

Cholangite Biliaire Primitive

Philippe Sogni

Mars 2019

Pr Philippe SOGNI, M.D., Ph.D.

Affiliations

- Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité;
 - INSERM U-1223, Institut Pasteur;
 - Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Service d'Hépatologie, Hôpital Cochin
-

Liens d'Intérêt

- Boards, workshop ou invitations à des congrès : AbbVie, Genfit, Gilead, Intercept, MSD, Mayoly-Spindler

Cholangite biliaire primitive

Primary Biliary Cholangitis
(ex. Cirrhose Biliaire Primitive)

CBP – Circonstances du diagnostic

- Femme de la cinquantaine
- Asymptomatique : découverte fortuite d'anomalies des tests hépatiques (30 à 50%) ou d'auto-anticorps antiM2
- Les 2 principaux signes
 - Prurit : volontiers nocturne parfois très invalidant, cholestase gravidique
 - Asthénie (80 %)
- Autres signes : maladies associées, ostéoporose, dyslipidémie avec HDL élevées avec LDL normales (sans risque CV)
- Complications de la cirrhose (ascite, hémorragie digestive...)

CBP – Diagnostic positif

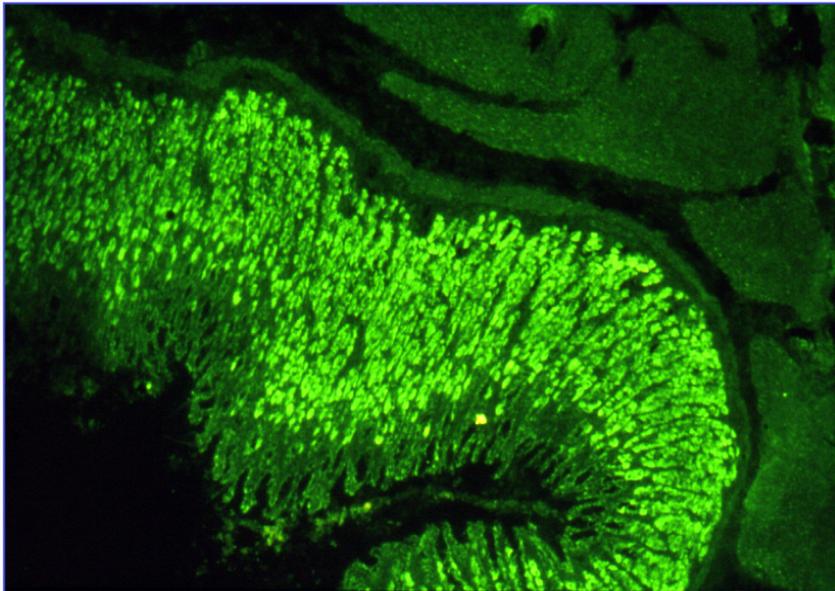
3 grands signes

1. Biologie : cholestase chronique (PhAlc $> 1,5 \times$ LSN, gGT $> 3 \times$ LSN) avec voies biliaires normales à l'imagerie et sans médicament suspect
2. Immunologie :
 - Anti-mitochondries (antiM2) $\geq 1/40$
 - Anti-noyaux spécifiques : anti-GP210 ou anti-SP100
3. Histologie : cholangite destructrice lymphocytaire

➤ **Diagnostic retenu si 2 des 3 critères sont présents**

Cholangite biliaire primitive

Détection des antimitochondries M2
par immunofluorescence indirecte



Seuil de signification $\geq 1/40$

Sensibilité : 85 - 95%

Spécificité : $> 95\%$

Aucune valeur pronostique

Cholangite biliaire primitive

Autres anticorps spécifiques

- Anticorps anti-GP210
 - Anti-nucléaires d'aspect périnucléaire cerclé
 - Spécificité $\approx 100\%$ et sensibilité $\approx 25\%$
 - Valeur pronostique (péjoratif) ?
- Anticorps anti-SP100
 - Anti-nucléaires d'aspect nucléaire moucheté
 - Spécificité $\approx 100\%$ et sensibilité $\approx 15\%$
 - Aucune valeur pronostique

CBP – Difficultés diagnostiques

Absence d'anti-mitochondries en IF ($\geq 10\%$)

- Intérêt du Western Blot : Ac. reconnaissant un ou plusieurs des 5 peptides appartenant au complexe multienzymatique des oxydeshydrogénases mitochondriales
- Autres anticorps : anti-GP210 et anti-SP100
- Diagnostic différentiel :
 - médicaments : phénotiazines, halopéridol, imipramine amoxicilline-acide clavulanique...
 - cholangite sclérosante primitive (des petits canaux)
 - sarcoïdose (granulomes +++)
 - GVH, rejet de greffe hépatique
 - hémopathies

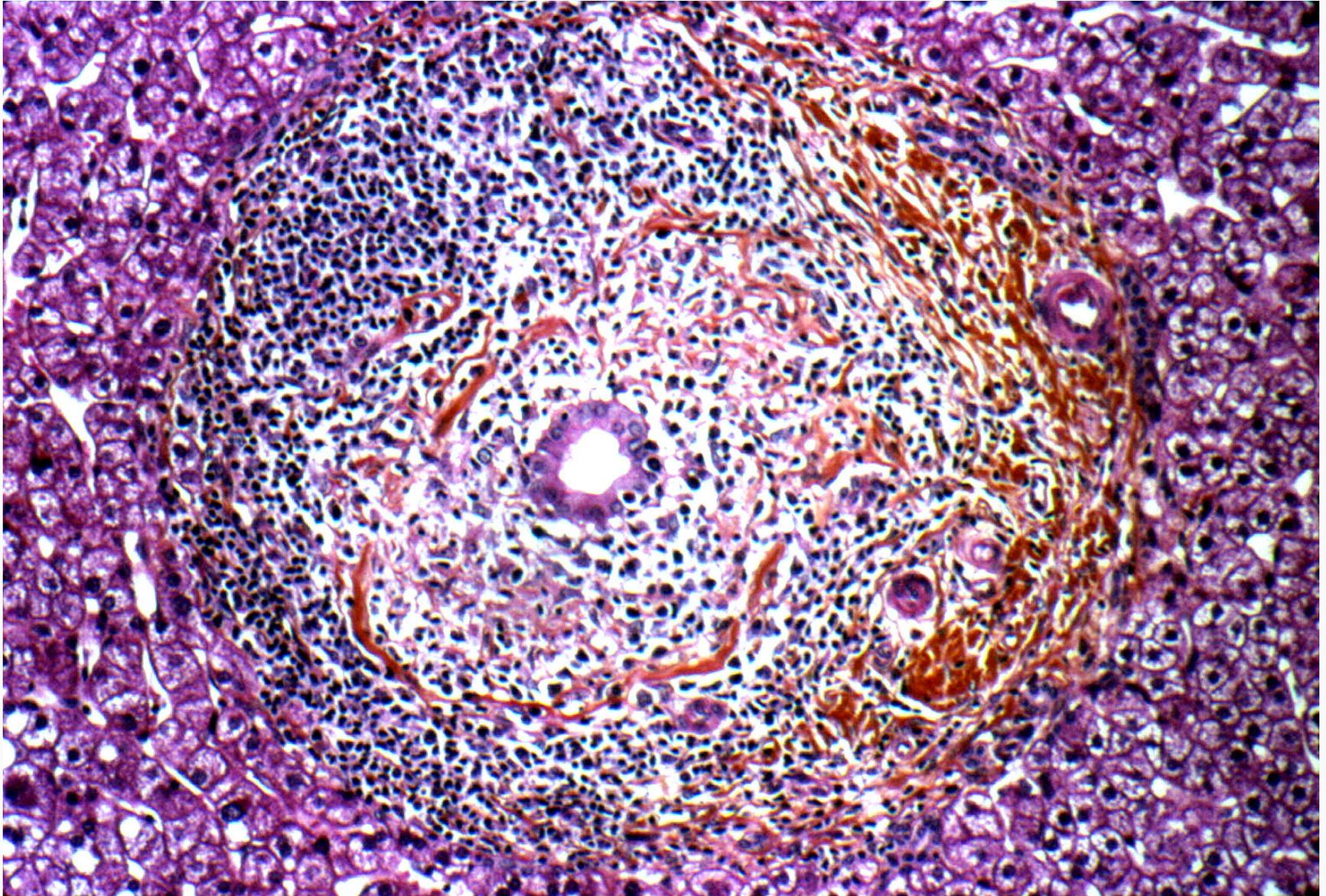
Maladies pouvant être associées à des anti-M2 en l'absence de CBP

Maladies autoimmunes	Hépatite autoimmune Sclérodermie, CREST, Gougerot-Sjögren Polyarthrite rhumatoïde Pseudo-polyarthrite rhyzomélique, Horton Pemphigus Thrombopénie autoimmune Anémie autoimmune Syndrome des anti-phospholipides
Hémopathies	Lymphomes de Hodgkin Dysmyelopoïèse Dysglobulinémie
Maladies infectieuses	Hépatite virale C, tuberculose, lèpre
Médicaments	Papavérine, methyldopa, clometacine

anti-M2 positifs avec bilan hépatique normal

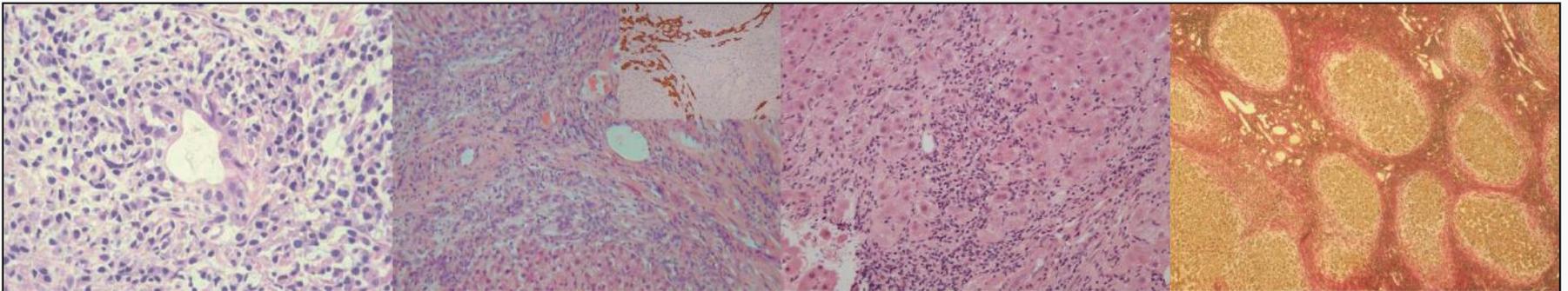
- Prévalence : 16 / 100.000 dans la population générale (plus élevé lors d'un bilan pour maladie de système ?)
- Pas de biopsie hépatique
- Risque de CBP : 16 % à 5 ans
- Surveillance des tests hépatiques tous les ans ou tous les 2 ans

CBP – Cholangite lymphocytaire



CBP – Histologie hépatique

- Non indispensable pour le diagnostic
- Est nécessaire si :
 - auto-anticorps spécifiques négatifs
 - comorbidités hépatique (NASH...)
 - suspicion d'overlap syndrome
 - autres lésions associées à une maladie de système
 - réponse insuffisante à l'AUDC



Cholangite
lymphocytaire

Perte des canaux
biliaires et prolifération
néo-ductulaire

Hépatite d'interface

Cirrhose

CBP – Difficultés diagnostiques

Absence de cholangite à la PBH (→ 50 %)

- Taille de la biopsie, échantillonnage
- Stade tardif
- Biopsies “compatibles”
 - Inflammation portale péribiliaire
 - Prolifération ductulaire
 - Ductopénie

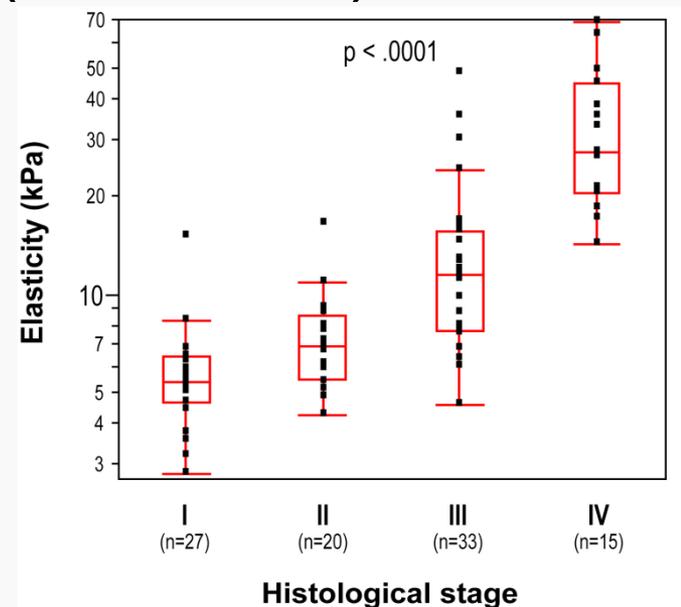
CBP – Classifications histologiques

	Scheuer (1967)	Ludwig (1978)
Stade 1	Lésions biliaires florides	Inflammation portale
Stade 2	Prolifération ductulaire	Inflammation périportale
Stade 3	Fibrose septale	Fibrose septale ou nécrose en pont
Stade 4	Cirrhose	Cirrhose

Evaluation de la sévérité

- Stade histologique
- Stade élastométrique (Fibroscan)

I	Stade portal
II	Stade périportal
III	Stade lobulaire
IV	Cirrhose



Corpechot et al. Hepatology 2006

CBP & maladies extra-hépatiques

Associations fréquentes	Associations rares (cas rapportés)
Scérodermie et CREST syndrome	Ostéomalacie
Syndrome sec (Sjögren)	Hyperthyroïdie
Polyarthrite et arthropathies	Lupus cutané
Ostéopénie	Pemphigus
Hypothyroïdie	Dermato-polymyosite
Xanthélasma et hyperpigmentation	Dermatite herpétiforme
Lichen plan	Lupus érythémateux aigu disséminé
Acidose tubulaire rénale	Pneumopathie interstitielle
Hypercholestérolémie	Maladie de Biermer
Maladie Coeliaque	Rectocolite hémorragique
Syndrome de malabsorption	Maladie de Crohn
	Pancréatite chronique
	Déficit en vitamine E
	Neuropathie périphérique
	Anémie hémolytique auto-immune
	Thrombopénie auto-immune
	Hyperéosinophilie

Connectivites et CBP

Au cours de la CBP

Sclérodermie	4 - 24 %
Syndrome CREST	7 %
Syndrome sec	20 - 50 %
Phénomène de Raynaud	6 - 8 %
Arthrite rhumatoïde	3 - 5 %
Lupus systémique	1 %

CBP – Traitements

- Acide ursodésoxycholique (AUDC)
- Transplantation hépatique (maladie décompensée)
- Nouveaux traitements médicamenteux

CBP & AUDC

Amélioration des tests hépatiques (6 à 12 mois)

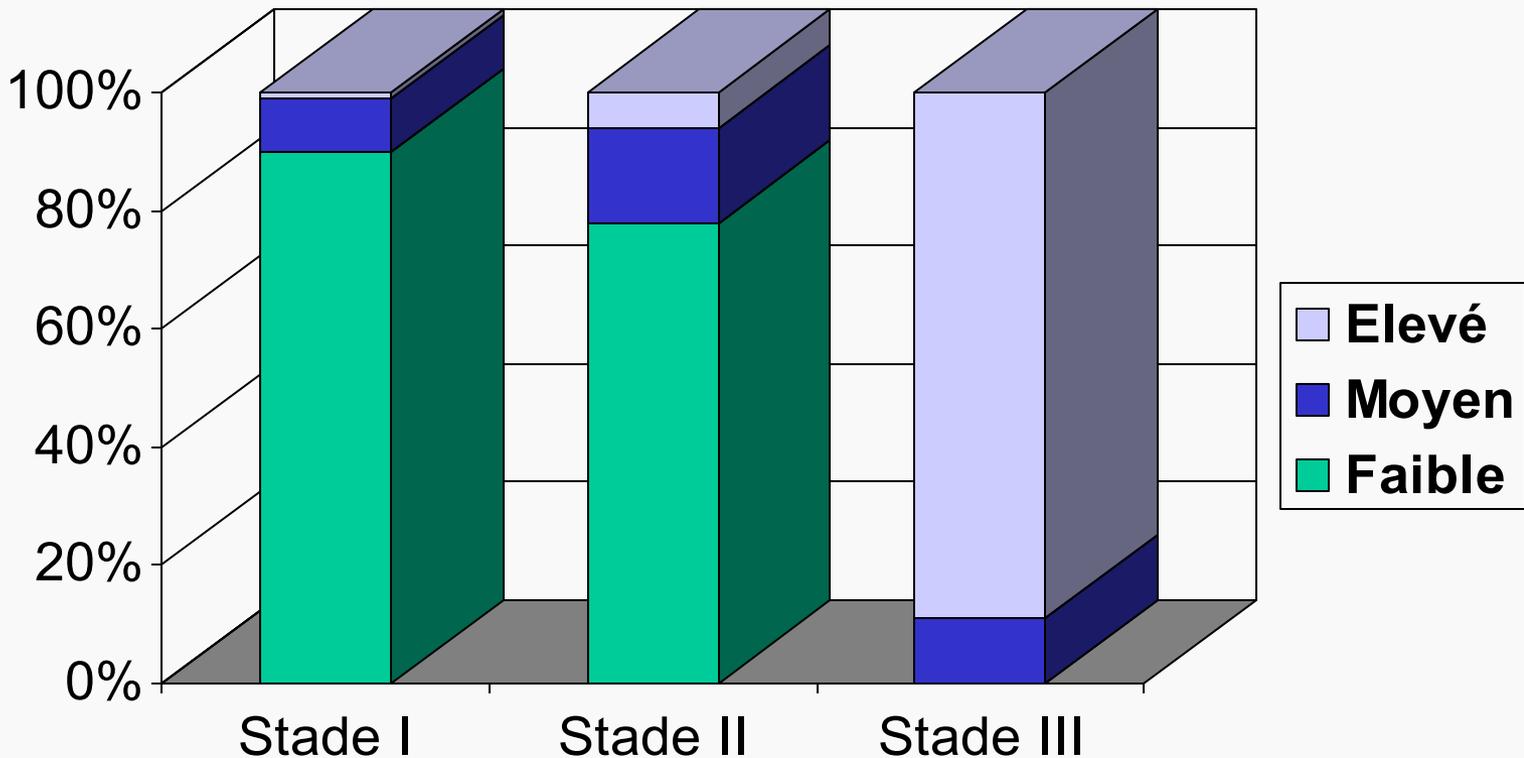
Dans les formes précoces (stades I & II) : ralentissement de la vitesse de progression de la fibrose

Progression de la fibrose sous AUDC :

Facteurs indépendants	RR	IC 95 %	p
Bilirubinémie	2,1	1,4 – 3,1	< 0,001
Piecemeal necrosis	1,6	1,2 – 2,1	0,003
Albuminémie	1,7	1,1 – 2,6	0,011

Cholangite biliaire primitive

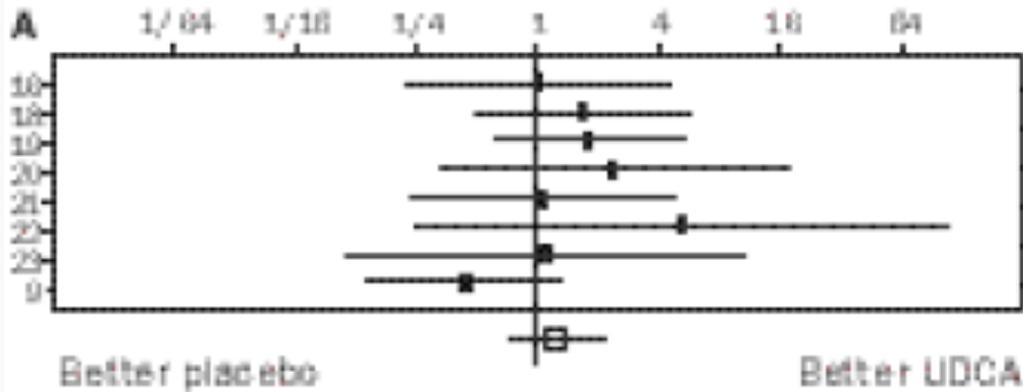
Risque d'évolution vers la cirrhose sous AUCD



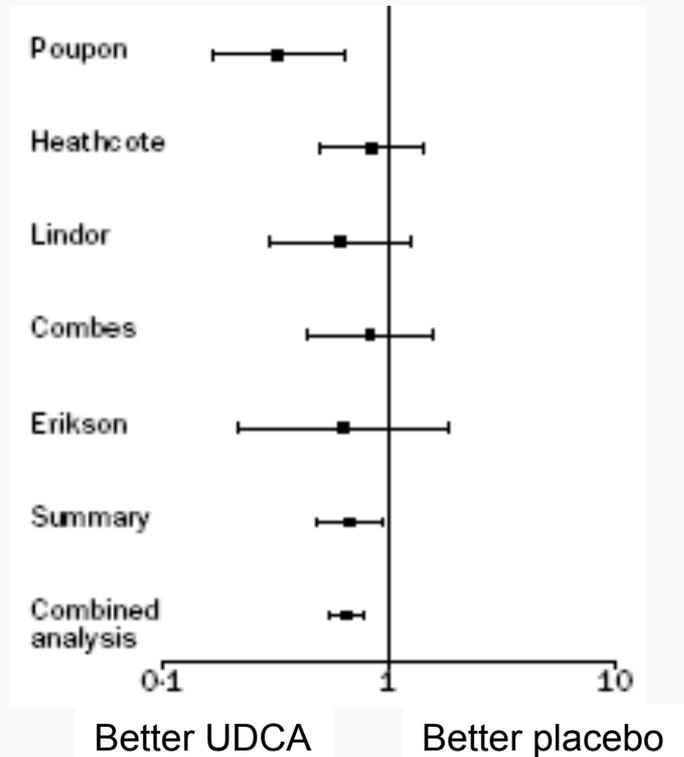
D'après Corpechot et al. Gastroenterology 2002

CBP & AUDC

Utiliser la bonne dose d'AUDC



D'après Goulis et al. Lancet 1999



D'après Lindor et al. Lancet 2000

➡ Acide Ursodésoxycholique : 13 – 15 mg/kg/j

CBP

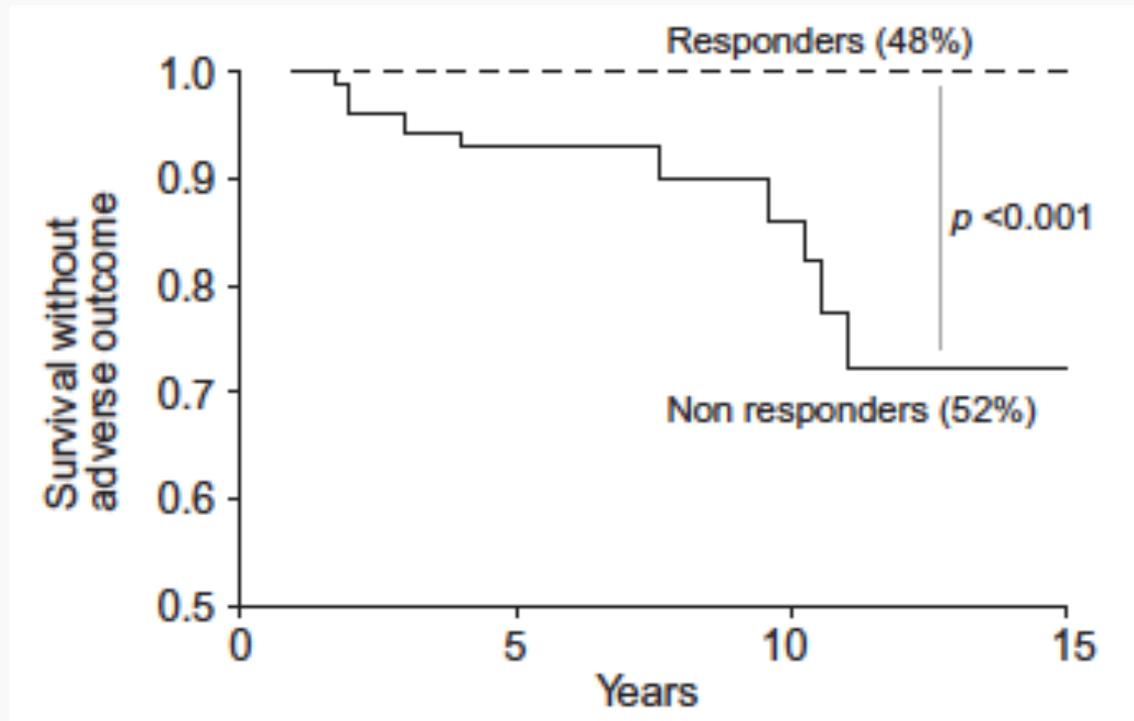
Critères de non-réponse biochimique

Réponse partielle	Délai	Critères
Paris-I	12 mois	PAL \geq 3N ou ASAT \geq 2N ou Bili totale $>$ 17 μ mol/l
Paris-II*	12 mois	PAL \geq 1,5N ou ASAT \geq 1,5N ou Bili totale $>$ 17 μ mol/l

* Stades précoces (I ou II)

CBP – non-réponse biochimique

- Survie sans complication chez des patients CBP stade I ou II (n = 165)
- Réponse biochimique à 1 an sous AUDC (critères Paris II)
- Complication : décès de cause hépatique, transplantation hépatique ou évalué en unité de transplantation, cirrhose histologique ou complication



Que faire en cas de non-réponse biochimique à l'AUDC ?

- Bonne dose d'AUDC (13 – 15 mg/kg/j) ?
- Observance optimale ?
- TSH ?
- Anticorps anti-transglutaminase (maladie coeliaque) ?
- Overlap syndrome ?
- Maladie de système ?

- Ponction biopsie hépatique (PBH 1 ou 2)

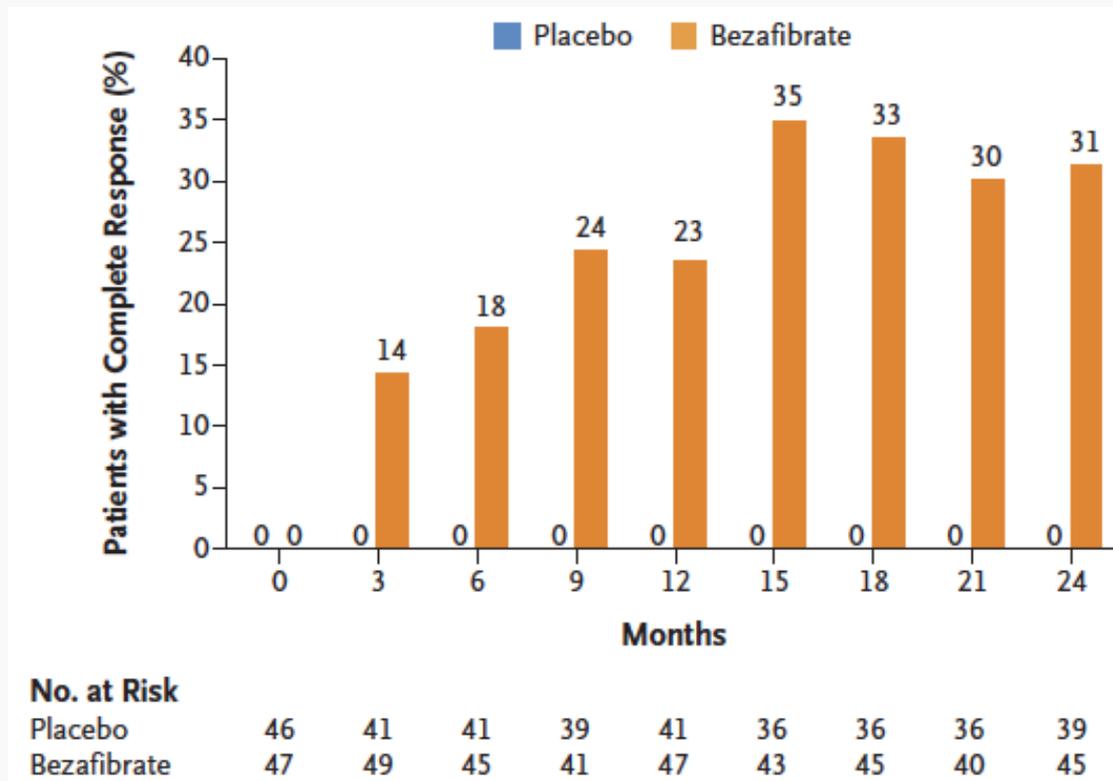
PBC urso-résistante

- Maladie décompensée
 - ➔ évaluer pour transplantation hépatique

- Maladie non décompensée
 - ➔ Traitement médicamenteux de 2^{ème} ligne
 - Bezafibrate + AUCDC ou
 - Acide obeticholique + AUCDC

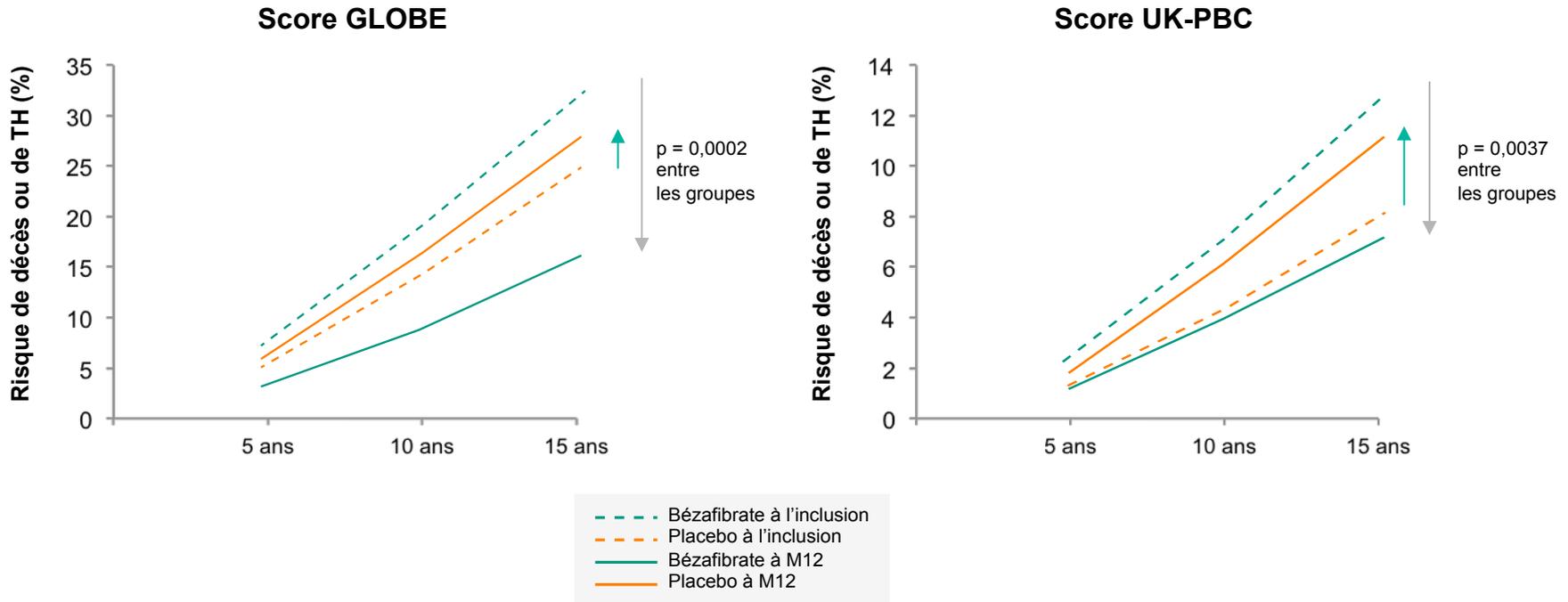
Bezafibrate + AUDC

- Étude de phase 3 : AUDC + BZF (n = 50) vs. AUDC + placebo (n = 50)
- Non répondeurs à AUDC seul (critères Paris II)
- Critère de jugement principal : réponse biochimique complète à 24 mois



Bezafibrate
(agoniste PPAR α)
400 mg/j

- 100 patients avec CBP et réponse incomplète à l'AUDC traités par bézafibrate + AUDC ou placebo + AUDC
- Risque de décès ou de TH estimé par le score GLOBE ou UK-PBC



→ Le bézafibrate à 400 mg/j pendant 12 mois améliore les scores pronostiques dans la CBP et pourrait donc diminuer le risque de décès ou de transplantation

Bezafibrate et PBC

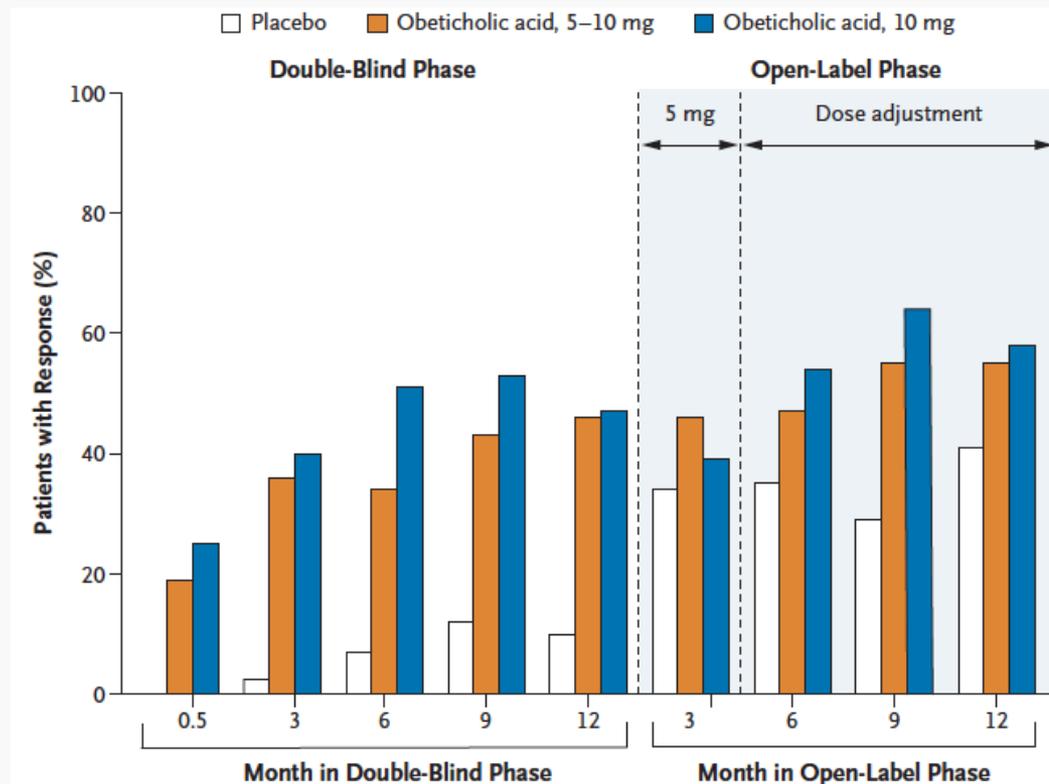
- Contre-indiqué en cas de maladie décompensée
- Hors AMM
- Associé à l'AUDC
- Surcoût faible
- Risques : myalgies (CPK),
cytolyse, créatinine

Table 3. Incidence of Adverse Events Occurring in 10% or More of Patients and All Serious Adverse Events.*

Event	Bezafibrate Group (N=50)	Placebo Group (N=50)
	<i>no. of patients with event (%)</i>	
Any adverse event	43 (86)	45 (90)
Arthralgia	7 (14)	11 (22)
Myalgia	10 (20)	5 (10)
Nasopharyngitis	9 (18)	10 (20)
Bronchitis	4 (8)	9 (18)
Depressive mood	7 (14)	8 (16)
Abdominal pain	7 (14)	6 (12)
Pruritus	4 (8)	7 (14)
Diarrhea	1 (2)	6 (12)
Flulike syndrome	5 (10)	5 (10)
Any serious adverse event	14 (28)	12 (24)
Aminotransferase level >5x ULN	3 (6)	1 (2)
Creatine kinase level >5x ULN	1 (2)	0
Creatinine increase with worsening stage of chronic kidney disease	1 (2)	0

Acide obéticholique + AUDC

- Étude de phase 3 : OCA 10 mg +/- AUDC (n = 73) vs. OCA 5-10 mg +/- AUDC (n = 70) vs. Placebo +/- AUDC (n = 73)
- Non répondeurs à AUDC seul (critères Paris I) ou intolérants à AUDC
- Critère de jugement principal : PAL $\leq 1,67$ N à 12 mois



Acide obéticholique
(agoniste FXR)
5 mg/j pendant 3 mois
Si pas de prurit augmenter à
10 mg/j sans dépasser cette
dose

Acide obéticholique et PBC

- Contre-indiqué en cas de maladie décompensée
- AMM obtenue (Ocaliva*)
- Associé à l'AUDC
- Risques : prurit, attention en cas de cirrhose (faible dose)

Conclusion

- Diagnostic simple : cholestase avec voies biliaires normales (et pas de médicament)
- Auto-anticorps spécifiques : anti-M2 (GP210, SP100)
- PBH souvent non indispensable (FibroScan*)
- Maladies associées
- Traitement par AUCD à la bonne dose très efficace sur le risque de progression
- Efficacité de l'AUCD évaluée à 12 mois
- Traitements de 2^{ème} ligne