

Conseil de pratique

Prise en charge de la cirrhose biliaire primitive (CBP)

Rédacteur : Christophe Corpechot

Relecteur : Fabien Zoulim

Documents de référence

- EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017; 67:145-172
- Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018; 69:394-419

Date : février 2019

Diagnostic positif

Dans 90% des cas, concerne des femmes ≥ 40 ans, le plus souvent asymptomatique, parfois avec un prurit (30-40%). Un âge plus jeune (≤ 40 ans) au diagnostic est associé à un risque plus élevé de symptômes (prurit), de mauvaise réponse au traitement et de progression de la maladie.

Le diagnostic repose sur au moins 2 des 3 critères suivants :

1) anomalies chroniques des tests enzymatiques hépatiques prédominant sur les enzymes de cholestase (PAL $>1,5$ xN);

2) anticorps spécifiques de la CBP : anticorps anti-mitochondries $\geq 1/40$ en IFI confirmés en immunoblot ou ELISA (sensibilité $\geq 90\%$, spécificité $\geq 95\%$), et/ou anticorps anti-nucléaires de type cerclés (correspondant le plus souvent à des anti-gp210) ou de type « multiple nuclear dots » (anti-Sp100) (sensibilité $< 25\%$, spécificité $> 90\%$);

3) lésions de cholangite inflammatoire destructrice granulomateuse ou lymphocytaire des canaux biliaires inter-lobulaires. L'augmentation des IgM sériques est un signe souvent associé à la CBP mais elle est absente dans plus d'un tiers des cas.

La ponction biopsie hépatique (PBH) n'est pas nécessaire en cas de cholestase (sans cytolysse franche) associée à des anticorps anti-mitochondries positifs isolés.

La PBH est nécessaire en cas d'absence d'anticorps anti-mitochondries (10% des CBP), de cytolysse franche (ALAT>5N) ou d'augmentation des IgG > 20 g/l (suspicion d'overlap syndrome), ou de toute autre comorbidité hépatique suspectée. L'absence de lésions de cholangite destructrice n'élimine pas le diagnostic (présentes uniquement dans 30-40% des cas).

Le diagnostic de CBP étant porté, il est recommandé de rechercher d'autres maladies auto-immunes fréquemment associées, en particulier la thyroïdite d'Hashimoto, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sclérodermie (CREST syndrome) et la maladie céliaque. Une densitométrie osseuse doit être réalisée à titre systématique à la recherche d'une déminéralisation osseuse (ostéopénie, ostéoporose) dont le risque relatif par rapport à la population générale est multiplié par 3.

Syndrome de chevauchement

Des signes d'hépatite auto-immune (HAI) sont présents dans 10% des cas environ, soit au diagnostic, soit dans le suivi de la CBP.

En plus des critères de CBP, au moins 2 des 3 critères suivants doivent être présents dont le critère histologique :

- 1) augmentation des ALAT > 5N ;
- 2) IgG > 20 g/l ou anticorps anti- muscles lisses $\geq 1/80$;
- 3) lésions d'hépatite d'interface lymphocytaire modérée à sévère.

Evaluation de la sévérité

Elle repose sur un ensemble de paramètres cliniques (prurit, asthénie, ictère, dénutrition), biochimiques (niveau de cholestase, tests de fonction hépatique, signes d'hypersplénisme), radiologiques (dysmorphie hépatique, signes d'HTP), élastométriques (durcissement du foie), endoscopiques (sur orientation, signes d'HTP) et histologiques (niveau de fibrose, d'inflammation et de paucité biliaire).

La PBH, lorsqu'elle est réalisée, participe à l'évaluation de la sévérité de la maladie. Le stade histologique (classification de Ludwig ou de Scheuer) est communément utilisé en pratique clinique. Les stades précoces correspondent aux stades portal (I) et périportal (II). Les stades tardifs correspondent au stade lobulaire (III) et à la cirrhose (IV).

L'élastométrie est désormais recommandée dans l'évaluation de la sévérité de la maladie. Les seuils diagnostiques sont 8,8 kPa pour la fibrose significative ($\geq F2$), 10,7 kPa pour la fibrose sévère ($\geq F3$) et 16,9 kPa pour la cirrhose. Une mesure de l'élastométrie $\geq 9,6$ kPa caractérise un stade avancé de la maladie, c'est à dire avec un risque statistiquement plus élevé de complication. Il paraît raisonnable de

proposer une surveillance de l'élastométrie dans le suivi du traitement, tous les ans en cas de réponse biologique incomplète, tous les 2 ans en cas de réponse satisfaisante.

Traitement de fond

En l'absence d'un syndrome de chevauchement, l'acide ursodésoxycholique (AUDC) est le seul traitement recommandé en première intention. Il est débuté quel que soit le stade et doit être maintenu au long cours. La posologie optimale se situe entre 13 et 15 mg/kg/j. Une posologie ≤ 10 mg/kg/j est sous-optimale. Une posologie > 20 mg/kg/j n'a pas d'intérêt démontré.

En cas de forme sévère symptomatique, il est recommandé de débiter l'AUDC à dose progressive. L'AUDC est un traitement généralement bien toléré. Des symptômes d'intolérance digestive (diarrhée, épigastralgies) sont rapportés chez moins de 5% des patients.

L'efficacité de l'AUDC est appréciée sur la réponse biochimique évaluée après 6 à 12 mois de traitement. Les critères de Paris-2 (PAL $> 1,5N$, ou ASAT $> 1,5N$, ou bilirubine totale $> 1N$) ou les critères de Toronto (PAL $> 1,67N$ ou bilirubine totale $> 1N$) sont utilisés pour définir la réponse biologique incomplète à partir de laquelle un traitement de 2ème ligne doit être proposé en association à l'AUDC. Le Globe score peut aussi être utilisé à cet effet.

Les traitements de 2ème ligne ayant prouvé leur efficacité biologique dans des essais pivots sont l'acide obéticholique (AOC) et le bézafibrate (BZF).

L'AOC a une AMM conditionnelle pour les patients en situation de réponse incomplète ou d'intolérance à l'AUDC. Sa délivrance est hospitalière. Chez les patients non cirrhotiques et les cirrhotiques Child A, sa posologie initiale est de 5 mg/j, qui peut être augmentée au bout de 6 mois à 10 mg/j en cas de réponse incomplète et de bonne tolérance. En cas de cirrhose Child B ou C, la posologie initiale est de 5 mg/semaine, qui peut être augmentée au bout de 3 mois à 5 mg deux fois /semaine, puis à 10 mg deux fois /semaine en cas de réponse incomplète et de bonne tolérance. L'AOC permet de diminuer les PAL en dessous du seuil de 1,67N (critères de Toronto) chez 45% des patients après 12 mois de traitement. Le principal effet secondaire est le prurit, qui est observé chez deux tiers des patients en début de traitement et peut nécessiter une adaptation de dose (5 mg un jour sur deux ou un jour sur trois) voire un arrêt transitoire. Les arrêts définitifs pour intolérance restent rares (5%).

Le BZF n'a pas d'AMM pour le moment dans cette indication. Il est prescrit à la posologie de 400 mg/j en association à l'AUDC. Il permet une normalisation des tests hépatiques (PAL, bilirubine, transaminases) dans 30% des cas et une normalisation des PAL dans deux tiers des cas après 24 mois de traitement. Cet effet biologique est associé à une amélioration des chiffres d'élastométrie. Le BZF est aussi associé à une diminution du prurit. Il peut être à l'origine de myalgies (1 patient sur 5) pouvant nécessiter une adaptation de dose (400 mg un jour sur deux). De rares cas d'hépatite médicamenteuse précoce peuvent être observés ($<5\%$, contrôle nécessaire des tests hépatiques à 1 et 3 mois de traitement). Le BZF est associé à

une augmentation du taux de créatinine de 5% en moyenne sans conséquence significative chez la très grande majorité des patients.

Le budésonide à la posologie de 6 à 9 mg/j en association à l'AUDC peut améliorer les tests biologiques hépatiques des patients en réponse incomplète à l'AUDC seul. Toutefois, les résultats des études restent contradictoires et l'utilisation du budésonide doit être discuté après échec ou réponse insuffisante des traitements précédemment cités (AOC, BZF).

En cas de syndrome de chevauchement, il est recommandé d'associer à l'AUDC un traitement par corticoïdes (prednisone ou prednisolone 0,5 mg/kg/j pour commencer puis doses décroissantes), soit d'emblée, soit après une période d'essai de 3 à 6 mois d'AUDC seul. Les immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofetil) peuvent être utilisés comme alternative à la corticothérapie au long cours ou comme traitements d'épargne des corticostéroïdes.

Traitement du prurit

Le traitement de 1^{ère} intention est la cholestyramine (4 à 16 g/j) qui doit être administré à distance (au moins 4 heures) des prises d'AUDC. Le traitement de 2^{ème} intention est la rifampicine (150 à 600 mg/j), qui entraîne une amélioration chez la majorité des patients mais qui est associé à un risque d'hépatite cytolytique dans <5% des cas justifiant une surveillance des transaminases. Le traitement de 3^{ème} intention est la naltrexone (25 à 50 mg/j) dont l'utilisation est limitée par ses effets secondaires (confusion, douleurs). Le traitement de 4^{ème} intention est la sertraline (50 mg/j). En cas d'échec de ces traitements, les techniques suivantes peuvent être proposées : photothérapie par UVB, plasmaphèreses, dialyse sur colonne d'albumine (système MARS), drainage naso-biliaire. La transplantation hépatique ne doit être considérée qu'en dernier recours et lorsqu'il existe des signes associés de maladie sévère du foie (ictère chronique, HTP, cirrhose).

Autres traitements

Une supplémentation en calcium (1 g/j) et vitamine D (800 UI/j) est recommandée chez tous les patients ayant une cholestase persistante. Un traitement complémentaire par biphosphonate (alendronate 70 mg/semaine) est justifiée en cas d'ostéoporose avérée (ostéodensitométrie : T score < -2,5) ou de nécessité d'un traitement par corticoïdes au long cours (y compris le budésonide).

Les traitements hormonaux œstro-progestatifs (substitutifs ou contraceptifs) ne sont pas contre-indiqués.

La prise en charge thérapeutique de l'hypertension portale est la même que celle recommandée dans les autres maladies chroniques du foie.

Transplantation hépatique

La transplantation hépatique doit être envisagée lorsque la bilirubine totale avoisine 100 $\mu\text{mol/l}$ ou qu'il existe des critères usuels de transplantation tels que cirrhose décompensée (ascite, hydrothorax ou encéphalopathie récidivante) avec espérance de vie prévisible ≤ 2 ans, insuffisance hépatocellulaire significative (score MELD ≥ 15 , score Child-Pugh ≥ 9) ou carcinome hépatocellulaire dans les critères de Milan.

L'existence d'un prurit rebelle ou d'une altération de la qualité de vie sont à prendre en compte mais ne doivent pas être à eux seuls des critères décisionnels de transplantation hépatique.

Surveillance

- Le rythme doit être adapté à la sévérité initiale et à la réponse biologique au traitement : tous les 6 mois le plus souvent, tous les 3 mois pour les formes symptomatiques les plus sévères, tous les 12 mois pour les formes minimales.
- Tous les 6 mois : examen clinique, bilirubine, PAL, GGT, ASAT, ALAT.
- Tous les 12 mois : NFS, plaquettes, albumine, TP, IgM, IgG, dosage vitamine D, cholestérol, TSH, élastométrie.
- Échographie hépatique tous les 6 mois en cas de cirrhose.
- Fibroscopie digestive haute si plaquettes < 150000 ou élastométrie > 20 kPa.
- Densitomètre osseuse initiale, puis tous les 2 à 4 ans en fonction des résultats et des facteurs de risque associés (âge, ménopause, fracture, cirrhose, corticoïdes).