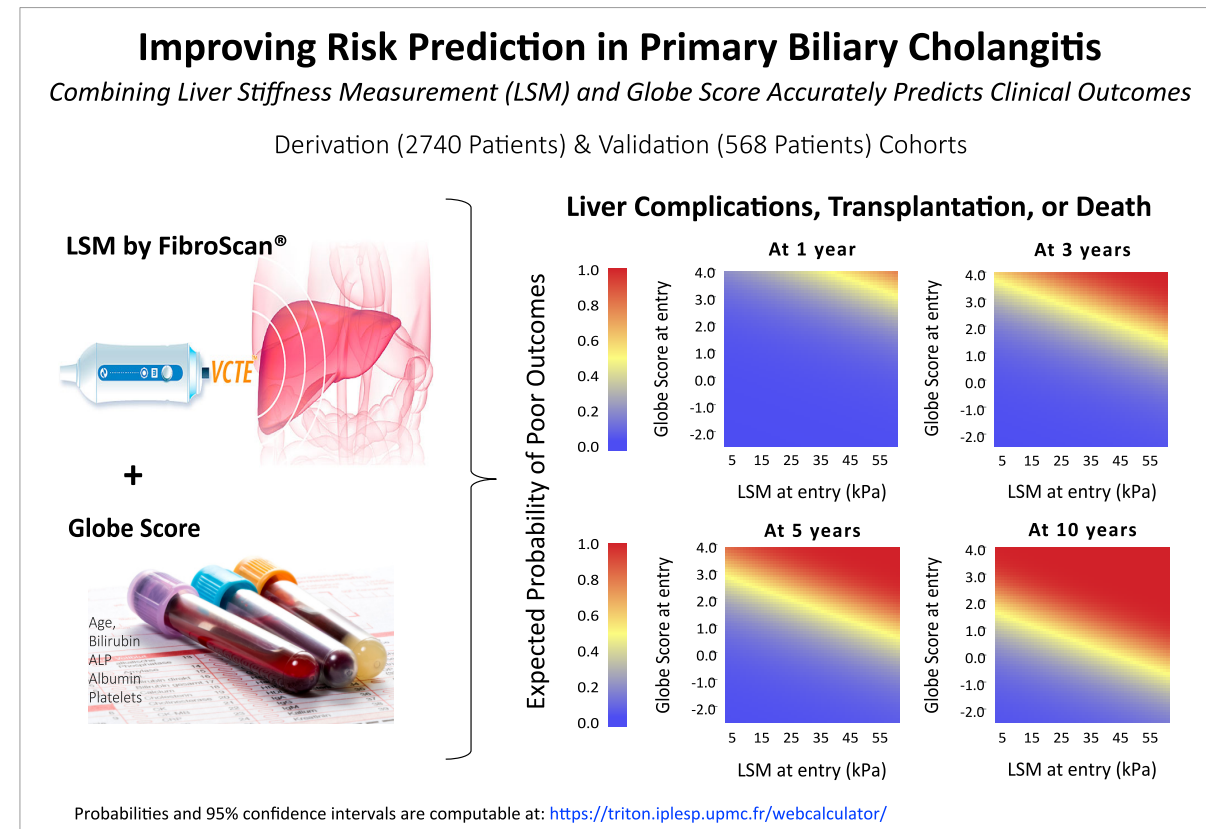
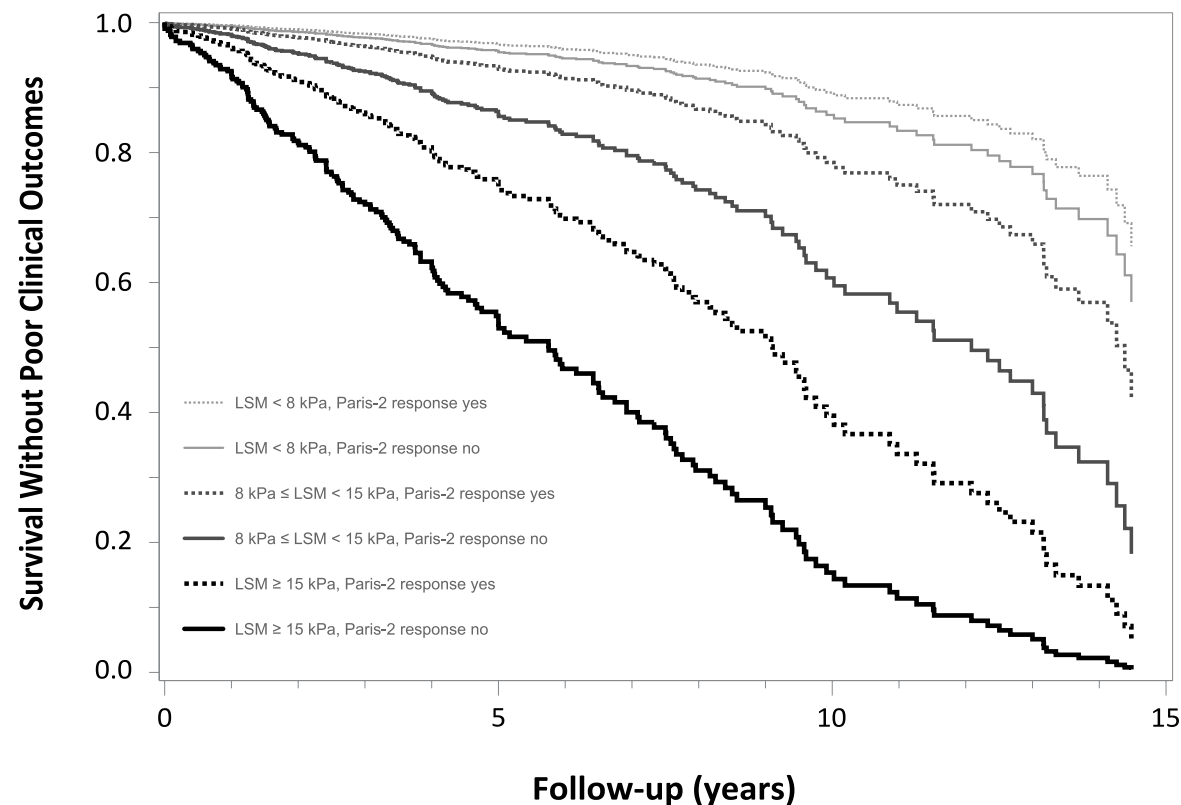
Patients à risque						
	0	2	4	6	8	10
PAL normales à l'inclusion	673	515	303	189	119	54
PAL élevées à l'inclusion	361	269	176	106	61	22

Réponse biologique incomplète: que rechercher?


- **Posologie sous-optimale:**
En situation réelle, 25% des patients ont une posologie < 12 mg/kg/j
- **Défaut d'observance:**
Jusqu'à 10% des patients
- **Comorbidités pouvant impacter la réponse à l'AUDC:**
 - Forme frontière (hépatite auto-immune)
 - Patients plutôt jeunes < 45 ans
 - Transaminases et IgG élevés
 - Biopsie hépatique nécessaire
 - Stéato-hépatite, dysthyroïdie, maladie coéliquaue

Patients à risque (2): dureté du foie (FibroScan®)


Le FibroScan améliore la prédiction du risque indépendamment de la réponse biologique




PBC / Fibroscan Webcalculator



ASSISTANCE
PUBLIQUE

HÔPITAUX
DE PARIS

MÉDECINE
SORBONNE
UNIVERSITÉ

This tool predicts the survival rates of patients with Primary Biliary Cholangitis based on their biochemistry and Fibroscan results.

Survival Rates Without Transplantation or Liver Complications	95% Confidence Interval
At 3 years:	90.8% 88.7% - 92.9%
At 5 years:	82.7% 79.4% - 86.1%
At 10 years:	53.3% 45.5% - 62.4%

Age:	55 (years)		
Total Bilirubin :	19 <small>μmol/L</small>	Upper limit of normal :	17
Alkaline Phosphatase :	250 (U/l)	Upper limit of normal :	110
Albumin :	36 (g/L)	Lower limit of normal :	35
Platelets :	190 (x10 ⁹ /L)		
LSM by Fibroscan :	11.1 (kPa)	Globe score :	1.17
IQR of LSM :	1.1 (kPa)		

Evaluate

Traitements de 2^{ème} ligne

- **Acide obéticholique (AMM): agoniste FXR sélectif**

ou

- **Bézafibrate (hors AMM): agoniste pan-PPAR**

en association (et non en substitution) à l'AUDC

Essais POISE et BEZURSO

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis

F. Nevens, P. Andreone, G. Mazzella, S.I. Strasser, C. Bowlus, P. Invernizzi, J.P.H. Drenth, P.J. Pockros, J. Regula, U. Beuers, M. Trauner, D.E. Jones, A. Floreani, S. Hohenester, V. Luketic, M. Shiffman, K.J. van Erpecum, V. Vargas, C. Vincent, G.M. Hirschfield, H. Shah, B. Hansen, K.D. Lindor, H.-U. Marschall, K.V. Kowdley, R. Hooshmand-Rad, T. Marmon, S. Sheeron, R. Pencek, L. MacConell, M. Pruzanski, and D. Shapiro, for the POISE Study Group*

Nevens et al, N Engl J Med 2016

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis

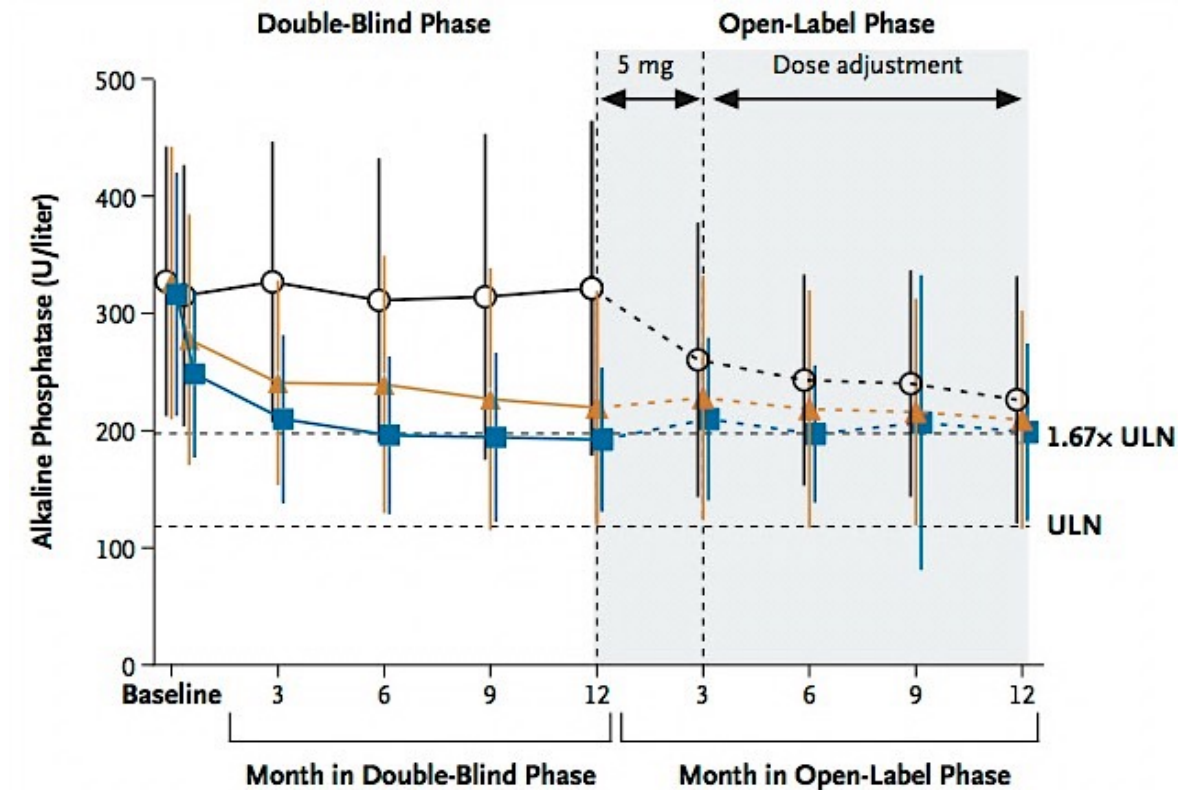
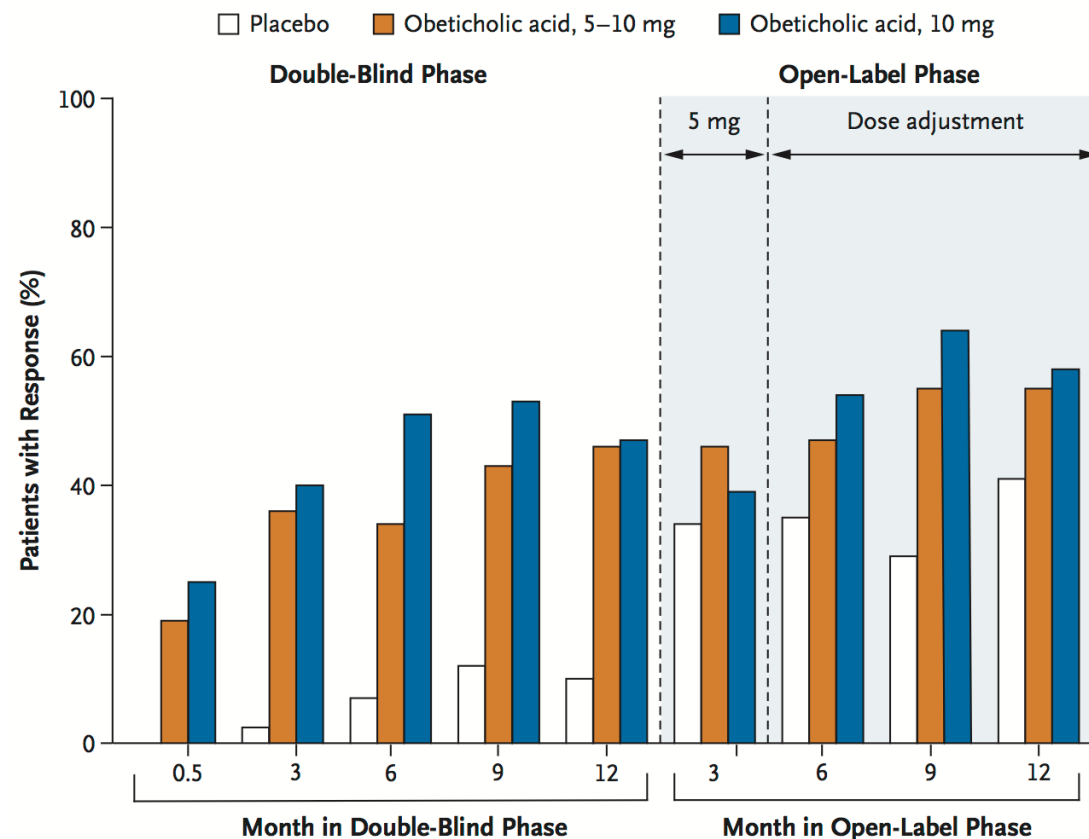
C. Corpechot, O. Chazouillères, A. Rousseau, A. Le Gruyer, F. Habersetzer, P. Mathurin, O. Gorla, P. Potier, A. Minello, C. Silvain, A. Abergel, M. Debette-Gratien, D. Larrey, O. Roux, J.-P. Bronowicki, J. Boursier, V. de Ledinghen, A. Heurgue-Berlot, E. Nguyen-Khac, F. Zoulim, I. Ollivier-Hourmand, J.-P. Zarski, G. Nkontchou, S. Lemoine, L. Humbert, D. Rainteau, G. Lefèvre, L. de Chaisemartin, S. Chollet-Martin, F. Gaouar, F.-H. Admane, T. Simon, and R. Poupon

Corpechot et al, N Engl J Med 2018

Acide obéticholique 5 et 10 mg: essai POISE

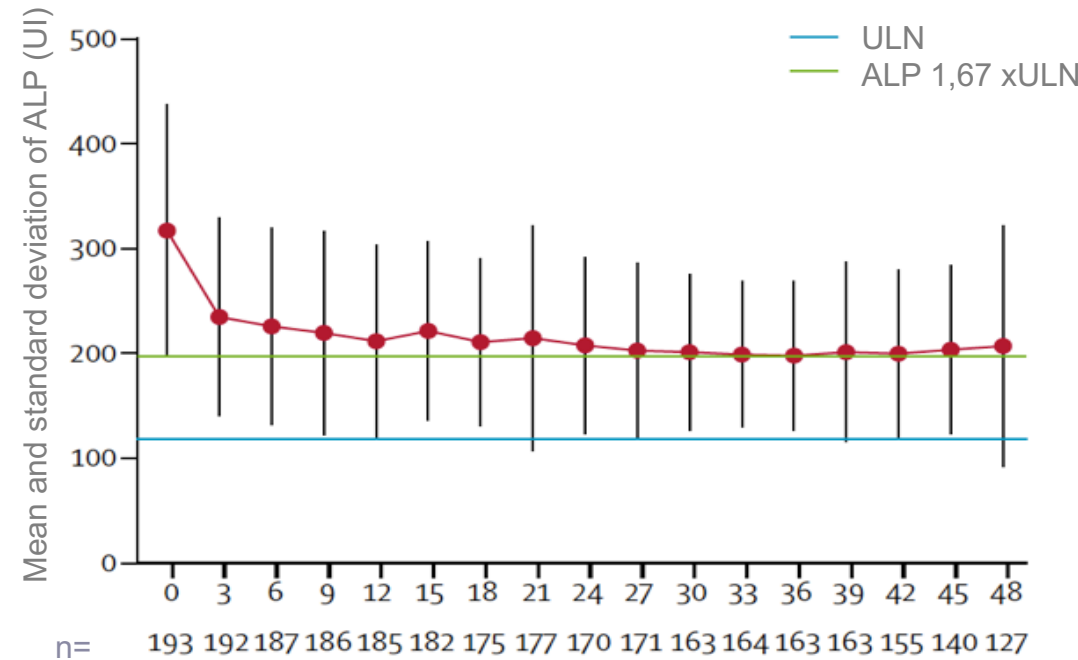
Diminution $\geq 15\%$ des PAL en dessous de 1,67N

Phosphatases Alcalines



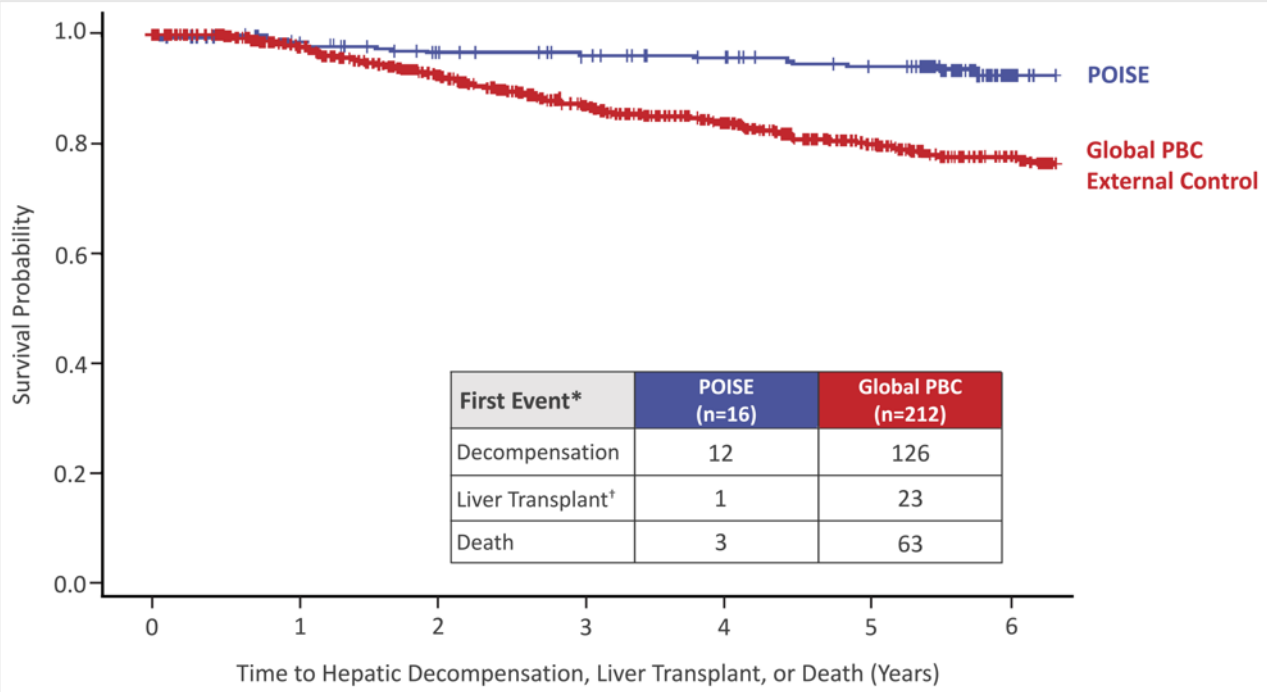
Acide obéticholique: effet à long terme

Phosphatases Alcalines



Trauner et al, Lancet Gastroenterol Hepatol 2019

Survie sans complication



Murillo-Perez et al, AASLD 2021

Acide obéticholique: effets secondaires

Prurit:

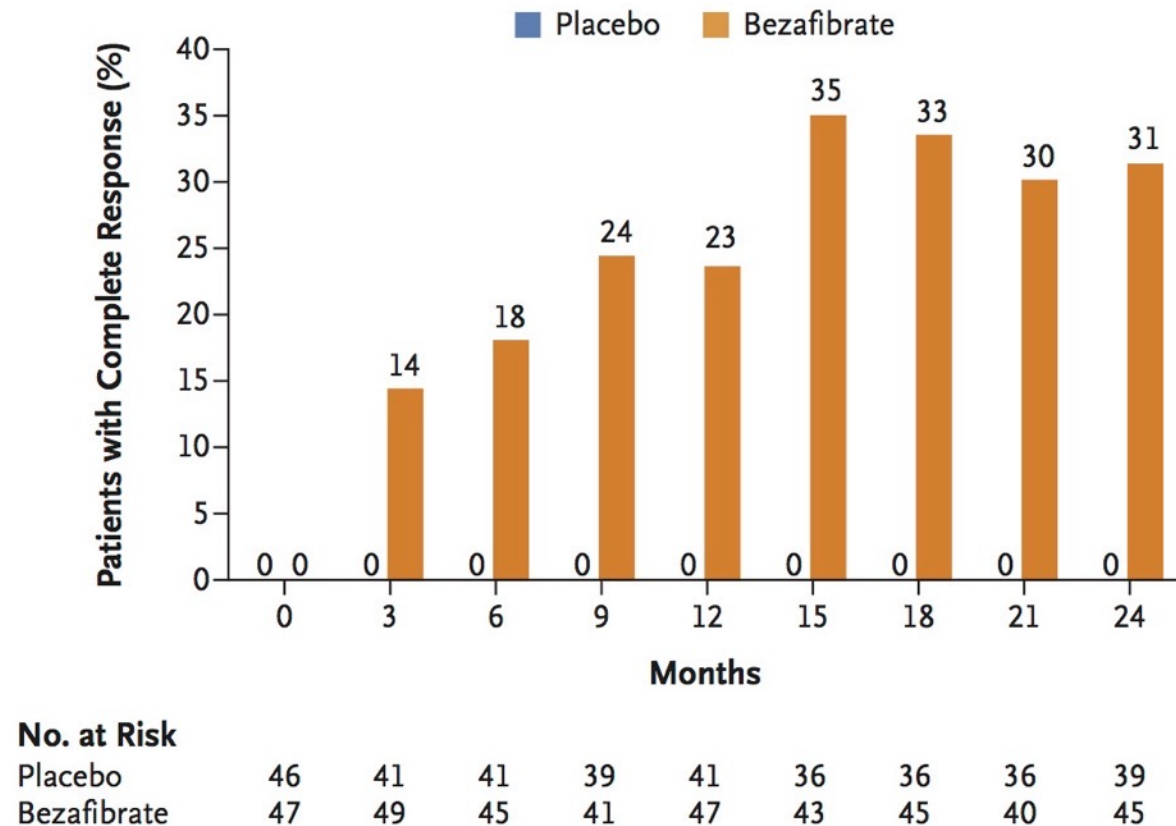
- Jusqu'à 2/3 des patients
- Plus important si prurit préexistant
- Effet dépendant de la dose
- Tend à diminuer avec le temps
- Sensible au Bézafibrate

Décompensation hépatique:

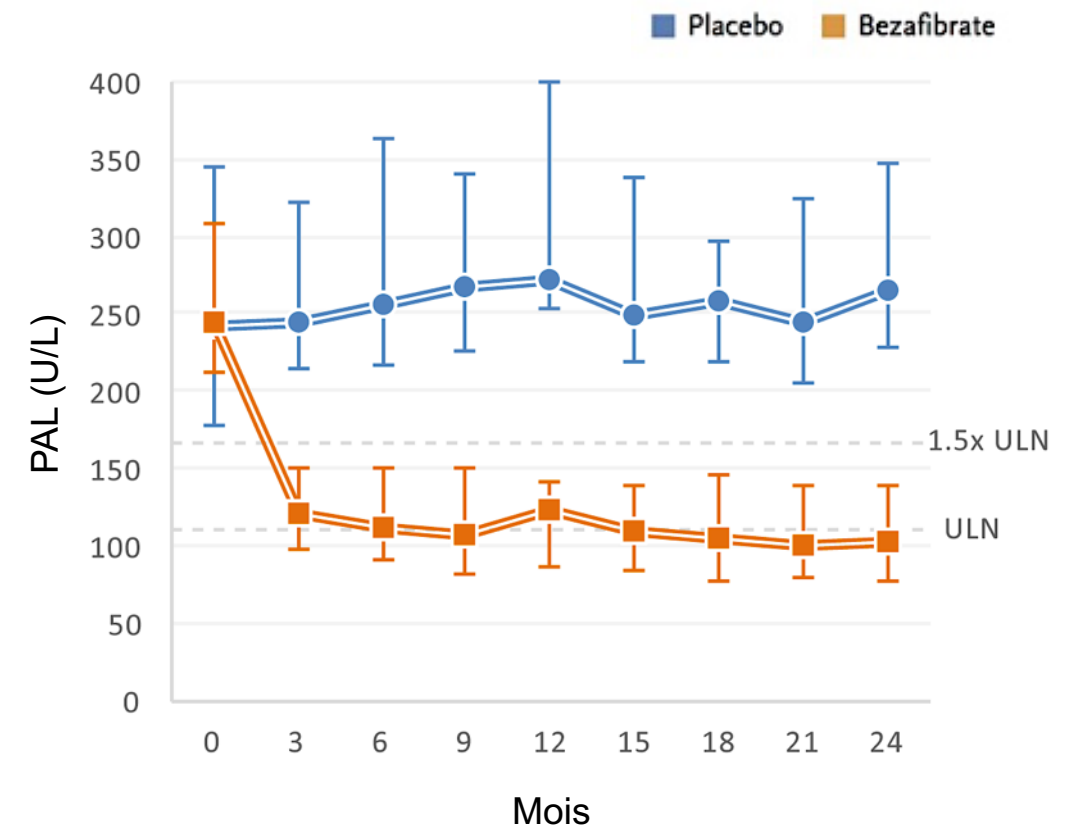
- Cirrhose avancée
- Aggravation IHC ou HTP préexistante
- Ascite, ictère
- l'OCA est contre-indiqué (FDA 2021) si :
 - Cirrhose compliquée d'HTP
 - Score de Child-Pugh B ou C

Bézafibrate 400 mg: essai BEZURSO

Réponse biologique complète (PAL, AST, ALT, Bilirubine)



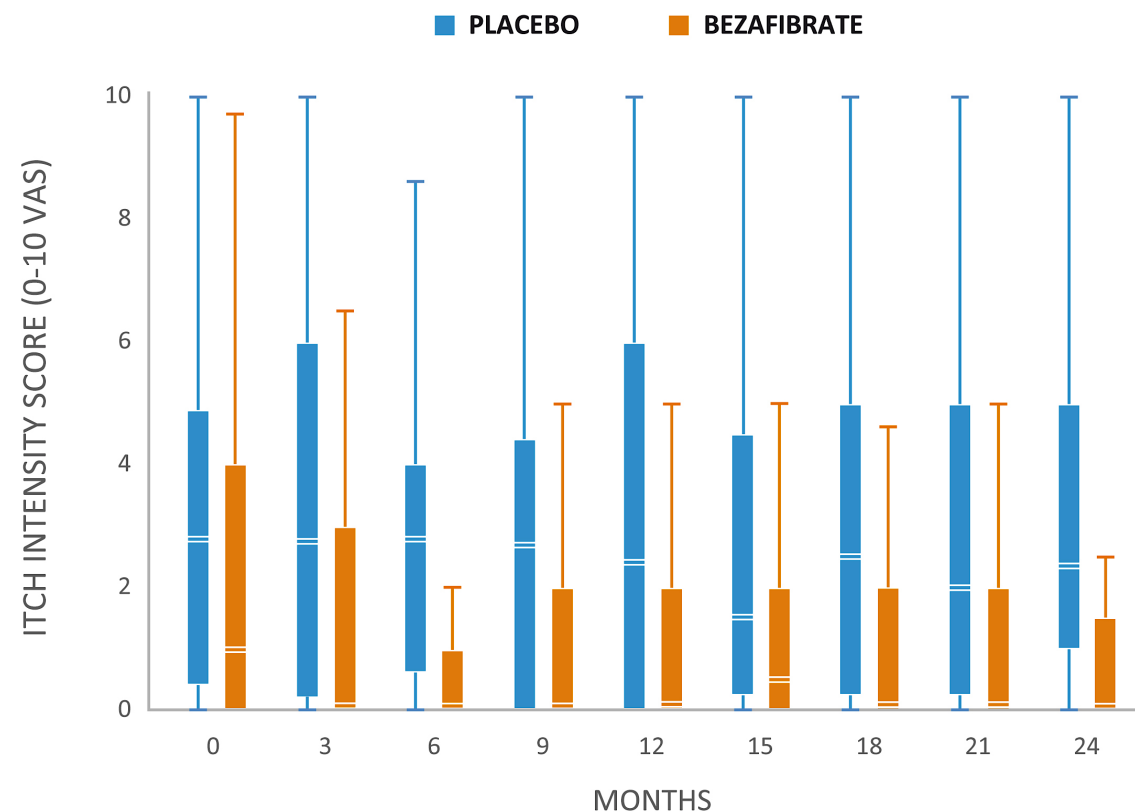
Phosphatases Alcalines



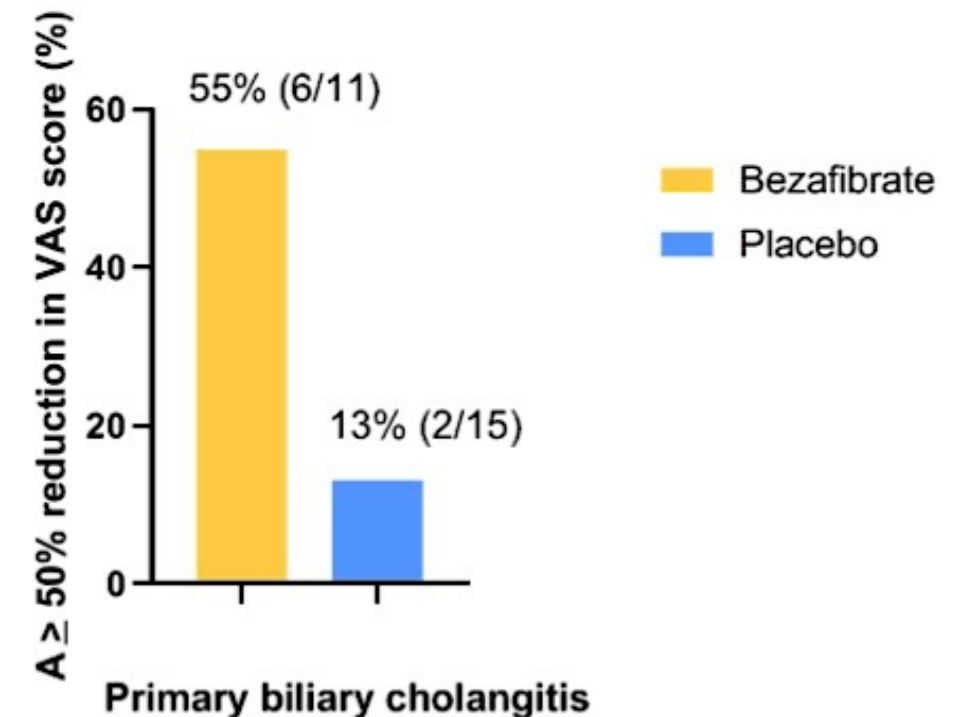
Bézafibrate: effet antiprurigineux

Echelle visuelle analogique du prurit (BEZURSO)

Patients avec réduction du prurit $\geq 50\%$ (FITCH)



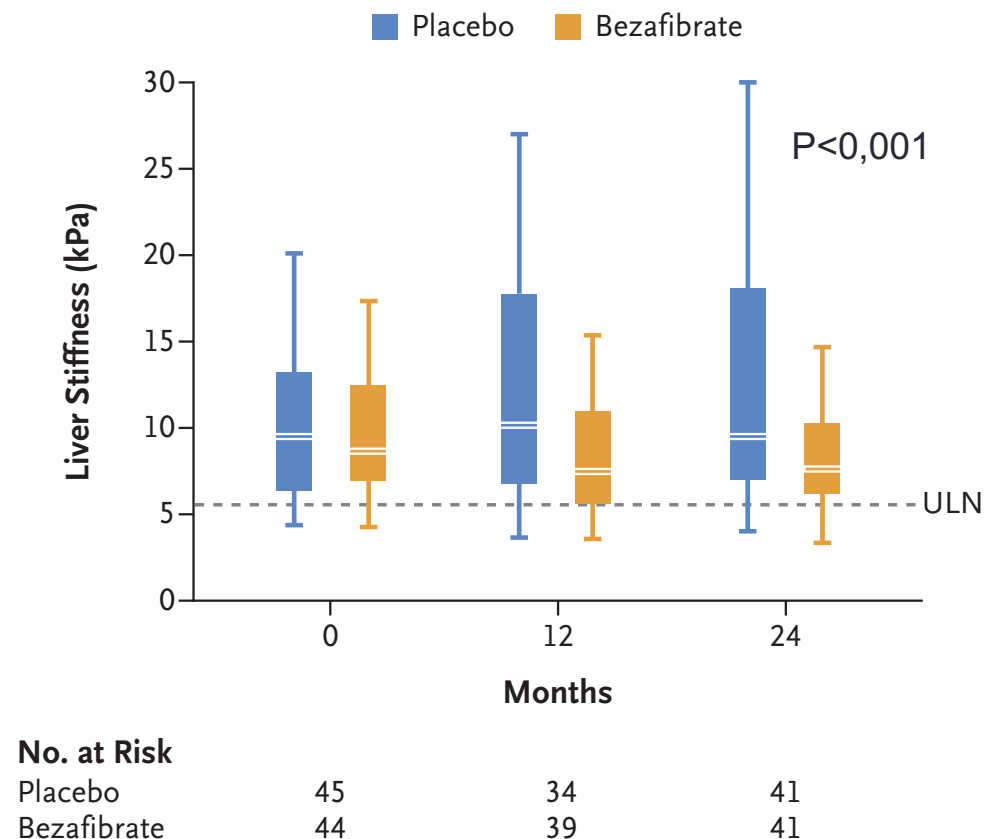
Corpechot et al, N Engl J Med 2018



de Vries et al. AASLD meeting 2019

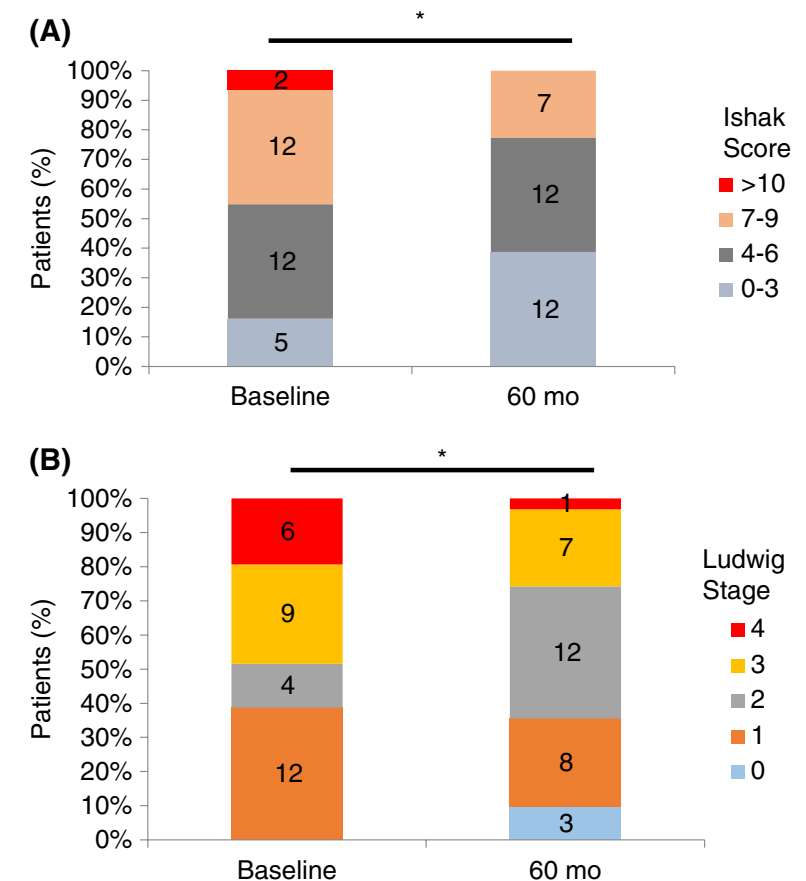
Bézafibrate: effet anti-fibrosant

Dureté du foie (FibroScan): essai BEZURSO



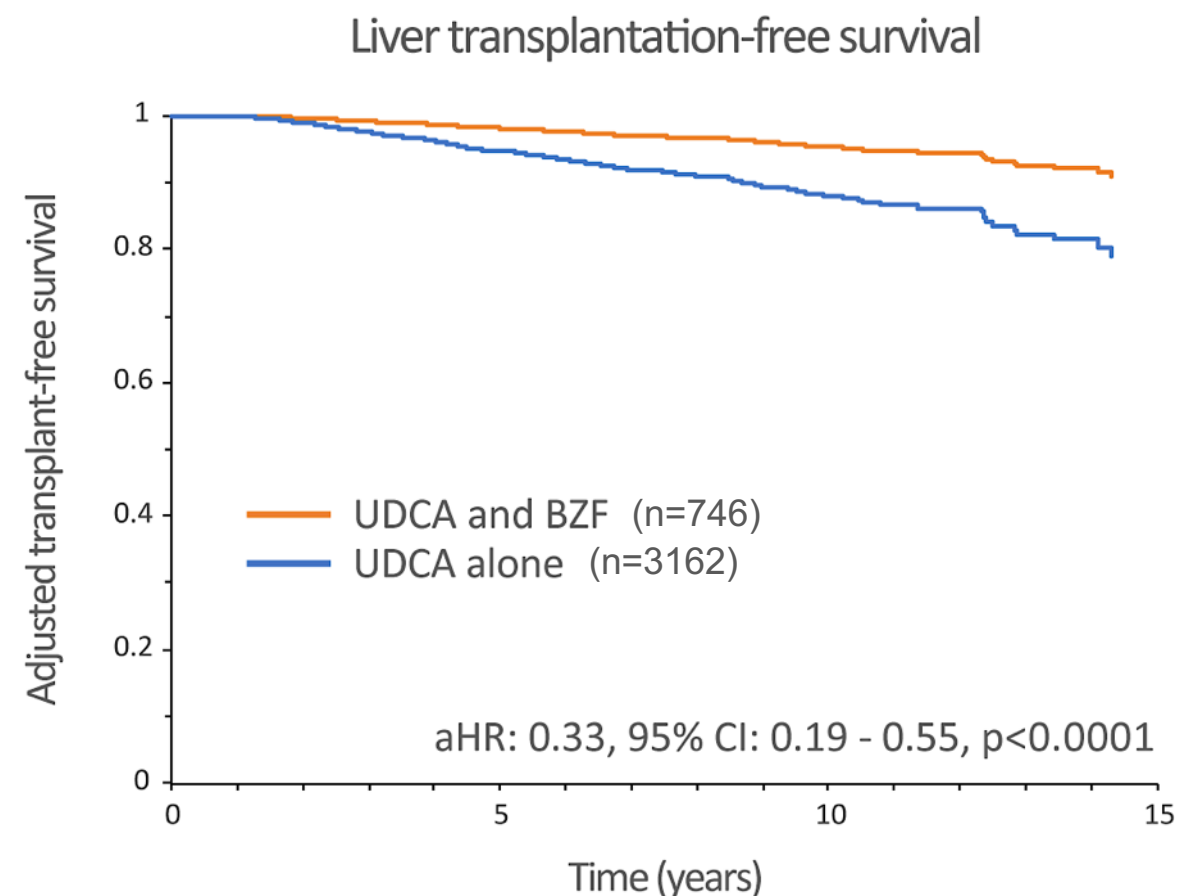
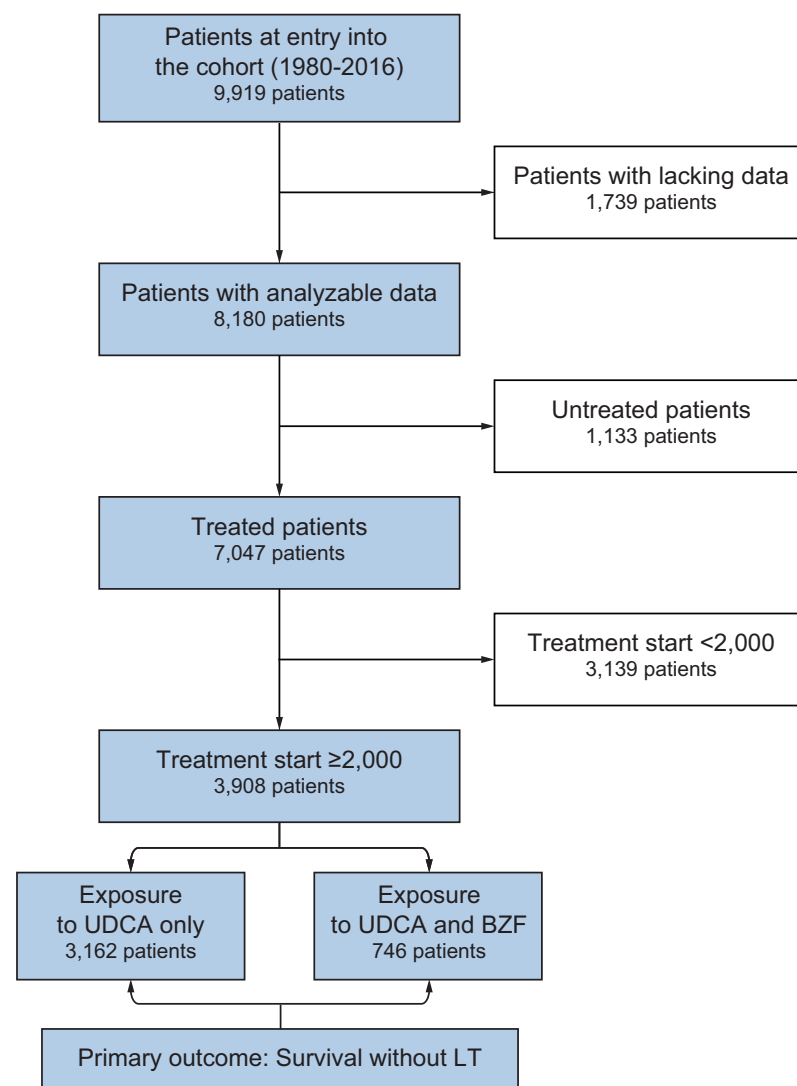
Corpechot et al, N Engl J Med 2018

31 paires de biopsie (5 ans d'intervalle)



Sorda et al. Aliment Pharmacol Ther 2021

Bézafrate: effet sur la survie

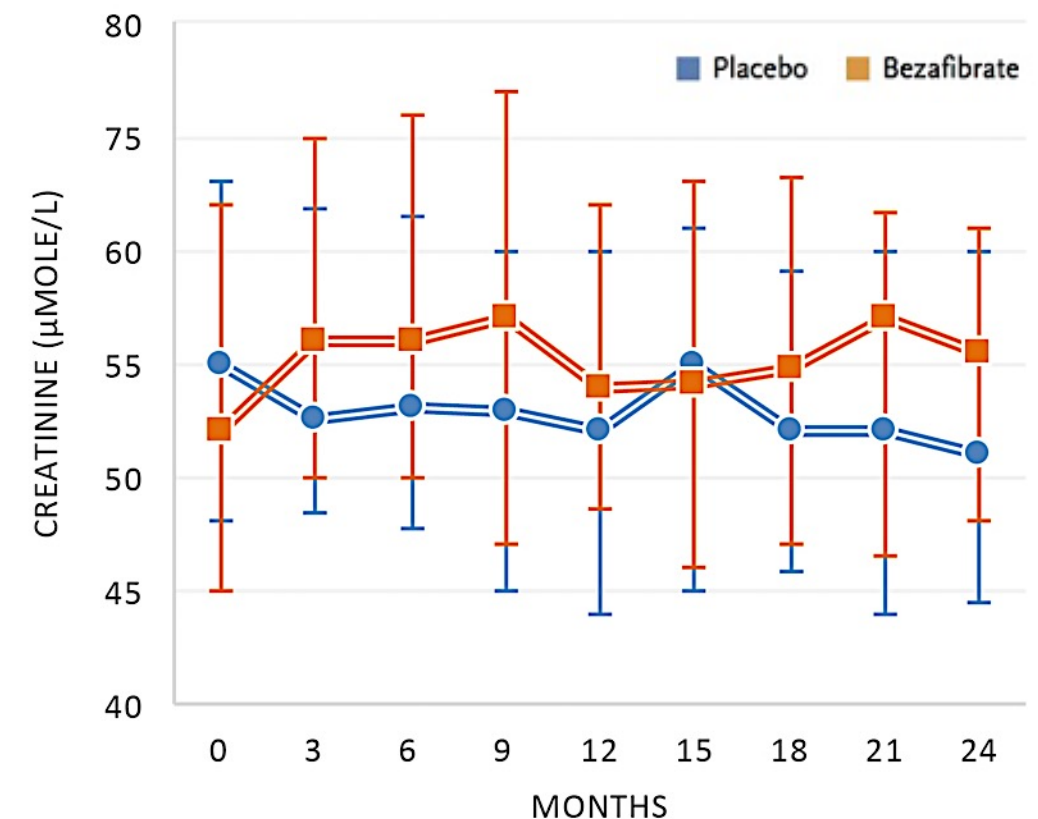


Bézafibrate: effets secondaires

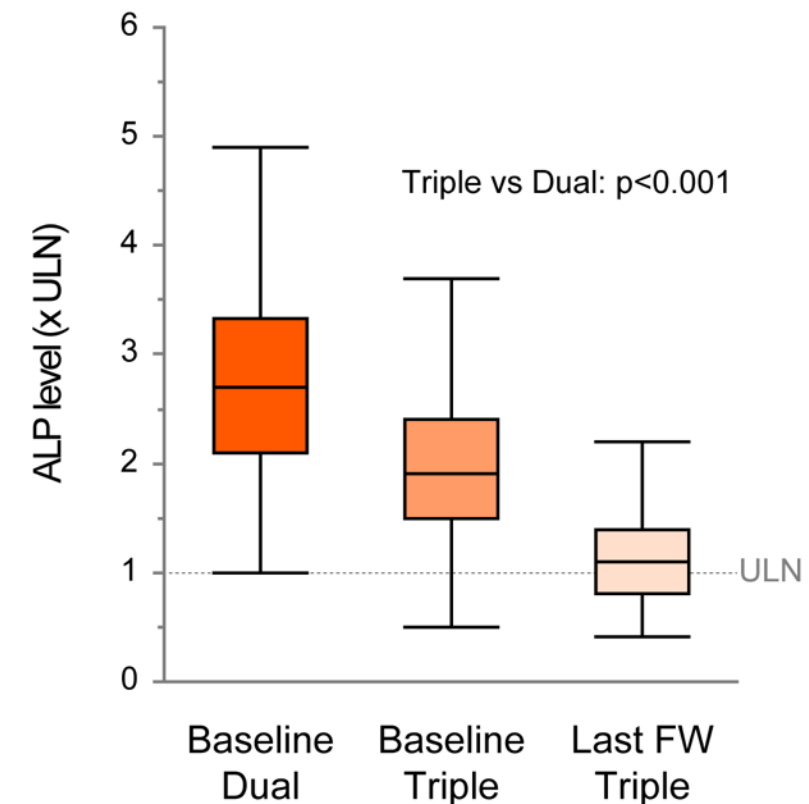
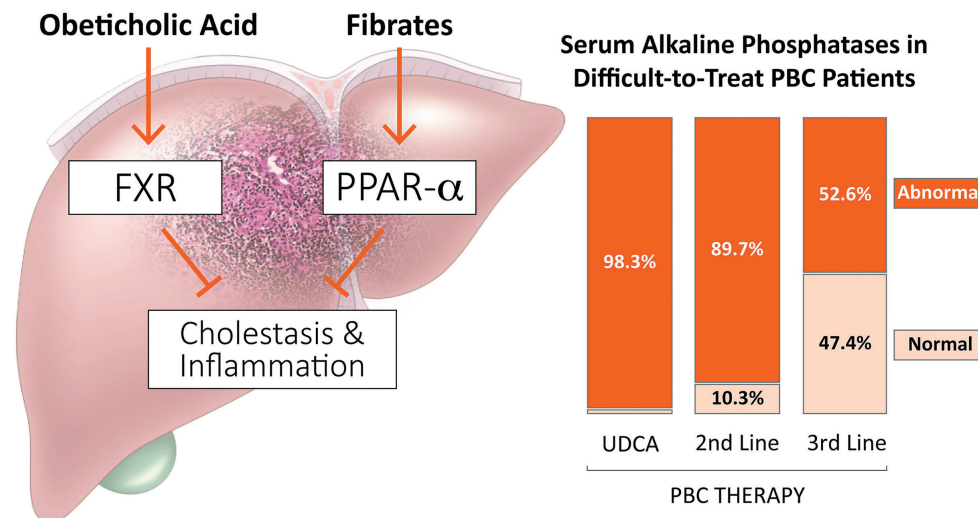
Table 3. Incidence of Adverse Events Occurring in 10% or More of Patients and All Serious Adverse Events.*

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

Taux de créatinine



Combinaison Acide obéticholique + Fibrate



Traitements en développement

- **Agonistes PPAR:** Seladelpar, Elafibranor, Saroglitazar
- **Agonistes FXR:** Tropifexor, Cilofexor
- **Cholérétiques:** Acide Norucholique
- **Inhibiteurs ASBT:** Volixibat, Linerixibat, Maralixibat
- **Analogue FGF19:** NGM19
- **Inhibiteurs NADPH oxydases:** Setanaxib

Conclusion

- La CBP est une maladie dont la progression est étroitement liée au niveau de cholestase.
- L'AUDC est le traitement de référence mais un tiers environ des patients ont une réponse biologique insuffisante.
- Ces patients sont à risque de complication et nécessitent l'ajout d'un traitement de 2^{ème} ligne.
- Le FibroScan permet d'améliorer la prédiction du risque au-delà de la réponse biologique.
- Les traitements de 2^{ème} ligne actuellement disponibles sont l'acide obéticholique (AMM) et le bézafibrate (hors AMM).
- L'acide obéticholique nécessite une titration de posologie et est contre-indiqué en cas de cirrhose avec HTP ou score de Child-Pugh B-C.
- Le bézafibrate doit être privilégié en cas de prurit. Il nécessite une surveillance des transaminases et de la créatinine en début de traitement.
- L'acide obéticholique et le bézafibrate ont des effets synergiques et pourraient être bénéfiques en association chez les patients difficiles à traiter.