

Atteindre les meilleures pratiques de prise en charge de la cholangite biliaire primitive aujourd'hui et à l'avenir



Clause de non-responsabilité

- *Les produits médicaux non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits médicaux approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations pouvant correspondre au statut d'approbation en vigueur dans une ou plusieurs juridictions*
- *USF Health et touchIME ont demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée*
- *USF Health et touchIME ne cautionnent explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ou utilisation non approuvée en mentionnant ces produits ou utilisations dans les activités USF Health et touchIME*
- *USF Health et touchIME déclinent toute responsabilité pour toute erreur ou omission*

Une conversation entre :



Dr Palak Trivedi

Consultant en hépatologie
Centre de recherche biomédicale
de Birmingham NIHR
Université de Birmingham, Royaume-Uni



Prof. Gideon Hirschfield

Professeur de médecine
Service de gastro-entérologie
Université de Toronto, Canada

Pratique actuelle et recommandations pour le traitement de la cholangite biliaire primitive

Dr Palak Trivedi

Centre de recherche biomédicale
de Birmingham NIHR
Université de Birmingham,
Royaume-Uni



PBC : aperçu de la maladie, traitement et besoins non satisfaits



PBC^{1,2}

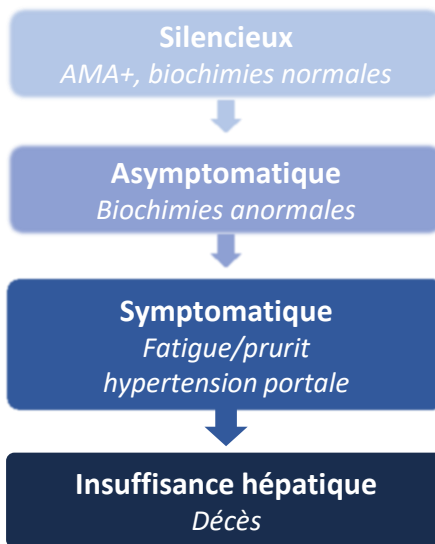
- Maladie hépatique cholestatique
- Caractérisée par la circulation des AMA et la destruction des cholangiocytes intrahépatiques
- Présentation très hétérogène, symptomatologie, parcours clinique et réponse au traitement



Étiologie/Épidémiologie¹⁻⁴

- Prédilection génétique avec déclencheurs microbiens/environnementaux
- Affecte principalement les femmes d'âge moyen (femmes:hommes jusqu'à 10:1)
- Les taux annuels mondiaux d'incidence et de prévalence vont de 0,84 à 2,75 et de 1,9 à 40,2/100 000 individus, respectivement

Histoire naturelle de la PBC^{2,5}



Traitement/Besoin non satisfait

Première ligne sous licence : UDCA²

- Réduit les paramètres biochimiques sériques
- Ralentit la progression de la maladie
- Prolonge la survie sans transplantation

25 à 40 % des patients ne présentent pas une réponse biochimique adéquate

Deuxième ligne sous licence : OCA^{6,7}

- Agoniste du récepteur farnésioïde X
- + UDCA dans les réponses inadéquates aux UDCA de première ligne
- Monothérapie chez les patients intolérants à l'UDCA

L'OCA est contre-indiquée chez les patients atteints de cirrhose décompensée

AMA, anticorps antimitochondries ; OCA, acide obéticholique ; PBC, cholangite biliaire primitive ; UDCA, acide ursodéoxycholique.

1. Onofrio FQ, et al. *Gastroenterol Hepatol.* 2019;15:145–54 ; 2. Alvaro D, et al. *Liver Int.* 2020;40:2590–601 ; 3. Lleo A, et al. *Sci Rep.* 2016;6:25906 ;

4. Trivedi P, Hirschfield G. *Gut.* 2021;70:1989–2003 ; 5. Al-Harthy N, Kumagi T. *Hepat Med.* 2012;4:61–71 ; 6. EMA. Obeticholic acid SmPC. Disponible à l'adresse :

www.ema.europa.eu (consulté le 24 novembre 2022) ; 7. FDA. Obeticholic acid PI. Disponible à l'adresse : tinyurl.com/yeyndzw3 (consulté le 24 novembre 2022).

Diagnostic et prise en charge de la PBC : directives¹⁻⁴



Cheminement diagnostique

- L'AASLD et l'APASL recommandent de diagnostiquer la PBC en fonction des patients répondant à ≥ 2 critères
 - Preuves biochimiques de cholestase ; ANA spécifiques à l'AMA ou à la PBC ; données histologiques*
- L'EASL et l'UK-PBC/la BSG recommandent un diagnostic basé sur des preuves de cholestase, d'ALP élevée et d'AMA (titre $>1:40$)*

Biopsie hépatique ?



Stratification du risque

- La stratification du risque est utilisée pour s'assurer que tous les patients bénéficient d'une approche personnalisée de leurs soins
- L'EASL et l'UK-PBC/la BSG recommandent de stratifier les patients en fonction du risque au moment du diagnostic (élastographie, scores de risque, âge et sexe)
- Les quatre directives conviennent toutes d'une stratification du risque lors de l'évaluation de la réponse à l'UDCA

Comment stratifier ?



Réponse au traitement

- Les réponses biochimiques sériques de substitution sont utilisées pour la prise de décision en matière de traitement⁵
- Toutes les directives recommandent d'évaluer la réponse à l'UDCA après 12 mois
- Il existe plusieurs critères de réponse à l'UDCA et deux systèmes de notation des risques, qui incluent des critères supplémentaires
- Aucune des directives ne spécifie quel système de notation doit être utilisé

Réponse de l'UDCA : critères, calendrier ?

*Les directives stipulent que la biopsie hépatique n'est nécessaire que dans des circonstances spécifiques.

AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases (Association américaine pour l'étude des maladies du foie) ; ALP, phosphatase alcaline ; AMA, anticorps antimitochondries ; ANA, anticorps antinucléaires ; APASL, Asian Pacific Association for the Study of the Liver (Association Asie-Pacifique pour l'étude du foie) ; BSG, British Society of Gastroenterology (Société britannique de gastroentérologie) ; EASL, European Association for the Study of the Liver (Association européenne pour l'étude du foie) ; PBC, cholangite biliaire primitive ; UDCA, acide ursodéoxycholique.

1. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2017;67:145-72 ; 2. Lindor KD, et al. *Hepatology.* 2019;69:394-419 ; 3. You H, et al. *Hepatal Int.* 2022;16:1-23 ; 4. Hirschfield GM, et al. *Gut.* 2018;67:1568-94 ; 5. Jones DE, et al. *eBioMedicine.* 2022;80:104068.

Comprendre l'évolution du paysage thérapeutique de la cholangite biliaire primitive

Dr Palak Trivedi

Centre de recherche biomédicale
de Birmingham NIHR
Université de Birmingham,
Royaume-Uni



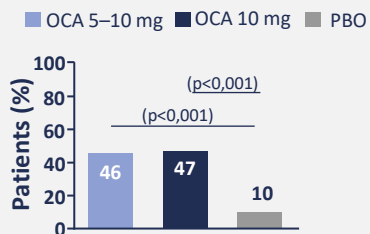
PBC : données probantes pour l'OCA en deuxième ligne



OCA (agoniste FXR)¹

POISE (NCT01473524) ; phase III ; N=216
PBO vs OCA 5–10 mg vs OCA 10 mg (1:1:1) ;
12 mois

- **Patients**
Réponse inadéquate à l'UDCA ou intolérants
- **Critère d'évaluation principal**
ALP <1,67xULN + tbil ≤ULN +
réduction ALP ≥ 15 %



Données réelles : OCA après 12 mois de traitement

Pays	OCA (N)	Fibrates (N)	Principales conclusions
Canada ²	64	–	Réponse bioch. (POISE) : 18 % ; moyenne ALP : ↓20 % ; moyenne gGT : ↓59 % ; moyenne ALT : ↓26 % ; tbil : stable
Espagne/Portugal ³	120	–	Réponse bioch. (POISE) : 30 % ; moyenne ALP : ↓26 % ; moyenne ALT : ↓37 % ; moyenne tbil : ↓14 %
Italie ⁴	191	–	Réponse bioch. (POISE) : 43 % ; moyenne ALP : ↓32 % ; moyenne ALT : ↓31 % ; moyenne tbil : ↓11 %
Royaume-Uni ⁵	259	80	Réponse bioch. : 71 % (OCA) ; 80 % (fibrates) ; ALP : OCA, ↓30 % ; fibrates, ↓57 % ALT normalisé : OCA, 56 % ; fibrates, 33 % ; tbil : stable
Espagne ⁶	86	250	↓ALP, gGT et ALT ; ALP normalisé : OCA, 4 % ; fibrates, 45 % ALT normalisé : OCA, 79 % ; fibrates, 62 %

Le prurit est un EI fréquemment signalé, qui peut entraîner une interruption du traitement^{2–4,6}

ALP, phosphatase alcaline ; ALT, alanine aminotransférase ; Bioch, biochimique ; EI, effet indésirable ; FXR, récepteur farnésioïde X ; gGT, gamma-glutamyltransférase ; OCA, acide obéticholique ; PBC, cholangite biliaire primitive ; PBO, placebo ; tbil, bilirubine totale ; UDCA, acide ursodésoxycholique ; ULN, limite supérieure à la normale.

1. Nevens F, et al. *N Engl J Med* 2016;375:631–43 ; 2. Roberts SB, et al. *Hepatol Commun*. 2020;4:1332–45 ; 3. Gomez E, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53:519–30 ;

4. D'Amato D, et al. *JHEP Rep*. 2021;3:100248 ; 5. Abbas N, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022. doi: 10.1016/j.cgh.2022.07.038 ; 6. Reig A, et al. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:2250–7.

Efficacité et innocuité des agonistes PPAR pour traiter la PBC en traitement de deuxième ligne



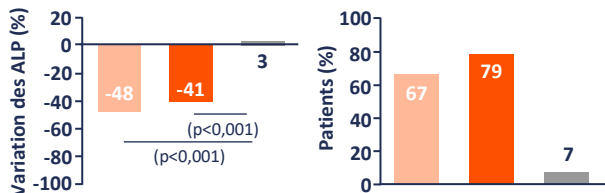
Elafibranor (PPAR α/δ)¹

NCT03124108 ; phase II ; N=45
PBO vs Ela 120 mg vs Ela 80 mg (1:1:1) ; 12 semaines

Critère d'évaluation principal

Critère d'évaluation composite*

■ Ela 80 mg ■ Ela 120 mg ■ PBO



EIAS

7 % (PBO) ; 13 % (Ela 80 mg) ; 33 % (Ela 120 mg)

Prurit sévère

2 pts (PBO) ; 0 pt (Ela 80 ou 120 mg)



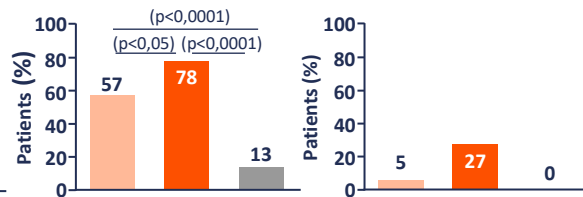
Seladelpar (PPAR δ)²

ENHANCE ; phase III ; N=240
PBO vs Sel 5 mg vs Sel 10 mg (1:1:1) ; 52 semaines

Critère d'évaluation principal : Composite[†] à 3 mo

Critère d'évaluation secondaire : ALP normalisée à 3 mo

■ Sel 5 mg ■ Sel 10 mg ■ PBO



EI

Légers à modérés

Prurit

13 % (PBO) ; 3 % (Sel 5 mg) ; 11 % (Sel 10 mg)



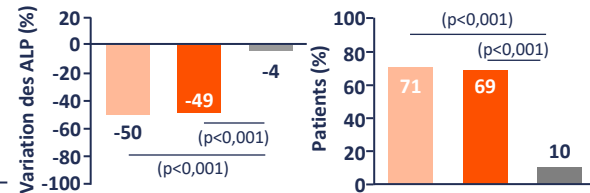
Saroglitazar (PPAR α/γ)³

EPICS ; phase II[‡] ; N=37
PBO vs Sar 2 mg vs Sar 4 mg (~1:1:1) ; 16 semaines

Critère d'évaluation principal

Critère d'évaluation composite[†] (post-hoc)

■ Sar 2 mg ■ Sar 4 mg ■ PBO



EIAS

30 % (PBO) ; 29 % (Sar 2 mg) ; 54 % (Sar 4 mg)

Prurit

Aucune aggravation du prurit n'a été observée

*Critère d'évaluation composite : ALP <1,67xULN + tbil <ULN + réduction ALP >15 % ; [†]Critère d'évaluation composite : ALP <1,67xULN + tbil ≤ULN + réduction ALP ≥ 15 % ; [‡]95 % des patients ont pris l'UDCA au point de départ et tout au long de l'essai. ALP, phosphatase alcaline ; EI, événement indésirable ; EIAS, événement indésirable associé aux soins ; Ela, elafibranor ; mo, mois ; PBC, cholangite biliaire primitive ; PBO, placebo ; PPAR, récepteur activé par les proliférateurs de peroxyssomes ; pt, patient ; Sar, saroglitazar ; Sel, seladelpar ; tbil, bilirubine totale ; UDCA, acide ursodéoxycholique ; ULN, limite supérieure à la normale.

1. Schattenberg JM, et al. *J Hepatol.* 2021;74:1344–54 ; 2. Hirschfield GM, et al. *Hepatology.* 2020;72(Suppl. 1):LO11 ; 3. Vuppalanchi R, et al. *J Hepatol.* 2022;76:75–85.

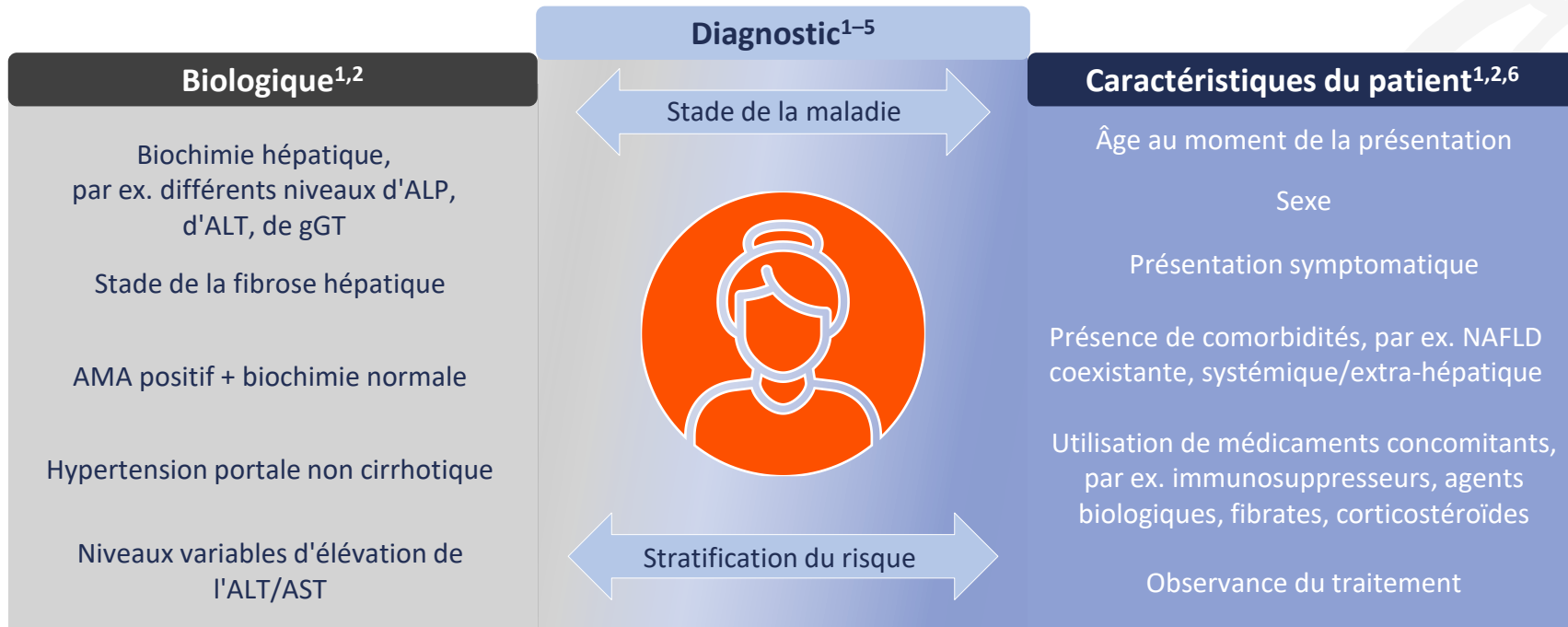
Individualiser le traitement de la PBC pour optimiser les résultats et la qualité de vie du patient

Dr Palak Trivedi

Centre de recherche biomédicale
de Birmingham NIHR
Université de Birmingham,
Royaume-Uni



Dimensions de la variation individuelle contribuant à l'hétérogénéité de la présentation de la maladie



ALP, phosphatase alcaline ; ALT, alanine aminotransférase ; AMA, anticorps antimitochondries ; AST, aspartate aminotransférase ; gGT, gamma-glutamyltransférase ; NAFLD, stéatose hépatique non alcoolique.

1. Alvaro D, et al. *Liver Int.* 2020;40:2590–601 ; 2. Hirschfield GM, et al. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15:929–39 ;
3. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2017;67:145–72 ; 4. Lindor KD, et al. *Hepatology.* 2019;69:394–419 ;
5. You H, et al. *Hepatol Int.* 2022;16:1–23 ; 6. Levy C, et al. *Hepatol Commun.* 2018;2:484–491.