

PRISE EN CHARGE DES CHOLESTASES CHRONIQUES

MANAGEMENT OF CHRONIC CHOLESTASIS

Olivier CHAZOILLERES

Service d'Hépatologie - Centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliaires -

Pôle Digestif - Hôpital Saint-Antoine, - 184 rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 Paris -

Tel : 01.49.28.23.80 - Fax : 01.49.28.21.07

INSERM U680, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI

Introduction

La cholestase est définie par un défaut de transport des acides biliaires du foie vers l'intestin [1]. Cette diminution de la sécrétion biliaire peut être en rapport avec une pathologie de l'hépatocyte ou des voies biliaires intra et/ou extra hépatiques. Les maladies des voies biliaires intrahépatiques, c'est à dire des voies biliaires situées en amont de la convergence biliaire supérieure, peuvent être divisées en maladies des « petits » canaux biliaires dont les lésions ne sont mises en évidence que par la biopsie hépatique et en maladies des « grands » canaux biliaires dont le diagnostic repose sur la cholangiographie ou d'autres techniques d'imagerie. L'atteinte des « petits » canaux biliaires est essentiellement de type inflammatoire. La cholestase hépatocyttaire est due à une altération de la fonction des différents transporteurs des composants de la bile situés sur la membrane des hépatocytes. Les causes en sont génétiques ou, plus souvent, acquises avec un rôle majeur des cytokines pro-inflammatoires qui modifient l'expression des gènes codant pour ces transporteurs [2]. Cette classification des cholestases chroniques intrahépatiques, avec ou sans atteinte des canaux biliaires (Tableau 1), a une pertinence clinique et la ponction-biopsie hépatique reste un examen important de la démarche diagnostique.

En pratique clinique, le diagnostic de cholestase chronique est porté devant une élévation de l'activité sérique de la γ -glutamyl transférase (γ -GT) et surtout des phosphatases alcalines évoluant, par convention, depuis plus de 6 mois. Les valeurs seuils habituellement retenues sont 1,5 fois la limite supérieure de la normale (N) pour l'activité des phosphatases alcalines et 3 N pour celle de la γ -GT [3].

Le but de ce texte est d'illustrer les aspects diagnostiques et thérapeutiques des cholestases chroniques à partir de deux courtes observations cliniques.

Observation 1 : aspects diagnostiques

Madame D est une patiente de 49 ans ayant une maladie de Crohn (MC) iléocolique évoluant depuis l'âge de 25 ans. Plusieurs résections intestinales ont été nécessaires et un traitement par azathioprine (2 mg/kg/j) a été débuté il y a 3 ans. La patiente a changé plusieurs fois de médecin. Dans le bilan systématique demandé par son nouveau médecin traitant, il est mis en évidence les anomalies suivantes : alanine aminotransférase (ALAT) = 44 UI/L (N < 35), γ -GT = 102 UI/L (N < 33), phosphatases alcalines = 194 UI/L (N < 100). La bilirubinémie est à 15 μ mol/L, le taux de prothrombine à 94 %, l'albuminémie à 42 g/L, les gammaglobulines à 16 g/L et les plaquettes à 284000/ μ L. Un nouveau bilan réalisé 6 mois plus tard retrouve ces mêmes anomalies dont l'ancienneté n'est pas connue. La consommation d'alcool est nulle et il n'y a pas d'autre prise médicamenteuse ni d'antécédents familiaux particuliers. La patiente est en bon état général (poids = 56 kg pour 1,65m), asymptomatique et l'examen ne retrouve pas de signe de maladie chronique du foie. L'échographie abdominale est normale.

Question 1 : Parmi les hypothèses diagnostiques suivantes, quelles sont les 2 principales ?

1. Stéatose
2. Cirrhose biliaire primitive (CBP)
3. Hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)
4. Cholangite sclérosante primitive (CSP)
5. Amylose

Réponse : 2, 4

Dans l'approche diagnostique d'une cholestase chronique, la prise en compte du contexte est essentielle [4]. Les deux éléments importants sont ici les suivants : femme de la cinquantaine

et association à une MC. Il faut donc évoquer avant tout les diagnostics les plus fréquents dans ces deux situations.

Chez des patients ayant une MICI, les anomalies chroniques des tests hépatiques, même modérées, doivent être explorées bien que cette recommandation ne soit pas toujours appliquée. Une stéatose aurait pu être évoquée mais l'augmentation de l'activité des phosphatases alcalines est rare et la patiente n'avait pas de facteur de risque particulier de stéatose.

Les pathologies hépatiques associées aux MICI et potentiellement responsables d'une cholestase chronique sont une CSP, une HNR d'origine médicamenteuse et beaucoup plus rarement une hépatite granulomateuse voire une amylose ou une obstruction de la voie biliaire principale par atteinte duodénale de MC.

L'absence de thrombopénie et le sexe féminin étaient des arguments en défaveur du diagnostic d'HNR en rapport avec la prise d'azathioprine [5].

Une échographie normale ne permet pas d'éliminer l'existence d'anomalies des « grosses » voies biliaires à type de cholangite sclérosante. En conséquence, une CSP (quelque en soit le type), restait un diagnostic plausible d'autant plus qu'il s'agit de la principale cause de cholestase chez les patients ayant une MICI.

Chez la femme d'âge moyen, la CBP est la principale cause de cholestase chronique. Son diagnostic repose évidemment sur la présence des anticorps anti-mitochondries de type M₂ dont la sensibilité et la spécificité sont supérieures à 90-95 % [6]. D'une manière générale, la recherche des anticorps anti-mitochondries est recommandée devant toute cholestase chronique avec une échographie normale [3].

Question 2 : La recherche des anticorps anti-mitochondries est négative.

Parmi les examens suivants, quels sont les deux qu'il vous semble légitime de demander ?

1. Echoendoscopie.
2. Cathétérisme rétrograde des voies biliaires.
3. Cholangio-IRM.
4. Ponction-biopsie hépatique

Réponses : 3, 4

L'échoendoscopie ne permet pas d'explorer les voies biliaires intra hépatiques droites et sa normalité ne permet pas d'exclure une cholangite sclérosante. Ses indications sont donc réduites dans ce contexte.

Le cathétérisme rétrograde est l'examen de référence pour la visualisation des voies biliaires mais en raison de sa morbidité et de son éventuelle difficulté technique, il n'est plus l'examen de première intention de visualisation des voies biliaires. Cet examen est désormais la cholangio-IRM.

La ponction biopsie hépatique (PBH) est un examen important dans le diagnostic étiologique des cholestases intra-hépatiques [1]. Un des objectifs essentiels de l'examen anatomo-pathologique est de pouvoir suggérer ou non l'existence d'une maladie des petites voies biliaires. Le pathologiste devra rechercher des signes histologiques permettant d'évoquer ce diagnostic, c'est à dire (a) des lésions biliaires caractéristiques de certaines maladies (Tableau 2), (b) une ductopénie, (c) des signes histologiques secondaires à la cholestase chronique. L'examen anatomo-pathologique permet également de mettre en évidence des anomalies non biliaires (Tableau 3).

L'ordre de réalisation de ces 2 examens n'a pas fait l'objet de recommandations fermes. D'une manière générale, devant une cholestase sans anomalies patentes des voies biliaires ni

élément particulier d'orientation, la PBH est l'examen le plus contributif [7]. Dans le cas présent, la présence d'une MICI est un élément d'orientation en faveur d'une cholangite sclérosante et la bili-IRM (non-invasive) peut être proposée avant la PBH (invasive).

Question 3. : L'examen d'imagerie des voies biliaires est normal. La ponction biopsie hépatique montre une architecture normale, un infiltrat inflammatoire portal, quelques néoductules en périphérie des espaces portes et une fibrose concentrique autour de certains canaux biliaires.

Quel diagnostic proposez-vous ?

1. Cholangite sclérosante primitive (des « petits » canaux biliaires)
2. Cirrhose biliaire primitive (« séronégative »).

Réponse : 1

Le diagnostic de CSP des « petits » canaux biliaires repose sur les critères suivants: cholestase biologique, histologie compatible avec une CSP, cholangiographie normale, association à une colite inflammatoire et absence d'autres causes de cholestase [8]. Cette forme fait discuter les autres causes de cholestase à voies biliaires macroscopiquement normales et en particulier la CBP, la sarcoïdose et les cholangites médicamenteuses. La prévalence est habituellement inférieure à 10 % dans les séries n'ayant inclus des patients qu'avec une cholangiographie d'excellente qualité. Cette forme pourrait représenter le stade initial des CSP puisqu'une atteinte secondaire des grands canaux biliaires a été décrite. Cet événement semble cependant relativement rare puisque rapporté seulement dans environ 15-20 % des cas après un suivi moyen d'une dizaine d'années [9]. Bien que de rares observations de survenue d'une hépatopathie évoluée aient été rapportées chez des patients semblant toujours n'avoir qu'une CSP des petits canaux biliaires, le pronostic à long terme semble excellent et aucun cas de

cholangiocarcinome n'a été décrit [10]. Il faut noter que l'association à une maladie de Crohn semble plus fréquente que dans la forme classique de la CSP.

Observation 2 : aspects thérapeutiques

Madame P est une femme de 36 ans ayant une CBP (présence d'anticorps anti-mitochondries et ductopénie histologique) diagnostiquée 2 mois auparavant devant l'apparition d'un prurit rapidement suivi d'un ictère. La bilirubinémie totale était alors à 102 $\mu\text{mol/L}$ (conjuguée : 80 $\mu\text{mol/L}$). Elle a été mise sous le traitement suivant : cholestyramine 4 g après chaque repas et au coucher, acide ursodésoxycholique (AUDC), 500 mg matin et soir (poids = 64 kilos) et hydroxyzine, 25 mg au coucher. Après un mois de traitement, il n'est observé aucune amélioration du prurit (qui tend même à augmenter). Elle est alors adressée à votre consultation (bilirubinémie = 108 $\mu\text{mol/L}$).

Question 1 : Que proposez-vous ? (réponses multiples)

1. Pas de modifications thérapeutiques
2. Augmentation des doses d'AUDC
3. Diminution des doses d'AUDC
4. Augmentation des doses de cholestyramine
5. Modification des horaires de prise de cholestyramine

Réponses : 3, 5

La prescription de cholestyramine en traitement de première ligne du prurit secondaire à une cholestase est « classique ». Malgré l'absence d'essai randomisé, l'expérience clinique est en faveur d'une efficacité observée dès les 2 premières semaines de traitement chez les patients ayant une cholestase peu sévère. Par contre, la cholestyramine est peu efficace dans les

cholestases marquées, probablement en raison de la faible quantité d'acides biliaires alors délivrée dans l'intestin. Quoiqu'il en soit, lorsque la cholestyramine est prescrite, elle doit être prise de façon quotidienne et donnée à doses progressives (dose initiale = 4g [1 sachet], dose maximale = 16g/j). Chez les patients non cholécystectomisés, les horaires recommandés de prise sont les suivants : un sachet une demi-heure avant le petit déjeuner, une demi-heure après et éventuellement avant le déjeuner et le dîner [11]. Le sachet doit être dilué dans de l'eau ou du jus d'orange. La prise orale d'autres médicaments, du fait de leur captation possible, doit se faire à distance (délai recommandé de 1 à 2 heures avant ou 4 heures après la prise de cholestyramine).

Dans les formes précoces de CBP, stade histologique I-II ou bilirubinémie < 34 $\mu\text{mol/L}$, l'AUDC peut être prescrit d'emblée à la posologie de 13-15 mg/kg/j et doit être poursuivi sans interruption. Par contre chez les malades ayant un prurit, une bilirubinémie élevée, une ductopénie sévère ou une cirrhose, il est recommandé de commencer le traitement à faible dose (200 – 250 mg/j) afin d'éviter une augmentation brutale des acides biliaires pouvant être à l'origine d'une aggravation de la maladie. La dose optimale est atteinte progressivement en 3 à 6 mois en prenant soin de vérifier régulièrement la bilirubinémie. En cas d'augmentation de la bilirubinémie, il faut revenir à la posologie antérieure. Dans ces cas difficiles, il est intéressant de mesurer la concentration sérique des différents acides biliaires (chromatographie).

Question 2. : Malgré ces modifications thérapeutiques, le prurit n'a pas diminué un mois plus tard.

Que proposez-vous ? (réponses multiples)

1. Introduction de la rifampicine
2. Arrêt de la cholestyramine

3. Introduction des antagonistes des opiacés
4. Séances de MARS

Réponses : 1, 2

En raison de la sévérité de la cholestase et de l'inefficacité de la cholestyramine, il est logique de l'arrêter. Il existe un consensus pour utiliser la rifampicine en traitement de seconde ligne (voire en première ligne en cas de prurit sévère). L'effet bénéfique de la rifampicine sur le prurit a été bien mis en évidence par plusieurs études randomisées. Une méta-analyse récente a conclu à son efficacité (complète ou partielle) chez 77 % des patients (vs 20 % sous placebo) [12]. L'amélioration est souvent observée dès la première semaine de traitement et est habituellement prolongée [13]. La posologie utilisée est de 150 mg/j (en cas de cirrhose grave) à 600 mg/j (habituellement 300 mg/j). Les mécanismes d'action proposés sont nombreux et hypothétiques : induction enzymatique accélérant l'élimination des substances à l'origine du prurit (par exemple hydroxylation des acides biliaires), diminution de la concentration hépatocytaire des acides biliaires (par inhibition de leur captation), augmentation des transports canaliculaires (agoniste de PXR), modification du métabolisme intestinal des acides biliaires par son action antibiotique ou encore activité anti-opiacé ! La forte induction enzymatique peut rendre nécessaire l'adaptation de la posologie des médicaments associés. Des effets secondaires sont possibles, les plus sévères étant les rares accidents immuno-allergiques à type d'anémie hémolytique, d'insuffisance rénale et de purpura thrombocytopénique. Des cas d'hépatite ont été rapportés, survenant le plus souvent au cours des 2 premiers mois de traitement ; en conséquence, une surveillance des tests hépatiques est recommandée au cours de cette période [14].

Dans le traitement du prurit secondaire à la cholestase et conjointement au traitement de la cholestase (levée d'un obstacle biliaire, AUDC...), les recommandations suivantes peuvent être faites malgré un faible niveau de preuve [15, 16] :

- La cholestyramine (associée éventuellement à la prise d'antihistaminiques au coucher) est le traitement de première intention.
- La rifampicine est proposée en seconde intention chez les patients intolérants ou non améliorés par un traitement par cholestyramine bien administré.
- En cas de résistance, les antagonistes des opiacés doivent être proposés.
- Les traitements de 4^{ème} ligne sont représentés par des procédés invasifs (système MARS, drain nasobiliaire) ou diverses modalités (photothérapie, sertraline...) pour lesquelles un effet bénéfique a été rapporté de façon le plus souvent anecdotique. Le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué avant de les proposer.
- La transplantation hépatique ne doit être qu'exceptionnellement proposée et uniquement pour un prurit intolérable et après échec de l'ensemble des autres traitements. Il faut d'ailleurs noter que l'accès à la transplantation de ces patients est extrêmement limité par le système de répartition des greffons basé sur le score MELD puisque le prurit ne fait accorder aucune priorité.

En cas d'efficacité bien établie (effet prolongé) d'un traitement médicamenteux, une diminution de posologie puis éventuellement une tentative d'arrêt complet peuvent être proposées.

Tableau 1 Causes de cholestase intrahépatique de l'adulte.

Causes of chronic cholestasis in adults.

Non obstructives

Infections bactériennes : endotoxémie, sepsis

Variants cholestatiques des hépatites virales ou alcooliques, NASH

Toxiques : médicaments, nutrition parentérale

Syndrome paranéoplasique : maladie de Hodgkin

Maladies génétiques : Wilson, syndromes cholestatiques familiaux (dont CRB)

Grossesse : cholestase gravidique

Pathologies infiltratives : malignes (hémopathies et métastases), amylose, granulomatoses, maladies de surcharge

Malformations de la plaque ductale

Hyperplasie nodulaire régénérative

Maladies vasculaires chroniques (foie cardiaque, syndrome de Budd-Chiari, maladie veino-occlusive)

Cirrhoses (de toute cause)

Maladies des petits canaux biliaires

Primitives

Cirrhose biliaire primitive

Cholangite sclérosante primitive

Ductopénie idiopathique de l'adulte

Etiologie spécifique

Cholestase médicamenteuse

Cholangite sclérosante secondaire

Rejet de greffe hépatique

Déficits génétiques : déficit ABCB4, protoporphyrine érythropoïétique

Maladies systémiques

Sarcoïdose

Mucoviscidose

Maladie du greffon contre l'hôte

Pathologie maligne

Abréviations: NASH, stéatohépatite non-alcoolique; CRB, cholestase récurrente bénigne.

Tableau 2 Lésions biliaires caractéristiques et principales étiologies en dehors du contexte de transplantation.

Main biliary lesions and main causes (except liver transplantation).

Cholangite destructrice lymphocytaire

Cirrhose biliaire primitive

Cholangite sclérosante

Hépatite C

Hépatite médicamenteuse

Hépatite auto-immune

Hépatite E

Cholangite destructrice granulomateuse

Cirrhose biliaire primitive

Hépatite C

Hépatite médicamenteuse

Sarcoïdose

Kyste hydatique avec fistule biliaire

Cholangite fibreuse oblitérante

Cholangite sclérosante primitive

Cholangites sclérosantes secondaires

Autres cholangites (très rares)

Cholangites « malignes » :

Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens

Mastocytose systémique

Histiocytose langerhansienne

Cholangite à neutrophiles : dermatoses à neutrophiles (psoriasis pustuleux)

Malformations de la plaque ductale (fibrose hépatique congénitale)

Tableau 3 Principales lésions histologiques observées en cas de cholestase chronique sans anomalies des canaux biliaires.

Main histological lesions in chronic cholestasis without biliary duct damage.

Infiltration tumorale diffuse (lymphome, carcinome mammaire, mélanome..)

Amylose

Lésions vasculaires (foie cardiaque, maladie veino-occlusive, syndrome de Budd-Chiari)

Hyperplasie nodulaire régénérative

Granulomes épithélioïdes

Références

- [1] Chazouillères O, Housset C. Intrahepatic cholestasis. Textbook of hepatology: from basic science to clinical practice 3e. Oxford: Blackwell Publishing, 2007.
- [2] Trauner M, Wagner M, Fickert P, Zollner G. Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: clinical implications for understanding and treating cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S111-24.
- [3] Chazouillères O, Wendum D. [Diseases of the intrahepatic bile duct: diagnosis and principles of treatment]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:307-18.
- [4] Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:776-82.
- [5] Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, Marteau P, Reinisch W, Laharie D, et al. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 2007;56:1404-9.
- [6] Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:239-49.
- [7] Sapey T, Turlin B, Canva-Delcambre V, Mendler MH, Deugnier Y, Brissot P, et al. Importance of liver puncture biopsy and endoscopic retrograde cholangiography in patients with chronic anicteric unexplained cholestasis. A retrospective study in 79 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:178-85.
- [8] Ludwig J. Small-duct primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:11-7.
- [9] Björnsson E, Boberg KM, Cullen S, Fleming K, Clausen OP, Fausa O, et al. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut* 2002;51:731-5.

- [10] Björnsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2008;134:975-80.
- [11] Javitt NB. Letter: Timing of cholestyramine doses in cholestatic liver disease. *N Engl J Med* 1974;290:1328-9.
- [12] Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int* 2006;26:943-8.
- [13] Bachs L, Parés A, Elena M, Piera C, Rodés J. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:2077-80.
- [14] Prince MI, Burt AD, Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002;50:436-9.
- [15] Mela M, Mancuso A, Burroughs AK. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:857-70.
- [16] Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *J Hepatol* 2005;43:1078-88.