

Actualités Cliniques des Maladies Cholestatiques

Professeur Olivier Chazouillères

Service Hépatologie
Hôpital Saint-Antoine
Paris
olivier.chazouilleres@sat.aphp.fr

Cirrhose biliaire primitive (CBP)

- **Apport de l'élastométrie** : Notre équipe a a) précisé la performance diagnostique du Fibroscan pour les stades METAVIR de fibrose : $\geq F1$: 7,1 kPa, $\geq F2$: 8,8 kPa, $\geq F3$: 10,7 kPa, $F4$: 16,9 ; b) montré que , après un suivi moyen de 3 ans sous traitement, les valeurs de l'élastométrie n'évoluaient pas significativement pour les stades F0-F3, mais augmentaient considérablement chez les patients cirrhotiques ($4,06 \pm 0,72$ kPa/an) et c) qu'une augmentation supérieure à 2,1 kPa/an avait une valeur pronostique en termes de survie sans transplantation ni décompensation (1). Une évaluation régulière (annuelle) par Fibroscan apparaît donc indiquée.
- **Réponse biochimique à l'acide ursodésoxycholique (AUDC)** : l'AUDC (13-15 mg/kg/j) est le traitement de la CBP unanimement recommandé mais son efficacité n'est pas constante. Il est important d'identifier précocement les patients nécessitant un traitement adjuvant. La réponse biochimique observée après un an d'AUDC est un facteur pronostique indépendant et différentes définitions ont été proposées, notamment les critères de Paris I : Bilirubine $\leq 17 \mu\text{mol/l}$ et ALAT $\leq 2N$ et PAL $\leq 3N$ (2). Ces études avaient concerné l'ensemble des CBP. Il nous est apparu important d'étudier spécifiquement les CBP à un stade précoce (stades I-II) correspondant désormais à la majorité des CBP de diagnostic récent. Dans cette population, les critères de réponse biochimique prédictive de survie sans événements et sans évolution vers la cirrhose sont les suivants : Bilirubine $\leq 17 \mu\text{mol/l}$ et ALAT $\leq 1,5N$ et PAL $\leq 1,5N$ (critères dits de Paris II) (3). Les patients « non répondeurs » (environ la moitié des patients traités) constituent la population devant bénéficier d'essais thérapeutiques visant à identifier un traitement adjuvant efficace.
- **Actualités thérapeutiques** : Hormis pour les overlap syndromes (association à une hépatite auto-immune) bien documentés, il n'y a pas de traitement adjuvant recommandé ou validé. Cependant, plusieurs essais pilotes ont fortement suggéré l'effet bénéfique des fibrates sur les tests hépatiques. Les fibrates sont des agonistes PPAR α ayant des propriétés anti-inflammatoires dans plusieurs modèles expérimentaux d'auto-immunité. Un essai multicentrique français randomisé AUDC + Bezafibrate vs AUDC + placebo vient de débiter (PHRC) pour les CBP « non répondeuses » selon les critères exposés plus haut (Paris II).

Cholangite sclérosante primitive (CSP)

- **Transplantation hépatique et cholangiocarcinome** : Le cholangiocarcinome (CCA) développé sur CSP a un pronostic catastrophique. Cependant, en raison de bons résultats publiés essentiellement par la Mayo Clinic, un CCA péri-hilaire de petite taille ($< 3\text{cm}$) sans métastases est une indication potentielle de transplantation hépatique (TH) précédée par un protocole strict (et lourd) de radiochimiothérapie. Une grande étude multicentrique américaine (12 centres, 143 CSP) a confirmé ces bons résultats (survie sans récurrence 5 ans

après la TH : 72%) et montré qu'il ne s'agissait pas d'un effet centre (4). Les patients semblant répondre à ces critères doivent donc être adressés pour avis à un centre de TH et ce avant toute biopsie de la tumeur par voie trans-péritonéale (en raison du risque de dissémination).

- **Actualités thérapeutiques :** Il n'a pas de consensus international sur l'utilisation de l'AUDC dans la CSP(5, 6), notamment après la mise en évidence des effets délétères de l'AUDC à très fortes doses (28-30 mg/kg/j) (7). En France, les autorités de santé (AMM 2012) ont confirmé la CSP comme indication à une posologie de 15-20 mg/kg/j (sans dépasser cette dose). Cependant, les meilleures nouvelles sont sans doute représentées par la proche mise en place (2013-2014) de protocoles thérapeutiques étudiant de nouvelles molécules : acide norursodésoxycholique (acide biliaire ayant une efficacité supérieure à l'AUDC dans des modèles expérimentaux), IL2 à faible dose (augmentation de l'activité des Trégulateurs) et enfin anticorps monoclonal dirigé contre la lysyl oxidase-like-2 (anti LOXL2) à visée anti-fibrosante.

Acide Ursodésoxycholique (AUDC)

L'AMM 2012 a précisé les indications et posologies de l'AUDC : CBP : 13-15 mg/kg/j, CSP : 15-20 mg/kg/j, mucoviscidose : 20-30 mg/kg/j, cholestase génétique (PFIC III) : 20-30 mg/kg/j, lithiase du LPAC syndrome : 5-10 mg/kg/j, lithiase biliaire usuelle : 5-10 mg/kg/j, cholestase gravidique (CIG) (2^{ème} et 3^{ème} trimestre): 10-20 mg/kg/j (sans dépasser 1000 mg/j). Ainsi, l'AUDC n'est enfin plus contre-indiqué officiellement au cours de la grossesse ! Il est même indiqué que l'AUDC peut être utilisé au 1^{er} trimestre si le pronostic hépatique est en jeu et que l'allaitement est « envisageable ». L'indication dans la CIG a été récemment confortée par une métaanalyse (454 patients) montrant une diminution significative du prurit (OR, 0.27; 95% CI, 0.13– 0.55; $P \leq .0001$) et un possible effet bénéfique sur les événements fœtaux (8).

Références

1. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, Poupon R. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198-208.
2. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, Chazouilleres O, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48:871-877.
3. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: Biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011;55:1361-1367.
4. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, Botha JF, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012;143:88-98 e83; quiz e14.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-267.
6. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-678.

7. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeller AS, Harnois D, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808-814.
8. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, Nicastrì PL, et al. Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2012.