

Revue
bibliographique

Primary Biliary Cholangitis. Other news than a new name?

Caroline Lemaitre, Odile Gorja

CHU de Rouen, Hôpital Charles-Nicolle, Service d'hépatogastroentérologie, 37 boulevard Gambetta, 76000 Rouen, France

e-mail : <caroline.lemaitre@chu-rouen.fr>

Incidence et facteurs de risque de complications

Harms MH, Lammers WJ, Thorburn D, et al.
Major hepatic complications in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cholangitis: Risk factors and time trends in incidence and outcome. Am J Gastroenterol 2018 ; 113 (2) : 254-264.

Il s'agit d'une très large étude épidémiologique sur la cholangite biliaire primitive (CBP), portant sur 3 224 malades suivis pendant une médiane de 8,1 ans par 16 centres européens ou nord-américains. Le risque de développer une cirrhose en cas de CBP était de plus de 15 % à 15 ans, avec une incidence plus basse depuis les années 2000. L'incidence cumulée de complications (ascite, hémorragie digestive, encéphalopathie hépatique) était de 9,1 % après 10 ans de maladie, avec une baisse à 5,8 % après les années 2000. Les facteurs de risque de complications étaient : l'âge jeune au diagnostic, un ratio APRI (ASAT/plaquettes) élevé, et l'absence de réponse biochimique au traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC). En cas de non-réponse au traitement et de ratio APRI supérieur à 0,54 après 12 mois de traitement par AUDC, 37,4 % des malades développaient des complications après 10 ans, contre 3,2 % en cas de réponse biochimique et de ratio inférieur à 0,54. En cas de complication, la survie sans transplantation à 10 ans était de moins de 9 %, avec une amélioration récente du pronostic des hémorragies digestives liées à l'hypertension portale.

Cholangite biliaire primitive : une autre actualité que le changement de nom ?

Marqueurs non invasifs de fibrose dans la cholangite biliaire primitive : où en sommes-nous ?

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.

Le développement de marqueurs de fibrose hépatique est indispensable à l'évaluation du stade évolutif de la maladie, de sa progression et la mesure de l'impact des nouveaux traitements. Cette étude comportait une première analyse prospective sur la performance diagnostique de l'élastométrie pour le diagnostic du stade de fibrose selon METAVIR (103 malades) et une seconde analyse rétrospective portant sur une cohorte de 150 malades traités par acide ursodésoxycholique (AUDC), ayant eu plusieurs mesures d'élasticité sur une période de cinq ans. Cette étude, a montré que la mesure de l'élasticité du foie par FibroScan® a une meilleure performance diagnostique que les marqueurs biochimiques (APRI, FIB4, ratio ASAT/ALAT, acide hyaluronique et score de Mayo) avec des seuils d'élasticité pour discriminer les stades de fibrose ≥ 1 , ≥ 2 , ≥ 3 et $= 4$ à 7,1, 8,8, 10,7 et 16,9 kPa, respectivement. De plus, la mesure de l'élasticité du foie au début de la prise en charge et sa variation au cours du temps avaient un intérêt pronostic. Les malades ayant une élasticité $> 9,6$ kPa au diagnostic avaient un risque multiplié par 5 de décompensation de la maladie du foie, de transplantation hépatique ou de décès. Une augmentation de l'élasticité à une valeur seuil de 2,1 kPa/an était associée à un risque multiplié par 8,4 de décompensation hépatique, de transplantation hépatique et de mortalité hépatique. Au total, la mesure

Pour citer cet article : Lemaitre C, Gorja O. Cholangite biliaire primitive : une autre actualité que le changement de nom ? . *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 927-930. doi : 10.1684/hpg.2018.1681

répétée de l'élasticité du foie est recommandée pour la surveillance d'un malade atteint de CBP. Elle est prédictive de la progression de la maladie.

Scores pronostiques de réponse au traitement : en quelques mots

Il a antérieurement été montré par de nombreuses équipes qu'une réponse biochimique incomplète après 6 à 12 mois de traitement par AUCD à la posologie de 13 à 15 mg/kg/j était associée à une moins bonne survie sans complications et sans transplantation hépatique. Différents indices pronostiques, quantitatifs et qualitatifs, ont été construits et validés, chez des malades recevant de l'AUCD depuis 6 à 24 mois selon les auteurs. Ils sont résumés dans le *tableau 1*. C'est chez ces malades ayant une réponse biochimique suboptimale que sont évalués de possibles nouveaux traitements.

Deuxième ligne de traitement : bézafibrate et acide obéticholique

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 (7) : 631-43.

Dans cette large étude randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle de phase 3, plus de 200 malades, insuffisamment répondeurs ou intolérants à l'acide ursodésoxycholique (AUCD), ont été traités par un agoniste du récepteur X farnésoid (FXR), l'acide obéticholique (AOC) par voie orale ou un placebo pendant 12 mois. Un groupe a été traité à la posologie de 10 mg/j d'emblée, un autre à la posologie de 5 mg avec la possibilité de majorer à 10 mg en cas de bonne tolérance à 6 mois, un dernier groupe par le placebo. Vingt pour cent des malades avaient une cirrhose à l'inclusion, 93 % ont poursuivi l'AUCD à la posologie recommandée pendant toute la durée de l'essai.

Le critère de jugement principal était composite : activité sérique des phosphatases alcalines (PAL) < 1,67 LSN (limite supérieure de la normale) et réduction d'au moins 15 % par rapport à la valeur initiale et une bilirubinémie totale normale.

Quelle que soit la posologie de l'AOC, 46 % des sujets traités par la molécule ont atteint cet objectif *versus* 10 % des cas dans le groupe placebo. La réponse à l'AOC était rapide dès la 2^e semaine de traitement et se maintenait par la suite avec une diminution de l'activité des PAL de – 113 UI/L et de – 130 UI/L dans les groupes AOC 5-10 mg et 10 mg respectivement *versus* – 14 UI/L dans le groupe placebo. Il n'y avait pas de modification

significative des marqueurs non invasifs de fibrose incluant l'élastométrie dans les groupes AOC *versus* le groupe placebo à 12 mois. Le prurit, dose-dépendant, était l'effet indésirable le plus fréquent, avec une incidence accrue dans les groupes 5-10 mg et 10 mg (56 % et 68 % respectivement) *versus* 38 % dans le groupe placebo. L'arrêt du traitement pour cause de prurit a été enregistré chez 10 % des malades du groupe AOC 10 mg, 1 % du groupe AOC 5-10 et 0 % dans le groupe placebo.

C'est l'essai qui a permis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché européenne pour l'AOC dans la CBP, à la posologie initiale de 5 mg/j, à augmenter à 10 mg/j au bout de 6 mois en cas de bonne tolérance, en l'absence de cirrhose Child-Pugh B et C, en combinaison avec l'AUCD en cas de réponse inadéquate à l'AUCD, ou en monothérapie en cas d'intolérance à l'AUCD.

Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, *et al.*
A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med 2018 ; 378 (23) : 2171-2181.

Les résultats de cette étude multicentrique française, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle de phase 3, en cours de publication, ont été présentés au congrès annuel de l'EASL en 2017. Cent malades, n'ayant pas atteint les critères de Paris-II sous acide ursodésoxycholique (AUCD) pendant 12 mois (*tableau 1*), ont été randomisés : bézafibrate 400 mg/j ou placebo, en association à l'AUCD 13 à 15 mg/kg/j, pendant deux ans. Le critère principal de jugement était ambitieux : stricte normalisation de la bilirubine totale, des phosphatases alcalines (PAL) et des transaminases à 24 mois. Ce critère a été obtenu chez 30 % des malades dans le groupe bézafibrate contre 0 % dans le groupe placebo. Les PAL se sont normalisées chez 67 % des malades, en règle à partir du 3^e mois de traitement dans le groupe bézafibrate et chez aucun dans le groupe placebo. Le prurit s'est significativement amélioré dans le groupe bézafibrate. Les marqueurs non invasifs de fibrose hépatique (élastométrie et score ELF) étaient significativement plus altérés à M24 dans le groupe placebo alors qu'ils étaient stables ou améliorés (élastométrie) dans le groupe bézafibrate. Les

Abréviations

AAM	anticorps anti-mitochondries
AOC	acide obéticholique
ASAT	aspartate aminotransférase
AUCD	acide ursodésoxycholique
CBP	cholange biliaire primitive
LSN	limite supérieure de la normale
PAL	phosphatases alcalines

Tableau 1. Indices pronostiques, quantitatifs et qualitatifs, de réponse biochimique à l'acide ursodésoxycholique.

Indices qualitatifs :		
	Délai d'évaluation (en mois)	Définition de la réponse
Rochester [1]	6	PAL $\geq 2 \times$ LSN ou Score de Mayo $\geq 4,5$
Barcelona [2]	12	Réduction des PAL $\leq 40 \%$ et PAL $\geq 1 \times$ LSN
Paris - I [3]	12	PAL $\geq 3 \times$ LSN ou ASAT $\geq 2 \times$ LSN ou bilirubine totale > 1 mg/dL
Rotterdam [4]	12	Bilirubine totale $\geq 1 \times$ LSN et/ou albumine $< 1 \times$ LSN
Toronto [5]	24	PAL $> 1,67 \times$ LSN
Paris - II [6]	12	PAL $\geq 1,5 \times$ LSN ou ASAT $\geq 1,5$ LSN ou bilirubine > 1 mg/dL
Indices quantitatifs :		
	Délai d'évaluation (en mois)	Variables du score
UK score [7]	12	Bilirubine, PAL et ASAT (ou ALAT)
Globe Score [8]	12	Bilirubine, PAL, albumine, plaquettes à 12 mois, âge au début de la prise en charge

PAL : phosphatases alcalines – LSN : limite supérieure de la normale.

effets indésirables graves n'étaient pas plus fréquents dans le groupe bézafibrate comparé au groupe placebo. Il s'agit d'une étude ambitieuse, sur le plan du nombre de malades, de la durée de suivi et du critère principal de jugement. Elle confirme l'intérêt de l'adjonction du bézafibrate à l'AUDC en cas de réponse insuffisante à l'AUDC en monothérapie, en termes de normalisation des paramètres biochimiques d'intérêt pronostic (phosphatases alcalines et bilirubine), d'amélioration du prurit, de ralentissement de la progression de l'élasticité du foie avec une bonne tolérance mais probablement seulement dans une sous-population, qu'il faudra identifier. La surveillance de la créatininémie est recommandée.

Reig A, Sesé P, Parés A.
Effects of Bezafibrate on Outcome and Pruritus in Primary Biliary Cholangitis With Suboptimal Ursodeoxycholic Acid Response. Am J Gastroenterol 2018 ; 113 (1) : 49-55.

Cette étude évaluait l'efficacité et la tolérance de cette association, avec un suivi plus long que les études précédentes. Le prurit, souvent décrit par les malades sous acide ursodésoxycholique (AUDC), a été évalué sous bézafibrate, grâce à deux échelles d'évaluation clinique. Quarante huit patients (45 femmes) ont été suivis pendant une médiane de 38 mois. Plus de la moitié des patients ont normalisé le taux de phosphatases alcalines (PAL).

Ces patients répondeurs avaient initialement un ictère et un prurit moins marqués, une élastométrie moins élevée (6,2 kPa en moyenne), et un âge plus élevé, que les patients non répondeurs. Le prurit régressait sous bézafibrate, partiellement ou complètement, chez la quasi-totalité des patients. Un seul patient a eu une exacerbation de son prurit. À l'arrêt du bézafibrate, une grande majorité des patients a eu une récurrence ou une recrudescence du prurit. Cinq de ces patients (sans normalisation du taux des PAL) ont eu une évolution défavorable avec un décès, trois transplantations hépatiques et un carcinome hépatocellulaire.

Cette étude confirme donc l'intérêt du traitement adjuvant par bézafibrate, probablement pour une population sélectionnée (fibrose peu sévère, absence d'ictère et d'insuffisance rénale), surtout en cas de prurit sous AUDC.

Que penser des anticorps anti-mitochondries positifs sans cholangite biliaire primitive avérée ?

Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, et al.
Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. Hepatology 2017 ; 65 (1) : 152-163. doi : 10.1002/hep.28859. Epub 2016 Nov 10.

Cette étude prospective a évalué la prévalence, les caractéristiques cliniques et l'évolution de sujets ayant des anticorps anti-mitochondries de type M2 (AAM), sans diagnostic établi de cholangite biliaire primitive (CBP). Dans 63 laboratoires d'immunologie français, 1 318 sujets avec AAM positifs ont été repérés sur une année, dont 720 sujets avec des données cliniques initiales et de suivi à un an exploitables. Parmi eux, 275 correspondaient à de nouveaux cas de CBP diagnostiqués, 216 à des cas déjà connus de CBP et 229 sans diagnostic de CBP posé, dans l'année suivant le prélèvement. Ces derniers sujets ont été suivis pendant sept ans après la détection des AAM. Il s'agissait majoritairement des femmes (78 %), d'une soixantaine d'années, avec un titre médian d'anticorps positif au 1/160^e et présentant une maladie auto-immune extrahépatique dans 50 % des cas. Sur le plan hépatique, le taux des phosphatases alcalines (PAL) était le plus souvent normal (74 %), au-dessus de 1,5 fois la limite supérieure de la normale chez 13 % des patients et 6 % des patients avaient une cirrhose. En comparaison avec les malades ayant une CBP séropositive, les sujets sans CBP avérée étaient plus jeunes et avaient un titre d'anticorps plus faible. En cas de normalité des PAL et en l'absence de cirrhose lors du premier prélèvement d'AAM positif, le diagnostic de CBP a été posé chez 16 % des sujets dans les cinq ans.

Le suivi de ces sujets, dont un sur six développera une CBP à cinq ans, est donc justifié, avec des tests fonctionnels hépatiques annuels selon les dernières recommandations de l'EASL [9].

Prise en charge de l'asthénie dans la cholangite biliaire primitive : un défi !

Zenouzi R, von der Gablentz J, Heldmann M, *et al.* Patients with primary biliary cholangitis and fatigue present with depressive symptoms and selected cognitive deficits, but with normal attention performance and brain structure. *PLoS One* 2018 Jan 10 ; 13 (1) : e0190005.

L'asthénie est l'un des principaux symptômes de la cholangite biliaire primitive (CBP), rapportée par une grande majorité des malades. Elle n'est corrélée ni à l'activité ni au stade évolutif de la maladie, n'est pas corrigée par les thérapeutiques actuellement disponibles, mais altère la qualité de vie des malades. En revanche, son impact sur les fonctions cognitives n'est pas bien connu. Et un éventuel substratum anatomique cérébral n'a pas été documenté.

Une équipe allemande a comparé un groupe de 20 femmes atteintes de CBP, à un groupe de 20 femmes contrôles. Étaient évalués : la fatigue par deux scores, des tests neurocognitifs (mémoire, attention, fluence verbale etc.), des questionnaires neuropsychiatriques (symptômes anxieux, dépressifs, etc.). Enfin, une IRM cérébrale était réalisée avec des séquences en tenseur de diffusion (permettant l'évaluation morphologique de l'orientation des fibres nerveuses dans l'espace) ainsi qu'une voxel-morphométrie.

Les patientes étaient plus fatiguées, avec plus de symptômes psychologiques à type de symptômes dépressifs. Sur le plan cognitif, il existait une réduction de la fluence verbale mais sans autre déficit cognitif ni altération de la concentration. Il n'y avait pas d'anomalies morphologiques cérébrales détectées à l'IRM.

Ce travail suggère que la fatigue est d'ordre fonctionnel sans conséquence sur les capacités cognitives, et sans substratum anatomique détecté, du moins par les méthodes proposées par ce travail. Une étude complémentaire avec IRM fonctionnelle pourrait être intéressante.

Liens d'intérêts : CL déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. OG a été co-investigatrice du protocole Bezurso. ■

Références

1. Angulo P, Lindor KD, Therneau TM, *et al.* Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver* 1999 ; 19 : 115-21.
2. 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 : 715-20.
3. 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.
4. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, *et al.* Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 1281-7.
5. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, *et al.* Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 2186-94.
6. 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.
7. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, *et al.* The UKPBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2016 ; 63 : 930-50.
8. 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 : 1804-12.
9. EASL Clinical Practice Guidelines. The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017 ; 67 : 145-72.