

Concepts actuels et thérapeutiques émergentes de la cirrhose biliaire primitive

Professeur Raoul POUPON
AP-HP – Université Pierre et Marie Curie
HOPITAL SAINT-ANTOINE
184 rue du Faubourg Saint Antoine
75571 Paris Cedex 12

Les maladies inflammatoires des voies biliaires (cirrhose biliaire primitive – CBP, cholangite sclérosante) sont des maladies de cause toujours inconnue. Cependant, les travaux récents permettent de mieux comprendre les événements physiopathologiques qui est caractérisent.

Le but de cet exposé est de montrer, en prenant l'exemple de la CBP, comment, à partir des concepts physiopathologiques actuels, se dégagent les nouvelles approches thérapeutiques.

Concepts physiopathologiques actuels

La CBP est une maladie caractérisée par une inflammation et une cholestase chroniques. **L'inflammation** touche principalement les cholangiocytes. L'infiltrat inflammatoire est principalement constitué de lymphocytes CD4, CD8 et est caractérisé par l'activation prédominante du récepteur CD40 et la sécrétion d'interféron gamma. Cependant, de nombreuses autres cellules participent à l'agression inflammatoire telles que les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les fibroblastes, impliquant de multiples cytokines. La **cholestase** est principalement, tout au moins initialement, une cholestase ductulaire et secondairement une cholestase canaliculaire. La figure ci-dessous est une vue simplifiée des voies de signalisation conduisant à la formation de la bile ductulaire. Une des caractéristiques majeures est la capacité de cette signalisation à induire une cholérèse riche en bicarbonates. Cette signalisation est profondément perturbée par une série de médiateurs et de cytokines présents autour des canaux biliaires. Cette inflammation est responsable de la diminution de l'activité et de l'expression de certains transporteurs en particulier le transporteur AE2 responsable de la cholérèse alcaline. Dans la cirrhose biliaire primitive, l'acide ursodésoxycholique (AUDC) améliore cette voie de signalisation et l'activité de l'échangeur AE2. L'une des caractéristiques de la CBP et de la cholangite sclérosante est la survenue d'infection occulte ou évidente respectivement. Les bactéries intestinales et les endotoxines venant de l'intestin sont normalement dégradées et phagocytées par les cellules de Kupffer et ensuite leurs constituants sont éliminés et inactivés dans la bile.

Dans la CBP, une grande quantité d'endotoxines et d'autres fragments bactériens s'accumulent dans les petites voies biliaires. Les patients ont des taux élevés d'anticorps contre ces fragments bactériens en particulier le lipide A. Le titre de ces anticorps est fortement corrélé au degré d'élévation des immunoglobulines M dans le sang et également corrélé à l'inflammation des voies biliaires. L'AUDC diminue ou supprime l'accumulation d'endotoxines dans les voies biliaires. Cet effet pourrait être directement lié à un effet bien connu de l'AUDC sur le taux d'IgM et la diminution progressive du taux des anticorps anti-mitochondries observée sous traitement. L'accumulation des fragments bactériens pourrait être directement liée à la cholestase. En effet, la cholérèse alcaline protège l'épithélium biliaire contre l'action nocive des fragments bactériens. En effet, l'activité phosphatasique alcaline de la bile est importante. Cette activité ne se manifeste qu'à des pH élevés ≥ 8 . Les phosphatases alcalines de la bile sont capables de déphosphoryler les endotoxines et de les rendre inactives. De même une bile diluée pauvre en sodium optimise l'activité des peptides anti-microbiens sécrétés par les voies biliaires.

L'inflammation et la cholestase chroniques sont responsables de plusieurs événements biologiques importants : la mort cellulaire par apoptose, l'inflammation et l'infection biliaire, la prolifération et l'activation des fibroblastes et des cellules étoilées responsables de la fibrose. La cholangite et l'accumulation d'endotoxines sont associées en outre à une stimulation chronique des cellules responsables de l'immunité innée. On sait en effet que l'induction microbienne des toll-like receptors est capable de bloquer les effets des cellules T régulatrices des CD4 et CD8 entraînant de ce fait une activation indéfinie de la réponse immune et ainsi de l'autoimmunité.

Les mécanismes d'action de l'AUDC ne sont pas totalement connus. Cependant, on sait que l'AUDC améliore la cholestase ductulaire et canaliculaire en restaurant l'activité des transporteurs (AE2) des cholangiocytes et des hépatocytes. L'AUDC induit en particulier une sécrétion canaliculaire d'ATP responsable d'une activation des transporteurs cholangiocytaires. Par ailleurs l'AUDC diminue l'inflammation indépendamment de son effet sur la cholestase en inhibant l'effet de l'interféron gamma sur l'expression des molécules HLA. L'AUDC inhibe également l'apoptose induite par les cytokines présentes dans l'infiltrat inflammatoire.

Plusieurs mécanismes peuvent être ciblés afin d'améliorer l'action de l'AUDC dans la CBP. Il s'agit 1) des bloqueurs de l'activation immunitaire, 2) les inducteurs de cholérèse ductulaire, 3) les modulateurs des nucléo-récepteurs.

Les principales voies thérapeutiques afin de bloquer l'activation immune sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Pour le moment, les études semblent indiquer que le Budésonide combiné à l'AUDC serait une combinaison supérieure à l'AUDC seul dans le traitement des CBP à un stade avant la cirrhose.

Une 2^{ème} approche est représentée par les inducteurs de la cholérèse ductulaire. Trois classes de médicaments ont été proposées : le Glybenclamine, le Sulindac et surtout le Norurso. Le Norurso ne subit pas de combinaison dans le foie et génère une très forte cholérèse riche en bicarbonates dans le modèle de souris Ko pour le gène md2 qui induit une inflammation des petites voies biliaires. Les tests hépatiques, l'histologie, la prolifération cholanciocytaire et la fibrose sont très fortement améliorés et ce dérivé de l'AUDC est nettement plus efficace que l'AUDC lui-même.

Une 3^{ème} approche est représentée par les agonistes des nucléorécepteurs, en particulier agonistes FXR, PXR et PPAR gamma. Cette dernière approche a l'avantage d'agir à la fois sur la cholestase et la fibrose d'origine biliaire. Les principales drogues pouvant être utilisées de cette catégorie sont la Rifampicine (agoniste PXR), le 6-Ethylchénodésoxycholate et le GW4064 agonist puissant de FXR et enfin les thiazolidinones, inducteurs de PPAR gamma et à un moindre degré de FXR.