

Sélection des publications marquantes de 2017

Maladies inflammatoires des voies biliaires et hépatites auto- immunes

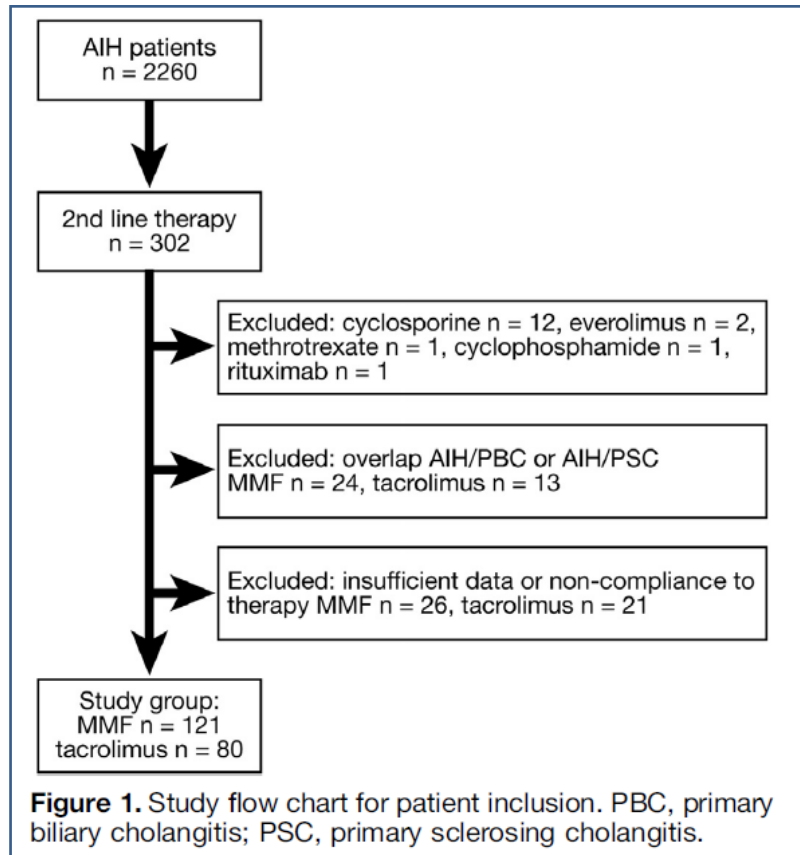
- 1) Efficacité et tolérance du Mycophénolate Mofétil et du Tacrolimus en traitement de seconde ligne de HAI.
- 2) Efficacité et tolérance du NorAUDC dans CSP.

1

Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy for Patients With Autoimmune Hepatitis

Cumali Efe,^{*} Hannes Hagström,[‡] Henriette Ytting,[§] Rahima A. Bhanji,^{||} Niklas F. Müller,[¶] Qixia Wang,[#] Tugrul Purnak,^{*} Luigi Muratori,^{**} Mårten Werner,^{††} Hanns-Ulrich Marschall,^{§§} Paolo Muratori,^{**} Fulya Gunşar,^{|||} Daniel Klintman,^{¶¶,##} Albert Parés,^{***} Alexandra Heurgué-Berlot,^{†††} Thomas D. Schiano,^{§§§} Mustafa Cengiz,^{||||} Michele May-Sien Tana,^{¶¶¶} Xiong Ma,[#] Aldo J. Montano-Loza,^{||} Thomas Berg,[¶] Sumita Verma,^{###} Fin Stolze Larsen,[§] Ersan Ozaslan,^{****} Michael A. Heneghan,^{††††} Eric M. Yoshida,^{##} and Staffan Wahlin[‡]

[Clin Gastroenterol Hepatol.](#) 2017 Jun 8. pii: S1542-3565(17)30685-7



Étude rétrospective internationale,
19 centres Européens , Nord
Américains et Chinois.

- Initialement traités par Prednisolone à la dose 20-60 mg/j +/- AZA 50-150 mg/j (SOC). Sauf 8 Budésonide
- **Groupe 1= 108 (53.7%)**: réponse complète au traitement de référence mais effets secondaires ou intolérance.
- **Groupe 2= 93 (46.3%)**: pas de réponse au SOC.
- **Réponse complète (RC) biochimique** définie par normalisation des transaminases et du taux IgG dans les 6 mois après initiation du traitement.
- **Posologies** : MMF: 0.5 à 2 g/j
Tacrolimus : 1 à 8 mg/j

Caractéristiques des patients

Table 1. General Features of Patients at Time of Diagnosis and Before Second-Line Therapy

	Overall (n = 201)	MMF (n = 121)	Tacrolimus (n = 80)
Characteristics of the study population at the time of AIH diagnosis			
Female sex, n (%)	156 (77.4)	96 (79.3)	60 (75)
Age, y	35 (7–76)	41 (7–76)	31 (10–67)
ALT × UNL	15 (1.8–87.0)	15.5 (1.8–87.0)	12.3 (1.8–49.0)
AST × UNL	13.3 (1.8–92.3)	13.8 (1.8–92.3)	12.0 (2.1–43.9)
ALP × UNL	1.1 (0.2–6.5)	1.3 (0.3–6.5)	0.8 (0.2–3.5)
Bilirubin × UNL	2.3 (0.3–15.5)	2.8 (0.3–13.5)	1.9 (0.3–15.5)
IgG × UNL	1.6 (0.5–4.1)	1.4 (0.6–3.8)	1.7 (0.5–4.1)
ANA, n (%) ^a	127 (68.6)	80 (70.8)	47 (65.3)
SMA, n (%) ^b	120 (65.6)	70 (61.4)	50 (72.5)
LKM, n (%) ^c	4 (2.3)	3 (3.0)	1 (1.4)
Fibrosis scores III–IV, n (%) ^d	95 (54.3)	57 (54.8)	38 (53.5)
Initial steroid dose, mg/d	30 (20–60)	30 (20–60)	30 (20–60)
Group 1	30 (20–60)	30 (20–60)	30 (20–60)
Group 2	30 (25–60)	30 (25–60)	30 (30–60)
Characteristics of the study population before second-line therapy			
Time to second-line therapy, mo	12 (2–256)	12 (2–256)	10 (3–182)
ALT × UNL	0.9 (0.3–39.2)	0.9 (0.3–39.2)	2.1 (0.4–29.6)
AST × UNL	1.0 (0.4–31.5)	1.0 (0.4–31.5)	2.0 (0.5–25.5)
ALP × UNL	0.9 (0.3–5.2)	0.9 (0.3–5.2)	0.8 (0.4–2.7)
Bilirubin × UNL	0.9 (0.2–11.2)	0.9 (0.3–9.9)	0.9 (0.2–11.2)
IgG × UNL	1.0 (0.4–2.1)	0.9 (0.4–2.1)	1.1 (0.4–1.9)
Fibrosis scores III–IV, n (%) ^e	22 (68.8)	12 (75.0)	10 (62.5)

Efficacité

Table 3. Efficacy of MMF and Tacrolimus in Patients With Autoimmune Hepatitis

	MMF (n = 121)	Tacrolimus (n = 80)	<i>P</i> value
Response complete (all)	84 (69.4%)	58 (72.5%)	.639
Group 1 (n = 108)	n = 74	n = 34	
Complete response	68 (91.9%)	32 (94.1%)	.682
Group 2 (n = 93)	n = 47	n = 46	
Complete response	16 (34.0%)	26 (56.5%)	.029

- **Groupe 1:** réponse complète au traitement de référence mais effets secondaires ou intolérance
- **Groupe 2:** pas de réponse au traitement de référence

Efficacité

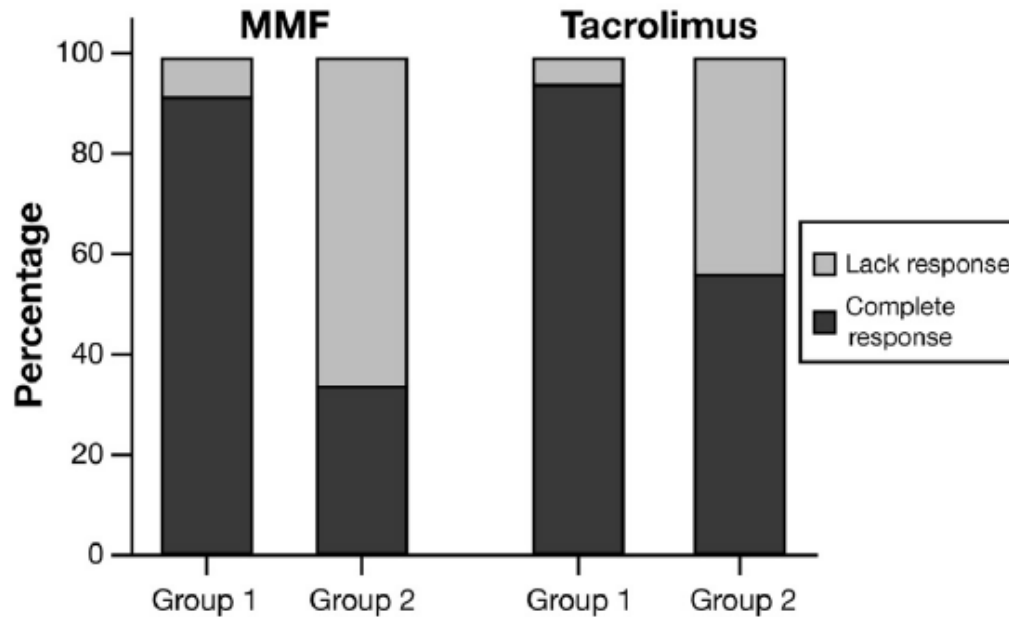


Figure 2. Therapy response rates for patients treated with MMF and tacrolimus. Complete response rates were decreased significantly through group 1 to group 2 ($P < .001$ for both).

- Obtention RC chez 7 NR MMF switchés pour Tacro
- 6/8 RC lorsque asso MMF + Tacro

Tolérance, évolution

- ❑ Suivi médian 62 mois (6-190 mois)
- ❑ **Effets secondaires** ayant conduit à l'arrêt:
 - 8.3% MMF: leucopénie, GE, céphalées
 - 12.5% Tacrolimus: neurologiques, HTA, œdème généralisé, I rénale
- ❑ **Evaluation histologique:**
 - 32 PBH avant seconde ligne / 24 après médiane de 38 mois de rémission biochimique.
 - Progression chez 2/10 MMF et 3/14 Tacro. (20% et 21,4%)
 - 8/32 F4, dont 4 stables ou amélioration et 4 aggravations fonction hépatique

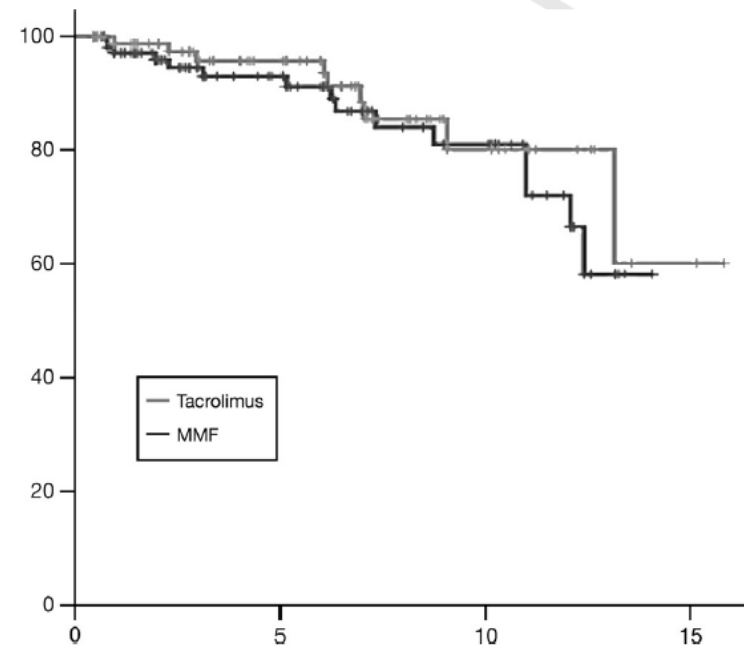


Figure 3. Cumulative survival from liver-related death and transplantation in patients treated with MMF and tacrolimus (log-rank, $P = .472$).

Discussions / Conclusions

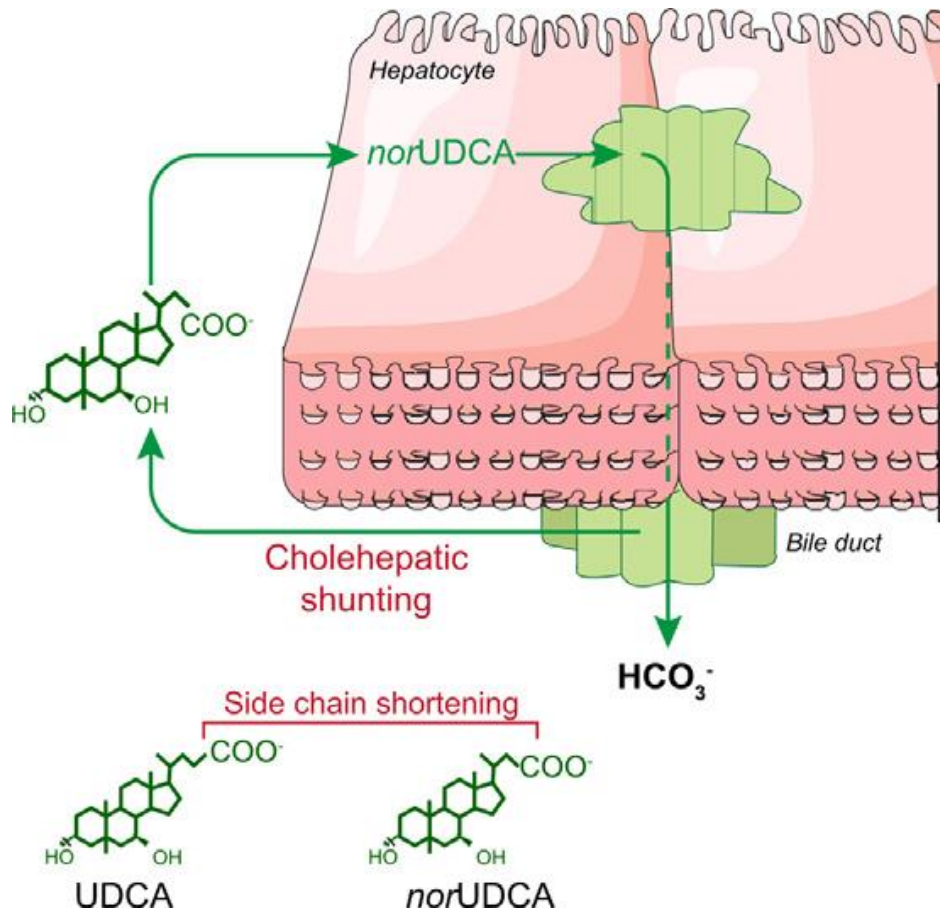
- Différentes options de seconde ligne ont été rapportées sous forme de petites séries.
- Large étude de cohorte, de vraie vie
- Suggère une efficacité supérieure du Tacrolimus en cas d'échec du SOC
- Effets secondaires: 1 seul syndrome lymphoprolifératif.
- A noter que 21% traités par MMF ou Tacro ont une progression de la fibrose malgré réponse biochimique

*nor*Ursodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis

Peter Fickert¹, Gideon M. Hirschfield², Gerald Denk³, Hanns-Ulrich Marschall⁴, Istvan Altorjay⁵, Martti Färkkilä⁶, Christoph Schramm⁷, Ulrich Spengler⁸, Roger Chapman⁹, Annika Bergquist¹⁰, Erik Schrupf¹¹, Frederik Nevens¹², Palak Trivedi², Florian P. Reiter³, Istvan Tornai⁵, Emina Halilbasic¹³, Roland Greinwald¹⁴, Markus Pröls¹⁴, Michael P. Manns¹⁵, Michael Trauner^{13,*}, for the European PSC *nor*UDCA Study Group[†]

Journal of Hepatology **2017** vol. 67 | 549–558

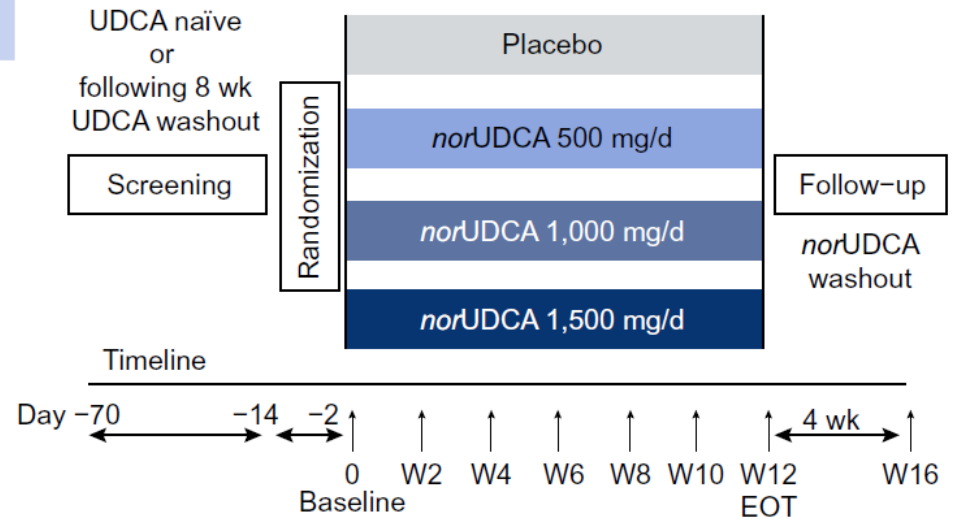
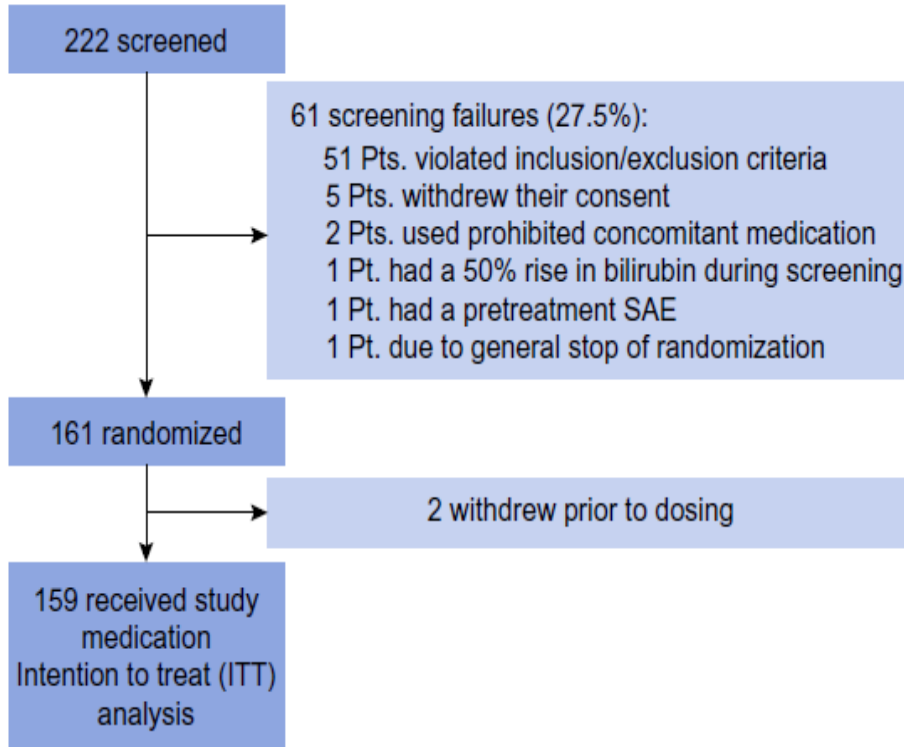
• Etude multicentrique, prospective, randomisée versus placebo évaluant l'efficacité et tolérance du *nor*AUDC, dans CSP.



Homologue C23 AUDC, réabsorbé par cholangiocytes (shunt choléo-hépatique) et hypercholérèse, stimule alcalinisation biliaire.

Effets anti inflammatoire, anti-fibrosant démontrés chez souris knockout Mdr2

Design et recrutement



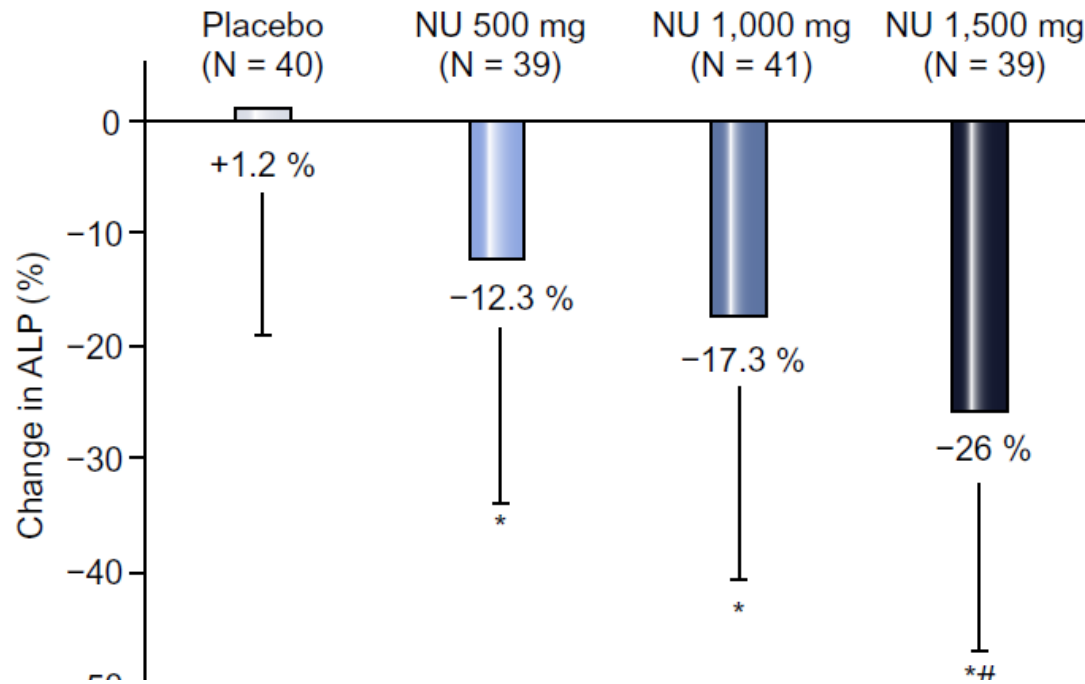
Caractéristiques des patients

Table 1. Demographic and baseline characteristics of randomized and treated patients.

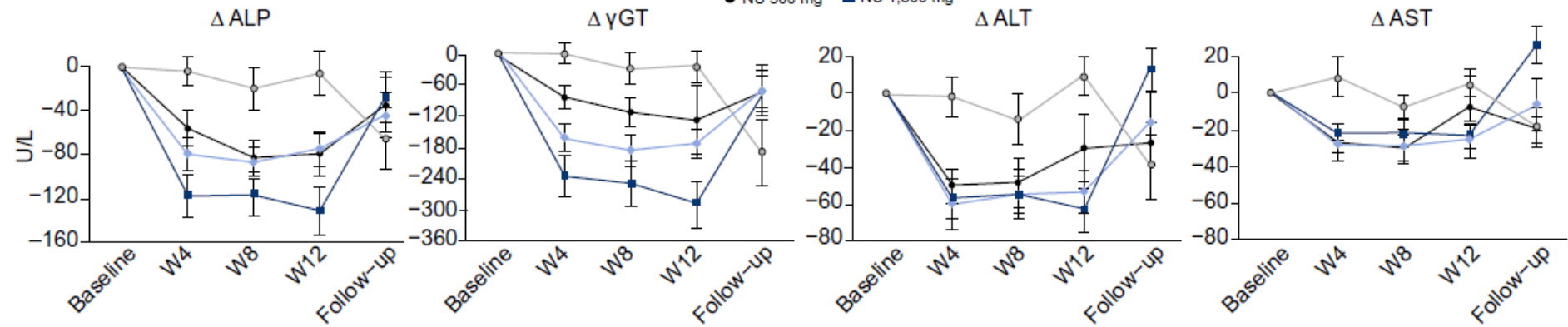
	Placebo (N = 40)	norUDCA 500 mg (N = 39)	norUDCA 1,000 mg (N = 41)	norUDCA 1,500 mg (N = 39)
Male, N (%)	25 (62.5%)	27 (69.2%)	28 (68.3%)	29 (74.4%)
Female, N (%)	15 (37.5%)	12 (30.8%)	13 (31.7%)	10 (25.6%)
Age (yr), (mean SD)	44.1 (14.89)	40.9 (12.24)	42.3 (13.08)	41.0 (13.11)
Weight (kg), (mean SD)	78.7 (13.63)	75.5 (13.51)	79.1 (15.37)	77.7 (15.65)
Height (cm), (mean SD)	176.0 (12.14)	176.0 (9.01)	175.7 (8.06)	176.9 (11.30)
BMI (kg/m ²), (mean SD)	25.5 (3.93)	24.3 (3.87)	25.6 (4.94)	24.8 (3.78)
Duration of PSC (Months), (median range)	83 (2–343)	83 (1–345)	45 (2–242)	52 (2–311)
New diagnosis of PSC, N (%)	8 (20.0%)	6 (15.4%)	8 (19.5%)	7 (17.9%)
IBD at screening	50%	77%	65%	64%
Ulcerative colitis, N (%)	15 (37.5%)	27 (69.2%)	22 (53.7%)	24 (61.5%)
Crohn's disease, N (%)	5 (12.5%)	3 (7.7%)	5 (12.2%)	1 (2.6%)
Time since first IBD symptoms (Months), (median range)	162 (36–451)	183 (10–416)	151 (4–526)	140 (11–476)
ALP at baseline (U/L), (mean SD)	456 (234.4)	495 (282.4)	369 (200.6)	464 (241.6)
UDCA naïve, N (%)	12 (30.0%)	9 (23.1%)	9 (22.0%)	10 (25.6%)
UDCA pre-treatment, N (%)	27 (67.5%)	28 (71.8%)	31 (75.6%)	27 (69.2%)
Responder, N (%)	18 (66.7%)	13 (46.4%)	14 (45.2%)	13 (48.2%)
Mean previous dose, mg/kg/d	14.5	13.7	12.2	13.3
Non-responder, N (%)	9 (33.3%)	15 (53.6%)	17 (54.8%)	14 (51.8%)
Mean previous dose, mg/kg/d	14.3	13.0	14.4	15.3
Unknown UDCA exposure, N (%)	1 (2.5%)	2 (5.1%)	1 (2.4%)	2 (5.1%)

- 113 AUCD : 58 répondeurs AUCD et 55 non répondeurs AUCD
- Réponse à AUCD: normalisation partielle PAL !
- Arrêt AUCD au moins 8 semaines

Résultats



○ Placebo
● NU 500 mg
◆ NU 1,000 mg
■ NU 1,500 mg



Tolérance

Table 3. Most common adverse events.

	Placebo (N = 40)	<i>nor</i>UDCA 500 mg (N = 39)	<i>nor</i>UDCA 1,000 mg (N = 41)	<i>nor</i>UDCA 1,500 mg (N = 39)
Abdominal pain	5 (12.5%)	1 (2.6%)	4 (9.8%)	1 (2.6%)
Diarrhea	4 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	3 (7.7%)
Fatigue	4 (10.0%)	2 (5.1%)	2 (4.9%)	5 (12.8%)
Nasopharyngitis	7 (17.5%)	6 (15.4%)	9 (22.0%)	8 (20.5%)
Arthralgia	4 (10.0%)	1 (2.6%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
Back pain	4 (10.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	3 (7.7%)
Headache	3 (7.5%)	2 (5.1%)	1 (2.4%)	7 (17.9%)
Pruritus	4 (10.0%)	3 (7.7%)	4 (9.8%)	6 (15.4%)

Number of patients (%) with treatment emergent adverse events.

Discussion / Conclusions

- Étude positive sur 3 mois
- Réduction significative des PAL , posologie 1500 mg/j retenue pour étude phase III
- Réponse au norAUDC est indépendante de l'exposition antérieure ou non à AUDC et de la réponse.
- Patients très sélectionnés (non ictérique, pas de cirrhose décompensée...)
- Nécessité phase III