Actualités dans la cirrhose biliaire primitive en 2015

CHANGEMENT DE NOM

Position Paper

CrossMark

EASL JOURNAL OF HEPATOLOGY

Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'☆☆

Ulrich Beuers[1,*], M. Eric Gershwin[2], Robert G. Gish[3], Pietro Invernizzi[4], David E.J. Jones[5], Keith Lindor[6], Xiong Ma[7], Ian R. Mackay[8], Albert Parés[9], Atsushi Tanaka[10], John M. Vierling[11], Raoul Poupon[12]

[1]Department of Gastroenterology & Hepatology and Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; [2]Division of Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology, The University of California School of Medicine, Davis, CA, USA; [3]Department of Medicine, Division of Gastroenterology & Hepatology, Stanford University, Stanford, CA, USA; [4]Center for Autoimmune Liver Diseases, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (Milan), Italy; [5]Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; [6]College of Health Solutions, Arizona State University, Phoenix, AZ, USA; [7]Division of Gastroenterology & Hepatology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai, China; [8]Department of Biochemistry & Molecular Biology, Monash University, Clayton, Vic 3800, Australia; [9]Liver Unit, Hospital Clinic, IDIBAPS, CIBERehd, University of Barcelona, Barcelona, Spain; [10]Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan; [11]Departments of Medicine and Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA; [12]Reference Center for Inflammatory Biliary Diseases, Service d'Hépatologie, Saint-Antoine Hospital, Paris, France

See Editorial, pages 1066–1067

« CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE »

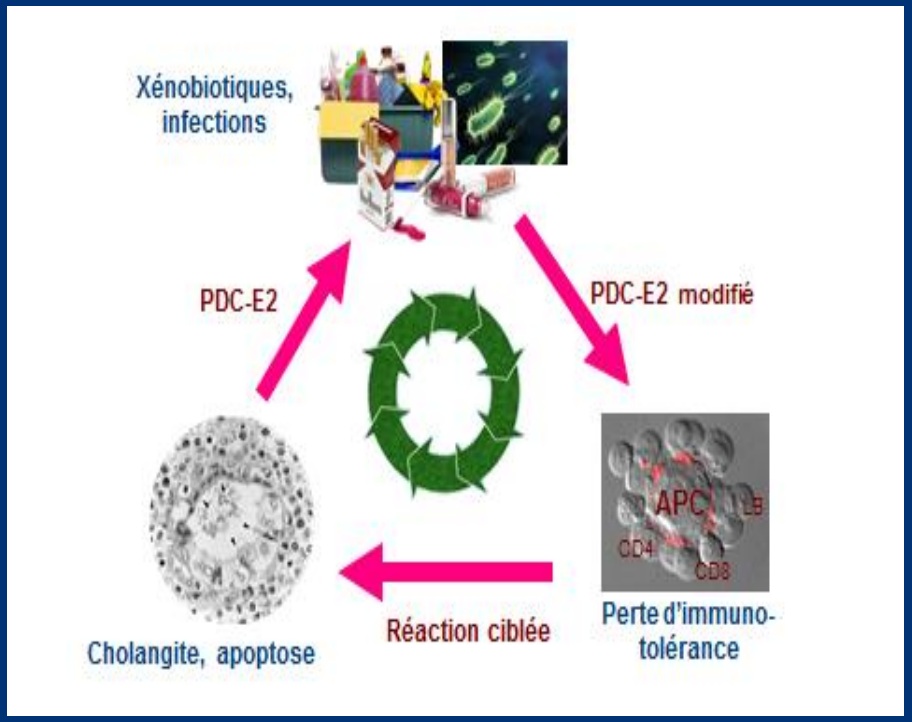
CBP, maladie de cause inconnue

- Facteurs génétiques :

  - Taux de prévalence chez les parents au premier degré 10 fois plus élevé / population générale
  - Taux de concordance jumeaux homozygotes : 63 % et 0% chez faux jumeaux

- Facteurs environnementaux :

  Tabagisme et les antécédents d'infections urinaires



Facteurs de risque	RR (IC 95%)
ATCD familiaux 1er degré de CBP	10,73 (4,2-27,2)
Tabagisme présent ou passé	1,56 (1,2-1,9)
Infections urinaires récidivantes	1,51 (1,19-1,91)
Lupus érythémateux	2,23 (1,26-3,95)
Sd Gougerot Sjögren	5,81 (1,27-26,43)
Ever used hormonal replacement	1,54 (1,27-1,88)
Never pregnant	1,002 (1,000-1,003)
Uses/ nail polish/year	2 (1,6-2,5)

Etudes cas/témoins : 1032 CBP/1041 contrôles

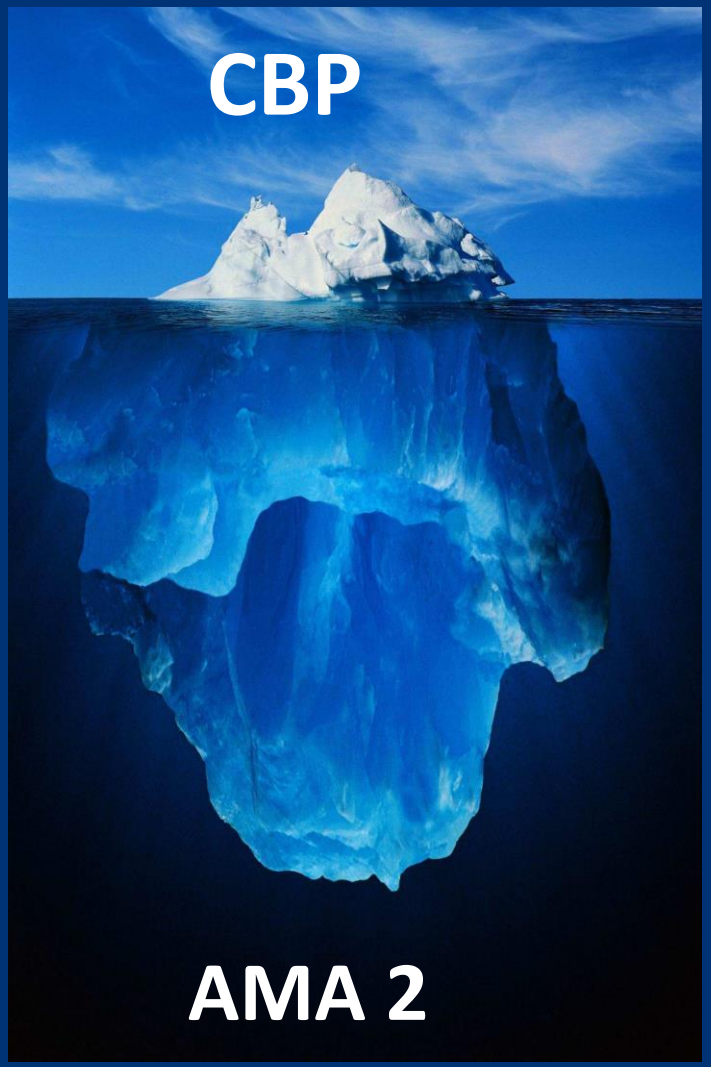
Gershwin et al, Hepatology 2005

CBP en chiffres

- Première maladie cholestatique chronique de l'adulte
- Rare : 200 cas par million d'habitants
- 13000 CBP en France
- Prédominance féminine 9/10
- Age diagnostic : 50/55 ans
- Moins de 5% des indications de TH

CBP, mode de révélation

- Anomalies des tests hépatiques 50%
- Prurit et asthénie 30%
- Ictère, HTP et cirrhose 20%



CBP, diagnostic

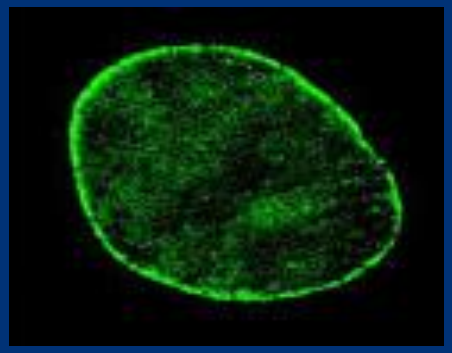
- Cholestase chronique : Ph Alc >1,5N, Ggt > 3N
- Immunologie : AAM (M2 > 1/40), spécificité > 95%, sensibilité > 90%
- Histologie : lésions biliaires de cholangite destructrice non infectieuse
- Diagnostic retenu si 2 des 3 critères
- PBH non indispensable si cholestase chronique et AMM positifs

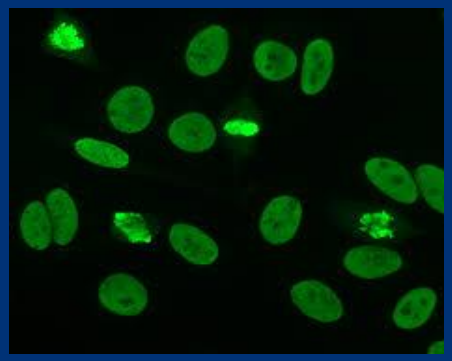
AASLD Guidelines, Hepatology 2009
EASL Guidelines J Hepatol 2009

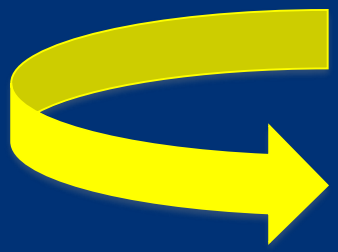
CBP, auto anticorps

cholestase sans ANTI M2 → Anti noyaux spécifiques

- Membranaires (cerclés) : anti gp 210
- Multiple nuclear dots : anti sp 100
- Spécificité > 95%
- Sensibilité < 30%





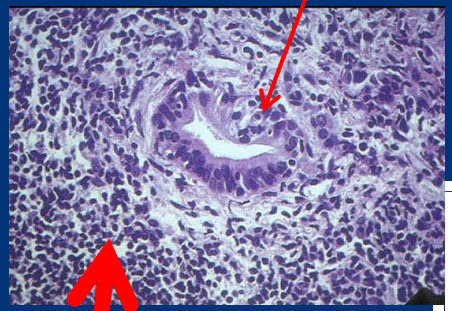


PBH

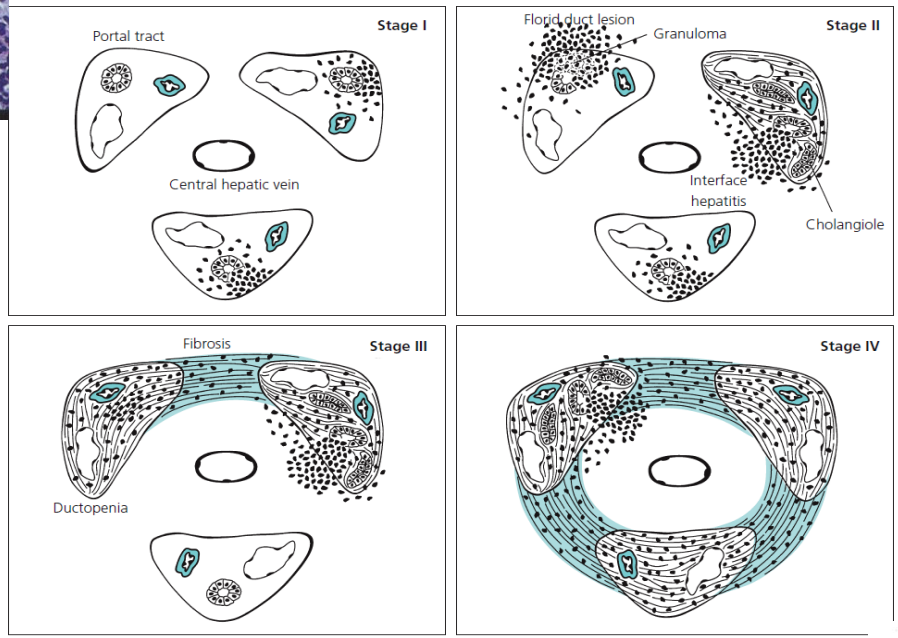
Vergani et al, J Hepatol 2004
Invernizi et al, Semin Liver Dis 2007

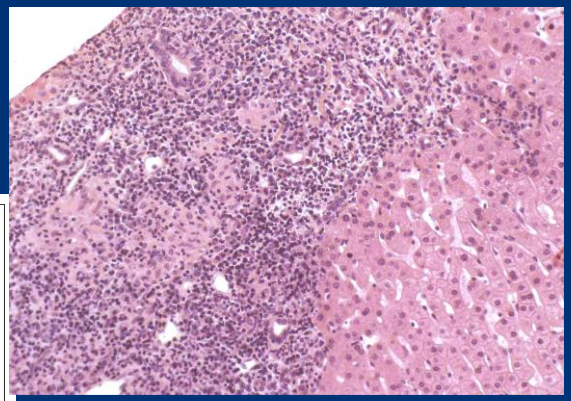
CBP, classif Ludwig

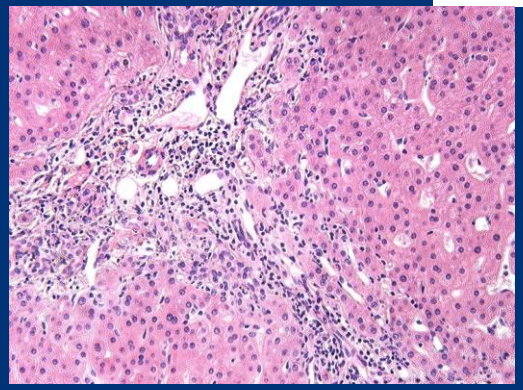
Lymphocytose intra épithéliale

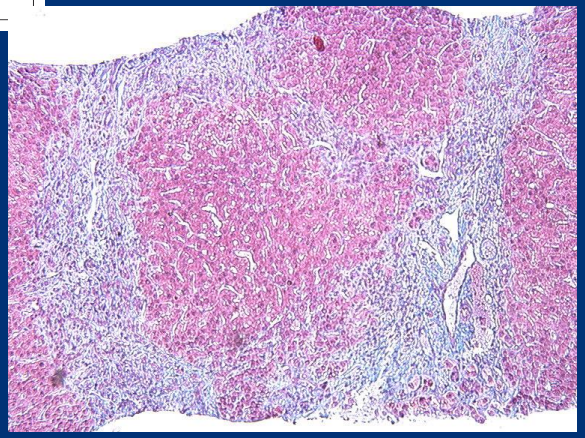


Important infiltrat inflammatoire lymphocytaire









CBP, place de la PBH

- Cholangite destructrice non suppurée : 30-50% cas
- Autres signes : ductopénie, réaction ductulaire, granulome
- Dic différentiel : CSP, Hépatite B,C,E, HAI, Sarcoïdose, Lymphome, Cholangite médicamenteuse
- **PBH nécessaire si :**
  - **. Anti M2 absents**
  - **. Suspicion HAI (Overlap)**

Overlap : définition

Présence d'au moins 2 des critères habituels de chacune des 2 maladies :

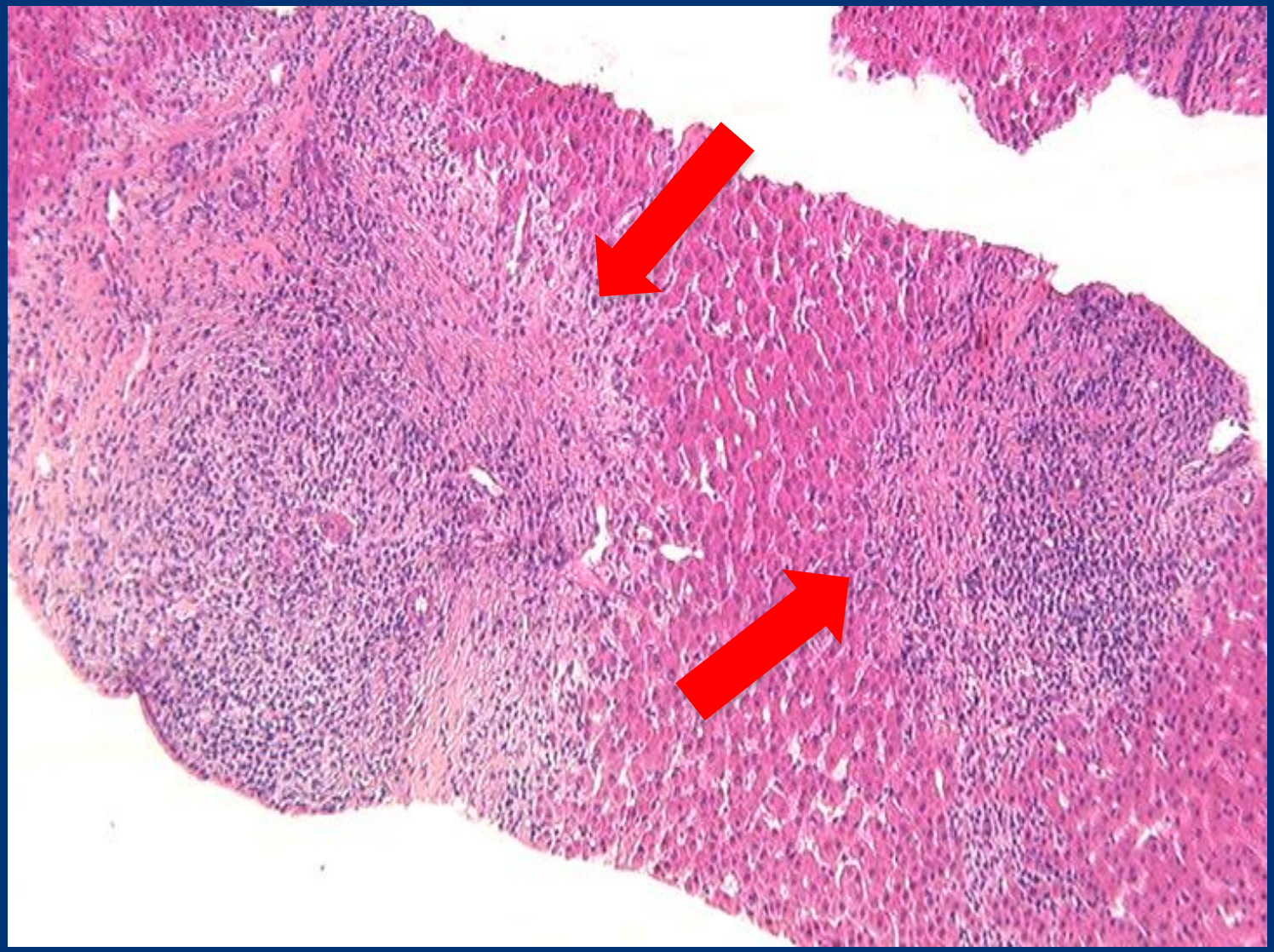
HAI

- ALAT > 5 N
- IgG > 2N ou anti-muscle lisse (AML) ≥ 1/40
- Nécrose parcellaire lymphocytaire d'intensité moyenne ou sévère (critère indispensable)

CBP

- PAL > 2 N ou GGT > 5 N
- Anticorps anti-mitochondries (AMa) ≥ 1/40
- Lésions florides des canaux biliaires interlobulaires

EASL Guidelines, J Hepatol 2009



Remerciements Professeur Selves

TRAITEMENT DE REFERENCE

AASLD GUIDELINES, Hepatology 2009

- AUDC
- TRANSPLANTATION HEPATIQUE

TRAITEMENT DE REFERENCE

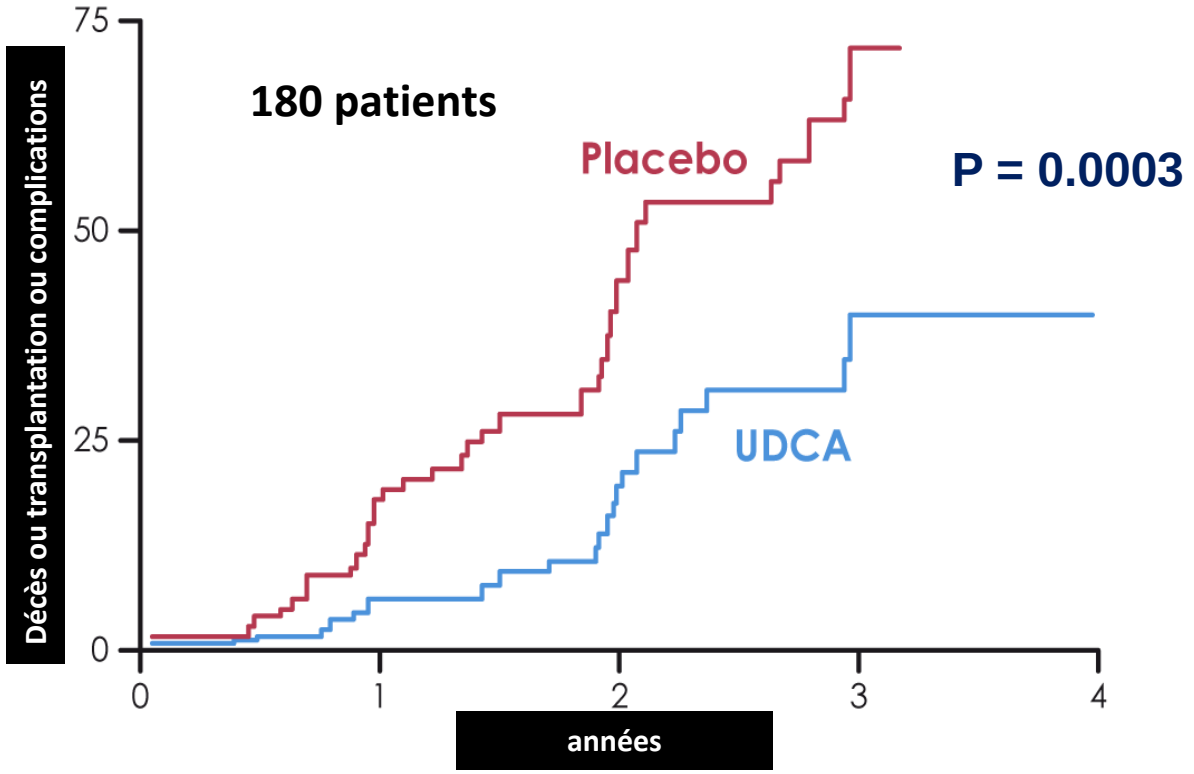
AUDC

13/15 mg/kg/j
Test hépatiques perturbés
Même en l'absence de symptome
Quelle que soit l'histologie
Class I, level A

- Débuter à dose progressive en cas de maladie sévère ou très fortement symptomatique
- 2 à 3 prises par jour
- Action dès le premier mois
- Possible prurit en début de traitement
- 10 % ES : diarrhée et douleurs abdominales
- Efficacité supérieure au stade précoce de la maladie
- Pas de CI en cas de grossesse ou d'allaitement y compris au premier trimestre
- Pas d'effet significatif sur le prurit et l'asthénie

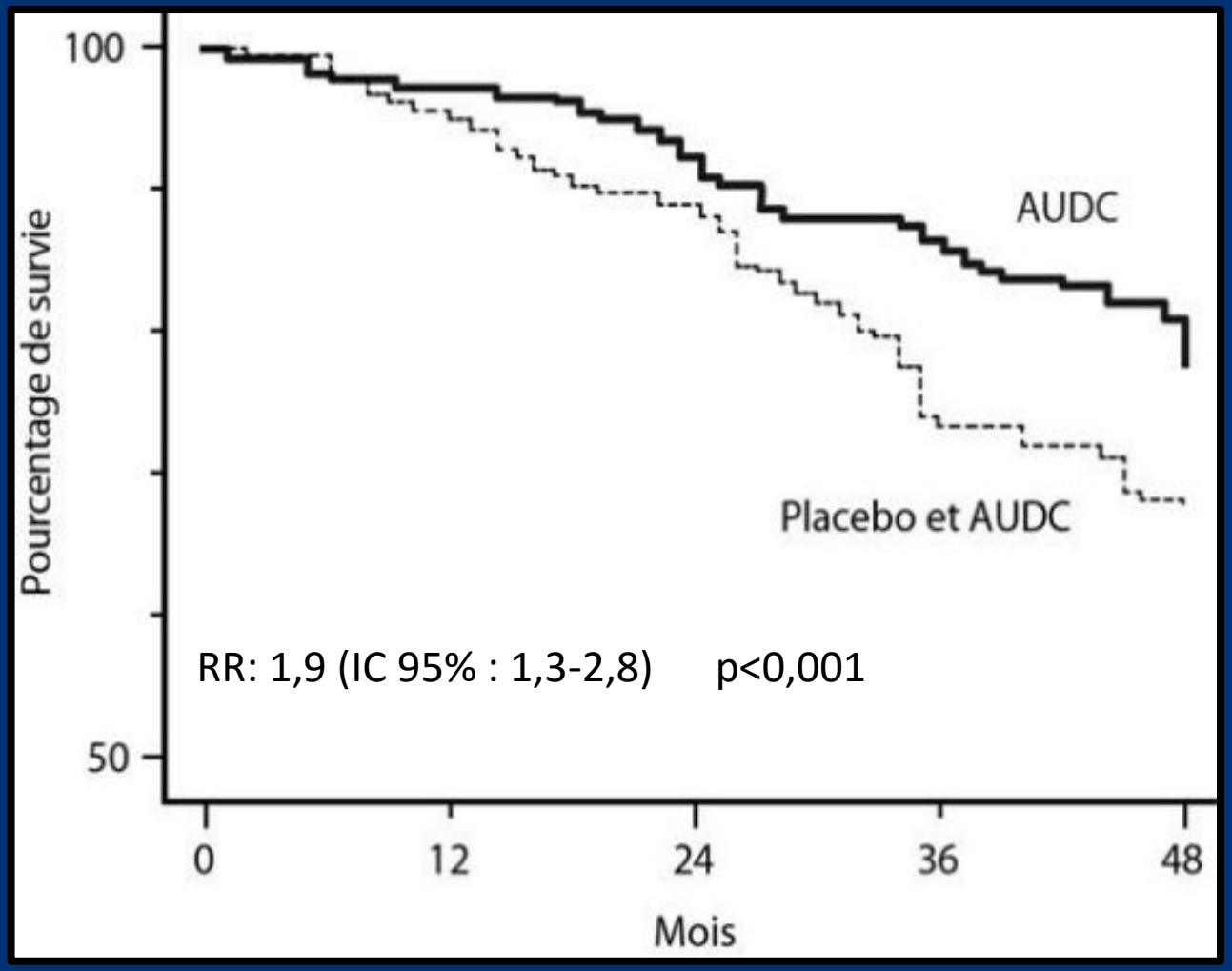
AASLD Guidelines, Hepatology 2009

L'AUDC est un traitement efficace de la CBP (1)



Lindor et al, Gastroenterology 1994

L'AUDC est un traitement efficace de la CBP (2)



n = 548

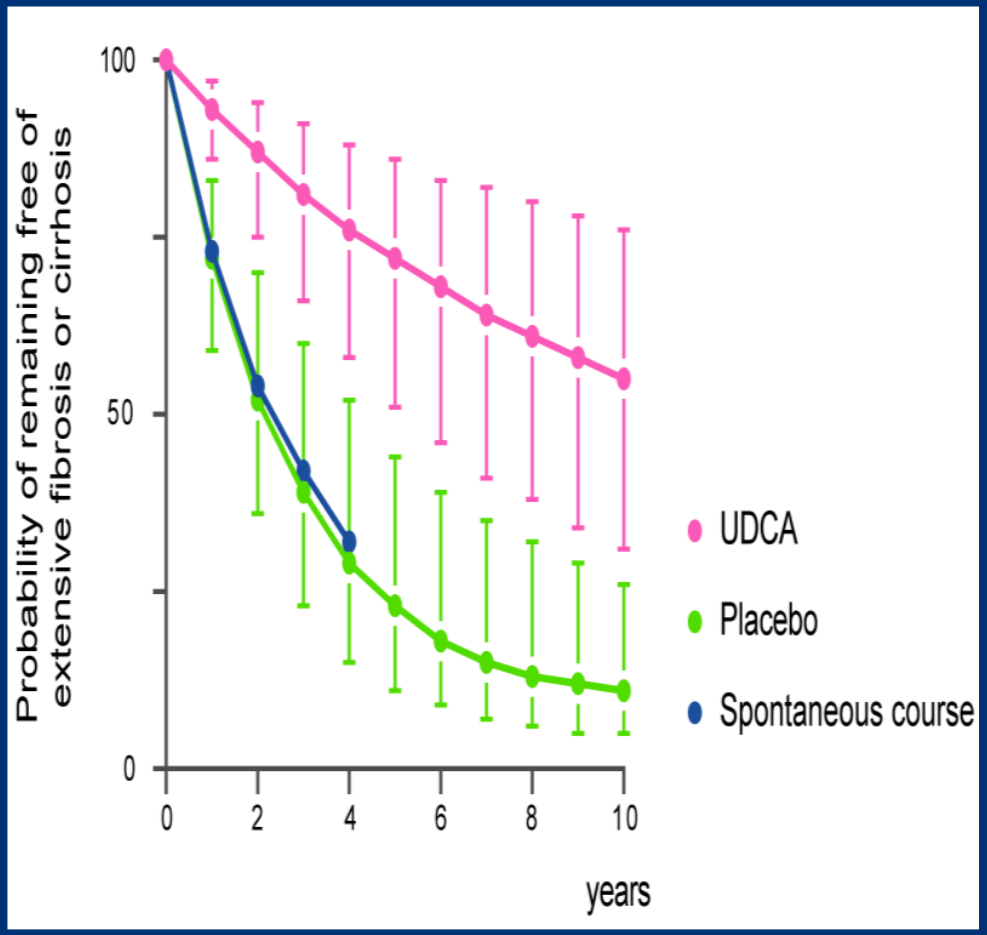
Taux de survie sans transplantation hépatique évalués à partir de 548 patients traités initialement par AUDC (13-15 mg/kg/j) ou placebo (analyse combinée de 3 grands essais thérapeutiques)

Poupon et al, Gastroenterology 1997

L'AUDC est un traitement efficace de la CBP (3)

•Réduit la progression par stade histologique des patients atteints de CBP

•Diminue de manière significative le taux de progression de la fibrose hépatique chez les patients ayant une forme précoce

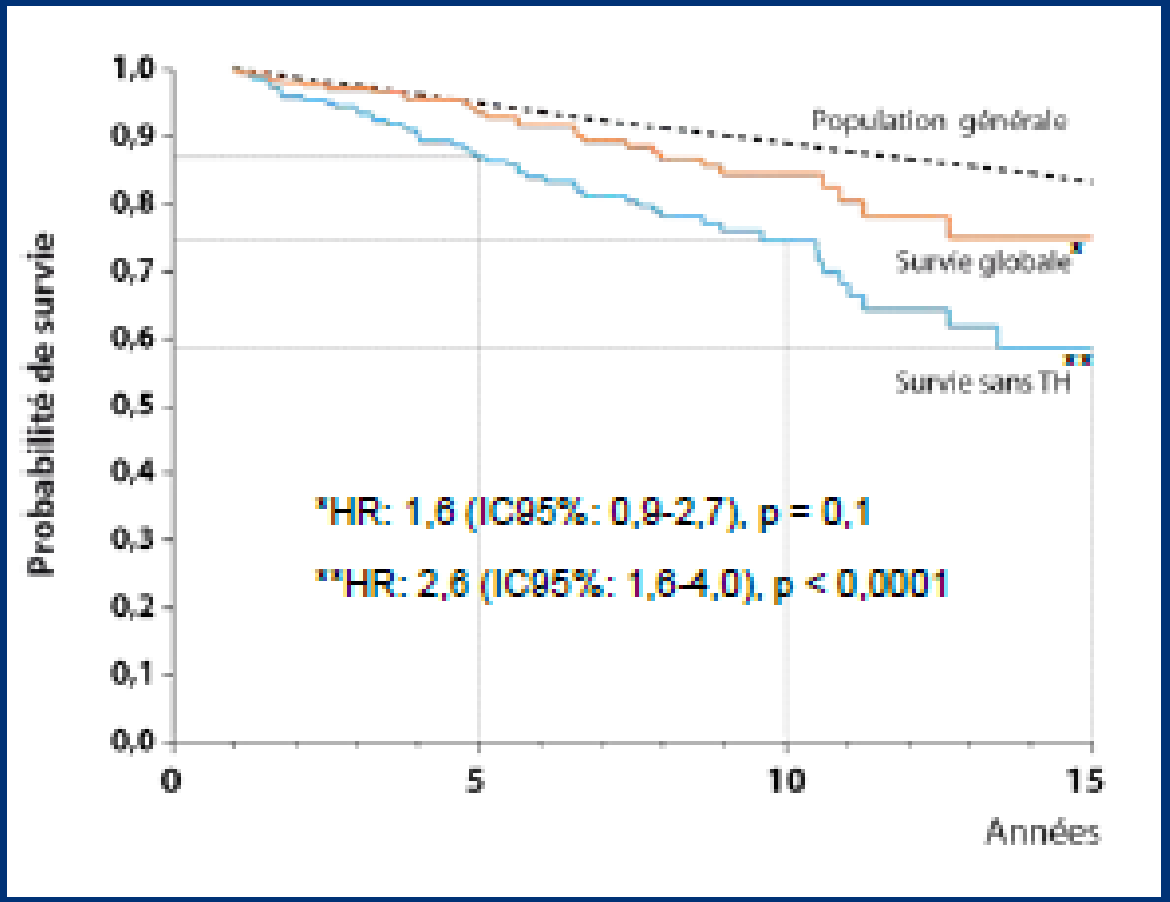


Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA- Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2000;32:561-6.
Poupon RE, Lindor KD, Pares A, et al. Combined analysis of the effect of treatment with bursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2003; 39(1):12–6.

TRAITEMENT DE REFERENCE : AUDC

70 % REPONDEURS

30% NON REPONDEURS



Corpechot et al, Hepatology 2008
Corpechot et al, Hepatology 2012

DONNEES NOUVELLES

- Identifier les patients à risque de progression (facteurs pronostiques)
- Optimiser le traitement chez les non répondeurs

Facteurs pronostiques

Facteurs indépendants associés au risque de DC ou de TH

Facteurs pronostiques avant traitement

- Fibrose ≥ F3 (stade III-IV, PBH initiale)
- Bilirubine totale > 17 µM (évaluation initiale)
- Hépatite d'interface significative (PBH initiale)

Facteurs pronostiques sous traitement

Réponse biochimique partielle après un an de traitement

Corpechot et al, Hepatology 2008
Corpechot et al, Hepatology 2012

CRITERES DE REPONSE BIOCHIMIQUE INCOMPLETE à l'AUDC

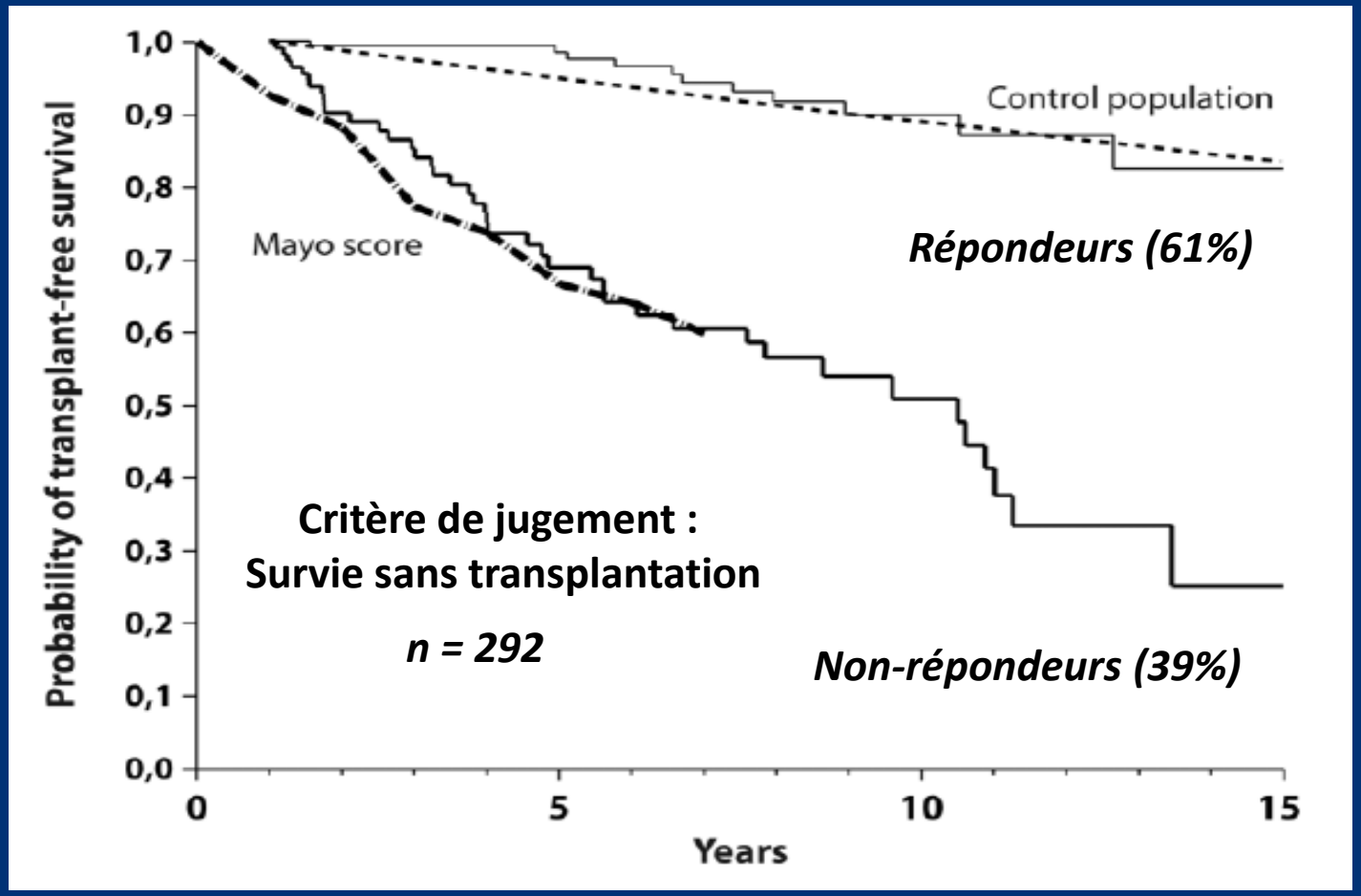
Critères	Période	Définition
Rochester	6 mois	[PAL ≥ 2N] ou [Mayo score ≥ 4,5]
Barcelone	12 mois	Diminution des PAL ≤ 40%
Paris 1	**12 mois**	**[PAL ≥ 3N] ou [AST ≥ 2N] ou [Bilirubine > 17 µm/l]**
Paris 2	**12 mois**	**[PAL ≥ 1,5N] ou [AST ≥ 1,5N] ou [Bilirubine > 17 µm/l]**
Rotterdam	12 mois	Bilirubine et/ou Albumine anormale
Toronto	24 mois	PAL > 1,67N (ou > 1,76N)
Ehime	6 mois	Diminution des GGT ≤ 70%

AASLD endpoints conference Hepatology 2010

Réponse biochimique à l'AUDC critères de Paris 1 : CBP stade 3/4

Définition de la réponse biochimique

PAL ≤ 3 N, ASAT ≤ 2 N et bilirubine ≤ 17 µmol/L après 1 an de traitement

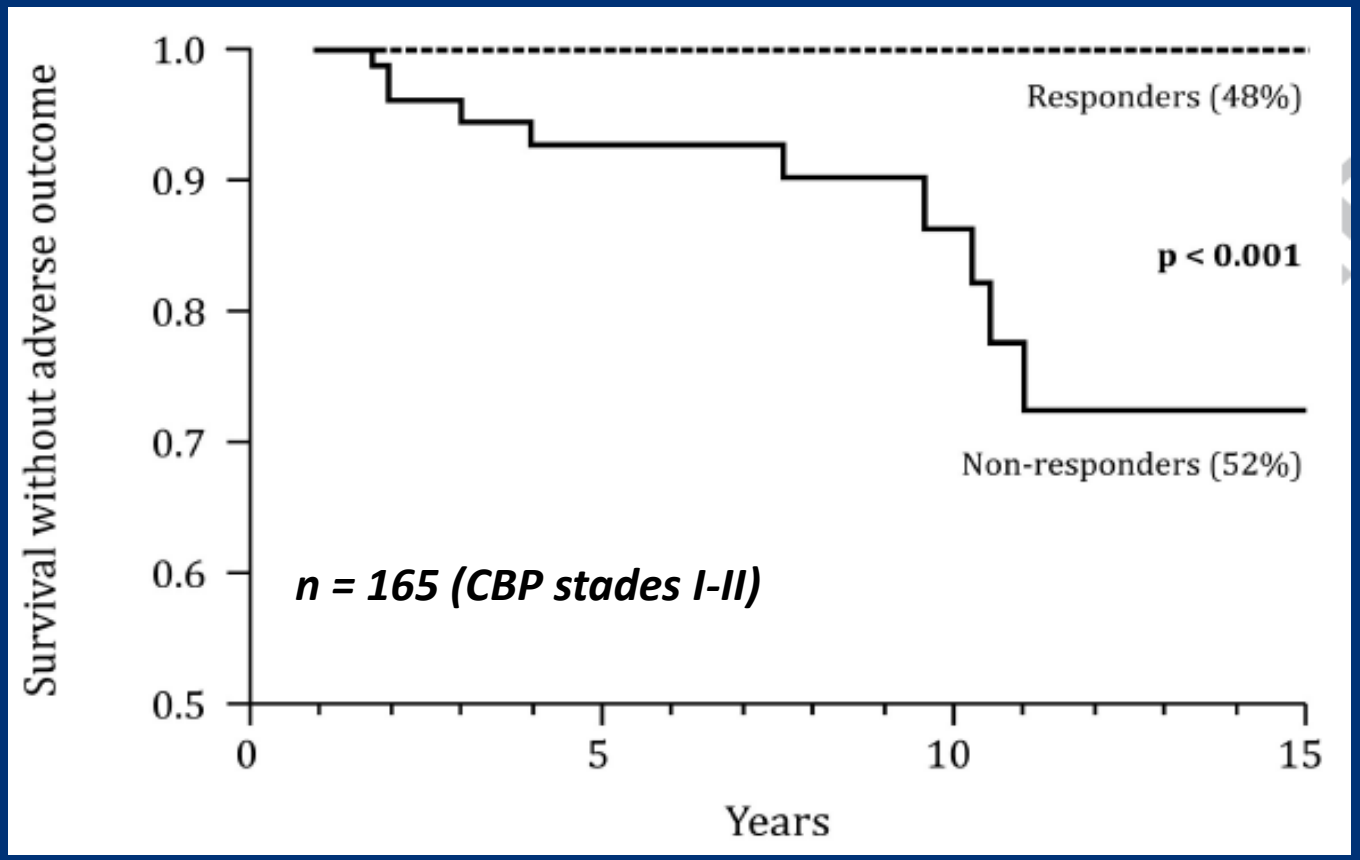


Corpechot et al, Hepatology 2008

Réponse biochimique à l'AUDC critères de Paris 2 : CBP stade I/II

Définition de la réponse biochimique

PAL ≤ 1,5N, ASAT ≤ 1,5 N et bilirubine ≤ 17 µmol/l après 1 an de traitement



Critère de jugement : survie sans transplantation, sans complications et sans cirrhose histologique

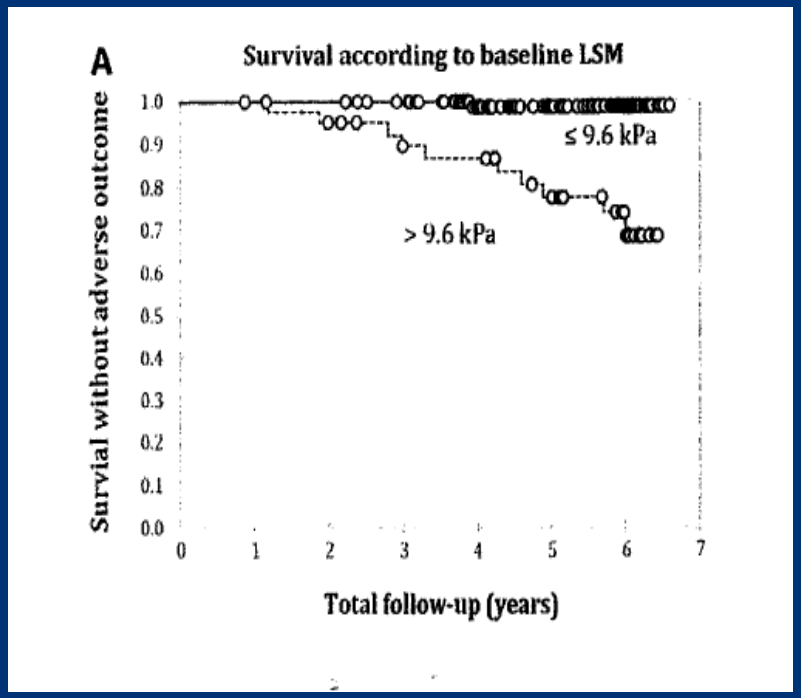
Corpechot et al, J Hepatol 2011

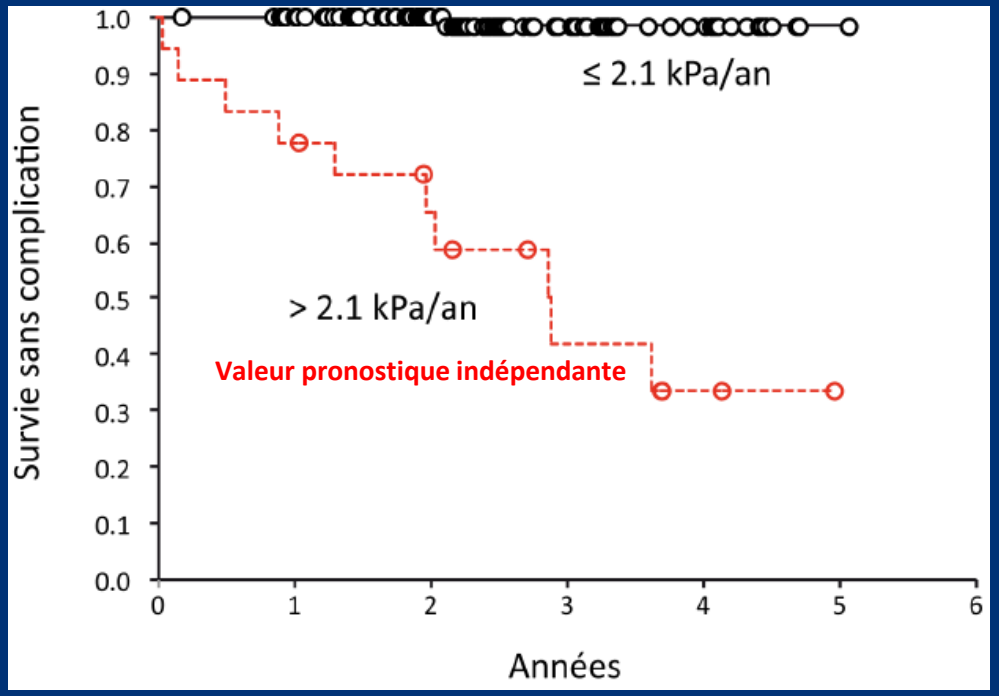
Place de l'élastométrie

- Bio marqueurs non validés (A1)
- Seuils : F2 > 8,8 kpa, F3 > 10,7 kpa, F4 > 16,9 kpa
- Sensibilité : F1 : 0,64%, F2 : 0,67%, F3 : 0,90%, F4 : 0,93%
- Bonne performance élastométrie pour l'évaluation de la fibrose (B2, recommandations AFEF/SNFGE)

Floreani A et al, Performance and utility of transient elastography and noninvasive markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. Dig Liver Dis 2011
Corpechot C et al, Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2012
Gomez-Dominguez E et al, Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2008

Réponse à l'AUDC et élastométrie: facteur pronostic





Corpechot et al, Hepatology 2012

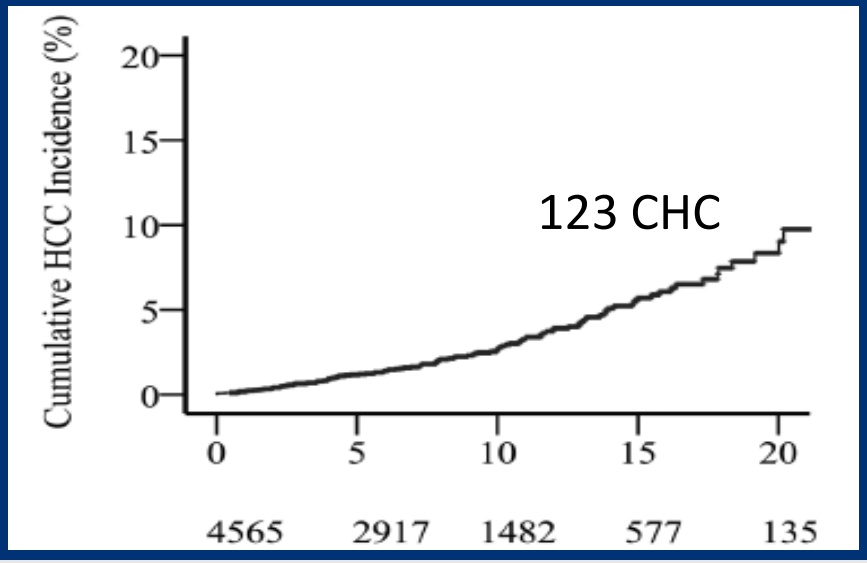
Que faire en cas de réponse partielle à l'AUDC ??

- Vérifier diagnostic et rechercher autres facteurs d'agression hépatique : obésité et alcool
- Vérifier si bonne posologie (AUDC< 10 mg/kg)
- Mauvaise observance : dosage acides biliaires et chromatographie
- Hypothyroïdie (10%), anti TPO 10-34%
- Maladie coeliaque (3%), anti transglutaminases
- Overlap syndrome CBP – HAI
- Rechercher un CHC

AVIS SPECIALISE : INCLUSION ETUDES PHASE 2 ET 3 ??

Autres problèmes

CBP et CHC



Incidence CHC: 3,4 /1000 années-patient

Table 1 Covariates associated with future hepatocellular carcinoma risk following 12 months of ursodeoxycholic acid (UDCA) treatment

	Univariate analysis		Multivariable analysis*		Multivariable analysis following multiple imputation*	
	HR (95% CI)	p Value	Adjusted HR (95% CI)	p Value	Adjusted HR (95% CI)	p Value
(a) UDCA treated patients only						
Advancing age (per 10-years)†	1.21 (1.34 to 1.41)	0.022	–	n.s.	1.31 (1.08 to 1.57)	0.009
Male gender	2.91 (1.90 to 4.48)	<0.0001	–	n.s.	2.41 (1.50 to 3.86)	<0.0001
Advanced disease†	2.72 (1.43 to 5.18)	0.022	–	n.s.	–	n.s.
Thrombocytopenia at 12 months (per $50\times10^3/mm^3$ decline)	1.65 (1.35 to 2.02)	<0.0001	1.42 (1.10 to 1.74)	0.003	1.42 (1.25 to 1.61)	<0.0001
Paris-I not fulfilled	4.52 (2.59 to 7.94)	<0.0001	3.44 (1.65 to 7.14)	<0.0001	3.42 (2.22 to 5.26)	<0.0001

Trivedi et al, Gut 2015

CBP et transplantation hépatique

- Indications « classiques » : CBP évoluées avec IHC (MELD>15, child >9), complications HTP et CHC

- Indications spécifiques : prurit réfractaire (avis d'expert), bilirubine > 100 microM

- Taux de survie à 1, 5 et 10 ans : 92%, 85% et 71%

- Taux de récidive CBP à 10 ans : 30% (peu sévère)

Sogawa H et al. AASLD 2010
Charatcharoenwitthaya Pet al. Liver Transpl 2007; 13: 1236–45.

CBP, prévention osseuse

- Prévention : intérêt non démontré

– Vitamine D (1000 UI / j)
– Supplémentation calcique (1500 mg / j)

- Traitement curatif : pas codifié

– Oestrogènes
– Etidronate
– Alendronate 70mg/sem++

- Ostéodensitométrie tous les 2 à 3 ans

Karlsen TH et al. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39: 282-301
Selmi C et al. Lancet 2011; 377: 1600-09

Aspects thérapeutiques
et
perspectives

Prurit réfractaire

- Cholestyramine: 16 g/j 4 doses à distance > 2h AUDC
- Rifampicine: 150 - 600 mg/j
- Antagonistes opioïdes :Naltrexone : 50 mg/j jusqu'à 50 mg x 2/ j
- Sertraline : 75 - 100 mg/j

- Autres

– MARS (dialyse sur colonne d'albumine), UVB, plasmaphérèses

– Bezafibrate ?? abstract 603 AASLD 2015 (n= 46, 27 prurit)
réponse partielle AUDC, suivi 29 mois
24/27 disparition du prurit

Selmi et al, Lancet 2011

Overlap: Traitement

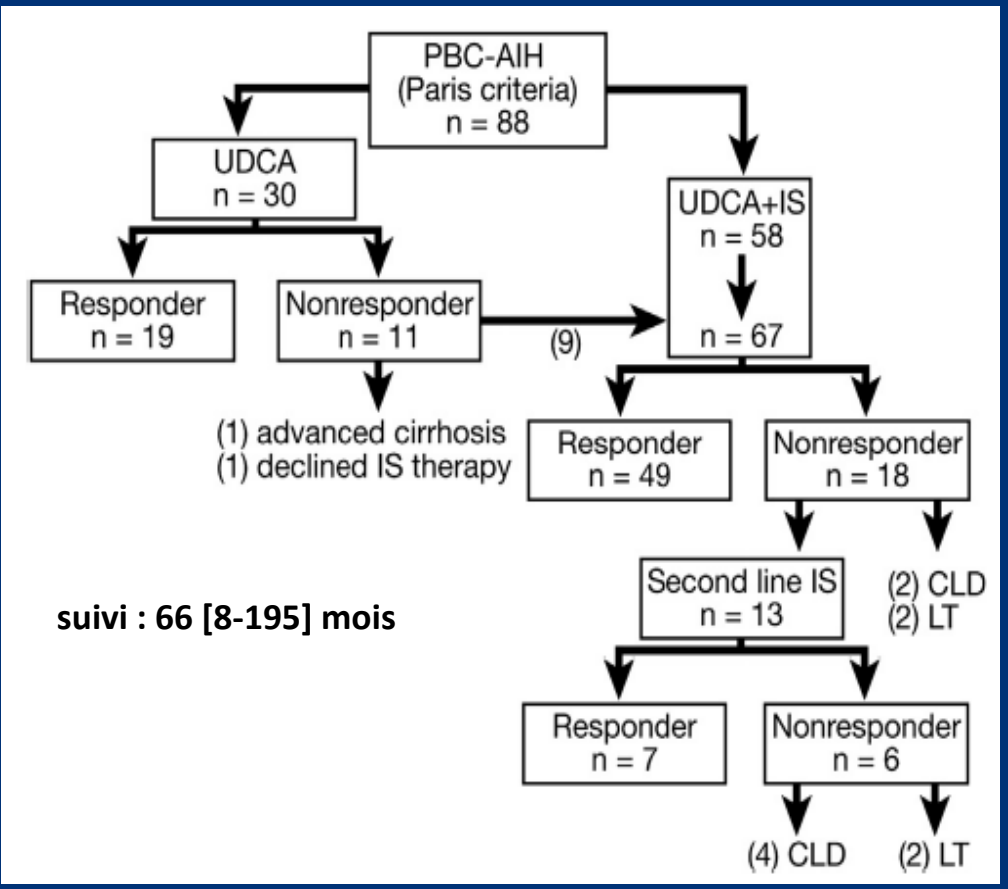
- Combinaison corticoïdes – AUDC : recommandée (dose initiale prednisolone 0,5 mg/kg/j ou budesonide 9mg/j +/- azathioprine) (III/C2)

ou

- Commencer par AUDC seul et n'ajouter stéroïdes qu'en l'absence de réponse biochimique à 3 mois (III/C2)

EASL Guidelines, J Hepatol 2009

Traitement Overlap : Expérience Internationale



suivi : 66 [8-195] mois

	UDCA responders (n = 19)	UDCA nonresponders (n = 11)	*P* value
Moderate/severe interface hepatitis, n (%)	18 (95)/1 (5)	5 (45)/6 (55)	<.05
Fibrosis scores (0–II/III–IV), n (%)	12 (63)/7 (37)	7 (64)/4 (36)	n.s

	Therapy responders (n = 49)	Therapy nonresponders (n = 18)	*P* value
Moderate/severe interface hepatitis, n (%)	14 (29)/35 (71)	4 (22)/14 (78)	n.s
Fibrosis scores (0–II)/(III–IV), n (%)	33 (67)/16 (33)	4 (22)/14 (78)	<.05

Ozaslan et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2014

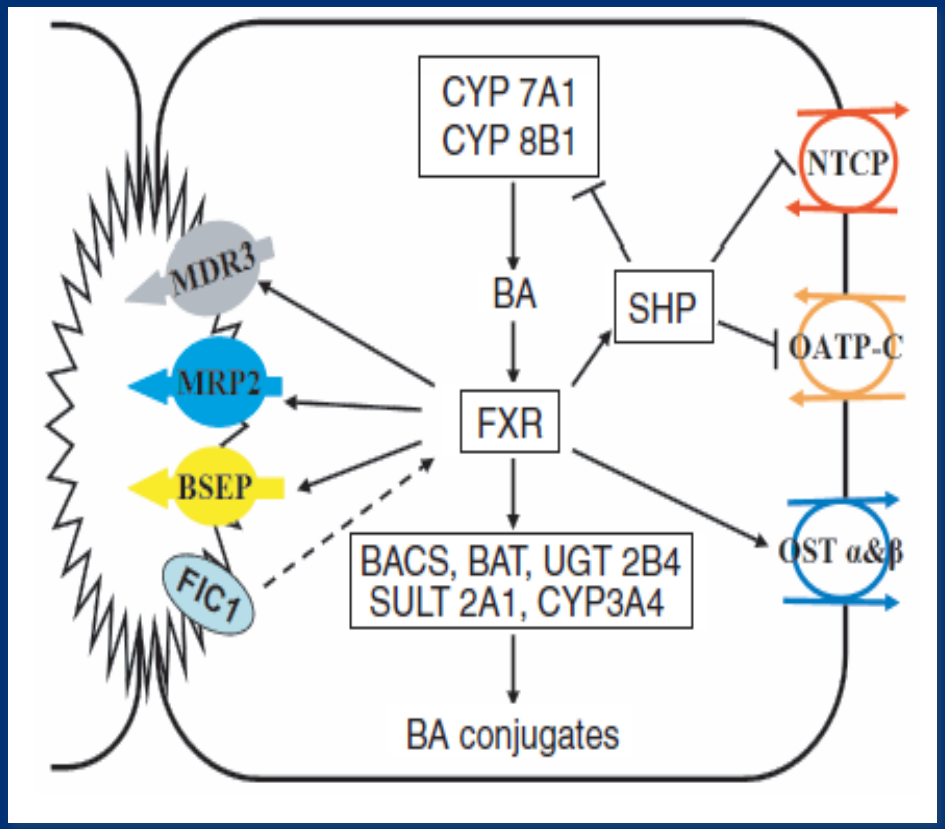
Arrêt réussi IS: 15/20

Chez les patients avec:

-Hépatite d'interface moyenne: AUDC vs AUDC+IS: efficacité identique (≈ 80%)

-Hépatite d'interface sévère : AUDC (14%) vs AUDC+IS (71%)

Traitement Adjuvant à l'AUDC : Acide Obéticholique (1)



Agoniste FXR

+ action anti-inflammatoire et anti-fibrosante

Cai and Boyer, Expert Opin Ther Targets, 2006

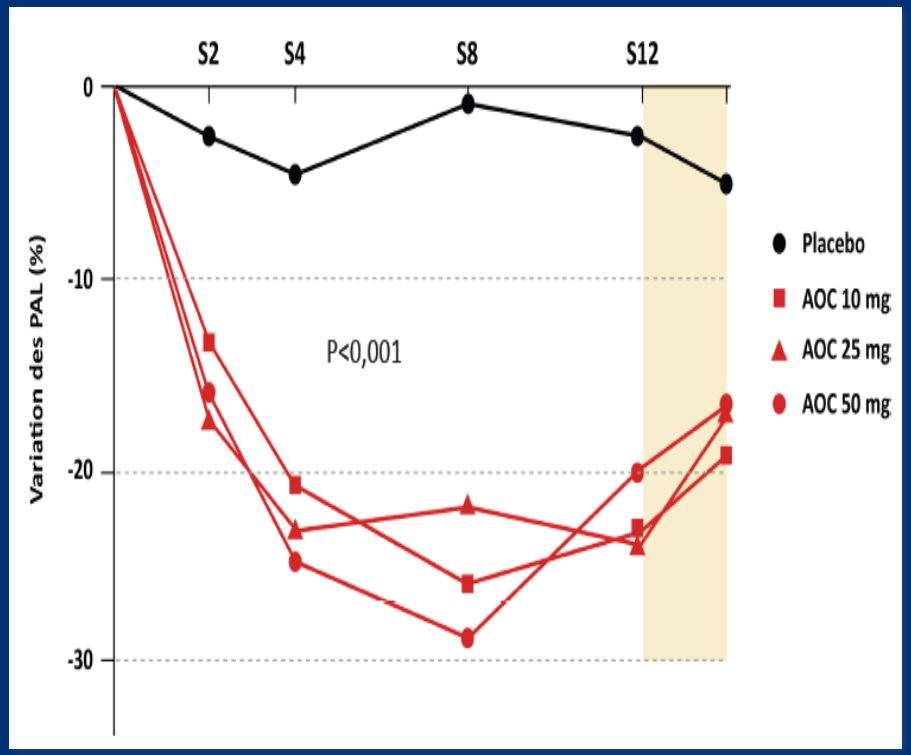
Acide Obéticholique (2)

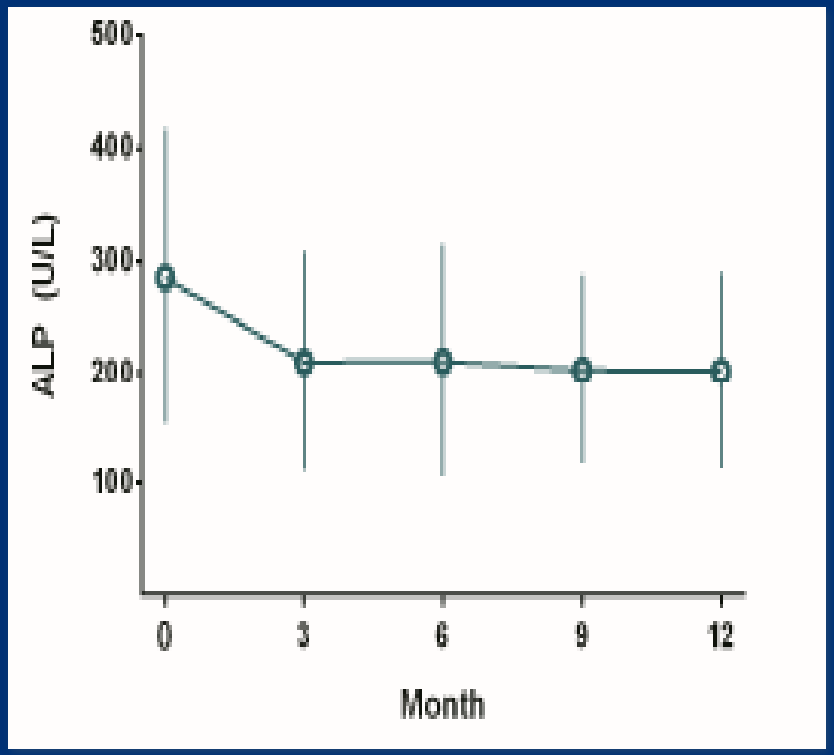
All trials randomized, double-blind, placebo-controlled with long-term safety extension (LTSE) phases

	Trial	Description	Duration	N=	Dose	Status
Phase 3	302	Outcomes study	Multi-year	350	5 mg titrated to 10 mg	Ongoing: Initiated 4Q 2014
Phase 3	POISE	Combination therapy in non-responders on ursodiol	1 year	217	5 mg titrated to 10 mg or 10 mg	Completed: met primary and secondary endpoints
Phase 2	202	Combination therapy in non-responders on ursodiol	12 weeks	165	10 mg, 25 mg or 50 mg	Completed: met primary and secondary endpoints
Phase 2	201	Monotherapy in treatment naïve or intolerant patients	12 weeks	59	10 mg or 50 mg	Completed: met primary and secondary endpoints

Acide Obéticholique (3)

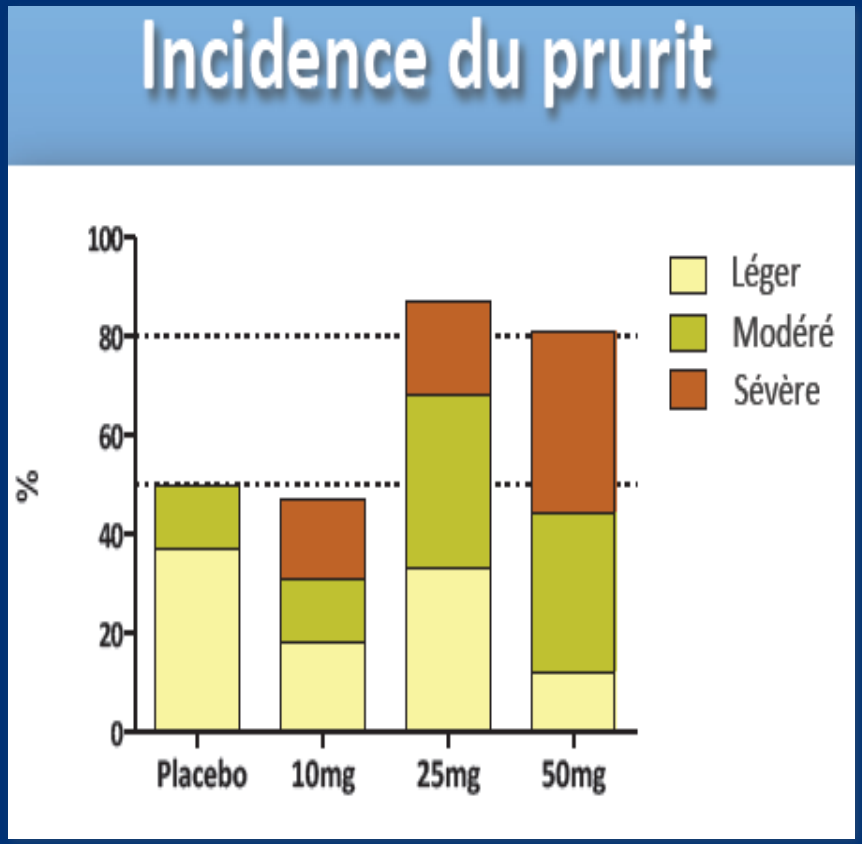
Etude phase 2: 165 CBP avec PAL > 1,5N sous AUDC
Randomisée, double aveugle: Placebo, OCA 10, 25, 50 mg/j 3 mois

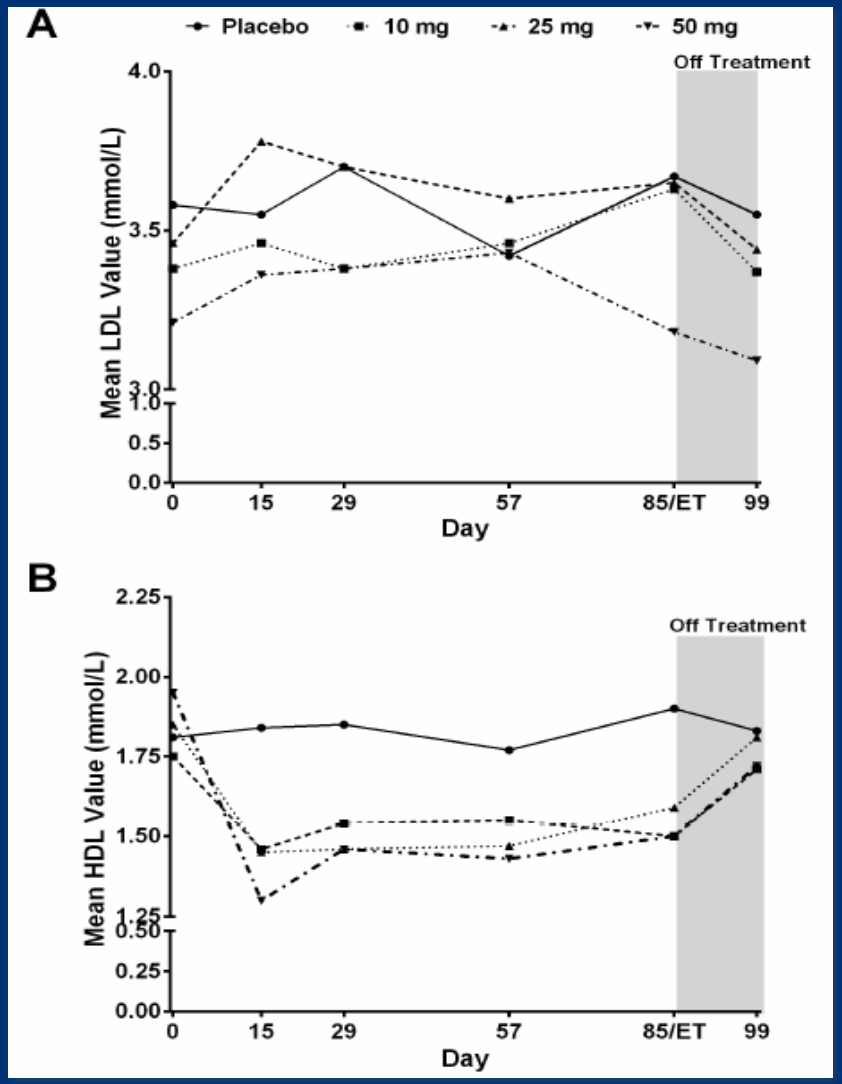




Hirschfield et al, Gastroenterology 2015

Acide Obéticholique (4)

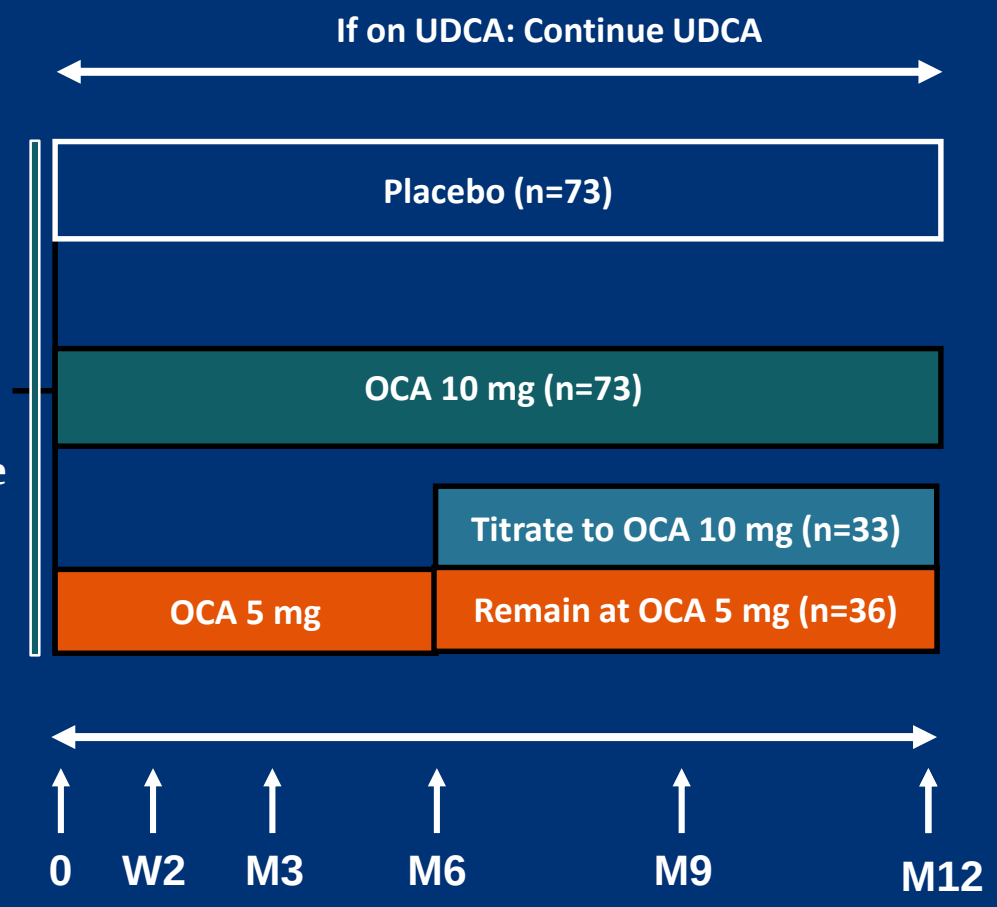




Hirschfield et al, Gastroenterology 2015

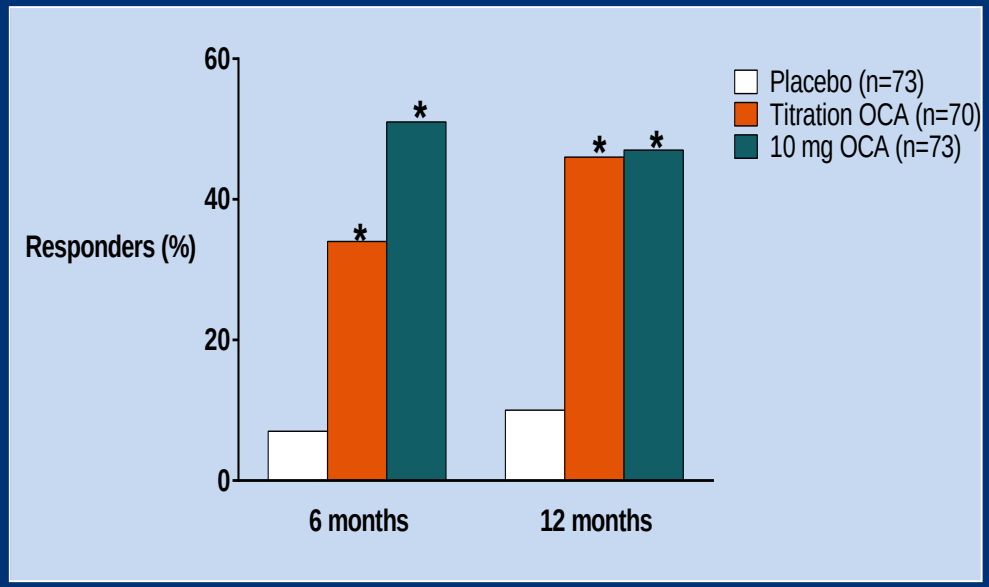
Acide Obéticholique, étude POISE (5)

- Etude phase 3: 216 CBP
- 93 % sous AUDC en réponse partielle
- 7% intolérants AUDC
- Doses stables URSO >= 6 mois

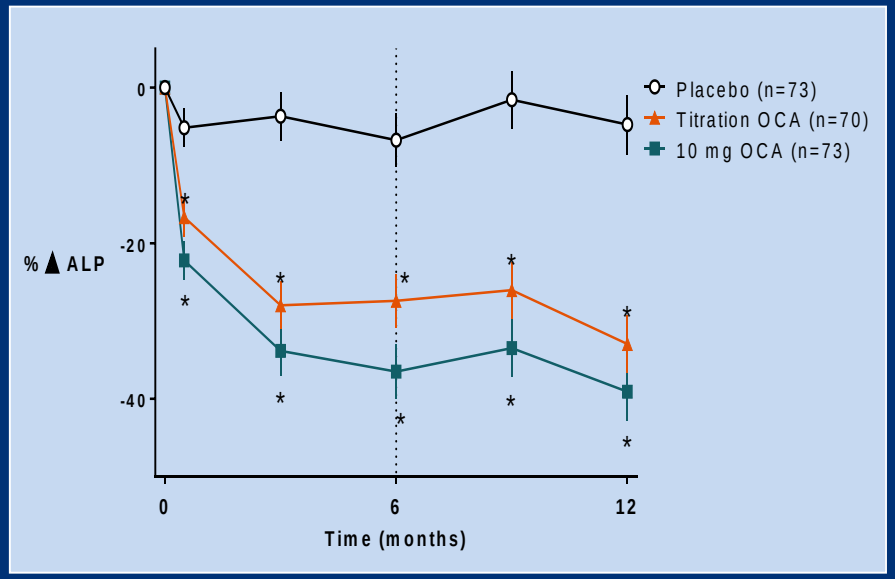


Nevens F, et al. Hepatology. 2014;60 (Suppl 4):S295.
Pares A, et al. Presented at EASL, 50th annual meeting; 2015; Vienna, Austria (P1155).

Acide Obéticholique, étude POISE (6)



*p < 0.0001 vs. placebo



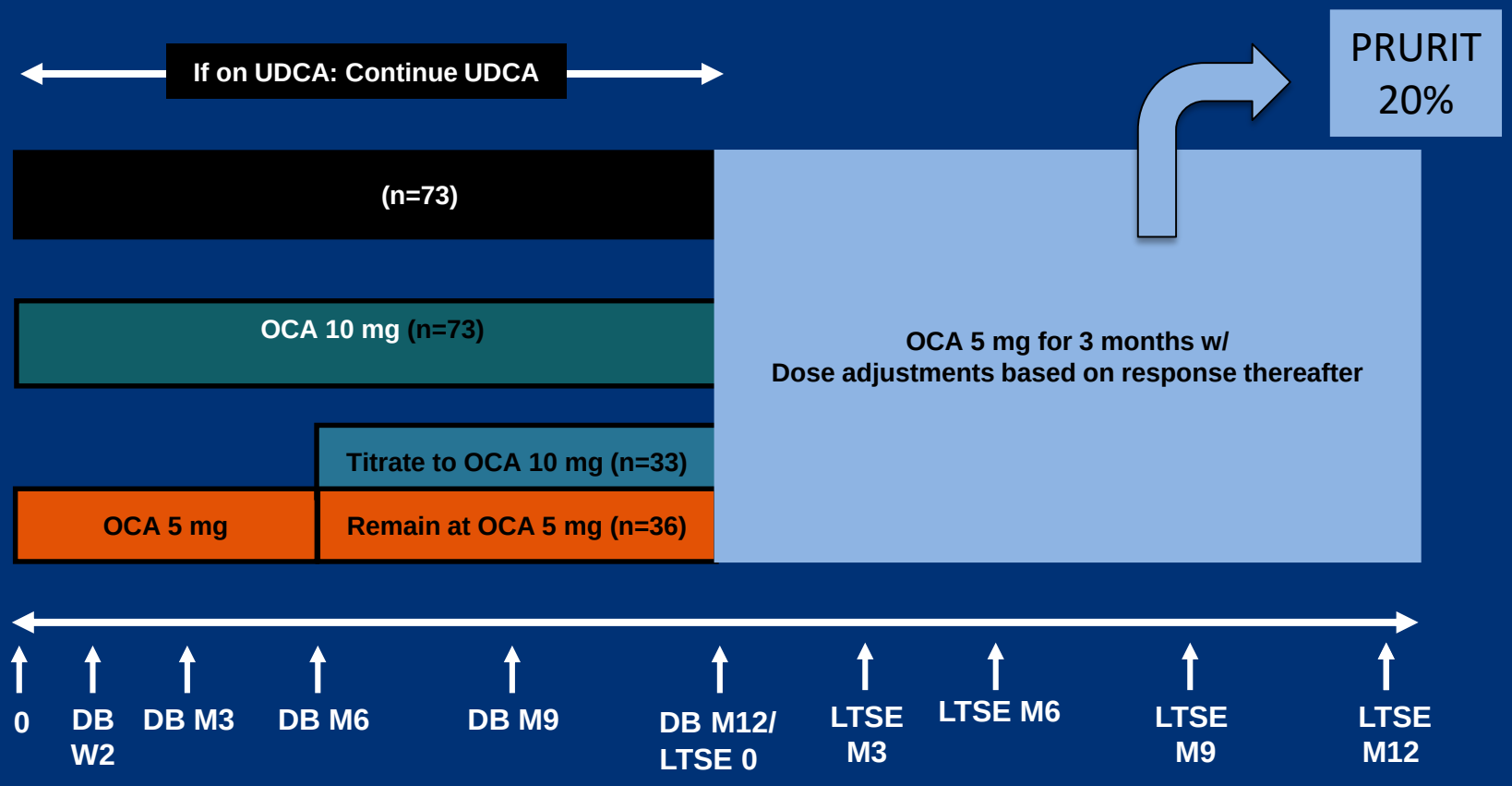
REPONSE =
TRANSAMINASES < 1,6N
BILIRUBINE < N
REDUCTION 15% Ph Alc

Acide Obéticholique, étude POISE (7)

	Placebo (n=73)	Titration OCA (n=70)	10 mg OCA (n=73)
Preferred Term, n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pruritus	**28 (38%)**	**39 (56%)**	**50 (69%)**
Fatigue	10 (14%)	11 (16%)	17 (23%)
Headache	13 (18%)	12 (17%)	6 (8%)
Nasopharyngitis	13 (18%)	17 (24%)	13 (18%)
Nausea	9 (12%)	4 (6%)	8 (11%)
Constipation	4 (5%)	5 (7%)	5 (7%)
Diarrhoea	8 (11%)	2 (3%)	8 (11%)
Oropharyngeal pain	1 (1%)	5 (7%)	6 (8%)
Abdominal pain	5 (7%)	5 (7%)	4 (5%)

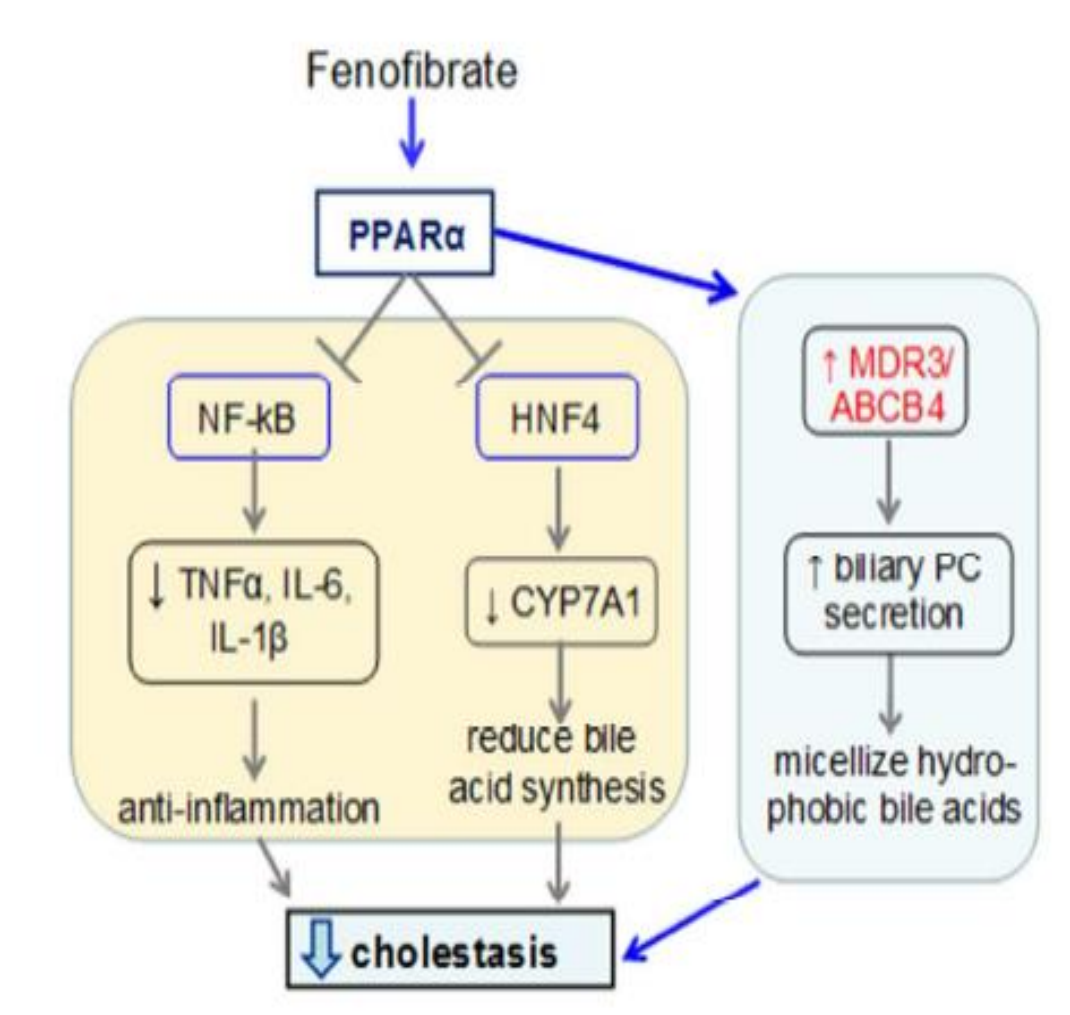
titration améliore la tolérance sans perte d'efficacité

Acide Obéticholique, étude POISE extension et tolérance (8)



AASLD 2015, abstract 609, Tauner et al

Traitement Adjuvant à l'AUDC: FIBRATES

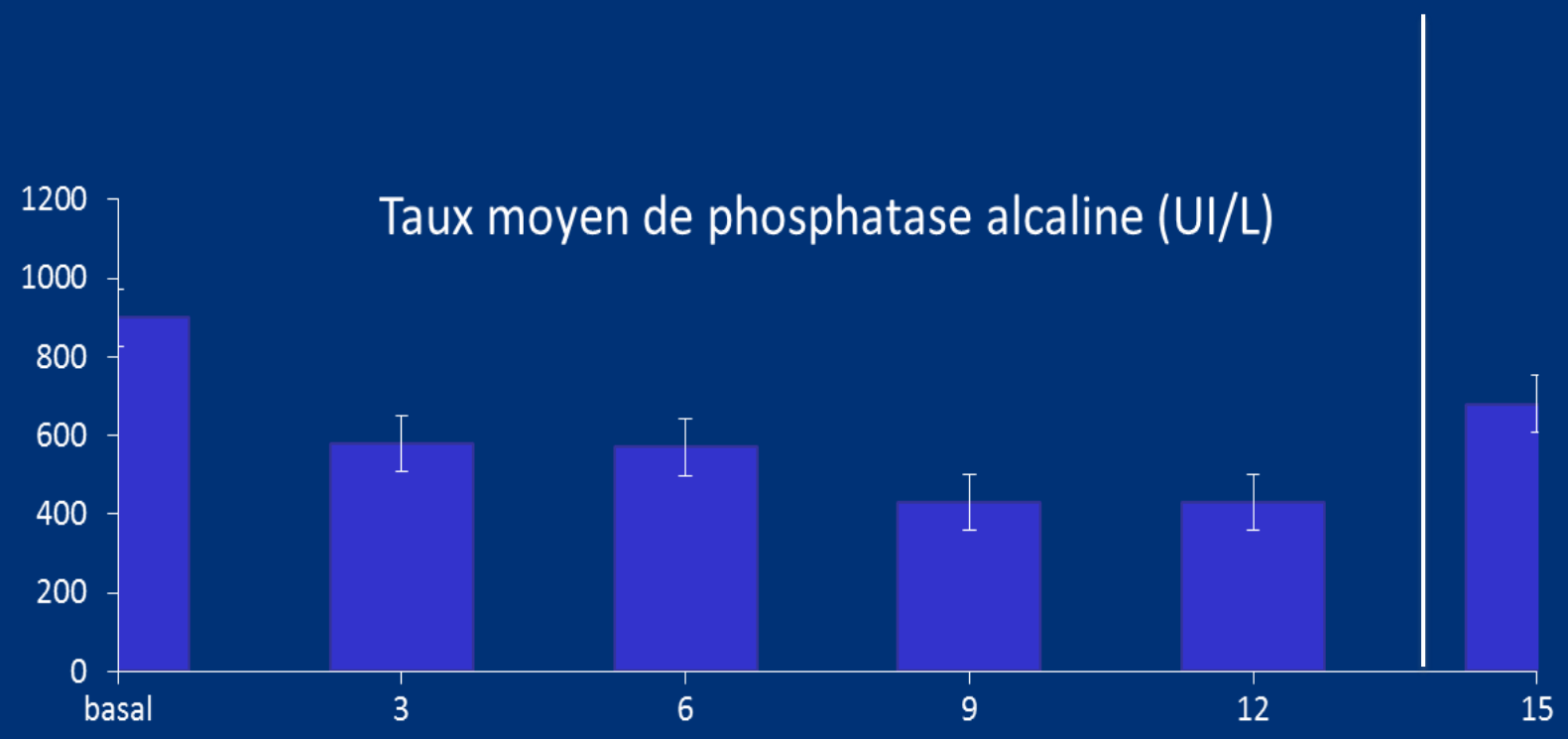


Ghonem et al, Hepatology, 2015

Fibrates et CBP

30 CBP, Ph Alc > N sous AUDC

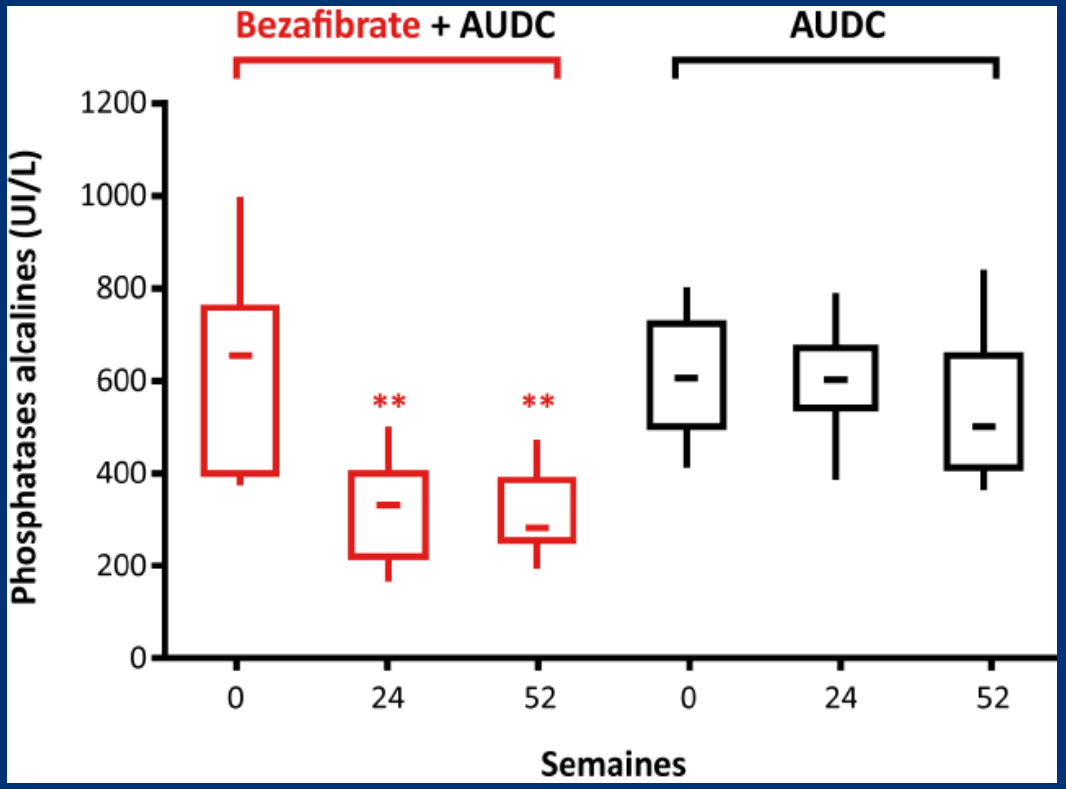
fin de traitement



p < 0,05 versus valeur basale

Hsu T, AASLD 2011, abstract 1795 actualisé

Fibrates et CBP



n=21

pas de cirrhose

Iwasaki et al, Hepatol Res 2007

….Essai randomisé BEZURSO (PHRC), 100 patients inclus

CBP 2015: Conclusions

- Parler de « cholangite biliaire primitive »
- Le traitement repose toujours sur l'AUDC qui est bien toléré et efficace au stade précoce
- Importance de connaître la réponse biochimique (critères de Paris) à 1 an car la survie sans TH est corrélée à la réponse biochimique sous AUDC
- Place de l'élastométrie annuelle dans le suivi
- Perspectives proches de traitements adjuvants à l'AUDC : Acide Obéticholique et Fibrates pour les non répondeurs à l'AUDC

IMMUNOSUPPRESSEURS

monothérapie contre placébo ou traitements combinés

	BIOCHIMIE	HISTOLOGIE	SURVIE	EI
D pénicillamine	-	-	?	+
Azathioprine	-	-	?	+/-
Ciclosporine	+	+/-	?	+
MTX	+	+/-	-	+
Colchicine	+	-	-	-
Prednisolone	+	+	?	+
Budesonide	+	+	?	+

Budesonide 6 à 9 mgr/j : effet bénéfique sur tests hépatiques et l'inflammation histologique
MAIS
risque augmenté d'ostéoporose et bénéfice sur la survie non démontré