



Le point recherche

Lettre d'information sur les progrès dans la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires | Rédigée par le Pr Raoul Poupon

SOMMAIRE

Numéro spécial

Alors que les précédents numéros de notre newsletter *Le point recherche* détaillaient des avancées ponctuelles de la recherche sur les maladies biliaires inflammatoires, nous avons demandé au Professeur Raoul Poupon, du Centre de Référence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires, de nous présenter une synthèse de l'état des connaissances sur la Cirrhose Biliaire Primitive (CBP) et la Cholangite Sclérosante Primitive (CSP) et des principales directions de recherche.

Rédigée par le Professeur Raoul Poupon pour l'association albi, en collaboration avec le Centre de Référence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires

Association albi
3 rue Louis le Vau
78000 Versailles - France
Contact : Angela Leburgue
Tel 08 71 24 74 04
info@albi-france.org

Centre de Référence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires
Hopital Saint Antoine
Service d'hépatologie
184 rue du Faubourg Saint Antoine
75571 Paris Cedex 12 - France

Contacts : Professeur Raoul Poupon, Professeur Olivier Chazouillères & Docteur Christophe Corpechot

Secrétariat du Centre de Référence : Florence Gonthier
Tel 01 49 28 28 36

Pour s'abonner à cette lettre |
To subscribe to this newsletter :
info@albi-france.org
© 2008 Tous droits réservés

Le point sur la CBP

LA CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

Bien que la cause de la cirrhose biliaire primitive reste une énigme, les progrès portant sur l'épidémiologie, les mécanismes et le traitement de la maladie ne cessent de progresser.

L'ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence (c'est-à-dire la fréquence annuelle des nouveaux cas) et la prévalence (la totalité des cas actuels) en Europe, aux Etats-Unis et au Japon se situent entre 2 et 4 cas et 20 à 40 cas pour 100 000 respectivement.

L'étude réalisée en France métropolitaine par le Centre de Référence de l'hôpital Saint Antoine entre le 1er juin 2006 et le 31 mai 2007 donne les chiffres suivants : incidence : 1 pour 100 000 ; si l'on considère les femmes de plus de 45 ans, l'incidence est estimée à 3,6 pour 100 000 ; la prévalence est de 21 pour 100 000 et si l'on considère les femmes de plus de 45 ans, cette prévalence est de 86 pour 100 000 ; soit au total en France métropolitaine environ 13 000 cas. A signaler donc une fréquence de la maladie chez les femmes d'au moins 45 ans qui dépasse le seuil des 2 pour 100 000, seuil qui définit l'existence ou non d'une maladie rare.

Des incidences croissantes ont été notées dans de nombreux pays en particulier aux Etats-Unis, en Europe et au Japon. Cependant, cette constatation pourrait être simplement liée à une meilleure connaissance de la maladie et à sa détection plus fréquente grâce à l'utilisation en routine des tests permettant de mettre en évidence les anticorps anti-mitochondries et la signature de la maladie.

LES CAUSES

Les facteurs génétiques sont évidents et sont attestés par le fait que la maladie est beaucoup plus fréquente chez les parents de 1er degré (estimée à 100 fois). De même, le taux de concordance chez les jumeaux homozygotes est très élevé et quasiment nul pour les faux jumeaux. De nombreux variants de gènes affectant le système immunitaire sont spécifiquement associés à la maladie.

Une grande étude américaine récente a montré qu'une anomalie de la régulation de la cytokine IL-12 et son récepteur, est assez fortement associée à la susceptibilité. Une anomalie de cette cytokine est également observée chez les patients ayant un psoriasis ou une susceptibilité particulière à des infections en particulier dues à des mycobactéries. Sur cette base, il est envisagé actuellement de cibler cette cytokine à l'aide de médicaments qui semblent avoir fait leur preuve dans certaines formes de psoriasis.

La variabilité de la sévérité de la maladie est bien connue. Une étude française des facteurs génétiques de prédisposition et de sévérité montre qu'un gène affectant le fonctionnement des cellules biliaires (gène SLC42 / AE2) influence la progression de la maladie et la réponse à l'acide ursodésoxycholique (AUDC). Cette donnée est intéressante car un modèle expérimental de souris déficiente concernant ce gène développe les caractéristiques de la maladie humaine.

Un bêtarétrovirus ressemblant à un virus de la souris (mouse mammalian tumor virus – MMTV) a fait l'objet de controverses au cours des dernières années. Cependant, certaines données récentes à la fois expérimentales et humaines ne permettent pas d'écarter le rôle de ce virus dans le déclenchement de la maladie. En effet, dans les modèles expérimentaux qui miment la maladie humaine, il a été constaté un excès de protéines provenant de ce virus dans l'épithélium biliaire. En outre, les souris traitées par des anticorps contre ce virus ne présentent pas les traits de la maladie. Pour tenter de confirmer ces données expérimentales, le Professeur Mason à Alberta a traité un certain nombre de malades avec des médicaments anti-rétroviraux et a observé une amélioration des tests hépatiques sous ce traitement.

Récemment, il a été fait une observation troublante. Une patiente, infectée par le virus HIV et présentant également ce virus dans le sang a développé en même temps que la maladie virale, une CBP. Elle a été traitée par la combinaison de traitements antiviraux actuellement utilisés, ce qui a permis une très forte amélioration de la CBP, sans que l'on n'ait besoin de lui administrer l'AUDC.

Comme dans d'autres maladies auto-immunes, il est probable qu'à des facteurs génétiques infectieux s'ajoutent des facteurs d'environnement. Deux grandes études ont été récemment publiées, l'une au Royaume-Uni et l'autre en France (réalisée par le centre de référence de l'hôpital Saint Antoine). Ces deux études confirment le rôle favorisant des infections à répétition, en particulier des infections urinaires et les expositions à des toxiques de l'environnement, en particulier contenus dans le tabac. Ces facteurs augmentent le risque de la maladie par un facteur de 3, ce qui est très significatif. En revanche, dans l'étude française, il n'a pas été mis en évidence de lien avec l'utilisation de différents cosmétiques utilisées plus fréquemment par les femmes. La prépondérance féminine ne peut donc être expliquée par ce phénomène. Elle reste un sujet complexe qui ne trouve pas d'explication décisive avec les données actuelles.

Concernant le mécanisme initial de la maladie, le rôle respectif des anticorps anti-mitochondries et d'une anomalie éventuelle des cellules biliaires reste un point

d'interrogation. La cellule biliaire (lorsqu'elle est en apoptose, c'est-à-dire en « fin de vie ») contrairement à d'autres cellules de l'organisme présente à sa surface l'antigène mitochondrial reconnu par les anticorps anti-mitochondries. Lorsque que in vitro, on met en présence la membrane externe des cellules biliaires en présence de macrophages (dérivés des monocytes) et les anticorps anti-mitochondries, se produit une inflammation qui induit une mortalité accrue de cellules biliaires. Ces résultats indiquent que les anticorps anti-mitochondries pourraient participer – contrairement à la théorie actuelle – au mécanisme des lésions hépatiques. Les cellules immunitaires (monocytes-macrophages) des patients auraient donc une réactivité anormale vis-à-vis de la cellule biliaire, lorsque celle-ci entre en apoptose.

La prise en charge de patients ayant une CBP a fait l'objet de recommandations par l'association américaine des maladies du foie (AASLD) et l'association européenne d'étude pour le foie (EASL). Le détail de ces recommandations peut être trouvé sur le site de ces deux sociétés savantes. D'une manière générale, ces recommandations s'adressent aux non spécialistes. Le centre de référence des maladies biliaires de l'hôpital Saint Antoine a participé à la rédaction de ces recommandations. L'ensemble des patients français bénéficient donc de ces recommandations depuis plusieurs années.

Au plan thérapeutique, tous les patients ayant des anomalies biologiques sont justiciables du traitement par l'AUDC. On estime en revanche que les patients n'ayant pas d'anomalie biologique (élévation des transaminases et des phosphatases alcalines) ne sont pas justiciables d'un traitement mais simplement d'une surveillance. Néanmoins, comme ce traitement n'a pas d'effet secondaire, seulement un coût (modéré), on ne refuse pas de traiter les patients qui n'ont pas d'anomalie biologique si ceux-ci le demandent expressément.

Tout le monde admet maintenant que l'AUDC améliore ou normalise les tests biochimiques, en particulier la bilirubinémie et ralentit la progression de la fibrose ou la stoppe.

Des études observationnelles menées sur le long terme ont montré que la survie des patients ayant un stade précoce n'était pas différente d'une population contrôlée. En revanche, l'évolution des malades débutant le traitement à un stade tardif pose toujours un problème important puisque la survie sans transplantation hépatique de ces patients reste inférieure à une population témoin.

Tout le monde s'accorde à penser maintenant que le but du traitement est d'obtenir la meilleure réponse biochimique

possible, l'idéal étant la normalisation de la bilirubinémie et des tests biochimiques courants, transaminases et phosphatases alcalines évaluées tous les 3 mois pendant la première année puis ensuite bi-annuellement.

Lorsque la réponse biochimique n'est pas satisfaisante ou optimale, un traitement complémentaire est nécessaire. Le choix du traitement complémentaire pose un problème difficile et demande une analyse extrêmement attentive et critique du dossier du patient.

Dans cette situation, une analyse d'un fragment de biopsie hépatique est toujours nécessaire. Lorsqu'il existe des signes d'inflammation importants à l'examen histologique du foie, un traitement complémentaire par glucocorticoïdes (de préférence le budésonide) couplé au mycophénolate mofétil ou à l'aziathioprine, s'avère nécessaire. Le mycophénolate mofétil et l'aziathioprine ont pour but d'utiliser le minimum de glucocorticoïdes qui peuvent avoir des effets secondaires gênants. Avec ce traitement, nous obtenons après une durée de 2 à 3 ans une amélioration considérable de l'état du foie.

Lorsque l'inflammation hépatique à l'examen histopathologique n'est pas majeure, l'utilisation de fibrates pourrait être efficace. Les fibrates représentent une classe de médicaments utilisée depuis de nombreuses années dans le traitement des hyperlipidémies associées au diabète. Plus récemment, il a été montré que cette classe de médicaments aurait une activité immuno-modulatrice et en particulier bénéfique dans différents modèles expérimentaux de maladies inflammatoires et auto-immunes. L'utilisation de ce médicament lorsque l'indication est bien posée, permet d'obtenir une normalisation des tests biologiques dans près de 60 à 70% des patients n'ayant pas une réponse optimale à l'AUDC. Il est très important de souligner que ce médicament doit toujours être donné en association à l'AUDC. Afin de préciser les effets à long terme de l'association AUDC/fibrates, un programme hospitalier de recherche clinique national va débuter en France et nous souhaitons donc qu'un maximum de patients puisse participer à cet essai afin de confirmer les résultats préliminaires.

L'autre classe de médicaments actuellement en expérimentation est représentée par ce qu'il est convenu d'appeler les « agonistes FXR ». FXR une protéine présente en grande quantité dans le foie qui a la propriété d'être activée dans certaines circonstances d'agression et d'exercer des effets bénéfiques. Quelques patients en France, en particulier à l'hôpital Saint Antoine, ont pu bénéficier de ce traitement jusqu'à présent. Cependant, les résultats, bien qu'encourageants sur le plan biochimique, doivent être confirmés par la poursuite des essais thérapeutiques à plus long terme.

La vitamine D fait l'objet actuellement de nombreuses études compte tenu de ses effets bénéfiques non seulement sur la masse osseuse mais également dans la prévention des maladies infectieuses et auto-immunes. De nombreux arguments suggèrent que la vitamine D pourrait avoir un effet bénéfique dans les maladies inflammatoires des voies biliaires, en particulier dans la CBP et la cholangite sclérosante. En effet, nous avons montré en particulier que la vitamine D augmentait les défenses des voies biliaires contre les infections en stimulant la sécrétion de peptides antimicrobiens. C'est la raison pour laquelle le dosage de la vitamine D dans le sang doit être effectuée chez tous les patients. Une carence est observée très fréquemment au cours des maladies inflammatoires. On estime que le taux sérique des patients doit être supérieur à 35 ng/mL. Un taux inférieur justifie donc une supplémentation en vitamine D de l'ordre de 100 000 unités tous les 3 mois.

Le point sur la CSP

LA CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE

La cause de la CSP reste inconnue. Comme dans la CBP, certains facteurs génétiques de susceptibilité sont impliqués. Le sex ratio est approximativement : 2/1. La maladie peut être diagnostiquée chez les enfants ou chez des sujets âgés mais l'âge moyen du diagnostic est de 40 ans. Environ 70% des patients ont une maladie inflammatoire du côlon associée, mais dans la majorité des cas, une forme modérée de colite ulcéreuse.

Les recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge de ces patients ont également été détaillées récemment par l'association européenne d'étude du foie (EASL). Ces recommandations peuvent être résumées de la manière suivante : le diagnostic est établi par la co-existence de signes de cholestase associés à des lésions des voies biliaires intra ou extra-hépatiques mises en évidence par la cholangio-IRM. La biopsie hépatique n'est pas essentielle au diagnostic mais permet de juger de l'activité et du stade de la maladie. La biopsie hépatique doit être réalisée pour faire le diagnostic de cholangite sclérosante des petites voies biliaires sans atteinte des voies biliaires extra-hépatiques. De même, on estime que la biopsie hépatique doit être faite s'il existe - associée à la cholestase, une élévation importante des transaminases et des immunoglobulines G dans le sang. La cholangiographie rétrograde qui est souvent également un examen invasif doit être faite si le diagnostic de CSP reste incertain après avoir réalisé une cholangio-IRM.

Le suivi des patients ayant une CSP doit être strict. Une colonoscopie associée à des biopsies doit être réalisée chez tous les patients chez qui existent de façon concomitante une maladie inflammatoire du côlon et doit être répétée annuellement ou tous les 2 ans après le diagnostic de CSP. En effet, le risque de cancer du côlon est plus important lorsque la colite inflammatoire est associée à la CSP, que lorsqu'elle ne l'est pas. Il est conseillé également de faire un examen échographique annuel abdominal afin de détecter un polype ou un cancer de la vésicule biliaire.

Au plan thérapeutique, bien qu'il n'y ait pas de traitement dont l'efficacité soit clairement démontrée en dehors de la transplantation hépatique, on estime que l'AUDC à des doses ne dépassant pas 20 mg/jour sont indiquées.

L'administration de glucocorticoïdes et d'immunosuppresseurs n'est pas indiquée dans le traitement de la CSP de l'adulte, à moins qu'il y ait des preuves de signes d'hépatite auto-immune associés. Cette situation se voit essentiellement chez l'enfant, plus rarement chez l'adulte.

Il existe une forme particulière de cholangite sclérosante dite associée aux immunoglobulines G4. Il s'agit d'une maladie de connaissance récente présentant toutes les caractéristiques de la CSP mais fréquemment associée à des lésions extra-hépatiques et à une atteinte pancréatique, caractérisée par une élévation des immunoglobulines G4 dans le sang ainsi qu'une infiltration de cellules sécrétant ces immunoglobulines autour des canaux biliaires et dans le tissu hépatique. Point particulier, cette forme de cholangite sclérosante n'est pas associée à une maladie inflammatoire du côlon. Cette maladie survient en général après 50 ans et à la particularité surtout de répondre rapidement et spectaculairement à un traitement par les glucocorticoïdes.

Comme dans la CBP, les fibrates, les agonistes de FXR, font l'objet d'études préliminaires.

Comme dans la CBP, il est conseillé de compléter tous les patients ayant un déficit établi par la mesure du taux sérique de vitamine D.

L'association albi

L'association albi est destinée aux patients atteints de « maladies biliaires inflammatoires ». Ces maladies sont en particulier la CBP (cirrhose biliaire primitive), la CSP (cholangite sclérosante primitive), l'HA1 (hépatite auto-immune). Notre association permet aux malades et leur entourage de mieux comprendre ce qu'il leur arrive et d'apporter un soutien et optimisme pour la préservation de leur qualité de vie. albi souhaite également se battre pour défendre l'intérêt des adhérents au niveau français et européen. Se battre pour un diagnostic précoce de la maladie, sa meilleure prise en charge par les pouvoirs publics, les administrations, les hôpitaux, etc. L'association souhaite contribuer à la recherche afin d'améliorer les traitements et trouver les moyens de guérison de ces maladies. Cette lettre d'information s'inscrit dans ces objectifs en diffusant, tant auprès des patients que des médecins, les derniers enseignements de la recherche autour des maladies biliaires.

albi is a patient group supporting those who suffer from Primary Biliary Cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC), auto-immune hepatitis (AIH) and other biliary and related liver diseases. Our mission is to help patients and their families cope with their living conditions, to facilitate communication between patients, administration, doctors, hospitals... and to contribute to a wider and more in-depth knowledge of these diseases. This newsletter is one of the ways to achieve these objectives, by summarizing the state of the art in research on biliary diseases for both patients and professionals.