

Les inhibiteurs ASBT (inhibiteur apical du transporteur d'acide biliaire dépendant du sodium, *apical sodium-dependent bile acid transporter*)

Xavier Stephenne

Service de Gastroentérologie et Hépatologie pédiatrique, Département de pédiatrie, Cliniques universitaires Saint Luc

Deux nouveaux traitements, odevixibat et maralixibat, viennent d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour aider à la prise en charge des maladies hépatiques chez l'enfant. Les demandes de remboursement sont à l'heure actuelle toujours en cours. Les hépatologues pédiatres se réjouissent de ces nouvelles armes dans leur arsenal.

Odevixibat est une petite molécule inhibitrice du transporteur iléal des acides biliaires en cours de développement pour le traitement de diverses maladies cholestatiques, y compris la cholestase intra hépatique familiale progressive (PFIC). Il existe plusieurs sous-types de PFIC. En juillet 2021, l'odevixibat a reçu sa première approbation dans l'UE pour le traitement des PFIC chez les patients âgés de ≥ 6 mois, suivie peu de temps après par son approbation aux États-Unis pour le traitement du prurit chez les patients âgés de ≥ 3 mois atteints de PFIC. En effet, l'odevixibat a été efficace pour réduire le prurit et les sels biliaires chez les enfants atteints de PFIC dans un essai de phase III randomisé en double aveugle (NCT03566238; PEDFIC 1) (1). L'odevixibat s'est révélé également prometteur comme traitement pour les patients pédiatriques atteints de diverses maladies hépatiques cholestatiques et de prurit dans une étude de phase 2 multicentrique en ouvert (NCT02630875) (2). Les patients éligibles étaient âgés de 1 à 18 ans et présentaient un prurit causé par une maladie cholestatique chronique (par exemple, PFIC, syndrome d'Alagille, atésie des voies biliaires ou cholangite sclérosante primitive). Enfin, l'étude de phase 3 pour les patients atteints du syndrome d'Alagille a montré que l'odevixibat était efficace pour réduire le prurit de ces patients tout en diminuant les taux de sels biliaires (étude ASSERT).



Le maralixibat est un inhibiteur du transporteur d'acide biliaire iléal, petite molécule administrée par voie orale, développé pour le traitement de maladies hépatiques cholestatiques rares, notamment le syndrome d'Alagille, la PFIC et l'atésie biliaire. Le maralixibat a reçu sa première approbation le 29 septembre 2021, aux États-Unis, pour une utilisation dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille âgés d'un an et plus. Le maralixibat a également obtenu cette autorisation pour le syndrome d'Alagille en Europe. Le

maralixibat a été associé à des réductions significatives des niveaux de sels biliaires et du prurit chez les enfants atteints du syndrome d'Alagille dans l'essai de phase IIb randomisé et contrôlé par placebo (ICONIC) (3). Le maralixibat réduit également les sels biliaires et le prurit chez des patients atteints de PFIC liée à un déficit de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) (PFIC de type 2) sur la base des résultats de l'essai ouvert de phase II INDIGO (4). Le développement clinique pour les troubles hépatiques cholestatiques, y compris le syndrome d'Alagille chez les patients de moins d'un an, la PFIC et l'atésie des voies biliaires, se poursuit dans plusieurs pays.

Références

1. Thompson RJ, Amell H, Artan R, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7(9):830-42.
2. Baumann U, Sturm E, Lacaille F, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021;45(5):101751.
3. Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet* 2021;398(10311):1581-92.
4. Loomes KM, Squires RH, Kelly D, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. *Hepatol Commun* 2022;6(9):2379-90.