

Patients atteints de cholangite biliaire primitive et non répondeurs à l'acide urso-désoxycholique. Cas cliniques commentés

Solange Bresson-Hadni, Gérard Thiéfin

DANS **HEGEL 2019/4 N° 4**, PAGES 355 À 358
ÉDITIONS **ASSOCIATION POUR LA REVUE HEGEL**

ISSN 2269-0530

DOI 10.3917/heg.094.0355

Date de mise en ligne : 27/08/2020

Article disponible en ligne à l'adresse

<https://stm.cairn.info/revue-hegel-2019-4-page-355?lang=fr>



Découvrir le sommaire de ce numéro, suivre la revue par email, s'abonner...
Scannez ce QR Code pour accéder à la page de ce numéro sur Cairn.info.



Distribution électronique Cairn.info pour Association pour la revue HEGEL.

Vous avez l'autorisation de reproduire cet article dans les limites des conditions d'utilisation de Cairn.info ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Détails et conditions sur cairn.info/copyright.

Sauf dispositions légales contraires, les usages numériques à des fins pédagogiques des présentes ressources sont soumises à l'autorisation de l'Éditeur ou, le cas échéant, de l'organisme de gestion collective habilité à cet effet. Il en est ainsi notamment en France avec le CFC qui est l'organisme agréé en la matière.



Patients atteints de cholangite biliaire primitive et non répondeurs à l'acide ursodésoxycholique. Cas cliniques commentés

Solange Bresson-Hadni (Besançon), Gérard Thiéfin (Reims)

Cas clinique N°1

Une femme de 47 ans était suivie depuis 1999 pour une cholangite biliaire primitive (CBP). Il n'y avait pas eu de ponction biopsie hépatique (PBH) initiale car le tableau était typique, associant des auto-anticorps (Ac) antimitochondries de type M2 et un taux d'IgM sérique élevé (6 g/l). Il n'y avait pas d'arguments clinico-biologiques et échographiques pour une évolution cirrhogène. Le traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC) à 13 mg/kg/j avait été efficace avec obtention d'une réponse biochimique (critères de Paris 2) et disparition du prurit. En 2003, une maladie coeliaque (MC) était diagnostiquée. Un régime sans gluten et une surveillance spécifique étaient instaurés. A partir de 2009, un prurit intermittent réapparaissait. Le suivi endoscopique digestif pour la MC indiquait la persistance d'une atrophie villositaire malgré un régime sans gluten apparemment bien suivi. L'enzymologie hépatique était de nouveau perturbée avec une ALAT à 1,6N, GGT à 5N, PAL à 1,75 N. Diverses hypothèses pour expliquer la réapparition des anomalies enzymologiques hépatiques étaient explorées : un taux de TSH normale permettait d'écarter une dysthyroïdie, l'observance au traitement était vérifiée. Le non contrôle de la maladie coeliaque constituait un argument de poids pour une non réponse à l'AUDC, par malabsorption de cet acide biliaire. Il était tenté, de façon empirique, une majoration progressive de posologie de l'AUDC. A la posologie de 17 mg/Kg/j, une amélioration du taux de PAL fut constatée, avec stabilisation à 1,6 N pendant 3 ans. A partir de 2015, le taux de PAL augmentait de manière régulière, sans effet de la poursuite de l'augmentation de posologie d'AUDC, jusqu'à 19 mg/kg/J. Début 2017, le prurit devenait permanent et invalidant, nécessitant l'ajout de cholestyramine. Les PAL étaient à 2,8N, les ASAT à 2,14 N et le taux d'IgM sériques augmentait à 11,7 g/l. La bilirubinémie totale restait normale. Le taux d'IgG sériques était toujours resté dans la norme et le profil des auto-Ac anti-organes restait inchangé n'orientant pas vers l'installation d'un syndrome de chevauchement. Par ailleurs, le suivi régulier de l'élasticité du foie par fibroscan, possible à partir de 2010, indiquait la progression d'une élasticité médiane sub-normale jusqu'en 2015 (6,7 kPa) vers des valeurs augmentées, faisant craindre l'installation d'une fibrose sévère (10,7 kPa). Une PBH était réalisée en juin 2017. Elle objectivait des lésions de CBP très florides mais sans ductopénie. Une inflammation essentiellement lymphocytaire de l'interface était également notée, parfois marquée, sans nécrose hépatocytaire au niveau de la lame bordante. Une fibrose conséquente était observée avec ébauche de nodules cirrhotiques. Ces constatations ont fait porter l'indication d'ajout à l'AUDC (repassé à 14 mg/kg/j) d'acide obéticholique (OCA), à la posologie initiale de 5 mg/j, tout en maintenant le traitement par cholestyramine pour le prurit. Cette mesure a permis d'obtenir une évolution très favorable avec diminution de moitié du niveau des PAL mais sans normalisation (1,9N). La tolérance clinique était satisfaisante, sans majoration du prurit et la cholestyramine a pu être interrompue après 3 mois. La posologie d'OCA était augmentée à 10 mg/j après ces 6 premiers mois, permettant d'assister à une poursuite de la diminution du taux de PAL, à 1,2N. Il était également constaté une diminution nette des IgM sériques, à 5,7 g/l en décembre 2018. La maladie coeliaque restait, par contre, non contrôlée.

Commentaires

Cette observation est une intéressante illustration du bénéfice important apporté par l'ajout d'OCA chez les patients atteints de CBP non répondeurs à l'AUDC. Ce dernier est utilisé depuis 30 ans dans cette affection, à la posologie de 13-15 mg/kg/j [1]. Son mécanisme d'action est partiellement connu. Ses effets sont essentiellement l'inhibition compétitrice de la réabsorption iléale des acides biliaires endogènes, la stimulation de la sécrétion hépatocytaire des acides biliaires via le transporteur membranaire BSEP (Bile Salt Export Pump), des effets anti-inflammatoire, anti-apoptotique et immunomodulateur. Le traitement par AUDC est d'autant plus efficace qu'il est instauré à un stade précoce, les patients ayant une réponse optimale présentant une espérance de vie similaire à celle de la population générale. Les critères de réponse au traitement sont multiples (Toronto, Rotterdam, Paris I et II...). Les plus simples sont les critères de Paris, recueillis après 1 an de traitement par l'AUDC [2]. Les critères de Paris II sont les plus



exigeants : la bilirubinémie doit être normale, associée à des ASAT et des PAL inférieures à 1,5 fois la limite supérieure de la normale après un an de traitement [3]. Sur la base de ces critères, 25 à 40 % des patients atteints de CBP ne répondent pas de manière satisfaisante à l'AUDC. L'évolution est alors nettement moins favorable, avec une survie significativement diminuée par rapport à celle des patients répondeurs. L'identification des patients ayant une réponse insuffisante est essentielle car des traitements de deuxième ligne peuvent, depuis peu, être proposés.

L'acide obéticholique (OCA) dispose d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Il s'agit d'un agoniste du récepteur nucléaire X farsenoïde (FXR). Son efficacité est 100 fois supérieure à celle de son ligand naturel, l'acide chénodésoxycholique. Il entraîne une inhibition de l'absorption digestive et de la captation hépatocytaire des acides biliaires, une diminution de la synthèse des acides biliaires, une augmentation de la cholérèse par stimulation des transporteurs biliaires. Il possède également des propriétés anti-inflammatoires et anti-fibrosantes. Son intérêt en deuxième ligne a été démontré à la posologie de 5-10 mg/j dans l'essai randomisé POISE avec une réduction du taux de phosphatases alcalines significative par rapport au placebo [4]. L'effet indésirable le plus fréquent était le prurit, dose dépendant. L'augmentation de son intensité était transitoire. La poursuite de l'essai s'est fait en ouvert pendant 5 ans permettant d'indiquer que l'effet sur la réponse biochimique était prolongé. Une étude histopathologique à 3 ans a pu être réalisée dans un sous-groupe de 17 patients : avec la réserve d'un faible effectif, elle a indiqué une stabilisation dans la moitié des cas, une amélioration dans 30 % des cas, une aggravation dans 24 % des cas.

En pratique, lorsque la fonction hépatique est préservée ou en cas de cirrhose compensée, Child Pugh A, l'OCA dans l'AMM est prescrit initialement à la posologie de 5 mg/j, en association à l'AUDC qui doit être maintenu à la posologie de 13 à 15 mg/kg/j. Après 6 mois, si la tolérance est satisfaisante et que les PAL restent supérieures à la normale, la posologie d'OCA peut être majorée à 10 mg/J. En cas de CBP évoluée, Child Pugh B ou C, en non réponse à l'AUDC seul, l'OCA peut-être ajouté, avec prudence, à une posologie initiale beaucoup plus faible, de 5 mg/semaine et sous couvert d'une surveillance étroite, clinico-biologique. Une réévaluation est à faire à 3 mois. Si le traitement est bien toléré et que la réponse biochimique (PAL et/ou bilirubinémie) est insuffisante, il peut être procédé à une majoration de posologie de 5mg 2 fois/semaine. La posologie maximale dans cette situation est de 10 mg 2 fois/semaine. Pour ces patients sévères, Il est prudent de travailler en coordination avec un centre de transplantation hépatique.

Dans l'observation présentée, une réponse biochimique sous AUDC seul avait été initialement obtenue. La réapparition d'anomalies enzymologiques hépatiques a été observée des années plus tard. Ceci souligne l'importance des visites spécialisées régulières même en cas de réponse biochimique initiale. Elles peuvent permettre de repérer sans délais la réapparition d'une cholestase, l'installation d'une cytolyse... amenant alors à rechercher une non-observance à l'AUDC, une dysthyroïdie, un syndrome de chevauchement, une maladie coeliaque comme dans cette observation et à proposer des examens complémentaires utiles (biopsie hépatique notamment) et rapidement des modifications thérapeutiques avec désormais l'ajout possible de l'OCA à l'AUDC.

Références

1. Poupon R, Chretien Y, Poupon RE *et al.* Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1987;1:834-6.
2. 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.
3. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011 ;55:1361-7.
4. Nevens F, Andreone P, Mazella G *et al.* A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631-43.

Cas clinique N°2

Une femme de 76 ans traitée pour une hypertension artérielle et suivie pour une insuffisance rénale chronique stade 3 d'origine vasculaire était prise en charge en 2016 pour une cholangite biliaire primitive. Le tableau biologique initial était dominé par une cholestase anictérique (GGT 35N, PAL 9N, bilirubinémie normale) avec une cytolyse minime (ASAT 2,1N et ALT N). Il n'existait pas de signe biologique d'insuffisance hépatocellulaire (TP 100 %, albuminémie 39 g/L). Les plaquettes étaient normales à 353 000 G/L. Le



bilan immunitaire mettait en évidence la présence d'anticorps antimitocondries à 1/1600^e de type M2 et des anticorps antinucléaires à 1/1600^e de type moucheté. Les anticorps anti-muscles lisses, anti-LKM, anti-LC1, anti-SLA, anti-sp100 et anti-gp210 étaient négatifs. Les gammaglobulines étaient normales à 13,9 g/L. Les IgM sériques étaient élevées à 3,27 g/L (N<2,2 g/l). Les IgG et IgA étaient dans les limites de la normale. La créatininémie était dosée à 111 µmol/L avec une clairance rénale CKD-EPI estimée à 44 mL/min/1,73 m². L'échographie ne montrait pas de dilatation des voies biliaires, pas de dysmorphie hépatique ni aucun signe d'hypertension portale. Le fibroscan était en faveur d'une cirrhose (sonde XL : 21,8 Kpa, IQR 5.4) de même que le fibrotest (score 0,85). Il n'existait pas de signes d'hypertension portale à l'endoscopie haute. L'ostéodensitométrie mettait en évidence une ostéopénie rachidienne (T-score : -1,8). Devant ce tableau typique de cholangite biliaire primitive, l'indication d'une biopsie hépatique n'était pas retenue et un traitement par AUCD était mis en route à la dose de 15 mg/kg avec un apport vitamino-calcique. Une régression de la cholestase était obtenue mais, après 15 mois de traitement, les critères de réponse Paris 2 n'étaient pas atteints (GGT 2,3N, PAL 2,1 N, bilirubinémie normale) et un traitement par acide obéticholique (OCA), à la posologie initiale de 5 mg/j, était ajouté à l'AUCD. L'apparition d'un prurit coté 2-3/10 par la patiente conduisait à introduire un traitement par cholestyramine. Après 9 mois de bithérapie par AUCD 15 mg/kg/j et OCA 5 mg/kg, le prurit persistait à minima malgré la prise de cholestyramine et la cholestase était imparfaitement contrôlée (GGT 1,4N, PAL 1,9N, bilirubinémie normale). A ce stade, la créatininémie était dosée à 98 µmol/L avec une clairance CKD-EPI 49 mL/min/1,73 m². Le traitement était alors adapté de la façon suivante: réduction de la posologie d'OCA à 5 mg tous les 2 jours et ajout de bézafibrate (BZF) 400 mg/j. Sous trithérapie AUCD-OCA-BZF, le bilan biologique à 3 mois mettait en évidence la régression complète de la cholestase : GGT 0,8 N, PAL 0,9 N. De plus, l'évolution était marquée par la disparition rapide du prurit permettant l'arrêt de la cholestyramine. En revanche, l'insuffisance rénale s'aggravait dès le 3^e mois sous BZF : créatininémie 142 µmol/L et clairance CKD-EPI 31 mL/min/1,73 m². Après arrêt du bézafibrate, la fonction rénale revenait rapidement à son niveau antérieur (créatininémie 97 µmol/L et clairance CKD-EPI 49 mL/min/1,73 m²). Parallèlement, suite à l'arrêt du BZF, la cholestase réapparaissait (GGT 2N, PAL 3N, bilirubinémie normale). Une augmentation de l'OCA à 5 mg/j, sans récurrence du prurit, permettait d'améliorer la cholestase résiduelle (GGT 2N, PAL 1,7N, bilirubinémie normale).

Commentaires

Cette observation illustre les bénéfices et les limites des traitements complémentaires de l'AUCD chez les patients ayant une CBP non répondeurs à ce traitement. Comme détaillé dans les commentaires de la première observation, l'absence de réponse à l'AUCD selon les critères de Paris 2 doit faire envisager l'introduction d'un traitement complémentaire par OCA. Dans le cas présenté ici, l'OCA a été prescrit lors de sa mise sur le marché alors que la patiente était sous AUCD depuis 18 mois. Le délai retenu pour évaluer la réponse à l'AUCD selon les critères Paris 2 a été initialement fixé à 12 mois. Il est aujourd'hui bien établi que l'efficacité de l'AUCD peut être évaluée dès le sixième mois [1, 2]. Ce délai est suffisant pour décider l'introduction de l'OCA. Chez les malades non cirrhotiques ou avec cirrhose Child A, le traitement est démarré à la dose de 5 mg/j. Il est possible qu'un traitement démarré plus progressivement, par exemple 5 mg tous les 2 jours, permette de réduire le risque de prurit qui est l'effet indésirable le plus fréquent. Le cas échéant, l'administration de cholestyramine peut permettre de contrôler le prurit. En cas d'échec, une réduction de la posologie à 5 mg 3 fois par semaine est généralement efficace. Lorsque la tolérance le permet et si la réponse est insuffisante, la posologie peut être augmentée à 10 mg/j à partir du sixième mois. Dans l'étude POISE, ce schéma thérapeutique permettait d'obtenir une réduction des PAL < 1,67N avec bilirubinémie normale chez 46 % des patients (3).

Depuis une vingtaine d'années, l'intérêt des fibrates chez les patients atteints de CBP a été suggéré dans des études pilotes sur de faibles effectifs de patients. En 2018, les résultats de ces études ont été confirmés par un essai randomisé contrôlé multicentrique, l'étude BEZURSO, qui a rapporté l'effet bénéfique du bézofibrate sur des critères biochimiques chez les patients atteints de CBP non répondeurs à l'AUCD [4]. Les fibrates sont des agonistes des récepteurs nucléaires PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors). Ils réduisent la synthèse et la sécrétion des acides biliaires, ont un effet anti-inflammatoire et interviennent dans la régulation du métabolisme des lipides et des glucides. Le bezafibrate est un pan-agoniste des récepteurs PPAR alors que le fenofibrate agit principalement sur les récepteurs alpha [5]. Les fibrates n'ont pas actuellement d'AMM dans l'indication CBP et relèvent donc d'une prescription sur « avis d'expert ». En pratique, le bezafibrate peut être soit ajouté à la bithérapie AUCD-OCA en cas de réponse insuffisante comme illustré par notre observation, soit ajouté à l'AUCD dans le cadre d'une bithérapie AUCD-BZF. Il n'existe pas de donnée concernant l'effet bénéfique potentiel du BZF sur l'évolution histologique et clinique à long terme de la CBP. Dans l'étude BEZURSO, il n'existait pas d'amélioration histologique significative dans le sous-groupe limité de patients ayant eu une biopsie hépatique avant et après les 2 années de traitement par BZF ou placebo [4]. Outre l'effet bénéfique sur les critères



biochimiques de cholestase, le bézafibrate a également un impact positif sur le contrôle du prurit [6]. Les effets indésirables doivent être bien connus et pris en compte lors de la prescription. Une augmentation des transaminases est possible, généralement minime et spontanément régressive. Lorsqu'elle dépasse 5N, elle justifie l'arrêt du traitement. L'atteinte musculaire est plus fréquente, notamment les myalgies (douleurs musculaires sans augmentation de la créatine kinase) rapportées chez 20 % des patients sous bézafibrate dans l'étude BEZURSO versus 10 % chez les patients sous placebo [4]. La survenue d'une rhabdomyolyse (myalgies avec élévation des CPK > 10 N et élévation de la créatinine avec des urines brunes et une myoglobulinurie) est très rare. Le risque est augmenté par l'association avec une statine, l'âge > 70 ans, l'insuffisance rénale et la consommation éthylique excessive. L'augmentation de la créatininémie sous fibrates est bien documentée [7, 8]. Dans la grande majorité des cas, l'altération est minime et la fonction rénale revient rapidement à son niveau initial après arrêt du traitement. Elle est favorisée par l'âge avancé et l'existence d'une insuffisance rénale chronique préexistante [8]. Les principales hypothèses pathogéniques sont une inhibition des prostaglandines vasodilatatrices rénales et une augmentation de la production de créatinine par les cellules musculaires. Les recommandations sont de suivre les règles d'adaptation de la posologie initiale à la fonction rénale puis de surveiller la fonction rénale parallèlement aux tests hépatiques. Un arrêt du traitement est recommandé en cas d'augmentation de la créatininémie de plus de 30 % [9]. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer le bénéfice du bézafibrate à long terme sur des critères anatomopathologiques et cliniques et pour préciser sa place par rapport à l'OCA.

L'élargissement de l'arsenal thérapeutique de la CBP après une trentaine d'années de traitement limité à l'AUDC ouvre la voie à une meilleure prise en charge du sous-groupe de malades ayant une réponse insuffisante à ce traitement.

Références

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-72.
2. Zhang LN, Shi TY, Shi XH, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study. *Hepatology* 2013;58:264-72.
3. Nevens F, Andreone P, Mazella G et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631-43.
4. Corpechot C, Chazouilleres P, Rousseau A, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2018;378:2171-81.
5. Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology* 2015;62(2):635-43.
6. Kremer AE, Le Cleac'h A, Lemoine S, et al. Antipruritic effect of bezafibrate and serum autotaxin measures in patients with primary biliary cholangitis. *Gut* 2019;68:1902-3.
7. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, et al. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3C-18C.
8. Attridge RL, Frei CR, Ryan L, Koeller J, Linn WD. Fenofibrate-associated nephrotoxicity: a review of current evidence. *Am J Health Syst Pharm* 2013;15;70:1219-25.
9. Kostapanos MS, Florentin M, Elisaf MS. Fenofibrate and the kidney: an overview. *Eur J Clin Invest* 2013;43:522-31.

Le syndrome de chevauchement - Cholangite biliaire primitive/hépatite auto-immune

Bertrand Hanslik (Montpellier)

Le diagnostic d'une cholestase n'est pas toujours aisé. Dans le cas où il ne s'agit pas d'un obstacle extra-hépatique et qu'il n'y a pas d'évidence au diagnostic de cholangite biliaire primitive (CBP), la démarche diagnostique fait rechercher dans les autres causes de cholestase intra-hépatique, qui s'articulent au cours de deux grands mécanismes initiaux différents : d'une part l'obstruction des voies biliaires intra-hépatiques, avec principalement la CBP et les autres maladies ductopéniantes et d'autre part, une altération de la sécrétion biliaire hépatocytaire (sans lésion des canaux biliaires (Figure 1)).

Dans le contexte des maladies hépatiques immuno-médiées, la physiopathologie étant encore mal comprise, c'est la collecte de critères positifs et négatifs qui permet le plus souvent d'individualiser