

# **ACTUALITES DANS LES MALADIES CHOLESTATIQUES**

**Olivier CHAZOILLERES**

*Service d'Hépatologie  
Centre de référence des  
maladies inflammatoires des  
voies biliaires*

*Paris – Saint Antoine*

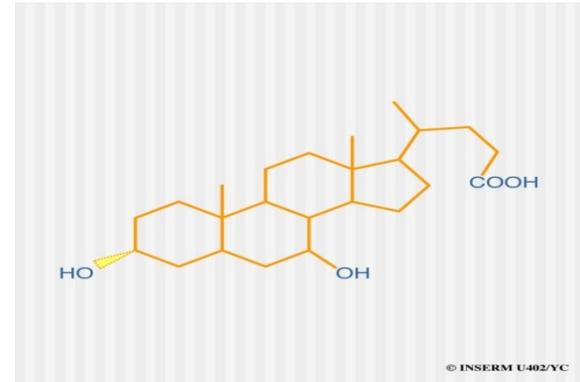
*Filière des maladies  
hépatiques rares de l'adulte et  
de l'enfant (FILFOIE)*



*Tunis, Avril 2016*

# Maladies Cholestatiques: Actualités?

**Acide Ursodésoxycholique: seul médicament validé**



*UDCA in a dose of 13-15 mg/kg/day orally is recommended for patients with PBC who have abnormal liver enzyme values regardless of histologic stage (Class I, Level A).*

*(AASLD Guidelines, Hepatology 2009)*

The available data base shows that UDCA (15–20 mg/d) improves serum liver tests and surrogate markers of prognosis (I/B1), but does not reveal a proven benefit on survival (III/C2). **The limited data base does not yet allow a specific recommendation for the general use of UDCA in PSC.**

*(EASL Guidelines, J Hepatol 2009)*

# CBP et CSP: des Aspects Nouveaux ?

**OUI**

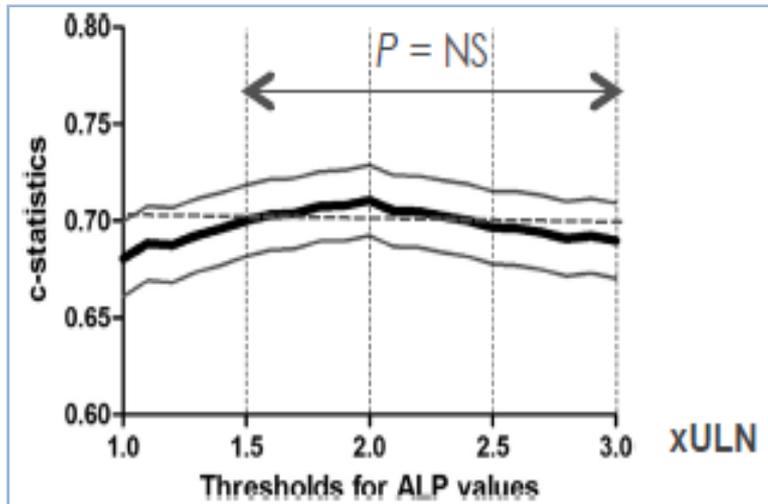
- **Suivi:**
  - **Réponse biochimique**
  - **Elastométrie**
  
- **Nouvelles approches thérapeutiques (progrès majeurs dans la physiologie biliaire au cours de la dernière décennie)**

# CBP (1)

- Réponse biochimique à l'AUDC: facteur pronostique majeur

Definition	Parameters	Time frame
Barcelona	ALP	12 months
Paris	ALP, AST, BILI	12 months
Rotterdam	BILI, ALB	12 months
Toronto	ALP	24 months
Global PBC SG	ALP, BILI	12 months

- Quel seuil pour les PAL?

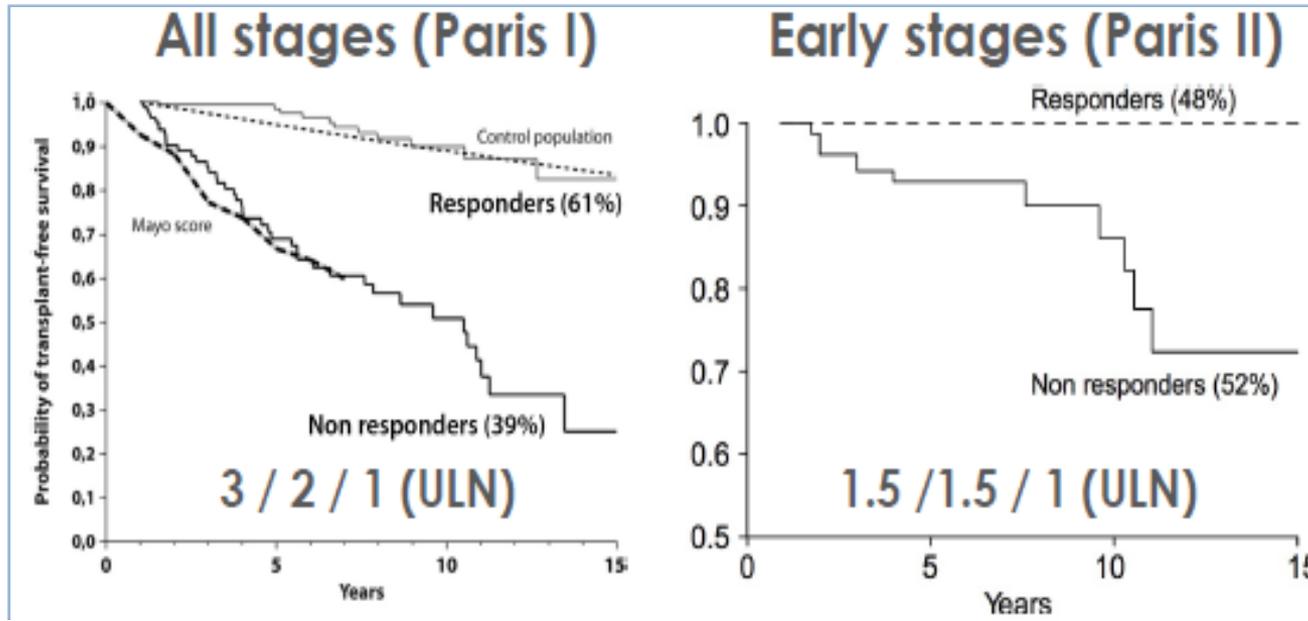


*(Lammers et al,  
Gastroenterology 2014)*

(Courtesy of C.Corpechot)

# CBP (2)

## PAL / ASAT / Bilirubine à 1 an:



*(Corpechot et al, Hepatology 2008, J Hepatol 2011)*

Validation très solide: > 1000 patients:

Criteria	Logrank	P-value
Paris I	106	< 1E-16
Paris II	46	1.4E-11
Toronto	24	8.8E-7
Barcelona	7	6.7E-3

*(Carbone et al, Gastroenterology 2013)*

Big database derived scores:

UK PBC risk score: Albumin, Platelets, **Bilirubin**, **ALP**, **Transaminases**

Global PBC risk score: Age, **Bilirubin**, Albumin, **ALP**, Platelets

# CSP et « Réponse » Biochimique: Leçons des Essais AUCD

**Pilot study: 30 patients,  
UDCA 25-30 mg/kg/d, 1 year**

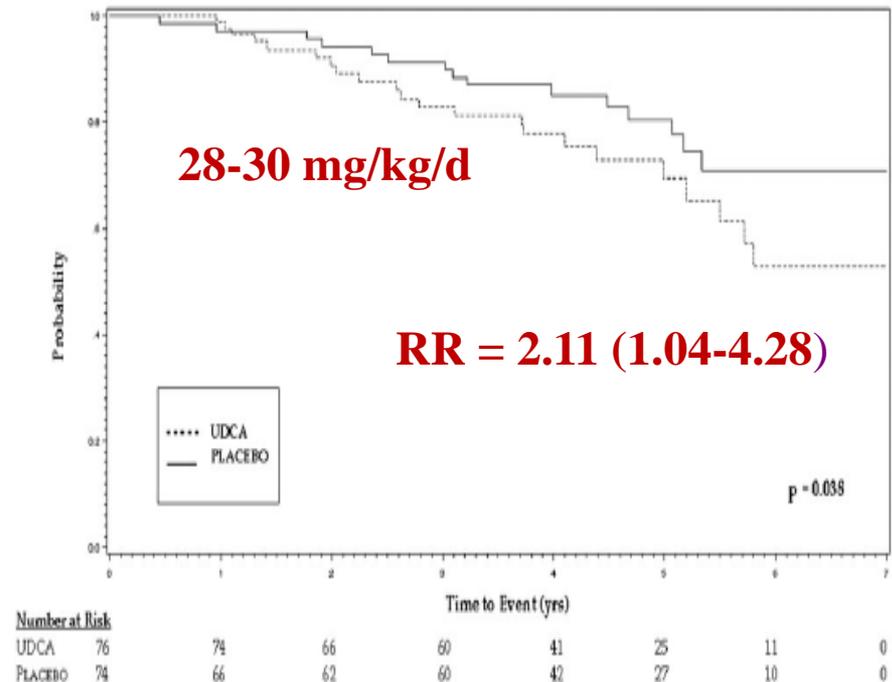
**RESULTS:** A marked improvement in serum alkaline phosphatase activity ( $1265 \pm 172$  vs  $693 \pm 110$  U/L,  $p < 0.001$ ), AST ( $161 \pm 037$  vs  $77 \pm 13$  U/L,  $p = 0.001$ ), albumin ( $4.0 \pm 0.1$  vs  $4.2 \pm 0.1$  g/dl,  $p = 0.03$ ), and total bilirubin ( $1.6 \pm 0.3$  vs  $1.3 \pm 0.2$  mg/dl,  $p = 0.1$ ) occurred at 1 yr of therapy with high-dose UDCA. Changes in the Mayo risk score after 1 yr of treatment were significantly different among the three groups ( $p < 0.001$ ), and these changes would be translated into a significantly different expected survival at 4 yr ( $p = 0.05$ ). This expected survival at 4 yr was significantly different between placebo and the dose of 25–30 mg/kg per day ( $p = 0.04$ ).

*(Harnois et al, Am J Gastroenterol 2001)*

*(Lindor et al, Hepatology 2009)*

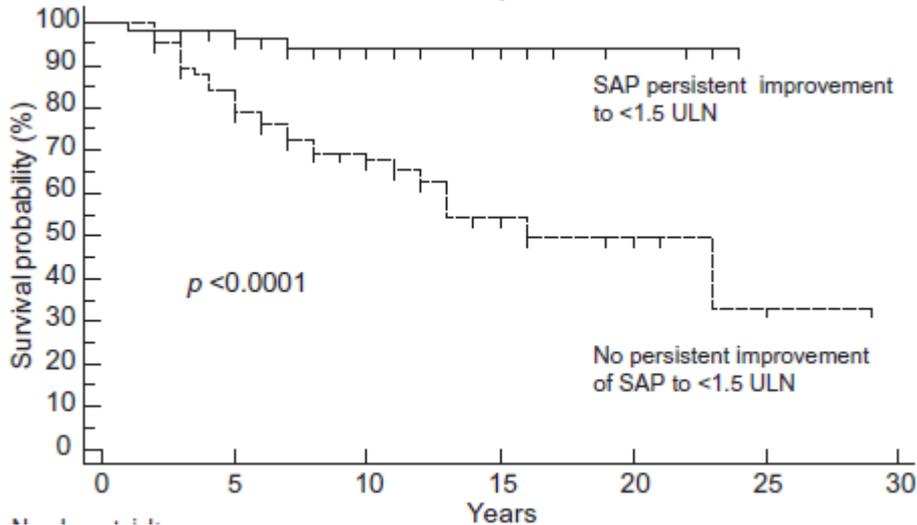
**Large randomized trial**

Model of Death, OLT & Minimal Criteria Endpoints  
Adjusted for Mayo Risk Score, Presence of Varices, and Stage



During therapy, aspartate aminotransferase and alkaline phosphatase levels decreased more in the UDCA group than the placebo group ( $P < 0.01$ ), but improvements in liver tests were not associated with decreased endpoints

# PAL et CSP



*(Al Mamari et al, J Hepatol 2013)*

**Mais pas de validation ferme**

Normalization	Stanich <i>et al.</i> [20 <sup>■</sup> ]	Association with longer endpoint-free survival (CCA, LTx, death)
Reduction <1.5x ULN	Al Mamari <i>et al.</i> [21 <sup>■</sup> ]	Association with longer endpoint-free survival (liver-related death, LTx, liver decompensation). Reduced risk CCA
Normalization/reduction $\geq 40\%$	Lindström <i>et al.</i> [22 <sup>■</sup> ]	Association with longer endpoint-free survival (death, LTx, CCA)
Normalization, reduction 50%, reduction <1.5x ULN in 6mnd	Rupp <i>et al.</i> [23 <sup>■</sup> ]	Association with longer transplant-free survival
Reduction <1.5x ULN in 12 months		<i>(adapted from de Vries et al, Curr Opin Gastroenterol 2015)</i>
Normalization in 12 months after diagnosis	De Vries <i>et al.</i> [24]	Association with longer endpoint-free survival (liver-related death, LTx, CCA)

➔ **Plus outil de stratification que critère de jugement dans les essais cliniques**

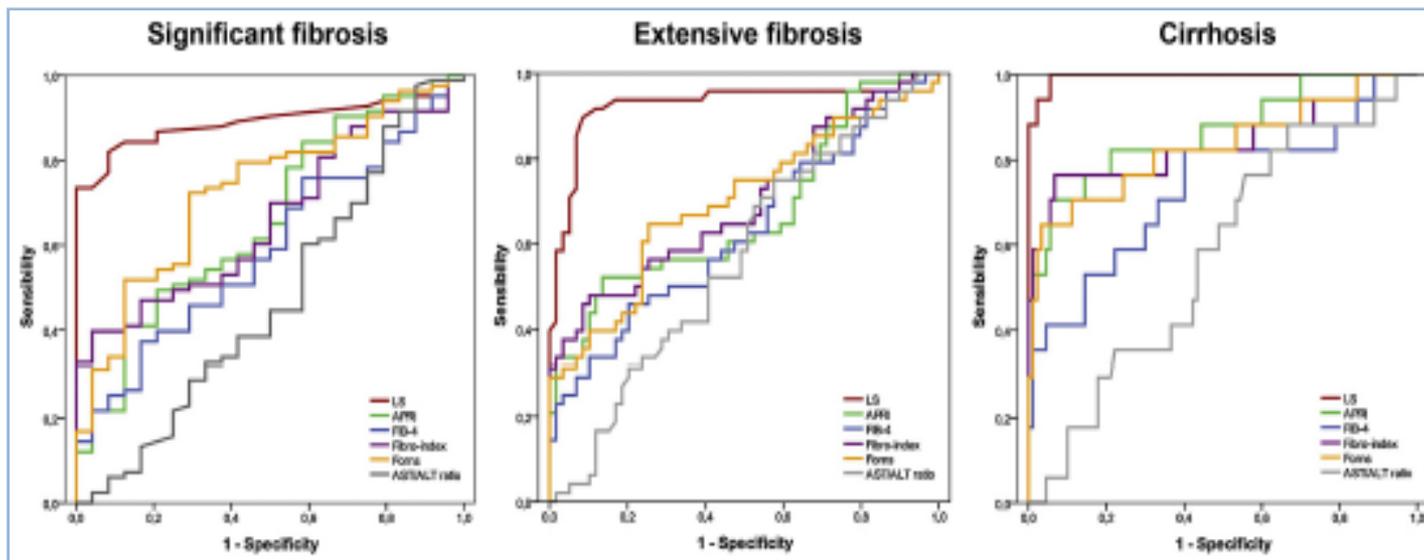
# CBP et Fibroscan (1)

## ■ Dureté du foie et stade de fibrose:

	Patients	Extensive fibrosis*	Cirrhosis*
Gomez et al.	80	0.86	0.96
Floreani et al.	120	0.92	0.99
Corpechot et al.	146	0.95	0.99

\*AUROC for the specified fibrosis stage

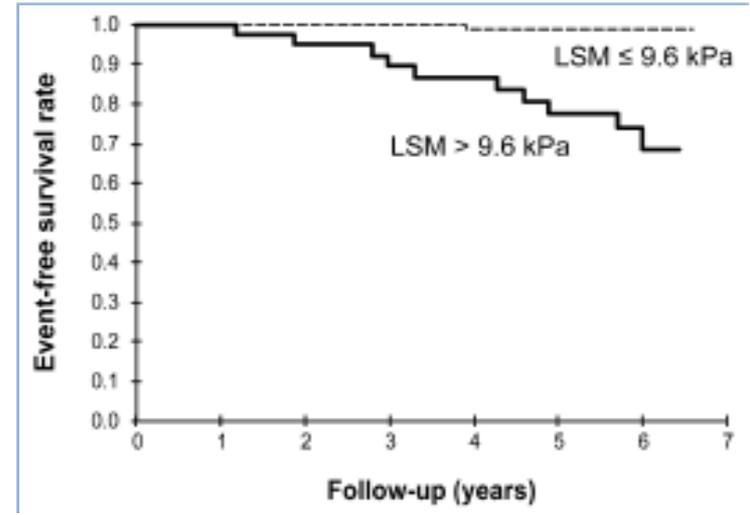
## ■ Le meilleur marqueur de fibrose dans la CBP ?



(Floreani et al, *Dig Liv Dis* 2011; Corpechot et al, *Hepatology* 2012)

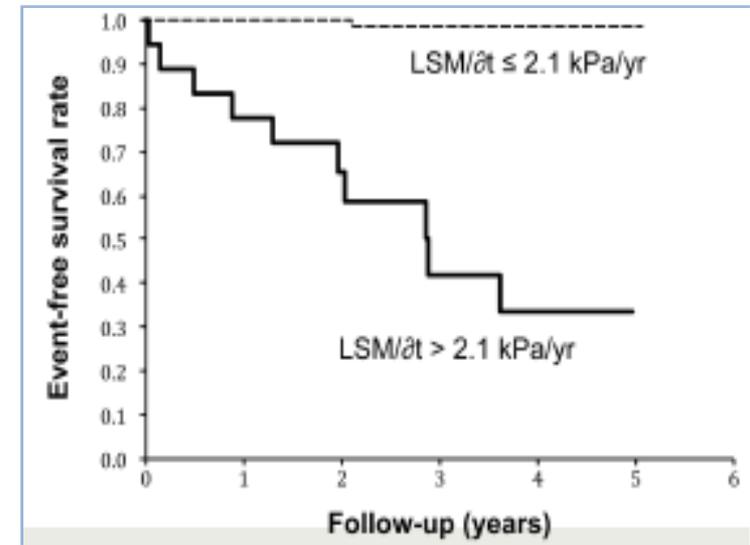
# CBP et Fibroscan (2)

- La dureté initiale du foie prédit l'évolution

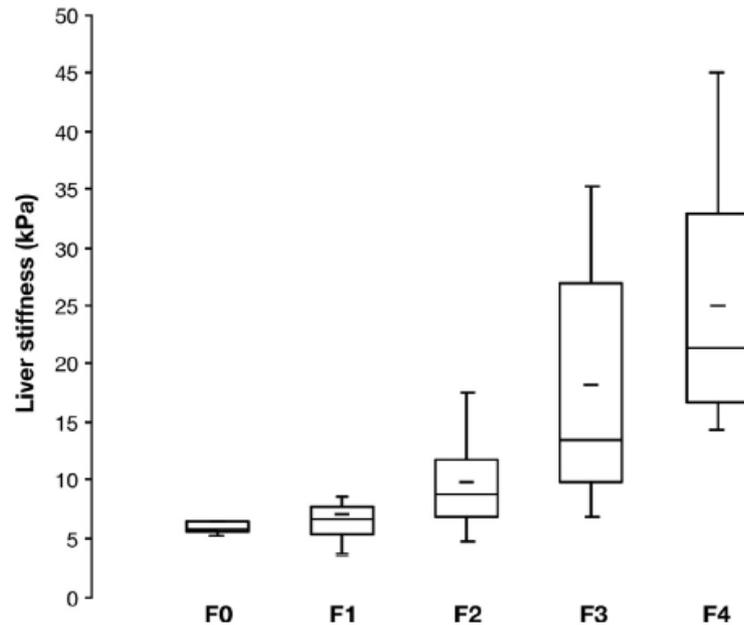


- L'augmentation progressive de la dureté a une valeur pronostique encore plus forte

*(Corpechot et al, Hepatology 2012)*

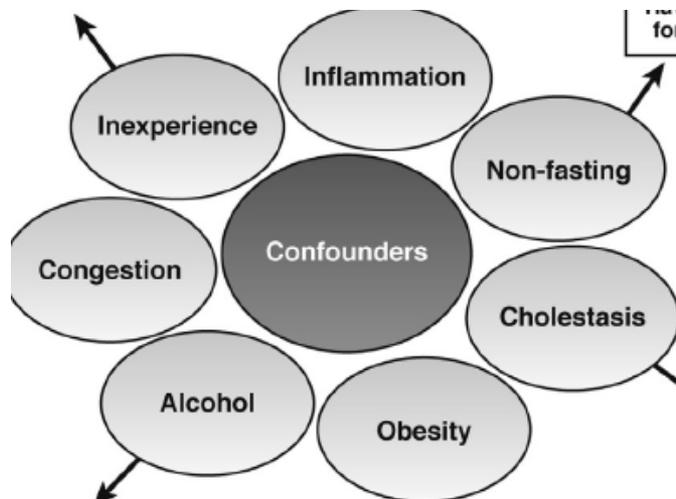


# CSP et Fibroscan (1)



Stage	n	Cutoff (kPa)
All patients (n = 66)		
≥F1	60	7.4
≥F2	32	8.6
≥F3	15	9.6
F4	9	14.4

*(Corpechot et al, Gastroenterology 2014)*



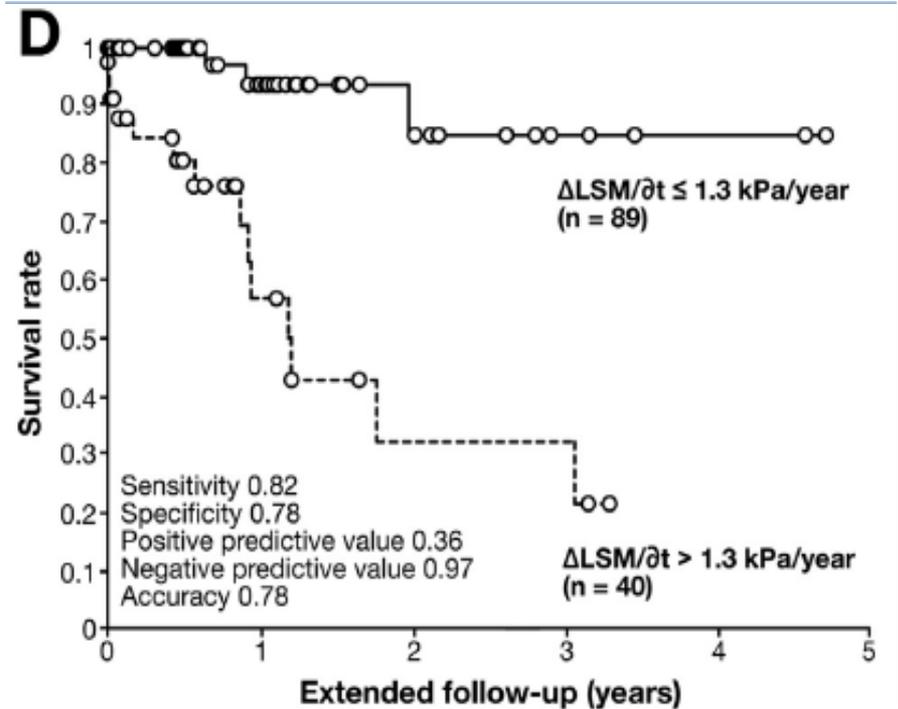
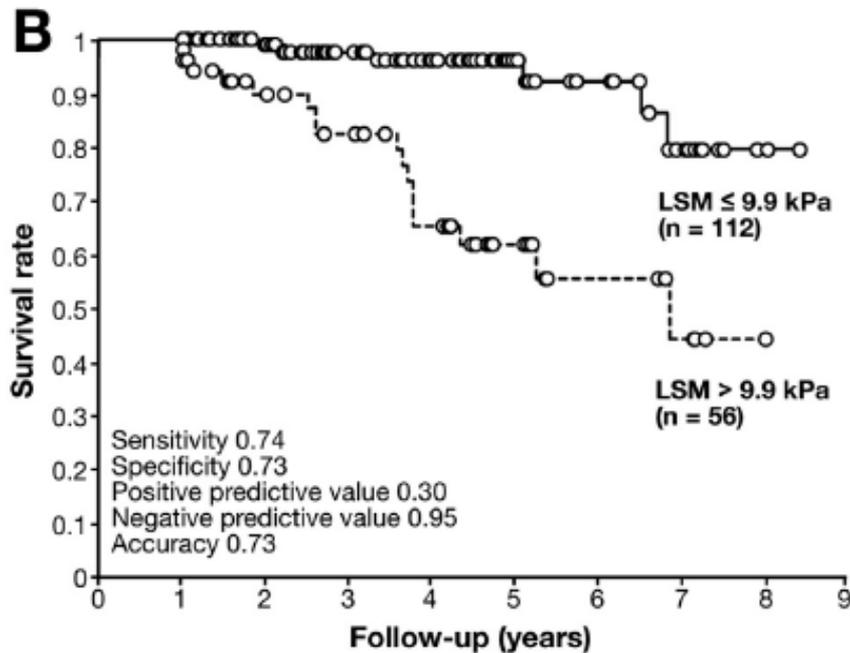
**Echec technique ou résultats non valides: 10%**

**Durété du foie: surtout la fibrose  
mais pas seulement !**

*(Tapper et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2015)*

# CSP et Fibroscan (2)

♠ **Survie sans TH ni complications hépatiques: 168 patients, suivi moy: 4 ans**



**Variables pronostiques indépendantes: Fibroscan et bilirubine**

*(Corpechot et al, Gastroenterology 2014)*

♠ **Etude prospective : FICUS (en cours)**

♠ **Elastométrie RM**

# Nouveaux Outils pour le Suivi

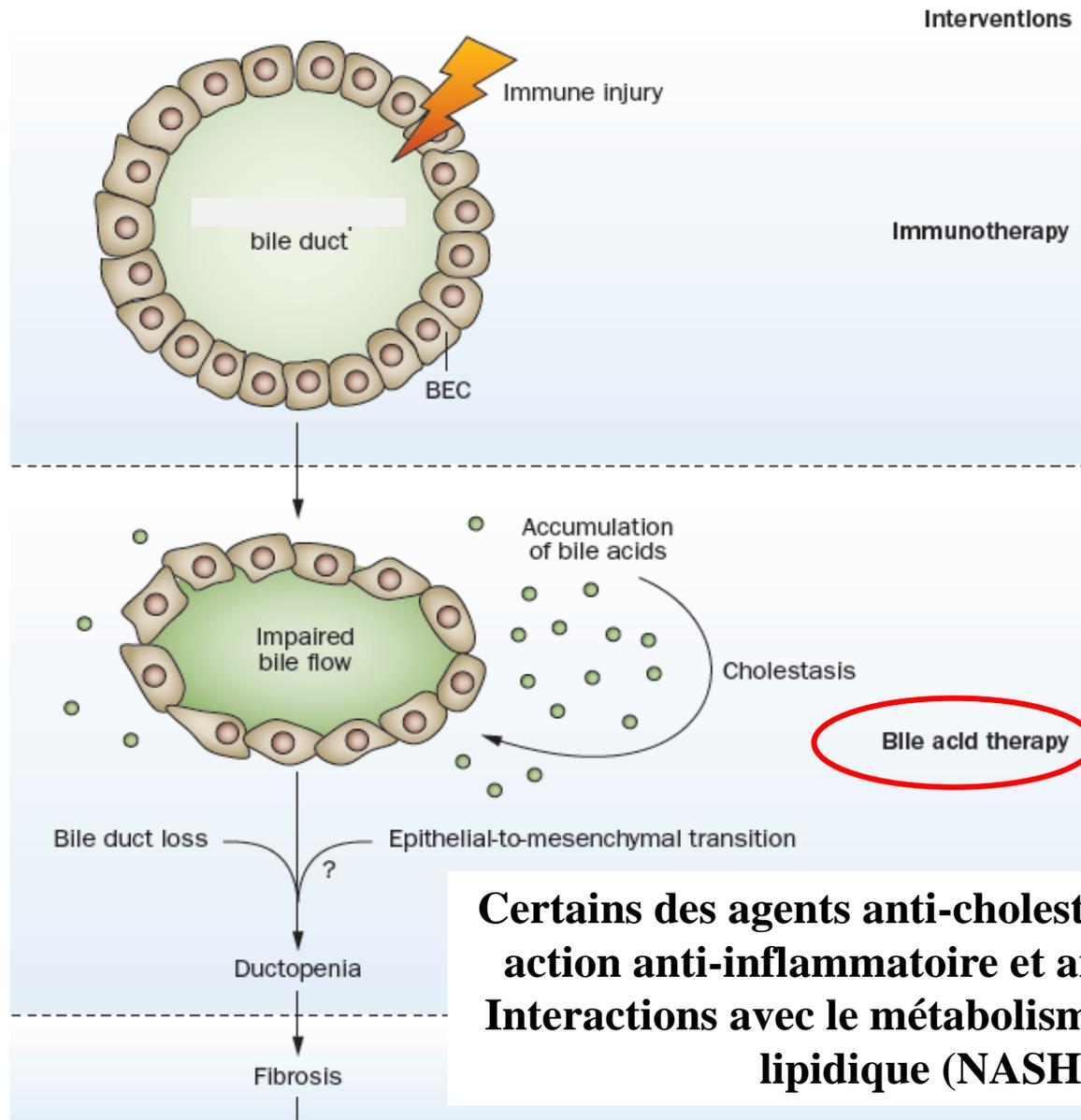
- **CBP:**
  - **Réponse biochimique à l'AUDC:**  
**Bilirubine, PAL +/- Transas annuellement (6 mois)**
  - **Fibroscan (tous les ans ou 2 ans)**
- **CSP: seulement des candidats...**  
**(les plus prometteurs: PAL et Fibroscan)**

*(Ponsioen et al, Hepatology 2016)*

 **Une avancée dans l'identification des patients nécessitant un traitement adjuvant à un stade non-cirrhotique**

# Cibles Potentielles pour le Traitement

*(Dyson et al,  
Nat Rev  
Gastroenterol  
Hepatol 2015)*



**Certains des agents anti-cholestatiques ont une action anti-inflammatoire et anti-fibrosante. Interactions avec le métabolisme glucidique et lipidique (NASH)**

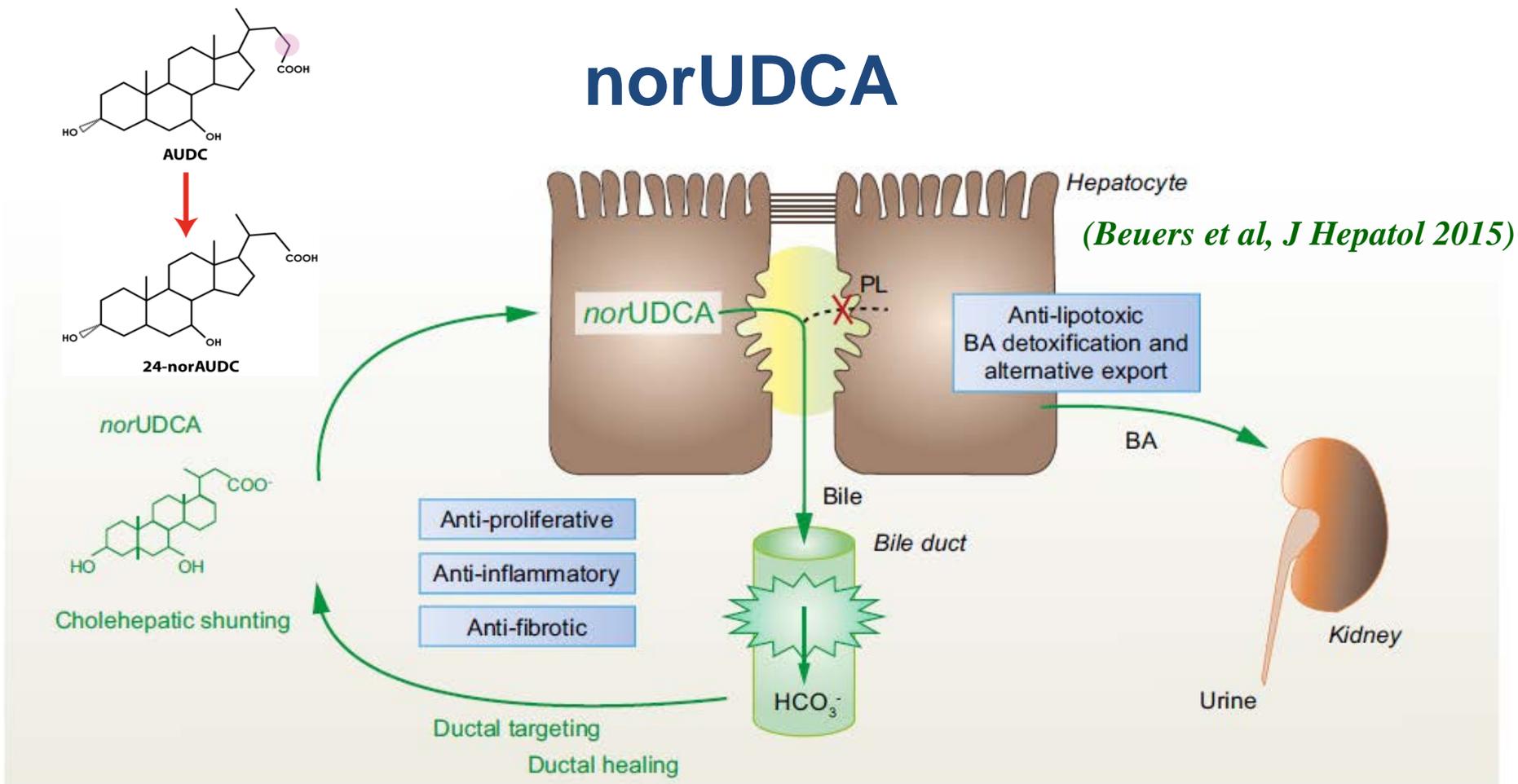
# Acide Urso

Indications	Posologies
<b>Cholangite biliaire primitive</b>	<b>13 à 15 mg/kg/jour</b>
<b>Cholangite sclérosante primitive</b>	<b>15 à 20 mg/kg/jour (20 mg/kg/jour max)</b>
<b>Cholestase intra-hépatique familiale progressive de type III</b>	<b>20 à 30 mg/kg/jour</b>
<b>Cholestase chronique de la mucoviscidose</b>	<b>20 à 30 mg/kg/jour</b>
<b>Cholestase gravidique symptomatique</b>	<b>10 à 20 mg/kg/jour (&lt;1000 mg/j)</b>
<b>Lithiase biliaire du syndrome LPAC (Low Phospholipid Ass Cholelithiasis)</b>	<b>5 à 10 mg/kg/ jour</b>
<b>Lithiase biliaire cholestérolique</b>	<b>5 à 10 mg/kg/ jour</b>

# Nouveaux Agents Anti-Cholestatiques

- *nor*UDCA
- Acide Obeticholique (agoniste FXR)
- Fibrates (agoniste PPAR $\alpha$ )
- Budesonide
- Autres...

# norUDCA

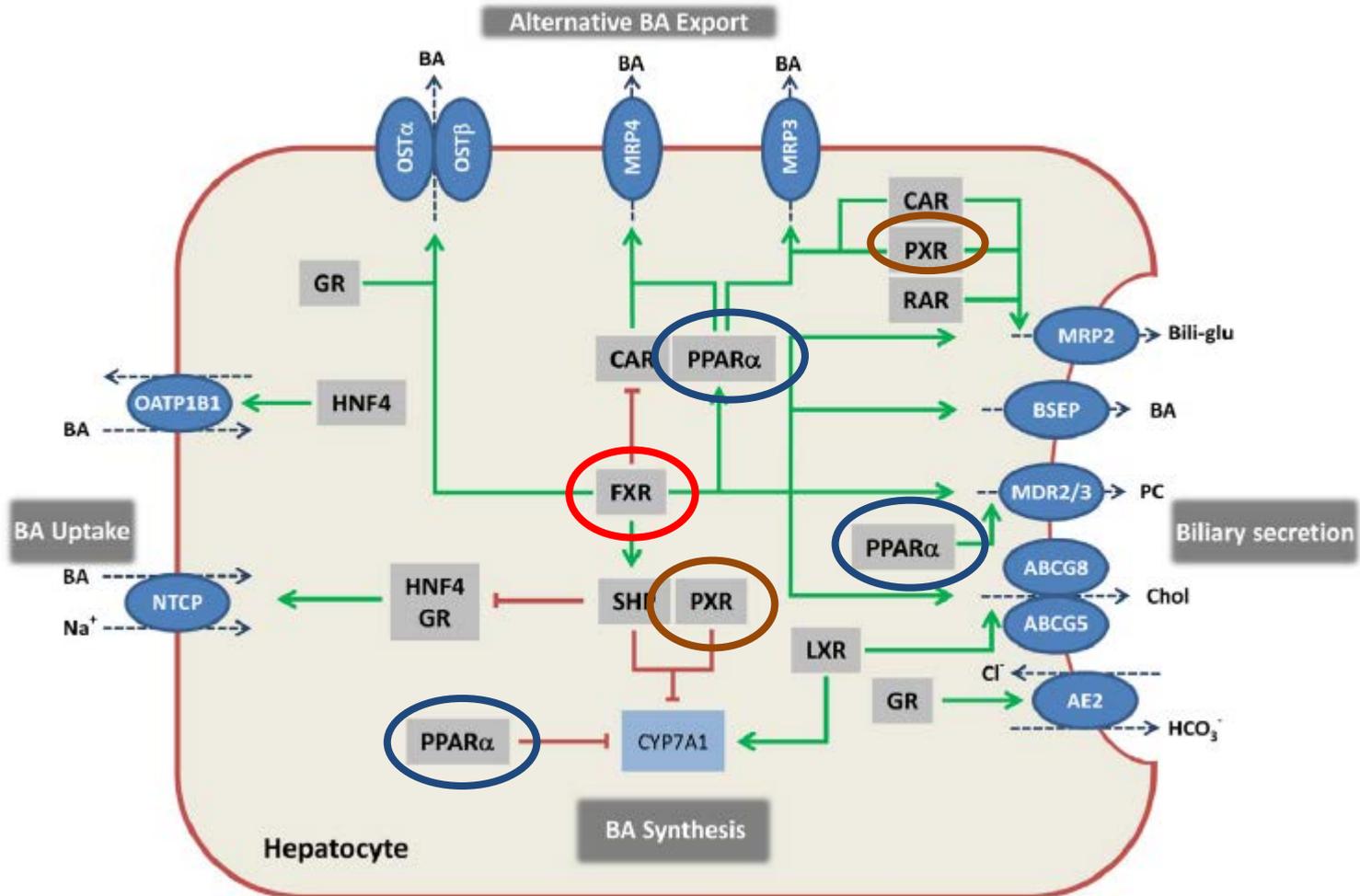


**24-norUrsodeoxycholic Acid Is Superior to Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Sclerosing Cholangitis in *Mdr2* (*Abcb4*) Knockout Mice**

*(Fickert et al, Gastroenterology 2006)*

**Effets bénéfiques (PAL): étude phase II dans la CSP**

# Régulation Transcriptionnelle de la Sécrétion Biliaire

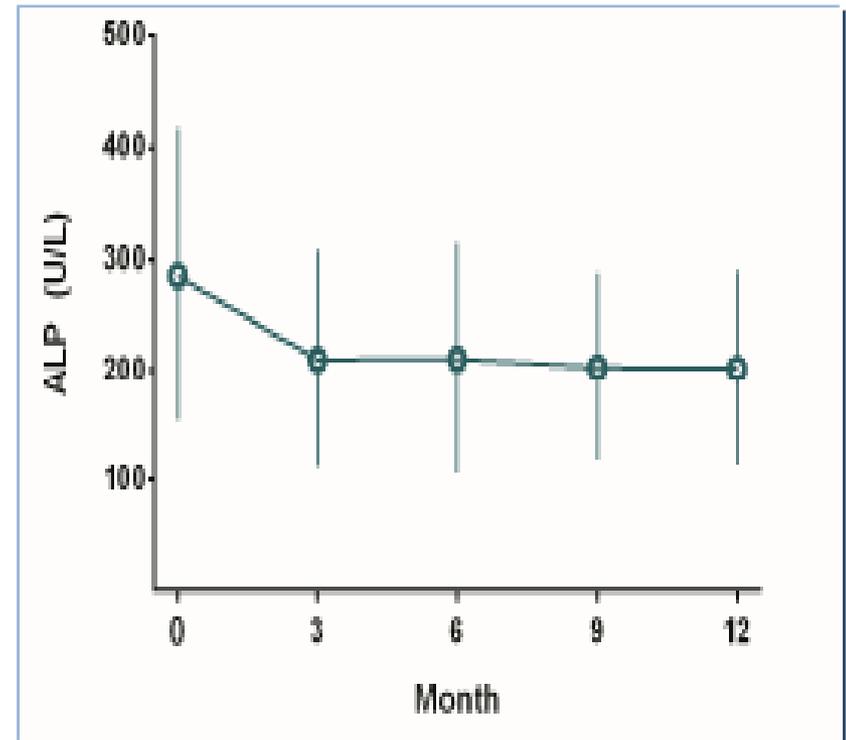
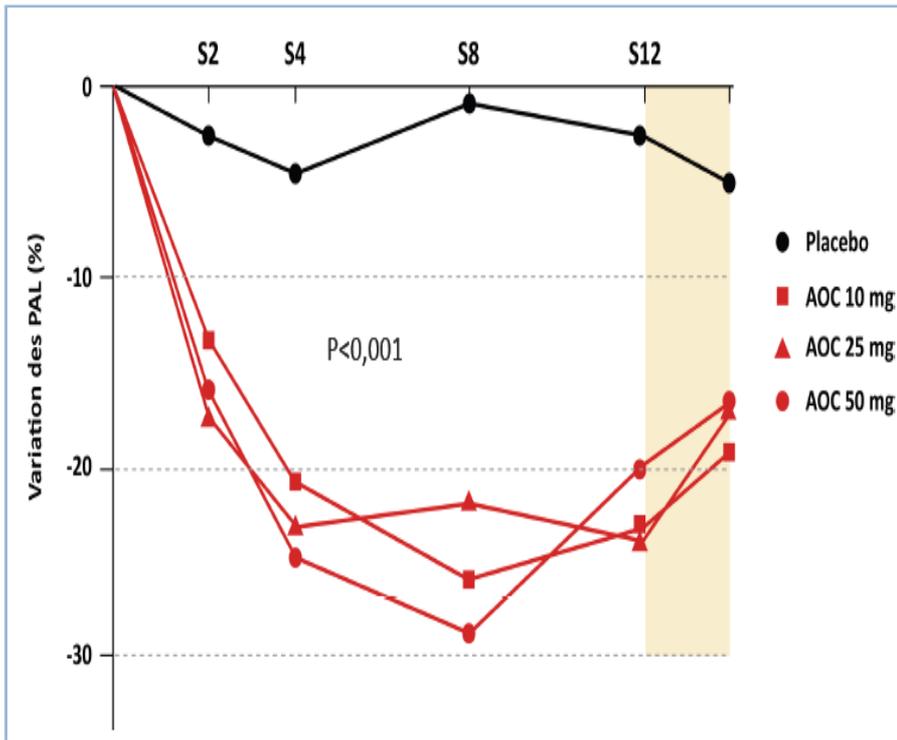


*(Halilbasic et al, J Hepatol 2013)*

# Acide Obeticholique (OCA) et CBP (1)

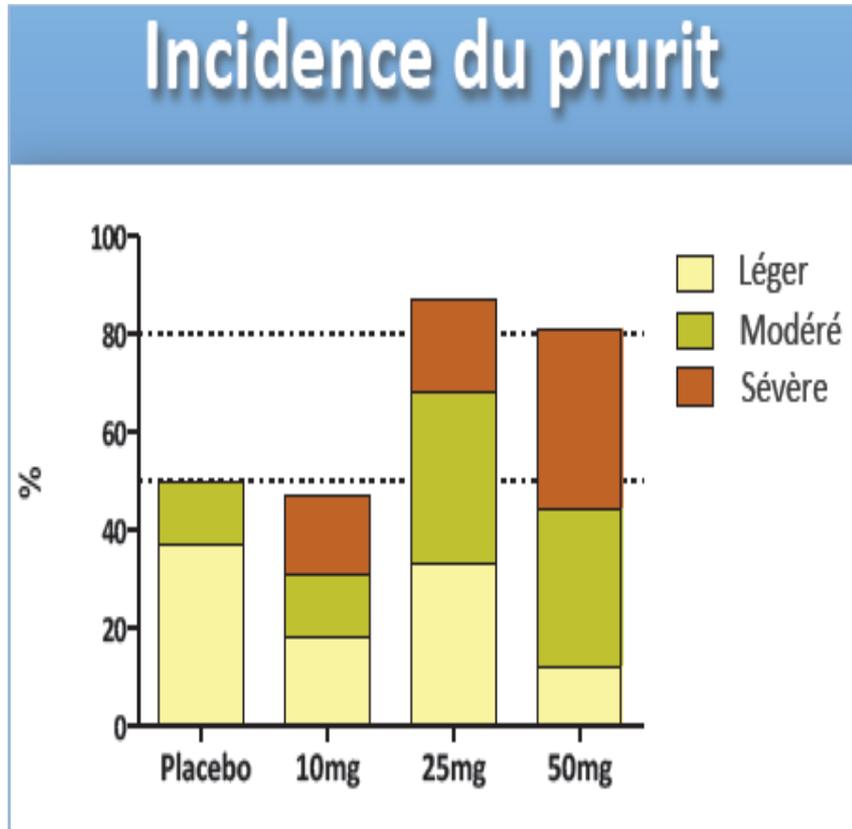
Etude phase 2: 165 CBP avec PAL > 1,5N sous AUDC

Randomisée, double aveugle: Placebo, OCA 10, 25, 50 mg/j 3 mois

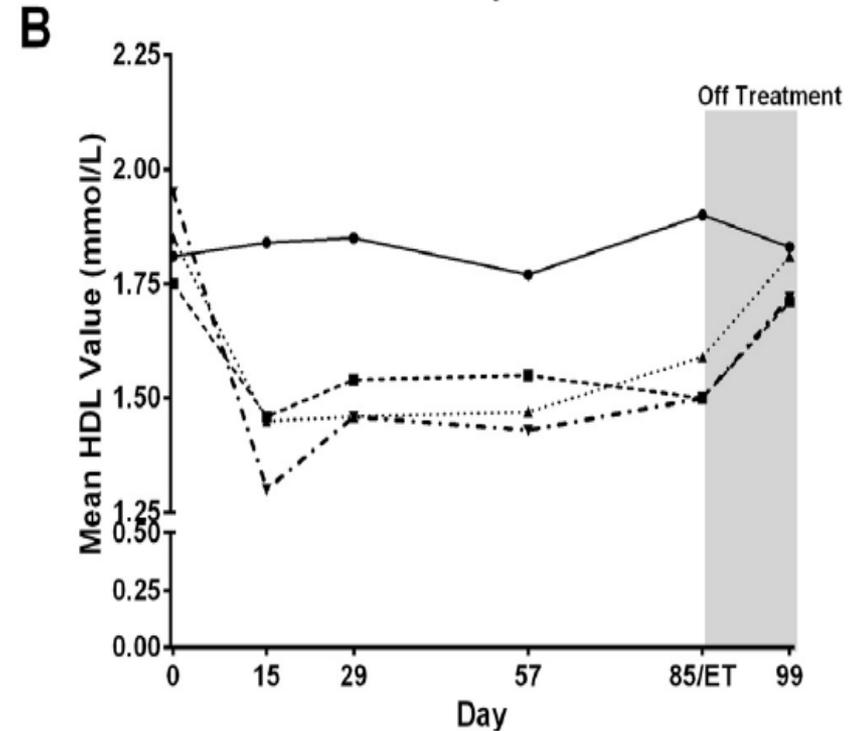


(Hirschfield et al, Gastroenterology 2015)

# Acide Obeticholique (OCA) et CBP (2)



[moindre incidence avec titration (5-10 mg/j)  
Etude Poise]  
Mécanismes ?



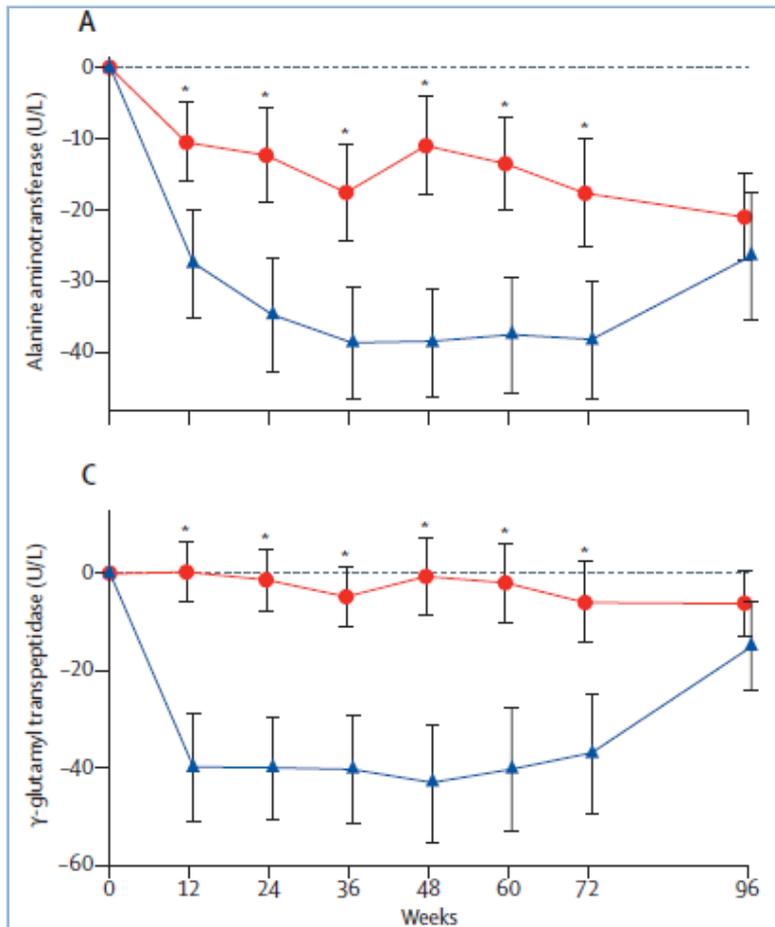
Risque cardiovasculaire ?

*(Hirschfield et al, Gastroenterology 2015)*

# Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial

141 OCA (25mg/j) vs 142 placebo,  
72 semaines

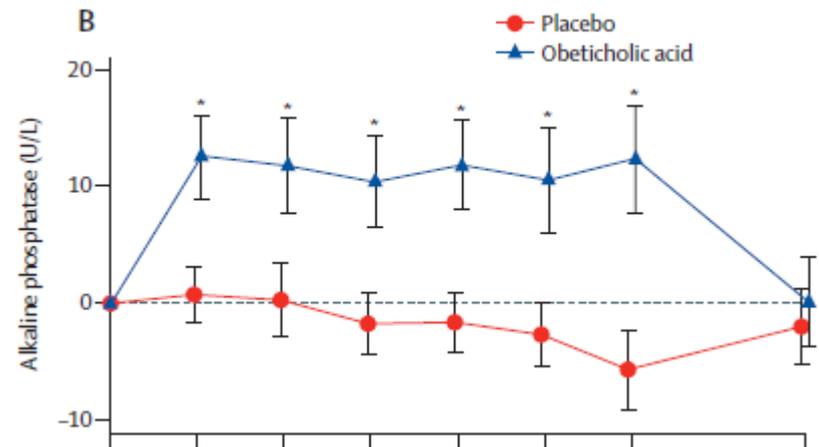
*(Neuschwander et al, Lancet 2015)*



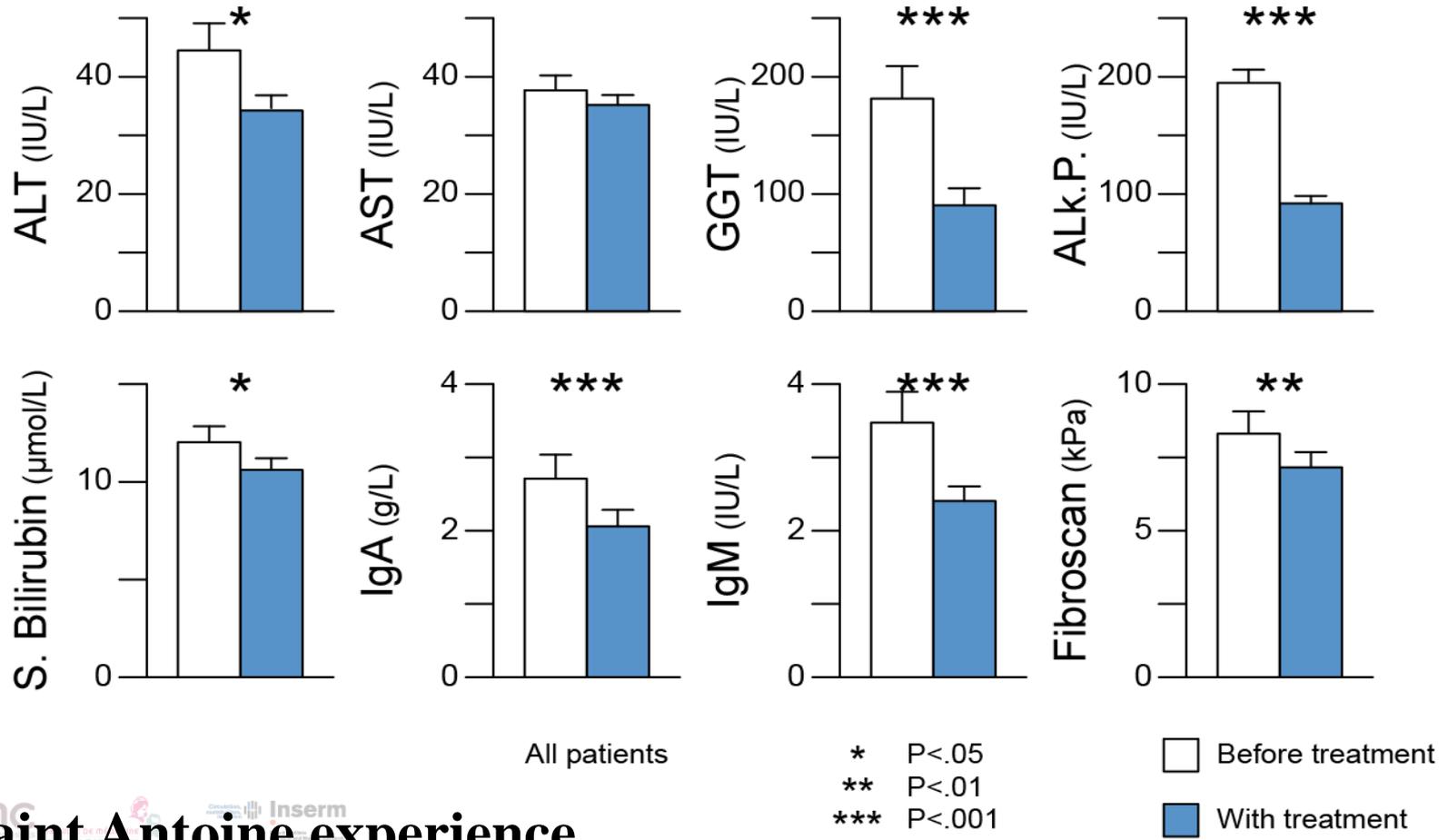
◆ Amélioration histologique

◆ Mais:

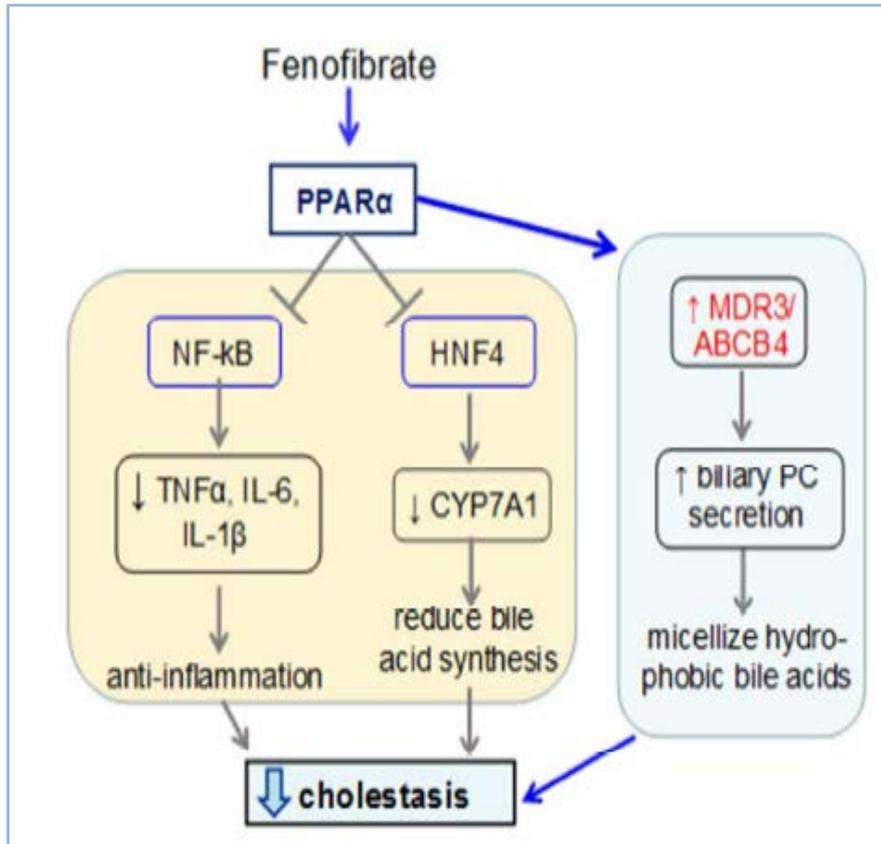
- Prurit (23 vs 6%)
- ↑ LDL et Résistance à Insuline!
- ↑ PAL !



# Fenofibrate chez les Patients Ne Répondant pas à l'AUDC Seul



# Fibrates et Maladies Cholestatiques



*(Ghonem et al, Hepatology, 2015)*

EDITORIALS

**No more pilots, a phase III trial of fibrates in primary biliary cirrhosis is long overdue!**

John S Halliday and Roger W Chapman

Department of Hepatology, John Radcliffe Hospital, Headington, Oxford, UK

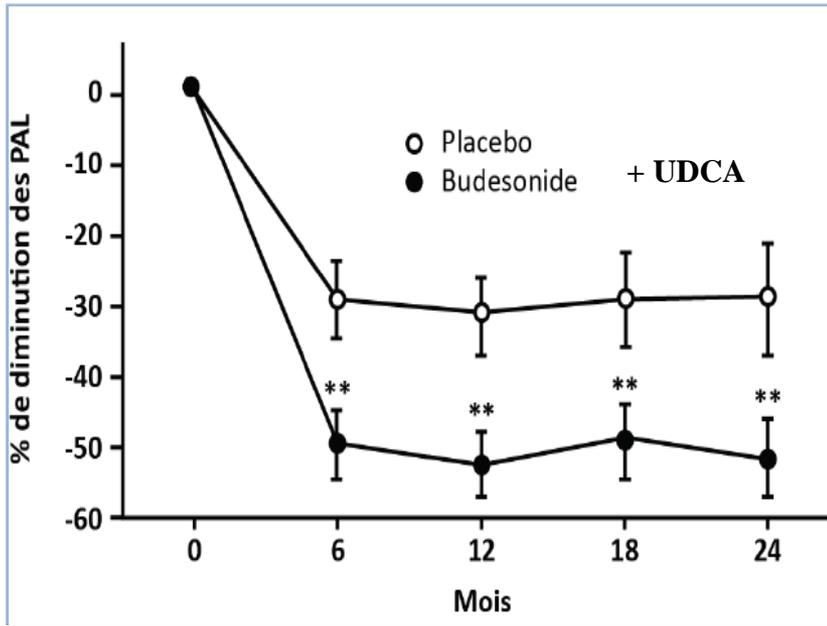
See article in *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 26: 1395–1401.

**Essai phase III randomisé (BEZURSO)**

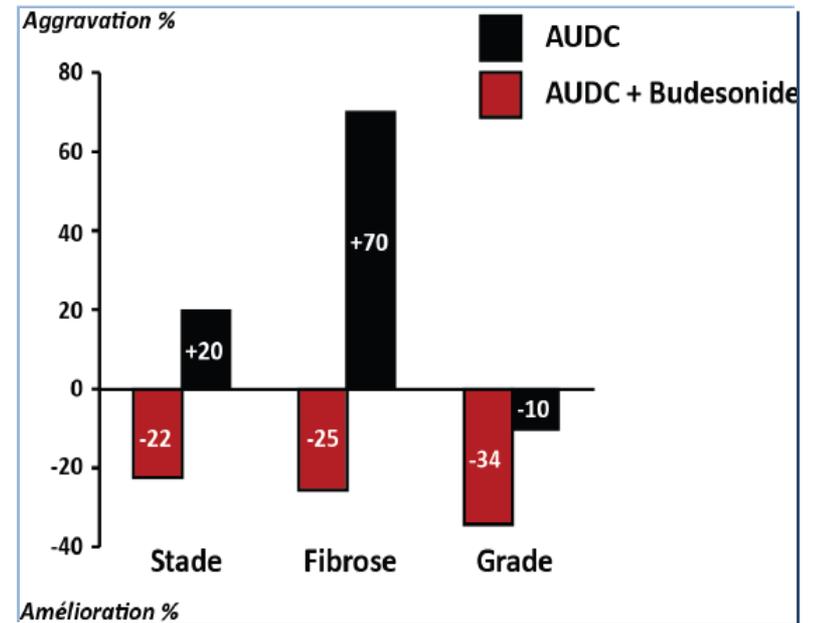
**100 patients inclus**

# Budesonide

- Agoniste combiné glucocorticoid receptor/PXR avec une forte extraction hépatique (contre-indiqué en cas de cirrhose)



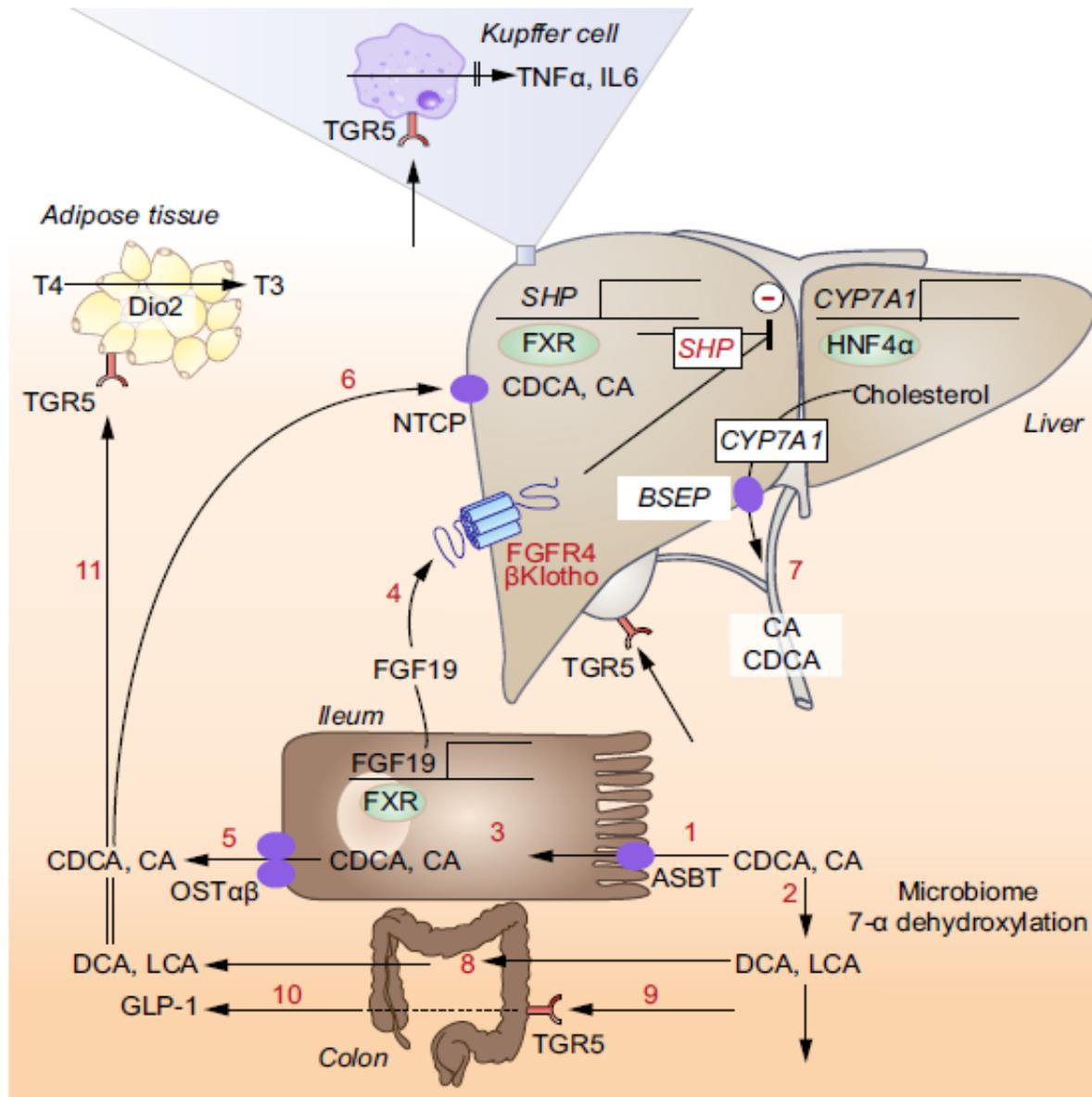
(Leuschner et al, Gastroenterology 1999)



(Rautianen et al, Hepatology 2005)

- Résultats en attente d'une grande étude de phase III randomisée dans la CBP (UDCA + Budesonide vs UDCA + Placebo)

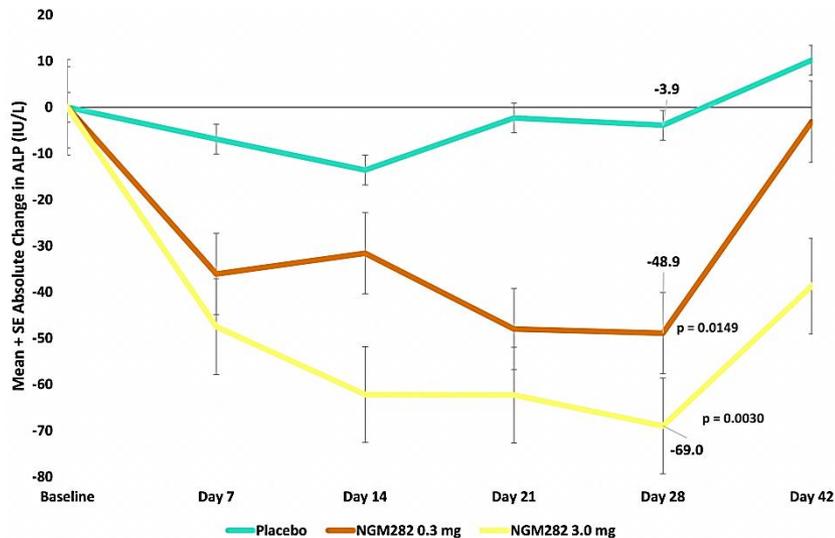
# Players Outside the Liver



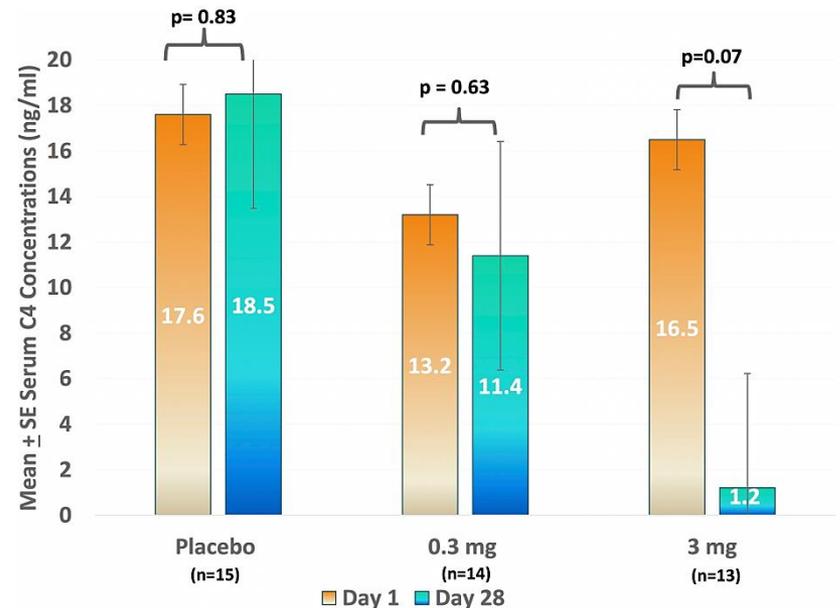
*(Beuers et al, J Hepatol 2015)*

# FGF19 ANALOG (NGM282)

## PHOSPHATASES ALCALINES (HOMME - PBC)



## SYNTHÈSES DES ACIDES BILIAIRES (HOMME - PBC)



# Conclusions

- **L'AUDC reste le traitement pharmacologique de référence de la cholestase**
- **Des traitements non spécifiques déjà disponibles pourraient en améliorer l'efficacité:**
  - **Agonistes PPAR (fibrates)**
  - **Agonistes GR/PXR (budésonide)**
- **De nouvelles classes pharmacologiques spécifiques devraient prochainement voir le jour:**
  - **Agonistes FXR (acide obéticholique)**
  - **Agonistes FGFR4 (analogue FGF19)**
  - **Dérivés de l'AUDC (acide *nor*URSO)**
  - **Inhibiteurs ASBT**