

## Conseil de pratique

# Prise en charge de la cirrhose biliaire primitive (CBP)

**Rédacteur :** Christophe Corpechot

**Relecteurs:** Christophe Bureau, Sébastien Dharancy, Christine Silvain

**Documents de référence :**

EASL Clinical Practice Guidelines : Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009 ; 51 :237-267.

AASLD Practice Guidelines : Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009 ; 50(1) :291

**Date:** Janvier 2014

### Diagnostic positif

---

- Dans 90% des cas, concerne des femmes  $\geq 40$  ans, le plus souvent asymptomatique, parfois avec un prurit (30%).
- Au moins 2 des critères suivants: 1) anomalies chroniques des tests enzymatiques hépatiques prédominant sur les enzymes de cholestase (PAL $>1,5$ xN) ; 2) anticorps anti-mitochondries  $\geq 1/40$  en IFI (sensibilité  $\geq 90\%$ , spécificité  $\geq 95\%$ ) ou positifs en blot ou ELISA; 3) lésions de cholangite inflammatoire destructrice des canaux biliaires inter-lobulaires.
- La PBH n'est pas nécessaire en cas de cholestase (sans cytolyse franche) et d'anticorps anti-mitochondries positifs isolés.
- La PBH est nécessaire en cas d'absence d'anticorps anti-mitochondries (10% des CBP), de cytolyse franche (ALAT $>5$ N), d'augmentation des IgG  $> 20$  g/l ou de toute autre comorbidité hépatique suspectée. L'absence de lésions de cholangite destructrice n'élimine pas le diagnostic (présentes uniquement dans 30-40% des cas).
- Les anticorps anti-nucléaires de type cerclés (correspondant assez souvent à des anti-gp210) ou de type « multiple nuclear dots » (anti-Sp100) ont une forte spécificité ( $> 90\%$ ) pour le diagnostic de CBP mais une faible sensibilité ( $< 25\%$ ).

### Syndrome de chevauchement

---

- Une hépatite auto-immune (HAI) est associée à la CBP dans 10% des cas, soit au moment de son diagnostic, soit dans son suivi.
- En plus des critères de CBP, au moins 2 des critères suivants doivent être présents : 1) augmentation des ALAT  $> 5$ N ; 2) IgG  $> 20$  g/l ou anticorps anti-muscles lisses  $\geq 1/80$ ; 3) lésions d'hépatite d'interface lymphocytaire modérée à sévère.

## Evaluation de la sévérité

---

- Repose sur un ensemble de paramètres cliniques (prurit, asthénie, ictère, dénutrition), biochimiques (niveau de cholestase, tests de fonction hépatique, signes d'hypersplénisme), radiologiques (dysmorphie hépatique, signes d'HTP), élastométriques (durcissement du foie), endoscopiques (sur orientation, signes d'HTP) et histologiques (niveau de fibrose, d'inflammation et de paucité biliaire).
- La PBH garde un rôle prépondérant dans l'évaluation de la sévérité de la maladie avant traitement. Le stade histologique (classification de Ludwig ou de Scheuer) est communément utilisé en pratique clinique. Les stades précoces correspondent aux stades portal (I) et périportal (II). Les stades tardifs correspondent au stade lobulaire (III) et à la cirrhose (IV).
- L'élastométrie est un moyen fiable d'évaluation de la fibrose au cours de la CBP. Les seuils diagnostiques sont 8,8 kPa pour la fibrose significative ( $\geq F2$ ), 10,7 kPa pour la fibrose sévère ( $\geq F3$ ) et 16,9 kPa pour la cirrhose. Il paraît raisonnable de proposer une surveillance annuelle de l'élastométrie.

## Traitement de fond

---

- En l'absence de syndrome de chevauchement, l'acide ursodésoxycholique (AUDC) est le seul traitement de fond recommandé. Il est débuté quelque soit le stade et doit être maintenu au long cours. La posologie optimale se situe entre 13 et 15 mg/kg/j. Une posologie  $\leq 10$  mg/kg/j est sous-optimale. Une posologie  $> 20$  mg/kg/j n'a pas d'intérêt démontré. En cas de forme sévère symptomatique, il est recommandé de débiter l'AUDC à dose progressive.
- L'efficacité de l'AUDC est appréciée sur la réponse biochimique après 6 à 12 mois de traitement. La persistance d'une augmentation des PAL  $> 3N$ , ou des ASAT  $> 2N$ , ou de la bilirubine totale  $> 17$   $\mu\text{mol/L}$ , constitue une réponse biochimique incomplète (critères de Paris). Aux stades précoces, la persistance d'une augmentation des PAL  $> 1,5N$ , ou des ASAT  $> 1,5N$  ou de la bilirubine totale  $> 17$   $\mu\text{mol/L}$  suffit à définir une réponse incomplète.
- Il n'y a pas de traitement de 2<sup>ème</sup> intention validé en cas de réponse incomplète à l'AUDC. Les patients doivent être adressés à des centres de référence en vue d'un avis spécialisé ou d'essais thérapeutiques.
- En cas de syndrome de chevauchement, il est recommandé d'associer à l'AUDC un traitement par corticoïdes (prednisone ou prednisolone, 0,5 mg/kg/j pour commencer puis doses décroissantes), soit d'emblée, soit après une période d'essai de 3 à 6 mois d'AUDC seul. Les immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofetil) peuvent être utilisés comme alternative à la corticothérapie au long terme ou comme traitements d'épargne des corticostéroïdes.

## Traitement du prurit

---

- Le traitement de 1<sup>ère</sup> intention est la cholestyramine (4 à 16 g/j) qui doit être administré à distance (4 heures) des prises d'AUDC.
- Le traitement de 2<sup>ème</sup> intention est la rifampicine (150 à 600 mg/j), qui entraîne une amélioration chez la majorité des patients mais qui est associé à un risque

d'hépatite cytolytique dans 10% des cas justifiant une surveillance des transaminases.

- Le traitement de 3<sup>ème</sup> intention est la naltrexone (25 à 50 mg/j) dont l'utilisation est limitée par ses effets secondaires (confusion, douleurs).
- Le traitement de 4<sup>ème</sup> intention est la sertraline (50 mg/j).
- En cas d'échec de ces traitements, les techniques suivantes peuvent être proposées: photothérapie par UVB, plasmaphérèses, dialyse sur colonne d'albumine (MARS), drainage naso-biliaire.
- La transplantation hépatique ne doit être considérée qu'en dernier recours et lorsqu'il existe des signes associés de maladie sévère du foie (ictère chronique, HTP, cirrhose).

## Autres traitements

---

- Une supplémentation en calcium (1 g/j) et vitamine D (800 UI/j) est recommandée chez tous les patients. Un traitement complémentaire par biphosphonate (alendronate 70 mg/semaine) est justifiée en cas d'ostéoporose avérée (ostéodensitométrie : T score < -2,5) ou de nécessité d'un traitement par corticoïdes au long cours (y compris le budesonide).
- Les traitements hormonaux œstro-progestatifs (substitutifs ou contraceptifs) ne sont pas contre-indiqués.
- La prise en charge thérapeutique de l'hypertension portale est la même que celle recommandée dans les autres maladies chroniques du foie.

## Transplantation hépatique

---

- La transplantation hépatique doit être envisagée lorsque la bilirubine totale avoisine 100 µmol/l ou qu'il existe des critères usuels de transplantation tels que cirrhose décompensée (ascite, hydrothorax ou encéphalopathie récidivante) avec espérance de vie prévisible ≤ 2 ans, insuffisance hépatocellulaire significative (score MELD ≥ 15, score Child-Pugh ≥ 9) ou carcinome hépatocellulaire.
- L'existence d'un prurit rebelle ou d'une altération de la qualité de vie sont à prendre en compte mais ne doivent pas être à eux seuls des critères décisionnels de transplantation hépatique.

## Surveillance

---

- Le rythme doit être adapté à la sévérité initiale : tous les 6 mois le plus souvent, tous les 3 mois pour les formes symptomatiques les plus sévères.
- Tous les 6 mois : examen clinique, bilirubine, PAL, GGT, ASAT, ALAT.
- Tous les ans : NFS, plaquettes, albumine, TP, IgM, IgG, dosage vitamine D, cholestérol, TSH, élastométrie.
- Echographie hépatique tous les 6 mois en cas de cirrhose.
- Fibroscopie digestive haute en cas de cirrhose ou de signe d'hypertension portale.
- Densitométrie osseuse initiale, puis tous les 2 à 4 ans en fonction des résultats et des facteurs de risque associés (âge, ménopause, fracture, cirrhose, corticoïdes).