

ACTUALITES DES MALADIES CHOLESTATIQUES CHRONIQUES (NOVEMBRE 2010)

Dr Christophe Corpechot, Pr Raoul Poupon

L'ère des études d'association pangénomiques (GWAS, pour Genome-Wide Association Studies), rendues possibles par les progrès des microtechnologies (puces à ADN), touche enfin le champ d'investigation des maladies cholestatiques chroniques (CBP et CSP), ce qui devrait permettre à court terme l'identification des principales voies biologiques impliquées dans la genèse de ces deux maladies. Trois études de grande taille sont désormais disponibles, deux pour la CBP (**Hirshfield NEJM 2009**, n=536 patients; **Mells AASLD 2010**, n=1840), une pour la CSP (**Karlsen Gastroenterology 2009**, n=285). Pour la CBP, une vingtaine de loci ont été identifiés. Certains sont liés au système HLA de classe II, confirmant des études anciennes. D'autres (comme IRF5) ont déjà été impliqués dans des maladies autoimmunes telles que le lupus, la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn, suggérant une prédisposition immunogénétique commune à l'ensemble de ces maladies. Enfin, l'association aux polymorphismes de l'IL-12 et de son récepteur IL-12RB2 a été confirmée dans des cohortes indépendantes et constitue donc pour la CBP une piste privilégiée dans la perspective d'applications thérapeutiques futures. Pour la CSP, l'association au système HLA a été confirmée et 3 loci non-HLA, dont deux communs à la RCH, ont été identifiés, au sein desquels des gènes codant pour un récepteur des acides biliaires et des activateurs de la réaction inflammatoire font figure de gènes candidats potentiels.

Les mécanismes prédisposant au prurit de la cholestase restent très largement incompris. Le rôle des acides biliaires et des opioïdes endogènes est depuis longtemps fortement suspecté mais force est de constater que l'effet thérapeutique des chélateurs et des anti-opiacés est inconstant et partiel. Un nouveau mécanisme potentiel vient d'être mis à jour par une équipe hollandaise (**Kremer Gastroenterology 2010**). L'étude systématique de sérums issus de patients souffrant de maladie cholestatique prurigineuse (CBP, CSP, ICP) a permis d'isoler l'acide lysophosphatidique (LPA) comme effecteur potentiel du prurit chez ces patients. Le LPA est généré par clivage d'un phospholipide (lysophosphatidyl choline) par une enzyme circulante, l'autotaxine (ATX), dont la concentration sérique est corrélée à l'intensité du prurit chez ces patients. L'ATX baisse après drainage nasobiliaire parallèlement au prurit. L'injection sous-cutanée de LPA chez la souris reproduit un prurit et l'effet est dose dépendant. L'ATX et le LPA semblent donc être des acteurs importants du prurit de la cholestase. Les mécanismes expliquant leur augmentation au cours de la cholestase ne sont pas connus. Il existe des inhibiteurs pharmacologiques de l'ATX. Des études chez l'animal et chez l'Homme devraient permettre d'évaluer leur éventuel bénéfice thérapeutique.

La CBP est une maladie complexe dont le spectre clinique est très large. La participation de facteurs génétiques dans la prédisposition et l'expression de la

maladie est maintenant bien établie (cf. ci-dessus). Celle de facteurs environnementaux, infectieux ou toxiques, est également suspectée mais non démontrée. Des études épidémiologiques anglaises ont, les premières, montré que la distribution spatiale et temporelle des cas rapportés de CBP n'était pas aléatoire et semblait obéir à un modèle de diffusion épidémique de type infectieux (**McNally Hepatology 2009**). L'analyse de distribution et d'agrégation spatiales des porteurs d'anticorps antimitochondrie M2 (AMA2) recensés en France entre 2006 et 2007 montre que l'incidence de ces anticorps, elle-même, n'est pas aléatoire (**Corpechot, manuscrit en préparation**). Cette étude suggère que le risque d'apparition des AMA2 augmente selon un gradient spatial Nord-Sud. Le maximum d'incidence observée concerne les régions du Limousin, Rhône-Alpes et Provence-Alpes-Côte d'Azur. Ces résultats appuient fortement l'hypothèse de l'implication de facteurs environnementaux dans la genèse de la CBP.

L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est un traitement de la CBP d'efficacité démontrée. Cependant, la survie à long terme sans transplantation des patients traités par AUDC reste inférieure à celle d'une population témoin appariée pour l'âge et le sexe, suggérant la nécessité d'un traitement complémentaire pour certains patients. Il est apparu nécessaire d'établir des critères de mauvaise réponse à l'AUDC afin de sélectionner précocement ces patients pour de futurs essais thérapeutiques. Plusieurs critères biochimiques de réponse incomplète à l'AUDC ont été proposés (**Parès Gastroenterology 2007 ; Corpechot Hepatology 2008 ; Kuiper Gastroenterology 2009 ; Kumagi Am J Gastroenterol 2010**). Parmi ces critères, la valeur pronostique (en termes de survie sans transplantation hépatique) et la robustesse des critères de Paris (PAL > 3N ou ASAT > 2N ou Bilirubine totale > 17 $\mu\text{mol/L}$) évalués après 1 an de traitement par AUDC ont été validées dans deux grandes cohortes indépendantes (néerlandaise et nord américaine). Sur la base de ces résultats, l'AASLD recommande désormais l'utilisation de ces critères comme critères d'inclusion des futurs essais thérapeutiques (**Silveira Hepatology 2010**).

Il n'y a actuellement aucun traitement médical de deuxième ligne (i.e. après mauvaise réponse à l'AUDC) validé au cours de la CBP. Parmi les approches thérapeutiques possibles, anciennes ou nouvelles, figurent entre autres les corticoïdes (prednisone, budesonide), les agonistes PPAR α (fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate) et les agonistes de synthèse du récepteur nucléaire des acides biliaires FXR, dont le principal représentant, développé par la société Intercept, est actuellement l'acide obeticholique (AOC ou acide 6-ethyl chenodesoxycholique). Une étude contrôlée randomisée contre placebo évaluant l'efficacité biologique à 3 mois et la tolérance de l'AOC en association à l'AUDC chez 165 malades gardant des PAL > 1,5N a montré que l'AOC, donné à 10 mg, 25 mg ou 50 mg par jour, améliorerait significativement les paramètres biologiques de cholestase (de 25% pour les PAL et 50% pour la GGT) mais au prix d'un prurit observé chez plus de 50% des

patients surtout aux doses ≥ 25 mg/j, réversible à l'arrêt du traitement (**Shapiro AASLD 2010**). Cette étude démontre clairement le potentiel de l'OAC comme traitement anticholestatique en complément de l'AUDC mais nécessite des études d'ajustement de doses afin de limiter ses effets secondaires. Des essais de phase III aux posologies de 1, 5 et 10 mg/j sont d'ores et déjà planifiés.