

La cirrhose biliaire primitive : actualités

Objectifs pédagogiques

- Quels sont les éléments du diagnostic de cirrhose biliaire primitive et la place de la ponction biopsie hépatique ?
- Modalités du traitement, surveillance et causes d'échec
- Prise en charge des formes avec réponse partielle
- Place de la transplantation

Généralités

La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une maladie chronique du foie caractérisée sur le plan clinique par un syndrome de cholestase intrahépatique et sur le plan anatomopathologique par une destruction progressive des petits canaux biliaires [1]. En l'absence de traitement, la maladie évolue vers un état fibreux du foie pouvant conduire à l'hypertension portale (HTP), à l'insuffisance hépatique, puis au décès. La fréquence des anticorps antimitochondries (AAM) et la forte prédominance féminine font de cette maladie l'archétype de la maladie auto-immune du foie. La CBP n'a pas d'étiologie connue. Les études familiales, génétiques et épidémiologiques suggèrent qu'elle résulte d'une combinaison complexe de facteurs de risque héréditaires et environnementaux. La CBP est ubiquitaire et atteint selon les pays entre 20 et 400 individus par million d'habitants [2]. Sa prévalence est largement sous-estimée du fait de la fréquence

des formes mineures asymptomatiques. Rapportée à la population à risque, la maladie toucherait environ une femme de plus de 40 ans sur mille. La CBP évolue schématiquement en 3 phases : une phase asymptomatique pouvant durer plus de 10 ans et passer totalement inaperçue en l'absence d'une analyse systématique des tests biologiques hépatiques ; une phase symptomatique marquée par une fatigue, un prurit, une cholestase biologique progressive et le développement d'une fibrose hépatique et d'une ductopénie ; enfin, une phase terminale caractérisée par un ictère permanent associé à une altération de l'état général, à une cirrhose, à une HTP, puis à une insuffisance hépatique conduisant au décès en 2 à 4 ans si une transplantation hépatique (TH) n'est pas envisageable. Des formes ductopéniques rapides ou des formes frontières associées à une hépatite auto-immune (HAI, syndrome de chevauchement) sont plus rares. Le diagnostic précoce est important car l'efficacité du traitement médical dépend en grande partie du stade auquel il est débuté. La prise au long cours d'acide ursodésoxycholique (AUDC) permet de ralentir la maladie et d'augmenter l'espérance de vie des patients mais ce traitement reste insuffisant chez 30 à 40 % d'entre eux. À ce jour, il n'y a pas d'autre médicament dont l'efficacité sur la survie ait été établie. La TH, lorsqu'elle est possible, reste le traitement de choix des formes terminales de la maladie.

Christophe Corpechot

Quels sont les éléments du diagnostic de cirrhose biliaire primitive et la place de la ponction biopsie hépatique ?

Le diagnostic de CBP doit être évoqué devant toute élévation chronique inexplicée de l'activité sérique des tests enzymatiques hépatiques chez une femme de plus de 35 ans, surtout si elle prédomine sur les phosphatases alcalines (PAL) ou la gamma-glutamyl transpeptidase (GGT). Le sexe masculin n'exclut pas le diagnostic (10 % des cas) mais le rend moins plausible. L'existence d'un prurit isolé sans lésion cutanée préalable est un bon signe d'appel mais il n'est présent que dans 30 à 50 % des cas. Son absence n'exclut donc pas le diagnostic. La fatigue est le principal symptôme allégué par les patients mais elle est totalement non spécifique. Des douleurs articulaires, un syndrome sec buccal ou oculaire, un syndrome de Raynaud, un xanthelasma, une hépatomégalie ou une mélanodermie peuvent aussi être présents. Les formes historiquement décrites dans les années 1960 révélées d'emblée par un ictère et une altération de l'état général sont devenues très rares.

Selon les recommandations 2009 de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [3], le diagnostic de CBP peut être établi si au

■ Ch. Corpechot (✉) Service d'hépatologie, Centre de référence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires, Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12.
Tél. : 01 49 28 28 36.

E-mail : christophe.corpechot@sat.aphp.fr

moins 2 des critères suivants sont présents :

- 1) signes biochimiques de cholestase reposant principalement sur l'activité sérique des PAL ;
- 2) présence d'AAM ;
- 3) lésion de cholangite destructrice non suppurée des canaux biliaires interlobulaires.

Publiées la même année, les recommandations de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) [4] indiquent que le diagnostic de CBP peut être formellement porté chez un adulte ayant une élévation inexplicite des PAL et une recherche d'AAM positive (la biopsie n'étant réservée dans cette situation qu'à l'évaluation du stade de la maladie). À noter qu'il n'existe pas de consensus concernant le seuil critique d'activité des enzymes hépatiques pour le diagnostic de CBP. L'AASLD ne donne pas d'indication. L'EASL définit la cholestase biologique par une activité des PAL > 1,5 fois la limite supérieure de la normale (N) associée à une GGT > 3 × N. À noter également que l'augmentation de la concentration sérique des IgM, bien que fréquemment observée, ne fait officiellement pas partie des critères diagnostiques retenus par l'AASLD et l'EASL.

Les AAM sont présents chez 90-95 % des patients atteints de CBP. Ils sont recherchés en première intention par immuno-fluorescence indirecte (IFI) sur lame triple substrat (foie, rein et estomac de rat) [5]. Un titre ≥ 1/40 chez des patients ayant des signes de cholestase peut être considéré comme significatif [6]. Cette positivité en IFI doit toujours être confirmée par un test spécifique de reconnaissance d'un ou de plusieurs antigènes mitochondriaux recombinants qui peut différer selon les laboratoires (ELISA, dot blot, western blot). Des anticorps anti-nucléaires (AAN) sont présents chez 25 % à 70 % des patients atteints de CBP. Deux types d'AAN ont une forte spécificité (> 90 %) pour la CBP :

- 1) des AAN avec fluorescence membranaire cerclée (« rim-like »), diri-

gés contre les pores nucléaires et correspondant dans 50 % des cas à des anti-gp210 lorsqu'ils sont spécifiquement recherchés par ELISA ;

- 2) des AAN avec fluorescence en « gros grains » (« multiple nuclear dots ») intranucléaires correspondant le plus souvent à des anti-sp100 dirigés contre les cores nucléaires [7].

Ces AAN ont une faible sensibilité (≤ 25 %) pour le diagnostic de CBP mais peuvent être présents dans près de 50 % des cas de CBP sans AAM. À la différence des AAM, ils pourraient avoir une valeur pronostique car ils semblent être plus fréquents dans les formes sévères et évolutives de la maladie. Des anticorps antimuscle lisse (AML) sont rarement observés en dehors des cas d'HAI associée (syndrome de chevauchement). À noter que des AAM sont parfois détectés en l'absence de tout signe biologique ou histologique de CBP. La séroprévalence des AAM dans la population générale a été évaluée à 0,5 % des donneurs de sang lorsqu'un test sensible (ELISA) est utilisé. Dans cette situation, il faut rechercher une hépatite virale C, une autre maladie auto-immune (en particulier HAI, sclérodermie, syndrome des antiphospholipides, anémie hémolytique auto-immune), une dysglobulinémie et une prise de papavérine. Les patients ayant des AAM isolés sans anomalies des tests enzymatiques hépatiques sont à risque de développer une CBP et doivent avoir un dosage des PAL une fois par an.

La ponction-biopsie hépatique (PBH) n'est pas nécessaire au diagnostic dans la majorité des cas. En revanche, elle demeure indispensable en cas de forme atypique, c'est-à-dire d'absence d'AAM (CBP « séronégative ») ou d'augmentation inhabituelle des transaminases (> 5 × N) ou des IgG sériques (> 20 g/L) pouvant suggérer un syndrome de chevauchement (HAI), ou de toute autre pathologie hépatique suspectée [3]. La PBH garde toute sa place dans l'évaluation de la sévérité de la maladie et en particulier du degré d'activité inflammatoire, de la fibrose

Tableau I. Causes de cholangite destructrice non suppurée des canaux interlobulaires

Cirrhose biliaire primitive
Cholangite sclérosante primitive ou secondaire
Sarcoïdose
Hépatite auto-immune
Cholangite médicamenteuse
Cholangite néoplasique (lymphome, mastocytose, hystiocytose)
Hépatite C, B, E
Réaction du greffon contre l'hôte (allogreffe de moelle)

et de la paucité biliaire. La taille de la PBH est essentielle. La probabilité d'observer des lésions biliaires augmente avec le nombre d'espaces porte. L'examen de 10 à 15 espaces porte et de plusieurs plans de coupe est nécessaire à l'évaluation qualitative et quantitative des canaux biliaires. La lésion caractéristique de la CBP est la cholangite destructrice granulomateuse non suppurée (dite lésion biliaire « floride »). La cholangite destructrice lymphocytaire non granulomateuse est une variante moins spécifique. Les lésions de cholangite destructrice non suppurée sont très évocatrices de CBP sans être totalement pathognomoniques (Tableau I). Il est important de noter que ces lésions peuvent être absentes de l'échantillon examiné sans pour autant exclure le diagnostic car leur répartition est hétérogène et segmentaire le long des canaux interlobulaires. D'autres signes non spécifiques ont une valeur d'orientation diagnostique vers une maladie biliaire : inflammation portale prédominante, granulome épithélioïde, cholestase histologique périportale, réaction ductulaire, ductopénie. La ductopénie est habituellement définie par un pourcentage d'espaces porte sans canaux biliaires supérieur à 50 % [3]. Un immuno-marquage des canaux biliaires par la cytokératine 7 peut faciliter son évaluation. La présence d'une activité nécrotico-inflammatoire marquée, périportale ou lobulaire, doit suggérer l'existence d'un syndrome de chevauchement (HAI) mais il n'est pas rare d'observer une hépatite d'interface lymphocytaire segmentaire et

focale au cours de la CBP. Le stade histologique tient compte à la fois du degré d'inflammation et de fibrose (classifications de Ludwig [8] et de Scheuer [9]). Le stade de Scheuer prend également en compte la présence ou non de lésions biliaires florides ou d'une réaction ductulaire. Quelle que soit la classification, le stade est défini en 4 catégories (Fig. 1). C'est le niveau lésionnel le plus avancé sur la biopsie qui définit le stade de la maladie: atteinte portale (stade 1), atteinte périportale (stade 2), atteinte septale (stade 3), cirrhose (stade 4).

L'élastométrie hépatique (Fibroscan) est une méthode concurrentielle d'évaluation du stade de la CBP. Elle a d'excellentes valeurs prédictives positive et négative pour la détection ou l'exclusion d'une fibrose sévère (\geq F3) ou d'une cirrhose [10]. Elle est moins performante pour différencier les stades intermédiaires de fibrose (\leq F2). Elle pourrait éviter la réalisation de la PBH dans le seul but d'affirmer ou d'éliminer l'existence d'une fibrose extensive. Toutefois, il n'y a aucune recommandation officielle d'utilisation de l'élastométrie dans le bilan initial de la CBP, l'AASLD se contentant d'évoquer son intérêt potentiel [3]. Plusieurs tests sériques de fibrose ont été évalués au cours de la CBP (acide hyaluronique, scores de Forns, APRI, FIB-4 et ELF). Mais ces marqueurs n'ont pas fait l'objet d'étude extensive de sorte que leur utilisation ne peut être recommandée en pratique clinique.

Il est important de noter qu'il n'existe pas de critères consensuels pour le diagnostic de syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI. Du fait des implications thérapeutiques potentielles, il est cependant recommandé d'éliminer ce diagnostic dès qu'un diagnostic de CBP a été établi. Les scores diagnostiques de l'HAI dans leur version originale, révisée [11] ou simplifiée [12] ne sont pas adaptés. Les critères diagnostiques de Paris [13] (Tableau II) basés sur la présence d'au moins 2 critères d'HAI ont été recommandés par l'EASL [4].

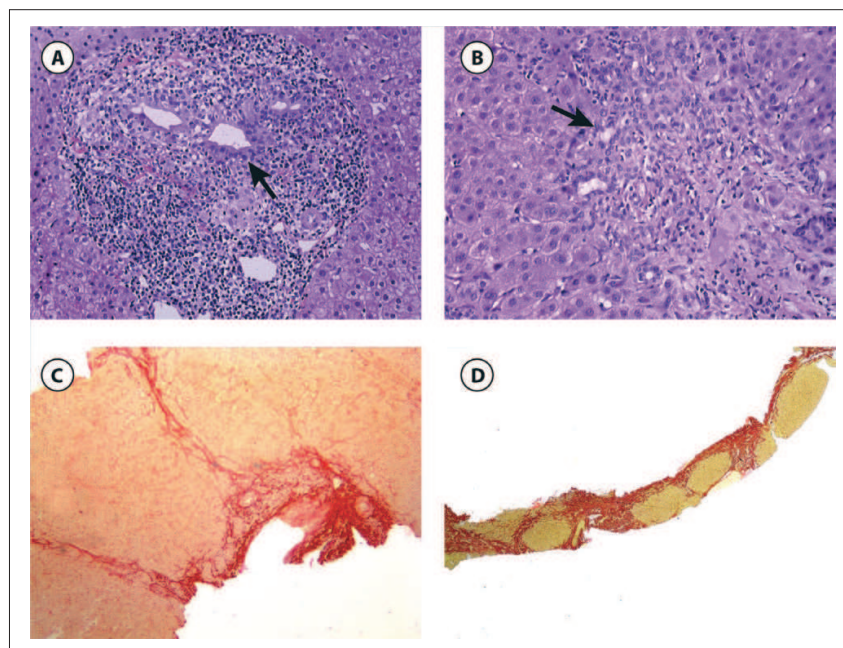


Figure 1. Les 4 stades histologiques de la CBP selon la classification de Scheuer :
 A. Stade 1 avec lésion de cholangite destructrice granulomateuse (flèche).
 B. Stade 2 avec réaction ductulaire périportale (flèche).
 C. Stade 3 avec fibrose septale extensive sans cirrhose.
 D. Stade 4 correspondant à la cirrhose
 (A - B, HES \times 100 ; C, rouge sirius \times 50 ; D, rouge sirius \times 20)

Tableau II. Critères de Paris pour le diagnostic d'HAI quand le diagnostic de CBP a été établi (au moins 2 critères doivent être présents)

- 1) Alanine aminotransférase (ALAT) $>$ $5 \times N$
- 2) IgG $>$ $2 \times N$ ou AML \geq 1/80
- 3) Hépatite d'interface périportale ou périséptale modérée ou sévère

Modalités du traitement, surveillance et causes d'échec

Le traitement de fond de la CBP repose sur l'administration orale d'AUDC au long cours à la dose de 13 à 15 mg/kg/j. Ce traitement a un effet bénéfique bien établi sur les taux de bilirubine, des enzymes hépatiques (en particulier les PAL), du cholestérol et des IgM [14]. L'effet thérapeutique sur la progression de la maladie et la survie en particulier a été plus difficile à établir en raison de l'hétérogénéité des essais cliniques, du faible nombre de patients et des durées de suivi insuffisantes. L'analyse des données combinées des

3 premiers essais effectués contre placebo (français, canadien, américain) [15] a montré que la survie sans TH des patients traités par AUDC pendant 4 ans était supérieure à celle des patients ayant reçu, soit un placebo pendant 4 ans, soit un placebo pendant 2 ans suivi d'un traitement en « ouvert » par AUDC pendant encore 2 ans (Fig. 2). L'essai de la Mayo Clinic montrait en outre une diminution de l'incidence des varices œsophagiennes sous AUDC. Ces résultats ont été cependant réfutés par la métaanalyse de l'ensemble des essais thérapeutiques publiés qui n'a pas retrouvé d'effet significatif du traitement sur le risque de décès, de TH ou de complications de la maladie [16]. Les résultats de cette métaanalyse sont critiquables car plus de la moitié des essais inclus étaient de durée inférieure à 2 ans ou évaluaient des posologies non optimales d'AUDC. Une seconde métaanalyse effectuée à partir de l'ensemble des essais ayant testé l'AUDC

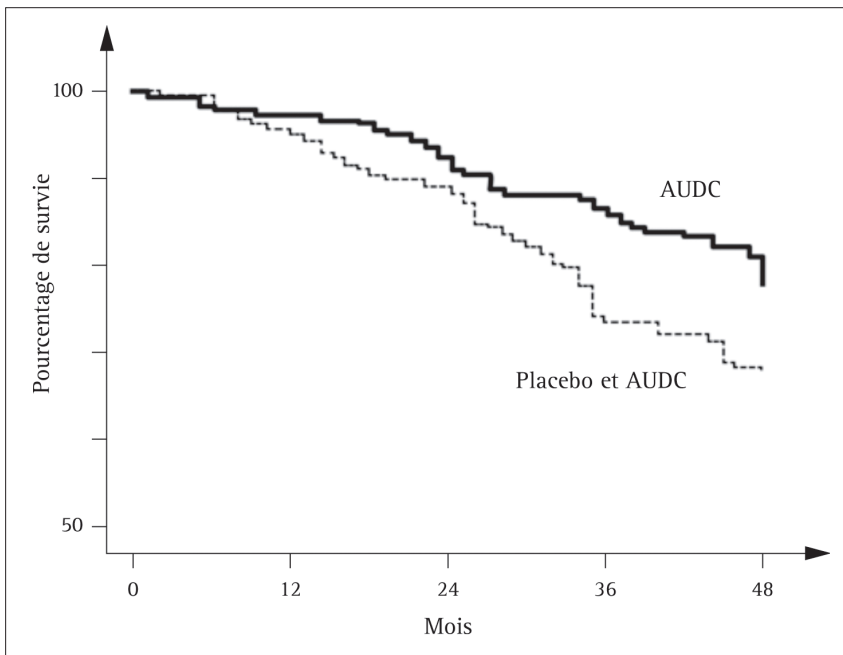


Figure 2. Taux de survie sans transplantation hépatique évalués à partir de 548 patients traités initialement par AUCD (13-15 mg/kg/j) ou placebo (analyse combinée de 3 grands essais thérapeutiques)

à une posologie ≥ 11 mg/kg/j pendant une période d'au moins 2 ans a confirmé l'existence d'un bénéfice thérapeutique sur la survie sans TH ainsi qu'une diminution de la progression histologique à partir des stades précoces [17]. Enfin, l'effet de l'AUCD sur le prurit et la fatigue est discordant selon les essais et ne ressort pas de manière significative dans les méta-analyses.

Les recommandations de l'EASL et de l'AASLD sont de traiter par AUCD (13-15 mg/kg/j) de manière prolongée tous les patients atteints de CBP quel que soit leur stade, même s'ils sont asymptomatiques [3, 4]. L'AUCD est administré le plus souvent en 2 (parfois 3) prises orales. En cas d'administration parallèle d'un chélateur des acides biliaires pour le traitement du prurit (cholestyramine, colestipol), les prises d'AUCD doivent être espacées d'au moins 2 à 4 heures par rapport à la prise du chélateur. En cas de maladie sévère ou très fortement symptomatique (cirrhose, HTP, ictère, prurit intense), il est recommandé de débiter

l'AUCD à faible dose (200-250 mg/j) et d'augmenter de 200-250 mg toutes les semaines jusqu'à la dose optimale sous surveillance du taux de bilirubine. L'AUCD est en principe contre-indiqué au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse et au cours de l'allaitement, mais aucune toxicité pour le fœtus ou le nouveau-né n'a été rapportée chez les patientes ayant conçu et mené leur grossesse et l'allaitement sous AUCD. L'AUCD a peu d'effets secondaires. Une diarrhée transitoire est observée en début de traitement chez une minorité de patients (< 5 %). Des brûlures épigastriques peuvent être rapportées de façon épisodique. Une prise de poids de 1 à 2 kg est statistiquement observée la première année. La réponse thérapeutique à l'AUCD doit être évaluée à l'aide des tests biochimiques hépatiques mesurés tous les 3 à 6 mois selon la sévérité initiale de la maladie. L'amélioration des PAL et de la GGT s'observe dès le premier mois et 90 % de la réponse biochimique est atteint à 1 an. Vingt pour cent des patients

ont une normalisation complète des tests hépatiques après 2 ans de traitement.

Les traitements non spécifiques concernent la prise en charge du prurit, la prévention ou le traitement de l'ostéoporose, l'hypercholestérolémie et l'HTP. Le traitement du prurit doit faire appel en 1^{re} intention à la cholestyramine (4-16 g/j) qui doit être prise à distance de l'AUCD (2-4 h), puis en cas d'échec à la rifampicine (150-600 mg/j) qui est souvent plus efficace, enfin si nécessaire à la naltrexone (25-50 mg/j) ou à la sertraline (25-100 mg/j) d'efficacité variable et souvent limités par leurs effets secondaires. Les antihistaminiques, bien que non recommandés de manière spécifique en raison de leur effet sédatif, sont assez largement prescrits dans la pratique. La photothérapie par UVB pourrait avoir un effet bénéfique mais il n'existe pas d'étude de grande taille. Dans les cas de prurit réfractaire, il est nécessaire de recourir à des traitements invasifs comme les échanges plasmatiques, le système MARS (épuration extracorporelle sur colonne de charbon et gradient d'albumine) ou le drainage naso-biliaire avant d'envisager la TH en cas d'insuffisance hépatique associée. Concernant le risque d'ostéoporose, il est recommandé de suppléer tous les patients en calcium (1 g/j) et vitamine D (800 UI/j ou 100 000 UI/3-4 mois) même si le bénéfice n'est pas formellement démontré. Un traitement par alendronate (70 mg/semaine) est indiqué en cas d'ostéoporose (T score < 2,5) ou d'antécédent de fracture porotique. En cas de varices œsophagiennes, une perfusion mensuelle de biphosphonate doit être préférée. L'hypercholestérolémie au cours de la CBP n'est pas associée à une augmentation démontrée du risque cardio-vasculaire et l'intérêt d'un traitement hypocholestérolémiant dans cette situation est discuté. Toutefois, en cas d'hypercholestérolémie familiale ou de maladie cardiovasculaire avérée une statine peut être prescrite sans risque parti-

culier pour le foie. Enfin, le traitement de l'HTP n'est pas différent de celui recommandé dans les autres causes d'HTP intrahépatique.

La survie des patients traités par AUCD reste inférieure à celle d'une population témoin appariée pour l'âge et le sexe [18]. Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont :

- 1) en début de traitement : une bilirubine totale élevée ($> 17 \mu\text{moles/L}$), un stade histologique ≥ 3 , une mesure de la dureté du foie $> 9,6 \text{ kPa}$ et l'existence sur la PBH d'une hépatite d'interface significative (segmentaire et focale dans la majorité des espaces porte ou circonférentielle dans plus de 50 % d'entre eux) ;
- 2) sous traitement : une réponse biochimique à 1 an insatisfaisante et une augmentation de la dureté du foie $> 2,1 \text{ kPa/an}$.

Les indicateurs pronostiques non spécifiques (dont les scores de Child-Pugh et MELD) sont valides au stade de cirrhose. La réponse biochimique à 1 an est l'un des facteurs les plus fortement liés au pronostic. Il existe plusieurs définitions de la réponse biochimique incomplète (Tableau III) [19-23]. Les critères de Paris, qui ont été validés dans différentes populations, sont recommandés par l'EASL et l'AASLD dans le but d'identifier les patients mauvais répondeurs à l'AUCD [3, 4]. Ces patients ont une survie sans TH de 51 % à 10 ans alors qu'elle est de 90 % chez les répondeurs (Fig. 3) [21]. L'augmentation de la dureté du foie mesurée par élastométrie est probablement un bon critère de réponse incomplète à l'AUCD [10]. Cependant, il n'existe pas d'étude prospective démontrant de façon formelle l'intérêt de l'élastométrie dans le suivi des patients et aucune recommandation officielle n'a été faite à ce sujet.

Prise en charge des formes avec réponse partielle

En cas de réponse incomplète à l'AUCD, il est recommandé de recher-

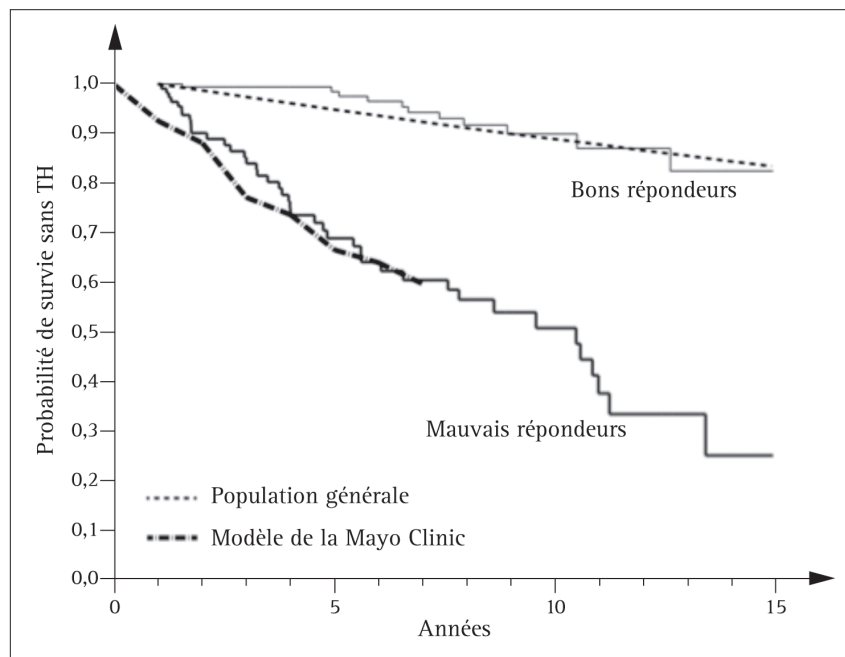


Figure 3. Taux de survie sans transplantation des patients traités par AUCD en fonction de la réponse biochimique à 1 an (critères de Paris)

Tableau III. Critères de réponse biochimique incomplète à l'AUCD

Désignation	Durée de traitement	Critères
Rochester	6 mois	PAL $\geq 2 \times N$ ou score de la Mayo $\geq 4,5$
Barcelone	12 mois	Diminution des PAL $\leq 40 \%$
Paris (I)	12 mois	PAL $\geq 3 \times N$ ou AST $\geq 2 \times N$ ou Bili. Tot. $> 17 \mu\text{mole/L}$
Paris (II)*	12 mois	PAL $\geq 1,5 \times N$ ou AST $\geq 1,5 \times N$ ou Bil. Tot. $> 17 \mu\text{mole/L}$
Rotterdam	12 mois	Bilirubine totale et/ou albumine anormale
Toronto**	24 mois	PAL $> 1,67 \times N$
Ehime	6 mois	Diminution de la GGT $\leq 70 \%$

* Spécifiques des stades histologiques précoces [1-2].
 ** Défini sur la base d'une progression histologique d'au moins 1 stade (tous les autres critères ont été définis sur la base de la survie sans TH).

cher de manière systématique les situations suivantes car elles peuvent déboucher sur des mesures thérapeutiques spécifiques efficaces :

- 1) posologie d'AUCD insuffisante ;
- 2) observance sous-optimale ;
- 3) syndrome de chevauchement (HAI) ;
- 4) dysthyroïdie ;
- 5) maladie coéliquaie.

Il est bien établi qu'une dose d'AUCD $\leq 10 \text{ mg/kg/j}$ est associée à une moins bonne réponse biochimique [24]. Un dosage chromatographique ou spectrométrique des acides biliaires sériques primaires, secondaires et tertiaires

n'est pas effectué en pratique courante car c'est un examen coûteux, non totalement standardisé et réservé à un nombre de laboratoires très restreint. Toutefois, en cas de mauvaise réponse thérapeutique, cet examen pourrait s'avérer utile. En effet, le pourcentage d'AUCD circulant est assez bien corrélé à son enrichissement biliaire qui est lui-même bien corrélé à la baisse des PAL. Un pourcentage d'AUCD circulant $< 50 \%$ est considéré comme insuffisant, la fourchette thérapeutique étant comprise entre 50 % et 80 %. La recherche de signes d'HAI en

cas de mauvaise réponse à l'AUDC (voir critères diagnostiques du syndrome de chevauchement au chapitre précédent) est primordiale car les formes mixtes de CBP sont observées dans 10 % des cas et répondent le plus souvent à un traitement complémentaire par corticoïdes plus ou moins associés à l'azathioprine. Les dysfonctionnements thyroïdiens doivent être recherchés car ils sont fréquents au cours de la CBP (10 %-15 %) et pourraient participer aux anomalies de la biologie hépatique. La maladie cœliaque qui est retrouvée chez < 1 % des patients atteints de CBP peut être une cause d'anomalies persistantes des tests hépatiques sous AUDC.

Dans la majorité des cas, aucun de ces facteurs n'est retrouvé et la question posée est de savoir s'il est nécessaire d'optimiser le traitement par AUDC et si oui, comment ? Pour le moment, il n'existe pas de réponse évidente à ces questions. L'AASLD reconnaît que des essais thérapeutiques sont justifiés chez les patients ayant une réponse biochimique incomplète après 3 à 6 mois d'AUDC [25]. Les doses élevées d'AUDC (≥ 20 mg/kg/j) n'améliorent pas la réponse biochimique [24]. L'addition de colchicine, de methotrexate ou de mycophenolate mofetil n'apporte pas de bénéfice thérapeutique. Les traitements semblant pouvoir améliorer la réponse à l'AUDC sont les corticostéroïdes, en particulier le budésonide, les fibrates (agonistes du récepteur nucléaire PPAR α) et les dérivés synthétiques de l'acide chenodésoxycholélique dont l'acide obeticholélique (agonistes du récepteur nucléaire des acides biliaires). L'adjonction de prednisone (ou prednisolone) à la dose de 10 à 30 mg/j, associée ou non à l'azathioprine, améliore les tests biochimiques et l'inflammation histologique aux stades précoces de la maladie mais augmente significativement le risque d'ostéopénie. Le budésonide à la dose de 6 à 9 mg/j semble avoir les mêmes effets bénéfiques mais avec un risque d'ostéopénie cortico-induite moins élevé [26, 27]. Cependant son bénéfice

sur la progression clinique et la survie reste à démontrer (un essai thérapeutique est en cours). À noter qu'il est contre-indiqué chez les patients cirrhotiques en raison d'un passage systémique accru augmentant le risque de complications métaboliques et osseuses et d'un risque rapporté de thrombose de la veine porte. Les fibrates (fenofibrate, bezafibrate) en association à l'AUDC ou en monothérapie ont un effet bénéfique certain sur les tests biochimiques hépatiques [28] mais il n'y a pas pour le moment d'essai thérapeutique prolongé prouvant leur intérêt sur le long terme (plusieurs essais sont en cours). L'acide obeticholélique (AOC) est un agoniste du récepteur des acides biliaires FXR (Farnesoid X receptor) dont le rôle protecteur au cours de la cholestase est bien établi *in vitro* et *in vivo*. Cette molécule en cours d'évaluation constitue la 1^{re} génération d'agonistes synthétiques de FXR. Des essais de courte durée ont montré qu'elle avait un effet bénéfique sur les tests biochimiques hépatiques en cas de réponse incomplète à l'AUDC, mais au prix d'une augmentation de la fréquence et de l'intensité du prurit pour des doses > 10 mg/j [29]. Là encore, le bénéfice en termes de survie sans complication reste à démontrer (un essai prolongé est en cours).

Place de la transplantation hépatique

La TH a considérablement amélioré le pronostic des formes terminales de la maladie. La survie à 5 ans après TH est de 80 %-85 %. Les indications de la TH ne diffèrent pas de celles des autres causes d'insuffisance hépatique et les règles établies sur le score MELD ou de Child-Pugh restent valides. La concentration de la bilirubine totale a néanmoins une valeur indicative spécifique. Les patients dont la bilirubine approche 100 μ mol/L (~ 6 mg/dL) doivent être orientés vers un centre de TH [30]. Le score de la Mayo Clinic, qui tient compte de plusieurs paramètres pronostiques (âge, bilirubine,

albumine, temps de Quick, présence d'œdème ou d'une ascite) peut également participer à la décision (score critique $\geq 7,8$) mais son calcul peu aisé fait qu'il est rarement utilisé en pratique clinique. Les patients souffrant d'une forme ductopénique rapide se manifestant par un ictère et un prurit sévère non réversibles doivent être orientés vers un centre de TH même en l'absence de signe clinique ou histologique de cirrhose. Un prurit réfractaire isolé, c'est-à-dire sans ictère ou autre signe de gravité, n'est pas considéré comme une indication en soi à la TH. Le risque de récurrence clinique de la maladie est estimé à 20-25 % après 10 ans. Ce risque serait supérieur en cas de traitement par tacrolimus (*vs.* ciclosporine) mais le niveau de preuve n'est pas assez élevé pour donner lieu à des recommandations spécifiques. L'arrêt des corticoïdes n'est pas conseillé car le risque de rejet est élevé. Les récurrences sur le greffon sont généralement peu sévères et répondent souvent de manière favorable à la réintroduction de l'AUDC. Les cas de retransplantations pour récurrence sévère de la maladie sur le greffon sont rares.

Remerciements

L'auteur remercie le P^r Dominique Wendum (service d'Anatomie pathologique, Hôpital Saint-Antoine, Paris) qui a gentiment accepté de fournir les illustrations histologiques.

Références

1. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2011;377:1600-9.
2. Gross RG, Odin JA. Recent advances in the epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008;12:289-303; viii.
3. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291-308.
4. EASL EAftSotL. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51: 237-67.

5. Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis* 2007;27:161-72.
6. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, Nishioka M, Penner E, International Autoimmune Hepatitis G. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41:677-83.
7. Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, Podda M, Wesierska-Gadek J. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2005;25:298-310.
8. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978;379:103-12.
9. Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med* 1967;60:1257-60.
10. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, Poupon R. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198-208.
11. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Buschenfelde KH, Zeniya M, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
12. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW, International Autoimmune Hepatitis G. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-76.
13. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
14. Lindor K. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2007;357:1524-9.
15. 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;113:884-90.
16. Gong Y, Huang Z, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic Acid for Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Using Bayesian Approach as Sensitivity Analyses. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1-9.
17. Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1529-38.
18. Poupon RE, Bonnand AM, Chretien Y, Poupon R. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:1668-71.
19. Angulo P, Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Kamath PS, Dickson ER. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver* 1999;19:115-21.
20. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-20.
21. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, Chazouilleres O, Poupon R. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-7.
22. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, Houben MH, Witteman BJ, van Erpecum KJ, van Buuren HR. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009;136:1281-7.
23. Azemoto N, Kumagi T, Abe M, Konishi I, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts long-term outcome in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 2011;41:310-7.
24. Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, Jorgensen RA, Smith C, DeSotel CK, Lange SM, Anderson ML, Mahoney DW, Lindor KD. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 1999;30:830-5.
25. Silveira MG, Brunt EM, Heathcote J, Gores GJ, Lindor KD, Mayo MJ. American Association for the Study of Liver Diseases endpoints conference: design and endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2010;52:349-59.
26. Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, Ackermann H, Happ J, Leuschner U. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117:918-25.
27. Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H, Farkkila M. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: A three-year randomized trial. *Hepatology* 2005;41:747-52.
28. Itakura J, Izumi N, Nishimura Y, Inoue K, Ueda K, Nakanishi H, Tsuchiya K, Hamano K, Asahina Y, Kurosaki M, Uchihara M, Miyake S. Prospective randomized crossover trial of combination therapy with bezafibrate and UDCA for primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 2004;29:216-22.
29. Mason A, Luketic VA, Lindor K, Hirschfield GM, Gordon SC, Mayo MJ, Kowdley KV, Pares A, Trauner M, Sciacca CI, Beecher Jones T, Pruzanski M, Shapiro DA. Farnesoid - X Receptor Agonists: a New Class of Drugs for the Treatment of PBC? An International Study Evaluating the Addition of Obeticholic Acid (INT - 747) to Ursodeoxycholic Acid. *Hepatology* 2010;52:357A.
30. Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: indications and risk of recurrence. *J Hepatol* 2003;39:142-8.

Les 5 points forts

- ❶ Le diagnostic de cirrhose biliaire primitive ne nécessite pas de PBH dans 90 % des cas.
- ❷ Un syndrome de chevauchement (cirrhose biliaire primitive - hépatite auto-immune) est présent dans 10 % des cas.
- ❸ Le traitement par acide ursodésoxycholique est bien toléré et efficace notamment aux stades précoces.
- ❹ La survie sans transplantation hépatique est corrélée à la réponse biochimique sous acide ursodésoxycholique.
- ❺ Il n'existe pas d'autre traitement validé excepté la transplantation hépatique au stade terminal.

Question à choix multiple

Question 1

Une affirmation concernant le diagnostic de cirrhose biliaire primitive est vraie :

- A. Le prurit est le signe clinique le plus fréquent
- B. Les anticorps anti-mitochondries sont présents chez 90 % des patients
- C. L'activité des phosphatases alcalines doit être supérieure à 3 fois la normale
- D. La ponction-biopsie hépatique est nécessaire au diagnostic
- E. Le stade histologique tient compte du degré de ductopénie

Question 2

Une ou plusieurs des affirmations suivantes concernant le traitement de la cirrhose biliaire primitive par acide ursodésoxycholique (AUDC) est ou sont vraie(s) :

- A. Le traitement par AUDC est réservé aux formes symptomatiques de la maladie
- B. Le traitement par AUDC (13-15 mg/kg/j) augmente la survie sans transplantation
- C. Le traitement par AUDC (13-15 mg/kg/j) ralentit la progression histologique
- D. La cirrhose est un facteur prédictif de mauvaise réponse à l'AUDC
- E. La réponse biochimique à l'AUDC est un facteur pronostic majeur

Question 3

Une ou plusieurs des affirmations suivantes concernant la cirrhose biliaire primitive est ou sont vraie(s) :

- A. Les anticorps anti-mitochondries ne sont pas les seuls auto-anticorps spécifiques
- B. Des signes d'hépatite auto-immune sont observés dans 10 % des cas
- C. La cholangite destructrice granulomateuse n'est pas pathognomonique
- D. Le doublement des doses d'AUDC est recommandé en cas de réponse incomplète
- E. Un prurit réfractaire constitue en soi une indication à la transplantation hépatique