

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Cholangite Biliaire Primitive

Novembre 2021

**Centre de référence coordonnateur des maladies inflammatoires des voies biliaires et
hépatites autoimmunes**

Synthèse à destination du médecin traitant

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie inflammatoire chronique des petits canaux biliaires intra-hépatiques d'origine auto-immune qui, si elle est incorrectement traitée, peut évoluer vers la cirrhose et ses complications. Cette maladie, dont la prévalence est estimée à 20-40 pour 105 habitants, atteint préférentiellement les femmes (sex-ratio 1/9) d'âge moyen (médiane au diagnostic 55 ans; les cas révélés avant 30 ans sont rares). On estime qu'une femme de plus de 45 ans sur 1000 est atteinte de CBP. Il s'agit de la première cause en fréquence de cholestase chronique intra-hépatique chez l'adulte.

Le diagnostic de la CBP est facile. Il repose sur l'association de signes biologiques de cholestase, en particulier l'élévation des phosphatases alcalines (PAL) sériques, et d'anticorps anti-mitochondries de type 2 ou d'anticorps anti-nucléaires spécifiques de la CBP (anti-gp210, anti-Sp100) détectés dans le sérum. Dans les rares cas où les auto-anticorps sont absents (10%), la biopsie hépatique est alors nécessaire pour rechercher des signes de cholangite destructrice des canaux biliaires interlobulaires.

Dans environ 10% des cas, les patients peuvent présenter au moment du diagnostic ou parfois au cours de l'évolution des signes évocateurs d'hépatite auto-immune (HAI), comme une élévation franche des transaminases et des gammaglobulines sériques et la présence d'anticorps anti-muscle lisses. Dans cette situation, appelée syndrome de chevauchement (ou overlap syndrome), la biopsie hépatique est nécessaire pour confirmer l'existence de signes histologiques d'HAI et envisager un traitement complémentaire à celui de la CBP.

Le diagnostic de gravité initial doit reposer sur un ensemble de paramètres cliniques, biologiques, radiologiques et élastométriques : sévérité du prurit (présent chez 40% des patients au diagnostic) $\geq 4/10$ sur une échelle visuelle analogique, présence d'un ictère ou de xanthomes, présence de signes cliniques de cirrhose, hyperbilirubinémie, hypo-albuminémie, thrombopénie, PAL > 5 fois la valeur normale du laboratoire (N), transaminases $> 5N$ (syndrome de chevauchement), présence de signes échographiques de cirrhose et/ou d'hypertension portale, niveau d'élastométrie hépatique mesurée par Fibroscan® > 9.6 kPa (fibrose sévère). Le stade histologique est désormais assez rarement évalué car les indications de biopsie hépatique sont devenues rares. Les stades I, II, III et IV correspondent respectivement aux stades portal, périportal, septal (ou lobulaire), et à la cirrhose. Les stades III et IV correspondent aux stades avancés de la maladie.

Des comorbidités associées à la CBP doivent être recherchées, en particulier dysthyroïdies, syndrome de Sjögren, sclérodermie, maladie coeliaque, et ostéoporose.

Le traitement de référence de la CBP est l'acide ursodésoxycholique (AUDC), administré par voie orale à la dose de 15 mg/kg/j quel que soit le stade initial de la maladie. L'AUDC améliore les paramètres biologiques hépatiques et augmente l'espérance de vie sans transplantation hépatique. Néanmoins, 20% à 40% des patients ont une réponse biologique insuffisante et restent exposés à un risque significatif de complications. Cette réponse biologique insuffisante est définie par des PAL $> 1,5N$, ou des transaminases $> 1,5N$, ou une bilirubine élevée (critères de Paris-2) après 6 à 12 mois de traitement par AUDC. Chez ces patients, un traitement de deuxième ligne associé à l'AUDC doit être proposé.

Les traitements de 2ème ligne sont actuellement l'acide obéticholique (AMM) et le bézafibrate (hors AMM). L'acide obéticholique est fortement déconseillé en cas de cirrhose avancée (insuffisance hépatique avec score de Child-Pugh B ou C) ou décompensée. Dans tous les autres cas, il doit être débuté à la dose de 5 mg/jour et peut être augmenté à 10 mg/jour au bout de 6 mois en cas de bonne tolérance et de réponse biologique insuffisante. Son principal

effet secondaire est le prurit qui peut nécessiter une adaptation posologique. Le bézafibrate, quant à lui, est déconseillé en cas d'insuffisance rénale. Il doit être privilégié chez les patients ayant un prurit car il améliore ce symptôme. Sa posologie habituelle est de 400 mg/jour. Son principal effet secondaire est des douleurs musculaires qui peuvent nécessiter une adaptation posologique. La trithérapie associant AUDC, acide obéticholique et bézafibrate pourrait avoir des effets bénéfiques synergiques chez les patients résistants aux traitements de 2^{ème} ligne.

Le rythme de surveillance de la CBP doit être adapté à la sévérité de la maladie. Cette surveillance doit comporter au minimum une évaluation des symptômes (prurit, fatigue) et des paramètres biologiques du foie, incluant les PAL, la bilirubine et les transaminases. En cas de réponse biologique satisfaisante à l'AUDC sans argument pour une fibrose avancée au Fibroscan®, un contrôle du Fibroscan® tous les 2 à 3 ans est suffisant. Dans les autres cas, un contrôle du Fibroscan® tous les ans est conseillé. En cas de cirrhose confirmée (biopsie) ou suspectée (Fibroscan®), une échographie hépatique tous les 6 mois est nécessaire dans le cadre du dépistage du carcinome hépatocellulaire.

Dans les formes terminales de la maladie, caractérisées par une cholestase majeure avec ictère chronique (bilirubine > 75 µmol/l), une cirrhose décompensée, une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh B ou C, score MELD > 15), ou un carcinome hépatocellulaire non avancé, une transplantation hépatique doit être proposée si l'âge du patient et son état général le permettent.

Informations utiles

Ce PNDS est disponible sur le site :

- de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr
- de la Filière des maladies rares du foie (FILFOIE): <https://www.filfoie.com/>

Liste des centres de référence et de compétence : Annexe 1. Filière de santé des maladies rares du foie (Filfoie): <https://www.filfoie.com>

- Orphanet : www.orpha.net

Associations de patients :

- ALBI: association pour la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires: <https://www.albi-france.org>