

Efficacité du bézafibrate chez les malades atteints de cholangite biliaire primitive répondant insuffisamment à l'acide ursodésoxycholique

Bezafibrate efficacy in patients with primary biliary cholangitis and inadequate response to ursodesoxycholic acid

Alexandre Pariente

Médecin des hôpitaux retraité, 40240 Mauvezin d'Armagnac, France

e-mail : <al.pariante@laposte.net>

Référence

Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 2171-81.

Depuis l'essai contrôlé multicentrique français de Raoul Poupon publié en 1991 dans le *New England Journal of Medicine* (déjà !) après un essai préliminaire rapporté dans le *Lancet* en 1987, l'acide ursodésoxycholique (AUDC) est le traitement de référence de la cholangite (ex-cirrhose) biliaire primitive (CBP) [1]. L'AUDC améliore les tests hépatiques et la survie sans transplantation au prix d'effets indésirables minimes. Le bénéfice du traitement par l'AUDC concerne principalement les malades ayant une réponse biochimique objective pour laquelle plusieurs critères ou systèmes de critères ont été employés. Les malades ayant une réponse insuffisante ont une survie sans complication inférieure à celle des bons réponders. L'acide obéticholique, un agoniste du récepteur farnesoïde X maintenant disponible, améliore la cholestase biologique de tels malades au prix de la survenue ou de l'aggravation assez fréquente d'un prurit n'imposant cependant que rarement l'arrêt du traitement [2]. L'utilisation de fibrates, des agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR), en association avec l'AUDC,

a été suggérée dans les années 2000 par des auteurs japonais [3], dans une petite étude pilote motivée par l'observation fortuite d'une amélioration de la cholestase chez des patients atteints de CBP et traités pour hypercholestérolémie. Trente ans après l'AUDC, les sanantonien¹ récidivent sous la direction de Christophe Corpechot, et confirment l'efficacité du bézafibrate chez les malades répondant insuffisamment à l'AUDC, dans un essai multicentrique contrôlé randomisé contre placebo nommé BEZURSO.

“ Les mauvais réponders à l'acide ursodésoxycholique ont un pronostic altéré ”

Le rationnel de l'étude

Les malades

Les malades furent recruté(e)s dans 21 centres français ; ils avaient une

¹ Ne pas confondre les habitants de l'hôpital Saint-Antoine à Paris avec les amateurs de Bérurier...

Pour citer cet article : Pariente A. Efficacité du bézafibrate chez les malades atteints de cholangite biliaire primitive répondant insuffisamment à l'acide ursodésoxycholique. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 938-942. doi : 10.1684/hpg.2018.1677

CBP diagnostiquée sur les critères habituels, et étaient tous traité(e)s par AUCD, 13-15 mg/kg/j depuis au moins six mois, avec une réponse jugée insuffisante (activité des phosphatases alcalines sériques [PAL] ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) sérique supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou bilirubinémie > 17 µM [mais inférieure à 50 µM]). Un total de 100 malades fut inclus (la population nécessaire pour avoir une puissance de 90 % et un risque α de 5 % en prévoyant un taux de réponse complète de 40 % sous bézafibrate et de 10 % sous placebo).

“ Cent malades non-répondeurs selon les critères de Paris II ont été inclus dont la moitié avec une maladie avancée ”

Les caractéristiques des 100 malades inclus sur une période de deux ans étaient habituelles, et similaires dans les deux groupes : 95 % de femmes, âgées en moyenne de 53 ans, avec 58 % de malades se plaignant de fatigue, 40 % de prurit, et en moyenne une bilirubinémie autour de 13,5 µM, des PAL médianes à 2,4 xLSN, des plaquettes à 255 Giga/L, une albuminémie et un TP normaux, une dureté hépatique moyenne autour de 12 kPa. La maladie était jugée avancée chez 54 % des malades (biopsie montrant un stade de fibrose III ou IV selon Ludwig [faite chez 59 malades] ou dureté hépatique > 9,6 kPa).

Le traitement

Tous les malades continuaient l'AUCD à la même dose. Après tirage au sort les patients recevaient soit du bézafibrate, 400 mg/j en une prise, soit le placebo. Ils étaient suivis tous les trois mois pendant deux ans. Après deux ans, deux malades du groupe bézafibrate et six du groupe placebo avaient quitté l'essai.

La réponse biochimique complète

Elle comportait à la fois normalité de la bilirubinémie, des PAL, des transaminases, de l'albumine et du TP après 24 mois de traitement. Elle fut obtenue chez 31 % du groupe bézafibrate et aucun du groupe placebo (IC95 % : 10-50 %, $P < 0,001$) ; le taux de réponse complète augmentait progressivement jusqu'au 15^e mois puis restait en plateau (figure 1).

“ Une normalisation biochimique complète a été notée chez 31 % du groupe bézafibrate vs. 0 % sous placebo ”

Les variations biochimiques une par une après 24 mois

Les PAL étaient normales chez 67 % des malades sous bézafibrate contre 2 % sous placebo ; il en était de même de la gamma-GT.

La bilirubinémie diminua non significativement de 14 % sous bézafibrate, mais augmenta significativement de 18 % dans le groupe placebo. L'ALAT diminua régulièrement jusqu'à une valeur médiane normale. Les taux de réponse aux scores composites de réponse à l'AUCD furent significativement meilleurs sous bézafibrate que sous placebo ; par exemple, le taux de réponse au score de Paris II était de 70 % sous bézafibrate et 10 % sous placebo. Les cholestérols total et LDL diminuèrent de manière significative sous bézafibrate mais pas sous placebo. Il n'y eut pas de modification de l'HDL-cholestérol, de l'albumine, des plaquettes ou du TP dans les 2 groupes.

“ Réponse à l'AUCD selon Paris II chez 70 % du groupe bézafibrate vs. 10 % sous placebo ”

L'évolution biochimique après la fin de l'essai

Trois mois après l'arrêt des médicaments, on observa une réaugmentation des PAL, de la gamma-GT, de la bilirubine et des transaminases chez les malades qui avaient reçu le bézafibrate, mais pas chez ceux ayant reçu le placebo.

L'évolution des symptômes

Le prurit et la fatigue diminuèrent sous bézafibrate par rapport au placebo.

“ Amélioration du prurit et de la fatigue sous bézafibrate ”

L'évolution histologique et de la dureté du foie

Une biopsie hépatique avait été faite chez 59 malades avant le début de l'essai, chez 51 après deux ans de traitement, mais seuls 28 malades eurent des biopsies appariées, sans modification significative pour le stade histologique, le stade de fibrose ou l'activité (mais la puissance statistique est très faible).

“ Diminution de la dureté hépatique sous bézafibrate ”

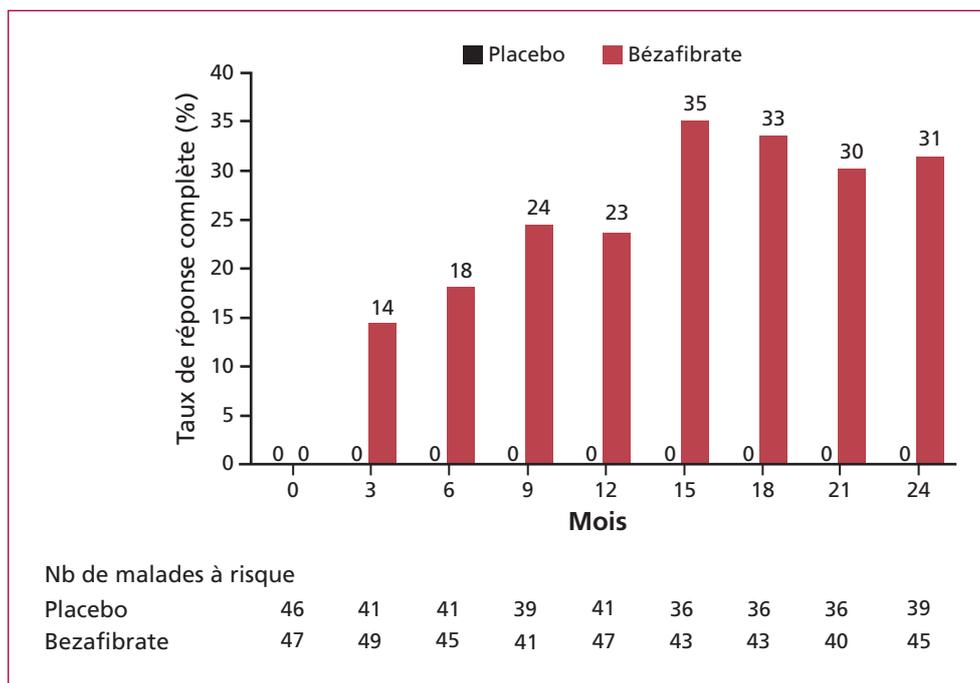


Figure 1. Taux de réponse complète (bilirubine, phosphatases alcalines, transaminases, albuminémie et taux de prothrombine normaux) pendant 24 mois de traitement par bézafibrate ou placebo.

On disposait d'un FibroScan® en fin d'essai chez 82 % des malades. La dureté hépatique médiane diminuait de 15 % sous bézafibrate et augmentait significativement de 22 % sous placebo (IC95 % de la différence : - 8 % à - 64 %). Parallèlement, le score biochimique de fibrose ELF diminuait de 1 % sous bézafibrate et augmentait de 3 % sous placebo (différence : - 4 % IC 95 % : - 8 ; - 1).

L'évolution clinique

Des signes d'hypertension portale se développèrent chez 20 % des malades sous bézafibrate et 18 % de ceux sous placebo. Dans le groupe bézafibrate, un malade fut transplanté et un autre placé en liste d'attente. Sans le groupe placebo, un malade développa de l'ascite et un autre eut un doublement de la bilirubinémie au-dessus de 50 µM.

Les prédicteurs de la réponse biochimique

Les deux facteurs prédisant indépendamment l'absence de réponse au traitement étaient l'existence d'une hypertension portale (ascite et/ou varices œogastriques et/ou échographie et/ou dureté hépatique > 20 kPa et/ou plaquettes < 150 Giga/L) avec un OR à 15 et le niveau des PAL exprimée en xLSN (OR autour de 4, la différence devenant significative au seuil de 2,5 × LSN).

“ Une hypertension portale et le taux de phosphatases alcalines étaient des prédicteurs indépendants de réponse au bézafibrate ”

La survie théorique à long terme

L'espérance de survie à 5, 10 et 15 ans sans transplantation en fin d'étude, calculée à partir des scores GLOBE et UK-PBC, était significativement meilleure chez les malades traités par bézafibrate que chez ceux traités par placebo. Après deux ans, il y avait une nette amélioration de l'espérance de vie calculée sous bézafibrate, et une tendance à l'aggravation sous placebo.

Les effets indésirables

Les événements néfastes, graves ou non, survinrent avec la même fréquence sous bézafibrate et sous placebo (autour de 50 % au total, et de 13 % en moyenne pour les effets « sérieux », sans différence de nature évidente entre bézafibrate et placebo, sauf peut-être une cholécystectomie sous bézafibrate).

“ Augmentation de la créatininémie sous bézafibrate ”

La créatininémie moyenne augmenta de 5 % sous bézafibrate et diminua de 3 % sous placebo (une différence brute de 7 % ; IC95 % : - 1, + 15) ; la différence était détectable à la première visite (trois mois) puis resta stable. Un malade, diabétique et hypertendu, eut en fin d'étude une diminution de la filtration glomérulaire estimée au-dessous de 60 mL/min, et dix malades (4 sous bézafibrate et 6 sous placebo) une filtration glomérulaire estimée entre 60 et 90 mL/min. Une hypertransaminasémie > 5 × LSN survint chez trois malades sous bézafibrate (une régression spontanée à l'arrêt, deux sous corticoïdes en raison d'une probable hépatite auto-immune associée) et un sous-placebo.

“ Myalgies chez 1 malade sur 5 sous bézafibrate ”

Des myalgies survinrent chez 20 % des malades sous bézafibrate et 10 % sous placebo, avec un cas de rhabdomyolyse asymptomatique sous bézafibrate régressive à l'arrêt chez un malade traité par statine.

Biologie explicative

On observa dans le groupe bézafibrate une diminution du précurseur des acides biliaires C4 (un précurseur dans la synthèse des acides biliaires), reflétant l'effet direct de l'inhibition de la synthèse des acides biliaires par PPAR, avec une diminution parallèle de la fraction des acides biliaires endogènes sous bézafibrate.

Commentaires

Cet essai montre que chez des malades atteints de CBP répondant mal à l'AUDC (non répondants selon les critères de Paris II), l'adjonction de 400 mg de bézafibrate par jour permet la normalisation complète des tests hépatiques chez un tiers, et une franche amélioration (réponse selon Paris II) chez deux tiers d'entre eux (contre 0 % et 10 % sous placebo). La réponse était détectable à 3 mois, maximale entre 3 et 6 mois puis maintenue jusqu'à 24 mois, avec une rechute biochimique nette à l'arrêt du traitement.

“ La réponse au bézafibrate était détectable dès le 3^e mois ”

L'amélioration des PAL et de la bilirubine (les deux principaux facteurs pronostiques indépendants) explique l'augmentation nette de l'espérance de vie sans

transplantation *calculée* selon les scores GLOBE (survie globale) et UK-PBC (survie « hépatique »).

“ Les réponses biochimique, clinique et élastométrique étaient concordantes ”

L'amélioration conjointe de la fatigue, du prurit (récemment mise en avant dans un essai ouvert prospectif espagnol [4]), de la dureté hépatique mesurée par le FibroScan[®] et du score ELF vont bien dans le même sens. Cependant il nous faut attendre pour observer une diminution éventuelle des événements graves, inapparente après « seulement » deux ans de traitement. De plus, il est probable que, comme la réponse est meilleure en cas de maladie peu évoluée, c'est dans une population de malades non répondants à l'AUDC mais avec une maladie initialement peu sévère que les différences seraient les plus notables, mais elles demanderont beaucoup plus de temps pour être mises en évidence. C'est pourquoi, même si les effectifs ne sont pas très grands, on aurait bien voulu avoir les taux de réponse bruts par catégorie (maladie initialement sévère ou non notamment).

“ Pour observer une réduction des complications et de la mortalité sans transplantation, il faudra attendre pour la certitude ! ”

Les effets néfastes observés sous bézafibrate furent similaires en gravité et en fréquence à ceux observés sous placebo. Un cas de rhabdomyolyse asymptomatique fut dépisté chez un malade traité par statine (une association connue pour augmenter ce risque, à éviter). Une augmentation modérée de la créatininémie fut observée sous bézafibrate, et un cas d'insuffisance rénale chez un malade diabétique et hypertendu ; on ne sait pas si cet effet anciennement connu des fibrates traduit ou non une authentique diminution de la filtration glomérulaire, et il est réversible, mais sera toujours à surveiller. Par ailleurs la prudence est recommandée pour la prescription de fibrates en cas d'insuffisance rénale.

Deux enseignements majeurs après la publication de cet essai irréprochable. Le premier est qu'il ne fut sans doute pas attendre trop longtemps en cas de réponse insuffisante à l'AUDC pour prescrire un traitement de seconde ligne dans la CBP ; dans cette optique, les critères de Paris II semblent particulièrement pertinents pour décider d'un traitement complémentaire, quel que soit le stade initial de la maladie (ces patients ont en effet une progression de la dureté du foie en deux ans).

“ Ne pas attendre chez les malades non répondeurs à l'AUDC selon Paris II ”

Le second est que (hors AMM pour le moment) le bézafibrate peut être utilisé en priorité en seconde ligne chez les malades souffrant de prurit. La comparaison avec l'acide obéticholique se fera sans doute, pour cette maladie rare, par l'intermédiaire de registres auxquels on peut d'avance encourager les hépato-gastroentérologues à participer ; l'efficacité respective, et la complémentarité éventuelle des deux médicaments restent à définir, tout comme leurs résultats à moyen/long terme.

“ Bézafibrate ou acide obéticholique en seconde ligne ? ”

La CBP apparaît comme un élixir de jouvence pour de vieilles molécules (l'AUDC extrait de la bile d'ours, un médicament de la pharmacopée médiévale japonaise, puis les fibrates, qui avaient été initialement développés comme insecticides par Imperial Chemical Industries (ICI) après la seconde guerre mondiale, et dont la découverte de l'action hypolipémiante fut faite par hasard après des

intoxications survenues chez des agriculteurs français en 1953 [5] !...

Remerciements : à Christophe Corpechot pour sa relecture amicale.

Liens d'intérêts : l'auteur est consultant et orateur occasionnel pour les laboratoires Intercept (qui commercialise l'acide obéticholique – Ocaliva[®]) et Mayoly-Spindler (qui commercialise l'acide ursodésoxycholique – Cholurso[®]). ■

Références

1. Poupon RE, Poupon R, Balkau B, and the UDCA-PBC study group. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1342-7.
2. Pariente A. Un nouveau traitement pour la cholangite (ex-cirrhose) biliaire primitive. *Hépatogastro* 2016 ; 23 : 910-4.
3. Nakai S, Masaki T, Kurokohchi K, Deguchi A, Nishioka M. Combination therapy of bezafibrate and ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis : a preliminary study. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 326-7.
4. Reig A, Sesé P, Parés A. Effects of bezafibrate on outcome on outcome and pruritus in primary biliary cholangitis with suboptimal ursodeoxycholic acid response. *Am J Gastroenterol* 2018 ; 113 : 49-55.
5. Mathivat A, Cottet J. Clinical trials on the hypocholesterolemia-producing effect of 2-phenylbutyric acid. *Bull Mem Soc Hop Paris* 1953 ; 69 : 1030-48.