

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Cholangite Biliaire Primitive**

Argumentaire

**Centre de référence coordonnateur des maladies  
inflammatoires des voies biliaires et hépatites auto-immunes**



**Novembre 2021**

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence coordonnateur des maladies inflammatoires des voies biliaires et hépatites auto-immunes. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Cholangite Biliaire Primitive (CBP).  
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière Filfoie (<https://www.filfoie.com/>).

# Sommaire

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>5</b>
<b>Préambule.....</b>	<b>7</b>
<b>Argumentaire.....</b>	<b>8</b>
<b>1 Introduction .....</b>	<b>8</b>
<b>2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....</b>	<b>8</b>
<b>3 Diagnostic et évaluation initiale .....</b>	<b>8</b>
3.1 Objectifs .....	8
3.2 Diagnostic positif .....	8
3.2.1 Examens non invasifs .....	9
3.2.1.1 Contexte et examen clinique .....	9
3.2.1.2 Examens biochimiques .....	9
3.2.1.3 Examens radiologiques .....	10
3.2.1.4 Examens sérologiques .....	10
3.2.2 Examens invasifs.....	12
3.2.2.1 Examen histologique du foie .....	12
3.2.3 Diagnostic positif : synthèse .....	13
3.3 Diagnostic de gravité.....	14
3.3.1 Examens non invasifs .....	14
3.3.1.1 Examen clinique .....	14
3.3.1.2 Examens biochimiques .....	16
3.3.1.3 Examens sérologiques .....	18
3.3.1.4 Examens radiologiques .....	18
3.3.1.5 Marqueurs de fibrose.....	19
3.3.2 Examens invasifs.....	21
3.3.2.1 Examen histologique du foie .....	21
3.3.2.2 Examen endoscopique .....	25
3.3.3 Diagnostic de gravité : synthèse .....	25
3.4 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	25
3.5 Annonce du diagnostic et information du patient .....	25
<b>4 Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>25</b>
4.1 Objectifs thérapeutiques .....	25
4.2 Professionnels impliqués .....	25
4.3 Traitement de fond .....	25
4.3.1 Traitement pharmacologique de 1 <sup>re</sup> intention.....	25
4.3.2 Traitement pharmacologique de 2 <sup>e</sup> intention.....	48
4.3.2.1 Préambule .....	48
4.3.2.2 Acide obéticholique .....	55
4.3.2.3 Bézafrate (et autres fibrates) .....	59
4.3.2.4 Budésotide.....	73
4.3.3 Traitement pharmacologique de 3 <sup>e</sup> intention.....	74
4.3.4 Transplantation hépatique.....	78
4.4 Traitement des symptômes.....	81
4.4.1 Prise en charge du prurit .....	81
4.4.2 Prise en charge de la fatigue.....	85
4.4.3 Prise en charge du syndrome sec.....	85
4.5 Traitement des comorbidités.....	86
4.5.1 Prise en charge de l'ostéoporose.....	86
4.5.2 Prise en charge de l'hyperlipidémie .....	90
4.5.3 Prise en charge de l'hypertension portale .....	92

4.5.4	Prise en charge des maladies auto-immunes associées .....	93
4.6	Éducation thérapeutique .....	93
4.7	Recours aux associations de patients.....	93
<b>5</b>	<b>Surveillance .....</b>	<b>94</b>
5.1	Objectifs .....	94
5.2	Identification des patients à risque .....	94
5.2.1	Examen clinique .....	94
5.2.2	Examens biochimiques .....	94
5.2.3	Examens sérologiques .....	95
5.2.4	Examens radiologiques .....	95
5.2.5	Marqueurs de fibrose.....	96
5.2.6	Examen histologique du foie .....	97
5.3	Dépistage des complications hépatiques.....	98
5.3.1	Hypertension portale .....	98
5.3.2	Carcinome hépatocellulaire.....	98
5.3.3	Indications de transplantation hépatique.....	99
5.4	Dépistage des complications et maladies associées extrahépatiques .....	99
5.4.1	Ostéoporose .....	99
5.4.2	Hypercholestérolémie.....	100
5.4.3	Maladies auto-immunes extrahépatiques .....	100
5.5	Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	100
5.6	Surveillance : synthèse .....	100
	<b>Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles .....</b>	<b>101</b>
	<b>Annexe 2. Méthode d'élaboration du PNDS .....</b>	<b>102</b>
	<b>Annexe 3. Liste des participants .....</b>	<b>103</b>
	<b>Bibliographie .....</b>	<b>104</b>

## Liste des abréviations

AAM	Anticorps Anti-Mitochondries
AAN	Anticorps Anti-Nucléaires
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AC	Activité Cholangite
AFEF	Association Française pour l'Etude du Foie
AH	Activité Hépatite
AIT	Accident Ischémique Transitoire
ALAT	Alanine Aminotransférases
ALBIA	Addressable Laser Bead Immunoassay
ALEH	Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado
Anti-CPN	Antigènes du complexe des pores nucléaires
ASAT	Aspartate Aminotransférases
AUC	Area Under the Curve
AUDC	Acide Ursodésoxycholique
AUROC	Aires sous la courbe ROC
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BDR	Bile Duct Ratio / Rapport des voies biliaires
BZF	Bézafibrate
CBP	Cholangite Biliaire Primitive
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
CIA	Chemiluminescence immunoassay
CLIFT	Crithidia luciliae immunofluorescence test
CPIB	Clofibrate
CSP	Cholangite Sclérosante Primitive
CSS	Cholangite Sclérosante Secondaire
DMN	Différence Moyenne Standardisée
DMO	Densité Minérale Osseuse
DXA	absorptiométrie biphotonique à rayons X
EASL	European Association for Study of Liver
EGD	Esophagogastroduodénoscopie
EIM	Epaisseur Intima-Média
ELF	Enhanced Liver Fibrosis
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EVA	Echelle Visuelle Analogique
FRAX®	Outil d'Evaluation des Risques de Fractures.
FXR	Récepteur X Farnésoïde
GGT	Gamma-Glutamyltranspeptidase
HAI	Hépatites Autoimmunes
HAS	Haute Autorité de Santé
HK1	Anticorps Anti-Hexokinase 1
HR	Hazard Ratio
HTP	Hypertension Portale
IC	Intervalle de Confiance
IFI	Immunofluorescence Indirecte
IgG	Immunoglobulines G
IgM	Immunoglobulines M
IM	Infarctus du Myocarde
IPTW	pondération inverse sur les probabilités d'être traité
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
K	Kappa

KLHL12	Anticorps Anti-Kelch-Like 12
LIA	Luminoimmunoassay
LIH	Lymphocytic Interface Hepatitis/ Hépatite d'interface lymphocytaire
LIN	Limite Inférieure de la Normale
LR-	Likelihood ratio for a negative test
LR+	Likelihood ratio for a positive test
LSN	Limite Supérieure de la Normale
MARS	Système de recirculation des adsorbants moléculaires
N	la valeur Normale
OCA	Acide Obeticholique
OR	Odds Ratio
OS	Overlap Syndrome
PA	Critères de Pares
PAL	Phosphatases Alcalines
PIIINP	Propeptide N-terminal du procollagène de type III
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPAR	Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes
RR	Risque Relatif
Score APRI	Score AST to Platelet Ratio Index (Index du rapport ASAT sur plaquettes)
Score FBI	Score Fibrosis, Bile duct ratio, Interface hepatitis
Score MELD	Model for end stage liver disease
SMA	anti-muscle lisse
TBS	score de l'os trabéculaire
TH	Transplantation Hépatique
THS	Traitement Hormonal Substitutif
UVB	Ultraviolet de type B
VO	Varices œsophagiennes
VOG	Varices œsogastriques
6-ECDCA	6R-éthyl-chénodésoxycholique

## Préambule

Le PNDS sur la Cholangite Biliaire Primitive (CBP) a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

# Argumentaire

## 1 Introduction

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
(Kaplan et al., 2005) [1]	Revue systématique de la littérature.	Oui.	Choix des études selon avis experts.	Patients atteints de CBP, AUCD, Colchicine, Methotrexate, budesonide, Prednisone, Bezafibrate, autres médicaments, Transplantation hépatique orthotopique.	Diagnostique : présence d'anticorps anti mitochondriaux dans le sérum, l'élévation des enzymes hépatiques, résultats histologiques du foie compatibles avec la maladie.	Pas d'amélioration de survie pour 30% de patients traités à l'ursodiol.

## 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

### 3 Diagnostic et évaluation initiale

#### 3.1 Objectifs

#### 3.2 Diagnostic positif

### 3.2.1 Examens non invasifs

#### 3.2.1.1 Contexte et examen clinique

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Prince et al., 2002) [2]	Examiner le pronostic de la CBP dans une cohorte rétrospective.	Étude rétrospective.	770 patients CBP origine UK.	Non.	Survie et progression des symptômes à la date de censure.	26% des patients ont développé une insuffisance hépatique dans les dix ans suivant le diagnostic, 39 patients ont subi une transplantation, 18.1% prurit, 21% de fatigue.

#### 3.2.1.2 Examens biochimiques

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(Easl, 2009) [3]	Consensus pour la gestion des maladies hépatiques cholestatiques.	Non.	Non renseigné.	Non.	Patients CBP.	64 recommandations avec une majorité de faible niveau de preuve.
(Boberg et al, 2011) [4]	Évaluer les raisons de classer les affections overlap comme entités diagnostiques distinctes.	Non.	Oui, membre du Groupe International des Hépatites Auto-immunes.	Non.	Patients CBP, AUCD, immunosuppresseurs.	Les patients présentant un syndrome overlap ne sont pas considérés comme des entités diagnostiques distinctes.

### 3.2.1.3 Examens radiologiques

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Kovac JD et al., 2012) [5]	Évaluer les résultats d'IRM et déterminer la corrélation avec le stade histologique de la maladie.	Étude prospective.	44 patients porteurs de CBP.	Imagerie par résonance magnétique (IRM).	Coefficient de diffusion apparent pour chaque stade histologique.	Lymphadénopathie (63,6%), hépatomégalie (40,9%), l'IRM pondérée par diffusion pourrait être utilisée pour évaluer la distribution de la fibrose hépatique et pour la stadification de la maladie.

### 3.2.1.4 Examens sérologiques

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(Lindor et al, 2009) [6]	Consensus à partir de données pour la prise en charge de la CBP.	Oui.	Oui, membre de l'Association américaine pour l'étude des maladies du foie.	Non.	Patients CBP, patients CBP/HAI.	10 recommandations avec une majorité de haut niveau de preuve.
(Easl, 2017) [7]	Résumé sur l'importance des soins des patients pour aider au diagnostic et à la gestion des patients CBP.	Non.	Oui, membre du Rare-Liver European Reference Network	Oui.	Patients CBP, AUDC, OCA.	47 recommandations avec une majorité de faible niveau de preuve.

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Muratori et al., 2003)</b> [8]	Étudier la réactivité des anticorps antinucléaires chez des patients.	Étude prospective.	96 patients de CBP, 283 cas témoins.	IFI, culture cellulaire, test ELISA.	Caractéristiques cliniques, biochimiques, immunologiques et histologiques.	Les anticorps antinucléaires ont été détectés dans 53% des patients.
<b>(Chazouillères et al., 1998)</b> [9]	Décrire les caractéristiques cliniques, déterminer la prévalence, analyser la réponse au traitement.	Étude rétrospective haut niveau de preuve.	130 patients atteints de CBP.	AUDC, corticostéroïdes.	PAL >2 N, GGT>5N, test positif aux AAM, lésions des canaux biliaires.	CBP/HAI pas rare (9%), Combinaison d'AUDC+cortico est requise chez la plupart des patients pour obtenir une réponse biochimique complète.
<b>(Nguyen et al., 2018)</b> [10]	Effectuer un examen complet des sérums bio-banqués de patients atteints de CBP et d'overlap syndrome (CBP-HAI) confirmés par biopsie, afin de détecter divers auto-anticorps conventionnels et nouveaux.  Évaluer l'utilité des auto-anticorps, seuls ou en combinaison avec les résultats biochimiques, pour identifier les overlap syndrome (OS).	Étude rétrospective.	197 patients CBP ou syndrome de chevauchement CBP-HAI.	Tests : - CLIFT - CIA - ALBIA, - LIA, - QUANTA Lite® ELISA.	Caractéristiques cliniques, biochimiques, immunologiques.	Résultat des tests anticorps : - Seul l'anticorps anti-ADN par CLIFT (37.5% dans l'OS contre 9.9% dans la CBP (P=0,006)) était associé à l'OS. Les sérums positifs par CLIFT ne l'étaient pas avec CIA. - La fréquence des autres anticorps était similaire entre les 2 groupes (CBP vs OS). Les résultats biochimiques n'étaient significativement pas différents entre les 2 groupes. Seule une élévation significative des IgG et des ALAT est observée chez les patients du groupe OS sous traitement médical/immunosuppresseur. Dans l'analyse multivariée, les anti-ADN positifs par CLIFT, les ALAT et les IgG étaient des prédicteurs significatifs de l'OS (AUROC de 0,84). <u>Conclusion</u> Ces résultats confirment les études précédentes : l'anti-ADN est associé au diagnostic à l'OS (CBP-HAI), au contraire de l'anti-p53. L'évaluation complète des biomarqueurs d'anticorps n'a pas été associée de manière significative au diagnostic de l'OS.
<b>(Norman GL et al., 2018)</b> [11]	Déterminer la valeur diagnostique des auto-anticorps anti-KLHL12/HK1 dans la CBP.	3 phases avec des cohortes indépendantes.	3 cohortes : 22 patients CBP et 62 témoins non CBP.  100 patient CBP et 165	Phase 1 : Découverte de biomarqueurs Phase 2 : sérum analysé par immunoblot ; Phase 3 : dosage par	Caractéristiques cliniques, biochimiques, immunologiques.	Les anticorps anti-KLHL12 et anti-HK1 sont plus fréquemment identifiés (p < 0,001) chez les patients atteints de CBP que chez les témoins.  Les anticorps anti-KLHL12 et anti-HK1 ont une sensibilité plus élevée que l'anti-gp210 et l'anti-sp100.

			témoins non CBP.  366 patients CBP et 174 témoins et 80 donneurs sains.	immuno-enzymatique (ELISA).		Les anticorps antiKLHL12 et anti-HK1 étaient présents chez 10 à 35 % des patients atteints de CBP négatifs aux anticorps anti-mitochondriaux (AAM). L'ajout des anticorps antiKLHL12 et anti-HK1 aux tests améliore considérablement la sensibilité sérologique de la CBP négative aux AAM, passant de 55 % à 75 % en phase 2 (par immunoblot) et de 48,3 % à 68,5 % en phase 3 (par ELISA).  L'utilisation de ces deux nouveaux auto-anticorps hautement spécifiques améliore considérablement l'efficacité du diagnostic de la CBP, en particulier chez les patients négatifs pour l'AAM.
--	--	--	---	-----------------------------	--	---

### 3.2.2 Examens invasifs

#### 3.2.2.1 Examen histologique du foie

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(Lindor et al, 2009) [6]	Voir tableau dans la partie « 3.2.1.4 Examens sérologiques ».					
(Easl, 2017) [7]	Voir tableau dans la partie « 3.2.1.4 Examens sérologiques ».					
(Boberg et al, 2011) [4]	Voir tableau dans la partie « 3.2.1.2 Examens biochimiques ».					

Tableau 3. Études cliniques						
Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Rubin E et al., 1965) [12]	Reconnaitre les lésions spécifiques de la CBP sur le foie, et définir les stades morphologiques dans le but d'établir l'évolution pathologique Faciliter le diagnostic histologique.	–	87 patients, dont 63 atteints de CBP.	Nécropsie, Biopsie à l'aiguille, biopsie chirurgicale.	Caractéristiques histologiques.	4 stades : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stade 1 : cholangite destructrice chronique non suppurative et une péricholangite affectant les canaux biliaires septal et interlobulaire.</li> <li>- Stade 2 : inflammation granulomateuse périductale.</li> <li>- Stade 3 : accumulation des cellules lymphoïdes et plasmiques, la prolifération et la destruction des canaux biliaires, l'inflammation périductulaire et la fibrose septale.</li> <li>- Stade 4 (final) : cirrhose septale incomplète, généralement sans cholangite persistante.</li> </ul>

### 3.2.3 Diagnostic positif : synthèse

### 3.3 Diagnostic de gravité

#### 3.3.1 Examens non invasifs

##### 3.3.1.1 Examen clinique

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Carbone M et al., 2013) [13]	Décrire le phénotype clinique de la CBP dans une cohorte de patients.	Étude observationnelle.	2353 patients atteints de CBP.	AUDC, sexe (homme/femme), âge.	Caractéristiques cliniques, critères de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paris I,</li> <li>- Paris II,</li> <li>- Barcelone</li> <li>- Toronto.</li> </ul> Évaluation des symptômes et qualité de vie (PBC-40, Échelle de somnolence d'Epworth, Orthostatic Grading Scale Hospital Anxiety and Depression Scale, Échelle visuelle analogique du prurit). Réponse au traitement par AUDC.	Un jeune âge au diagnostic est associé à un risque plus élevé de maladie évolutive et à une moins bonne réponse au traitement (réponse à l'AUDC : 90% chez les + 70 ans contre 50% chez les moins de 30 ans (P < 0,0001)). De même, des patients plus jeunes sont plus susceptibles de signaler de la fatigue et du prurit. <b>La gravité de la maladie, la réponse à l'AUDC et les symptômes sont liés à l'âge au diagnostic.</b> Les hommes répondent significativement moins bien que les femmes à l'AUDC (72% contre 80% de taux de réponse ; P < 0,05). Les femmes sont plus susceptibles de signaler des niveaux de symptômes (fatigue et prurit) plus élevés que les hommes (score 32 % plus élevé que ceux des hommes (P < 0,0001)).

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Trivedi PJ et al., 2016)</b> [14]	Identifier les facteurs de risque pour le développement du CHC chez les patients atteints de CBP.	analyse réalisée dans plus de 15 centres d'Amérique du Nord et d'Europe sur une période d'observation de plus de 40 ans.	4565 patients atteints d'une CBP.	Survenu d'un CHC	Caractéristiques cliniques, biochimiques.	<p>Le taux d'incidence du CHC était de 3,4 cas/1000 patients-années.</p> <p>Les facteurs de risque pour le développement du CHC au moment du diagnostic de la CBP étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le sexe masculin (p&lt;0. 0001),</li> <li>- une élévation de l'aspartate transaminase sérique (HR 1,24, p&lt;0,0001),</li> <li>- une maladie avancée (HR 2,72, p=0,022),</li> <li>- une thrombocytopénie (HR 1,65, p&lt;0,0001),</li> <li>- et une décompensation hépatique (HR 9,89, p&lt;0,0001).</li> </ul> <p>La non-réponse biochimique sur 12 mois était associée à un risque accru de développer un CHC.</p>
<b>(Newton J et al., 2010)</b> [15]	Étudier la variabilité intra/inter-journalière de la perception de la fatigue dans la CBP.	Étude prospective.	16 femmes atteintes de CBP précirrhotique.	Rédaction d'un journal de bord sur le ressenti de leur fatigue : évaluation de leur fatigue sur une échelle de 0 (aucune fatigue) à 10 (fatigue sévère) 4 fois par jour, chaque jour pendant 5 semaines.	Fatigue.	<p>Il n'y a pas eu de différence significative dans la perception de la fatigue en fonction des semaines, ni des jours, ni des jours de semaine vs jours de weekend. Mais il a été constaté une augmentation progressive et significative de la fatigue perçue au cours de la journée : scores moyens de fatigue de 3,2±2 au petit déjeuner passant à 5,5±2 au coucher. (P&lt;0.001)</p> <p>La perception de la fatigue en CBP semble être faible le matin, et augmente au cours de la journée.</p> <p>Ainsi une source d'erreur importante peut survenir lors des études sur l'évaluation de la fatigue. Par conséquent, les auteurs affirment que lors de recherches il est important de tenir compte de cette variabilité lors de l'évaluation de la fatigue et d'utiliser des outils d'évaluation à un moment standard de la journée. Cependant, il n'y a pas de standardisation du recueil de l'intensité des symptômes.</p> <p>Également, suite à cette observation, les auteurs indiquent qu'il devrait être conseillé aux patients d'organiser leur journée de façon à réaliser les activités le matin, si possible, pour aider à mieux gérer leurs symptômes.</p>

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Quarneti C et al., 2015) [16]	Identifier si les différentes présentations cliniques peuvent avoir un impact sur la progression de la maladie.	Étude rétrospective dans une cohorte italienne.	216 patients atteints de CBP.	Présentation symptomatique [75 patients] (fatigue, prurit) vs asymptomatique [141 patients].	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Caractéristiques cliniques, biochimiques, histologiques et immunologiques au moment du diagnostic.</li> <li>- Réponse à l'AUDC.</li> <li>- évolution de la maladie.</li> </ul>	<p>Au diagnostic, les patients symptomatiques (fatigue, prurit) étaient significativement plus souvent :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Des <b>femmes</b> (98,6 % contre 87,2 %, P = 0,004).</li> <li>- Plutôt <b>jeunes</b> (âge moyen 49 ± 12 ans contre 55 ± 12 ans, P = 0,003).</li> <li>- Avec une <b>maladie particulièrement active</b> (phosphatase alcaline plus élevée (moyenne 2,93 ± 2 contre 2,12, P = 0,002) et d'aminotransférase (moyenne 1,92 ± 1 contre 1,47 ± 1,27, P = 0,014)). <i>Alors que le stade histologique et le profil des auto-anticorps étaient similaires.</i></li> <li>- <b>Moins susceptibles de répondre au traitement</b> par AUDC (63 % contre 81 %, P = 0,006).</li> <li>- Et, développaient plus souvent une <b>maladie plus grave</b> (cirrhose et autres complications (31 % contre 13 %, P = 0,004)).</li> </ul> <p>Et la maladie se développait plus rapidement que chez les asymptomatiques.</p> <p>Les patients symptomatiques ont plus de risques de moins bien répondre au traitement par AUDC et développeraient une maladie plus grave.</p>

### 3.3.1.2 Examens biochimiques

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Ter Borg PC et al., 2016) [17]	Étudier la survie à long terme d'une large cohorte de patients traités par l'AUDC, en la comparant à la survie prédite par le modèle Mayo et à une cohorte témoin appariée néerlandaise.	Étude prospective.	297 patients suivis pendant une période médiane de 68 mois (intervalle de 3 à 126) jusqu'à leur décès ou la fin de l'étude.	AUDC.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Concentrations de bilirubine et d'albumine.</li> <li>- Survie.</li> </ul>	<p>La survie observée (sans transplantation) était significativement meilleure que celle prévue par le modèle Mayo (p= 0,01).</p> <p>Pour les patients avec des concentrations anormales de bilirubine et/ou d'albumine à l'entrée, la survie observée et la survie prédite n'ont pas différé de manière significative. Et, la survie observée était significativement réduite par rapport à la cohorte témoin (p= 0,0003).</p> <p>Le pronostic des patients traités par AUDC, avec des concentrations de bilirubine et d'albumine normales, était comparable à celui de la cohorte témoin.</p> <p>Les concentrations sériques de bilirubine et d'albumine sont les facteurs pronostiques les plus systématiquement associés à la survie.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Trivedi PJ et al., 2014)</b> [18]	Identifier les variables de risques associés à la survie sans TH, indépendamment de la réponse à l'AUDC.	Étude multicentrique.	Cohorte de dérivation : 386 patients atteints de CBP.  Cohorte de validation : 629 patients.	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Caractéristiques biochimiques.</li> <li>- Survie.</li> <li>- Évènements indésirables.</li> </ul>	<p>Selon l'analyse multivariée de l'étude, les facteurs associés à la TH/décès étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'âge du patient (HR:1,06 ; p &lt; 0,001).</li> <li>- Un taux élevé de bilirubine (HR:1,27 ; p &lt; 0,001).</li> <li>- Une cirrhose précoce (HR:2,40 ; p &lt; 0,001).</li> <li>- Et l'indice de base du rapport ASAT/plaquettes (APRI) (HR:1,95 ; p &lt; 0,001).</li> </ul> <p>À un an, la non-réponse biochimique à l'AUDC prédisait une plus faible survie sans TH, d'autres facteurs étaient associés à ces résultats : l'âge (HR:1,02 ; p &lt; 0,05) et l'indice APRI à un an (HR:1,15 ; p &lt; 0,001).</p> <p><u>Score APRI</u> Au niveau de la cohorte de dérivation et de validation, un score APRI &gt;0,54 au départ était significativement un prédicteur indépendant de TH/décès (p&lt;0,001). Cela est également le cas pour les 2 cohortes à 1 an (APRI-r1; p&lt;0,001) même en contrôlant la réponse biochimique à l'AUDC.</p> <p><u>Taux de survie sans TH</u> Dans les deux cohortes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La survie sans TH était plus faible pour les répondants et non-répondants biochimiques ayant un APRI-r1 &gt;0,54 par rapport aux patients répondants et non-répondants ayant un APRI-r1 &lt; 0,54.</li> <li>- Les non-répondants ayant un APRI-r1 élevé avaient les résultats les plus faibles.</li> <li>- Les répondants ayant un APRI-r1 &lt; 0,54 avaient le taux de survie sans TH significativement le plus élevé.</li> </ul> <p><u>Conclusion :</u> Dans la CBP, un SCORE APRI élevé est associé à un risque futur d'évènements indésirables, que les patients soient répondants ou non à l'AUDC.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Carbone M et al., 2016)</b> [19]	Développer et valider un nouveau modèle de score pour évaluer le pronostic à long terme des stades avancés dans la CBP (UK-PBC risk score).	Étude rétrospective.  <i>Les participants qui n'avaient pas subi d'évènement avant la date de recrutement ont fait l'objet d'un suivi prospectif.</i>	Cohorte de dérivation : 1 916 patients traités par l'AUDC.  Cohorte de validation indépendante : 1 249 patients traités par l'AUDC.	Évènements indésirables (TH, décès) AUDC.	Caractéristiques biochimiques.	Ce nouveau système de notation de la CBP est supérieur aux modèles existants, avec des AUCs de 0,96, 0,95 et 0,94 pour les scores de risque à 5, 10 et 15 ans.  Ce modèle comprend des variables qui définissent la réponse au traitement après 12 mois de traitement par AUDC (Bilirubine, PAL, transaminases), mais aussi des mesures de la fibrose hépatique (numération plaquettaire) et de la fonction synthétique hépatocellulaire (albumine).  Le pronostic des patients atteints de CBP peut être évalué avec précision à l'aide de ce nouveau modèle : UK-PBC risk score. Il peut être utilisé pour identifier les patients à haut risque pour une surveillance plus étroite et des thérapies de deuxième ligne.

### 3.3.1.3 Examens sérologiques

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Wesierska-Gadek J et al., 2006)</b> [20]	Comparer l'histoire naturelle et le résultat clinique des patients atteints de CBP sur la base des auto-anticorps.	Étude prospective.  Période d'observation de 15 ans qui a débuté en janvier 1990.	127 patients atteints de CBP.	Détection des anticorps AAM, AAN, anti-muscle lisse (SMA) et anti-CPN.	Caractéristiques cliniques, biochimiques, histologiques et immunologiques.	Les anti-CPN sont des anticorps stables associés à une évolution de la maladie significativement plus agressive chez les patients atteints de CBP, même en présence de taux de bilirubine normaux. Les anticorps anti-CPN identifient les patients susceptibles de connaître une évolution clinique défavorable et une progression plus rapide de la maladie.  Les anticorps AAN spécifiques à la CBP semblent être associés à une maladie plus grave, contrairement aux Ac AAM.

### 3.3.1.4 Examens radiologiques

### 3.3.1.5 Marqueurs de fibrose

Tableau 3. Études cliniques						
Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Corpechot C et al., 2012) [21]	Étudier la performance de l'élastométrie pour le diagnostic des stades de fibrose.	Étude prospective.	Cohorte de diagnostic : 103 patients.	Elastométrie	Caractéristiques biochimiques, histologiques et mesure de l'élasticité du foie.  Les seuils diagnostiques de la rigidité du foie dans les stades discriminants de la fibrose $\geq F1$ , $\geq F2$ , $\geq F3$ et $=F4$ étaient respectivement de 7,1, 8,8, 10,7 et 16,9 kPa.	<p><u>Performance diagnostique :</u> Les mesures de l'élastométrie se sont montrées très performantes (sensibilité et une spécificité de <math>\geq 90\%</math>) et étaient significativement supérieures aux marqueurs biochimiques pour diagnostiquer une fibrose importante (<math>\geq 2</math>), sévère (<math>\geq F3</math>), ou une cirrhose (F4).</p> <p><u>Évolution de la rigidité hépatique dans le temps :</u> Le modèle n'a montré aucun changement significatif chez les patients aux stades F0-F1, F2, ou F3 ; mais une progression significative de la rigidité du foie chez les patients au stade F4 (<math>4,06 \pm 0,72</math> kPa/an ; <math>P &lt; 0,0001</math>).</p> <p>Les patients non cirrhotiques présentaient des niveaux stables de rigidité hépatique dans le temps, ce qui soutient un taux très faible, voire une absence de progression histologique, en opposition avec une augmentation significative de la rigidité hépatique chez les patients cirrhotiques, suggérant une aggravation des dommages au foie lorsqu'une cirrhose est établie.</p> <p>Une valeur limite de 2,1 kPa/an a été associée à un risque 8,4 fois plus élevé de décompensation hépatique, de transplantation hépatique ou de décès (<math>P &lt; 0,0001</math>, analyse de régression de Cox).</p> <p>Pour les patients sous AUDC, le suivi de la dureté du foie par élastométrie indique une progression faible mais significative.</p> <p>⇒ L'élastométrie est l'un des meilleurs marqueurs de substitution actuels de la fibrose hépatique dans la CBP. La progression de la rigidité hépatique en CBP est associée à un mauvais résultat.</p>
	Évaluer l'utilisation de l'élastométrie dans l'évaluation non invasive du stade de la fibrose hépatique et de la progression de la maladie dans la CBP.	Étude longitudinale rétrospective.	Cohorte de monitoring : 150 patients suivis pendant une période allant jusqu'à 5 ans.  Tous les patients traités par AUDC.			

<b>Auteur, année, référence</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*</b>	<b>Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)</b>	<b>Recueil de l'avis des patients (non, oui)</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Résultats (avec grade des recommandations si disponible)</b>
<b>(Easl, 2015)</b> [22]	Guidelines sur les tests non invasifs pour l'évaluation de la gravité et du pronostic des maladies du foie.	Oui (Pubmed, Cochrane).	Oui, par des experts externe.	Non.	<u>Population</u> : maladies du foie. <u>Tests non invasifs</u> : Biomarqueurs sériques de la fibrose hépatique, Elastographie transitoire, ultrasons et élastographie par résonance magnétique en 3-D, élastographie par ondes de cisaillement ponctuelles, 2D-SWE.	<i>Utilisation système Grade pour graduation</i> 61 recommandations avec une grande majorité de haut niveau de preuve.

<b>Auteur, année, référence,</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
<b>(Mayo MJ et al., 2008)</b> [23]	Évaluer les marqueurs sériques de fibrose en tant que prédicteurs de la progression clinique dans une large cohorte de patients atteints de CBP.	Étude prospective entre 1993 et 2003.	161 patients atteints de CBP.	Tests de pronostic potentiels (ELF, histologie, bilirubine, Mayo R score et MELD).	Développement d'un ou de plusieurs évènements : - VO, - Hémorragie variqueuse, - Ascite, - Encéphalopathie, - TH ou décès lié au foie.	Il y a une corrélation significative entre le score de base de tous les tests de pronostic et la probabilité de développer une complication clinique au cours des 6 prochaines années.  La survie sans évènement est significativement plus faible chez les personnes ayant un taux d'ELF de base élevé. Chaque augmentation d'un point d'ELF était associée à une multiplication par trois des complications futures (risque relatif 2,9, IC à 95 % 2,0 - 4,3). La performance pronostique de tous les tests était similaire lorsqu'ils étaient effectués près du moment du premier évènement. Cependant, la performance pronostique de l'ELF est supérieure à celle des autres tests non invasifs (bilirubine, MELD, Mayo Risk Score) à des moments plus précoces du processus de la maladie, notamment 4 à 6 ans avant le 1er évènement où la performance pronostique de l'ELF était significativement meilleure que le score Mayo R (p=0,004 et 0,009 respectivement). Également, le score ELF initial de chaque sujet était bien corrélé avec l'étendue de la maladie à la biopsie du foie.  Le score ELF est une mesure non invasive très précise de la gravité de la CBP qui fournit des informations utiles pour le pronostic à long terme.

### 3.3.2 Examens invasifs

#### 3.3.2.1 Examen histologique du foie

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Garrido MC et al., 1996) [24]</b>	Évaluer la variabilité de l'échantillonnage de la biopsie du foie chez les patients atteints de CBP.	–	50 échantillons de foie de patients atteints de CBP obtenus lors de transplantation.	2 méthodes utilisées pour examiner les échantillons de foie : - Biopsie à l'aiguille - Analyse entière d'une section du foie dans des zones présentant peu ou pas de fibrose.	Stades de la fibrose (0-4).  Biopsie à l'aiguille : stades déterminés en fonction du plus haut degré d'anomalie constaté.  Analyse de la section entière : 2 stades déterminés en fonction des zones présentant peu et beaucoup de fibrose.	<u>Analyse par biopsie à l'aiguille :</u> Le même stade de fibrose a été attribué à 60% des échantillons. La cohérence des résultats peut être expliquée par la procédure appliquée lors de l'examen des échantillons de biopsie à l'aiguille du foie. Le plus grand degré d'anomalie est utilisé pour déterminer le stade. <u>Analyse par section complète :</u> Seuls 20% des échantillons présentaient un degré de fibrose constant dans toutes les sections examinées. Variation importante des stades de la fibrose. <u>Comparaison des 2 méthodes :</u> Écart d'un ou deux stades dans 32 échantillons (64%). Cela était expliqué par la découverte de zones présentant un degré de fibrose moindre dans des sections entières par rapport aux échantillons de biopsie à l'aiguille.  Il existe une variation importante du degré de fibrose dans le foie des patients atteints de CBP (même dans les échantillons de foie en phase terminale). Ainsi, au vu de la procédure appliquée lors de l'examen de biopsie à l'aiguille du foie, la stadification de la CBP lors de ce type de biopsie doit être interprétée avec prudence, du fait de l'hétérogénéité lésionnelle.
<b>(Scheuer P. 1967) [25]</b>	Élaboration d'un système de stadification de la CBP – Classification de Scheuer.	–	–	–	Degré de sévérité de la maladie.	<u>Classification :</u> Stade I Inflammation portale ou périportale avec lésions ductulaires florides sans prolifération ductulaire (Cholangite granulomateuse.) Stade II Inflammation périportale avec prolifération ductulaire sans fibrose septale. Stade III Fibrose septale. Stade IV Cirrhose.

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Ludwig J et al., 1978) [26]</b>	Élaboration d'un nouveau système de stadification de la cholangite destructrice chronique non suppurative – Classification de Ludwig.	–	219 spécimens de biopsie individuels provenant de 101 patients.	Biopsie.	Degré de sévérité de la maladie, caractéristiques histologiques.	<p><u>Classification :</u>                      Stade I - Inflammation portale avec ou sans lésions ductulaires.                      Stade II - Inflammation périportale avec ou sans lésions ductulaires.                      Stade III - fibrose septale ou nécrose en pont, ou les deux.                      Stade IV - cirrhose.</p>
<b>(Nakanuma Y et al., 2010) [27]</b>	<p>Élaboration d'un système de classification de la CBP</p> <p>Evaluation du système de classification à l'aide d'un accord entre observateurs.</p>	–	<p><u>Évaluation de la classification :</u>                      images numériques de 62 échantillons de biopsie CBP envoyées à 28 pathologistes.</p>	<p><u>Évaluation de la classification :</u>                      Biopsie hépatique par aiguille.</p>	<p><u>Évaluation de la classification :</u> analyse de l'accord entre les observateurs.</p>	<p>Prise en compte de l'activité nécro-inflammatoire et de l'hétérogénéité histologique.</p> <p><u>Classification :</u>  <i>Hétérogénéité histologique</i>                      La stadification est basée sur 3 éléments histologiques chacun scoré de 0 à 3 : la fibrose, ductopénie et les dépôts orcéine positifs. Le total de ses scores identifie 4 stades :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stade 1, score total de 0 (pas de progression ou minimale);</li> <li>- Stade 2, score 1 à 3 (progression légère) ;</li> <li>- Stade 3, score 4 à 6 (progression modérée) ;</li> <li>- Stade 4, score 7 à 9 (progression avancée).</li> </ul> <p><i>Activité nécro-inflammatoire</i>                      L'activité de la cholangite et l'activité de l'hépatite ont été gradées comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grade activité cholangite (AC) : 0-3.</li> <li>- Grade activité hépatite (AH) : 0-3.</li> </ul> <p><u>Évaluation de la classification :</u>                      Pour la stadification, le kappa était de 0,385 (accord équitable) et le taux de concordance de 63,9 %.                      Pour l'activité nécro-inflammatoire, le kappa et le taux de concordance étaient respectivement de 0,110 (léger accord) et 36,9% pour l'activité de la cholangite, et de 0,197 (léger accord) et 47% pour l'activité de l'hépatite.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Wendum D et al., 2015)</b> [28]	Évaluer la corrélation du système de notation semi-quantitatif qui évalue séparément la fibrose, LIH et la ductopénie (Wendum et al.) avec les principales données biochimiques et la reproductibilité (intra/inter-observateur).	–	Biopsies hépatiques de 33 patients CBP nouvellement diagnostiqués.	Analyse par cinq pathologistes.	<p>La fibrose a été classée en cinq stades :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibrose portale.</li> <li>- Fibrose périportale.</li> <li>- Quelques septa.</li> <li>- Nombreux septa.</li> <li>- Cirrhose.</li> </ul> <p>Le LIH en quatre grades.</p> <p>Le rapport des voies biliaires (BDR), les stades de Ludwig et de Scheuer ont été évalués.</p> <p>Les accords intra et inter-observateurs ont été évalués.</p> <p>Les résultats histologiques ont été mis en corrélation avec les données biologiques.</p>	<p><u>Reproductibilité intra-observateur</u> La reproductibilité intra-observateur était forte pour la fibrose (<math>\kappa = 0,68</math>), le LIH (<math>\kappa = 0,69</math>) et la ductopénie (ICC = 0,69).</p> <p><u>Reproductibilité inter-observateur</u> L'accord entre observateurs pour la fibrose était juste avec le système à 5 classes (<math>\kappa = 0,36</math>), modéré avec un système à 4 classes (<math>\kappa = 0,56</math>), modéré pour le LIH (<math>\kappa = 0,59</math>) et la ductopénie (ICC = 0,50).</p> <p>La classification de Ludwig et Scheuer avait montré un accord interobservateurs moins important (respectivement <math>\kappa = 0,32</math> et <math>\kappa = 0,31</math>).</p> <p><u>Corrélation avec les principales données biochimiques</u> Ce nouveau système a montré de meilleures corrélations avec la biochimie que les systèmes de Ludwig et de Scheuer.</p> <p><u>Conclusion</u> Le système de notation, évaluant séparément la fibrose, LIH et le BDR, présente une reproductibilité intra-observateur solide et une reproductibilité inter-observateur modérée.</p>
<b>(Kakuda Y et al., 2013)</b> [29]	Évaluer le nouveau système de classification de Nakanuma [27].	–	152 échantillons de biopsie hépatique et données cliniques.	–	<p>Biopsies évaluées selon :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La classification de Nakanuma (évaluée par 3 pathologistes).</li> <li>2. Comparée à la classification de Scheuer et Ludwig (évaluée par 2 pathologistes).</li> </ol> <p>Caractéristiques cliniques et biochimiques.</p>	<p><u>Comparaison des classifications :</u> Des cas du stade 1 de Scheuer et de Ludwig ont été reclassés en stades 2 et 3 de la nouvelle classification (Nakanuma).</p> <p><u>Relation entre la nouvelle classification et la biochimie</u> Les résultats biochimiques (ASAT, ALAT, PAL et GGT) étaient positivement corrélés aux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grades (AC et AH) de la classification de Nakanuma.</li> <li>- À la nouvelle stadification de Nakanuma.</li> <li>- Aux classifications de Scheuer et Ludwig.</li> </ul> <p>La classification de Nakanuma et le système de Scheuer étaient également en corrélation avec le taux de bilirubine.</p>

					<p><u>Lésions histologiques et systèmes de stadification</u></p> <p>Les 3 systèmes ont montré une corrélation avec le développement de ces complications et/ou symptômes (<math>P &lt; 0,01</math>).</p> <p><u>Pour la nouvelle stadification :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le développement des complications a augmenté en fonction de la progression des stades du nouveau système, et une différence significative a été observée entre les stades 2 et 3 (<math>P &lt; 0,01</math>). Cela n'a pas été observé dans les systèmes classiques de stades.</li> <li>- L'apparition d'affections liées à la cirrhose et les grades AC et AH n'ont pas montré de corrélation significative. Mais l'AH était corrélé avec le taux d'IgG.</li> <li>- le taux de développement d'affections liées à la cirrhose chez les patients présentant un score 2 ou 3 de dépôt de granules positifs à l'orcéine était significativement plus élevé que chez les patients présentant un score 0 ou 1 (<math>P &lt; 0,0001</math>).</li> </ul> <p><u>Conclusion</u></p> <p>La classification de Nakanuma reflète les caractéristiques cliniques et biologiques de la CBP et sa progression a été associée au développement d'affections liées à la cirrhose. Cette classification apparait comme ayant une meilleure prédiction des résultats (en particulier le développement d'affections liées à la cirrhose) en matière de pronostic que les deux autres systèmes classiques.</p>
--	--	--	--	--	--

### 3.3.2.2 Examen endoscopique

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(Easl, 2017) [7]	Voir tableau partie « 3.2.1.4 Examens sérologiques ».					

### 3.3.3 Diagnostic de gravité : synthèse

## 3.4 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

## 3.5 Annonce du diagnostic et information du patient

# 4 Prise en charge thérapeutique

## 4.1 Objectifs thérapeutiques

## 4.2 Professionnels impliqués

## 4.3 Traitement de fond

### 4.3.1 Traitement pharmacologique de 1<sup>re</sup> intention

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(Easl, 2017) [7]	Voir tableau partie « 3.2.1.4 Examens sérologiques ».					

**Tableau 1. Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels	Recueil de l'avis des patients	Populations et techniques	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
<b>Hirschfield GM et al., 2018</b> [30]	Élaborer des recommandations détaillées sur les meilleures approches pour la prise en charge de la CBP.	Oui.  PubMed, Medline et Cochrane. Database.  Mots clés = 'primary biliary cirrhosis', 'primary biliary cholangitis' et 'autoimmune overlap syndrome.' 'therapy' et 'ursodeoxycholic acid.'	Oui.	Non.	CBP.	40 recommandations ont été émises. Ces recommandations ont été basées sur le système de classification GRADE.
<b>(Lindor et al, 2019)</b> [31]	Mise à jour des guidelines de 2009.  Consensus à partir de données pour la prise en charge de la CBP.	Non.	Oui.	Non.	Patients CBP, patients CBP/HA.I	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le diagnostic de la CBP peut être établi lorsque deux des trois critères suivants sont remplis : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preuve biochimique de cholestase basée sur l'élévation des PAL.</li> <li>▪ Présence d'AAM, ou d'autres auto-anticorps spécifiques de la CBP, y compris sp100 ou gp210, si l'AAM est négative.</li> <li>▪ Preuve histologique de cholangite destructrice non suppurative et de destruction des voies biliaires interlobulaires.</li> </ul> </li> <li>2. Le diagnostic d'une CBP AAM négative ne nécessite pas de biopsie du foie si d'autres critères sont remplis, notamment des tests cholestatiques du foie et des auto-anticorps spécifiques de la CBP tels que sp100 ou gp210.</li> <li>3. Une biopsie du foie pour exclure une HAI ou une autre maladie du foie concomitante doit être envisagée chez les patients atteints de CBP lorsque l'activité de l'alanine aminotransférase est plus de 5 fois supérieure à la limite supérieure de la normale.</li> <li>4. En cas de suspicion de chevauchement entre la CBP et l'HA.I, le traitement doit être ciblé sur le schéma histologique prédominant de la lésion.</li> <li>5. L'AUDC à une dose de 13 à 15 mg/kg/jour par voie orale est recommandé pour les patients atteints de CBP qui ont des valeurs enzymatiques hépatiques anormales quel que soit le stade histologique.</li> <li>6. Pour les patients nécessitant des séquestrants d'acides biliaires, l'AUDC doit être administré au moins 1 heure avant ou 4 heures après le séquestrant d'acides biliaires.</li> </ol>

					<p>7. La réponse biochimique à l'AUDC doit être évaluée 12 mois après le début du traitement afin de déterminer si les patients doivent être pris en considération pour un traitement de seconde ligne.</p> <p>8. Les patients qui ne répondent pas suffisamment à l'AUDC doivent être pris en considération pour un traitement à l'acide obéticholique (OCA), à partir de 5 mg/jour.</p> <p>9. Les fibrates peuvent être considérés comme des alternatives non indiquées sur l'étiquette pour les patients souffrant de CBP et de réponse inadéquate à l'AUDC.</p> <p>10. L'utilisation d'OCA et de fibrates est déconseillée chez les patients atteints de maladie hépatique décompensée (Child-Pugh-Turcotte B ou C).</p> <p>11. Les résines échangeuses d'anions doivent être utilisées comme traitement initial pour les patients atteints de CBP qui présentent un prurit.</p> <p>12. Les agents suivants peuvent être utilisés pour le prurit réfractaire aux résines échangeuses d'anions :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Rifampicine 150 à 300 mg deux fois par jour.</li> <li>b. Antagonistes des opiacés oraux tels que la naltrexone à raison de 50 mg par jour.</li> <li>c. Sertraline 75 à 100 mg par jour.</li> </ul> <p>13. La prise en charge de la sécheresse oculaire peut comprendre les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Des larmes artificielles doivent être utilisées dans un premier temps.</li> <li>b. La pilocarpine ou la cevimeline peuvent être utilisées chez les patients dont les symptômes sont réfractaires aux larmes artificielles.</li> <li>c. La cyclosporine ou l'émulsion ophtalmique lifitegrast peut être utilisée chez les personnes dont la maladie est réfractaire à d'autres agents, de préférence sous la supervision d'un ophtalmologue.</li> </ul> <p>14. Les thérapies suivantes doivent être utilisées pour la xérostomie et la dysphagie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Des substituts de salive en vente libre peuvent être essayés.</li> <li>b. La pilocarpine ou la cevimeline peuvent être utilisées si les patients restent symptomatiques malgré les substituts de salive.</li> </ul> <p>15. Les patients suspectés de cirrhose doivent subir un dépistage endoscopique des varices au moment du diagnostic.</p> <p>16. Un dépistage régulier du carcinome hépatocellulaire par imagerie transversale à 6 mois d'intervalle est actuellement conseillé pour les hommes et les patients atteints de cirrhose.</p> <p>17. Les patients atteints de CBP doivent recevoir quotidiennement 1 000 à 1 500 mg de calcium et 1 000 unités internationales de vitamine D dans leur alimentation et sous forme de suppléments si nécessaire.</p> <p>18. L'alendronate par voie orale (70 mg par semaine) ou d'autres bisphosphonates efficaces doivent être envisagés si les patients sont ostéoporotiques. Les bisphosphonates oraux doivent être évités si les patients ont des reflux acides ou des varices connues.</p>
--	--	--	--	--	--

19. Les patients présentant des taux de lipides élevés et un risque de maladie cardiovasculaire peuvent être pris en considération pour un traitement hypolipidémiant.

20. Les carences en vitamines liposolubles doivent être traitées avec des suppléments parentéraux ou hydrosolubles.

21. Les patients présentant des manifestations de CBP en phase terminale doivent être orientés vers une transplantation de foie lorsque leur score dans le modèle de maladie hépatique en phase terminale est supérieur à 14.

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Poupon R., et al. 1987)</b> [32]	Évaluer les effets de l'AUDC.	Étude prospective.	15 patients atteints de CBP.	AUDC : 13-15 mg/kg par jour.	Amélioration des tests hépatiques.	<p>Les tests standard de la fonction hépatique se sont améliorés chez tous les patients. Comparé aux valeurs avant traitement, au bout de 2 ans de traitement par AUDC, il y a été observé une réduction de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 78% des GGT,</li> <li>- 65% des PAL,</li> <li>- 68% des ALAT,</li> <li>- Et, 36% de la bilirubine.</li> </ul> <p>La proportion de patients présentant un prurit nécessitant l'utilisation de cholestyramine était significativement plus faible au bout de 2 ans de traitement.</p> <p>Pour les 3 patients qui ont accepté d'interrompre la prise d'AUDC pendant 3 mois après 2 ans de traitement, il a été constaté une nette détérioration des tests de la fonction hépatique (qui se sont à nouveau améliorée après la réintroduction de l'AUDC).</p> <p><u>Conclusion :</u> L'AUDC à long terme pourrait être un traitement sûr et efficace pour la CBP, mais il est nécessaire de réaliser un essai randomisé, contrôlé et en double aveugle pour confirmer cela.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Poupon RE et al, 1991)</b> [33]	Comparer l'efficacité de l'ursodiol à celle d'un placebo.	Étude multicentrique en double aveugle sur 2 ans (juin 1987 à avril 1990).  Essai randomisé, contrôlé et en double aveugle.	Patients atteints de CBP.	Répartition au hasard : 73 ont reçu l'ursodiol (13 à 15 mg par kg de poids corporel par jour). 73 : un placebo.  Les deux groupes étaient appariés en termes d'âge, de sexe, de temps écoulé depuis le diagnostic initial et de gravité histologique.	Échec du traitement = doublement du taux de bilirubine à plus de 70 µmol par litre ou la survenue d'une complication grave (ascite ou hémorragie variqueuse) ou d'un effet indésirable.	<p><u>Les échecs et les retraits de traitement</u> Le traitement a échoué chez 6 patients dans le groupe ursodiol, contre 13 dans le groupe placebo. L'effet du traitement était significatif (P&lt;0,01). Les patients du groupe ursodiol avaient un risque d'échec de 0,32 (IC 95 %, 0,11 à 0,88) par rapport à ceux recevant le placebo.</p> <p><u>L'évolution des variables cliniques et biochimiques</u> Après 2 ans, la proportion de patients présentant une maladie cliniquement manifeste a été réduite de manière significative dans le groupe ursodiol par rapport au groupe placebo (P&lt;0.02). Après 2 ans, les patients traités par l'ursodiol ont présenté des améliorations significatives des taux de bilirubine, de phosphatase alcaline, d'aminotransférases, de γ-glutamyltransférase, de cholestérol, d'IgM et du score de risque Mayo (reflétant la gravité globale de la maladie) par rapport au groupe placebo.</p> <p><u>Les modifications des caractéristiques histologiques</u> Amélioration significative dans le groupe ursodiol par rapport au groupe placebo du score histologique moyen (P&lt;0,002) et de toutes les caractéristiques histologiques (à l'exception de la fibrose). Le degré de fibrose n'était pas significativement différent entre les groupes (P = 0,3). À l'entrée, les scores histologiques moyens étaient de 11,0±0,5 et 10,0±0,6 dans les groupes ursodiol et placebo, respectivement ; après deux ans, les scores correspondants étaient de 9,5±0,6 et 11,4±0,6 (P&lt;0,002).</p> <p><u>Conclusion</u> L'ursodiol est un traitement efficace pour la CBP, sans effets secondaires majeurs.</p>
<b>(Poupon RE et al., 2003)</b> [34]	Évaluer l'effet de l'AUDC sur la progression histologique de la CBP.	Utilisation des résultats histologiques de 4 essais cliniques.	367 patients : -200 sous AUDC. -167 sous placebo.	-	Critère histologique.	<p><u>Résultats :</u> Pas de différence significative dans la progression du stade histologique entre les groupes AUDC et placebo. Différences relevées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour les patients présentant des stades histologiques I-II il a été observé une diminution significative de la progression du stade histologique dans le groupe AUDC (vs placebo ; P&lt;0.03).</li> <li>- En général, il a été observé un retard significatif dans la progression des lésions nécro-inflammatoires périportales (P=0,03), et une amélioration du degré de prolifération ductulaire (P=0,02) dans le groupe AUDC.</li> </ul> <p><u>Conclusion :</u> L'AUDC réduit la nécro-inflammation périportale et améliore la prolifération ductulaire, lorsqu'il est initié aux premiers stades I-II de la maladie, il retarde également la progression du stade histologique.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Poupon RE, et al. 1997)</b> [35]	Évaluer l'effet de l'AUDC sur la survie sans transplantation hépatique dans un grand groupe de patients.	3 essais cliniques. Les données ont été combinées : - Essai français (n = 146). - Essai américain (n = 180). - Essai canadien (n = 222).	Les 548 patients de ces 3 essais cliniques ont été répartis au hasard : -AUDC n=273 -Placebo n=275.	Après 2 ans, les patients (français et canadien) ont reçu de l'AUDC pendant 2 ans. Les patients américains ont continué à suivre le traitement qui leur avait été attribué jusqu'à 4 ans.	Survie sans TH.	La survie sans TH était significativement meilleure chez les patients traités par AUDC par rapport aux patients sous placebo (P < 0,001 ; RR 1,9 ; IC 95%, 1,3-2,8). Des analyses de sous-groupes ont montré que la survie sans TH était significativement améliorée dans les groupes à risque moyen et élevé, défini avec un taux de bilirubine sérique respectivement de : 1,4 à 3,5 mg/dL et > 3,5 mg/dL (P < 0,0001 et P < 0,03, respectivement) et dans le sous-groupe du stade histologique IV (P < 0,01). <u>Conclusion</u> : Le suivi à long terme (4 ans) a montré une réduction significative du risque de TH chez les malades traités par AUDC en comparaison aux malades non traités (placebo). Par ailleurs, le traitement à long terme par AUDC semble améliorer la survie sans TH chez les patients atteints d'une maladie modérée ou grave.
<b>(Harms MH, et al. 2019)</b> [36]	Déterminer si l'AUDC prolonge la survie sans TH chez les patients atteints de CBP.	Étude multicentrique internationale (données du Global PBC Study Group).	3902 patients inclus avec un suivi médian de 7,8 ans. 3529 patients (90,4%) étaient traités par AUDC et 373 patients (9,6%) n'étaient pas traités par AUDC.	-	TH et décès.	<u>Résultats</u> : 721 patients traités par AUDC et 145 patients non traités sont décédés ou ont subi une TH. <i>La pondération inverse sur les probabilités d'être traité (IPTW)</i> Après l'IPTW, la survie cumulée à 10 ans sans TH était de 79,7% chez les patients traités par AUDC contre 60.7% chez les patients non traités (p <0,001). L'AUDC a été associé à une réduction statistiquement significative du risque de TH ou de décès (HR 0,46, IC 95 % 0,40-0,52 ; p <0,001). Le rapport des risques est resté statistiquement significatif à tous les stades de la maladie. Les patients classés comme répondeurs biochimiques incomplets après 1 an d'AUDC avaient un risque plus faible de TH ou de décès que les patients non traités (HR ajusté 0,56 ; IC 95% 0,45-0,69 ; p <0,001). <u>Conclusion</u> L'AUDC a été associé à une réduction du risque de TH ou de décès, indépendamment du stade de la maladie et de la réponse biochimique observée.

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>(Harms MH, et al. 2020) [37]</p>	<p>Évaluer le nombre de patients à traiter par AUCD pour éviter une TH ou un décès chez les patients atteints de CBP.</p>	<p>Étude multicentrique internationale (données du Global PBC Study Group).</p>	<p>3902 patients avec un suivi médian de 7,8 ans. 3529 patients (90,4%) étaient traités par AUCD et 373 patients (9,6%) n'étaient pas traités.</p>	<p>—</p>	<p>Le nombre de patients à traiter a été estimé à l'aide de la formule suivante : <math>1/(\text{survie sans TH non traitée(t)HR AUCD} - (\text{survie sans TH non traitée(t)})]</math>.</p> <p>Le nombre de patients à traiter pour prévenir une TH ou un décès dans les 5 ans (NNT5y) individualisé a été estimé à l'aide du score GLOBE.</p> <p>L'efficacité clinique du traitement par AUCD a également été évaluée en fonction de la réponse biochimique. PAL <math>\geq 1,67 \times</math> LSN a été défini comme une réponse sous-optimale.</p>	<p><u>Résultats</u> Après ajustement de l'IPTW, le HR global de l'AUCD était de 0,46 (IC 95 % 0,40 à 0,52) et la survie sans TH à 5 ans et à 10 ans sans AUCD était respectivement de 81 % (IC 95 % 79 à 82) et de 60,7% (IC 95% 58,2 à 63,4) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le nombre de patients à traiter pour prévenir une TH ou un décès dans les 5 ans (NNT5y) était de 11 (IC 95 % 9 à 13) et dans les 10 ans de 6 (IC 95% 5 à 7).</li> </ul> <p><i>Nombre de patients à traiter ajusté pour divers sous-groupe de patients</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirrhose / sans cirrhose Si le HR de l'AUCD était similaire pour les patients avec et sans cirrhose (0,31 vs 0,32), le NNT5y était respectivement de 4 (IC 95 % 3 à 5) et 20 (IC 95 % 14 à 34).</li> <li>• Selon l'âge  <math>\leq 46</math> ans : NNT5y ajusté = 9 (IC 95% 7 à 14).                      46 à 62.7 ans : NNT5y ajusté = 10 (IC 95% 8 à 14).                      &gt;62.7 ans : NNT5y ajusté = 14 (IC 95% 9 à 28).</li> <li>• Selon le stade de la maladie Pour le HR ajusté entre les patients à un stade précoce (HR ajusté 0,37, IC à 95% 0,30 à 0,47), à un stade intermédiaire (HR ajusté 0,32, IC à 95% 0,25 à 0,40) et à un stade avancé (HR ajusté 0,50, IC à 95% 0,37 à 0,70), on observe une différence faible mais non significative. Mais, le NNT5y ajusté pour prévenir une TH ou un décès était sensiblement plus élevé chez les patients à un stade précoce (22, IC 95 % 17 à 32) que chez ceux à un stade intermédiaire ou avancée (5 (IC 95 % 4 à 6) et 5 (IC 95 % 3 à 8), respectivement).</li> <li>• Selon la réponse biochimique Parmi les patients présentant une PAL faible (<math>\leq 2 \times</math> la limite supérieure de la normale), une PAL intermédiaire (2-4<math>\times</math> LSN) et une PAL élevée (&gt;4<math>\times</math> LSN), le NNT5y pour prévenir une TH ou un décès était respectivement de 26 (IC 95 % 15 à 70), 11 (IC 95 % 8 à 17) et 5 (IC 95 % 4 à 8). Pour le NNT10y il était respectivement de 13 (8 à 35), 6 (4 à 8) et 4 (3 à 5).</li> </ul> <p><u>Conclusion</u> Ces résultats soulignent fortement l'intérêt d'initier rapidement un traitement par AUCD.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Harms MH et al., 2018)</b> [38]	Décrire l'incidence des complications associées à la cirrhose chez les patients atteints de CBP et évaluer les facteurs de risque et l'impact sur la survie.	Étude multicentrique internationale (15 centres européens et nord-américains membres du Global PBC Study Group).	3224 patients atteints de CBP traités par AUCD.	Complications hépatiques.	Caractéristiques cliniques, biochimiques. Réponse biochimique au traitement. Survie.	<p>Dans l'étude l'incidence cumulée globale a diminué avec le temps avec un taux de complication cumulé sur 10 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De 13.5% : patients inclus avant 1990 (P &lt;0,01) ;</li> <li>- 9.3% : patients inclus entre 1990 et 2000 (P &lt;0,01) ;</li> <li>- Et 5.8% : patients inclus après 2000 (P &lt;0,01).</li> </ul> <p>Les principales complications étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'ascite (63%) ;</li> <li>- L'hémorragie digestive par rupture de varice œsophagienne (23%) ;</li> <li>- Et l'encéphalopathie hépatique (8%).</li> </ul> <p>Le taux de survie sans transplantation des patients ne présentant aucune complication à 3, 5 et 10 ans étaient respectivement de 97,1 %, 94,2 % et 85,3 %. Lors de la survenue d'une complication hépatique, ces taux de survie sont tombés à 34,7 %, 19,2 % et 10,4%.</p> <p>Le taux de survie après complications différait selon la 1<sup>re</sup> complication hépatique (P = 0,004) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémorragie variqueuse : la survie était de 4,0 ans (95 % IC 2,9-5,0) ;</li> <li>- La survie après une encéphalopathie était de 3,2 ans (95 % IC 1,8-4,6) ;</li> <li>- La survie après une ascite était de 1,6 an (IC 95% 1,0-2,3) ;</li> <li>- Après de multiples complications concomitantes la survie était de 0,6 an (IC 95% 0,1-1,2).</li> </ul> <p>Les patients souffrant de saignements variqueux comme 1<sup>re</sup> complication avaient un pronostic plus favorable que les patients qui développaient de l'ascite.</p> <p>L'année de survenue de ces évènements était un facteur prédicteur indépendant du pronostic ultérieur, avec de meilleurs pronostics pour les cas plus récents. Le pronostic après une hémorragie variqueuse s'est notamment amélioré avec le temps.</p> <p>La valeur du score APRI élevé &gt;0.54 (P&lt;0,001) et la non-réponse biochimique (P&lt;0,001) ont été indépendamment associés à des complications futures : les patients présentant à la fois une non-réponse biochimique et un APRI &gt;0,54 après 12 mois d'AUCD présentaient un taux de complications sur 10 ans de 37,4 %, contre 3,2 % chez les répondants présentant un APRI ≤0.54.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Pares A et al., 2006) [39]</b>	Évaluer l'évolution à long terme et la survie des patients atteints de CBP traités par l'AUDC par rapport à la survie prédite par le modèle Mayo et la survie estimée d'une population standardisée.	–	192 patients atteints de CBP traités par AUDC (long terme). <i>L'ensemble des patients ont été traités avec de l'AUDC dès le début de l'étude.</i>  Patients divisés en 2 groupes selon la réponse au traitement après 1 an.	<u>Comparaison :</u> - Survie prédite par le modèle Mayo. - Survie estimée d'une population standardisée et appariée. <i>Le score de risque Mayo (âge, taux de bilirubine et d'albumine sériques, temps de prothrombine et présence ou absence d'œdème/ascite) a été calculé pour chaque patient au début du traitement.</i>	Caractéristiques cliniques, biochimiques et histologiques.  Stades histologiques = classification de Ludwig.  La réponse au traitement est définie par une diminution des PAL supérieure à 40% des valeurs de base ou par des niveaux normaux après 1 an de traitement (critère de Barcelone).  Progression de la maladie.	<u>Résultats :</u> - 17 patients sont morts ou ont rempli les critères de transplantation du foie (8,9 %). - 117 patients sur 192 (61%) ont répondu au traitement et aucune variation importante des PAL chez les autres patients après 1 an de traitement. ⇒ Différence significative sur les niveaux de bilirubine et albumine et du score de risque Mayo entre les répondants et les non répondants au traitement.  - Pour les répondants au traitement : la survie sans transplantation était significativement plus élevée que celle prévue par le modèle Mayo. À 14 ans de suivi, la survie observée était de 95%, soit similaire à celle estimée pour la population témoin. - Pour les non-répondants : la survie sans transplantation était supérieure à celle prédite par le modèle Mayo mais significativement inférieure à celle estimée pour la population témoin espagnole (P <0,001). ⇒ La probabilité de survie sans transplantation était significativement meilleure chez les répondants après 1 an de traitement (P < .001).  <u>Analyses multivariées</u> Les analyses multivariées ont démontré que les facteurs les plus fortement associés au décès ou à la transplantation étaient : un stade histologique avancé, un taux d'albumine initial <38 g/L et la réponse biochimique après 1 an de traitement.  <u>Conclusion</u> ⇒ Selon les critères de Barcelone, la réponse au traitement par l'AUDC après 1 an est associée à une survie similaire à celle de la population témoin appariée.

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Corpechot C et al., 2008) [40]</b>	<p>Déterminer les meilleurs critères biochimiques de réponse à l'AUDC permettant de prédire avec précision la survie à long terme des patients atteints de CBP (donc d'identifier les patients traités par l'AUDC présentant un risque de décès ou de transplantation hépatique (TH)).</p> <p>Évaluer l'impact pronostique des critères de Barcelone dans une large cohorte indépendante de patients atteints de CBP.</p> <p>Déterminer si la nécessité d'un examen histologique du foie peut être réduite en utilisant les critères biochimiques de réponse à l'AUDC pour évaluer le pronostic à long terme de la CBP.</p>	-	292 patients atteints de CBP traités avec de l'AUDC.	<p>AUDC.</p> <p>Comparaison de la survie des patients à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La survie attendue d'une cohorte standardisée et appariée française.</li> <li>- La survie prédite par le modèle Mayo.</li> </ul>	<p>Caractéristiques biochimiques de la bilirubine, des PAL et des ASAT avant et après 1 an de traitement à l'AUDC.</p> <p>Critère de l'efficacité de la réponse au traitement : survie sans TH.</p>	<p><u>Déterminer les critères biologiques (Paris-1) :</u>            Les patients présentant les caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PAL &lt;3 limite supérieure de la normale.</li> <li>- ASAT &lt;2 limite supérieure de la normale.</li> <li>- Et de la bilirubine ≤1 mg/dL après 1 an d'AUDC.               <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Ont présenté un taux de survie sans TH sur 10 ans de 90% (IC de 95%, 81%-95%), contre 51% pour les non-répondants (IC de 95%, 38%-64%) (P &lt; 0,001).</li> <li>⇒ Le risque de décès ou de TH a été réduit de 60 % chez les répondants par rapport aux non-répondants (P &lt; 0,0001 ; RR, 0,4 ; 95 % IC, 0,3-0,5).</li> <li>⇒ Le taux de survie sans TH des répondants était similaire à celui estimé pour la population témoin (P = 0,8). Le taux de survie sans TH des non-répondants n'était pas différent du taux de survie prédit par le modèle Mayo actualisé (P = 0,9).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Les caractéristiques biologiques définissant un critère d'échec au traitement (après 1 an de traitement) sont : PAL ≥ 3N ou ASAT ≥ 2N ou bilirubine &gt; 1mg/dl (critère Paris-1).</b></p> <p><u>Critères de Barcelone :</u>            Selon les critères de Barcelone, 189 patients (65%) ont répondu à l'AUDC. Le risque de décès ou de TH a été réduit de 30 % chez les répondeurs, par rapport aux non-répondants (P &lt; 0,01 ; RR, 0,7 ; 95 % IC, 0,5-0,9). Le taux de survie à 10 ans sans TH était de 79 % (IC 95 %, 70 %-86 %) chez les répondants et de 63 % (IC 95 %, 47 %-74 %) chez les non-répondants.            Les patients qui ont connu une diminution des PAL &gt;40%, ou des niveaux normaux après 1 an d'AUDC (critères de Barcelone) ont maintenu un taux de survie sans TH réduit par rapport à la population témoin (P &lt; 0,01 ; RR, 2,4 ; IC à 95 %, 1,4-4,1). Ainsi la seule diminution du taux des PAL n'est pas suffisante pour prédire avec précision la survie à long terme sous AUDC.</p> <p><u>Examen histologique et critères de Paris-1 :</u>            Les facteurs prédictifs indépendants du décès ou TH étaient le taux de bilirubine de base &gt;1 mg/dL (RR, 1,7), le stade histologique ≥3 (RR, 1,5), l'hépatite d'interface (RR, 1,9) et l'absence de réponse biochimique (PAL &gt;3 LSN ou ASAT &gt;2 LSN, ou bilirubine &gt;1 mg/dL) (RR, 2,3).            La gravité de l'hépatite d'interface et son impact indépendant souligne l'importance de la biopsie du foie dans le dépistage des patients CBP.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence,	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Kuiper EM et al., 2009) [41]</b>	Évaluer le pronostic à long terme de la réponse au traitement par l'AUDC selon les critères proposés précédemment (Barcelone et Paris) et en fonction des changements des niveaux de base de bilirubine et d'albumine (critères de Rotterdam).	Étude néerlandaise multicentrique. Étude de cohorte prospective.  Début des inclusions : janvier 1990. Fin du suivi : avril 2007.	375 patients atteints de CBP traités par AUDC.  Cohorte comparée à la survie : - Attendue d'une population néerlandais e témoin. - Prédite par le modèle Mayo.	AUDC.  Données recueillies tous les 3 mois la 1 <sup>re</sup> année, puis tous les ans. À chaque visite : examen clinique + bilan biochimique (ASAT, ALAT, PAL, albumine, IgG, IgM et cholestérol).  Comparaison des patients répondants et non répondants à 1 an.	La réponse biochimique a été évaluée 1 an après le début du traitement puis à tout moment dans le temps. Elle a été définie comme proposée par : - Pares (Critère de Barcelone : diminution du taux de PAL >40 % du niveau de base ou du niveau normal), - Corpechot (Critère de Paris-1 : taux PAL<3 fois la limite supérieure de la normale, taux ASAT <2, taux de bilirubine <1), - Et par ce groupe (Rotterdam : normalisation des taux anormaux de bilirubine et/ou d'albumine = Bilirubine < 1N et/ou albumine > 1N).  Classification de la CBP selon les critères de Rotterdam : - Précoce (niveaux de bilirubine et d'albumine normaux avant le traitement). - Modérément avancée (un niveau anormal). - Ou avancée (les deux niveaux anormaux).  Survie = survie sans TH ou survie sans décès ou TH liés au foie.	<u>Pronostic à long terme, critère de Rotterdam</u> - Le pronostic de la CBP précoce était comparable à celui de la population néerlandaise (P = 0,254) et meilleur que celui prévu par le score de risque de Mayo (P < 0,001). - Pour les patients dont la maladie était modérément avancée ou avancée, la survie a été significativement réduite par rapport à la population témoin (P < 0,001) et correctement prédite par le score de risque Mayo (P = 0,90 et P = 0,23). - La survie des patients ayant répondu au traitement par l'AUDC était significativement meilleure que celle des patients n'ayant pas répondu (P < 0,001).  Pour les patients présentant une CBP modérément avancée, le pronostic a évolué après le traitement : - Augmentation des patients répondant au traitement; - Taux de survie à 15 ans nettement supérieur à celui des non-répondants et comparable à la survie pour le groupe de CBP précoce.  Pour les patients présentant une CBP avancée, l'état pronostique de 17 des 33 patients s'était nettement amélioré après le traitement par l'AUDC, alors que le pronostic des patients sans réponse était moins bon par rapport au pronostic avant le traitement.  <u>Comparaison des critères de Pares (PA) et Paris-1 :</u> Comme pour les critères de Rotterdam : - La survie sans TH après un an était meilleure pour les patients ayant répondu au traitement, selon les critères Paris1 et PA (P < 0,001 et P = 0,052, respectivement) ; - Pour les patients atteints de CBP précoce, la survie des répondeurs et des non-répondants était comparable selon Paris-1 et PA.  Accord avec Paris-1 mais désaccord avec PA :

						<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour la CBP modérément avancée et avancée, la survie des répondants était significativement meilleure que celle des non-répondants ; en utilisant les critères de Paris-1 mais pas ceux de PA.</li> <li>⇒ Critères de Paris-1 en accord avec critères de Rotterdam.</li> </ul> <p><u>Comparaison critères Rotterdam et Pares :</u></p> <p>Il est observé une différence entre la survie des répondants et des non-répondants entre l'étude espagnole (critères de Pares) et l'étude néerlandaise (critères de Rotterdam).</p> <p><u>Comparaison Paris-1 :</u></p> <p>L'étude confirme l'utilité et la valeur pronostique des critères de réponse biochimique développés dans Paris-1. Le taux de réponse à 1 an à l'AUDC dans cette cohorte était de 66% contre 61% dans la cohorte française, la survie à 10 ans pour les répondeurs était de 79% contre 90%, et la survie à 10 ans pour les non-répondants était de 57% contre 51%.</p> <p>La prédiction du pronostic à l'aide des critères de réponse biologique de Paris-1 est aussi fiable que l'utilisation des critères de réponse de Rotterdam.</p> <p><u>Conclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Le pronostic pour la majorité des patients atteints de CBP (précoce) est excellent et comparable à celui de la population générale avec un traitement à l'AUDC.</li> <li>⇒ La survie des personnes atteintes d'une CBP avancée avec une réponse à l'AUDC est meilleure que celle des non-répondants, selon les critères de Corpechot et de Rotterdam (P &lt; 0,001).</li> <li>⇒ Le pronostic basé sur les niveaux d'albumine et de bilirubine et ASAT (critère Paris1 et Rotterdam) est plus précis que le pronostic basé sur les changements du niveau des PAL (critères Pares).</li> <li>⇒ La normalisation des concentrations anormales d'albumine et de bilirubine après le traitement par l'AUDC est associée à un meilleur pronostic.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- effet thérapeutique de l'AUDC en CBP, quel que soit le stade de la maladie.</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	---

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie,	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Kumagi T et al., 2010)</b> [42]	Développer des marqueurs cliniquement significatifs pour les personnes atteintes d'une maladie précoce et exposées à un risque de lésions hépatiques progressives.	–	69 patients atteints de CBP avec une biopsie effectuée environ 10 ans après le diagnostic histologique initial.	Biopsie, AUDC.	Caractéristiques biochimiques, histologiques et, la réponse au traitement.	<p>La progression histologique du stade de la fibrose observée dans les biopsies hépatiques appariées d'un même patient a été associée à l'absence de réponse biochimique à l'AUDC :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- À 2 ans : phosphatase alcaline (PAL) &gt;1. 67 × limite supérieure de la normale, lorsqu'elle est définie comme une augmentation en une étape ;</li> <li>- Et PAL &gt; 1,76 × limite supérieure à la normale, lorsqu'elle est définie comme une augmentation en deux étapes.</li> </ul> <p>La ductopénie (perte &gt;50%) a permis de prédire la progression histologique (P=0,012) et la réponse biochimique à l'AUDC (P=0,002).</p> <p><u>Conclusion :</u> Les patients atteints de CBP qui ne présentent pas de réponse biochimique à l'AUDC ou qui ont une ductopénie au moment de la biopsie initiale connaissent une évolution progressive des lésions histologiques au cours de la maladie.</p>
<b>(Lammers WJ et al., 2014)</b> [43]	Étudier la corrélation entre les taux sériques de PAL et de bilirubine et la survie sans TH, afin de déterminer la signification pronostique de ces variables biochimiques et, par conséquent, leur utilité en tant que paramètres de substitution dans les essais thérapeutiques.	Méta-analyse des données de 4845 patients inclus dans 15 études de cohorte de suivi à long terme nord-américaines et européennes.	4845 patients.	–	Caractéristiques biochimiques TH, décès.	<p>Les taux de PAL et de bilirubine mesurés au début de l'étude et chaque année pendant 5 ans étaient fortement associés aux résultats cliniques : des taux plus faibles étaient associés à une survie sans transplantation plus longue.</p> <p><i>1 an après le début de l'étude :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les niveaux de PAL qui étaient 2 fois supérieurs à la LSN prédisaient le mieux le résultat des patients mais pas significativement mieux que les autres seuils. Les patients dont le taux de PAL était ≤ 2 fois la LSN, 84 % ont survécu pendant 10 ans, contre 62 % de ceux dont le taux était &gt; 2 fois la LSN (P &lt; 0,0001).</li> <li>- Un taux de bilirubine 1 fois supérieur à la LSN était le meilleur prédicteur de la survie sans TH des patients. Les patients dont le taux de bilirubine était ≤ 1 fois la LSN, 86 % ont survécu pendant 10 ans après le recrutement de l'étude, contre 41 % de ceux dont le taux était &gt; 1,0 fois la LSN (P &lt; 0,0001).</li> </ul> <p><i>Combinaison PAL et bilirubine</i> La combinaison des niveaux de PAL et de bilirubine a augmenté la capacité de prédire la durée de survie des patients.</p> <p><u>Conclusion :</u> Les niveaux de PAL et de bilirubine peuvent prédire les résultats (TH ou décès) des patients atteints de CBP et pourraient être utilisés comme critères de substitution dans les essais thérapeutiques.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Murillo-Perez C., et al. 2018) [44]</b>	Évaluer l'évolution clinique de la maladie et le pronostic au cours des 50 dernières années.	Étude rétrospective basée sur les données des patients extraites de la base de données du Global PBC Study Group.	4 805 patients diagnostiqués entre 1970 et 2014.	<p>Les patients ont été répartis en cinq cohortes en fonction de leur année de diagnostic :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1970-1979 (n = 143),</li> <li>- 1980-1989 (n = 858),</li> <li>- 1990-1999 (n = 1 754),</li> <li>- 2000-2009 (n = 1 815),</li> <li>- ≥2010 (n = 235).</li> </ul> <p>326 biopsies de 1970 à 1989, 948 biopsies de 1990 à 1999 et 943 de 2000 à 2014.</p>	L'âge au moment du diagnostic, le stade de la maladie, la réponse à l'AUDC et les résultats cliniques.	<p><u>Âge au diagnostic</u> L'âge moyen au moment du diagnostic a augmenté de 10 ans, passant de 46,9 ± 10,1 ans dans les années 1970 à 57,0 ± 12,1 ans à partir de 2010 (P &lt; 0,001). La proportion de patients âgés de 50 à 59 ans au moment du diagnostic est restée relativement stable, tandis que la proportion de patients de moins de 50 ans a diminué et celle de patients de plus de 60 ans a augmenté.</p> <p><u>Stade biochimique et histologique de la maladie</u> La proportion de patients présentant un stade biochimique léger de la maladie a augmenté progressivement entre les années 1970 et 1990 et est restée stable par la suite (P &lt; 0,001). La proportion de patients avec un stade histologique léger (I ou II) au moment du diagnostic a augmenté avec le temps.</p> <p><u>Traitement et réponse à l'AUDC :</u> La proportion de patients ayant reçu l'AUDC a augmenté au cours des années (P &lt; 0,001), le nombre médian d'années entre le diagnostic et le début du traitement par AUDC a diminué dans les cohortes respectives (de 1970 à ≥ 2010) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Années 1970 : 12,6 ans ;</li> <li>- Années 1980 : 4,4 ans ;</li> <li>- Années 1990 : 0,23 an ;</li> <li>- Années 2000 : 0,05 an ;</li> <li>- Et ≥ 2010 : 0,0 an.</li> </ul> <p>La dose initiale médiane d'AUDC dans les cinq cohortes a augmenté avec respectivement : 9,4 mg/kg/jour, 10,0 mg/kg/jour, 12,2 mg/kg/jour, 13,5 mg/kg/jour et 13,3 mg/kg/jour.</p> <p>La proportion de répondeurs à l'AUDC selon les critères de score de Paris-I, Toronto, Paris-II, Rotterdam et GLOBE a augmenté au cours des années étudiées (P &lt; 0,001) mais pas selon les critères de Barcelone.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>Le pourcentage de patients atteignant une réponse biochimique satisfaisante dépend du critère de réponse utilisé (plus le critère est strict plus la réponse sera faible). En 2010, ce pourcentage variait entre 52,3% (critères Paris-2) et 81,1% (critères Rotterdam).</p> <p><u>Décompensation, CHC et survie sans TH</u>                      Le taux d'incidence sur 10 ans de la décompensation hépatique a diminué avec le temps : passant de 18,5 % dans les années 1970, à 5,8 % dans les années 2000.</p> <p>Les taux d'incidence du CHC à 10 ans ont diminué avec le temps : passant de 10,3 % dans les années 1970, à 2.3 % dans les années 2000.</p> <p>Le taux de mortalité liée au foie à 10 ans a diminué passant respectivement au cours des décennies de 34,6 %, 13,2 %, 5,6 % et 6,4 % (P &lt; 0,001). De plus, le taux de survie sans greffe à 10 ans s'est amélioré au cours des quatre décennies : 48,4 %, 68,7 %, 79,7 % et 80,1 %.</p> <p><u>Conclusion :</u>                      Les patients diagnostiqués au cours des dernières décennies sont plus âgés et présentent un stade de la maladie plus léger.                      Au cours des décennies, le début de traitement a été raccourci, les doses augmentées et davantage de patients répondent au traitement par AUDC et ont une meilleure survie sans TH.                      Ces résultats démontrent une histoire naturelle changeante de la CBP à ce jour.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Corpechot C et al., 2018) [45]</b>	Évaluer l'efficacité, l'innocuité et le profil d'effets indésirables du bézafibrate chez des patients atteints de CBP qui, malgré un traitement par AUCD, ont continué à présenter des anomalies cliniquement significatives dans les mesures biochimiques.	Essai de phase 3 de 24 mois.  Étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo.  Étude multicentrique (21 centres en France).	Répartition au hasard de patients atteints de CBP avec une réponse inadéquate à l'AUCD (critères de Paris 2) après 6 mois ou plus de traitement.  2 groupes : - Bézafrate : dose quotidienne de 400 mg (50 patients) + AUCD ; - Placebo + AUCD (50 patients).	Bézafrate VS placebo.  Évaluation de suivi tous les 3 mois pendant 24 mois. Échographie et élastométrie du foie au départ, à 12 et 24 mois.	Caractéristiques cliniques, biochimiques et histologiques.  La réponse biochimique complète est définie comme des taux normaux de bilirubine, de phosphatase alcaline, d'aminotransférases et d'albumine, ainsi qu'un indice de prothrombine normal, à 24 mois.	<p><u>Résultat principal</u> :</p> <p>Une réponse biochimique complète est apparue chez 31% des patients sous bézafrate contre 0% chez les patients sous placebo (IC à 95%, 10 à 50 ; P&lt;0,001).</p> <p><u>Résultat secondaire</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Mesures biochimiques</i> À 24 mois, des taux normaux de phosphatase alcaline ont été observés chez 67 % des patients du groupe bézafrate contre 2 % du groupe placebo et une diminution de la bilirubine (14%) a été observée dans le groupe bézafrate (contre + 18 % dans le groupe placebo). Les taux de <math>\gamma</math>-glutamyltransférase et d'aminotransférase ont diminué dans le groupe bézafrate. 3 mois après la fin de l'essai (à la fin de la période d'élimination), les taux de bilirubine totale, de phosphatase alcaline, de <math>\gamma</math>-glutamyltransférase et d'aminotransférases se sont aggravés dans le groupe bézafrate mais pas dans le groupe placebo.</li> <li>- <i>Réponses biochimiques selon les différents critères</i> La réponse biochimique au traitement était significativement plus élevée dans le groupe bézafrate selon les critères de Barcelone, Paris-1, Paris-2, Toronto et score Globe.</li> <li>- Les résultats concernant les modifications du prurit, de la fatigue et des mesures non invasives de la fibrose hépatique étaient conformes au résultat principal.</li> <li>- L'HTP et un taux élevé de phosphatase alcaline au départ ont été identifiés comme des prédicteurs indépendants de l'échec du traitement. Une cirrhose avancée et une cholestase sévère doivent donc être considérées comme des facteurs limitants pour un traitement par bézafrate.</li> </ul>

					<p><u>Évènements indésirables</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le taux de créatinine a augmenté de 5 % par rapport au niveau de référence dans le groupe bézafibrate et a diminué de 3 % dans le groupe placebo. Au total, 10 patients (4 dans le groupe bézafibrate et 6 dans le groupe placebo) présentaient une maladie rénale chronique de stade 2 à 24 mois.</li> <li>- Des myalgies sont apparues chez 20 % des patients du groupe bézafibrate et chez 10 % du groupe placebo. Une rhabdomyolyse modérée et asymptomatique s'est développée au bout de trois mois chez un patient du groupe bézafibrate, et s'est résolue après l'arrêt du bézafibrate.</li> <li>- 4 patients présentaient une augmentation des taux d'aminotransférases 5 fois supérieurs à la limite normale (3 patients dans le groupe bézafibrate et 1 dans le groupe placebo). Cela a entraîné l'arrêt définitif du médicament actif pour 2 patients et du placebo chez 1 patient. Tous les cas de taux élevés d'aminotransférase dans le groupe bézafibrate se sont résolus en 3 mois, soit spontanément (1 patient), soit après l'administration de glucocorticoïdes (2 patients, dont supposition d'HAI associée).</li> </ul> <p><u>Conclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pour les patients dont la réponse à l'AUDC n'a pas été satisfaisante, le traitement complémentaire par bézafibrate pendant 24 mois a entraîné un taux de réponse biochimique nettement supérieur à celui du groupe placebo.</b></li> </ul>
--	--	--	--	--	---

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Lammers WJ et al., 2015) [46]	Développer et valider un nouveau modèle pour déterminer les pronostics des patients atteints de CBP.	Méta-analyse multicentrique internationale (8 pays européens et nord-américains).	<p>4119 patients atteints de CBP traités par l'AUDC.</p> <p>Patients extraits de la base de données du Global PBC Study Group.</p> <p>Répartis au hasard dans des cohortes de dérivation (n=2488) et de validation (n = 1631).</p>	-	<p>Prise en compte des variables cliniques et biochimiques après 1 an de traitement à l'AUDC pour la construction du score.</p> <p>Ce score de risque a été comparé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- à la survie des de la population générale appariée.</li> </ul> <p>La capacité de pronostic du score GLOBE a été évaluée à celle des critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Barcelone,</li> <li>- Paris-1,</li> <li>- Rotterdam,</li> <li>- Toronto</li> <li>- Paris-2.</li> </ul>	<p><u>Construction du score GLOBE</u></p> <p>Les variables prises en compte dans le score globe sont : Âge au début du traitement, Bilirubine, PAL, albumine, numération plaquettaire après 1 an de traitement par l'AUDC.</p> <p><b>Score GLOBE</b> = 0,044378 × âge au début du traitement par l'AUDC + 0,93982 × LN (bilirubine multipliée par la limite supérieure de la normale [LSN] à un an de suivi) + 0,335648 × LN (phosphatase alcaline multipliée par la LSN à un an de suivi) - 2. 266708 × taux d'albumine multiplié par la limite inférieure de la normale (LIN) à 1 an de suivi - 0,002581 × numération plaquettaire par 109/L à 1 an de suivi + 1,216865.</p> <p>La courbe de survie de base du score GLOBE moyen : S0(t) = 0,9652, 0,9385, 0,8429, 0,7361 à 3, 5, 10 et 15 ans. La survie S(t) pour un patient donné : S(t) = S0(t) exp(score GLOBE).</p> <p>La capacité prédictive globale du score GLOBE pour la transplantation ou le décès, calculée avec la statistique C, était de 0,81 (IC à 95% : 0,79-0,83).</p> <p><u>Validation du score Globe</u></p> <p>La capacité prédictive globale de la cohorte de validation était comparable à la cohorte de dérivation (statistique C de 0,82 ; IC à 95 % : 0,79-0,84).</p> <p>Une bonne capacité de discrimination du score Globe a été observée selon les courbes de survie sans transplantation de 5 groupes à risque selon les 10e, 40e, 60e et 90e percentiles du score, dans les 2 cohortes.</p> <p><u>Application du score Globe</u></p> <p>Les patients présentant un score de risque &gt; 0,30 (non-répondants) ont eu une durée de survie sans TH significativement plus courte que la population générale (P &lt; 0,0001) avec un taux de survie sans TH à 5, 10 et 15 ans de 79,7 %, 57,4 % et 42,5 %.</p>

					<p>À l'inverse les patients ayant un score GLOBE <math>\leq 0.30</math> (répondants) avaient une espérance de vie comparable à celle de la population générale appariée, avec un taux de survie sans TH à 5, 10 et 15 ans de 98,0 %, 92,0 % et 82,3 % (<math>P &lt; 0,0001</math>).</p> <p>La capacité prédictive du score GLOBE a été évaluée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Valeur prédictive positive élevée au suivi à 5 ans (98%) et au suivi à 10 ans (88%) = la probabilité d'atteindre un résultat défavorable est très faible pour les patients identifiés comme répondeurs.</li> <li>- Une spécificité élevée a été constatée au suivi à 5 ans (88 %) et à 10 ans (80 %) = la majorité des patients présentant une issue défavorable ont été identifiés comme non-répondants.</li> </ul> <p><u>Comparaison avec les autres critères :</u> La capacité discriminante globale du score GLOBE était supérieure par rapport aux autres critères.</p> <p><u>Conclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le score Globe est un score pronostic de notation développé pour prédire la survie sans transplantation des patients traités par AUCD atteints de CBP.</li> <li>• Le score globe présente une meilleure capacité prédictive que les précédents critères.</li> <li>• Les patients ayant un score <math>&gt; 0,30</math> ont une survie nettement diminuée sans TH.</li> <li>• La valeur prédictive positive élevée, indique que les personnes qui répondent à l'AUCD selon le score GLOBE courent un faible risque d'évènements indésirables futurs.</li> </ul> <p>Ce score permet de guider les choix thérapeutiques à mettre en œuvre.</p>
--	--	--	--	--	--

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Carbone M et al., 2016)</b> [19]	Voir tableau partie « 3.3.1.2 Examens biochimiques ».					
<b>(Corpechot C et al., 2011)</b> [47]	Déterminer dans une population de patients présentant une maladie de stade précoce, les meilleurs critères biochimiques de réponse à l'AUDC permettant de prédire l'absence d'évènement grave (décès lié au foie, TH, cirrhose ou des preuves histologiques du développement de la cirrhose).	—	165 patients atteints de CBP de stade précoce suivi pendant 7 ans en moyenne.	AUDC. Étude menée sur des patients présentant un stade précoce de la maladie, selon la classification : - Histologique de Ludwig. - Néerlandaise (critères biochimiques.).	Réponse biochimique après 1 an de traitement par AUDC. Critère d'évaluation de la réponse biochimique : apparition d'un évènement grave.  Comparaison aux modèles déjà existants (Barcelone, Rotterdam, Toronto et Paris-1).  3 nouvelles définitions des critères de Paris : Critères Paris II : ALAT et ASAT $\leq 2 \times$ LSN, niveau de bilirubine normal. Critères Paris IIb : PAL et ASAT $\leq 1.5 \times$ LSN, niveau de bilirubine normal. Critères Paris IIc : PAL, ASAT et bilirubine normaux.	<p><u>Critères de Barcelone, Rotterdam, Toronto, Paris-1 :</u> La réponse biochimique après 1 an de traitement variait entre 63% et 87% selon les critères et, le taux d'évènement grave chez les non-répondants variait de 4% à 27%. Seuls les critères de Paris-1 et Toronto présentaient une discrimination significative entre les patients en termes de résultats à long terme.</p> <p><u>Critères Paris-II :</u> 3 nouvelles définitions des critères de Paris-II ont été évaluées afin d'améliorer la performance prédictive des critères de Paris. La discrimination la plus significative des patients en fonction du risque d'évènement grave était la suivante : Critères Paris IIb : PAL et ASAT <math>\leq 1.5 \times</math> LSN, niveau de bilirubine normal (<math>p &lt; 0,001</math>). Selon ses nouveaux critères, les évènements graves n'étaient observés que chez les non-répondants à l'AUDC. Les taux de survie sans évènements graves à 5, 10 et 15 ans de suivi étaient de 100 % chez les répondants, et de 93 %, 87 % et 74 % chez les non-répondants.</p> <p><u>Évaluation de la pertinence du pronostic des différents critères selon les caractéristiques non-histologiques (définies par Ter Borg) de la maladie au stade précoce :</u> Seuls les critères de Paris-II ont discriminé significativement les patients en fonction du résultat à long terme (HR chez les non-répondants : 1,91, 95% IC : 1,08-3,37 ; <math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p><u>Évaluation dans les stades avancés (selon classification de Ludwig) :</u> Seuls les critères de Paris-I ont permis de discriminer significativement les patients en fonction du résultat à long terme (HR chez les non-répondants : 1,39, IC à 95% : 1,05-1,84 ; <math>p &lt; 0,05</math>). Les résultats des critères de Paris-II n'étaient pas significatifs (à l'inverse du stade précoce).</p>

						<p><u>Prévision des performances pour un résultat à long terme :</u></p> <p><i>Patients à haut risque</i> L'ensemble des différents critères présentaient de faibles valeurs de LR- (&gt;0,2) et de valeur prédictive négative (&lt;30 %) = ils ne peuvent pas être utilisés pour sélectionner avec précision les patients à haut risque.</p> <p><i>Patients à faible risque</i> Les critères de Barcelone, Paris I, Rotterdam et Toronto présentaient un faible LR+ (&lt;5) = ils ne sont pas assez performants pour identifier les patients à faible risque.</p> <p>Les critères de Paris II affichaient une valeur prédictive positive (100 %) et une LR+ (illimitée) maximales = ils sont très performants pour identifier les patients ne présentant aucun risque d'effets indésirables.</p> <p><u>Conclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La réponse biochimique après 1 an de traitement par AUDC est l'un des principaux facteurs pronostiques de la maladie.</li> <li>• Les meilleurs critères biochimiques de réponse au stade précoce de la maladie sont : PAL et ASAT <math>\leq 1.5 \times</math> limite supérieure de la normale, avec un taux de bilirubine normal (critères de Paris-II). Les critères de Paris-I restent pertinents dans les stades plus avancés.</li> </ul> <p>Les patients au stade précoce répondant aux critères de Paris-II présentent un risque très faible d'évènement grave.</p>
(Murillo Perez CF et al., 2019) [48]	Évaluer l'utilité du stade de fibrose pour prédire les résultats à long terme dans le contexte de la stratification du risque biochimique.	Étude de cohorte.	1828 biopsies hépatiques réalisées entre 1980 et 2014.	–	Survie sans TH. Capacité prédictive du stade de la fibrose. Réponse au traitement à 1 an.	<p>La fibrose histologique avancée (stade 3/4) était un facteur prédictif indépendant de la survie, en plus des mesures non invasives de la fibrose, avec des rapports de risque allant de 1,59 à 2,73 (P &lt; 0,001).</p> <p>Les patients présentant un stade de fibrose histologique avancé avaient une survie plus faible malgré une réponse au traitement biochimique, avec une survie à 10 ans de 76,0 %-86,6 % contre 94,5 %-95,1 % (selon les critères de réponse au traitement utilisés).</p> <p><u>Conclusion :</u></p> <p>Cette étude confirme l'intérêt d'incorporer le stade de fibrose dans la stratification du risque individuel chez les patients atteints de CBP.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Murillo Perez CF et al., 2020)</b> [49]	Évaluation des seuils optimaux de bilirubine et PAL pour prédire la TH ou le décès.	Utilisation de la cohorte de patients du GLOBAL PBC Study Group. Centres européens et nord-américains.	2 281 patients inclus dans la cohorte au temps zéro et 2 555 patients dans la cohorte à 1 an.	–	Caractéristiques biochimiques et survie sans TH ou décès.	<p><u>PAL</u> La normalisation des PAL est associée à une meilleure survie sans TH à 10 ans : 93,2 % chez les patients avec PAL <math>\leq 1 \times</math> LSN contre 86,1 % chez ceux avec PAL de 1,0-1,67 <math>\times</math> LSN.</p> <p><u>Bilirubine</u> Le seuil de bilirubine ayant la plus grande capacité à prédire la TH ou le décès à 1 an est : 0,6 <math>\times</math> LSN (P &lt; 0,001). Les taux de survie à 10 ans des patients présentant une bilirubine <math>\leq 0,6 \times</math> LSN et <math>&gt; 0,6 \times</math> LSN étaient respectivement de 91,3 % et 79,2 % (P &lt; 0,001). Le risque de TH ou de décès était stable en dessous des taux de bilirubine de 0,6 <math>\times</math> LSN, mais augmentait au-delà de ce seuil.</p> <p><u>Conclusion :</u> Un taux de bilirubine normale (<math>\leq 0,6N</math>) ou une normalisation des PAL est associée au plus faible risque de TH ou de décès chez les patients atteints de CBP.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Carbone M., et al. 2018) [50]</b>	Déterminer si la réponse à l'AUDC peut être prédite avec précision à l'aide de paramètres cliniques antérieurs au traitement.	Analyse de régression logistique des variables de prétraitement dans la cohorte UK-PBC puis validation du modèle dans une cohorte italienne.	Cohorte de dérivation : 2703 patients inclus.  Cohorte de validation : 460 patients.	-	Réponse à l'AUDC. Caractéristiques histologiques.	<p><u>Cohorte de dérivation :</u> Les paramètres de prétraitement suivants étaient associés à une probabilité plus faible de réponse à l'AUDC :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Concentration de PAL plus élevée (p&lt;0-0001) ;</li> <li>- Concentration de bilirubine totale plus élevée (p=0-0003) ;</li> <li>- Concentration d'aminotransférase plus faible (p=0-0012) ;</li> <li>- Âge plus jeune (p&lt;0-0001) ;</li> <li>- Délai plus long entre le diagnostic et le début du traitement ;</li> <li>- Et aggravation de la concentration de PAL depuis le diagnostic (p&lt;0-0001).</li> </ul> <p>Sur la base de ces variables, a été développé un score prédictif de la réponse à l'AUDC :</p> $\text{Score de réponse AUDC} = 0,77 + 0,60 \times (\sqrt{\text{Bilirubinetotale}_{\text{diag}}})^{-1} - 2,73 \times \ln(\text{PAL}_{\text{diag}}) + 0,35 \times \ln(\text{Aminotransférase}_{\text{diag}}) + 0,03 \times \text{age} - 0,15 \times (\text{délai de traitement}) - 0,56 \times \Delta \text{PAL}.$ <p>Sur la base du score de réponse à l'AUDC, la probabilité prédite de réponse peut être estimée comme suit :</p> $\text{Probabilité (réponse)} = \frac{\text{Exp}(\text{score de réponse à l'AUDC})}{1 + \text{Exp}(\text{score de réponse à l'AUDC})}.$ <p><u>Cohorte de validation :</u> Dans cette cohorte de validation, l'AUROC était de 0-83 (IC à 95 % : 0-79-0-87), confirmant une grande capacité de discrimination. Par ailleurs, dans la pratique clinique, les informations au moment du diagnostic pouvant manquer, le score a été testé en prenant cela en compte. Le score de réponse à l'AUDC a une performance prédictive élevée même en l'absence d'informations sur certaines variables.</p> <p><i>Relation avec les caractéristiques histologiques</i> Dans les 20 échantillons de biopsie hépatique étudiés, le score de réponse AUDC était associé à la réaction ductulaire (r=-0-556, p=0-0130) et aux hépatocytes intermédiaires (la probabilité de réponse était de 0-90 si les hépatocytes intermédiaires étaient absents contre 0-51 s'ils étaient présents).</p> <p><u>Conclusion :</u> Carbone et al. ont développé un modèle pour identifier les patients peu susceptibles de répondre à une monothérapie par AUDC.</p>

Un niveau pré-thérapeutique élevé de PAL ou de bilirubine, un âge jeune et un délai long entre le diagnostic et l'initiation du traitement étaient les principaux facteurs associés à une réponse biochimique non satisfaisante au traitement.

**Tableau 2. Revues systématiques de la littérature**

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée	Critères de sélection des études	Populations et techniques	Critères d'évaluation	Résultats et signification
<b>(Hempfling W et al. 2003) [51]</b>	Analyse de la littérature au sujet des réactions indésirables et des interactions médicamenteuses liées à l'AUDC.	Oui : mots clés et bases de données renseignés. Date de recherche : entre janvier 1991 et avril 2002.	choix des études selon avis experts.	Traitement : AUDC.	Effet indésirable.	Aucun effet indésirable grave de l'administration d'AUDC n'a été signalé. <u>Réactions indésirables</u> - Diarrhées ; - De rares réactions cutanées dues à des adjuvants médicamenteux plutôt qu'à la substance active ; - 1 décompensation de la cirrhose du foie a été signalée après l'administration d'AUDC dans des cas uniques de CBP en phase terminale ; - Des douleurs abdominales récurrentes dans le quadrant supérieur droit. <u>Interactions médicamenteuses</u> L'absorption de l'AUDC a été altérée par la colestyramine, le colestimide, le colestipol, l'hydroxyde d'aluminium et la smectite. Des interactions médicamenteuses métaboliques ont été signalées pour les substrats du cytochrome P4503A, la cyclosporine, la nitrendipine et la dapsonne.

### 4.3.2 Traitement pharmacologique de 2<sup>e</sup> intention

#### 4.3.2.1 Préambule

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
<b>(Easl, 2017) [7]</b>	Voir tableau dans la partie « 3.2.1.4 Examens sérologiques ».					
<b>(Lindor et al, 2019) [31]</b>	Voir tableau dans la partie « 4.3.1 Traitement pharmacologique de 1ere intention ».					

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Nevens F, 2016) [52]</b>	Évaluer l'efficacité, la sécurité et les effets indésirables à long terme de l'acide obéticholique chez des patients atteints de CBP recevant des doses quotidiennes de 5 mg ou 10 mg.	Étude POISE. Phase 3 de 12 mois, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo. Étude multicentrique.	Répartition au hasard de 216 patients atteints de CBP : - Placebo oral en 1 fois/jour, - OCA à une dose initiale de 5 mg - OCA à une dose de 10 mg Ajoutés à l'ursodiol ou administrés seuls aux patients avec effets secondaires importants liés à l'ursodiol.	-	Principaux critères d'efficacité = un taux de phosphatase alcaline inférieur à 1,67 fois la limite supérieure de la normale, avec une réduction d'au moins 15 % par rapport au niveau de base, et un taux de bilirubine totale normal.  Effets indésirables.	<p><u>Efficacité</u> Les critères d'efficacité principaux sont survenus chez plus de patients dans le groupe 5-10 mg (46%) et le groupe 10 mg (47%) que dans le groupe placebo (10%; P &lt;0,001 pour les deux comparaisons).</p> <p>Le pourcentage de patients ayant eu une réduction d'au moins 15% par rapport à la valeur initiale du taux de phosphatase alcaline était plus élevé dans le groupe 5-10 mg (77%) et dans le groupe 10 mg (77%) que dans le groupe placebo (29%) (P &lt;0,001 pour les deux comparaisons).</p> <p>Le taux de bilirubine totale a diminué dans chaque groupe de traitement, par rapport à une augmentation progressive dans le groupe placebo.</p> <p><u>Effets indésirables et sécurité</u> Le prurit était plus fréquent avec l'acide obéticholique qu'avec le placebo (56% des patients du groupe 5-10 mg et 68% de ceux du groupe 10 mg vs 38% du groupe placebo). Le taux d'évènements indésirables graves était de 16% dans le groupe 5-10 mg, 11% dans le groupe 10 mg et 4% dans le groupe placebo.</p> <p><u>Conclusion :</u> L'acide obéticholique administré avec de l'ursodiol ou en monothérapie pendant 12 mois chez les patients atteints de CBP a entraîné des diminutions par rapport aux valeurs initiales des taux de phosphatase alcaline et de bilirubine totale à l'inverse du placebo. Il y a eu des évènements indésirables plus graves avec l'acide obéticholique comparé au placebo.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p><b>(Corpechot C et al., 2018) [53]</b></p>	<p>Réponse des auteurs sur la capacité du traitement par bézafibrate à améliorer la qualité de vie des patients atteints de CBP.</p> <p><i>Suite à un commentaire sur l'article "A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis" publié en juin 2018.</i></p>	<p>Essai de phase 3 de 24 mois.</p> <p>Étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo.</p> <p>Étude multicentrique (21 centres en France).</p>	<p>Répartition au hasard de patients atteints de CBP avec une réponse inadéquate à l'AUDC (critères de Paris 2) après 6 mois ou plus de traitement.</p> <p>2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bézafibrate : dose quotidienne de 400 mg (50 patients) + AUDC.</li> <li>- Placebo + AUDC (50 patients).</li> </ul>	<p>Bézafibrate VS placebo.</p> <p>Évaluation de suivi tous les 3 mois pendant 24 mois.</p> <p>Échographie et élastométrie du foie au départ, à 12 et 24 mois.</p>	<p>–</p>	<p>L'essai n'avait pas été spécifiquement conçu pour évaluer l'effet du bézafibrate sur la qualité de vie.</p> <p><u>Prurit</u> :</p> <p>la réduction du score d'intensité des démangeaisons était plus importante dans le groupe bézafibrate que dans le groupe placebo. La variation médiane en pourcentage du score était de -100% (IC à 95%, -100 à -71) dans le groupe bezafibrate, contre 4% (IC à 95%, -40 à 47) dans le groupe placebo, conformément aux données antérieures d'une étude non contrôlée.</p> <p>L'analyse post hoc impliquant des patients présentant un prurit cliniquement significatif (Score ≥3) au départ était cohérente avec ces résultats compte tenu du petit nombre de patients avec cette caractéristique (14 dans le groupe bezafibrate et 19 dans le groupe placebo). Le pourcentage de changement médian chez ces patients était de -59% (IC à 95%, -98 à 3) dans le groupe bézafibrate, contre -14% (IC à 95%, -43 à 25) dans le groupe placebo.</p> <p><u>Fatigue</u> :</p> <p>Utilisation d'une échelle simple et non validée dans laquelle les patients ont fourni des évaluations.</p> <p>Les auteurs confirment que l'absence de données (jusqu'à 24 % des patients) puisse expliquer l'échec de l'essai à montrer un effet sur les mesures de la qualité de vie.</p> <p><u>Conclusion</u> :</p> <p>Il a été constaté que le bézafibrate entraînait une réduction à long terme des symptômes chez les patients atteints de CBP, mais les auteurs précisent que des études spécifiquement conçues pour évaluer les symptômes/la qualité de vie seraient instructives.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Tanaka A et al., 2020) [54]</b>	Étudier l'efficacité à long terme du bézafibrate (BZF).	Étude rétrospective. Cohorte nationale de patients atteints de CBP au Japon.	8 180 patients atteints de CBP inclus sur les 9 919 patients de la cohorte. Âge moyen au diagnostic : 56,9 ans. Sexe : 14% hommes et 86% femmes.	Protocole de traitement : - AUDC en monothérapie (6 087 ; 74%), - Combinaison d'AUDC et de BZF (943 ; 12%), - et aucun traitement (1 133 ; 14%).	Effet du traitement sur le devenir à long terme : - Décès et TH toutes causes confondues. - Décès et TH lié au foie.	<p><u>Résultat :</u> Par rapport à l'absence de traitement, le rapport de risque ajusté pour les décès ou TH toutes causes confondues était de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,55 (95 % IC 0,47-0,65, p &lt; 0,0001) chez les patients traités par l'AUDC en monothérapie ;</li> <li>- Et de 0,23 (95 % IC 0,15-0,35, p &lt; 0,0001) pour les patients avec le traitement combiné l'AUDC+BZF.</li> </ul> <p>Les rapports de risque de décès ou TH lié au foie étaient respectivement de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,52 (IC 95% 0,43-0,63, p &lt; 0,0001) pour l'AUDC ;</li> <li>- Et de 0,21 (IC 95% 0,12-0,37, p &lt; 0,0001) pour AUDC+BZF.</li> </ul> <p>Les analyses de sensibilité ont montré qu'il y a une réduction du risque supplémentaire pour le traitement combiné AUDC+BZF. Le traitement AUDC+BZF a été associé à une amélioration significative des résultats à long terme par rapport à l'AUDC en monothérapie ou à l'absence de traitement.</p> <p><u>Conclusion :</u> le traitement AUDC+BZF est associé à une meilleure efficacité à long terme comparé à l'AUDC en monothérapie. En effet, il a été constaté une réduction du risque de mortalité ou des besoins de TH comparé à l'AUDC seul.</p>
<b>(Leuschner M et al., 1999) [55]</b>	Étudier si l'association de l'AUDC et du budésonide est plus efficace que l'AUDC en monothérapie.	Étude prospective contrôlée en double aveugle sur 2 ans.	Patients atteints de CBP.  Groupe A : 20 patients traités par AUDC à une dose de 10-15 mg/kg/ jour + 3 mg de budésonide 3 fois/jour.  Groupe B : 19 patients traités par AUDC + un placebo.	Biopsie du foie : avant, après 12 mois et à la fin de l'étude.  Tests de tolérance au glucose et niveaux de cortisol sérique et de sécrétion de cortisol stimulée par l'adrénocorticotrophine évalués à intervalles réguliers.  Mesure de la densité de masse osseuse par absorptiométrie.	Caractéristiques cliniques, biochimiques, immunologiques et histologiques.	<p><u>Caractéristiques biochimiques et immunologiques</u> Par rapport aux valeurs de prétraitement, les taux d'enzymes hépatiques et d'immunoglobulines M et G ont diminué de manière significative dans les deux groupes. L'amélioration a été significativement plus prononcée dans le groupe A (P &lt; 0,05) que dans le groupe B. Les titres d'anticorps antimitochondriaux n'ont pas changé. Il n'y a pas eu de changement significatif des titres d'anticorps antinucléaires ou d'anticorps des muscles lisses, des taux de cholestérol, des résultats des tests de tolérance au glucose et de toutes les autres données étudiées par rapport aux valeurs du prétraitement. Le budésonide a eu peu d'influence sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.</p> <p><u>Caractéristique histologique</u> Dans le groupe A, le score ponctuel de l'histologie du foie s'est amélioré de 30,3 % ; dans le groupe B, il s'est détérioré de 3,5 % (P &lt; 0,001).</p>

				photonique à double énergie.		<p><u>Mesure de la densité de masse osseuse</u> Les changements de la densité minérale osseuse après 2 ans étaient de -1,747 % dans le groupe A et de -0,983 % dans le groupe B (P = 0,43).</p> <p><u>Effets secondaires et complications</u> Un patient du groupe A a eu des effets secondaires liés au budésonide ; chez 3 patients du groupe B, des complications de la maladie du foie se sont développées.</p> <p><u>Conclusion</u> La thérapie combinée AUDC et budésonide est plus efficace et supérieur à l'AUDC en monothérapie.</p>
<b>(Rautiainen H et al., 2005) [56]</b>	Comparer l'effet d'une dose plus faible de budésonide combiné à l'AUDC à celui de l'AUDC en monothérapie sur l'histologie du foie et les tests de la fonction hépatique chez des patients au stade non cirrhotique de la CBP.	Étude multicentrique prospective randomisée et contrôlée de 3 ans.	77 patients atteints de CBP (stade I à III) répartis au hasard dans 2 groupes : - Groupe A : 41 patients sous AUDC (15 mg/kg/jour) et budésonide (6 mg/jour) ; - Groupe B : 36 patients sous AUDC seul (15 mg/kg/jour).	L'histologie du foie a été évaluée au début et à la fin de l'étude. Les tests de la fonction hépatique et les valeurs de glucose et de cortisol ont été déterminés tous les 4 mois.	Caractéristiques histologiques et biochimiques.  Effets secondaires.	<p><u>Caractéristiques biochimiques</u> Les valeurs des PAL, ALAT et de la <math>\gamma</math>-glutamyltranspeptidase sérique se sont améliorées dans les deux groupes. Les valeurs de la bilirubine ont augmenté dans le groupe B mais sont restées stables dans le groupe A (A/B P = 0,002). Les taux moyens d'albumine et de préalbumine sont restés inchangés dans le groupe A, tandis que dans le groupe B, les taux moyens d'albumine ont augmenté et la préalbumine a diminué, tout en restant dans les limites normales. Le test d'élimination du galactose, le temps de prothrombine et les plaquettes sont restés stables dans les deux groupes. L'immunoglobuline G sérique, la vitesse de sédimentation des érythrocytes, et le PIIINP sérique, ont diminué de manière significative dans le groupe A. Le collagène urinaire-N-télopeptide n'a montré aucune différence entre les groupes, ce qui suggère que la résorption osseuse n'a pas augmenté dans le groupe A. Les taux moyens de cortisol plasmatique ont diminué après 2 ans dans le groupe A, démontrant un léger effet systémique pour le budésonide.</p> <p><u>Caractéristiques histologiques</u> L'analyse de l'histologie du foie après 36 mois de thérapie entre les groupes a indiqué des différences significatives dans le changement de stade (P = 0,009) et dans la fibrose (P = 0,0009) en faveur du groupe A (AUDC et budésonide) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le stade s'est amélioré de 22 % dans le groupe A, mais s'est détérioré de 20 % dans le groupe B (P = 0,009).</li> <li>- La fibrose a diminué de 25 % dans le groupe A mais a augmenté de 70 % dans le groupe B (P = 0,0009).</li> </ul>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'inflammation a diminué dans les deux groupes, 34% dans le groupe A (P = 0,02), mais seulement 10% dans le groupe B (P = NS).</li> </ul> <p><u>Évènements indésirables</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 patiente a arrêté son traitement budésonide en raison d'effets secondaires liés aux stéroïdes.</li> <li>- 1 patiente présentait de faibles valeurs de cortisol (normalisées par la réduction de la dose de budésonide à 3 mg/jour).</li> <li>- 7 patients ont signalé de légers effets secondaires liés aux glucocorticoïdes.</li> <li>-</li> </ul> <p>Aucun de ces effets n'était grave et n'a nécessité de modification du traitement ou de la dose de budésonide. La plupart des effets secondaires sont apparus chez des patients présentant une CBP de stade III. Dans le groupe B, 2 patients présentaient un prurit lié à l'augmentation de la dose d'AUDC.</p> <p><u>Conclusion</u></p> <p>Le budésonide combiné à l'AUDC a amélioré l'histologie du foie, alors que l'effet sur les valeurs biochimiques est principalement lié à l'effet de l'AUDC seul.</p> <p>Des études avec un suivi plus long utilisant une combinaison de budésonide et d'AUDC sont nécessaires pour confirmer la sécurité et les effets de cette combinaison.</p>
<b>(Hirschfield GM et al., 2020) [57]</b>	Évaluer l'impact du budésonide chez des patients répondant incomplètement au traitement standard par AUDC et, par conséquent, présentant un risque de progression de la maladie selon des critères biochimiques	Étude clinique de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de 3 ans.  Étude multicentrique.	62 patients atteints de CBP avec une activité inflammatoire hépatique confirmée par l'histologie (score d'Ishak), et des PAL>1,5x la LSN, après au moins 6 mois de traitement par AUDC.	-	<p>Critère principal = amélioration de l'histologie du foie en ce qui concerne l'inflammation et aucune progression de la fibrose.</p> <p>Critères secondaires = critères biochimiques.</p> <p><u>Critère principal :</u> 28% des patients dans le groupe budésonide et 23% des patients dans le groupe placebo ont montré une réponse à 36 mois. <b>Cela n'a pas permis de confirmer la supériorité du budésonide par rapport au placebo.</b></p> <p>Toutefois, parmi les 43 patients ayant subi des biopsies, le taux de réponse dans le groupe budésonide (11/26 ; 42%) était numériquement plus élevé que dans le groupe placebo (5/17 ; 29%). Les autres évaluations histologiques n'ont pas été concluantes.</p> <p>Et, l'inflammation portale s'est davantage améliorée dans le groupe budésonide par rapport au placebo.</p> <p><u>Critères secondaires :</u> La proportion des patients présentant des PAL&lt;1,67xLSN, une diminution de ≥15% et une bilirubine normale, était plus élevée dans le</p>

ou histologiques.			Patients répartis au hasard : - Groupe A : 40 patients avec AUDC + budésonide (9mg/j). - Groupe B : 22 patients avec AUDC + placebo.		<p>groupe budésonide que dans le groupe placebo à 12, 24 et 36 mois (<math>p &lt; 0,05</math>, chacun).</p> <p>Une réduction d'au moins 40% des valeurs des PAL a été observée chez 48% des patients du groupe budésonide contre 18% des patients du groupe placebo. Et, 35% des patients traités au budésonide ont eu une normalisation des PAL (placebo : 9% ; <math>p = 0,023</math>).</p> <p>La bilirubine sérique a augmenté dans le groupe placebo (0,6 mg/dL), mais pas dans le groupe budésonide (-0,02 mg/dL). Les tests hépatiques sériques ASAT et ALAT se sont améliorés dans le groupe budésonide par rapport au groupe placebo (<math>p &lt; 0,05</math> chacun).</p> <p><u>Symptômes</u></p> <p>Le prurit, mesuré par l'EVA, est resté inchangé dans le groupe budésonide par rapport à une légère augmentation dans le groupe placebo. La qualité de vie est restée inchangée.</p> <p><u>Évènements indésirables :</u></p> <p>Au total, 97% patients ont subi des évènements indésirables (98% et 96% dans le groupe budésonide et le groupe placebo).</p> <p>Des évènements indésirables graves sont survenus chez 10 patients recevant le budésonide et 7 patients recevant le placebo (en dehors des EI liés à la biopsie du foie).</p> <p>La fréquence des évènements indésirables entraînant l'arrêt du médicament était plus élevée sous budésonide (23%) que sous placebo (9%).</p> <p>La proportion d'évènements indésirables liés au médicament était plus élevée dans le groupe budésonide (60% contre 36% pour groupe placebo), notamment pour : diminution du cortisol sanguin (15 %), cataracte (13 %), hypertension (13 %) et ostéopénie (10 %).</p> <p><u>Conclusion :</u></p> <p>Chez les patients atteints de CBP à haut risque de progression, le traitement au budésonide en plus du traitement à l'AUDC n'a pas amélioré l'histologie du foie.</p> <p>L'ajout de budésonide a été associé à une amélioration des marqueurs biochimiques de l'activité de la CBP.</p>
-------------------	--	--	--	--	--

### 4.3.2.2 Acide obéticholique

Tableau 3. Études cliniques						
Auteur, année, référence	Objectif	Méthode, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Nevens F, 2016) [52]	Voir tableau partie « 4.3.2.1 Préambule ».					
(Pellicciari R et al., 2002) [58]	Étudier une série d'analogues de l'acide chénodésoxycholique en tant que ligands potentiels de FXR et explorer leur utilisation dans le traitement de la cholestase.	Étude In Vitro. Et étude In Vivo dans un modèle animal de cholestase (Modèle murin).	Étude In Vivo : Rats Wistar mâles (225-300 g).	–	–	Une série d'analogues 6R-alkyl-substitués de l'acide chénodésoxycholique ont été synthétisés et évalués comme ligands potentiels du récepteur X farnésioïde (FXR). Parmi eux, l'acide 6R-éthyl-chénodésoxycholique (6-ECDCA) s'est révélé être un agoniste très puissant et sélectif du FXR (EC <sub>50</sub> = 99 nM) et être doté d'une activité anti cholérétique dans un modèle de cholestase in vivo chez le rat. Le 6-ECDCA a favorisé l'écoulement de la bile, mais il a également protégé les hépatocytes contre la nécrose aiguë causée par l'acide lithocholique. Le 6-ECDCA et ses analogues peuvent donc offrir une approche rationnelle pour le traitement des maladies cholestatiques du foie.
(Kowdlev KV et al., 2018) [59]	Évaluer le bénéfice (tolérance, efficacité) de l'OCA en monothérapie par rapport au placebo.	Étude internationale de phase 2, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo.	59 patients atteints de CBP suivis pendant 3 mois : Placebo : n= 23. OCA 10 mg n=20. OCA 50mg n=16.  Certains patients (28) ont été surveillés jusqu'à 6 ans pour étudier l'efficacité et la sécurité.	–	Critère d'évaluation principal = variation en pourcentage des PAL entre le début et la fin de l'étude. Critères d'évaluation secondaires = modification, entre le début et le mois 3 (fin de l'étude), des marqueurs de la cholestase, des lésions hépatocellulaires et de l'activation des récepteurs X des farnésioïdes.	<u>Critère d'évaluation principal :</u> À la fin de l'étude, les PAL ont été réduites dans les deux groupes d'OCA par rapport au placebo. Des résultats similaires ont été observés pendant les 6 années d'extension ouverte du traitement.  <u>Critères d'évaluations secondaires :</u> L'OCA a amélioré de nombreux critères d'évaluation secondaires (notamment GGT, ALAT, la bilirubine conjuguée et IgM).  <u>Effet indésirable :</u> L'évènement indésirable le plus fréquent est le prurit : 15 % (OCA 10 mg) et 38 % (OCA 50 mg) des patients ont arrêté le traitement en raison du prurit.  <u>Conclusion :</u> La monothérapie par OCA a amélioré de manière significative les PAL et d'autres marqueurs biochimiques prédictifs d'une amélioration des résultats cliniques à long terme. Ces améliorations ont également été observées pendant les 6 années d'extension de l'étude. Le prurit a augmenté de manière dose-dépendante avec le traitement par OCA.

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthode, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Carbone M et al. 2018)</b> [60]	Étudier l'utilité des scores de risque GLOBE et UK-PBC en utilisant les données de l'étude de phase 3 POISE portant sur l'OCA chez les patients atteints de CBP.	POISE = essai de phase 3, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo.	Étude POISE = 216 patients ont été randomisés et ont reçu (une fois par jour) soit : - Placebo (n=73) ; - 5 à 10 mg d'OCA (n=70) ; - ou 10 mg d'OCA (n=73).	Utilisation des données POISE au départ et à 12 mois de l'étude pour calculer les scores GLOBE et UK-PBC.	Caractéristiques biochimiques.  Rappel résultat étude POISE : l'OCA administré pendant 12 mois a entraîné des diminutions par rapport aux valeurs initiales des taux de PAL et de bilirubine totale à l'inverse du placebo.	<p>Les scores de risque GLOBE et UK-PBC ont tous deux prédit une réduction significative du risque de décès et de TH à long terme après un traitement par OCA (P &lt; 0,0001). De plus, les deux modèles ont prédit une augmentation du risque dans le temps chez les patients recevant un placebo pendant un an, malgré le fait que 93 % des patients reçoivent en même temps l'AUDC.</p> <p>Alors que les deux scores ont montré des améliorations dans les réductions de risque projetées pour les groupes de traitement de l'OCA, le score GLOBE a eu tendance à indiquer une plus grande aggravation du risque projeté après 1 an dans le groupe placebo par rapport au risque prédit par le score de risque de UK-PBC.</p> <p>Les différences dans la réduction du risque relatif par rapport à la valeur initiale du risque d'événements à 10 ans après 1 an sous 10 mg d'OCA versus placebo étaient de 26 % (GLOBE) et 37 % (UK-PBC).</p> <p>Les scores prédisaient également une réduction significative du risque chez les patients traités par OCA qui ne répondaient pas aux critères de réponse de l'étude POISE après 1 an de traitement, par rapport à un risque accru avec le placebo (P &lt; 0,0001).</p> <p><u>Conclusion :</u> <b>L'utilisation des scores de risque GLOBE et UK-PBC permet d'évaluer la réduction du risque. Bien que la validation de cette réduction du risque dans des études avec résultats cliniques soit nécessaire, cette étude met en évidence l'utilisation potentielle de ces scores pour individualiser la prédiction du risque de CBP.</b></p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Trauner M, et al. 2019) [61]</b>	Évaluer l'efficacité et de l'innocuité à long terme de l'acide obéticholique pour les patients atteints de CBP.	Utilisation des données intermédiaires sur 3 ans de la prolongation ouverte (5 ans) de l'étude de phase 3 POISE. POISE = essai de phase 3, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo.	Étude POISE = 216 patients ont été randomisés : - Placebo (n=73), - 5 à 10 mg d'OCA (n=70), ou 10 mg d'OCA (n=73).  Pendant la phase d'extension ouverte, 193 patients ont été traités, ils ont reçu des doses variables et ajustées d'OCA.	-	Caractéristiques biochimiques.  l'innocuité a été évaluée jusqu'à 48 mois de traitement par OCA.	<p><u>Efficacité</u> Dans cette analyse intermédiaire de 3 ans, les concentrations des PAL étaient significativement réduites par rapport à la valeur initiale à 12 mois, 24 mois, 36 mois et 48 mois (p &lt;0, 0001 pour toutes les périodes annuelles). Les concentrations totales de bilirubine ont été stabilisées, avec des réductions significatives par rapport aux valeurs initiales à 12 mois (p = 0,0042) et 48 mois (p = 0,016). Une stabilisation a également été notée pour la bilirubine directe, avec un changement significatif par rapport à la valeur initiale à 12 mois (p = 0,021). Cependant, les modifications de la bilirubine totale et directe n'étaient pas significatives à d'autres moments.</p> <p><u>Innocuité</u> L'acide obéticholique était généralement bien toléré, le prurit (77% patients) et la fatigue (33%) étaient les événements indésirables les plus courants. Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme lié à l'acide obéticholique.</p> <p><u>Conclusion :</u> Les analyses intermédiaires montrent une efficacité et une tolérance à long terme de l'OCA chez les patients CBP qui sont intolérants ou ne répondent pas suffisamment à l'AUDC.</p>
<b>(Bowlus CL et al., 2019) [62]</b>	Déterminer les effets à long terme de l'OCA sur les lésions hépatiques et la fibrose chez les patients atteints de CBP.	Sous-étude de biopsie du foie menée dans le cadre de l'étude POISE. POISE = essai de phase 3, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo. + prolongation de 5 ans.	Patients atteints de CBP.  17 échantillons de biopsie hépatique prélevés au moment de l'inscription à la phase en double aveugle et après 3 ans de traitement par OCA.	Évaluations histologiques effectuées par 2 pathologistes en aveugle et de manière aléatoire pour déterminer les effets de l'OCA sur la fibrose et d'autres paramètres histologiques.	Caractéristiques histologiques.  Mesure de la fibrose.	<p>Après 3 ans de traitement par OCA, la majorité des patients ont vu leur état s'améliorer ou se stabiliser :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibrose (71 %) ;</li> <li>- Perte de canal biliaire (76 %) ;</li> <li>- Ductopénie (82 %) ;</li> <li>- Réaction ductulaire (82 %) ;</li> <li>- Hépatite d'interface (100 %) ;</li> <li>- Et l'hépatite lobulaire (94 %).</li> </ul> <p>De même, il a été constaté des réductions significatives :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Du rapport de surface du collagène (médiane, -2,1 ; premier quartile, -4,6, troisième quartile, -0,3 ; P = 0,013) ;</li> <li>- De la densité des fibres de collagène (médiane, -0,8 ; premier quartile, -2,5 ; troisième quartile, 0 ; P = 0,021) ;</li> <li>- De l'indice de réticulation du collagène (médiane, -0,1 ; premier quartile, -0,3 ; troisième quartile, 0 ; P = 0,008) ;</li> <li>- Et du score composite de fibrose (médiane, -1,0 ; premier quartile, -2,5 ; troisième quartile, -0,5 ; P = 0,002).</li> </ul>

					<p><u>Conclusion :</u> La sous-analyse des données de l'étude POISE a montré que le traitement à long terme par OCA est associé à l'amélioration ou à la stabilisation des lésions hépatiques, de la fibrose et des caractéristiques morphométriques du collagène.</p>
<p><b>(Eaton JE et al., 2019) [63]</b></p>	<p>Étudier l'aggravation d'une maladie du foie ou d'une insuffisance hépatique après avoir démarré un traitement par acide obéticholique (OCA) parmi une cohorte de patients atteints de CBP et CSP.</p>	<p>Les dossiers médicaux ont été examinés et les données pertinentes ont été extraites de manière standardisée (Informations complémentaires).</p>	<p>Patients soupçonnés d'avoir développé une insuffisance hépatique pendant le traitement par OCA.</p> <p>8 patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 CBP ;</li> <li>- 2 CSP.</li> </ul>	<p>–</p>	<p>Aggravation de la fonction hépatocellulaire.</p> <p><u>Dégradation de la fonction hépatocellulaire et de décompensation ictérique et ascitique après instauration de l'OCA :</u></p> <p>Atteinte cholestatique chez tous les patients, avec une augmentation des transaminases à 3 fois supérieures à la limite supérieure de la normale et des pics de bilirubine à environ 13x LSN. L'ascite était l'évènement décompensateur le plus fréquent et est survenue chez 4 des 8 patients.</p> <p>Parmi les 4 patients dont la bilirubine de base était inférieure à 2x la limite supérieure de la normale, 2 étaient atteints de CSP et 2 de CBP avec un bilan antérieur suggérant une fibrose avancée mais pas une cirrhose.</p> <p>Tous les patients étaient en vie à 6 mois. 4 patients ont subi une transplantation hépatique pour une insuffisance hépatique.</p> <p>Suite à l'utilisation de l'OCA, on observe chez les patients CBP/CSP atteints d'une cirrhose avec insuffisance hépatique modérée à sévère, une dégradation de la fonction ictérique et ascitique. Environ la moitié des patients ont évolué vers une insuffisance hépatique, nécessitant une transplantation de foie.</p> <p>Cela a fait l'objet d'une mise en garde de la Food and Drug Administration aux États-Unis.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(John BV et al., 2021) [64]</b>	Étudier les effets du traitement par l'OCA sur la décompensation hépatique et la mortalité liée au foie ou la TH.	Étude de cohorte rétrospective utilisant les données nationales des vétérans américains atteints de CBP et de cirrhose (n=509). Comparaison des résultats avec une cohorte de patients appariés sans exposition à l'OCA.	21 utilisateurs d'OCA ont été appariés à 84 non-utilisateurs.	Réalisation d'un modèle de score de propension en utilisant des variables associées à la prescription de l'OCA pour contrôler le risque initial de décompensation.	Décompensation hépatique, décès ou TH.	<p>Sur respectivement 569 et 3 847 personnes-mois de suivi, 5 (23,8 %) utilisateurs d'OCA et 22 (26,2 %) non-utilisateurs d'OCA ont décompensé. La statistique C du modèle de score de propension était de 0,87.</p> <p>Dans l'analyse multivariée, l'utilisation de l'OCA était associée à un risque accru de décompensation hépatique (RR ajusté, 3,9 ; IC à 95 %, 1,33-11,57 ; P = 0,01). Il n'y avait pas d'association entre l'utilisation d'OCA et la mortalité liée au foie ou à la TH (RR ajusté, 1,35 ; IC à 95 %, 0,35-5,21 ; P = 0,66).</p> <p><u>Conclusion :</u> L'utilisation de l'OCA était associée à une augmentation de la décompensation hépatique mais du décès ou de la TH chez les patients atteints de cirrhose compensée de la CBP.</p>

#### 4.3.2.3 Bézafrate (et autres fibrates)

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthode, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Corpechot et al., 2018) [53]</b>	Voir tableau dans la partie 4.3.2.1 Préambule.					

**Tableau 4. Autres textes**

Auteur, année, référence	Objectif/thème	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Willson TM et al., 2000)</b> [65]	Les PPARs.	–	–	<p>Les PPAR sont des facteurs de transcription qui appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires. Le 1er sous-type de PPAR a été signalé comme membre orphelin de la famille des gènes des récepteurs nucléaires il y a plus de 30 ans. Aujourd'hui les PPAR sont des cibles thérapeutiques ayant un fort impact sur le traitement des maladies métaboliques.</p> <p>Trois PPAR (PPAR<math>\alpha</math>, PPAR<math>\beta/\delta</math> et PPAR<math>\gamma</math>) semblent fonctionner comme des récepteurs hormonaux pour les acides gras et certains eicosanoïdes impliqués dans la modulation de l'intensité et de la durée des réponses inflammatoires chez de nombreuses espèces et dans de nombreux tissus métaboliquement actifs.</p> <p>Les PPARs ont été particulièrement étudiés, permettant de leur attribuer des ligands et des fonctions qui les placent au cœur de nombreuses régulations métaboliques.</p> <p>Les fibrates, agents hypolipémiants, sont de puissants agonistes du récepteur PPAR-<math>\alpha</math> et PPAR<math>\gamma</math>, un facteur de transcription impliqué dans la <math>\beta</math>-oxydation des acides gras, le métabolisme énergétique et la réponse inflammatoire. La connaissance des cibles moléculaires des fibrates et des glitazones a permis de synthétiser une nouvelle génération de médicaments dont l'activité contre les PPAR humains a été optimisée.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p><b>(Hellman L et al, 1963) [66]</b></p>	<p>Démontrer que l'administration orale de a-p-chlorophénoxyisobutyrate d'éthyle (CPIB) seul possède toutes les propriétés hypocholestérolémiques, hypolipémiques et autres attribuées à l'association CPIB et androstérone.</p>	<p>–</p>	<p>14 hommes et 27 femmes.</p> <p>Comme une différence selon le sexe dans l'effet hypocholestérolémique du CPIB est apparue, les hommes et les femmes ont été considérés séparément.</p>	<p>3 groupes de patients ont été étudiés afin d'évaluer l'effet du CPIB avec et sans androstérone :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Groupe 1 = Atromid ;</li> <li>2. Groupe 2 = CPIB seul ;</li> <li>3. Groupe 3 = a reçu chacun séparément l'Atromid ou le CPIB seul.</li> </ol> <p>La dose totale habituelle de CPIB = 2 g/jour administrée par voie orale en 3 ou 4 doses divisées, avec ou sans l'ajout de 40 mg d'androstérone par jour. Chaque capsule contenait soit 250 mg de CPIB seul, soit 244,5 mg en association avec 5,5 mg d'androstérone (Atromid).</p>	<p>Cholestérol sérique, phospholipides sériques, triglycérides sériques, stérols totaux, phosphatase alcaline, desmostérol, sérum glutamo-oxaloacétique transaminase, acide urique.</p>	<p><u>Résultat :</u> L'administration orale du CPIB seul est suffisante. La combinaison avec l'androstérone n'a pas eu d'effet supplémentaire.</p> <p>Femmes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Le taux moyen de cholestérol sérique a été réduit en moyenne de 21 % (P &lt; 0,001) lors de l'association et de 28% sous CPIB seul.</li> <li>○ Diminution des phospholipides sériques de 17% des valeurs de contrôle (P &lt; 0,01) sous CPIB.</li> <li>○ Baisse moyenne des triglycérides sériques de 42% sous CPIB.</li> </ul> <p>Baisse moyenne de l'acide urique sérique de 6% sous CPIB.</p> <p>Hommes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Le taux moyen de cholestérol sérique a été réduit en moyenne de 12 % (P &lt; 0,01) contre 11 % (P &lt; 0,01) sous CPIB seul.</li> <li>○ Diminution des phospholipides sériques de 9% des valeurs de contrôle (P &lt; 0,001) sous CPIB.</li> <li>○ Baisse moyenne des triglycérides sériques de 30% sous CPIB.</li> <li>○ Baisse moyenne de l'acide urique sérique de 5% sous CPIB.</li> </ul> <p>⇒ Le CPIB seul est capable de réduire le cholestérol sérique au moins aussi bien que l'association avec l'Atromid.</p> <p>⇒ Pour les triglycérides sériques, les résultats avec le CPIB seul sont tout à fait comparables à ceux rapportés pour l'Atromid.</p> <p>Effets indésirables Aucun effet toxique sur le foie, les reins ou la moelle osseuse n'a été signalé. Pour les patients sous coumadine, le CPIB a produit une augmentation de l'effet anticoagulant et la dose de coumadine a été réduite.</p>

						<p>Tous les patients se sont sentis bien pendant le traitement avec le CPIB seul ou l'association.</p> <p>De plus, des séries séparées de traitement par le CPIB seul et la combinaison avec l'androstérone ont été comparées directement chez 12 sujets et il a été constaté une baisse semblable du cholestérol sérique avec l'un ou l'autre traitement.</p>
(Day AP et al., 1993) [67]	Évaluer l'effet du traitement par bézafibrate sur l'activité des isoenzymes de la PAL.	–	<p>10 patients étudiés à deux moments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 semaines sans traitement médicamenteux ;</li> <li>- Puis après 6 semaines de thérapie au bézafibrate.</li> </ul>	–	<p>Les activités sériques totales de la PAL, des isoenzymes de la PAL et l'activité sérique de la <math>\gamma</math>-glutamyltransférase (à jeun et après un repas riche en triglycérides d'acides gras, car l'activité intestinale de la PAL est influencée par l'apport de graisses alimentaires).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les activités des ASAT et ALAT (à jeun).</li> </ul>	<p><u>À jeun</u> Le traitement par bézafibrate a entraîné une réduction de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 25 % (P &lt; 0,01) de l'activité de la PAL sérique totale ;</li> <li>- 40 % (P &lt; 0,01) de l'activité PAL hépatique ;</li> <li>- 15 % (P &lt; 0,05) de l'activité GGT sérique et l'activité PAL biliaire a été réduite chez les patients chez qui elle était initialement détectable.</li> </ul> <p>Les activités PAL osseuse et intestinale sont restées inchangées. Aucune modification des activités ASAT ou ALAT.</p> <p><u>Après repas</u> L'activité PAL intestinale sérique a augmenté de manière significative (P &lt; 0,01) une heure après l'ingestion du repas riche en graisses, mais le traitement par bézafibrate n'a pas modifié l'ampleur de cette réponse. Il n'y a pas eu de changement dans l'activité d'une autre isoenzyme PAL après l'ingestion du repas riche en graisses.</p> <p><u>Conclusion</u> L'effet du bézafibrate sur l'activité sérique de la PAL est limité aux isoenzymes hépatiques et biliaires. Le traitement au bézafibrate réduit également l'activité GGT sérique qui, comme l'activité PAL hépatique et biliaire, est augmentée pendant la cholestase hépatique. Le schéma des changements enzymatiques observés fournit des informations sur un possible mécanisme de l'effet du bézafibrate et d'autres dérivés de l'acide fibrique sur l'activité PAL sérique.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Iwasaki S et al., 1999)</b> [68]	Évaluer l'efficacité du bézafibrate dans la CBP.	–	11 patients atteints de CBP précirrhotique ont été traités par bézafibrate (400 mg/jour) pendant 12 à 21 mois.	–	Caractéristiques biochimiques et immunologiques.	Les valeurs des PAL ont diminué de 50 à 70 % et se sont normalisées chez 5 patients. Au bout de deux mois, tous les symptômes se sont atténués et ont fini par disparaître avec la baisse des taux d'enzymes biliaires. Les IgM ont diminué de manière significative chez 5 patients, mais les anticorps antimitochondriaux n'ont pas été affectés. <b>Conclusion :</b> Le bézafibrate semble être efficace et sans danger pour la CBP précirrhotique. Des évaluations de l'efficacité et de la toxicité à long terme et des changements histologiques sont nécessaires.
<b>(Chianale J et al., 1996)</b> [69]	Tester l'hypothèse que l'augmentation de la production de phospholipides biliaires induite par les fibrates serait due à l'induction du gène hépatique mdr2 et la glycoprotéine-P (P-gp).	Expérimentation animale.	Modèle murin : souris mâles, pesant entre 25 et 28 grammes.  Groupes expérimentaux : souris avec un régime contenant : - 0,2% ou 0,3% clofibrate ; - 0,005% ciprofibrate ; - 0,5% bezafibrate ; - 0,5% fénofibrate ; - 0,5% gemfibrozil.  Chaque groupe a été comparé à un groupe témoin de la même portée.	Prélèvement de la bile et du foie. Extraction de l'ARN.	Analyses morphologiques et immunohistochimiques.  Analyses biochimiques : cholestérol biliaire, phospholipides, acides biliaires.  Analyse de l'ARN.	<u>Effet des fibrates sur l'expression du gène mdr2 dans le foie</u> Des niveaux accrus d'ARNm mdr2 ont été observés dans le foie de souris traitées avec différents fibrates. L'ensemble des fibrates testés ont induit l'expression du gène mdr2 dans le foie : ciprofibrate, 660±155% (par rapport au groupe témoin) ; clofibrate, 611±77% ; bézafibrate, 410±47% ; fénofibrate, 310±52% ; gemfibrozil, 190±25% (P<0.05 par rapport au groupe témoin). L'induction de la famille de gènes mdr par les fibrates est spécifique du gène mdr2 dans le foie de la souris. <i>Exemple du clofibrate :</i> Les niveaux d'ARNm mdr2 dans le foie de souris avec un régime contenant du clofibrate ont montré un signal d'hybridation spécifique d'environ 4,5 kb correspondant à l'ARNm mdr2. L'évolution dans le temps de l'induction du gène mdr2 par le clofibrate : augmentation du niveau d'ARNm mdr2 dès 24 heures et un niveau d'ARNm à l'état d'équilibre atteint 48 heures après la prise du clofibrate.  <u>Expression de la P-gp dans le foie de la souris</u> L'immunodétection de la glycoprotéine P a été multipliée par deux à trois chez les souris traitées au clofibrate et au ciprofibrate. Chez les souris traitées, une immunocoloration plus forte de la P-gp a été observée, indiquant que la P-gp nouvellement synthétisée avait été incorporée sur le domaine canaliculaire des cellules hépatiques.

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p><u>Effet des fibrates sur la sécrétion de lipides biliaires</u></p> <p>La production de phospholipides biliaires a augmenté chez les souris traitées (à l'exception du fénofibrate et du gemfibrozil). La production de phospholipides biliaires est passée de 4.2±1.2 nmol/min par g de foie dans le groupe de contrôle à 8.5±0.6, 7.1±2.9 et 5.8±2.5 chez les souris traitées au ciprofibrate, au clofibrate et au bézafibrate (P&lt;0.05 par rapport au groupe de contrôle).</p> <p>Le flux biliaire et la production d'acide biliaire sont restés inchangés dans les groupes expérimentaux.</p> <p>Le rapport molaire phospholipides/sels biliaires a augmenté chez les souris traitées aux fibrates (à l'exception du gemfibrozil). Cela démontre que la production de phospholipides biliaires augmentait indépendamment du taux de production d'acides biliaires et n'était pas liée aux changements de la composition du pool d'acides biliaires.</p> <p>Également, une corrélation significative entre la production de phospholipides biliaires et les niveaux relatifs d'ARNm mdr2 chez les souris traitées aux fibrates a été trouvée (r=0.86 ; P&lt;0.05).</p> <p><u>Conclusion</u>  <b>Les résultats sont conformes à l'hypothèse selon laquelle la glycoprotéine-P et le gène mdr2 jouent un rôle crucial dans la sécrétion des phospholipides biliaires.</b></p>
<p><b>(Post SM et al., 2001)</b> [70]</p>	<p>Étudier l'effet des fibrates sur la synthèse des acides biliaires.</p>	<p>Expérimentation animale.</p>	<p>Modèle murin : rats Wistar mâles pesant de 250 à 350 g.</p> <p>Des souris mâles Sv/129 homozygotes de type sauvage (+/+) et PPAR<math>\alpha</math><sup>-/-</sup>.</p>	<p>Expérience in vitro : 2 jours avant l'isolement des hépatocytes, alimentation complétée par 2 % (p/p) de cholestyramine pour obtenir un niveau</p>	<p>Activité du cholestérol 7<math>\alpha</math>-hydroxylase et du stérol 27-hydroxylase et les niveaux d'ARNm.</p>	<p><b>Le ciprofibrate et le Wy14643 diminuent la production de masse d'acide biliaire dans les hépatocytes de rats</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le ciprofibrate a entraîné une réduction de 66 % de la production de masse d'acide biliaire.</li> <li>- Le Wy14643 a entraîné une diminution similaire (-61%) de la production de masse d'acide biliaire.</li> </ul> <p><b>Les fibrates et Wy14643 suppriment l'activité du cholestérol 7<math>\alpha</math>-hydroxylase et du stérol 27-hydroxylase et les niveaux d'ARNm dans les hépatocytes de rat</b></p>

			<p>Fibrates : ciprofibrate, l'acide fénofibrique, gemfibrozil, bézafibrate, Wy14643.</p> <p>le le le</p> <p>suffisant d'expression du cholestérol 7<math>\alpha</math>-hydroxylase.</p> <p>Expérience in vivo :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Des rats Wistar mâles traités pendant 14 jours avec du ciprofibrate (0,05 % [poids/poids]) , puis mis à jeun pendant la nuit.</li> <li>- Des souris mâles traitées par ciprofibrate à 0,05 % (poids/poids) pendant 17 jours. Puis, mis à jeun pendant 4 heures, pesés et euthanasiés.</li> </ul>		<p>Le ciprofibrate et le Wy14643 ont supprimé les activités du cholestérol 7<math>\alpha</math>-hydroxylase (-69% et -60%, respectivement) et du stérol 27-hydroxylase (-49% dans les deux cas). Ces valeurs correspondaient bien à la suppression de son ARNm, soit -62% et -52%, respectivement, pour 300 <math>\mu</math>mol / L de ciprofibrate et -53% et -51%, respectivement, pour 100 <math>\mu</math>mol / L Wy14643.</p> <p>La diminution des niveaux d'ARNm du cholestérol 7<math>\alpha</math>-hydroxylase et du stérol 27-hydroxylase ne semble pas être un effet spécifique du ciprofibrate mais une caractéristique générale des fibrates, puisque l'ensemble des fibrates testés présentaient une suppression des 2 gènes. Parmi les composés testés, le gemfibrozil semble être moins actif dans la suppression des taux d'ARNm des deux enzymes.</p> <p><b>Le ciprofibrate supprime l'activité enzymatique du cholestérol 7<math>\alpha</math>-hydroxylase et les niveaux d'ARNm in vivo chez le rat</b></p> <p>Le ciprofibrate (0,05 % [poids/poids]) a réduit l'activité de l'enzyme 7<math>\alpha</math>-hydroxylase (-87<math>\pm</math>1 %, P&lt;0,005) et les niveaux d'ARNm (-69<math>\pm</math>19 %, P&lt;0,05). Contrairement aux résultats obtenus in vitro sur des hépatocytes de rat, il n'a pas été détecté d'effets significatifs sur le stérol 27-hydroxylase.</p> <p><b>Les souris PPAR<math>\alpha</math> - / - sont réfractaires aux effets suppressifs du ciprofibrate sur l'expression du cholestérol 7<math>\alpha</math>-hydroxylase et du stérol 27-hydroxylase</b></p> <p>PPAR<math>\alpha</math> est impliqué dans l'expression du cholestérol 7<math>\alpha</math>-hydroxylase et du stérol 27-hydroxylase supprimés par les fibrates chez les souris de type sauvage.</p> <p><u>Conclusion :</u></p> <p>Les fibrates diminuent la synthèse des acides biliaires en régulant à la baisse le cholestérol 7<math>\alpha</math>-hydroxylase et le stérol 27-hydroxylase par l'intermédiaire du PPAR<math>\alpha</math> ce qui entraîne une diminution de la sécrétion des acides biliaires. Ce qui peut contribuer à la formation de calculs biliaires chez les patients après un traitement de longue durée par des fibrates.</p>
--	--	--	---	--	---

<b>(De Vries E et al., 2020) [71]</b>	Évaluer les effets du bézafibrate sur le prurit chez les patients atteints de cholangite sclérosante primitive (CSP), de CBP et de cholangite sclérosante secondaire (CSS).	Étude FITCH (Fibrates for cholestatic ITCH), en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo entre 2016 et 2019.	Patients CBP, CSP ou CSS souffrant de prurit modéré à sévère (≥5 of 10). 70 personnes ont terminé l'étude : - 44 CSP, - 24 CBP, - et 2 CSS.	Les patients ont reçu 1f/j du bézafibrate (400 mg) ou un placebo pendant 21 jours.	Critère principal : effet du bézafibrate sur le prurit.  Critère secondaire : effet du bézafibrate sur l'intensité du prurit.	Le bézafibrate a permis une réduction de 45 % (41 % CSP, 55 % CBP) et le placebo à une réduction de 11 % du prurit sévère ou modéré (P = 0,003). Le bézafibrate a réduit l'intensité du prurit le matin (P = 0,01 contre placebo) et le soir (P = 0,007) et a amélioré le questionnaire validé 5D-Itch (P = 0,002 contre placebo). Le bézafibrate a également réduit les phosphatases alcalines sériques (-35%, P = 0,03 contre placebo) en corrélation avec une amélioration du prurit (P = 0,01), ce qui suggère une réduction des lésions biliaires. Les acides biliaires sériques et l'activité des autotaxines sont restés inchangés. Les niveaux de créatinine sérique ont eu tendance à augmenter légèrement (3 % bézafibrate, 5 % placebo, P = 0,14).  <u>Conclusion :</u> Le bézafibrate est supérieur au placebo pour améliorer le prurit modéré à sévère chez les patients atteints de CSP et de CBP.
---------------------------------------	---	---	---	--	---	---

**Tableau 4. Autres textes**

Auteur, année, référence	Objectif/thème	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Sica DA, 2009) [72]</b>	Les fibrates et leurs conséquences sur la fonction rénale.	-	Effets indésirables. Valeurs de la créatinine sérique.	<u>Effets indésirables des fibrates</u> Une augmentation réversible des valeurs de créatinine sérique lors de l'utilisation des fibrates a été observée. L'augmentation des valeurs de créatinine sérique est généralement de l'ordre de 10 à 20 %, avec quelques exceptions. 2 explications sont avancées : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les fibrates augmentent la production de créatinine, ainsi une augmentation des valeurs de créatinine sérique ne représenterait pas une véritable détérioration de la fonction rénale.</li> <li>- Les fibrates réduisent la production de prostaglandines vasodilatatrices, ce qui entraîne une modification de la fonction rénale chez les patients qui connaissent une augmentation des valeurs de créatinine sérique.</li> </ul> Une surveillance systématique de la créatinine sérique est conseillée chez les patients traités par fibrates, en particulier chez ceux qui présentent une maladie rénale préexistante. Une augmentation de 30 % des valeurs de créatinine sérique en l'absence d'autres causes de modification de la créatinine sérique justifie l'arrêt du traitement par fibrates. Les valeurs de créatinine sérique peuvent prendre plusieurs semaines pour revenir à leurs valeurs de base après l'arrêt d'un fibrate.

**Tableau 3. Études cliniques**

Référence	Objectif	Méthode	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Corpechot C et al., 2019) [73]</b>	Analyse post hoc de l'essai Bézurso visant à évaluer l'effet prévu du bézafibrate sur les résultats à long terme.	BEZURSO, essai de phase 3 contrôlé par placebo d'une durée de 24 mois.	100 patients : - 50 sous bézafibrate (400mg/j) + AUCD. - 50 sous placebo + AUCD.	Bézafibrate en association avec l'AUCD dans la CBP.	Scores de risque UK-PBC et Globe.	<p><u>Les taux d'évènements prévus :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ne différaient pas entre les 2 groupes au début de l'étude ;</li> <li>- Étaient significativement plus faibles dans le groupe bézafibrate à la fin de l'étude (P&lt;0.001 pour les 2 scores).</li> </ul> <p><u>Estimation de la mortalité prévue ou du besoin de TH :</u></p> <p>À la fin de l'étude, les différences de résultats sur 15 ans estimées entre le groupe bézafibrate et placebo étaient de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- -57% (IC 95% : -77 % à -36 %) avec le score UK-PBC ;</li> <li>- Et de -46 % (-65 % à -27 %) avec le score Globe.</li> </ul> <p><u>Conclusion :</u></p> <p>Ces données démontrent que les fibrates combinés à l'AUCD permettent de réduire la mortalité ou le besoin de TH.</p> <p>Des études plus longues et importantes sont nécessaires pour confirmer ces données.</p>
<b>(Corpechot C et al., 2020) [74]</b>	Stratégie de traitement de la CBP : leçons tirées de l'AUCD et l'expérience du bézafibrate.	-	-	Patients atteints de CBP traités par AUCD et/ou bézafibrate.	La réponse biochimique au traitement.  Caractéristiques cliniques, biochimiques.	<p><u>Traitement de 2<sup>e</sup> ligne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'utilisation du bézafibrate avec l'AUCD peut améliorer de manière significative les tests biochimiques hépatiques et donc améliorer les résultats cliniques à long terme, comme le prévoient les scores de pronostic : GLOBE et UK-PBC.</li> <li>- Le traitement par bézafibrate peut améliorer le prurit cholestatique.</li> <li>- Autre option thérapeutique de 2<sup>e</sup> ligne : le fénofibrate, l'acide obeticholique et le budésoude. Le choix du médicament dépend de la disponibilité, des caractéristiques, des préférences du patient, et du coût du traitement.</li> <li>- Le traitement de 2<sup>e</sup> ligne doit toujours être pris avec l'AUCD et ne pas le remplacer.</li> </ul> <p><u>AUCD :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N'a pas d'effets négatifs évidents à long terme.</li> <li>- L'AUCD était associé à une réduction significative du risque de TH ou de décès, quel que soit le stade de la maladie ou les critères de réponse biochimique.</li> </ul> <p><u>Bénéfice clinique des médicaments contre la CBP :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si les patients ayant une réponse incomplète à l'AUCD peuvent présenter une réduction relative plus faible du risque de TH ou de décès, leur réduction du risque absolu est sensiblement plus élevée que ceux ayant une réponse complète. Cela peut être expliqué par le fait que ces patients présentaient a priori</li> </ul>

						<p>un risque plus élevé de résultats négatifs à long terme et avaient donc plus à gagner d'une thérapie efficace.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les personnes ayant une réponse incomplète au traitement par bézafibrate présentent le bénéfice clinique prévu, mais ce bénéfice est moins prononcé que ceux ayant une réponse complète.</li> </ul> <p>Selon les modèles Globe et UK-PBC, les patients ayant une réponse insuffisante au bézafibrate pourraient tout de même présenter des bénéfices du traitement sur la survie.</p>
<b>(Tanaka et al., 2021)</b> [54]	Voir tableau dans la partie « 4.3.2.1 Préambule ».					
<b>(Honda A et al., 2019)</b> [75]	Étudier l'effet de l'ajout du Bézafibrate sur les scores GLOBE et UK-PBC des patients et sur les résultats à long terme.	Cohorte rétrospective du groupe d'étude de la CBP au Japon (n=873).	118 patients issus de la cohorte japonaise.	118 patients ayant reçu l'AUDC en monothérapie pendant 1 an suivie d'une thérapie combinée : Bézafibrate + AUDC.	Comparaison des scores GLOBE et UK-PBC obtenus après la monothérapie (AUDC) et après 1 an de thérapie combinée.  Les résultats réels des patients inscrits, estimés par l'analyse de Kaplan-Meier, ont été comparés aux résultats prévus, calculés à l'aide des scores GLOBE et UK-PBC.	<p>Score GLOBE moyen :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Après monothérapie = <math>0,504 \pm 0,080</math> ;</li> <li>- Après 1 an de traitement combiné = <math>0,115 \pm 0,085</math>.</li> </ul> <p>⇒ Le score s'est amélioré de manière significative (<math>P &lt; 0,0001</math>) après 1 an de traitement combiné.</p> <p>La survie réelle sans TH des patients inscrits était significativement meilleure que celle prévue par le score GLOBE avant l'introduction du bézafibrate. La thérapie combinée n'a pas amélioré de manière significative les taux réels de TH ou de décès liés au foie par rapport à ceux prédits par le score de risque UK-PBC avant l'introduction du bézafibrate, mais le risque prévu a été réduit de manière significative par l'ajout du bézafibrate (<math>P &lt; 0,0001</math>).</p> <p>L'analyse de régression de Cox a montré que l'ajout de bézafibrate réduisait significativement le risque de TH ou de décès lié au foie chez les patients qui, après 1 an de monothérapie par AUDC, avaient un taux de bilirubine sérique normal (RR ajusté 0,09, IC à 95% de 0,01-0,60, <math>P = 0,013</math>).</p> <p><u>Conclusion :</u> Le bézafibrate améliore les scores GLOBE et UK-PBC et le pronostic à long terme chez les patients atteints de CBP, en particulier ceux qui en sont à un stade précoce.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthode, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Sorda JA et al., 2021)</b> [76]	Évaluer les effets à long terme de l'AUDC en association avec le bézafibrate sur les résultats histologiques des patients atteints de CBP ayant une réponse incomplète à l'AUDC.	–	31 patients atteints de CBP traités par AUDC + bézafibrate et, ayant bénéficié d'une biopsie hépatique avant traitement puis à 5 ans.	–	Caractéristiques cliniques, biochimiques, histologiques.	<p>Les valeurs des PAL, ASAT, ALAT et de GGT se sont significativement améliorées sous AUDC+bezafibrate. À 12 mois 86% des sujets ont atteint des niveaux normaux de PAL.</p> <p>Les analyses des biopsies ont montré une diminution significative des lésions hépatiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Score de Ludwig : 2,29 ± 1,2 au départ, à 1,84 ± 1 à 5 ans, P = 0,0242.</li> <li>- Score d'Ishak : 6,19 ± 2,2 au départ, à 4,77 ± 2,2 à 5 ans, P = 0,0008.</li> </ul> <p>Une réduction du stade de fibrose a été atteinte chez 48% des patients.</p> <p>Une réduction significative de la proportion de patients atteints de cirrhose a été observée passant de 19 % au départ à 3 % à 5 ans (P &lt; 0,001).</p> <p>Ces effets bénéfiques étaient associés à de meilleurs scores de risque prédictifs à l'aide des modèles de pronostic GLOBE et UK-PBC.</p>

**Tableau 2. Revues systématiques de la littérature**

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
<b>(Agrawal R et al., 2019) [77]</b>	Réalisation d'une méta-analyse pour évaluer l'efficacité de la combinaison bézafibrate + AUCD par rapport à l'AUCD seul chez les patients atteints de CBP ne répondant pas correctement à l'AUCD seul.	OUI Bases de données : MEDLINE, EMBASE, Ovid, Scopus et Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials et Cochrane Database of Systematic Reviews).  Date : depuis le début jusqu'en juin 2019.  Mots clés : "randomized controlled trial," "bezafibrate," "ursodeoxycholic acid," "primary biliary cholangitis," "primary biliary cirrhosis," and "fenofibrate".	Critères de sélection : - Essais contrôlés randomisés comparant AUCD + bézafibrate à la monothérapie (AUCD). - Population = patients atteints de CBP, diagnostiqués en fonction de la présence de deux des critères suivants : 1) Biopsie du foie compatible avec la CBP 2) Preuve biochimique de cholestase en l'absence d'obstruction ; 3) Présence d'AAM.	Population : patients atteints de CBP.  Traitements : - AUCD en monothérapie. - AUCD + bézafibrate.	Résultat principal défini comme un changement des marqueurs biochimiques (ALAT, ASAT, GGT, IgM, bilirubine totale et albumine).  Les résultats secondaires comprenaient la mortalité et le taux d'effets indésirables (notamment les myalgies, le prurit réactif et l'élévation de la créatine kinase).	<u>Résultats</u> : 10 essais avec un total de 369 patients ont été analysés.  La thérapie combinée AUCD + bézafibrate s'est révélée plus efficace que la monothérapie à l'AUCD pour améliorer : - Les ALAT (Différence moyenne standardisée (DMN) -2,04, IC à 95% -3,30 à -0,79) ; - Les PAL : • À la fois à moins de 12 mois (DMN -3,63, IC à 95% -6,43 à -0.84) ; • Et à plus de 12 mois (DMN -2,33, IC à 95% -4,03 à -0,63). - Les GGT (DMN -1,29, IC à 95% -2,67 à 0,08) ; - Les triglycérides (DMN -0,80, IC à 95% -1,41 à -0,19) ; - L'immunoglobuline M (DMN -1,48, IC à 95% -2,39 à -0,56) ; - Et le cholestérol (DMN -4,61, IC à 95% -7,34 à -1,89).  Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes en ce qui concerne la bilirubine, les ASAT ou l'albumine. Aucun des effets indésirables ne différait statistiquement entre les deux groupes.  <u>Conclusion</u> : Le traitement combiné AUCD + bézafibrate est supérieur à l'AUCD seul chez les non-répondants à l'AUCD en ce qui concerne la diminution des marqueurs biochimiques hépatiques, sans augmentation significative des effets secondaires chez les patients atteints de CBP.

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthode, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Iwasaki et al., 2008) [78]	Évaluer l'efficacité du bézafibrate.	2 études prospectives, multicentriques, randomisées et ouvertes chez des patients CBP non cirrhotiques.  Étude 1 : comparer l'AUDC et le bézafibrate en monothérapie. Étude 2 : évaluer l'ajout du bézafibrate chez les patients non-répondants à l'AUDC.	Patients CBP non cirrhotiques.  Étude 1 = 45 patients [37 femmes], âge moyen 55,9 ans.  Étude 2 : 21 patients [18 femmes], âge moyen 54,1 ans.	-		Étude 1 : Les résultats ont démontré que le bézafibrate en monothérapie était aussi efficace que l'AUDC.  Étude 2 : Le bézafibrate associé à l'AUDC était efficace pour améliorer et maintenir les enzymes biliaires quand l'AUDC en monothérapie était inefficace.  <u>Conclusion</u> : le bézafibrate peut être utilisé à la place de l'AUDC si celui-ci s'avère être mal toléré.

**Tableau 2. Revues systématiques de la littérature**

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
(Grigorian AY et al., 2015) [79]	Réaliser une revue systématique et une méta-analyse de l'efficacité du fénofibrate dans l'induction d'une réponse complète ainsi qu'à évaluer ses effets sur les marqueurs biochimiques chez les patients atteints de CBP.	Oui.  Bases de données : MEDLINE, Scopus and ScienceDirect (30 septembre 2014) + abstract EASL et AASLD + articles <i>in press</i> .  Mots clés : fibrate OR fénofibrate in combination with (AND) PBC OR "biliary cirrhosis"	Études publiées en langue anglaise avec des données suffisantes sur les résultats.  6 études incluses évaluant l'utilisation du fénofibrate sur un total de 102 patients atteints de CBP (90% femme, âge moyen 53 ans).	Traitement : fénofibrate/fibrate.  La dose de fénofibrate était comprise entre 100 et 200 mg par jour et la durée du traitement entre 8 et 100 semaines.  Patients atteints de CBP.	Caractéristiques biochimiques.  Le taux de réponse complète a été défini selon les critères de Barcelone.	<b>Effet du fénofibrate sur les PAL</b> Les 6 études ont rapporté une diminution significative de la PAL moyenne. La diminution moyenne allait de 63 à 227 UI/L, avec une diminution moyenne regroupée de 114 (IC 95 % : -152 à -76, P < 0,0001). <b>Effet du fénofibrate sur la GGT</b> 4/6 études ont fait état de modifications des GGT. Une diminution significative des GGT allant de 42 à 148 UI/L a été rapportée dans trois des quatre études. La différence groupée des moyennes avant et après traitement par fénofibrate était de -92 UI/L (IC 95 % : -149 à -43 ; P = 0,0004). <b>Effet du fénofibrate sur la bilirubine</b> Cinq études ont rapporté un effet du traitement par fénofibrate sur le taux de bilirubine. Sur l'ensemble des données, la différence de bilirubine moyenne avant et après le traitement (0,11 mg/dL) était statistiquement significative avec un P = 0,0008 et un IC à 95 % : -0,18 à -0,08. <b>Effet du fénofibrate sur le taux de réponse complète</b> Des taux de réponse complète ont été rapportés dans cinq études portant sur un nombre total de 96 patients.

**Tableau 2. Revues systématiques de la littérature**

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
(Grigorian AY et al., 2015) [79]		OR "liver disease" OR cirrhosis.	Tous les patients inclus avaient été traités en amont par AUCD sans réponse complète au traitement.			<p>Les taux de réponse complète au fénofibrate ont varié dans les cinq études, allant de 44 % à 88 %. 68 patients ont obtenu une réponse complète, ce qui correspond à une estimation du taux groupé de 69 % (IC à 95 % : 53 %-82 %). L'odds ratio d'obtention d'une réponse complète après ajout du fénofibrate était de 82,8 (IC 95 % : 21,6-317,2).</p> <p><b>Effet du fénofibrate sur les IgM</b></p> <p>Une diminution significative du taux d'IgM après traitement par le fénofibrate a été rapportée dans quatre études. La diminution du taux d'IgM variait de 63 à 171 mg/dL avec une diminution moyenne groupée de 88 mg/dL (IC 95 % : -119 à -58 ; P &lt; 0,0001).</p> <p><b>Effet du fénofibrate sur l'ASAT</b></p> <p>Sur l'ensemble des études, la diminution moyenne de l'ASAT était de 6 UI/L (P = 0,1).</p> <p><b>Effets indésirables</b></p> <p>Dans l'ensemble, le traitement a été bien toléré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude de Levy et al. : 2 patients se sont retirés en raison de brûlures d'estomac sévères ;</li> <li>- Une élévation transitoire des transaminases a été signalée chez cinq patients (4,9 %). Sans arrêt du traitement ;</li> <li>- 6 patients ont signalé une aggravation du prurit (sans arrêt du traitement).</li> </ul> <p>Les études n'ont pas signalé la survenue de calculs biliaires ou de complications biliaires.</p> <p><b>Conclusion :</b></p> <p>Le fénofibrate a un effet favorable sur les marqueurs biochimiques et pronostiques, notamment les PAL et la bilirubine.</p> <p>De plus, 69 % des patients n'ayant pas répondu ou ayant répondu de manière incomplète à l'AUCD ont obtenu une réponse complète après l'ajout du fénofibrate. Ainsi, le fénofibrate semble être un traitement adjuvant efficace de l'AUCD pour améliorer les marqueurs biochimiques et pronostiques de la progression de la maladie et de la réponse au traitement chez les patients atteints de CBP.</p>

#### 4.3.2.4 Budésonide

Tableau 3. Études cliniques						
Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Leuschner M et al., 1999)</b> [55]	Voir tableau dans la partie « 4.3.2.1 Préambule ».					
<b>(Hempfling W et al. 2003)</b> [80]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparer la pharmacocinétique du budésonide chez des patients en phase précoce (I-II) et tardive (IV, Child-Pugh A et B) de la CBP.</li> <li>- Analyser l'action pharmacodynamique du budésonide en déterminant la production de cortisol endogène après un réglage minutieux de la dose.</li> </ul>	Étude contrôlée et à doses croissantes dans deux centres.	19 patients atteints de CBP : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 12 patients de stade I (n=7) et II (n=5) ;</li> <li>- Et 7 patients de stade IV (Child-Pugh classe A et B).</li> </ul>	Des doses orales de 3 mg de budésonide ont été administrées 1x/j du 1er au 7e jour, 2x/j du 8e au 14e jour, 3x/j du 15e au 20e jour, et une fois le matin du 21e jour.  Tous les patients ont poursuivi leur traitement à l'AUDC (13-15 mg/kg par jour) pendant la période de l'étude.	La pharmacocinétique /pharmacodynamique à dose unique et à doses multiples a été réalisée les jours 1, 7 et 21 par détermination des niveaux de budésonide et de cortisol dans le plasma avant et 24 heures après l'administration de 3 mg de budésonide.  Des tests hépatiques sériques (ASAT, ALAT, PAL, GGT), une numération globulaire complète et l'excrétion urinaire de cortisol sur 24 heures ont été déterminés chaque jour de l'étude.	L'administration du budésonide conduit à des concentrations plasmatiques nettement plus élevées chez les patients cirrhotiques atteints de CBP et a été associée à des effets indésirables graves.  Une évaluation plus approfondie du traitement combiné avec l'AUDC peut être envisagée dans la CBP à un stade précoce, mais pas chez les patients cirrhotiques.
<b>(Rautiainen H et al., 2005)</b> [56]	Voir tableau dans la partie « 4.3.2.1 Préambule ».					
<b>Hirschfield GM et al., 2020</b> [57]	Voir tableau dans la partie « 4.3.2.1 Préambule ».					

### 4.3.3 Traitement pharmacologique de 3<sup>e</sup> intention

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée	Recueil de l'avis des professionnels	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
<b>(Corpechot et al, 2020)</b> [81]	Recommandations pour le diagnostic et le suivi non invasif d'une CBP.	Non.	Oui.  Groupe d'experts réunis par le conseil d'administration de l'AFEF.  Méthodologie GRADE grid.	Non.	La CBP.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Les critères diagnostiques non invasifs de la CBP associent (A1) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des signes biologiques de cholestase, définie au minimum par une élévation des phosphatases alcalines ;</li> <li>• Et la détection d'auto-anticorps spécifiques (anticorps anti-mitochondrie M2, anti-gp210, ou anti-sp100).</li> </ul> </li> <li>2. Le syndrome de chevauchement de la CBP est évoqué devant une augmentation marquée des transaminases supérieures à cinq fois la limite supérieure de la normale ou des IgG (supérieures à 20 g/l) ou la détection d'auto-anticorps anti-muscle lisse, anti-actine ou anti-ADN double-brin (C1).</li> <li>3. Le diagnostic du syndrome de chevauchement doit être confirmé par la mise en évidence d'une hépatite d'interface lymphocytaire modérée à sévère à l'examen de la ponction-biopsie hépatique (C1).</li> <li>4. Les méthodes non invasives recommandées pour évaluer la sévérité de la cholangite biliaire primitive sont (B1) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'évaluation du prurit par échelle visuelle analogique ;</li> <li>• Le dosage de la bilirubine totale et conjuguée, de l'albumine, de l'activité des phosphatases alcalines et des transaminases, et la numération plaquettaire ;</li> <li>• La réalisation d'une échographie abdominale et d'une mesure de l'élasticité hépatique.</li> </ul> </li> <li>5. Le bilan de la CBP doit comporter la recherche des maladies extrahépatiques suivantes par ordre de fréquence décroissante (B1) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostéoporose (densitométrie osseuse) ;</li> <li>• Dysthyroïdies auto-immunes (TSH) ;</li> <li>• Syndrome de Gougerot-Sjögren (clinique) ;</li> <li>• Syndrome de Raynaud (clinique) ;</li> <li>• Sclérodermie ou CREST syndrome (clinique) ;</li> <li>• maladie cœliaque (anticorps anti-transglutaminase).</li> </ul> </li> </ol>

**Tableau 1. Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée	Recueil de l'avis des professionnels	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						<p>6. La réponse au traitement de première intention de la cholangite biliaire primitive doit être évaluée entre 6 et 12 mois à l'aide des critères de Paris-2 chez un patient prenant correctement son traitement (B1).</p> <p>7. Les patients ayant une réponse insuffisante à l'acide ursodésoxycholique doivent être dépistés pour le syndrome de chevauchement et bénéficier d'un traitement de deuxième intention (B1).</p> <p>8. La réponse au traitement de deuxième intention n'a pas de définition actuellement reconnue. Les critères de Paris-2 peuvent être proposés (D2).</p> <p>9. Les critères sur lesquels un patient atteint de cholangite biliaire primitive doit être adressé à un centre de transplantation hépatique sont les mêmes que ceux utilisés dans les autres maladies chroniques du foie auxquels il faut ajouter :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une bilirubine totale supérieure ou égale à 80 µmol/l pendant plus de 6 mois (B1) ;</li> <li>• Par mesure d'exception, et après avis d'expert, un prurit sévère résistant à tout traitement médical (D1).</li> </ul> <p>10. Au cours du diagnostic de cholangite biliaire primitive, la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique est recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quand la recherche des auto-anticorps spécifiques (antimitochondrie M2, anti-gp210, ou anti-sp100) est négative (A1) ;</li> <li>• Lorsqu'une comorbidité hépatique pouvant modifier la prise en charge (syndrome de chevauchement, stéatopathie métabolique) est suspectée (C1) ;</li> <li>• Quand le stade de la maladie ne peut pas être évalué de manière fiable par la mesure de l'élasticité hépatique (D2).</li> </ul> <p>11. Au cours du suivi de la cholangite biliaire primitive, la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique peut être recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En cas de réponse biologique insuffisante, notamment pour écarter un syndrome de chevauchement (C2) ;</li> <li>• En cas progression de la maladie suggérée par la mesure de l'élasticité hépatique (D1).</li> </ul>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Soret PA et al. 2019) [82]</b>	Étudier l'association de l'OCA et des fibrates en combinaison avec l'AUDC et leurs effets additifs chez les patients CBP ne répondants pas à l'AUDC uniquement.	Étude de cohorte de rétrospective multicentrique.	50 patients atteints de CBP provenant de 16 centres et de 7 pays (France, Belgique, Allemagne, Italie, Royaume-Uni, Espagne, USA) ont été inclus : - Âge moyen à l'inclusion : 49,7 ans. - 88% de femmes.	<u>Groupe 1</u> : 24 patients ont reçu de l'OCA en deuxième intention et des fibrates en troisième intention, en plus de l'AUDC. <u>Groupe 2</u> : 26 patients ont reçu des fibrates en deuxième intention et de l'OCA en troisième intention, en plus de l'AUDC.  La durée moyenne (écart-type) de la bithérapie et de la trithérapie était de 39,7 (29,3) mois et de 9,4 (6,6) mois, respectivement.	Critères de jugement : - Principal : taux de variation du niveau des PAL. - Secondaires : taux de normalisation des PAL et les changements dans la bilirubine totale, la GGT, les ASAT, ALAT et le score d'intensité des démangeaisons.	La trithérapie a été associée à une baisse significative du niveau des PAL par rapport à la bithérapie : -27%/an. (95%CI : -15% -36% ; p<.0001), un effet qui était significatif dans les deux groupes. Également, la trithérapie a été associée à une augmentation du taux de normalisation des PAL, et à une diminution significative des GGT (p<0.0001), ALAT (p<0.001), ASAT (p<0.01), et de la bilirubine totale (p=0.02) par rapport à la bithérapie. Le traitement a été associé à une réduction du score d'intensité du prurit dans le groupe 1 (p=0,02) mais pas dans le groupe 2.  <u>Conclusion</u> : La trithérapie avec les fibrates, l'OCA et l'AUDC améliore les tests biochimiques du foie, augmente le niveau des PAL et augmente le taux de normalisation des PAL chez les patients atteints de CBP présentant une réponse incomplète au traitement de deuxième intention.
<b>(Smets L et al., 2021) [83]</b>	Évaluer si le bézafibrate (médicament non autorisé) peut améliorer l'effet de l'OCA (médicament autorisé) sur la cholestase.	Série de cas.	11 patients de l'essai POISE présentant toujours des taux de PAL anormaux avec AUDC et OCA.	Un traitement complémentaire par bézafibrate (Eulitop ; 400 mg/jour) a été prescrit pendant 1 an (trithérapie) après l'arrêt des statines.	Caractéristiques biochimiques.	<u>Trithérapie</u> : 11 patients ont reçu la trithérapie. Il a été observé après 1 an de trithérapie : - Une diminution significative des PAL (P < 0,001). Les PAL ont diminué chez 9/10 patients et s'est normalisée chez 7/10. - Une diminution significative (P < 0,01) de la bilirubine : 8/10 patients avaient des taux de bilirubine ≤0,6 fois la LSN. - Une tendance à l'augmentation des taux de créatinine. - Aucune autre modification significative des autres paramètres de laboratoire.  <u>Retrait de l'OCA</u> : Un retrait a été réalisé chez 10 patients. La réintroduction de l'OCA a été nécessaire chez 5/10 patients. Chez ces 5 patients, Les PAL moyennes étaient passées de 138 U/L à 257 U/L lors du retrait.

					<p>Lors de la réintroduction de l'OCA, 3 patients n'ont pas atteint des PAL normales après 1 an de trithérapie.</p>
--	--	--	--	--	---

Effets secondaires :

3 patients ont déclaré des myalgies dans les 2 semaines suivant le début de la trithérapie :

- 1 patients a arrêté le bézafibrate.
- 2 patients ont diminué la dose à dose à 400 mg/2 jours.

Conclusion :

La trithérapie avec les fibrates, l'OCA et l'AUDC améliore les tests biochimiques du foie, augmente le niveau des PAL et augmente le taux de normalisation des PAL chez les patients atteints de CBP présentant une réponse incomplète au traitement de 2e intention.

### 4.3.4 Transplantation hépatique

Tableau 3. Études cliniques						
Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Markus BH et al., 1989) [84]	Évaluer l'efficacité de la TH chez les patients atteints de CBP.	Comparaison de la survie dans une cohorte de patients CBP ayant subi une TH contre une cohorte de patients CBP sans TH et sous traitement.	Cohorte TH : 161 patients.	–	Survie avec TH. Survie sans TH.	Les patients atteints de CBP ayant subi une TH ont des probabilités de survie plus élevées que ceux n'ayant pas subi de TH. <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 mois après la TH : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les probabilités de survie de Kaplan-Meier chez les receveurs étaient sensiblement plus élevées que les probabilités de survie du groupe sans TH du modèle Mayo (P &lt; 0,001).</li> </ul> </li> <li>- 2 ans après la TH : <ul style="list-style-type: none"> <li>• La probabilité de survie Kaplan-Meier était de 0,74, alors que la probabilité de survie moyenne du modèle Mayo était de 0,31.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Conclusion</u> : la TH est un traitement efficace chez les patients atteints de CBP avancée.</p>
(Harms MH et al., 2019) [85]	Évaluer les tendances temporelles de la TH pour la CBP et les caractéristiques de la population de patients au cours des trois dernières décennies.	Inclusion : TH de 1986 à 2015 survenues dans les centres déclarant au registre européen des TH. Exclusion : transplantations d'organes combinés et les patients <18 ans.  Les tendances ont été évaluées à l'aide de modèles de régression linéaire.	112 874 patients, dont 6029 (5,3%) atteints d'une CBP.	–	TH.	<u>Tendances temporelles</u> : Le nombre annuel de TH en Europe pour CBP reste stable à environ 200 par an. La proportion de TH pour CBP a diminué de 20 % en 1986 à 4 % en 2015 (P < 0,001).  <u>Caractéristiques de la population</u> : De la première à la troisième décennie, l'âge au moment de la TH est passé de 54 à 56 ans et la proportion d'hommes a augmenté de 11 % à 15 % (P < 0,001 dans les deux cas).

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Harms MH et al., 2016)</b> [86]	Etudier l'évolution de la bilirubine avant un évènement clinique majeur (TH, décès).	Données issues de la base de données du Global PBC Study Group.  Données de 15 centres nord-américains et européens.	Données de 3529 patients CBP traités par AUDC.  Durée médiane du suivi : 97 mois.	Utilisation d'un axe temporel inversé ; t(0) = TH, décès ou fin du suivi (en vie).  Calcul du point de rupture de la courbe = point entre un déclin exponentiel et une ligne de régression linéaire.	Evènement clinique majeur : TH et décès lié au foie.  Variation de la bilirubine.	Il a été observé un point de rupture au niveau de la courbe à 19 mois d'une TH et d'un décès avec une bilirubine à 1.6xLSN. Au-delà de ce point la bilirubine augmente de façon exponentielle. Un taux de bilirubine totale de 1.6xLSN est donc associé à une forte augmentation de la bilirubine jusqu'à l'évènement clinique majeur.  <u>Différence sexe :</u> La forte augmentation de la bilirubine avant la TH et le décès est plus tardive chez les hommes que chez les femmes (6.0 contre 16.5 mois).  <u>Différence âge :</u> Le taux de bilirubine au point de rupture est différent entre les patients de moins de 45 ans au diagnostic et ceux de plus de 45 ans (2.1xLSN vs 1.4xLSN).
<b>(Shapiro JM et al., 1979)</b> [87]	Développer le modèle de la bilirubine comme facteur de pronostic de la CBP.	Étude prospective.	55 patients atteints de CBP sans traitement.  Suivi des patients à intervalle de 3 à 6 mois pendant une durée moyenne de 4 à 6 ans.	–	Caractéristiques biochimiques.  Utilisation d'une règle de décision pour indiquer le début d'une augmentation rapide de la bilirubine (associée à la mort) la moyenne géométrique du temps de survie a été déterminée en supposant une distribution log-normale du temps de survie.	Le graphique du niveau de bilirubine en fonction du temps qui a été construit pour chaque patient montre au départ une période de durée variable au cours de laquelle le niveau de bilirubine est resté constant. Cette période est suivie d'une période d'augmentation rapide du taux de bilirubine qui culmine avec le décès du patient.  <u>Valeur de la bilirubine et pronostic :</u> - Si deux valeurs successives de bilirubine prises à six mois d'intervalle dépassaient 34 $\mu\text{mol/l}$ (2,0 mg/dl), la durée de survie calculée était en moyenne de 49 mois. - Si deux valeurs successives de bilirubine sur six mois dépassaient 102 $\mu\text{mol/l}$ (6,0 mg/dl), la durée de survie calculée était de 25 mois. - et si deux valeurs successives de bilirubine sur six mois dépassaient 170 $\mu\text{mol/l}$ (10,0 mg/dl), la durée de survie était de 17 mois.

Tableau 3. Études cliniques						
Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Montano-Loza AJ et al., 2019) [88]</b>	Évaluer les facteurs de risque associés à la récurrence de la CBP et ses effets sur la survie du patient et du greffon.	Cohorte internationale multicentrique (groupe d'étude Global PBC).	785 patients (89 % de femmes) atteints de CBP ayant subi une TH (âge moyen, 54 ± 9 ans) de février 1983 à juin 2016. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 6,9 ans (intervalle interquartile, 6,1-7,9 ans).	Les résultats des tests biochimiques effectués dans les 12 mois suivants la TH ont été analysés pour déterminer si les marqueurs de cholestase pouvaient identifier les patients présentant une récurrence de CBP (sur la base d'une analyse histologique).		<p>La CBP a récidivé chez 22% des patients après 5 ans et 36% après 10 ans.</p> <p>Facteurs de risque associés à la récurrence :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'âge au moment du diagnostic &lt;50 ans (HR 1,79 ; IC 95 %, 1,36-2,36 ; P &lt; 0,001) ;</li> <li>- L'âge au moment de la TH &lt;60 ans (HR, 1,39 ; IC 95 %, 1,02-1,90 ; P = 0,04) ;</li> <li>- L'utilisation de tacrolimus (HR, 2,31 ; IC 95 %, 1,72-3,10 ; P &lt; 0,001) ;</li> <li>- Et les marqueurs biochimiques d'une cholestase sévère (bilirubine ≥100 µmol ou PAL &gt;3 fois la LSN) six mois après la TH (HR, 1,79 ; IC à 95 %, 1,16-2,76 ; P = 0,008).</li> </ul> <p>L'utilisation de la cyclosporine réduisait le risque de récurrence de la CBP (HR, 0,62 ; IC à 95 %, 0,46-0,82 ; P = 0,001).</p> <p>La récurrence de la CBP était associée de manière significative à la perte du greffon (HR, 2,01 ; IC à 95%, 1,16-3,51 ; P = 0,01) et au décès (HR, 1,72 ; IC à 95%, 1,11-2,65 ; P = 0,02).</p>
<b>(Corpechot C et al., 2020) [89]</b>	Étudier l'effet d'une exposition préventive à l'AUDC sur l'incidence et les conséquences à long terme de la récurrence de la CBP après une TH.	Étude de cohorte rétrospective.	780 patients CBP transplantés entre 1983-2017 avec un suivi médian de 11 ans. 190 patients ont reçu de l'AUDC en préventif (10-15 mg/kg/jour).	–	Récurrence de la CBP. Perte du greffon, décès lié au foie.  L'association entre l'AUDC préventif et la récurrence, la perte de greffon et le décès.	<p>La récurrence de la CBP réduisait significativement la survie du greffon et du patient.</p> <p>L'exposition préventive à l'AUDC était associée à une réduction :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Du risque de récurrence (p &lt;0,0001) ;</li> <li>- De perte du greffon (p &lt;0,05) ;</li> <li>- De décès lié au foie (p &lt;0,05) ;</li> <li>- Et de décès toutes causes confondues (p &lt;0,05).</li> <li>-</li> </ul> <p>L'AUDC préventif a entraîné un gain de survie de 2,26 ans (IC à 95 % : 1,28-3,25) sur une période de 20 ans.</p>

						<p>L'exposition à la cyclosporine plutôt qu'au tacrolimus a eu un effet protecteur complémentaire à celui de l'AUDC préventif.</p> <p><u>Conclusion</u> :</p> <p>L'administration préventive d'AUDC après une TH a été associée à une réduction du risque de récurrence de la maladie, de perte du greffon, de mortalité liée au foie et de mortalité toutes causes confondues.</p> <p>Une combinaison cyclosporine + AUDC préventif a été associée à des meilleurs résultats.</p>
--	--	--	--	--	--	--

## 4.4 Traitement des symptômes

### 4.4.1 Prise en charge du prurit

Tableau 3. Études cliniques

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Browning J et al., 2003)</b> [90]	Déterminer l'effet de la sertraline sur le prurit.	La gravité autodéclarée du prurit a été suivie prospectivement pendant une moyenne de 7,5 (+/- 1,3) ans. Les données ont été examinées rétrospectivement.	40 patients atteints de CBP.	–	Effet de la sertraline sur le prurit.	<p>10 patients ont pris de la sertraline et l'ont poursuivi suffisamment longtemps (&gt; 6 mois) pour déterminer son effet sur le prurit.</p> <p>3 de ces personnes n'avaient pas de prurit important avant ou après l'administration de la sertraline.</p> <p>Sur les 7 patients présentant un prurit, 6 (86%) ont enregistré une réduction significative ou une résolution du prurit et ont également diminué ou complètement arrêté d'autres médicaments pour le prurit.</p> <p><u>Conclusion</u> :</p> <p>L'utilisation de la sertraline est associée à une amélioration du prurit.</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Bachs L et al., 1992) [91]</b>	Évaluer l'effet de la rifampicine à long terme sur le prurit et la cholestase.	–	16 patients atteints de CBP et de prurit suivis pendant 2 à 24 mois.	–	Évaluation de la sévérité du prurit. Caractéristiques biochimiques. Test respiratoire à l'aminopyrine. Effets indésirables.	<p>3 patients ont présenté des effets indésirables et ont été retirés de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 patients (12,5 %) : hépatite causée par la rifampicine.</li> <li>- 1 patient : apparition d'un œdème de la jambe associé à l'administration de la rifampicine.</li> </ul> <p><i>À noter que 3 autres patients ont été retirés pour cause de TH.</i></p> <p>Sur les 10 patients restants, aucun n'a pas présenté d'effets secondaires. Le prurit s'est amélioré chez tous les patients et a disparu chez 11 patients (79 %) après 3 mois de traitement. Chez les patients suivis pendant plus d'un an le prurit a disparu. Le taux des PAL a diminué de manière significative, et les résultats du test respiratoire à l'aminopyrine ont augmenté de manière significative. Les transaminases, la GGT et les taux d'acides biliaries ont diminué de manière significative après 2 semaines de traitement mais sont revenus aux valeurs de base après 3 mois. Aucune modification des taux de bilirubine et de cholestérol n'a été observée.</p> <p><u>Conclusion :</u> Le traitement à long terme par la rifampicine est efficace pour soulager le prurit dans la CBP, mais les enzymes hépatiques doivent être surveillées pour détecter une hépatite induite par le médicament.</p>
<b>(Bergasa NV et al., 1995) [92]</b>	Étudier l'effet de la naloxone sur le prurit.	Essai croisé en double aveugle, contrôlé par placebo, avec quatre périodes.	29 patients atteints de maladies hépatiques et souffrant de prurit.	Chaque patient a reçu jusqu'à 2 perfusions de naloxone et 2 perfusions de placebo dans un ordre aléatoire.	Activité du prurit.	<p>1 effet secondaire a été observé (syndrome de précipitation à la naloxone similaire au sevrage des opiacés).</p> <p>Un rythme significatif d'activité de grattage sur 24 heures a été observé chez 7/11 patients pour lesquels des données complètes sur 96 heures ont été recueillies.</p> <p>L'administration de naloxone a été associée à une amélioration de la perception du prurit et à une réduction de l'activité de grattage comparé à l'administration du placebo.</p>

Tableau 3. Études cliniques						
Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Corpechot et al., 2018) [45]	Voir tableau dans la partie « 4.3.2.1 Préambule ».					
(Tanaka et al., 2021) [54]	Voir tableau dans la partie « 4.3.2.1 Préambule ».					
(De Vries E et al., 2020) [71]	Voir tableau dans la partie « 4.3.2.3 Bézafibrates (et autres fibrates) ».					
(Soret PA et al. 2019) [82]	Voir tableau dans la partie « 4.3.3 Traitement pharmacologique de 3 <sup>e</sup> intention ».					
(Decock S et al., 2012) [93]	Étudier l'effet de la photothérapie UVB dans le cadre de prurit cholestatique.	Série de cas d'observation.	13 patients présentant un prurit dû à une CBP (n=4), une CSP (n=2), une cholestase médicamenteuse (n=3) et une cholestase persistante après TH (n=4).	La perception du prurit a été enregistrée par l'échelle visuelle analogique.	Effets secondaires. Activité du prurit.	10 patients (77%) ont eu une réduction de plus de 60% de la perception du prurit, dont 4 de plus de 80%. Le score médian sur l'EVA avant et après le traitement a diminué de 8,0 [8,0-10] à 2,0 [1,5-2,1] ( $p < 0,001$ ). Le nombre moyen d'irradiations nécessaires pour obtenir cet effet était de $26 \pm 17$ (durée moyenne de la photothérapie : 8 semaines). 4 patients (30 %) ont eu besoin d'une photothérapie supplémentaire. Le traitement a été bien toléré. 2 effets secondaires ont été rapportés lors du retraitement : un érythème prononcé et une paresthésie.  <u>Conclusion</u> : La photothérapie UVB semble être un traitement bénéfique et bien toléré mais elle nécessite plusieurs séances.

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Beuers U et al., 2006) [94]</b>	Étudier l'effet du drainage nasobiliaire pour soulager un prurit sévère intraitable (= réfractaire aux traitements médicamenteux).	–	107 patients atteints de CBP et 82 patients atteints de CSP. Tous traités par AUDC.	Cholangiographie rétrograde endoscopique, papillotomie endoscopique et drainage nasobiliaire.	Prurit sévère intraitable = sévérité de prurit $\geq 7$ sur une échelle de 0 à 10 pendant au moins 4 jours sur 7 malgré un traitement par colestyramine ( $\geq 8$ g/jour), rifampicine (300-600 mg/jour) et naltrexone (50 mg/jour), chacun pendant $\geq 4$ semaines.  Sévérité du prurit après intervention : Cholangiographie rétrograde endoscopique, papillotomie endoscopique et drainage nasobiliaire.	Il a été observé un prurit intraitable chez : - 3 des 107 patients atteints de CBP (stade II, bilirubine sérique $< 2$ mg/dL) ; - 0 patient atteint de CSP.  Les trois patients atteints de CBP présentant un prurit intraitable sévère remplissaient 3 (patient A) ou 2 (patients B, C) critères indirects de dysfonctionnement papillaire. La Cholangiographie rétrograde endoscopique, la papillotomie endoscopique et le drainage nasobiliaire pendant (A) 7, (B) 4 et (C) 1,3 jours ont été réalisés sans complications. Dans les 24 heures, 2 des 3 patients (A et B) étaient complètement libérés du prurit et l'ont été pendant respectivement 2 et 1 semaine. Le patient C a signalé une amélioration majeure (2/10), mais n'a toléré la sonde nasobiliaire qu'une nuit. Le prurit est revenu aux niveaux d'avant traitement après 5 mois (A), et 2 semaines (B, C).
<b>(Pares A et al., 2010) [95]</b>	Évaluer l'effet du système de recirculation des adsorbants moléculaires (MARS) sur le prurit résistant et les indices de cholestase.	Étude multicentrique (3 centres).	20 patients (12 femmes, âge moyen : 51 ans) avec une maladie chronique cholestatique du foie ou un rejet chronique de greffe de foie.	La gravité du prurit a été évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) avant et après le traitement, puis 30 jours plus tard.	Caractéristiques biochimiques.  Sévérité du prurit.	Le système MARS a entraîné une diminution du prurit ( $p < 0,001$ ), qui a partiellement repris après 30 jours. Le prurit a diminué chez 19/20 patients. La gravité du prurit évaluée selon l'EVA a diminué de 72 % immédiatement après le traitement et de 51 % après 1 mois. La dialyse à l'albumine MARS a entraîné une diminution significative des acides biliaires de 41 % après le traitement et de 37 % après 1 mois. Aucun effet indésirable majeur n'a été observé.  La dialyse à l'albumine MARS est une procédure efficace contre les formes sévères de prurit résistant chez la plupart des patients atteints de cholestase chronique et de rejet de greffe.

<b>(Alallam A et al., 2008)</b> [96]	Étudier l'effet de la plasmaphérèse sur le prurit pendant la grossesse.	Case report.	2 patientes atteintes de CBP présentant au cours de leur 2eme trimestre de grossesse un prurit sévère qui ne répondait pas à la cholestyramine.	Plusieurs séances de plasmaphérèse.	Gravité du prurit.	L'intervention a été bien tolérée, aucun effet indésirable n'a été observé.  La plasmaphérèse est un traitement relativement sûr et rapidement efficace pour le prurit sévère pendant la grossesse chez les patientes atteintes de CBP.
--------------------------------------	---	--------------	---	-------------------------------------	--------------------	---

#### 4.4.2 Prise en charge de la fatigue

Tableau 3. Études cliniques						
Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Corpechot et al., 2018)</b> [45]	Voir tableau dans la partie « 4.3.2.1 Préambule ».					

#### 4.4.3 Prise en charge du syndrome sec

## 4.5 Traitement des comorbidités

### 4.5.1 Prise en charge de l'ostéoporose

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée	Avis des professionnels	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(Kanis JA et al., 2019) [97]	Mis à jour des lignes directrices pour le diagnostic et la prise en charge de l'ostéoporose (publiées en 2013).	Oui.  Mise à jour effectuée avec Pubmed.  Identification des méta-analyses et revues systématiques de janvier 2008 à décembre 2017.	–	Non.	Ostéoporose.	<p>Principales recommandations :</p> <p><u>Diagnostic de l'ostéoporose</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La définition opérationnelle de l'ostéoporose est basée sur le T-score de la densité minérale osseuse (DMO) évaluée par DXA au niveau du col du fémur ou de la colonne vertébrale et est définie comme une valeur de DMO inférieure de 2,5 DS ou plus à la moyenne des jeunes femmes adultes.</li> <li>2. À des fins cliniques, d'autres sites et techniques peuvent être utilisés pour le diagnostic.</li> <li>3. Une faible masse osseuse (ostéopénie) ne doit pas être considérée comme une catégorie de maladie, mais uniquement à des fins de description épidémiologique.</li> </ol> <p><u>Facteurs de risque de fractures de fragilité</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Plusieurs facteurs contribuent de manière significative au risque de fracture, en plus de ceux fournis par les mesures de la densité minérale osseuse. Il s'agit de l'âge, du sexe, d'un faible indice de masse corporelle, d'une fracture de fragilité antérieure, d'antécédents parentaux de fracture de la hanche, d'un traitement aux glucocorticoïdes, du tabagisme actuel, d'une consommation d'alcool de 3 unités ou plus par jour et de causes d'ostéoporose secondaire.</li> <li>2. Les facteurs de risque supplémentaires utiles à la recherche de cas sont la perte de taille (&gt; 4 cm) et la cyphose thoracique.</li> <li>3. Les marqueurs osseux ont une certaine signification pronostique pour les fractures dans les situations où la DMO n'est pas disponible.</li> </ol> <p><u>Évaluation du risque de fracture</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le FRAX® spécifique au pays doit être utilisé pour évaluer la probabilité de fracture chez les femmes ménopausées qui présentent des facteurs de risque de fracture. Chez les personnes présentant un risque intermédiaire, une mesure de la DMO</li> </ol>

- doit être effectuée par absorptiométrie à rayons X à double énergie et la probabilité de fracture FRAX doit être réestimée.
2. Lorsque la mesure de la DMO n'est pas disponible, FRAX peut être utilisé sans l'apport de la DMO.
  3. Le score de l'os trabéculaire (TBS) peut être utilisé en complément des mesures de la DMO et du FRAX.
  4. L'interprétation des scores FRAX peut être influencée par l'exposition aux glucocorticoïdes, les informations sur la DMO de la colonne lombaire, le score osseux trabéculaire, la longueur de l'axe de la hanche, les antécédents de chutes, le statut d'immigrant et le diabète sucré de type 2.
  5. Une évaluation des fractures vertébrales doit être envisagée en cas d'antécédents de perte de taille  $\geq 4$  cm, de cyphose, de traitement récent ou actuel par glucocorticoïdes oraux à long terme ou de T-score de la DMO  $\leq - 2,5$ .

Mesures relatives au mode de vie et au régime alimentaire

1. Les recommandations devraient inclure un apport quotidien en calcium compris entre 800 et 1200 mg et une quantité suffisante de protéines alimentaires, idéalement obtenue par les produits laitiers.
2. Une dose quotidienne de 800 UI de cholécalférol devrait être conseillée aux femmes ménopausées présentant un risque accru de fracture.
3. Une supplémentation en calcium est appropriée si l'apport alimentaire est inférieur à 800 mg/jour, et une supplémentation en vitamine D est envisagée chez les patients présentant un risque ou des signes d'insuffisance en vitamine D.
4. Des exercices réguliers de port de poids doivent être conseillés, adaptés aux besoins et aux capacités de chaque patient.
5. Un historique des chutes doit être obtenu chez les personnes présentant un risque accru de fracture, avec une évaluation plus poussée et des mesures appropriées chez les personnes présentant un risque accru.

Intervention pharmacologique chez les femmes ménopausées

1. Les bisphosphonates oraux (alendronate, risédronate et ibandronate) peuvent être utilisés comme traitement initial dans la majorité des cas. Chez les femmes intolérantes aux bisphosphonates oraux (ou chez celles pour lesquelles ils sont contre-indiqués), les bisphosphonates intraveineux ou le dénosumab constituent les alternatives les plus appropriées, avec le raloxifène ou l'hormonothérapie de la ménopause comme options supplémentaires. Le téraparatide est recommandé de préférence pour les patients présentant un risque élevé de fracture.
2. Les traitements doivent être revus après 3 à 5 ans de traitement par bisphosphonate. Le risque de fracture doit être réévalué après une nouvelle fracture, quel que soit le moment où elle se produit. Le risque de nouvelles

fractures cliniques et vertébrales augmente chez les patients qui arrêtent le traitement.

3. L'arrêt du traitement par dénosumab est associé à un rebond du taux de fractures vertébrales. Un traitement par bisphosphonate peut être envisagé après l'arrêt du dénosumab.
4. Il existe peu de preuves pour guider la prise de décision au-delà de 10 ans de traitement et les options de prise en charge chez ces patients doivent être envisagées sur une base individuelle.

Seuils d'intervention pour une intervention pharmacologique

1. Les seuils recommandés pour la prise de décision sont basés sur les probabilités de fracture ostéoporotique majeure et de fracture de hanche dérivées de FRAX. Ils varient selon les systèmes de soins de santé et selon la volonté de payer.
2. Les femmes âgées de plus de 65 ans ayant déjà subi une fracture de fragilité peuvent être considérées pour un traitement sans avoir besoin d'une évaluation supplémentaire ; la mesure de la DMO peut être jugée plus appropriée chez les femmes ménopausées plus jeunes.
3. Les seuils d'intervention en fonction de l'âge offrent un accès cliniquement approprié et équitable au traitement et il a été démontré qu'ils étaient rentables.

Systèmes de soins

1. L'utilité des seuils FRAX dépendant de l'âge dans l'approche de dépistage de la population a récemment été validée comme étant faisable, efficace et viable du point de vue économique de la santé.
2. Les services de liaison pour les fractures, basés sur la coordination devraient être utilisés pour identifier systématiquement les hommes et les femmes présentant une fracture de fragilité. Leur efficacité et leur rapport coût-efficacité ont été récemment établis.

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Pereira SP et al., 2004) [98]</b>	Comparer les effets sur la densité minérale osseuse de la colonne lombaire et du col du fémur d'un traitement d'un an par traitement hormonal substitutif (THS) transdermique associé à un traitement standard avec le traitement standard seul dans un groupe de femmes post-ménopausées atteintes de CBP.	Étude prospective en aveugle.  Groupe A : traitement par calcium et vitamine D.  Groupe B : traitement par calcium et vitamine D + traitement hormonal substitutif transdermique.	42 femmes ménopausées atteintes de CBP.  Groupe A : n=21. Groupe B : n=21.	Ostéodensitométrie réalisée au départ et à 1 an.  Marqueurs sériques et urinaires du renouvellement osseux mesurés à intervalles de 3 mois.	Densité osseuse.	Chez les patientes ayant reçu un THS, il a été observé : - Une diminution significative du rapport moyen entre la désoxypyridoline urinaire et la créatinine à 3 mois (7,8 vs 6,1 nm/mm de créatinine sans THS vs avec THS ; P = 0,04). - Et une réduction de 48 % de l'excrétion urinaire de calcium à 1 an (0,66 vs 0,32 mm/mm de créatinine ; P = 0,01). Une nouvelle ostéodensitométrie à 1 an a révélé une augmentation de 2,25 % dans le groupe B sous THS (P = 0,02), contre une diminution non significative de 0,87 % de la densité minérale osseuse L2-L4 dans le groupe A. Les 2 traitements ont été bien tolérés, sans augmentation de la cholestase.  <u>Conclusion :</u> Le traitement complémentaire par hormonothérapie substitutive transdermique pendant 1 an a amélioré la densité osseuse vertébrale et les marqueurs urinaires du renouvellement osseux.
<b>(Guanabens N et al., 2013) [99]</b>	Évaluer l'efficacité, la sécurité et l'observance à l'ibandronate mensuel par rapport à l'alendronate hebdomadaire chez des femmes ménopausées atteintes de CBP et d'ostéoporose.	Essai contrôlé randomisé mené entre février 2007 et décembre 2011 dans un seul centre.  33 patients, 14 dans le groupe ibandronate et 19 dans le groupe alendronate, ont terminé l'essai.	42 femmes ménopausées atteintes de CBP et d'ostéoporose .	La DMO de la colonne lombaire et du fémur, la fonction hépatique et les marqueurs osseux ont été mesurés à l'entrée et tous les 6 mois pendant 2 ans.	Observance au traitement.  Densité osseuse.  Caractéristiques biochimiques.	Après 2 ans, les 2 traitements ont entraîné une augmentation significative de la DMO au niveau de la colonne lombaire (P < 0,001). La DMO a augmenté au niveau de la hanche totale de 2,0 % et de 1,2 %, respectivement pour l'alendronate et l'ibandronate. Les changements dans les marqueurs osseux étaient similaires dans les deux groupes. 1 patient sous alendronate a développé une nouvelle fracture vertébrale. L'observance du traitement était plus élevée avec l'ibandronate (P = 0,009). Les 2 traitements ont été bien tolérés, sans augmentation de la cholestase.  <u>Conclusion :</u> Les deux traitements permettent d'augmenter la masse osseuse des patients. Ils sont comparables en termes de sécurité. L'observance au traitement est meilleure avec le traitement mensuel par ibandronate.

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Treepraser tsuk S et al. 2011) [100]	Décrire les effets des bisphosphonates parentéraux sur les changements de la DMO chez les patients atteints de CBP et souffrants d'ostéoporose.	Étude rétrospective.	17 patients atteints de CBP et souffrants d'ostéoporose (diagnostiqués entre 1996 et 2005).	Tous les patients ont reçu l'un des bisphosphonates parentéraux suivants : acide zolédronique, pamidronate disodique ou ibandronate sodique.	Densité osseuse.	Après traitement, le pourcentage de changement de la DMO de la colonne lombaire et de la DMO du fémur proximal était de 2,9 % et 0,4 %, respectivement. Chez 8 patients (47 %), les bisphosphonates parentéraux ont stabilisé la DMO.  Aucun évènement indésirable grave n'a été constaté.

#### 4.5.2 Prise en charge de l'hyperlipidémie

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Allocca M et al., 2006) [101]	Établir si l'hypercholestérolémie est associée à l'athérosclérose subclinique en CBP.	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>103 patients atteints de CBP (dont 37 avec hypercholestérolémie).</li> <li>37 témoins avec une hypercholestérolémie.</li> <li>Groupe contrôle : 141 témoins appariés avec une cholestérolémie normale.</li> </ul>	Imagerie par ultrasons de l'artère carotide pour déterminer l'épaisseur intima-média (EIM).  <i>EIM carotidienne =&gt; indicateur non invasif de l'athérosclérose subclinique.</i>	l'épaisseur intima-média, sténose.	<p><u>Comparaison :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les témoins atteints d'hypercholestérolémie présentaient un EIM et une prévalence de sténose carotidienne plus élevés que les patients atteints de CBP hypercholestérolémique.</li> <li>Les patients atteints de CBP hypercholestérolémique présentaient un EIM et une prévalence de sténose carotidienne, similaires aux 66 autres patients atteints de CBP normocholestérolémique.</li> </ul> <p>Les témoins atteints d'hypercholestérolémie présentaient un risque accru d'élévation de l'EIM ou de sténose, par rapport aux témoins atteints de normocholestérolémie. Risque que ne présentaient pas les patients CBP hypercholestérolémique.</p> <p>⇒ Augmentation des valeurs de l'EIM et une forte prévalence de sténose carotidienne chez les témoins atteints d'hypercholestérolémie, mais pas</p>

**Tableau 3. Études cliniques**

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Allocca M et al., 2006) [101]						<p>chez les patients atteints de CBP avec des niveaux correspondants de cholestérol. Au contraire, résultats similaires entre patients atteints d'hypercholestérolémie avec CBP et patients normocholestérolémiques avec CBP et des contrôles.</p> <p><b>L'hypercholestérolémie associée à la CBP ne conditionne pas le développement d'une athérosclérose subclinique.</b></p> <p><u>Patient CBP et facteurs de risque cardiovasculaire</u>            Par rapport aux patients jeunes sans hypertension le risque d'augmentation de l'EIM et de sténose est respectivement de :            - 3.1 et 3.6 chez les patients plus âgés souffrant d'hypertension sans hypercholestérolémie contre 4.6 et 15.8 chez ce même type de patients présentant également une hypercholestérolémie.</p> <p>Si l'hypercholestérolémie associée à la CBP ne conditionne pas le développement d'une athérosclérose subclinique, <b>elle doit être traitée si d'autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire sont également présents.</b></p>
(Solaymani-Dodaran M et al., 2008) [102]	<p>Étudier si l'hyperlipidémie augmente l'incidence des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires dans une cohorte de patients atteints de CBP par rapport à la population générale.</p>	-	<p>Cohorte de 930 patients atteints de CBP, appariée avec une cohorte témoin (9202 personnes) de la population générale.</p>	-	<p>Survenue d'un événement cardiovasculaire ou cérébrovasculaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infarctus du myocarde (IM) ;</li> <li>- Accident vasculaire cérébral (AVC) ;</li> <li>- Et accident ischémique transitoire (AIT).</li> </ul>	<p>Les taux d'incidence pour 1 000 personnes-années dans la cohorte CBP vs la cohorte contrôle étaient respectivement de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5,9 (3,9-9,0) vs 5,6 (4,9-6,4) pour les IM ;</li> <li>- 13,8 (10,5-18,2) vs 14,0 (12,9-15,2) pour les AVC ;</li> <li>- Et 3,5 (2,0-6,0) vs 5,3 (4,6-6,0) pour les AIT.</li> </ul> <p>Les rapports de risques de la cohorte CBP comparés à celles de la cohorte témoin étaient pour tout événement vasculaire de 0,99 (IC 95% 0,77-1,27) : IM 1,04 (IC 95% 0,67-1,62), AVC 0,98 (IC 95% 0,73-1,31), et AIT 0,66 (IC 95% 0,38-1,16).</p> <p>⇒ La CBP n'est pas associée à un risque accru d'IM, d'AVC ou d'AIT dans cette cohorte. Ainsi, les stratégies de prévention des événements vasculaires chez les patients atteints de CBP devraient être similaires à celles de la population générale.</p>

### 4.5.3 Prise en charge de l'hypertension portale

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(Easl, 2017) [7]	Voir tableau partie « 3.2.1.4 Examens sérologiques ».					
(de Franchis R et al., 2015) [103]	Émettre des recommandations fondées sur des données probantes pour la conduite d'essais cliniques et la prise en charge des patients.	Organisation d'une série de réunions de consensus. Réunion Baveno.	Oui.  Chaque sujet a été discuté et approuvé au cours de la réunion.  Les recommandations ont été classées selon le système d'Oxford.	Non.	L'hypertension portale.	De nouvelles recommandations majeures ont été faites sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le dépistage et la surveillance ;</li> <li>- Impact du traitement étiologique;</li> <li>- Des comorbidités et de la malnutrition ;</li> <li>- L'utilisation des bêtabloquants chez les patients souffrant d'ascite réfractaire/de maladie hépatique au stade terminal ;</li> <li>- Et l'anticoagulation et la thrombose de la veine porte dans la cirrhose du foie ;</li> <li>- Le diagnostic et la prise en charge hypertension portale idiopathique, fibrose portale non cirrhotique et hypertension portale non cirrhotique idiopathique ;</li> <li>- Prophylaxie secondaire chez les patients présentant une ascite réfractaire.</li> </ul>

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Pariante A et al., 2019) [104]	Évaluer les critères Baveno-VI pour le dépistage des varices œsogastriques (VOG) chez les patients atteints de CBP.	Étude rétrospective multicentrique française et belge.  Inclusion du 1er avril 2016 au 6 avril 2018.	436 patients.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 201 (46%) ont subi une œsophagogastroduodénoscopie (EGD).</li> <li>- 192 (96 %) patients avaient une numération plaquettaire.</li> <li>- 132 (66 %) une élastométrie.</li> <li>- 128 (64 %) patients avaient les 2.</li> <li>- Et 5 patients (2 %) n'avaient aucun des 2 tests.</li> </ul>	Caractéristiques cliniques, biologiques et morphologiques.  Critères Baveno-VI : taux de plaquettes ≤ 150 G/L et/ou une élastométrie ≥ 20 kPa.	Les résultats de cette étude soutiennent l'utilisation des critères de Baveno-VI (taux de plaquettes ≤ 150 G/L et/ou une élastométrie ≥ 20 kPa) pour le dépistage des VOG chez les patients atteints de CBP sans les présélectionner sur l'élastométrie car une VOG peut être présente jusqu'à 15% des patients à un stade non avancé de la maladie.

#### 4.5.4 Prise en charge des maladies auto-immunes associées

Tableau 3. Études cliniques						
Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>(Corpechot C et al., 2010) [105]</b>	Identifier les facteurs de risque et les comorbidités associés à la CBP.	Grande cohorte monocentrique.	222 patients atteints de CBP et 509 témoins appariés sur l'âge, le sexe et le lieu de résidence.	Questionnaire standardisé, de 200 questions sur les caractéristiques démographiques et anthropométriques, le mode de vie, les antécédents médicaux individuels et familiaux, et reproductifs.	–	<p>Les facteurs de risque suivants ont été associés, de manière significative, à un risque accru de CBP :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les antécédents familiaux de CBP (OR 6,8, IC à 95 % 2,8-16,4) ou de maladie thyroïdienne auto-immune (OR 7,1, IC à 95 % 3,5-14,5) chez les parents au premier degré ;</li> <li>- Les antécédents individuels de tabagisme actif ou passif (OR 3,1, IC à 95 % 2,0-5,0) ;</li> <li>- Les antécédents individuels d'infections urinaires récidivantes (OR 2,7 ; IC à 95 % 2,0-3,7) ;</li> <li>- Les antécédents individuels de maladies auto-immunes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le syndrome de Sjögren (OR 11,9, IC 95 % 5,4-26,3) ;</li> <li>• Le syndrome de Raynaud (OR 7,2, IC 95 % 4,3-12,1) ;</li> <li>• La maladie d'Hashimoto (OR 7,7, IC à 95 % 4,8-12,3).</li> </ul> </li> <li>- Le prurit pendant la grossesse (OR 3,9, IC 95 % 2,8-5,3) ou l'avortement (OR 2,0, IC 95 % 1,6-2,5).</li> </ul> <p>La prise de contraceptifs oraux (OR 0,6 ; IC 95 % 0,5-0,8) a été associée à un risque réduit.</p>

#### 4.6 Éducation thérapeutique

#### 4.7 Recours aux associations de patients

## 5 Surveillance

### 5.1 Objectifs

### 5.2 Identification des patients à risque

#### 5.2.1 Examen clinique

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Carbone M et al., 2013) [13]	Voir tableau dans la partie « 3.3.1.1 Examen Clinique ».					
(Trivedi PJ et al., 2016) [14]	Voir tableau dans la partie « 3.3.1.1 Examen Clinique ».					
(Newton J et al., 2010) [15]	Voir tableau dans la partie « 3.3.1.1 Examen Clinique ».					
(Quarneti C et al., 2015) [16]	Voir tableau dans la partie « 3.3.1.1 Examen Clinique ».					

#### 5.2.2 Examens biochimiques

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(Easl, 2017) [7]	Voir tableau dans la partie « 3.2.1.4 Examens sérologiques ».					

<b>Tableau 3. Études cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
<b>(Pares A. et al., 2006) [39]</b>	Voir tableau dans la partie « 4.3.1 Traitement pharmacologique de 1re intention ».					
<b>(Corpechot C et al., 2008) [40]</b>	Voir tableau dans la partie « 4.3.1 Traitement pharmacologique de 1re intention ».					
<b>(Kuiper EM et al., 2009) [41]</b>	Voir tableau dans la partie « 4.3.1 Traitement pharmacologique de 1re intention ».					
<b>(Kumagi T et al., 2010) [42]</b>	Voir tableau dans la partie « 4.3.1 Traitement pharmacologique de 1re intention ».					
<b>(Lammers WJ et al., 2015) [46]</b>	V Voir tableau dans la partie « 4.3.1 Traitement pharmacologique de 1re intention ».					
<b>(Corpechot C et al., 2011) [47]</b>	Voir tableau dans la partie « 4.3.1 Traitement pharmacologique de 1re intention ».					
<b>(Carbone M et al., 2016) [19]</b>	Voir tableau dans la partie « 3.3.1.2 Examens biochimiques ».					
<b>(Carbone M et al., 2013) [13]</b>	Voir tableau dans la partie « 3.3.1.1 Examen clinique ».					
<b>(Corpechot C et al., 2018) [45]</b>	Voir tableau dans la partie « 4.3.1 Traitement pharmacologique de 1re intention ».					
<b>(Shapiro JM et al., 1979) [87]</b>	Voir tableau dans la partie « 4.3.4 Transplantation hépatique ».					

### 5.2.3 Examens sérologiques

### 5.2.4 Examens radiologiques

## 5.2.5 Marqueurs de fibrose

<b>Auteur, année, référence</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
<b>(Corpechot C et al., 2012) [21]</b>	Voir tableau dans la partie « 3.3.1.5 Marqueurs de fibrose ».					
<b>(Lindor et al, 2009) [6]</b>	Voir tableau dans la partie « 3.2.1.4 Examens sérologiques ».					
<b>(Trivedi PJ et al., 2014) [18]</b>	Voir tableau dans la partie « 3.3.1.2 Examens biochimiques ».					

<b>Auteur, année, référence</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*</b>	<b>Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)</b>	<b>Recueil de l'avis des patients (non, oui)</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Résultats (avec grade des recommandations si disponible)</b>
<b>(Easl, 2015) [22]</b>	Voir tableau dans la partie « 3.3.1.5 Marqueurs de fibrose ».					

## 5.2.6 Examen histologique du foie

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(Easl, 2017) [7]	Voir tableau dans la partie « 3.2.1.4 Examens sérologiques ».					

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
(Corpechot C et al, 2016) [106]	Revue de l'existant sur les cibles thérapeutiques pour les patients atteints de CBP.  Proposition d'une stratégie de prise en charge thérapeutique pour les non-répondants à l'AUDC.	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients atteints de CBP.</li> <li>- Traitement de référence (AUDC).</li> <li>- Traitements de seconde ligne (budésonide, fibrates, acide obéticholique).</li> <li>- Nouvelles cibles thérapeutiques.</li> </ul>	<p>La réponse biochimique au traitement.</p> <p>Caractéristiques cliniques, biochimiques et histologiques.</p>	<p>L'AUDC est le traitement de référence.</p> <p>Selon une approche clinique stratifiée, des traitements de 2<sup>e</sup> ligne (budésonide, fibrate et acide obéticholique) devraient être envisagés chez les patients ne répondants pas à l'AUDC.</p> <p>Les prochaines lignes thérapeutiques à venir incluront probablement une combinaison d'anti-cholestatique, anti-inflammatoire et anti-fibrotique.</p>

## 5.3 Dépistage des complications hépatiques

### 5.3.1 Hypertension portale

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(Easl, 2017) [7]	Voir tableau dans la partie « 3.2.1.4 Examens sérologiques ».					

### 5.3.2 Carcinome hépatocellulaire

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(Easl, 2017) [7]	Voir tableau dans la partie « 3.2.1.4 Examens sérologiques ».					

Tableau 3. Études cliniques						
Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Trivedi PJ et al., 2016) [14]	Voir tableau dans la partie « 3.3.1.1 Examen clinique ».					

### 5.3.3 Indications de transplantation hépatique

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(Easl, 2017) [7]	Voir tableau dans la partie « 3.2.1.4 Examens sérologiques ».					

Tableau 3. Études cliniques						
Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Lindor et al, 2009) [6]	Voir tableau dans la partie « 3.2.1.4 Examens sérologiques ».					
(Harms MH et al., 2018) [38]	Voir tableau dans la partie « 4.3.1 Traitement pharmacologique de 1 <sup>re</sup> intention ».					

## 5.4 Dépistage des complications et maladies associées extrahépatiques

### 5.4.1 Ostéoporose

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(Easl, 2017) [7]	Voir tableau dans la partie « 3.2.1.4 Examens sérologiques ».					

## 5.4.2 Hypercholestérolémie

Auteur, année, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Allocca M et al., 2006) [101]	Voir tableau dans la partie « 4.5.2 Prise en charge de l'hyperlipidémie ».					
(Solaymani-Dodaran M et al., 2008) [102]	Voir tableau dans la partie « 4.5.2 Prise en charge de l'hyperlipidémie ».					

## 5.4.3 Maladies auto-immunes extra-hépatiques

## 5.5 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

## 5.6 Surveillance : synthèse

# Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

## Recherche documentaire

Sources consultées	PUBMED
Période de recherche	1963 – 2021
Langues retenues	Anglais - Français
Mots clés utilisés	Primary Biliary Cholangitis / primary biliary cirrhosis Ursodeoxycholic Acid
Nombre d'études recensées	5 120
Nombre d'études retenues	106

## Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Les études cliniques, les revues systématiques de la littérature ainsi que tous les articles permettant d'établir des recommandations de bonnes pratiques et jugés importants par le comité de rédaction ont été sélectionnés.

## Annexe 2. Méthode d'élaboration du PNDS

Le PNDS sur la Cholangite Biliaire Primitive (CBP) a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe de travail de professionnels concernés par le thème du PNDS. Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Le groupe de rédaction constitué d'experts a rédigé une première version du PNDS. Cette version a été soumise à un groupe de relecteur comprenant des représentants des différents professionnels médicaux et paramédicaux concernés dans la prise en charge de la maladie, une représentante d'association de patients et un médecin généraliste. Le groupe de relecture a donné son avis sur le fond et la forme du document. Les commentaires ont ensuite été analysés et discutés par le groupe de rédaction qui a rédigé la version finale du PNDS.

Les membres de ce groupe de travail sont représentatifs de l'ensemble du territoire national et représentent à la fois des centres de référence et des centres de compétence.

### **Champs du PNDS :**

- Population étudiée : les patients atteints d'une CBP.
- Questions incluses : le diagnostic, la prise en charge thérapeutique, le suivi et les questions liés au parcours de vie du patient.

## Annexe 3. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Christophe Corpechot, Centre de référence coordonnateur des maladies inflammatoires des voies biliaires et hépatites auto-immunes (CRMIVB-H ; AP-HP Sorbonne Université, 184 Rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- D<sup>r</sup> Christophe CORPECHOT, hépato-gastroentérologue, Paris
- D<sup>r</sup> Bertrand HANSLIK, hépato-gastroentérologue, Montpellier
- D<sup>r</sup> Alexandra HEURGUE, hépato-gastroentérologue, Reims
- P<sup>r</sup> Vincent LEROY, hépato-gastroentérologue, Créteil
- D<sup>r</sup> Pascal POTIER, hépato-gastroentérologue, Orléans
- D<sup>r</sup> Florence TANNÉ, hépato-gastroentérologue, Brest

### Groupe de travail multidisciplinaire

- D<sup>r</sup> Marie-Noëlle HILLERET, hépato-gastroentérologue, Grenoble
- P<sup>r</sup> Alexandre LOUVET, hépato-gastroentérologue, Lille
- D<sup>r</sup> Alexandre PARIENTE, hépato-gastroentérologue, Mauvezin d'Armagnac
- D<sup>r</sup> Isabelle ROSA-HEZODE, hépato-gastroentérologue, Créteil
- P<sup>r</sup> Christine SILVAIN, hépato-gastroentérologue, Poitiers
- D<sup>r</sup> Tomislav BELIN, médecin généraliste, Loos-en-Gohelle
- Mme Nathalie BERNARD, infirmière d'éducation thérapeutique, Paris
- Mme Angéla LEBURGUE, Présidente de l'association pour la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires (ALBI), Versailles

### Aide à l'élaboration du document final

- Mme Émilie LE BEUX, chargée de mission PNDS, Filière FILFOIE (Paris)

### Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Echanges continus par courriels.

## Bibliographie

- [1] Kaplan MM, Gershwin ME, «Primary biliary cirrhosis,» *N Engl J Med*, vol. 353, pp. 1261-73, 2005.
- [2] Prince MI, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OFW, «Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years,» *Gastroenterology*, vol. 123, pp. 1044-51, 2002.
- [3] «EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases.,» *J Hepatol*, vol. 51, pp. 237-67, 2009.
- [4] Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E, «Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue.,» *J Hepatol*, vol. 54, pp. 374-85, 2011.
- [5] Kovac JD, Jesic R, Stanisavljevic D, Kovač B, Banko B, Seferović P, Maksimović R, «Integrative role of MRI in the evaluation of primary biliary cirrhosis,» *Eur Radiol*, vol. 22, pp. 688-94, 2012.
- [6] Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, AASLD, «Primary biliary cirrhosis.,» *Hepatology*, vol. 50, pp. 291-308, 2009.
- [7] «EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis.,» *J Hepatol*, vol. 67, pp. 145-72, 2017.
- [8] Muratori P, Muratori L, Ferrari R, Cassani F, Bianchi G, Lenz M, Rodrigo L, Linares A, Fuentes D, Bianchi FB, «Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis.,» *Am J Gastroenterol*, vol. 98, pp. 431-7, 2003.
- [9] Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R, «Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy.,» *Hepatology*, vol. 28, pp. 296-301, 1998.
- [10] Nguyen HH, Shaheen AA, Baeza N, Lytvyak E, Urbanski SJ, Mason AL, Gary L Norman GL, Marvin J Fritzler MJ, Mark G Swain MG, «Evaluation of classical and novel autoantibodies for the diagnosis of Primary Biliary Cholangitis-Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome (PBC-AIH OS),» *PLoS One*, p. 13, 2018.
- [11] Norman GL, Yang CY, Ostendorff HP, Shums Z, Lim MJ, Wang J, Awad A, Hirschfield GM, Milkiewicz P, Bloch DB, Rothschild KJ, Bowlus CL, Adamopoulos IE, Leung PSC, Janssen HJ, Cheung AC, Coltescu C, Gershwin ME, «Anti-kelch-like 12 and anti-hexokinase 1: novel autoantibodies in primary biliary cirrhosis,» *Liver Int*, vol. 35, pp. 642-51, 2015.
- [12] Rubin E, Schaffner F, Popper H. , «Primary biliary cirrhosis. Chronic non-suppurative destructive cholangitis.,» *Am J Pathol*, vol. 46, pp. 387-407, 1965.
- [13] Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, Neuberger JM, Day DB, Ducker SJ, The UK PBC Consortium, Sandford RN, Alexander GJ, Jones DEJ, «Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic Acid.,» *Gastroenterology*, vol. 144, pp. 560-9, 2013.

- [14] Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Parés A , Floreani A , Janssen HLA , Invernizzi P , Battezzati PM , Ponsioen CY , Corpechot C , Poupon R , Mayo MJ , Burroughs AK , Nevens F, Mason AL, Kowdley KV , Lleo A, Caballeria L , Lindor KD , Hansen BE , Hir, «Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study.,» *Gut*, vol. 65, pp. 321-9, 2016.
- [15] Newton J, Jones DE. , «Variability of perceived fatigue in primary biliary cirrhosis: implications for symptom assessment.,» *Liver Int* , vol. 30, pp. 333-4, 2010.
- [16] Quarneti C, Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, «Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis.,» *Liver Int*, vol. 35, pp. 636-41., 2015.
- [17] ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, Van Buuren HR, Dutch PBC Study Group, «Prognosis of ursodeoxycholic Acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients.,» *Am J Gastroenterol*, vol. 101, pp. 2044-50., 2006.
- [18] Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A, Li kk, Kittler C, Kumagi T, Shah H , Corbett C, Al-Harthy N , Acarsu U , Coltescu C , Tripathi D, Stallmach A , Neuberger J , Janssen HLA , Hirschfield GM , «Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response.,» *J Hepatol*, vol. 60, pp. 1249-58., 2014.
- [19] Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D , Spiess K , Adgey C , Griffiths L, Lim R, Trembling P , Williamson K , Wareham NJ, Aldersley M , Bathgate A , Burroughs AK , Heneghan MA , Neuberger JM, Thorburn D , Hirschfield GM , Cordell HJ , Alexander GJ , J, «The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis.,» *Hepatology*, vol. 63, pp. 930-50., 2016.
- [20] Wesierska-Gadek J, Penner E, Battezzati PM, Selmi C, Zuin M, Hitchman E, Worman HJ, Gershwin ME, Podda M, Invernizzi P, «Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis.,» *Hepatology*, vol. 43, pp. 1135-44., 2006.
- [21] Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, Poupon R, «Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis.,» *Hepatology*, vol. 56, pp. 198-208., 2012.
- [22] «EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis.,» *J Hepatol*, vol. 63, pp. 237-64., 2015.
- [23] Mayo MJ, Parkes J, Adams-Huet B, Combes B, Mills AS, Markin RS, Rubin R, Wheeler D, Contos M, West AB, Saldana S, Getachew Y, Butsch R, Luketic V, Peters M, Di Bisceglie A, Bass N, Lake J, Boyer T, Martinez E, Boyer J, Garcia-Tsao G, Barnes D, Rosenberg W, «Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay.,» *Hepatology*, vol. 48, pp. 1549-57., 2008.
- [24] Garrido MC, Hubscher SG. , «Accuracy of staging in primary biliary cirrhosis.,» *J Clin Pathol*, vol. 49, pp. 556-9., 1996.
- [25] Scheuer P. , «Primary biliary cirrhosis.,» *Proc R Soc Med*, vol. 60, pp. 1257-60, 1967.

- [26] Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. , «Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis).», *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* , vol. 379, pp. 103-12., 1978.
- [27] Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Nonomura A, Uehara T, Sano K, Kondo F, Fukusato T, Tsuneyama K, Ito M, Wakasa K, Nomoto M, Minato H, Haga H, Kage M, Yano H, Haratake J, Aishima S, Masuda T, Aoyama H, Miyakawa-Hayashino A, Matsumoto T, Sanefuji H, O, «Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement.,» *Pathol Int*, vol. 60, pp. 167-74., 2010.
- [28] Wendum D, Boelle PY, Bedossa P, Zafrani ES, Charlotte F, Saint-Paul MC, Michalak S, Chazouillères O, Corpechot C, «Primary biliary cirrhosis: proposal for a new simple histological scoring system.,» *Liver Int*, vol. 35, pp. 652-9, 2015.
- [29] Kakuda Y, Harada K, Sawada-Kitamura S, Ikeda H, Sato Y, Sasaki M, Okafuji H, Mizukoshi E, Terasaki S, Ohta H, Kasashima S, Kawashima A, Kaizaki Y, Kaneko S, Nakanuma Y, «Evaluation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems.,» *Hum Pathol*, vol. 44, pp. 1107-17., 2013.
- [30] Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH , Collier J, Hübscher S , Patanwala I , Pereira SP , Thain C , Thorburn D , Tiniakos D , Walmsley M, Webster G, Jones DEJ , «The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines.,» *Gut*, vol. 67, pp. 1568-1594., 2018.
- [31] Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M., «Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases.,» *Hepatology*, vol. 69, pp. 394-419., 2019.
- [32] Poupon R, Chretien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Darnis F, «Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis?,» *Lancet*, vol. 1, pp. 834-6., 1987.
- [33] Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R, «A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis.,» *N Engl J Med*, vol. 324, pp. 1548-54., 1991.
- [34] Poupon RE, Lindor KD, Pares A, Chazouillères O, Poupon R, Heathcote EJ, «Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis.,» *J Hepatol*, vol. 39, pp. 12-6., 2003.
- [35] Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, E J Heathcote EJ, «Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis.,» *Gastroenterology*, vol. 113, pp. 884-90., 1997.
- [36] Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA , Lindor KD , Hirschfield GM , Parés A, Floreani A , Mayo MJ , Invernizzi P , Battezzati PM , Nevens F, Ponsioen CY , Mason AL , Kowdley KV, Lammers WJ, Hansen BE, van der Meer AJ , «Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis.,» *J Hepatol*, vol. 71, pp. 357-365., 2019.
- [37] Harms MH, de Veer RC, Lammers WJ, Corpechot C , Thorburn D, Janssen HLA , Lindor KD, Trivedi PJ , Hirschfield GM, Pares A, Floreani A , Mayo MJ , Invernizzi P, Battezzati PM , Nevens F, Ponsioen CY, Mason AL, Kowdley KV , Hansen BE, van Buuren HR, et al., «Number

needed to treat with ursodeoxycholic acid therapy to prevent liver transplantation or death in primary biliary cholangitis.,» *Gut*, vol. 69, p. 1502-1509, 2020.

- [38] Harms MH, Lammers WJ, Thorburn D, Christophe Corpechot C, Pietro Invernizzi P, Harry L A Janssen HLA , Pier M Battezzati PM, Frederik Nevens F, Keith D Lindor KD, Annarosa Floreani A , Cyriel Y Ponsioen CY, Marlyn J Mayo MJ, George N Dalekos GN, Tony Bruns T, Albert Parés A , Andrew L Mason AL, Xavier Verhelst X, Kris V Kowdley KV, Jorn C Goet JC, Gideon M Hirschfield GM, Bettina E Hansen BE, Henk R van Buuren HR, Global PBC Study Group, «Major Hepatic Complications in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis: Risk Factors and Time Trends in Incidence and Outcome.,» *Am J Gastroenterol*, vol. 113, pp. 254-64., 2018.
- [39] Pares A, Caballeria L, Rodes J. , «Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid.,» *Gastroenterology* , vol. 130, pp. 715-20., 2006.
- [40] Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Yves Chrétien Y, Tony Andréani T, Catherine Johanet C, Olivier Chazouillères O, Raoul Poupon R, «Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis.,» *Hepatology*, vol. 48, pp. 871-7., 2008.
- [41] Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJM, Haagsma EB, Houben MHMG, Witteman BJM, van Erpecum KJ, van Buuren HR, Dutch PBC Study Group, «Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid.,» *Gastroenterology*, vol. 136, pp. 1281-7., 2009.
- [42] Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, Heathcote EJ, Hirschfield GM, «Baseline Ductopenia and Treatment Response Predict Long-Term Histological Progression in Primary Biliary Cirrhosis.,» *Am J Gastroenterol*, vol. 105, pp. 2186-94., 2010.
- [43] Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HLA, Invernizzi P, Mason AL , Ponsioen CY, Floreani A, Corpechot C, Mayo MJ, Battezzati PM, Parés A, Nevens F, Burroughs AK, Kowdley KV, Trivedi PJ, Kumagi T, Cheung A, Lleo A , Imam MH, Boonstra K, Cazzagon N, Franceschet I, Poupon R, Caballeria L , Pieri G, Kanwar PS, Lindor KD, Hansen BE, Global PBC Study Group, «Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study.,» *Gastroenterology*, vol. 147, pp. 1338-49., 2014.
- [44] Murillo Perez CF, Goet JC, Lammers WJ, Gulamhusein A, van Buuren HR, Ponsioen CY, Carbone M, Mason A, Corpechot C, Invernizzi P, Mayo MJ, Pier Maria Battezzati PM, Annarosa Floreani A, Albert Pares A, Frederik Nevens F, Kris V. Kowdley KV, Tony Bruns T, Dalekos GN, Thorburn D, Hirschfield G, LaRusso NF, Lindor KD, Zachou K, Poupon R, Trivedi PJ, Verhelst X, Janssen HLA, Hansen BE, «Milder disease stage in patients with primary biliary cholangitis over a 44-year period: A changing natural history.,» *Hepatology*, vol. 67, pp. 1920-1930., 2018.
- [45] Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, Gorla O, Potier P, Minello A, Silvain C, Abergel A, Debette-Gratien M, Larrey D, Roux O, Bronowicki JP, Boursier J, De Ledinghen V, Heurgue-Berlot A, Nguyen-Khac E, Zoulim F, Ollivier-Hourmand I, Zarski JP, Nkontchou G, Lemoine S, Humbert L, Rainteau D, Lefèvre G, de Chaisemartin L, Chollet-Martin S, Gaouar F, Admane F, Simon T, Poupon R «A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis.,» *N Engl J Med*, vol. 378, pp. 2171-81., 2018.

- [46] Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HLA, Floreani A, Ponsioen CY, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Parés A, Burroughs AK, Mason AL, Kowdley KV, Kumagi T, Harms MH, Trivedi PJ, Poupon R, Cheung A, Lleo A, Caballeria L, Hansen BE, Van Buuren HR, Global PBC Study Group «Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy.» *Gastroenterology*, vol. 149, pp. 1804-12., 2015.
- [47] Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. , «Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome.» *J Hepatol*, vol. 55, pp. 1361-7., 2011.
- [48] Murillo Perez CF, Hirschfield GM, Corpechot C, Floreani A, Mayo MJ, van der Meer A, Ponsioen CY, Lammers WJ, Parés A, Invernizzi P, Carbone M, Battezzati PM, Nevens F, Kowdley KV, Thorburn D, Mason AL, Trivedi PJ, Lindor KD, Bruns T, Dalekos GN, Gatselis NK, Verhelst X, Janssen HLA, Hansen BE, Gulamhusein A, GLOBAL PBC Study Group «Fibrosis stage is an independent predictor of outcome in primary biliary cholangitis despite biochemical treatment response.» *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 50, pp. 1127-1136., 2019.
- [49] Murillo Perez CF, Gulamhusein A, Corpechot C, van Buuren HR, Hirschfield GM, Corpechot C, van der Meer AJ, Feld JJ, Gulamhusein A, Lammers WJ, Ponsioen CY, Carbone M, Mason AL, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Floreani A, Lleo A, Nevens F, Kowdley KV, Bruns T, Dalekos GN, Gatselis NK, Thorburn D, Trivedi PJ, Verhelst X, Parés A, Janssen HLA, Hansen BE, GLOBAL PBC Study Group «Goals of treatment for improved survival in primary biliary cholangitis: treatment target should be bilirubin within the normal range and normalization of alkaline phosphatase.» *Am J Gastroenterol*, vol. 115, pp. 1066-1074., 2020.
- [50] Carbone M, Nardi A, Flack S, Carpino G, Varvaropoulou N, Gavrilu C, Spicer A, Badrock J, Bernuzzi F, Ainsworth HF, Heneghan MA, Thorburn D, Bathgate A, Jones R, Neuberger JM, Battezzati PM, Zuin M, Taylor-Robinson S, Donato MF, Kirby J, Mitchell-Thain R, Floreani A, Sampaziotis F, Muratori L, Alvaro D, Marzioni M, Miele L, Marra F, Giannini E, Gaudio E, Ronca V, Bonato G, Cristofori L, Malinverno F, Gerussi A, Stocken DD, Cordell HJ, Hirschfield GM, Alexander GJ, Sandford RN, Jones DE, Invernizzi P, Mells GF «Pretreatment prediction of response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: development and validation of the UDCA Response Score.» *Lancet Gastroenterol Hepatol*, vol. 3, pp. 626-634., 2018.
- [51] Hempfling W, Dilger K, Beuers U. , «Systematic review: ursodeoxycholic acid--adverse effects and drug interactions.» *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 18, pp. 963-72., 2003.
- [52] Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, Drenth JPH, Pockros PJ, Regula J, Beuers U, Trauner M, Jones DE, Floreani A, Hohenester S, Luketic V, Shiffman M, Van Erpecum KJ, Vargas V, Vincent C, Hirschfield GM, Shah H, Hansen B, Lindor KD, Marschall HU, Kowdley KV, Hooshmand-Rad R, Marmon T, Sheeron S, Pencek R, MacConell L, Pruzanski M, Shapiro D «A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis.» *N Engl J Med*, vol. 375, pp. 631-643, 2016.
- [53] Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A. , «Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis.» *N Engl J Med*, p. 379-985., 2018.
- [54] Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Matsumoto K, Chazouillères O, Takikawa H, Hansen BE, Carrat F, Corpechot C, «Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis.» *J Hepatol*, 2021.

- [55] Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, Ackermann H, Happ J, Leuschner U, «Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial.» *Gastroenterology*, vol. 117, pp. 918-25., 1999.
- [56] Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H, Färkkilä M, «Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: A three-year randomized trial.» *Hepatology*, vol. 41, pp. 747-752., 2005.
- [57] Hirschfield GM, Beuers U, Kupcinskas L, Ott P, Bergquist A, Farkkila M, Manns MP, Pares A, Spengler U, Stiess M, Greinwald R, Prols M, Wendum D, Drebber U, Poupon R, «A placebo-controlled randomised trial of budesonide for primary biliary cholangitis following an insufficient response to UDCA.» *J Hepatol*, vol. 74, p. 321-329, 2021.
- [58] Pellicciari R, Fiorucci S, Camaioni E, Clerici C, Costantino G, Maloney PR, Morelli A, Parks DJ, Willson TM, «6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid (6-ECDCA), a potent and selective FXR agonist endowed with anticholestatic activity.» *J Med Chem*, vol. 45, pp. 3569-72., 2002.
- [59] Kowdley KV, Luketic V, Chapman R, Hirschfield GM, Poupon R, Schramm C, Vincent C, Rust C, Parés A, Mason A, Marschall HU, Shapiro D, Adorini L, Sciacca C, Beecher-Jones T, Böhm O, Pencek R, Jones D, «A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis.» *Hepatology*, vol. 67, pp. 1890-1902., 2018.
- [60] Carbone M, Harms MH, Lammers WJ, Marmon T, Pencek R, MacConell L, Shapiro D, Jones DE, Mells GF, and Hansen BE, «Clinical application of the GLOBE and United Kingdom-primary biliary cholangitis risk scores in a trial cohort of patients with primary biliary cholangitis.» *Hepatol Commun*, vol. 2, pp. 683-692., 2018.
- [61] Trauner M, Nevens F, Shiffman ML, Drenth JPH, Bowlus CL, Vargas V, Andreone P, Hirschfield GM, Pencek R, Smoot Malecha E, MacConell L, Shapiro D, «Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study.» *Lancet Gastroenterol Hepatol*, vol. 4, pp. 445-453., 2019.
- [62] Bowlus CL, Pockros PJ, Kremer AE, Parés A, Forman LM, Drenth JPH, Ryder SD, Terracciano L, Jin Y, Liberman A, Pencek R, Iloeje U, MacConell L, Bedossa P, «Long-term Obeticholic Acid Therapy Improves Histological Endpoints in Patients With Primary Biliary Cholangitis.» *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 18, p. 1170-1178, 2020.
- [63] Eaton JE, Vuppalanchi R, Reddy R, Sathapathy S, Ali B, Kamath PS, «Liver Injury in Patients With Cholestatic Liver Disease Treated With Obeticholic Acid.» *Hepatology*, vol. 71, pp. 1511-1514., 2020.
- [64] John BV, Schwartz K, Levy C, Dahman B, Deng Y, Martin P, Taddei TH, Kaplan DE, «Impact of Obeticholic acid Exposure on Decompensation and Mortality in Primary Biliary Cholangitis and Cirrhosis.» *Hepatol Commun*, vol. 5, pp. 1426-1436., 2021.
- [65] Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR, «The PPARs: from orphan receptors to drug discovery.» *J Med Chem*, vol. 43, pp. 527-50., 2000.

- [66] Hellman L, Zumoff B, Kessler G, Karal E, Rubin L, Rosenfeld RS, «Reduction of Serum Cholesterol and Lipids by Ethyl Chlorophenoxyisobutyrate.,» *J Atheroscler Res*, vol. 3, pp. 454-66., 1963.
- [67] Day AP, Feher MD, Chopra R, Mayne PD, «The effect of bezafibrate treatment on serum alkaline phosphatase isoenzyme activities.,» *Metabolism*, vol. 42, pp. 839-42, 1993.
- [68] Iwasaki S, Tsuda K, Ueta H, Aono R, Ono M, Saibara T, Maeda T, Onishi S, «Bezafibrate may have a beneficial effect in pre-cirrhotic primary biliary cirrhosis.,» *Hepatol Res*, vol. 16, pp. 12-18., 1999.
- [69] Chianale J, Vollrath V, Wielandt AM, Amigo L, Rigotti A, Nervi F, Gonzalez S, Andrade L, Pizarro M, Accatino L, «Fibrates induce mdr2 gene expression and biliary phospholipid secretion in the mouse.,» *Biochem J*, vol. 314, pp. 781-6., 1996.
- [70] Post SM, Duez H, Gervois PP, Staels B, Kuipers F, Princen HM, «Fibrates suppress bile acid synthesis via peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-mediated downregulation of cholesterol 7alpha-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase expression.,» *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 21, pp. 1840-5, 2001.
- [71] de Vries E, Bolier R, Goet J, Parés A, Verbeek J, de Vree M, Drenth J, van Erpecum K, van Nieuwkerk K, van der Heide F, Mostafavi N, Helder J, Ponsioen C, Oude Elferink R, van Buuren H, Beuers U, «Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial.,» *Gastroenterology*, vol. 160, pp. 734-743, 2021.
- [72] Sica DA, «Fibrate therapy and renal function.,» *Curr Atheroscler Rep*, vol. 11, pp. 338-42., 2009.
- [73] Corpechot C, Chazouilleres O, Lemoine S, Rousseau A, «Letter: reduction in projected mortality or need for liver transplantation associated with bezafibrate add-on in primary biliary cholangitis with incomplete UDCA response.,» *Aliment Pharmacol Ther*, p. 49-236, 2019.
- [74] Corpechot C, Rousseau A, Chazouilleres O, «Switching vs. add-on strategy in PBC treatment: Lessons from UDCA and bezafibrate experience.,» *J Hepatol*, vol. 72, pp. 1210-1211., 2020.
- [75] Honda A, Tanaka A, Kaneko T, Komori A, Abe M, Inao M, Namisaki T, Hashimoto N, Kawata K, Takahashi A, Ninomiya M, Kang JH, Arakawa M, Yamagiwa S, Joshita S, Umemura T, Sato K, Kaneko A, Kikuchi K, Itakura J, Nomura T, Kakisaka K, Fujii H, Kawada N, Takikawa Y, Masaki T, Ohira H, Mochida S, Yoshiji H, Iimuro S, Matsuzaki Y, Takikawa H, Japan PBC Study Group «Bezafibrate Improves GLOBE and UK-PBC Scores and Long-Term Outcomes in Patients With Primary Biliary Cholangitis.,» *Hepatology*, vol. 70, pp. 2035-2046., 2019.
- [76] Sorda JA, Gonzalez Ballerga E, Barreyro FJ, Avagnina A, Carballo P, Paes de Lima A, Daruich J, «Bezafibrate therapy in primary biliary cholangitis refractory to ursodeoxycholic acid: a longitudinal study of paired liver biopsies at 5 years of follow up,» *Aliment Pharmacol Ther*, 2021.
- [77] Agrawal R, Majeed M, Attar BM, Abu Omar Y, Mbachii C, Wang Y, Flores E, Shaqib S, Wang Y, Udechukwu V, Demetria M, Gandhi S, «Effectiveness of bezafibrate and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cholangitis: a meta-analysis of randomized controlled trials.,» *Ann Gastroenterol*, vol. 32, pp. 489-497., 2019.

- [78] Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, Zeniya M, Kaneko S, Onji M, Ishibashi H, Sakaida I, Kuriyama S, Ichida T, Onishi S, Toda G, «The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study.,» *Hepatol Res*, vol. 38, pp. 557-64., 2008.
- [79] Grigorian AY, Mardini HE, Corpechot C, Poupon R , Levy C , «Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: A meta-analysis.,» *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, vol. 39, pp. 296-306., 2015.
- [80] Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T, «Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis.,» *Hepatology*, vol. 38, pp. 196-202., 2003.
- [81] Corpechot C, Heurgue A, Tanne F, Potier P, Hanslik B, «AFEF: Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif d'une cholangite biliaire primitive.» pp. 79-93., 2020.  
<https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf>.
- [82] Soret PA, Lam L, Carrat F, Smets L , Berg T, Carbone M, Invernizzi P, Leroy V , Trivedi P , Cazzagon N, Weiler-Normann C, Alric L, Rosa-Hezode I , Heurgué A , Cervoni JP , Dumortier J, Potier P, Roux O, Silvain C, Bureau C, Anty R, Larrey D, Levy C, Pares A, Schramm C, Nevens F , Chazouillères O, Corpechot C «Combination of fibrates with obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult-to-treat primary biliary cholangitis.,» *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 53, pp. 1138-1146, 2021..
- [83] Smets L, Verbeek J, Korf H, Van der Merwe S, Frederik Nevens F, «Improved markers of cholestatic liver injury in patients with primary biliary cholangitis treated with obeticholic acid and bezafibrate.,» *Hepatology*, vol. 73, pp. 2598-2600, 2021.
- [84] Markus BH, Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Mazzaferro V, Klintmalm GB, Wiesner RH, Van Thiel DH, Starzl TE, «Efficiency of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis.,» *N Engl J Med*, vol. 320, pp. 1709-13., 1989.
- [85] Harms MH, Janssen QP, Adam R, Duvoux C, Mirza D, Hidalgo E, Watson C, Wigmore SJ, Pinzani M, Isoniemi H, Pratschke J, Zieniewicz K, Klempnauer JL, Bennet W, Karam V, van Buuren HR , Hansen BE, Metselaar HJ , «Trends in liver transplantation for primary biliary cholangitis in Europe over the past three decades.,» *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 49, pp. 285-295., 2019.
- [86] Harms M, Pares A, Mason A, Lammers WJ, «Behavioral Patterns of Total Serum Bilirubin Prior to Major Clinical Endpoints in Primary Biliary Cholangitis.,» *J Hepatol*, vol. 64, pp. 633-S634., 2016.
- [87] Shapiro JM, Smith H, Schaffner F. , «Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis.,» *Gut*, vol. 20, pp. 137-40., 1979.
- [88] Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, Roccarina D, Thorburn D, Trivedi P, Hirschfield G, McDowell P, Poupon R, Dumortier J, Bosch A, Giostria E, Conti F, Parés A, Reig A, Floreani A, Russo FP, Goet JC, Harms MH, van Buuren H, Van den Ende N, Nevens F, Verhelst X, Donato MF, Malinverno F, Ebadi M, Mason AL, Global PBC Study Group «Factors Associated With Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival.,» *Gastroenterology*, vol. 156, pp. 96-107, 2019.

- [89] Corpechot C, Chazouilleres O, Belnou P, Montano-Loza AJ, Mason A, Ebadi M, Eurich D, Chopra S, Jacob D, Schramm C, Sterneck M, Bruns T, Reuken P, Rauchfuss F, Roccarina D, Thorburn D, Gerussi A, Trivedi P, Hirschfield G, McDowell P, Nevens F, Boillot O, Bosch A, Giostra E, Conti F, Poupon R, Parés A, Reig A, Donato MF, Malinverno F, Floreani A, Russo FP, Cazzagon N, Verhelst X, Goet J, Harms M, van Buuren H, Hansen B, Carrat F, Dumortier J, Global PBC Study Group «Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis.» *J Hepatol*, vol. 73, pp. 559-565., 2020.
- [90] Browning J, Combes B, Mayo MJ. , «Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis.» *Am J Gastroenterol* , vol. 98, pp. 2736-41., 2003.
- [91] Bachs L, Pares A, Elena M, Piera C, Rodés J, «Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis.» *Gastroenterology*, vol. 102, pp. 2077-80., 1992.
- [92] Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, Swain MG, Yurdaydin C, Turner ML, Schmitt JM, Walker EC, Jones EA , «Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial.» *Ann Intern Med*, vol. 123, pp. 161-7, 1995.
- [93] Decock S, Roelandts R, Steenberghe W, Laleman W, Cassiman D, Verslype C, Fevery J, Van Pelt J, Nevens F, «Cholestasis-induced pruritus treated with ultraviolet B phototherapy: an observational case series study.» *J Hepatol*, vol. 57, pp. 637-41., 2012.
- [94] Beuers U, Gerken G, Pusch T. , «Biliary drainage transiently relieves intractable pruritus in primary biliary cirrhosis.» *Hepatology*, vol. 44, pp. 280-1., 2006.
- [95] Pares A, Herrera M, Aviles J, Sanz M, Mas A, «Treatment of resistant pruritus from cholestasis with albumin dialysis: combined analysis of patients from three centers.» *J Hepatol*, vol. 53, pp. 307-12., 2010.
- [96] Alallam A, Barth D, Heathcote EJ. , «Role of plasmapheresis in the treatment of severe pruritus in pregnant patients with primary biliary cirrhosis: case reports.» *Can J Gastroenterol* , vol. 22, pp. 505-7., 2008.
- [97] Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, «European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women.» *Osteoporos Int*, vol. 30, pp. 3-44, 2019.
- [98] Pereira SP, O'Donohue J, Moniz C, Phillips MG, Abraha H, Buxton-Thomas M, Williams R, «Transdermal hormone replacement therapy improves vertebral bone density in primary biliary cirrhosis: results of a 1-year controlled trial.» *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 19, pp. 563-70., 2004.
- [99] Guanabens N, Monegal A, Cerda D, Muxí A, Gifre L, Peris P, Parés A, «Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis.» *Hepatology*, vol. 58, pp. 2070-8., 2013.
- [100] Treeprasertsuk S, Silveira MG, Petz JL, Lindor KD, «Parenteral bisphosphonates for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis.» *Am J Ther*, vol. 18, pp. 375-81., 2011.

- [101] Allocca M, Crosignani A, Gritti A, Ghilardi G, Gobatti D, Caruso D, Zuin M, Podda M, Battezzati PM, «Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis.,» *Gut*, vol. 55, pp. 1795-800., 2006.
- [102] Solaymani-Dodaran M, Aithal GP, Card T, West J. , «Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study.,» *Am J Gastroenterol* , vol. 103, pp. 2784-8., 2008.
- [103] de Franchis R, Baveno VIF. , «Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension,» *J Hepatol* , vol. 63, pp. 743-52., 2015.
- [104] Pariente A, Chazouilleres O, Causse X, Hanslik B , Arpurt JP , Henrion J, Rosa I, Renou C, Corpechot C, , «Baveno-VI-Guided Prediction of Esogastric Varices in Primary Biliary Cholangitis,» *Am J Gastroenterol*, vol. 114, pp. 361-362., 2019.
- [105] Corpechot C, Chretien Y, Chazouilleres O, Poupon R, «Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis,» *J Hepatol*, vol. 53, pp. 162-9., 2010.
- [106] Corpechot C. , «Primary Biliary Cirrhosis Beyond Ursodeoxycholic Acid.,» *Semin Liver Dis*, vol. 36, pp. 15-26., 2016.