

OPTIMISATION DU TRAITEMENT EN CAS DE NON RÉPONSE DOCUMENTÉE À L'AUDC.

ASSOCIATION D'UNE SECONDE MOLÉCULE

- **Acide obéticholique** (5 à 10 mg/j) : acide biliaire synthétique agoniste du récepteur nucléaire FXR. (AMM obtenue en 2016).
 - Limite l'accumulation d'acides biliaires dans l'hépatocyte.
 - Possède également une action anti-inflammatoire et anti fibrosante (*in vitro* dans la CBP).
 - Diminue les PAL de façon significative et durable par rapport au placebo. Réduit la bilirubinémie totale par rapport au placebo (Étude Poise de phase 3, NEJM 2016).
 - Initiation à 5 mg/j. Peu d'effets indésirables en dehors d'un prurit. Augmentation de la dose à 10mg à 6 mois, si la tolérance est bonne, afin d'obtenir une réponse optimale. (Délivrance par une pharmacie hospitalière publique ou privée).
 - Si un traitement du prurit par chélateur des acides biliaires est nécessaire, espacer d'au moins 4 à 6 heures les prises d'acide obéticholique par rapport à celles du chélateur.
 - La posologie est à adapter chez l'insuffisant hépatique modéré à sévère (Child B et C).
- **Les fibrates** (bézafibrate et fénofibrate) sont également anticholestatiques, ce sont des agonistes PPAR alpha, récepteur membranaire de l'hépatocyte.
 - Possèdent une action anti-inflammatoire, diminuent la synthèse des acides biliaires. (Pas d'AMM dans cette indication actuellement).
 - Un essai randomisé (bézafibrate 400 mg/j *versus* placebo) montre une diminution des PAL de façon significative et durable sous bézafibrate par rapport au placebo. (Étude Bezurso de phase 3, EASL 2017). (Pas d'AMM dans cette indication actuellement).
- **Le Budésônide** aurait peut-être sa place en cas de syndrome de chevauchement (overlap) *après avis d'experts*. (Pas d'AMM dans cette indication).

The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines.

PRURIT

- N'est présent que chez 30 à 50% des patients.
- Peut également survenir en début de traitement par AUDC ou acide obéticholique.
- En cas de prurit réfractaire, plusieurs options thérapeutiques :
 - Cholestyramine : 16g/j en 4 prises à distance de l'AUDC (>2h) , et de l'acide obéticholique (>4h).
 - Rifampicine : 150 – 600 mg/j. (Pas d'AMM dans cette indication).
 - Antagonistes opioïdes : Naltrexone : 50 à 100 mg/j. (Pas d'AMM dans cette indication).
 - Sertraline : 75 – 100 mg/j. (Pas d'AMM dans cette indication).
 - Système MARS (dialyse sur colonne d'albumine), UVB, plasmaphérèses, transplantation.

GROSSESSE ET CBP

- Grossesse possible en l'absence de cirrhose ou en cas de cirrhose compensée. Un suivi rapproché, maternel et foetal, est nécessaire.
- En l'absence de cirrhose, la grossesse se déroule souvent normalement, en particulier si la patiente est traitée par AUDC, mais risque de poussée évolutive de la CBP dans les mois et années qui suivent la grossesse.
- L'AUDC 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, mené leur grossesse et allaité sous AUDC. Il peut donc être poursuivi pendant la grossesse.

CBP ET TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

- 3^{ème} traitement validé dans la CBP.
- Indications classiques : CBP évoluées avec insuffisance hépatique ou avec MELD >15, CHILD >9 ou avec HTP, ou avec CHC.
- Indications spécifiques : prurit réfractaire (après avis d'expert) et bilirubinémie >100 microM/l.
- Taux de survie à 1, 5 et 10 ans : respectivement de 92%, 85% et 71%.
- Taux de récurrence de la maladie après transplantation : 30% à 10 ans, mais la maladie semble habituellement moins sévère.

La Cholangite Biliaire Primitive (CBP) en pratique

Solange Bresson Hadni (*Besançon*),
Bertrand Hanslik (*Montpellier*),
Pierre Toulemonde (*Toulouse*)

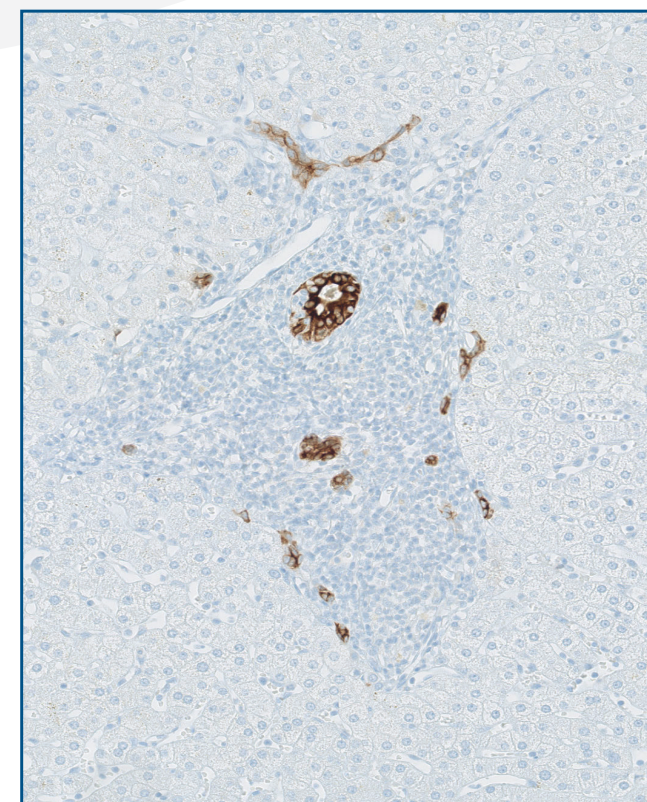


Photo : Dr Sophie FELIX, service d'Anatomie Pathologique, CHU Besançon

Le diagnostic de Cholangite Biliaire Primitive (CBP) est souvent simple et se fait par l'association d'au moins 2 des 3 critères suivants :

- Cholestase (PAL > 1,5N, GGT > 3N) chronique (>6 mois) sans anomalie échographique des voies biliaires.
- Ac anti-mitochondries de type M2 > 1/40ème.
En général dépistage en IFI (B40) et typage en immunodot (B180).
- Lésions histologiques caractéristiques (cholangite destructrice non suppurée) ou compatibles (inflammation portale, granulomes, prolifération ductulaire, ductopénie, cholestase).

Anticorps anti-mitochondries absents (CBP séronégatives ou cholangites auto-immunes)

- 5 à 15% des cas en IFI. Moins de 5% si techniques sensibles (Elisa, immunodot).
- Dans 20% des cas, présence d'Ac antinucléaires gp210 ou sp100 (50 € non remboursés) spécificité : 100%.
- Profil épidémiologique, clinique et évolutif similaire à la CBP avec Ac anti-mitochondrie M2.

La biopsie hépatique

- Non indispensable pour le diagnostic dans les cas simples.
- Nécessaire en cas d'Ac anti-mitochondries négatifs, en l'absence d'autres étiologie à la cholestase.
- Utile pour préciser l'activité et le stade de la maladie (protocoles surtout) et le diagnostic différentiel (si Ac anti-mitochondrie absents) : sarcoïdose, cholangite sclérosante primitive, hépatite auto-immune (HAI), lymphomes, médicaments...
- Indispensable si ALAT > 5N (+/- hypergammaglobulinémie) : overlap syndrome ?
- A discuter si co-facteurs d'agression hépatique : alcool, surpoids...

REMARQUES

- ✓ **Penser à rechercher des maladies auto-immunes associées** : syndrome sec (30%), syndrome de Raynaud (20%), thyroïdite et Basedow (25%), polyarthrite rhumatoïde (5%), sclérodémie-CREST (5%), cutanées (vitiligo, lichen, dermatomyosite) (5%), lupus (1%), maladie cœliaque (2%). Impactent la qualité de vie et relèvent de traitements spécifiques.
- ✓ **IgM sériques** : taux fréquemment élevé, sans caractère spécifique ou pronostique.
- ✓ **Dyslipidémie** : augmentation du taux de cholestérol, en particulier du HDL, sans augmentation du risque cardio-vasculaire.

TRAITEMENT DE LA CBP

Le traitement référent de première ligne est l'acide ursodésoxycholique (AUDC) au long cours à la posologie de 13 à 15mg/kg/j pour tous les patients atteints de CBP quel que soit le stade, même s'ils sont asymptomatiques. L'AUDC ralentit la progression histologique et ce d'autant qu'il est débuté aux stades précoces de la maladie. Il améliore la survie à long terme et la survie sans transplantation.

MODALITES D'ADMINISTRATION DE L'AUDC

- ✓ L'administration se fait en 2 (parfois 3) prises orales.
- ✓ Si un traitement du prurit par chélateur des acides biliaires (cholestyramine) est nécessaire, espacer d'au moins 2 à 4 h les prises d'AUDC par rapport à celles du chélateur.
- ✓ Une introduction progressive de l'AUDC est recommandée en cas de maladie sévère ou très symptomatique (200-250 mg/j en augmentant de 200-250 mg toutes les semaines jusqu'à la posologie optimale, en surveillant la bilirubinémie).

L'AUDC a peu d'effets secondaires : prurit, diarrhée transitoire au début du traitement (<5%), brûlures épigastriques occasionnelles, prise de poids de 1 à 2 kg durant la 1^{ère} année.

FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC AVANT INITIATION AUDC

- Bilirubinémie totale >17µmol/L.
- Stade histopathologique de Scheuer ≥ 3.
- Élasticité hépatique >9,6 kPa au Fibroscan.
- Hépatite d'interface significative à la PBH.

FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC SOUS AUDC : ÉVALUATION DE LA RÉPONSE BIOCHIMIQUE À 1 AN

Scores de Paris : permet de définir une non réponse à l'AUDC après 6 à 12 mois.

Critères de non-réponse :	PAL	OU Bilirubine	OU ASAT
Paris I	≥ 3 xN	≥ 17 µmol/L	AST ≥ 2 x N
Paris II*	≥ 1.5 x N	≥ 17 µmol/L	AST ≥ 1.5 x N

*Paris II ne s'adresse qu'aux stades précoces 1 et 2 de Scheuer.

- En cas de réponse biochimique à l'AUDC : la survie n'est pas différente de celle d'une population témoin appariée.
- En cas de non réponse biochimique (20 à 40% des cas) : la survie des patients est **fortement inférieure** à celle des patients répondeurs et superposable à la survie spontanée sans AUDC prédite par le score Mayo.
- Une augmentation des valeurs d'élastométrie (> 2,1 kPa/an, *Corpechot et al, Hepatology 2012*), au cours de la maladie est associée à une moindre survie sans complication.

CONDUITE A TENIR EN CAS DE NON REPONSE A L'AUDC (20 À 40% DES CAS)

- ✓ Vérifier la posologie (AUDC < 10 mg/kg ?).
- ✓ Vérifier l'observance.
- ✓ Vérifier le diagnostic et rechercher d'autres facteurs d'agression hépatique : obésité et alcool.
- ✓ Eliminer un overlap syndrome (CBP – HAI) *dans 15% des cas.*
- ✓ Rechercher un CHC.
- ✓ Rechercher une hypothyroïdie (10%), doser les Ac anti-TPO (10-34%).
- ✓ Rechercher une maladie cœliaque (1%).