

NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES HEPATOBILIAIRES

R Poupon, UPMC, APHP, hôpital St-Antoine, Paris.

Le principal traitement des maladies cholestatiques est l'acide ursodesoxycholique (AUDC).. Ses propriétés thérapeutiques pourraient relever de 3 grands mécanismes d'action : 1) l'AUDC est un inducteur de la cholérèse canaliculaire et ductulaire. L'AUDC facilite l'insertion canaliculaire des transporteurs biliaires (BSEP, MRP2), facilite la sécrétion canaliculaire d'ATP et par voie de conséquence la sécrétion ductulaire via les récepteurs purinergiques, augmente l'activité et l'expression de l'échangeur AE2. La cholérèse alcaline facilite l'activité déphosphorylante des phosphatases alcalines biliaires vis à vis des lipopolysaccharides biliaires et leur inactivation, facilite l'activité des peptides antimicrobiens synthétisés par les cholangiocytes; 2) l'AUDC est un antiinflammatoire et un immunomodulateur indépendamment de ses effets sur la cholérèse. L'AUDC diminue l'activité de gènes importants de l'inflammation : NF-kappaB, INOS, COX2, PLA2. Les effets sont en partie expliqués via une activation des récepteurs aux glucocorticoïdes et à la vitamine D et sont potentialisés par ces stéroïdes ; 3) l'AUDC est cytoprotecteur en favorisant l'intégrité mitochondriale et inhibe l'apoptose induite par les acides biliaires hydrophobes, les cytokines et le stress oxydatif. Ces effets sont en partie médiés par l'activation du récepteur aux glucocorticoïdes et la stimulation de l'activité de AE2. Ces effets sont potentialisés par les glucocorticoïdes. L'AUDC n'est pas un agoniste de FXR et des PPARs, son activité en tant qu'agoniste de PXR/SXR chez l'homme est controversée et probablement mineure.

Compte tenu des données actuelles et de la physiopathologie de maladie inflammatoires biliaires, plusieurs stratégies thérapeutiques sont possibles afin d'améliorer le traitement médical actuel.

La première consiste à cibler le processus inflammatoire à l'origine de la destruction des canaux biliaires dans la CBP et les CSP. L'utilisation du budésonide s'est révélé plus efficace que l'AUDC seul dans les formes habituelles et à un stade précoce de CBP sans avoir les effets secondaires des glucocorticoïdes classiques. L'expérience que nous en avons suggère également son efficacité au moins partielle dans les formes résistantes à l'AUDC. Les limites du traitement par les glucocorticoïdes tient probablement en partie au fait que l'activation du récepteur aux glucocorticoïdes est réprimée par les acides biliaires via l'activation de la cascade FXR-SHP. L'efficacité du budésonide dans les CSP est marginale suggérant une nouvelle fois que les mécanismes de la cholestase et de l'inflammation diffèrent au cours des deux maladies. L'utilisation des anti-TNF est tentante dans la CBP compte tenu du rôle supposé de cette cytokine dans la phase inflammatoire précoce de la CBP et leur efficacité dans d'autres maladies autoimmunes. Le rituximab, l'anticorps monoclonal antiCD20 élimine les cellules B et les anticorps produits par ces lymphocytes. Au cours de la CBP, les lymphocytes B ont un rôle activateur vis à vis des cellules CD4 et CD8 responsables de la destruction des cellules hépatiques et biliaires. En outre les anticorps antimitochondries de type IgA pourraient être

cytotoxiques vis à vis des cholangiocytes. Des résultats préliminaires suggèrent que cette voie thérapeutique pourrait être intéressante dans certaines formes résistantes au traitement médical classique. L'arsenal des nouvelles biothérapies, des nouveaux immunosuppresseurs, des molécules tels que les inhibiteurs des histone desacétylase reste à explorer comme dans d'autres maladies inflammatoires complexes.

Les inducteurs de cholérèse ductulaire dont le chef de file est le norAUDC (l'homologue C23 de l'AUDC) sont particulièrement prometteurs pour au moins deux raisons. La cholérèse alcaline a un rôle clé dans l'homéostasie biliaire. Dans le modèle de souris *Mdr2*^{-/-} qui reproduit les caractéristiques des CSP, le NorAUDC induit une cholérèse alcaline et réverse les lésions inflammatoire et fibrosantes du foie et des voies biliaires, ce que ne fait que très partiellement l'AUDC (75).

La troisième approche est représentée par le ciblage des récepteurs nucléaires en particulier FXR, PPAR et PXR/SXR. La rifampicine est un puissant inducteur de PXR et est utilisée pour le traitement à court terme du prurit des cholestases. Cependant la survenue d'hépatites cytolytiques la rend impropre à un usage courant. Les glucocorticoïdes sont également des puissants agonistes de PXR. Après l'identification du récepteur nucléaire FXR et la mise en évidence que son ligand naturel était l'acide chénodésoxycholique en 1999, les gènes cibles ont été rapidement identifiés. Il est apparu que FXR régule les différentes étapes de la circulation entérohépatique des acides biliaires et était le maître d'oeuvre de la réponse adaptative à la cholestase. FXR down régule NTCP qui commande l'entrée dans l'hépatocyte des acides biliaires, active l'expression de BSEP, MDR3 et OSTa/β, inhibe la synthèse via l'activité de CYP7A1 et CYP8B1, facilite la conjugaison avec la taurine et la glycine via la CoAsynthétase et N-acétyltransferase. Deux agonistes puissants, le GW4064 et le 6-ECDCA (100 fois plus puissant que le ligand naturel) ont été testés avec succès dans différents modèles expérimentaux de cholestase. De façon inattendue, il a été également constaté que l'activation de FXR s'accompagnait de propriétés potentiellement intéressantes à savoir, une répression de la synthèse hépatique des acides gras et de la formation des VLDL, une augmentation de la sensibilité à l'insuline et plus récemment des propriétés antiinflammatoires hépatiques et antifibrosantes. Dans les cholangiocytes, l'activation de FXR augmente l'expression d'alpha cristalline, une protéine cytoprotectrice et participe à l'homéostasie via les récepteurs du VPAC et de la vitamine D. Du fait de cet ensemble de propriétés le 6EDCA est développé en clinique sous le nom d'INT-747 dans les cholestases et l'hépatite stéatosique non alcoolique. PPAR alpha, fortement exprimé dans le foie, commande l'oxydation de acides gras et l'activité de MDR3 dont dépend la sécrétion biliaire des phospholipides. D'une manière générale les récepteurs PPARs sont des régulateurs de l'immunité cellulaire et leurs agonistes ont une activité thérapeutique dans les modèles expérimentaux de maladies inflammatoires et autoimmunes. Les ligands de PPAR alpha ont un effet puissant sur l'expression d'interféron gamma, d'IL17, de NO, des médiateurs fortement impliqués dans la physiopathologie des maladies inflammatoires biliaires. Les résultats préliminaires indiquent qu'ils ont une activité antiinflammatoire et anticholestatique d'un niveau égal à celle de l'AUDC au cours de la CBP et CSP.

Une quatrième approche et non des moindres est le ciblage des mécanismes conduisant à la ductopénie, un évènement tardif mais irréversible dans l'évolution des maladies inflammatoires des voies biliaires. La ductopénie est le résultat d'un déséquilibre entre l'apoptose et la prolifération des cholangiocytes intacts. La meilleure connaissance des mécanismes en jeu laisse entrevoir des possibilités thérapeutiques, dont l'utilisation de l'exendin-4, l'agoniste du récepteur du glucagon-like peptide et des agonistes des récepteurs alpha des estrogènes

Références :

Les principales références peuvent être trouvées dans l'article suivant :Cholestase et maladies cholestatiques/R POUPON/Gastroenterol Clin Biol 2009,33,778-88.

Références

- 1) Brauer RW, Leong GF, Holloway RJ. Mechanics of bile secretion