



Traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) : Au-delà de l'acide urso-desoxycholique (AUDC)

 **Alexandra HEURGUÉ**

 Service d'Hépatogastroentérologie, CHU De Reims, avenue du général-Koenig - 51100 REIMS (France)
 aheurgue@chu-reims.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir prescrire l'AUDC
- Connaître les critères de non-réponse au traitement par AUDC
- Savoir choisir et prescrire un traitement de seconde ligne
- Savoir évaluer et prendre en charge les complications extra-hépatiques
- Connaître les indications de transplantation et la prise en charge spécifique post-transplantation

LIENS D'INTÉRÊT

Gilead ; Ipsen.

MOTS-CLÉS

Cholangite biliaire primitive ; Acide ursodésoxycholique ; Traitement de seconde ligne.

ABRÉVIATIONS

AFEF : association française pour l'étude du foie ;
 ALAT : Alanine amino-transférases ;
 AMM : autorisation de mise sur le marché ;
 AUDC : Acide urso-désoxycholique ;
 CBP : Cholangite biliaire primitive ;
 EASL : European association for the study of the liver ;
 IBAT : ileal bile acid transporter ;
 LSN : limite supérieure de la normale ;
 OCA : acide obéticholique ;
 PAL : phosphatases alcalines ;
 PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor ;
 TH : transplantation hépatique.

Introduction

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie cholestatique chronique rare caractérisée par la destruction progressive des petits canaux biliaires intra-hépatiques, conduisant à une cholestase chronique, une inflammation, et le développement d'une fibrose. La physiopathologie reste encore imparfaitement comprise, bien que des mécanismes auto-immuns interviennent dans un contexte de prédisposition génétique.

Il s'agit d'une pathologie rare dont l'incidence et la prévalence varient selon les régions. En France, la prévalence de la CBP, selon les données du Système National des Données de Santé couvrant la période 2009-2019, est estimée à 15 cas pour 100 000 habitants (1).

La CBP affecte préférentiellement les femmes (dans 75 à 90 % des cas) d'un âge médian de 60 ans au diagnostic (1). La maladie est fréquemment asymptomatique, entraînant souvent un retard diagnostique. Lorsqu'ils sont présents, les symptômes (fatigue, prurit, syndrome sec et arthralgies) altèrent la qualité de vie.

Le diagnostic repose sur la présence d'au moins 2 des 3 critères suivants :

- 1) une élévation persistante de plus de 6 mois de l'activité sérique des phosphatases alcalines (PAL),
- 2) la présence d'auto-anticorps spécifiques (anti-mitochondrie M2, anti-gp210 ou anti-Sp100),
- 3) des lésions histologiques compatibles avec le diagnostic tels qu'une cholangite destructrice lymphocytaire et/ou granulomateuse (2).

Ainsi, la biopsie hépatique n'est pas indispensable au diagnostic de CBP mais est recommandée en cas d'absence des auto-anticorps spécifiques ou de suspicion d'une autre hépatopathie : syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune, stéato-hépatite...

Le pronostic de la CBP, en l'absence de traitement, est une progression lente vers la cirrhose, la survenue de complications hépatiques (insuffisance hépatique, hypertension portale, carcinome hépatocellulaire) avec parfois nécessité de transplantation hépatique (TH). Le traitement médical vise à ralentir cette progression, améliorer les marqueurs biochimiques et prévenir les complications.

L'acide urso-désoxycholique (AUDC) constitue le traitement de première ligne, mais environ 30 à 40 % des patients ne répondent pas adéquatement, justifiant le recours à des thérapies de seconde ligne (3).

L'acide Urso-désoxycholique (AUDC) : Pilier du traitement de la CBP

L'AUDC est un acide biliaire tertiaire naturel dont le mode d'action repose sur plusieurs mécanismes complémentaires : il diminue la toxicité des acides biliaires en rendant la bile plus hydrophile, stimule la cholérèse par l'activation du transporteur ABCB4, et exerce des effets anti-inflammatoires et anti-apoptotiques (4).

Depuis les années 90, l'AUDC est le traitement de première ligne de la CBP compensée. Les études princeps ont montré une amélioration histologique ainsi qu'un gain significatif de survie sans recours à la TH comparé au placebo (5-7).

Ces résultats ont été récemment confirmés par le registre du Global PBC Study Group, qui a démontré, dans cette vaste cohorte internationale, une amélioration significative de la survie sans TH à 10 ans chez les patients traités par AUDC comparativement aux patients non traités (79,7 % vs. 60,7 % ; $p < 0,001$) (8). Toutefois, d'après le score pronostique GLOBE, près de 40 % des patients sous AUDC présentent une survie sans TH significativement plus courte que celle d'individus sains appariés (9).

L'AUDC doit être instauré dès le diagnostic, indépendamment du stade de fibrose, à la dose de 13 à 15 mg/kg/jour. L'administration de fortes doses d'AUDC n'apporte aucun bénéfice clinique supplémentaire (10).

Le traitement est généralement bien toléré, les principaux effets indésirables étant digestifs avec notamment survenue de diarrhée principalement en début de traitement. Afin d'éviter cet inconfort digestif, la dose d'AUDC doit être

répartie en deux prises journalières et le traitement peut être débuté à doses progressivement croissante le premier mois de traitement. Par la suite, en cas de bonne tolérance, une seule prise par jour est possible et peut favoriser l'observance. Afin d'améliorer l'absorption, l'AUDC doit être pris à distance de la prise de chélateurs des sels biliaires, lorsqu'ils sont utilisés pour un prurit.

Comment évaluer la réponse au traitement ?

Réponse biochimique

Il existe de nombreux facteurs de mauvais pronostic : un âge jeune au diagnostic (< 45 ans), le sexe masculin, la positivité des anticorps antinucléaires spécifiques (anti-gp210 et anti-sp100), un prurit au diagnostic, une maladie diagnostiquée à un stade avancée avec un taux de bilirubinémie élevé, une fibrose extensive ou une ductopénie à l'histologie. Mais surtout, le principal facteur pronostic de la CBP est la réponse biologique à l'AUDC.

De nombreux critères de réponse à l'AUDC ont été proposés par différentes équipes, le plus souvent basés sur les taux de phosphatases alcalines (PAL) et/ou de bilirubine après 12 mois de traitement.

Dans la plupart des études de phase 3 évaluant les traitements de seconde ligne, la réponse biochimique était évaluée par les critères POISE après 12 mois de traitement (11).

Un patient est considéré comme répondeur si toutes les conditions suivantes sont remplies :

- $PAL < 1,67 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) ;
- Bilirubine totale \leq LSN ;
- Réduction d'au moins 15 % des PAL par rapport au taux initial.

En France, l'AFEF recommande d'utiliser les critères Paris-2 (12). Il s'agit de critères simples, faciles à utiliser en pratique clinique, discriminants pour identifier les patients à faible risque d'évolution péjorative : PAL et $AST \leq 1,5 \times$ LSN et taux normal de bilirubine totale après 12 mois de traitement (13).

La réponse biochimique peut être évaluée plus précocement dès le 6^e mois de traitement (14).

Les études les plus récentes tendent vers des critères de réponse biochimiques plus ambitieux, tels que la normalisation des PAL ou un taux de bilirubine plus bas que la normale.

Une étude rétrospective de 2024 portant sur plus de 1 000 patients a montré qu'une normalisation complète des PAL est associée à une amélioration significative de la survie sans complications à 10 ans, notamment chez les patients présentant une fibrose avancée (élastométrie ≥ 10 kPa) et/ou âgés de ≤ 62 ans. Dans ce sous-groupe, le gain de survie sans événement atteint 53 mois comparé aux patients en réponse partielle (PAL entre 1,1 et 1,5 \times LSN). Ces données confirment que, même chez les patients considérés en réponse biologique satisfaisante, la normalisation des PAL permet un gain de survie supplémentaire (86 % vs. 73 % à 10 ans ; $p < 0,001$) (15).

Une autre étude du GLOBAL PBC Group montrait que les taux de survie sans TH des patients présentant une bilirubine $\leq 0,6 \times \text{LSN}$ et $> 0,6 \times \text{LSN}$ étaient respectivement de 91,3 % et 79,2 % à 10 ans ($p < 0,001$). Ainsi une bilirubine totale $\leq 0,6 \times \text{LSN}$ ou un taux de PAL dans les normes était associé à un plus faible risque de TH ou de décès (16).

Mesure de l'élasticité hépatique

Outre la réponse biochimique, la mesure de l'élasticité hépatique au diagnostic, ainsi que son évolution au cours du suivi, constituent un marqueur pronostique important à suivre.

Dans une étude rétrospective portant sur 150 patients traités par AUCD et ayant eu un suivi de l'élasticité hépatique par Fibroscan® pendant 5 ans, une dureté du foie au diagnostic supérieure à 9,6 kPa augmentait par 5 le risque de décompensation hépatique, de TH ou de décès (17).

Une large cohorte rétrospective internationale portant sur près de 4 000 patients suivis par Fibroscan® a permis d'établir des seuils de dureté hépatique prédictifs de la survenue d'événements hépatiques graves (complications de la cirrhose, TH ou décès). Les patients à risque modéré (8 à 15 kPa) ou élevée (> 15 kPa), soit 40 % de la cohorte, avaient respectivement un risque multiplié par 4 et par 16 de développer des événements cliniques graves par rapport au groupe à risque faible (< 8 kPa) (18).

L'évolution de l'élasticité hépatique est un marqueur pronostique important à prendre en compte. Il a été montré qu'une aggravation de l'élasticité hépatique supérieure à 2,1 kPa/an était associée à un risque 8 fois plus élevé de survenue d'événements hépatiques graves (17).

Une autre étude a montré que toute variation relative de l'élasticité hépatique, même après ajustement sur les facteurs pronostiques initiaux (y compris l'élasticité initiale), était significativement associée au risque d'événements cliniques graves ($p < 0,001$). Par exemple, une augmentation annuelle de 20 % de l'élasticité hépatique était associée à un risque multiplié par 2,13 de survenue d'événements graves (HR :

2,13 ; IC95 % : 1,89-2,45), tandis que le Hazard Ratio était de 0,40 (IC95 % : 0,33-0,46) en cas de diminution de 20 % (19).

Que faire en cas de réponse insuffisante à l'AUCD ? Traitements de seconde ligne

Environ 5 % des patients présentent une intolérance à l'AUCD et presque 40 % ont une réponse insuffisante (3,20).

La première étape est de vérifier que l'AUCD est prescrite à une posologie optimale : en situation réelle, 25 à 40 % des patients ont une posologie inférieure à 12 mg/kg/j (21-22).

Outre un défaut d'observance fréquemment observé dans toute maladie chronique, il faut rechercher une association à une autre maladie : syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune, stéatose métabolique, dysthyroïdie, maladie cœliaque.

En l'absence de cause expliquant cette réponse insuffisante, chez les patients tolérants l'AUCD, le traitement par AUCD doit être poursuivi et un traitement de deuxième ligne doit être instauré en association avec l'AUCD.

En effet, dans une vaste étude internationale rétrospective portant sur plus de 700 patients non répondeurs à l'AUCD, comparés à une cohorte historique de patients non traités, le traitement par AUCD était associé à un taux de survie sans transplantation hépatique significativement plus élevé (8).

Les traitements de seconde ligne reposent sur l'acide obéticholique, les agonistes des récepteurs PPAR dont le bézafibrate (tableau 1), le budésônide, et, en dernier recours, la transplantation hépatique.

Acide Obéticholique (OCA)

L'OCA est un agoniste sélectif du récepteur nucléaire farnésoïde X (FXR), avec des propriétés anti-cholestatiques, anti-inflammatoires et anti-fibrosantes. Son activation

Tableau 1 : Traitements de deuxième ligne évalués en Phase 3 dans la CBP

	Acide obéticholique	Bézafibrate	Élafibranor	Séladelpar
Essais [référence]	POISE (11)	BEZURSO (26)	ELATIVE (30)	RESPONSE (31)
Bras de traitements	Ac obéticholique 5 mg majoré à 10 mg à 6 mois selon tolérance (n= 71) Ac obéticholique 10 mg (n= 73) Placebo (n= 73)	Bézafibrate 400 mg/j (n= 50) Placebo (n= 50)	Élafibranor 80 mg (n= 108) Placebo (n= 53)	Séladelpar 10 mg (n= 128) Placebo (n= 65)
Critère de jugement principal	Critères POISE à 12 mois	Normalisation ASAT ALAT PAL bilirubine albumine INR à 24 mois	Critères POISE à 52 semaines	Critères POISE à 52 semaines
Taux de réponse biochimique	46-47 % vs. 10 % ($p < 0,001$ pour les groupes OCA vs. placebo)	31 % vs. 0 % Différence 31 % (IC95 %, 10 à 50 ; $p < 0,001$)	51 % vs. 4 % Différence 47 % (IC95 %, 32 à 57 ; $p < 0,001$)	61,7 % vs. 20 % Différence 41,7 % (IC95 %, 27,7 à 53,4 ; $p < 0,001$)
Normalisation des PAL	ND	67 % vs. 2 %	15 % vs. 0 %	25 % vs. 0 %

entraîne une diminution de la synthèse des acides biliaires, notamment par l'inhibition de l'enzyme CYP7A1, favorise leur transport et leur excrétion hépatique.

L'essai pivot POISE est une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle contre placebo, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'OCA chez des patients avec une réponse inadéquate ou une intolérance à l'AUDC (11). Les patients étaient randomisés pour recevoir l'OCA à la dose de 5 ou 10 mg associé à l'AUDC pour les patients tolérants. À 12 mois, une réponse biologique significative était observée (selon les critères POISE) chez 46 à 47 % des patients traités par OCA contre seulement 10 % dans le groupe placebo.

À la suite de ces résultats positifs, l'OCA a obtenu une AMM conditionnelle en 2^e ligne de traitement en association à l'AUDC ou en monothérapie en cas d'intolérance à l'AUDC.

Une amélioration de la survie sans TH a été démontrée chez les patients de l'étude POISE, comparativement à des cohortes contrôles issues des registres GLOBAL-PBC et UK-PBC (23).

Le principal effet indésirable de l'OCA est une aggravation du prurit, pouvant conduire à l'interruption du traitement dans 10 à 25 % des cas (11,24). Par ailleurs, plusieurs cas de décompensation hépatique ont été rapportés chez des patients atteints de cirrhose avancée (Child-Pugh B ou C) traités par OCA, contre-indiquant son utilisation dans cette population.

Les résultats positifs de l'essai POISE n'ont pas été confirmés par l'étude post commercialisation COBALT (25). En août 2024, l'Agence européenne des médicaments a procédé au retrait de l'AMM conditionnelle de l'OCA. En France, ce médicament demeure accessible uniquement *via* une autorisation d'accès compassionnel, strictement réservée à la poursuite des traitements déjà initiés, excluant toute prescription à de nouveaux patients.

Agonistes des récepteurs PPAR

Les agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs des peroxyosomes (PPAR) modulent l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme lipidique et l'inflammation hépatique. En fonction de l'isoforme ciblée (PPAR- α , PPAR- δ ou PPAR- γ), ces agonistes modulent la néosynthèse et le transport des acides biliaires, favorisent le catabolisme des acides gras, et exercent des effets anti-inflammatoires ainsi qu'anti-fibrosants, contribuant ainsi à l'amélioration de l'homéostasie hépatobiliaire.

Bezafibrate

Le bézafibrate est un hypolipémiant, agoniste pan-PPAR ($-\alpha$, $-\delta$ et $-\gamma$), ayant montré son efficacité dans l'essai BEZURSO (26). Dans cette étude française multicentrique de phase 3, les patients non répondeurs selon les critères de Paris-2 ont été randomisés pour recevoir, en association avec l'AUDC, soit un placebo, soit du bézafibrate LP à la posologie de 400 mg par jour.

Après 2 ans de traitement, une normalisation des tests hépatiques (PAL, transaminases, bilirubine) était obtenue chez 31 % des patients sous bézafibrate *versus* 0 % avec le placebo ($p < 0,001$). Une réduction significative des PAL était observée dès le troisième mois. À 24 mois, une normalisation des PAL était obtenue chez 67 % des patients traités par bézafibrate, contre seulement 2 % dans le groupe placebo (26).

Les données de vie réelle issues d'importantes cohortes japonaises ont confirmé le bénéfice de l'association bézafibrate-AUDC par rapport à l'AUDC seul, avec une réduction significative de la mortalité globale, de la mortalité de cause hépatique ou de la nécessité d'une transplantation hépatique avec un HR de 0,27 (95 % IC : 0,137-0,565 ; $p < 0,0001$) (27).

Les principaux effets indésirables du bézafibrate sont la survenue de myalgies, ainsi qu'une élévation modérée de la créatininémie ou des transaminases. Dans l'essai BEZURSO, la tolérance du bézafibrate était globalement satisfaisante et comparable à celle du placebo (26). Les myalgies, plus fréquemment rapportées sous bézafibrate (environ 20 % contre 10 % sous placebo), restaient modérées et réversibles après adaptation posologique à 200 mg. Une légère augmentation de la créatininémie (en moyenne + 5 %), effet de classe connu et réversible, n'avait pas d'impact significatif sur la fonction rénale. Des élévations transitoires des transaminases $> 5 N$ ont été observées chez 6 % des patients sous bézafibrate et 2 % sous placebo, sans conséquence durable après prise en charge adaptée.

Parallèlement à l'amélioration des paramètres biochimiques, le bézafibrate exerce un effet bénéfique sur le prurit. Cette observation, initialement rapportée dans l'essai BEZURSO, a été confirmée par l'essai randomisé FITCH, qui a démontré, après 21 jours de traitement, une diminution significative du prurit sous bézafibrate comparativement au placebo chez 74 patients atteints de maladies cholestatiques chroniques, dont 26 présentant une CBP (28).

En cas de réponse thérapeutique insuffisante sous bithérapie, plusieurs études rétrospectives ouvertes et non contrôlées ayant évalué une trithérapie associant AUDC, fibrate et acide obéticholique ont rapporté des résultats prometteurs, justifiant la confirmation par des essais randomisés (29).

Malgré des données robustes d'efficacité et de tolérance, le bézafibrate ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour le traitement de la CBP mais dispose désormais d'un accès autorisé dans un cadre compassionnel par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, l'ANSM (décision du 8 septembre 2025).

Élafibranol

L'élafibranol, agoniste des récepteurs PPAR- α et PPAR- δ , a été évalué dans la CBP au sein de l'étude ELATIVE, un essai multicentrique, randomisé, contrôlé, en double aveugle de phase 3 (30). Les patients non répondeurs ou intolérants à l'AUDC étaient randomisés pour recevoir en association à l'AUDC pour les patients tolérants, l'élafibranol à la dose de 80 mg par jour ou un placebo pendant 52 semaines.

Une réponse biochimique selon les critères POISE était observée chez 51 % des patients du groupe élafibranol, contre seulement 4 % dans le groupe placebo après 52 semaines de traitement. Une normalisation des PAL était obtenue chez 15 % des patients traités par élafibranol, contre 0 % dans le groupe placebo. Les données intermédiaires de l'étude d'extension en ouvert indiquent que l'efficacité biochimique de l'élafibranol se maintient dans le temps, au-delà de trois ans de traitement.

L'amélioration du prurit n'était pas significativement supérieure à celle observée dans le groupe placebo. Les événements indésirables survenus plus fréquemment avec

élaflibanor qu'avec le placebo comprenaient des douleurs abdominales, de la diarrhée, des nausées et des vomissements.

Séladelpar

Le séladelpar est un agoniste sélectif des récepteurs PPAR- δ . L'étude RESPONSE, étude de phase 3 multicentrique en double aveugle a évalué le séladelpar oral à une dose de 10 mg par jour comparé à un placebo (31).

Dans cette étude, une réponse biochimique était obtenue chez 62 % des patients traités par séladelpar contre 20 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). De plus, une normalisation des phosphatases alcalines était observée chez 25 % des patients sous séladelpar, contre aucun dans le bras placebo ($p < 0,001$).

Le séladelpar a également réduit de manière significative les scores de prurit chez les patients présentant un prurit modéré à sévère à l'inclusion (-3,2 contre -1,7 ; IC à 95 %, -2,5 à -0,5, $p = 0,005$). L'incidence et la gravité des événements indésirables étaient similaires dans les deux groupes, principalement céphalées et troubles digestifs (31). Le séladelpar a aussi une efficacité sur la réduction de la fatigue, indépendamment du contrôle du prurit (32).

Outre ces 3 molécules, la saroglitazar un autre agoniste des récepteurs PPAR- α et PPAR- γ est en cours de développement dans la CBP (33).

Une méta-analyse en réseau, portant sur les grands essais randomisés dans le traitement de seconde ligne de la CBP a comparé l'acide obéticholique, l'élaflibanor et le séladelpar (34).

Elle montre une légère supériorité de l'élaflibanor sur le séladelpar en termes de réponse biochimique, tandis que le séladelpar est le seul à améliorer significativement le prurit. Selon cette méta-analyse, l'acide obéticholique présente une efficacité comparable, mais est associé à une augmentation du prurit et d'événements indésirables.

Le séladelpar et l'élaflibanor ont obtenu une AMM conditionnelle au niveau européen, mais ne sont actuellement pas disponibles en France. La demande d'accès précoce a été refusée, en raison de l'existence d'une alternative thérapeutique jugée suffisante, représentée par le bézafibrate.

Budésoude

Le budésoude est un corticoïde à fort premier passage hépatique, limitant l'exposition systémique et les effets secondaires des corticoïdes classiques.

Dans la CBP, des lésions histologiques communes avec l'hépatite auto-immune, comme l'hépatite d'interface, peuvent être présentes et s'accompagner d'une élévation des transaminases, suggérant une composante auto-immune concomitante.

Le budésoude pourrait représenter une option thérapeutique intéressante dans cette situation.

Un essai clinique de phase 3 a évalué l'efficacité du budésoude associé à l'AUDC chez des patients atteints de CBP non cirrhotiques, à risque de progression devant la présence d'ALAT ≥ 2 N et une hépatite d'interface à l'analyse histologique (35). Quarante patients ont reçu du budésoude (9 mg/j)

en association à l'AUDC (12-16 mg/kg/j) et 22 patients ont reçu un placebo associé à l'AUDC pendant 36 mois.

L'objectif principal (amélioration histologique de l'inflammation ≥ 3 points selon le score d'Ishak sans progression de la fibrose) n'a pas été atteint, probablement en raison du faible effectif analysé en per protocole ayant entraîné un manque de puissance statistique. En revanche, une amélioration biochimique significative, selon les critères POISE ou la normalisation des PAL, a été observée dans le groupe budésoude, suggérant un bénéfice potentiel sur les marqueurs d'activité de la maladie.

Le budésoude, en association à l'AUDC, pourrait représenter une option thérapeutique chez les patients atteints de CBP présentant des signes d'inflammation marquée. Cependant le budésoude est contre-indiqué chez les patients cirrhotiques en raison du shunt porto-systémique qui réduit son métabolisme hépatique, augmentant le risque d'effets systémiques et de thrombose porte.

Transplantation Hépatique

Malgré les avancées en matière de traitements médicaux, la TH demeure le recours ultime dans les formes compliquées de CBP. Selon les recommandations de l'EASL, une TH doit être envisagée chez les patients atteints de CBP compliquée d'une cirrhose décompensée (score MELD > 15), d'un ictère avec une bilirubinémie > 50 $\mu\text{mol/L}$ ou un prurit réfractaire au traitement médical (2).

Le taux de survie à 5 ans après TH pour CBP est d'environ 80 % (34). Toutefois la CBP peut récidiver sur le greffon, jusqu'à 30 % à 10 ans, avec un risque plus élevé de perte de greffon et de mortalité (37). Les principaux facteurs de risque de récurrence de la CBP après TH sont un âge jeune, l'utilisation de tacrolimus et la persistance d'une cholestase post-transplantation (37,38).

L'administration préventive d'AUDC après TH pour CBP réduit significativement le risque de récurrence de la CBP, de perte du greffon et de mortalité (39). L'AUDC doit donc être poursuivi après TH pour cette indication.

Prise en charge des complications extra-hépatiques

Prurit

Le prurit cholestatique est un symptôme complexe, dont la physiopathologie demeure incomplètement élucidée et est probablement multifactorielle. Au cours de l'évolution de la maladie, environ 75 % des patients atteints de CBP présenteront un prurit, avec une altération significative de la qualité de vie chez près de la moitié d'entre eux (40).

Bien qu'il puisse être difficile d'évaluer le prurit en raison de sa nature subjective, l'évaluation de la gravité des démangeaisons peut être effectuée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) ou d'autres systèmes de notation, tels que l'échelle 5D-Itch et le questionnaire PBC-40.

Outre les mesures physiques telles que l'utilisation d'émollients cutanés, l'éviction des douches trop chaudes ou la

Tableau 2 : Prise en charge du prurit cholestatique - Adapté du PNDS (HAS) (41)

Prise en charge du prurit cholestatique	
Mesures	Douches ou bains tièdes avec application d'émollients, port de vêtements amples et non irritants (fibres naturelles), ongles coupés courts.
Thérapeutiques	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bézafibrate (400 mg/j) 2. Cholestyramine (4-16 g/j) 3. Rifampicine (150 à 600 mg/j) 4. Naltrexone (12,5 à 50 mg/j)/ Sertraline (25-100 mg/jr) / Gabapentine (300 à 3 600 mg/j) / Prégabaline (25-600 mg/j)/ Ondansétron (16 mg/j)
	En cours d'évaluation : Agonistes PPAR (séladelpar), inhibiteurs IBAT (linirixibat, marilixibat, volixibat).

coupe régulière des ongles, et le recours ponctuel à un antihistaminique sédatif (par exemple, hydroxyzine 25 mg une à deux fois par jour), différentes options thérapeutiques peuvent être proposées (tableau 2) (41).

La cholestyramine, résine chélatrice des acides biliaires, est administrée à la dose de 4 à 16 g par jour et doit être prise à distance (au moins 4 heures) des autres traitements, afin d'éviter une diminution de leur absorption intestinale. Son efficacité reste cependant limitée et sa tolérance souvent médiocre.

Le bézafibrate, en plus de son efficacité sur les paramètres biochimiques, exerce une action antiprurigineuse, ce qui justifie son utilisation précoce dans l'escalade thérapeutique en cas de prurit persistant.

La rifampicine, inducteur enzymatique agissant sur l'hydroxylation des acides biliaires, est rapidement efficace à une dose comprise entre 150 et 600 mg par jour. Une surveillance biologique régulière est indispensable en raison du risque, rare mais potentiellement grave, d'hépatotoxicité, de cytopénies et de néphrotoxicité.

Les autres options thérapeutiques pour le prurit cholestatique réfractaire aux traitements précédemment décrits incluent la naltrexone, la sertraline et l'ondansétron (2).

Une nouvelle classe thérapeutique a émergé avec les agonistes du transporteur intestinal des sels biliaires (IBAT, ileal bile acid transporter) initialement développés pour traiter le prurit des cholestases génétiques, telles que le syndrome d'Alagille ou les cholestases familiales progressives (42). Ces derniers agissent en inhibant la réabsorption iléale des acides biliaires, interrompant ainsi le cycle entéro-hépatique.

Le linirixibat a ainsi été évalué dans une étude de phase 2a, randomisée, contrôlée, en double aveugle chez des patients atteints de CBP présentant un prurit modéré à sévère (43). Le traitement a entraîné une réduction significative de l'intensité du prurit par rapport au placebo. Ces résultats prometteurs n'ont pas été confirmés avec le maralixibat (44).

Il convient d'attendre la publication des résultats définitifs des études GLISTEN (phase 3, linirixibat) et VANTAGE (phase 2b, volixibat), dont les premières analyses suggèrent une amélioration significative des scores de prurit sous IBAT, comparativement au placebo, chez les patients atteints de CBP présentant un prurit sévère (45,46).

Les effets indésirables les plus fréquents des IBAT sont des troubles gastro-intestinaux, principalement des diarrhées, sans signal de toxicité hépatique. Ces molécules n'ont pas démontré d'effet significatif sur la réponse biochimique et ne disposent, à ce jour, d'aucune AMM dans la CBP.

En dernier recours, la photothérapie, la pose d'un drain nasobiliaire, une dialyse à l'albumine et surtout une transplantation hépatique doivent être envisagées en cas de prurit réfractaire aux traitements médicaux (41).

Fatigue

La fatigue est un symptôme fréquent de la CBP, rapporté par environ 80 % des patients au cours de l'évolution de leur maladie (47)]. Ce symptôme altère significativement la qualité de vie chez la moitié des patients mais il n'y a pas de corrélation évidente avec l'atteinte histologique. Il convient de rechercher et traiter les comorbidités associées pouvant être responsables de fatigue : anémie, hypothyroïdie, dépression ou troubles du sommeil.

Les mécanismes physiopathologiques de la fatigue dans le CBP restent mal compris et aucune thérapeutique spécifique efficace n'a été validée à ce jour. L'AUDC ne semble pas avoir d'action positive sur la fatigue (2).

L'élaflibanor pendant 52 semaines a montré des améliorations cliniquement significatives des scores de fatigue, avec des améliorations plus importantes comparativement au placebo, possiblement liés à son effet agoniste PPAR- α sur la dysfonction mitochondriale (48).

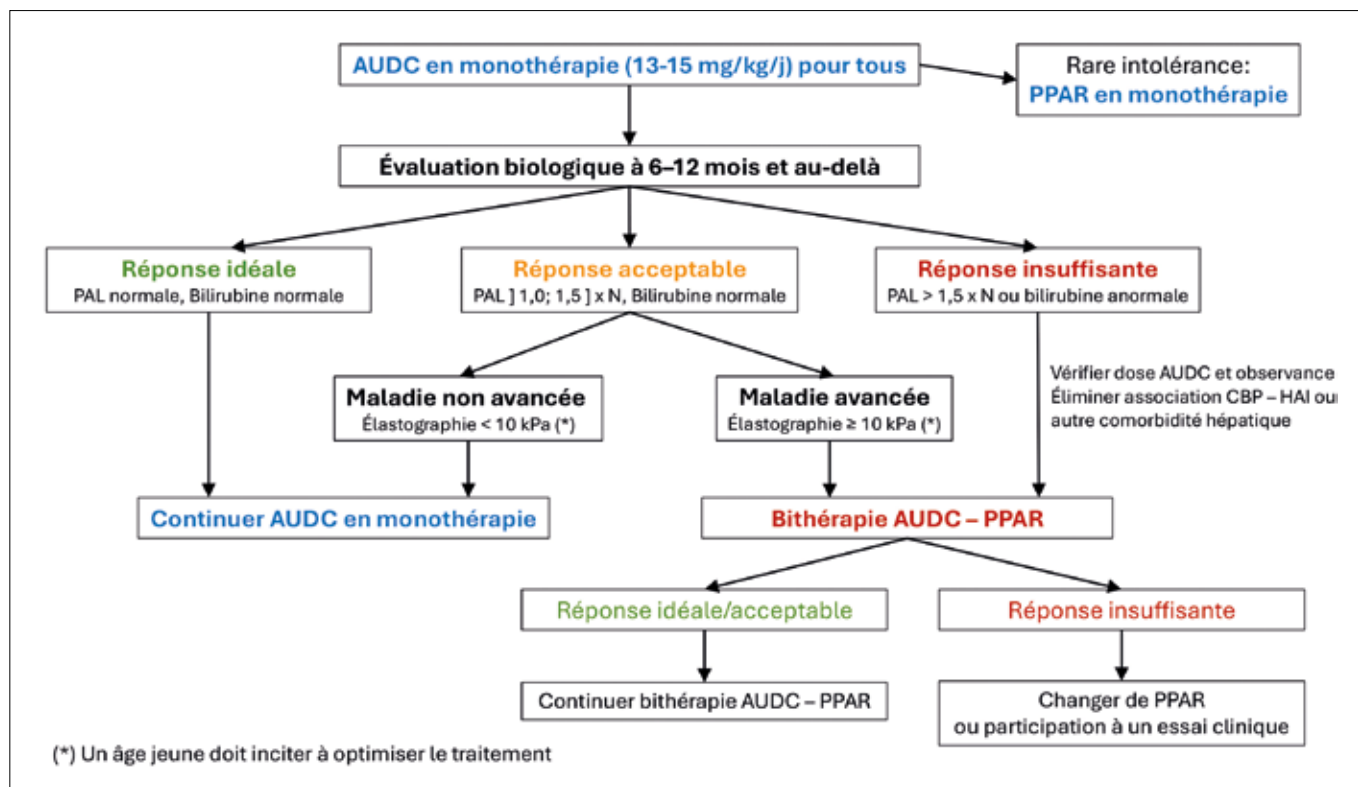
L'hypnose a été proposée par certains auteurs, avec des résultats mitigés et non concluants (49). Il convient de privilégier une approche multidisciplinaire avec soutien psychologique, activité physique adaptée, et adaptation du rythme de vie.

Ostéoporose

Comme dans toute maladie cholestatique, l'ostéoporose est fréquente au cours de la CBP. Il est recommandé d'effectuer une densitométrie osseuse lors du diagnostic et surveiller cet examen au cours de l'évolution de la maladie.

Une augmentation des apports en calcium et une supplémentation en calcium et vitamine D est recommandée. En cas d'ostéoporose, la prise en charge ne diffère pas des recommandations de la Société Française de Rhumatologie. Les biphosphonates sont des traitements sûrs et efficaces de l'ostéoporose dans la CBP mais l'EASL recommande la

Figure : Proposition d'Algorithme de prise en charge de la CBP - Selon la mise à jour 2026 du PNDS (HAS) (41)



prudence pour les patients ayant des varices œsogastriques en raison du risque d'œsophagites (2).

Dyslipidémie

L'hyperlipémie est caractéristique de la cholestase et est fréquemment observée au cours de la CBP. Il s'agit d'une augmentation du LDL cholestérol avec HDL augmentés, les taux de triglycérides étant généralement normaux ou légèrement élevés.

Il n'a pas été observé de sur-risque cardiovasculaire chez les patients atteints de CBP. Dans le sous-groupe de patients atteints de CBP et de syndrome métabolique (avec des taux élevés de cholestérol total et de LDL cholestérol et un taux faible de cholestérol HDL, l'EASL recommande d'envisager une prise en charge pharmacologique personnalisée (2).

Il convient d'éviter l'association de statine avec un traitement par fibrates en raison du risque de majoration des événements indésirables en particulier rénal et musculaire.

Références

1. Corpechot C, Hornus P, Cals M, *et al.* Epidemiology, Comorbidity, Treatment and Outcome of Autoimmune Liver Diseases: A French Nationwide Study. *JHEP Report* 2025, Volume 7, Issue 11, 101546.
2. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017 ; 67:145-72.
3. Invernizzi P, Floreani A, Carbone M, Marzoni M, Craxi A, Muratori L, *et al.* Primary Biliary Cholangitis : advances in management and treatment of the disease. *Dig Liver Dis.* 2017 Aug;49(8):841-846.
4. Beuers U, Banales JM, Karpen S, Keitel V, Williamson C, Trauner M. History and prospects of bile acid therapies. *J Hepatol* 2025;S0168-8278(25)02277-9.
5. Poupon RE, Balkau B, Eschwège E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1548-54.
6. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1997 Sep;113(3):884-90.
7. Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000 ; 32 : 1196-99.
8. Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, *et al.* Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2019; 71: 357-65.
9. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, *et al.* Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 2015 ;149 : 1804-12.e4.
10. Angulo P, Dickson ER, Thorneau TM, Jorgensen RA, Smith C, DeSotel CK, *et al.* Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol.* 1999 May;30(5):830-5.
11. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, *et al.* A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *New England Journal of Medicine (NEJM),* 2016; 375(7): 631-643.
12. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie. Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF). 2021.
13. Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol.* 2011 Dec;55(6):1361-7.

14. Murillo Perez CF, Ioannou S, Hassanally I, *et al.* Global PBC Study Group. Optimizing therapy in primary biliary cholangitis: Alkaline phosphatase at six months identifies one-year non-responders and predicts survival. *Liver Int.* 2023 Jul;43(7):1497-1506.
15. Corpechot C, Lemoine S, Soret PA, *et al.* Adequate versus deep response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: to what extent and under what conditions is normal alkaline phosphatase level associated with complication-free survival gain? *Hepatology* 2024; 79: 39–48.
16. Murillo Perez CF, Harms MH, Lindor KD, *et al.* GLOBAL PBC Study Group. Goals of Treatment for Improved Survival in Primary Biliary Cholangitis: Treatment Target Should Be Bilirubin Within the Normal Range and Normalization of Alkaline Phosphatase. *Am J Gastroenterol.* 2020 Jul;115(7):1066-1074.
17. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, *et al.* Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012 ; 56 : 198-208.
18. Corpechot C, Carrat F, Gaouar F, *et al.* Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2022; 77: 1545-53.
19. Lam L, Soret PA, Lemoine S, *et al.* Dynamics of liver stiffness measurement and clinical course of primary biliary cholangitis. *Clin gastroenterol hepatol* 2024; 22: 2432-2441.e2.
20. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, *et al.* Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2008 Sep;48(3):871-7.
21. Heurgué A, Vitry F, Diebold MD, Yaziji N, Bernard-Chabert B, Pennaforte JL, *et al.* Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007 Jan;31(1):17-25.
22. Wiegand J, Franke A, Müller T, Stein K, Bantel H, Günther R, *et al.* Sub-optimal therapy of patients with primary biliary cholangitis (PBC) in the real-life setting of the German PBC cohort. *Z Gastroenterol.* 2024 Nov;62(11):1931-1942. English. doi: 10.1055/a-2382-7720.
23. Murillo Perez CF, Fisher H, Hiu S, *et al.* Greater transplant-free survival in patients receiving obeticholic acid for primary biliary cholangitis in a clinical trial setting compared to real-world external controls. *Gastroenterology* 2022; 163: 1630-42.e3.
24. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, *et al.* Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2015; 148: 751-61.e8.
25. Kowdley KV, Hirschfield GM, Coombs C, *et al.* COBALT: A Confirmatory Trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis with placebo and external controls. *Am J Gastroenterol* 2025; 120: 390-400.
26. 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.
27. Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, *et al.* Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2021; 75: 565-71.
28. de Vries E, Bolier R, Goet J, *et al.* Fibrates for itch (FITCH) in fibrosing cholangiopathies: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2021; 160: 734-43.
29. Soret PA, Lam L, Carrat F, *et al.* Combination of fibrates with obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult-to-treat primary biliary cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53: 1138-46.
30. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, *et al.* Efficacy and safety of elafibranor in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2024; 390: 795-805.
31. Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, *et al.* A phase 3 trial of seladelpar in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2024; 390: 783-94.
32. Kremer AE, Mayo MJ, Hirschfield G, *et al.* Seladelpar improved measures of pruritus, sleep, and fatigue and decreased serum bile acids in patients with primary biliary cholangitis. *Liver Int.* 2022 Jan;42(1):112-123.
33. Vuppalachchi R, Caldwell SH, Pyrsopoulos N, *et al.* Proof-of-concept study to evaluate the safety and efficacy of saroglitazar in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2022 Jan;76(1):75-85.
34. Giannini EG, Pasta A, Calabrese F, *et al.* Second-line treatment for patients with primary biliary cholangitis: a systematic review with network meta-analysis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2025; 45: e16222.
35. Hirschfield GM, Beuers U, Kupcinskas L, *et al.* A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA. *J Hepatol* 2021; 74: 321-329.
36. Liermann Garcia RF, Garcia CE, McMaster P, *et al.* Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001; 33: 22.
37. Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, *et al.* Factors associated with recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation and effects on graft and patient survival. *Gastroenterology* 2019; 156: 96-107.e1.
38. Montano-Loza AJ, Lytvyak E, Hirschfield G, *et al.* Prognostic scores for ursodeoxycholic acid-treated patients predict graft loss and mortality in recurrent primary biliary cholangitis after liver transplantation. *J Hepatol* 2024; 81: 679-89.
39. Corpechot C, Chazouillères O, Belnou P, *et al.* Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2020; 73: 559-65.
40. Hegade VS, Mells GF, Fisher H, Kendrick S, DiBello J, Gilchrist K, *et al.* Pruritus Is Common and Undertreated in Patients With Primary Biliary Cholangitis in the United Kingdom. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jun;17(7):1379-1387.e3.
41. *Protocole National de Diagnostic et de Soins Cholangite Biliaire Primitive.*
Haute Autorité de Santé (HAS). Novembre 2021.
42. Trauner M, Karpen SJ, Dawson PA. Benefits and challenges to therapeutic targeting of bile acid circulation in cholestatic liver disease. *Hepatology* 2025 doi:10.1097/HEP.0000000000001438.
43. Hegade VS, Kendrick FW, Dobbins RL, *et al.* Effect of ileal bile acid transporter inhibitor GSK2330672 on pruritus in primary biliary cholangitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover, phase 2a study. *Lancet* 2017; 389: 1114-23.
44. Mayo MJ, Pockros PJ, Jones D, *et al.* A Randomized, Controlled, Phase 2 Study of Maralixibat in the Treatment of Itching Associated With Primary Biliary Cholangitis. *Hepatol Commun* 2019; 3: 365-81.
45. Hirschfield, Gideon M, *et al.* GS-011 Linerixibat significantly improves cholestatic pruritus in primary biliary cholangitis: results of the pivotal phase 3 GLISTEN trial. *Journal of Hepatology, Volume 82, S4-S5.*
46. Heneghan M, *et al.* OS-059 Volixibat for the treatment of cholestatic pruritus in primary biliary cholangitis: an adaptive, randomized, placebo-controlled phase 2b trial (VANTAGE): 28-week interim results. *Journal of Hepatology, Volume 82, S44-S45.*
47. Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, *et al.* Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. *Hepatology.* 2013 Jul;58(1):273-83.
48. Jones, David E. *et al.* LBP-027 Elafibranor improves fatigue versus placebo in patients with primary biliary cholangitis, with limited correlation with pruritus: analyses from the phase III ELATIVE® trial. *Journal of Hepatology, Volume 82, S83-S84.*
49. Untas A, Goffette C, Flahault C, Vioulac C, Chazouillères O, Soret PA, *et al.* PBC-HOPE: A Randomized Controlled Trial of Hypnosis and Psychoeducation in Women With Primary Biliary Cholangitis and Fatigue. *Am J Gastroenterol.* 2025 Jul 14. doi: 10.14309/ajg.0000000000003639.

5

Les cinq points forts

- La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie cholestatique chronique rare dont le traitement de première ligne est l'acide urso-désoxycholique (AUDC) à la dose de 13 à 15 mg/kg/jour.
- La réponse biochimique est évaluée par les critères Paris-2 (PAL et ASAT $\leq 1,5$ N et taux normal de bilirubine totale) après 6 à 12 mois de traitement.
- Les données récentes tendent vers des critères de réponse plus ambitieux : normalisation des PAL et absence d'aggravation des mesures d'élasticité hépatique.
- Actuellement, le bézafibrate est le seul traitement de seconde ligne accessible en France, en association avec l'AUDC bien qu'il ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. À ce jour, l'acide obéticholique, l'élafibranor et le séladelpar ne sont pas disponibles.
- Le bézafibrate a une action antiprurigineuse pouvant justifier son utilisation précoce dans l'escalade thérapeutique en cas de prurit persistant.