

La Cirrhose Biliaire Primitive: Actualités

C. Corpechot

Centre de Référence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires

Hôpital Saint-Antoine

Paris

Conflits d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt à déclarer

Objectifs pédagogiques

- ① **Éléments du diagnostic et place de la ponction-biopsie hépatique (PBH).**
- ② **Modalités thérapeutiques, surveillance et causes d'échec.**
- ③ **Prise en charge des formes avec réponse partielle.**
- ④ **Place de la transplantation hépatique (TH).**

Bref rappel concernant la CBP

- **Archétype de la maladie auto-immune du foie.**
- **1^{ère} maladie cholestatique chronique de l'adulte.**
- **Maladie rare: 200 cas par million d'habitants.**
- **Maladie de la femme: 9 femmes pour 1 homme.**
- **1 femme de plus de 45 ans sur 1000.**
- **Moins de 5% des indications de TH.**
- **Cause inconnue.**

Éléments du diagnostic (1): guidelines

AASLD (2009)

Au moins 2 critères:

- **Cholestase biologique**
- **Anti-mitochondries**
- **Cholangite destructrice non suppurée**

EASL (2009)

PBH non nécessaire si:

- **Cholestase biologique (PAL>1,5N et GGT>3N)**
- **Anti-mitochondries**

AASLD guidelines. Hepatology 2009;50:291-308

EASL guidelines. J Hepatol 2009;51: 237-67

Eléments du diagnostic (2): auto-anticorps

Anti-mitochondries

- Immunofluorescence titre $\geq 1/40$
- et/ou immunoblot ou ELISA anti-M2 positif
- Spécificité $> 95\%$
- Sensibilité $> 90\%$

Anti-noyaux spécifiques

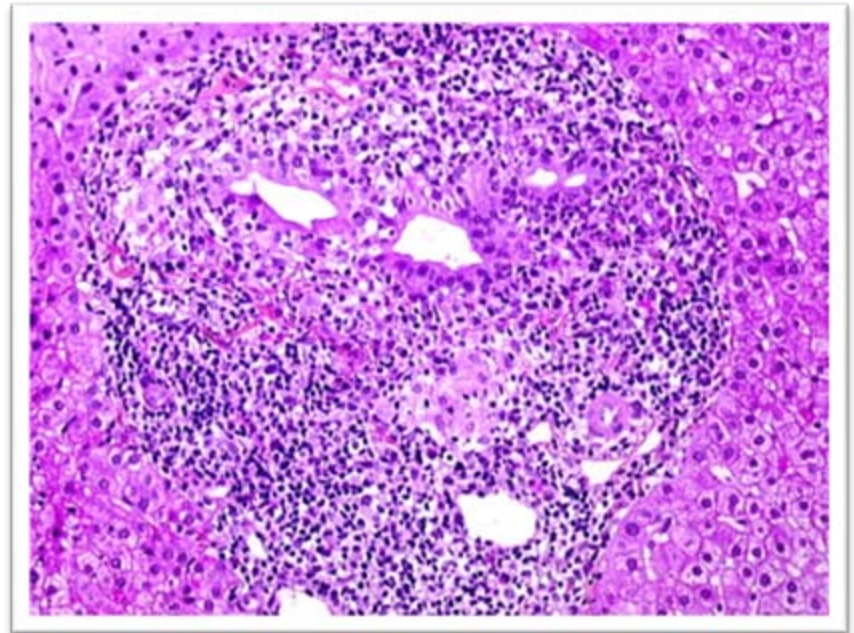
- Membranaires (cerclés)
 - Anti-gp210
- Multiple nuclear dots
 - Anti-sp100
- Spécificité $> 95\%$
- Sensibilité $< 30\%$

Éléments du diagnostic (3): place de la PBH

Diagnostic

- **PBH nécessaire si:**
 - Anti-M2 absents
 - Suspicion d'HAI (overlap)
- **Lésion typique:**
 - Cholangite destructrice non suppurée
 - Sensibilité < 50%
- **Autres lésions:**
 - Ductopénie
 - Granulomes
 - Réaction ductulaire
 - Inflammation portale

Staging



*Zein et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1: 89-95.
Corpechot et al. Hepatology 2006;43: 1118-1124.*

Éléments du diagnostic (4): diagnostic différentiel

Cholangite sans anti-M2

- **Cholangite sclérosante**
- **Hépatite auto-immune**
- **Sarcoïdose**
- **Médicaments**
- **Néoplasies**
- **Virus (VHC, VHE)**

Anti-M2 sans cholestase

- **0,5% de la population**
- **Rechercher:**
 - **Virus de l'hépatite C**
 - **Maladie auto-immune**
 - **Dysglobulinémie**
 - **Médicaments**
- **Risque établi de CBP:**
 - **Contrôler les PAL 1x /an**
 - **PBH non recommandée**

*Mattalia et al. Hepatology 1998;27: 656-661.
Ludwig. Mayo Clin Proc 1998;73: 285-291.*

Éléments du diagnostic (5): overlap syndrome

- **Signes concomitants de CBP et d'HAI: 15%**
- **Diagnostics simultanés: 60% des cas**
- **Diagnostics consécutifs CBP > HAI: 30% des cas**
- **Diagnostics consécutifs HAI > CBP: 10% des cas**

Au moins 2 critères d'HAI dont 1 histologique

- **ALAT > 5N**
- **IgG > 2N ou Anti-Muscle Lisse \geq 1/80**
- **Hépatite d'Interface Modérée ou Sévère**

Modalités thérapeutiques (1): guidelines

Acide ursodésoxycholique

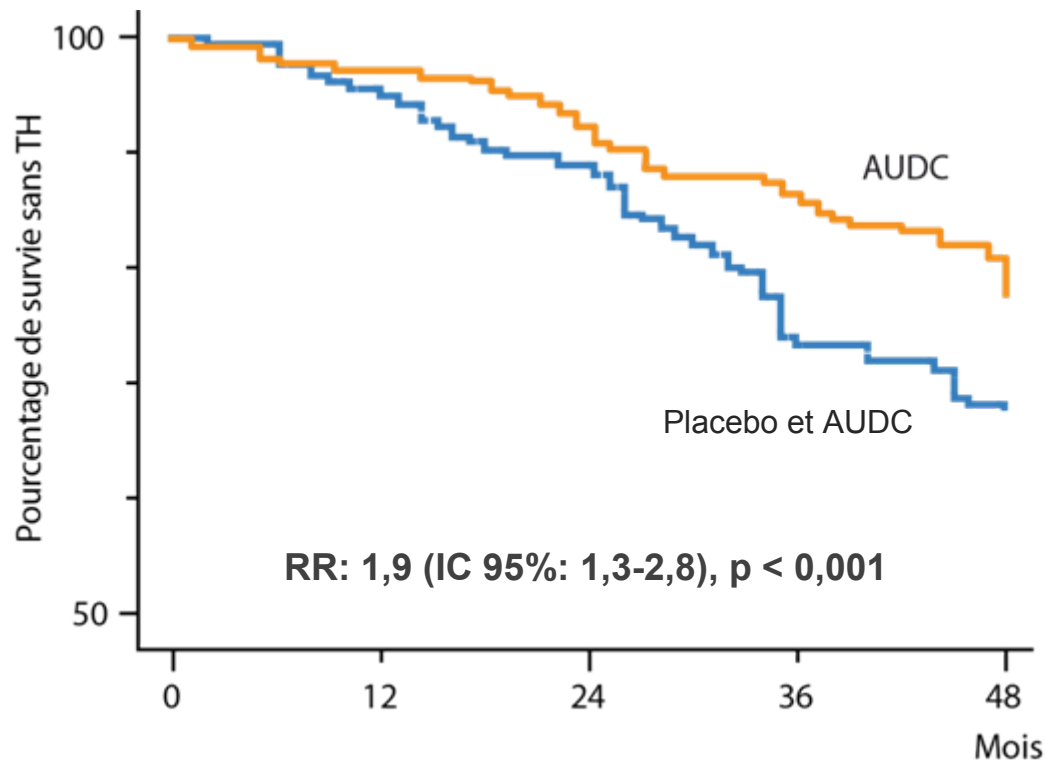
- **Posologie: 13-15 mg/kg/j**
- **Si tests hépatiques perturbés**
- **Quelque soit le stade**
- **Même en l'absence de symptômes**
- **A poursuivre au long cours**

Transplantation hépatique

- **Formes terminales**

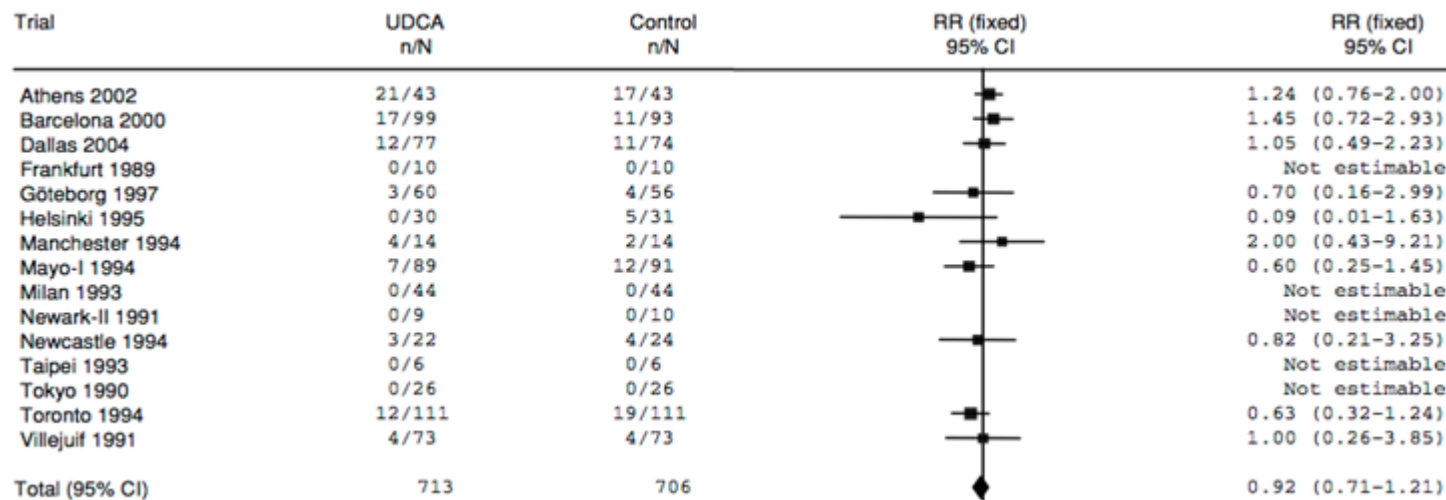
Modalités thérapeutiques (2): AUDC et survie

Combined analysis of 3 large randomized control trials



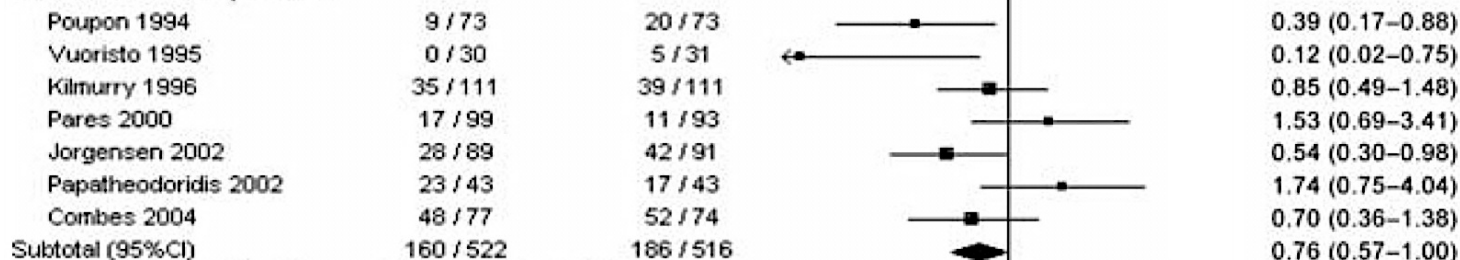
Modalités thérapeutiques (3): méta-analyses

Ensemble des essais



Essais prolongés, AUCD ≥ 11 mg/kg/j

03 Death/ liver transplantation



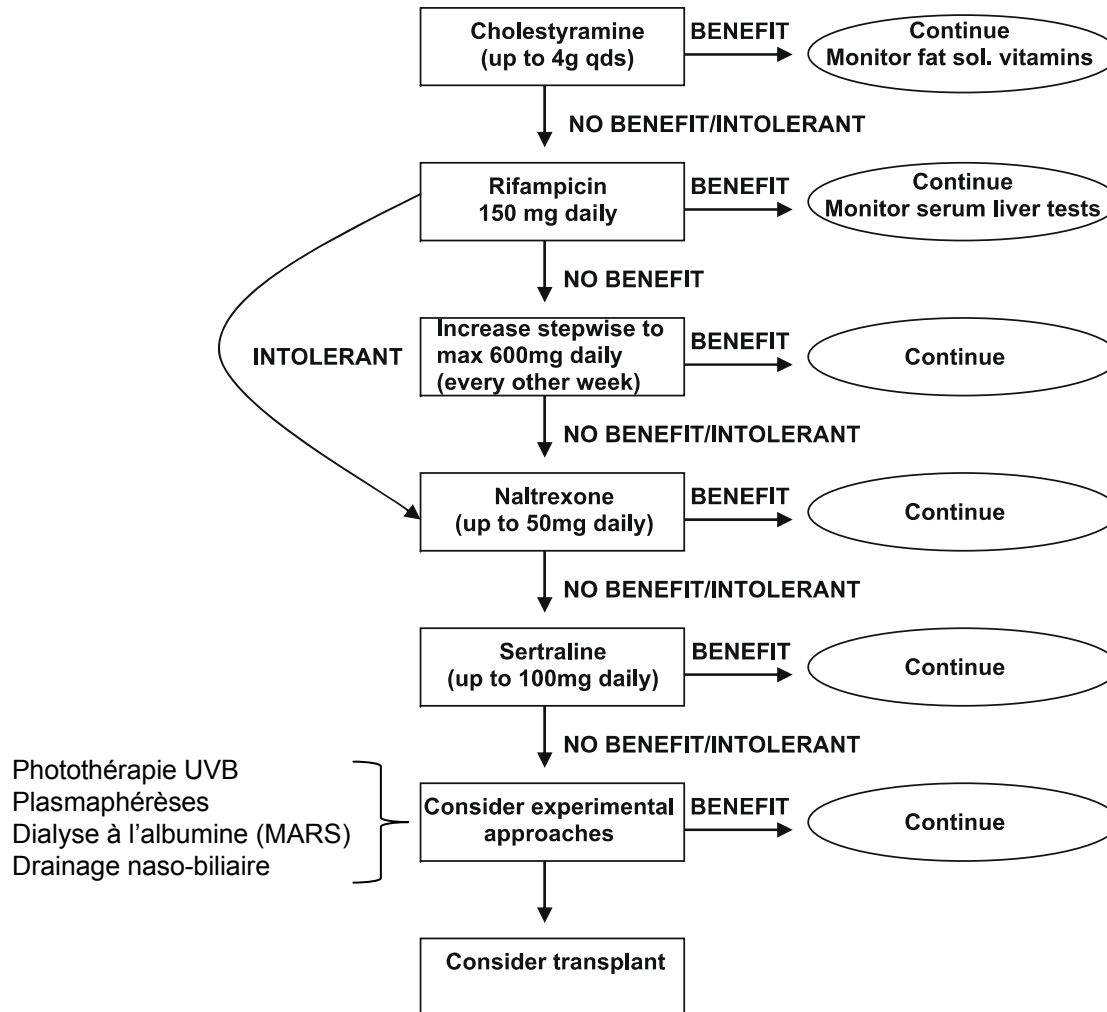
Modalités thérapeutiques (4): AUCD en pratique

- **2 à 3 prises par jour (au cours des repas).**
- **A distance (4h) des prises de cholestyramine.**
- **A dose progressive en cas de maladie sévère.**

Effets secondaires (<10%):

- **Diarrhée (souvent transitoire).**
- **Douleurs abdominales, ballonnements.**
- **Pas de contre-indication pendant la grossesse (y compris au 1^{er} trimestre) ou l'allaitement.**
- **Contrôles biologiques tous les 3 à 6 mois.**

Modalités thérapeutiques (5): traitement du prurit



Modalités thérapeutiques (6): autres traitements

Prévention de l'ostéoporose

- Intérêt non démontré
- Calcium: 1 g / jour
- Vitamine D: 800 UI / jour ou 100000 UI / 3mois
- Biphosphonate si T score $< -2,5$ ou fracture

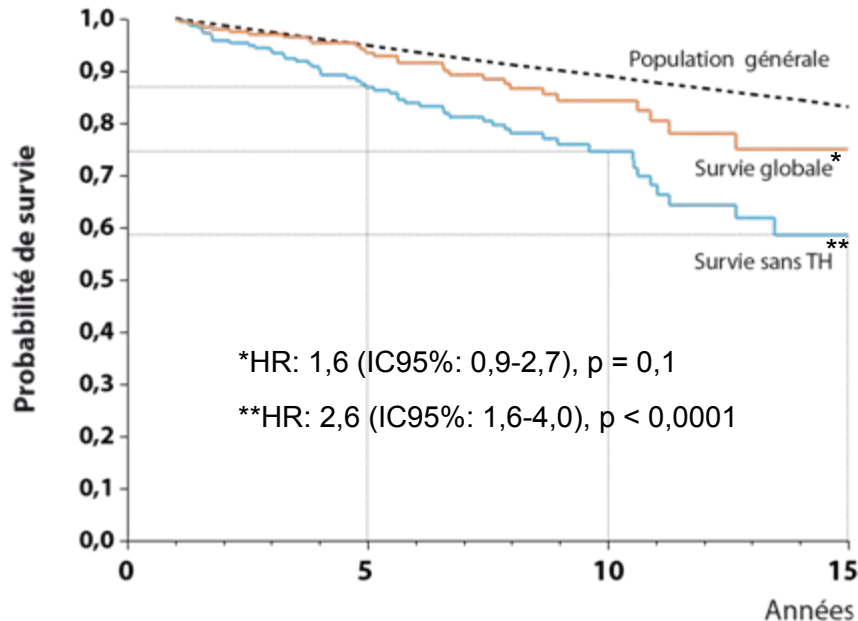
Traitement de l'hypercholestérolémie

- Intérêt non démontré
- Si ATCD familial de dyslipidémie ou de pathologies cardio-vasculaires
- Statines

Traitement de l'hypertension portale

Réponse partielle à l'AUDC (1): facteurs de risque

Survie à long terme



Facteurs pronostiques

Avant traitement:

- Bilirubine totale > 17 μ M
- Stade avancé (III ou IV)
- Elastométrie > 9,6 kPa
- Hépatite d'interface

Sous traitement:

- Réponse biol. partielle
- Δ Elasto. > 2,1 kPa/an

Corpechot. *Hepatology* 2008;48: 871-877

Corpechot. *Hepatology* 2012;56: 198-208

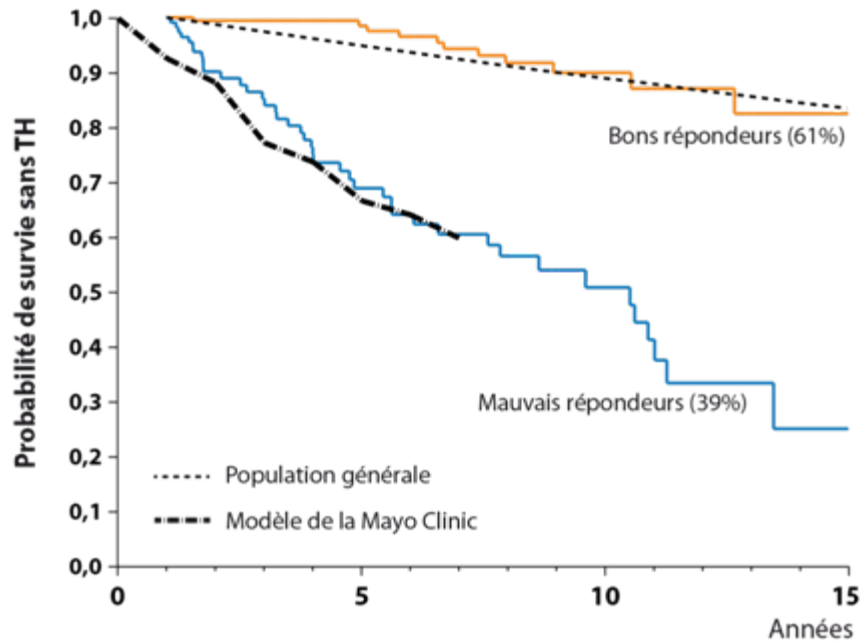
Réponse partielle à l'AUDC (2): critères biologiques

Désignation	Délai	Critères biochimiques
Barcelone	12 mois	Diminution des PAL \leq 40%
Paris I	12 mois	PAL \geq 3N ou AST \geq 2N ou Bilirubine Totale $>$ 17 μ M
Paris II *	12 mois	PAL \geq 1,5N ou AST \geq 1,5N ou Bilirubine Totale $>$ 17 μ M
Rotterdam	12 mois	Bilirubine Totale et/ou Albumine anormale
Toronto	24 mois	PAL $>$ 1.67N
Ehime	6 mois	Diminution de la GGT \leq 70%
Rochester	6 mois	PAL \geq 2N ou Bilirubine Totale \geq 17 μ M

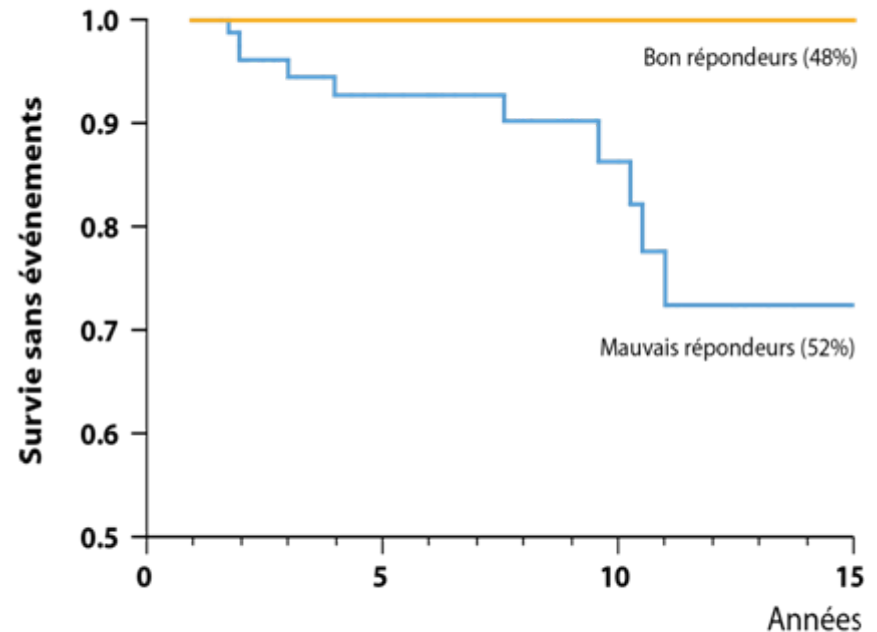
* Pour les stades précoces.

Réponse partielle à l'AUDC (3): critères de Paris

Paris I



Paris II



Corpechot. *Hepatology* 2008;48: 871-877
Corpechot. *J Hepatol* 2011;55: 1361-1367

Réponse partielle à l'AUDC (4): situations propices

Savoir rechercher

- **Posologie sous-optimale (AUDC \leq 10 mg/kg/j)**
- **Observance sous-optimale**
- **Syndrome de chevauchement**
- **Dysthyroïdie**
- **Maladie coeliaque**

Réponse partielle à l'AUDC (5): quel traitement?

Syndrome de chevauchement

- **Corticoïdes conseillés (\pm azathioprine)**
- **Période d'épreuve par AUDC seul (3 mois)**

Pas de syndrome de chevauchement

- **Aucun traitement validé**
- **Budésonide 6-9 mg/j (si absence de cirrhose)**
- **Fibrates (bézafibrate, fénofibrate)**
- **Agonistes FXR (indisponibles en dehors d'essai)**

Place de la transplantation hépatique

Indications

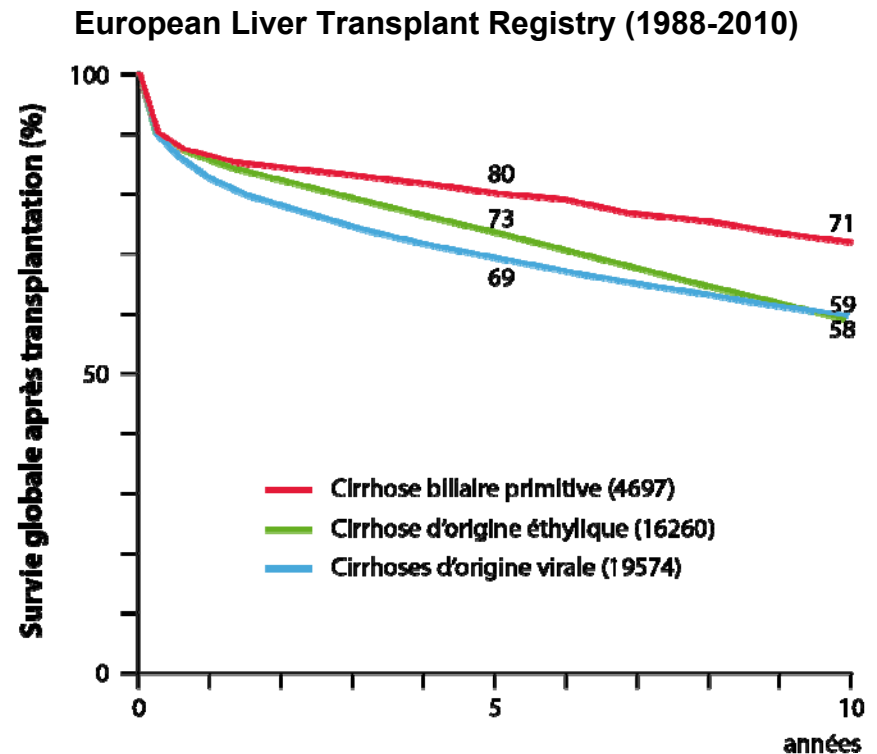
Indications usuelles:

- Score MELD ≥ 15
- Score Child-Pugh ≥ 8
- Complications (ascite...)
- CHC (selon Milan)

Indications spécifiques:

- Bilirubine $> 100 \mu\text{M}$
- Score Mayo $\geq 7,8$
- Prurit réfractaire \pm (sur avis d'expert)

Survie à long terme



EASL guidelines. *J Hepatol* 2009;51: 237-67

European Liver Transplant Registry Results. www.eltr.org

En conclusion: les 5 points essentiels

- ① **Le diagnostic de CBP ne nécessite pas de PBH dans 90% des cas.**
- ② **Un syndrome de chevauchement (CBP + HAI) est présent dans 10% à 15 % des cas.**
- ③ **Le traitement par AUDC est bien toléré et efficace notamment aux stades précoces.**
- ④ **La survie sans TH est corrélée à la réponse biochimique sous AUDC.**
- ⑤ **Il n'existe pas d'autre traitement validé, excepté la TH au stade terminal.**