

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

Texte du PNDS

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



**Novembre 2021**

**Coordinateur :**

Dr. Christophe Corpechot, Paris

**Comité rédactionnel :**

Dr. Christophe CORPECHOT, hépato-gastroentérologue, Paris

Dr. Bertrand HANSLIK, hépato-gastroentérologue, Montpellier

Dr. Alexandra HUERGUE, hépato-gastroentérologue, Reims

Pr. Vincent LEROY, hépato-gastroentérologue, Créteil

Dr. Pascal POTIER, hépato-gastroentérologue, Orléans

Dr. Florence TANNÉ, hépato-gastroentérologue, Brest

**Comité de relecture :**

Dr. Marie-Noëlle HILLERET, hépato-gastroentérologue, Grenoble

Pr. Alexandre LOUVET, hépato-gastroentérologue, Lille

Dr. Alexandre PARIENTE, hépato-gastroentérologue, Mauvezin d'Armagnac

Dr. Isabelle ROSA-HEZODE, hépato-gastroentérologue, Créteil

Pr. Christine SILVAIN, hépato-gastroentérologue, Poitiers

Dr. Tomislav BELIN, médecin généraliste, Loos-en-Gohelle

Mme. Nathalie BERNARD, infirmière d'éducation thérapeutique, Paris

Mme. Angela LEBURGUE, Présidente de l'association pour la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires (ALBI), Versailles

**Aide logistique :**

Mme. Emilie LE BEUX, chargée de mission PNDS Filière FILFOIE, Paris

# Sommaire

Liste des abréviations .....	5
Synthèse du PNDS à l'attention des médecins généralistes .....	6
Texte du PNDS .....	8
<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>9</b>
3.1 Objectifs.....	9
3.2 Diagnostic positif .....	9
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 .....	11
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 .....	13
3.3.1 Examens non invasifs.....	13
3.3.1.1 Examen clinique .....	13
3.3.1.2 Examens biochimiques.....	14
3.3.1.3 Examens sérologiques .....	15
3.3.1.4 Examens radiologiques .....	15
3.3.1.5 Marqueurs de fibrose.....	15
3.3.2 Examens invasifs.....	16
3.3.2.1 Examen histologique du foie .....	16
3.3.2.2 Examen endoscopique .....	17
3.3.3 Diagnostic de gravité : synthèse.....	17
3.4 Professionnels impliqués.....	18
3.5 Annonce du diagnostic et information du patient .....	18
<b>4 Prise en charge thérapeutique.....</b>	<b>18</b>
4.1 Objectifs thérapeutiques.....	18
4.2 Professionnels impliqués.....	19
4.3 Traitement de fond .....	19
4.3.1 Traitement pharmacologique de 1 <sup>ère</sup> intention.....	19
4.3.2 Traitement pharmacologique de 2 <sup>ème</sup> intention .....	22
4.3.2.1 Préambule .....	22
4.3.2.2 Acide obéticholique .....	23
4.3.2.3 Bézafibrate (et autres fibrates) .....	25
4.3.2.4 Budésoude.....	27
4.3.3 Traitement pharmacologique de 3 <sup>ème</sup> intention .....	28
4.3.4 Transplantation hépatique .....	29
4.4 Traitement des symptômes .....	30
4.4.1 Prise en charge du prurit .....	30
4.4.2 Prise en charge de la fatigue.....	31
4.4.3 Prise en charge du syndrome sec.....	32
4.5 Traitement des comorbidités .....	32
4.5.1 Prise en charge de l'ostéoporose .....	32
4.5.2 Prise en charge de l'hyperlipidémie.....	33
4.5.3 Prise en charge de l'hypertension portale .....	34
4.5.4 Prise en charge des maladies auto-immunes associées .....	34

4.6	Éducation thérapeutique .....	34
4.7	Recours aux associations de patients .....	35
<b>5</b>	<b>Surveillance.....</b>	<b>35</b>
5.1	Objectifs.....	35
5.2	Identification des patients à risque .....	35
5.2.1	Examen clinique .....	35
5.2.2	Examens biochimiques.....	36
5.2.3	Examens sérologiques .....	37
5.2.4	Examens radiologiques .....	38
5.2.5	Marqueurs de fibrose.....	38
5.2.6	Examen histologique du foie .....	39
5.3	Dépistage des complications hépatiques.....	40
5.3.1	Hypertension portale .....	40
5.3.2	Carcinome hépatocellulaire .....	40
5.3.3	Indications de transplantation hépatique .....	40
5.4	Dépistage des complications et maladies associées extra-hépatiques .....	41
5.4.1	Ostéoporose .....	41
5.4.2	Hypercholestérolémie.....	41
5.4.3	Maladies auto-immunes extra-hépatiques .....	41
5.5	Professionnels impliqués.....	42
5.6	Surveillance : synthèse .....	42
<b>Annexe 1. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients.....</b>		<b>44</b>
<b>Annexe 2. Liste des participants .....</b>		<b>50</b>
<b>Annexe 3. Algorithme décisionnel pour la prise en charge de fond des patients atteints de CBP .....</b>		<b>51</b>
<b>Annexe 4. Diffusion et financement du PNDS.....</b>		<b>52</b>
<b>Bibliographie.....</b>		<b>53</b>

## Liste des abréviations

AAM	Anticorps Anti-Mitochondries
AAN	Anticorps Anti-Nucléaires
AFEF	Association Française pour l'Etude du Foie
ALAT	Alanine Aminotransférases
ALD	Affection de Longue Durée
ALEH	Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
Anti-CPP	Anti-peptides cycliques citrullinés
ASAT	Aspartate Aminotransférases
AUDC	Acide Ursodésoxycholique
CBP/PBC	Cholangite Biliaire Primitive/ Primary Biliary Cirrhosis
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
EASL	European Association for Study of Liver
ELF	Enhanced Liver Fibrosis
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ET	Education Thérapeutique
EVA	Echelle Visuelle Analogique
FXR	Farnesoid X Receptor
GGT	Gamma-Glutamyltranspeptidase
GR	Récepteur des Glucocorticoïdes
HAI	Hépatite Auto-Immune
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	High Density Lipoproteins / lipoprotéines de haute densité
HK1	Anticorps Anti-Hexokinase 1
HR	Hazard Ratio
HTP	Hypertension Portale
IC	Intervalle de Confiance
IFI	Immunofluorescence Indirecte
IgG	Immunoglobulines G
IgM	Immunoglobulines M
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
KLHL12	Anticorps Anti-Kelch-Like 12
LDL	Low Density Lipoprotein / lipoprotéines de basse densité
MARS	Système de recirculation des adsorbants moléculaires
MDPH	Maison Départementale pour les Personnes Handicapées
N	Valeur Normale
NHP	Nottingham Health Profile
PAL	Phosphatases Alcalines
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPAR	Récepteurs Activés par les Proliférateurs de Peroxysomes
PXR	Pregnane X Receptor
Score AFP	Score Alpha-Foetoprotéine
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
SF36	36-Item Short Form Survey
TH	Transplantation Hépatique
TP	Temps de Prothrombine
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
UVB	Ultraviolet de type B

## Synthèse du PNDS à l'attention des médecins généralistes

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie inflammatoire chronique des petits canaux biliaires intra-hépatiques d'origine auto-immune qui, si elle est incorrectement traitée, peut évoluer vers la cirrhose et ses complications. Cette maladie, dont la prévalence est estimée à 20-40 pour 10<sup>5</sup> habitants, atteint préférentiellement les femmes (sex-ratio 1/9) d'âge moyen (médiane au diagnostic 55 ans; les cas révélés avant 30 ans sont rares). On estime qu'une femme de plus de 45 ans sur 1000 est atteinte de CBP. Il s'agit de la première cause en fréquence de cholestase chronique intra-hépatique chez l'adulte.

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

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

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

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

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

Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne sont actuellement l'acide obéticholique (AMM) et le bézafibrate (hors AMM). L'acide obéticholique est fortement déconseillé en cas de cirrhose avancée (insuffisance hépatique avec score de Child-Pugh B ou C) ou décompensée. Dans tous les autres cas, il doit être débuté à la dose de 5 mg/jour et peut être augmenté à 10 mg/jour au bout de 6 mois en cas de bonne tolérance et de réponse biologique insuffisante. Son principal effet secondaire est le prurit qui peut nécessiter une adaptation posologique. Le bézafibrate, quant à lui, est déconseillé en cas d'insuffisance rénale. Il doit être privilégié chez les patients ayant un prurit car il améliore ce

symptôme. Sa posologie habituelle est de 400 mg/jour. Son principal effet secondaire est des douleurs musculaires qui peuvent nécessiter une adaptation posologique. La trithérapie associant AUCD, acide obéticholique et bézafibrate pourrait avoir des effets bénéfiques synergiques chez les patients résistants aux traitements de 2<sup>ème</sup> ligne.

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

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

#### **Informations utiles :**

Ce PNDS est disponible sur le site :

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

Liste des centres de référence et de compétence : Annexe 1.

Filière de santé des maladies rares du foie (Filfoie): <https://www.filfoie.com>

Orphanet : [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

Associations de patients :

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

# Texte du PNDS

## 1 Introduction

- La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie inflammatoire chronique des canaux biliaires intra-hépatiques [1].
- Elle est caractérisée biologiquement par une cholestase chronique associée à la présence d'auto-anticorps spécifiques et histologiquement par des lésions de cholangite destructrice non suppurée.
- En l'absence de traitement, elle peut évoluer vers une cirrhose, une hypertension portale et une insuffisance hépatique.
- Son diagnostic, sa stadification et son suivi reposent en très grande partie sur des examens non ou peu invasifs (analyses sanguines, échographie, élastométrie).
- L'examen histologique du foie et l'endoscopie digestive haute sont parfois nécessaires mais leurs indications restent limitées.

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

- L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une cholangite biliaire primitive (CBP). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.
- Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection prévue dans l'ALD6.
- Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de CBP. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.
- Le présent PNDS 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)).
- Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<https://www.filfoie.com/>).
- Le contenu de ce PNDS a été discuté et validé par le groupe de travail (cf. Annexe 2).



## 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

- Les objectifs de cette première phase de la prise en charge de la maladie sont tout d'abord d'établir un diagnostic de certitude (diagnostic positif) puis d'évaluer le degré de sévérité de la maladie au moment où elle est diagnostiquée (diagnostic de gravité).
- Le diagnostic est important car il implique la mise en route immédiate d'un traitement au long cours qui sera d'autant plus efficace qu'il est débuté précocément dans l'évolution de la maladie.

### 3.2 Diagnostic positif

#### 3.2.1 Examens non invasifs

##### 3.2.1.1 Contexte et examen clinique

- La maladie est exceptionnellement révélée avant l'âge de 30 ans.
- Neuf patients sur 10 sont des femmes.
- Les principaux symptômes sont l'asthénie (symptôme le plus fréquent) et le prurit [2].
- Les symptômes sont absents dans la moitié des cas au moment du diagnostic.
- Le prurit est le symptôme le plus caractéristique. En présence d'anomalies des tests biologiques hépatiques et sans anomalie biliaire en imagerie, il doit faire rechercher la présence d'auto-anticorps spécifiques. Toutefois la sensibilité et la spécificité de ce signe sont trop limitées pour en faire un critère diagnostique fiable.
- Le syndrome sec est fréquent mais souvent sous-évalué.
- Des douleurs articulaires et une douleur de l'hypochondre droit sont parfois décrites.
- L'examen clinique est le plus souvent normal.
- Un subictère ou un ictère, des xanthomes périorbitaires ou une hépatomégalie sont parfois présents dans les formes les plus sévères.
- La maladie est très rarement révélée d'emblée par une complication de la cirrhose.

1. Si le contexte clinique peut orienter (prurit chronique chez une femme d'âge moyen), l'examen clinique en lui-même est d'une très faible utilité pour le diagnostic de CBP.
2. Le prurit est le symptôme le plus caractéristique de la maladie mais est absent dans près de la moitié des cas au moment du diagnostic.

##### 3.2.1.2 Examens biochimiques

- La CBP est typiquement associée à une augmentation persistante des marqueurs de cholestase : augmentation de l'activité sérique des phosphatases alcalines (PAL) et de la gamma-glutamyltranspeptidase (GGT).
- Une cholestase biologique peut être définie par une augmentation des PAL > 1,5 fois la valeur supérieure de la normale (N) et de la GGT > 3N, associée ou non à une augmentation concomitante de la bilirubine totale et conjuguée [3].

- Une augmentation *isolée* de la GGT peut être observée mais ne suffit pas à porter le diagnostic de cholestase. Une consommation excessive d'alcool, un surpoids ou une prise de médicament inducteur enzymatique doivent être éliminés.
- Une augmentation *isolée* des PAL peut être observée mais ne suffit pas à porter le diagnostic de cholestase. Une origine osseuse doit alors être écartée.
- Une augmentation de la bilirubine totale à prédominance conjuguée traduit l'existence d'une maladie à un stade avancée.
- Une élévation modérée (2 à 3N) des transaminases (ASAT et ALAT) est souvent présente et reflète le degré d'inflammation hépatique.
- Une augmentation anormalement élevée (> 5N) des transaminases doit faire suspecter un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune après avoir écarté toute autre cause de cytolyse hépatique (virus, médicaments). [4]
- Une hypercholestérolémie portant généralement sur les HDL est présente dans 60% des cas au diagnostic.
- Une augmentation polyclonale des IgM sériques est évocatrice mais non constante (absente dans un tiers des cas) et non spécifique de la CBP. Une augmentation polyclonale des IgG sériques > 20 g/L doit faire suspecter un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune mais peut aussi être observée en cas de cirrhose constituée.

1. Sur le plan biologique, la CBP est typiquement caractérisée par une augmentation chronique et concomitante des PAL et de la GGT.
2. L'augmentation des IgM est également fréquente.
3. Une augmentation anormalement élevée des transaminases (> 5N) et des IgG (> 20 g/l) doit faire suspecter une hépatite auto-immune associée (syndrome de chevauchement).

### 3.2.1.3 Examens radiologiques

- Une échographie hépatique doit être réalisée à titre systématique afin d'éliminer une dilatation des voies biliaires (cholestase obstructive) ou une lésion tumorale du foie.
- L'échographie peut être normale ou montrer des signes d'hépatopathie chronique (dysmorphie, signes d'hypertension portale) participant ainsi à l'évaluation initiale du stade de la maladie.
- La présence d'adénomégalies péri-portales modérées est assez souvent rapportée. [5]
- Une cholangiographie par IRM doit être réalisée si les marqueurs sérologiques de la CBP (anticorps anti-mitochondrie, anti-gp210, ou anti-sp100) sont absents du sérum afin d'écarter une atteinte des grosses voies biliaires, en particulier un cholangite sclérosante primitive.

1. L'échographie hépatique doit être systématiquement réalisée pour le diagnostic différentiel de la CBP (recherche d'autres causes de cholestase).

### 3.2.1.4 Examens sérologiques

- Des anticorps anti-mitochondries (AAM) doivent être recherchés devant toute cholestase intra-hépatique inexplicée. La recherche de première intention se fait par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupes tissulaires triple-organe (foie, rein, estomac) de rats. Un titre d'AAM  $\geq 1 : 40$  est considéré comme positif. [6]
- La détection en IFI d'AAM doit être confirmée par dot-blot, western-blot ou ELISA (tests spécifiques d'antigènes mitochondriaux type M2).
- Les AAM sont présents chez 90 à 95% des patients atteints de CBP. En cas de cholestase chronique, la spécificité des AAM pour le diagnostic de CBP est  $> 95\%$ .
- En conséquence, l'association d'AAM et de signes biologiques de cholestase permet de porter le diagnostic de CBP avec certitude sans recourir à la biopsie du foie. [7]
- Des anticorps anti-nucléaires (AAN) spécifiques de la CBP sont présents dans environ 25% des cas et jusqu'à 50% des cas de CBP sans AAM. La recherche de première intention se fait par IFI sur cellules HEp2. Il existe 2 types de fluorescence caractéristiques : une fluorescence d'aspect « cerclé » (correspondant à des anticorps dirigés contre les pores des membranes nucléaires, dont les principaux représentants sont les anticorps anti-gp210) et une fluorescence dite en « multiple nuclear dots » (correspondant à des anticorps dirigés contre les cores nucléaires, dont les principaux représentants sont les anticorps anti-sp100). [8]
- La détection en IFI d'AAN ayant une fluorescence spécifique de la CBP doit être confirmée par une recherche des anticorps suspectés (anti-gp210 ou anti-sp100) à l'aide d'une technique spécifique d'antigène (ELISA le plus souvent). En situation de cholestase chronique inexplicée, la spécificité de ces anticorps pour le diagnostic de CBP est  $> 95\%$ . Les anticorps anti-gp210 sont cependant plus spécifiques que les anticorps anti-sp100, qui peuvent être observés dans différentes connectivites.
- Des anticorps anti-muscle lisse de spécificité anti-actine et des anticorps anti-ADN double-brin peuvent être présents dans 10% des cas. Leur présence doit faire suspecter l'existence d'un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune. [9, 10]
- En cas de suspicion de CBP et d'absence d'AAM et d'AAN en IFI, une recherche d'AAM, d'anti-gp210 et d'anti-sp100 doit être réalisée par des techniques spécifiques d'antigène (dot-blot, ELISA).
- Des anticorps spécifiques de la CBP (AAM, anti-gp210, anti-sp100) sont parfois détectés en dehors de tout contexte d'élévation chronique des PAL et de la GGT. Dans cette situation, leur seule présence ne permet pas de porter le diagnostic de CBP; il est alors recommandé de surveiller une fois par an les enzymes hépatiques, en particulier les PAL et la GGT. [7]
- Les anticorps anti-hexokinase 1 (HK1) et anti-kelch-like 12 (KLHL12) sont des auto-anticorps spécifiques de la CBP (spécificité  $> 95\%$ ) de découverte récente. Leur sensibilité est supérieure à celle des anticorps anti-gp210 et anti-sp100. Ils sont présents chez 10 à 35% des CBP séronégatives. Leur recherche n'est pas encore disponible en pratique courante. [11]

1. La recherche d'auto-anticorps spécifiques de la CBP (surtout AAM, mais aussi AAN spécifiques de type anti-gp210 ou anti-sp100) joue un rôle essentiel dans le diagnostic positif de la maladie.
2. Dans le cadre du bilan d'une cholestase chronique intra-hépatique, leur spécificité pour la CBP est telle que leur positivité (au moins l'un d'entre eux) permet de porter un diagnostic de certitude sans recourir à la biopsie du foie.
3. La détection d'anticorps anti-actine ou d'anticorps anti-ADN double-brin au cours d'une CBP doit faire suspecter l'existence d'un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune.

## 3.2.2 Examens invasifs

### 3.2.2.1 Examen histologique du foie

- Dans la majorité des cas, l'examen histologique du foie n'est pas nécessaire au diagnostic de CBP car l'association d'une cholestase biologique et d'auto-anticorps spécifiques de la maladie, à elle-seule, a une performance diagnostique très élevée (sensibilité et spécificité > 90%).
- La biopsie hépatique doit être proposée à titre diagnostique en cas d'absence d'auto-anticorps spécifiques de CBP (AAM, anti-gp210, anti-sp100), de suspicion d'un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune, de présentation biochimique non caractéristique (augmentation isolée de la GGT ou des PAL), ou de toute autre comorbidité hépatique suspectée (stéato-hépatite dysmétabolique par exemple chez les patients en franc surpoids). [6, 7]
- La suspicion d'un syndrome de chevauchement doit reposer sur l'augmentation anormalement élevée des transaminases (> 5N) et des IgG (> 20 g/L) avec ou sans anticorps anti-muscle lisse. [4] [7]
- La biopsie hépatique, lorsqu'elle est nécessaire, doit être pratiquée par voie transpariétale chaque fois que cela est possible (absence d'anomalie de la coagulation du sang, absence d'ascite). Dans les autres cas, elle doit être réalisée par voie veineuse transjugulaire.
- La performance de l'examen histologique pour le diagnostic de CBP dépend de la taille de la biopsie et du nombre d'espaces porte analysables car les lésions caractéristiques de la maladie sont segmentaires et focales.
- La biopsie doit faire au moins 10 mm et intéresser au moins 10 espaces porte. Plusieurs plans de coupe sont recommandés pour optimiser la détection des lésions biliaires. Un marquage de la cytokératine 7 est recommandé pour l'identification et la numération des canaux biliaires.
- Même en condition optimale, la sensibilité de l'examen histologique d'une biopsie percutanée pour la détection de lésions biliaires caractéristiques ne dépasse pas 50%.
- La lésion la plus caractéristique, mais toutefois non spécifique (car pouvant être observée au cours de la sarcoïdose ou de certains lymphomes), est la cholangite destructrice (rupture de la lame basale) non suppurée de type granulomateux. La cholangite destructrice non suppurée de type lymphocytaire est aussi caractéristique. [12]
- Les granulomes épithélioïdes portaux ou périportaux et la ductopénie (rapport entre le nombre d'espaces porte sans canal biliaire et le nombre total d'espaces porte > 50%) sont des lésions évocatrices mais non caractéristiques de la maladie.
- La réaction ductulaire périportale est fréquente mais n'a rien de spécifique.

1. L'examen histologique du foie n'est plus recommandé à titre systématique pour le diagnostic de CBP. Il s'agit d'un examen invasif dont la performance diagnostique est incomplète.
2. Il doit être proposé en cas de marqueurs sérologiques négatifs, de présentation biologique inhabituelle, de suspicion d'hépatite auto-immune (syndrome de chevauchement) ou de toute autre comorbidité hépatique suspectée.
3. La lésion caractéristique est la cholangite destructrice non-suppurée, granulomateuse ou lymphocytaire, qui n'est visible que dans 30 à 50% des cas sur une biopsie percutanée.

### 3.2.3 Diagnostic positif : synthèse

1. Si le contexte clinique peut orienter (prurit chronique chez une femme d'âge moyen), l'examen clinique en lui-même est d'une très faible utilité pour le diagnostic de CBP. Le prurit est le symptôme le plus caractéristique de la maladie mais est absent dans près de la moitié des cas.
2. Sur le plan biochimique, la CBP est typiquement caractérisée par une augmentation chronique et concomitante des PAL et de la GGT. L'augmentation des IgM est également fréquente. Une augmentation anormalement élevée des transaminases (> 5N) et des IgG (> 20 g/l) doit faire suspecter une hépatite auto-immune associée (syndrome de chevauchement).
3. L'échographie hépatique doit être systématiquement réalisée pour le diagnostic différentiel de la CBP (recherche d'autres causes de cholestase).
4. La recherche d'auto-anticorps spécifiques de la CBP (surtout AAM, mais aussi AAN spécifiques de type anti-gp210 ou anti-sp100) joue un rôle essentiel dans le diagnostic positif de la maladie. Dans le cadre du bilan d'une cholestase chronique intra-hépatique, leur spécificité pour la CBP est telle que leur positivité (au moins l'un d'entre eux) permet de porter un diagnostic de certitude sans recourir à la biopsie du foie.
5. La détection d'anticorps anti-actine ou d'anticorps anti-ADN double-brin au cours d'une CBP doit faire suspecter l'existence d'un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune.
6. L'examen histologique du foie n'est plus recommandé à titre systématique pour le diagnostic de CBP. Il s'agit d'un examen invasif dont la performance diagnostique est incomplète. Il doit être proposé en cas de marqueurs sérologiques négatifs, de présentation biologique inhabituelle, de suspicion d'hépatite auto-immune (syndrome de chevauchement) ou de toute autre comorbidité hépatique suspectée. La lésion caractéristique est la cholangite destructrice non-suppurée, granulomateuse ou lymphocytaire, qui n'est visible que dans 30 à 50% des cas sur une biopsie percutanée.

## 3.3 Diagnostic de gravité

Le diagnostic positif étant posé, le diagnostic de gravité de la CBP repose essentiellement sur des critères non invasifs cliniques, biologiques, échographiques et élastométriques. Il peut aussi parfois reposer sur le résultat d'examens invasifs, endoscopiques ou histologiques.

### 3.3.1 Examens non invasifs

#### 3.3.1.1 Examen clinique

- L'âge au moment du diagnostic est associé à la gravité et au pronostic de la CBP. Un âge inférieur à 45 ans au moment des premiers symptômes prédispose à une maladie d'emblée plus sévère et évolutive (forme ductopénisante rapide de la femme jeune) et à une moins bonne réponse à l'acide ursodésoxycholique (AUDC). [13]
- Le sexe masculin est associé à des formes plus sévères au diagnostic, à une moins bonne réponse à l'AUDC et à un risque plus important de carcinome hépatocellulaire. [13, 14] Toutefois, ceci pourrait être dû à un âge au diagnostic plus élevé que chez la femme.

- L'asthénie est anormalement fréquente au cours de la CBP. Elle pourrait avoir une composante neurologique centrale et une composante périphérique neuro-végétative et/ou musculaire. Bien que plus prononcée au stade tardif de la maladie (cirrhose), elle n'est pas corrélée à la sévérité initiale de la maladie. Son intensité ne préjuge donc pas de la gravité de la CBP. Son évaluation n'est pas standardisée en pratique clinique courante et est difficilement reproductible selon les études [15]. Des échelles de qualité de vie spécifiques (PBC-40) ou génériques (NHP, SF36) sont utilisées en recherche mais n'ont pas prouvé leur intérêt en pratique clinique courante.
- Le prurit, lorsqu'il est significatif, est corrélé à la sévérité de la maladie et est associé à une moins bonne réponse à l'AUDC [16]. Il est variable dans le temps chez un même individu, souvent plus intense le soir et la nuit que dans la journée. Il peut être associé à des lésions cutanées de grattage qui témoignent de sa sévérité et peut retentir sur l'état général (troubles du sommeil, dépression, perte de poids). Il doit être évalué à l'aide d'outils de quantification (échelle visuelle analogique (EVA), échelle 5D). Un niveau de prurit  $\geq 4/10$  en EVA est considéré comme significatif.
- Un subictère (à plus forte raison un ictère), des xanthomes périorbitaires ou une hépatomégalie sont des signes témoignant d'une maladie avancée.
- Les signes cliniques de cirrhose doivent être recherchés : bord inférieur du foie ferme et tranchant, angiomes stellaires, circulation veineuse collatérale, érythrose palmaire, ascite.

1. Un début précoce de la maladie (âge < 45 ans) est associé à une maladie plus sévère et symptomatique.
2. Si l'asthénie n'a pas de valeur pronostique, l'intensité du prurit témoigne de la sévérité de la maladie et doit être quantifiée au minimum par EVA.

### 3.3.1.2 Examens biochimiques

- Les examens biochimiques nécessaires à l'évaluation initiale de la gravité de la maladie doivent comprendre au minimum : bilirubinémies totale et conjuguée, albuminémie, numération plaquettaire, PAL et transaminases.
- Une bilirubinémie élevée (> 17  $\mu\text{mol/l}$ ) à prédominance conjuguée, une albuminémie basse (< 35 g/l) ou une numération plaquettaire basse (< 150000 /mm<sup>3</sup>) au moment du diagnostic permettent de classer le patient dans un stade avancé de la maladie. [17]
- Des PAL très élevées au moment du diagnostic (> 5N) sont généralement le signe d'une maladie sévère et symptomatique dont les chances de réponse au traitement sont plus faibles.
- Un rapport ASAT/plaquettes (score APRI) > 0,54 au diagnostic est associé à un risque plus élevé de complications liées à la maladie. [18]
- L'albuminémie et la numération plaquettaire au diagnostic entrent dans le calcul du UK-PBC risk score qui prend en compte également la biologie après 12 mois de traitement par AUDC (voir chapitre consacré au suivi). [19]
- Les concentrations des IgM et des IgG n'ont pas de valeur pronostique établie.

1. Une bilirubinémie élevée (> 17  $\mu\text{mol/l}$ ) à prédominance conjuguée, une albuminémie basse (< 35 g/l) ou une numération plaquettaire basse (< 150000 /mm<sup>3</sup>) au moment du diagnostic permettent de classer le patient dans un stade avancé (cirrhose ou fibrose sévère) de la maladie.

### 3.3.1.3 Examens sérologiques

- Le titre des AAM au diagnostic n'est pas corrélé au stade ou à la gravité de la maladie ni à son pronostic.
- Les anticorps anti-gp210 et anti-sp100, en revanche, sont associés à des formes plus avancées de la maladie au moment du diagnostic. Leur valeur pronostique est suspectée mais elle reste à confirmer. [20]
- Les CBP sans auto-anticorps n'ont pas de profils de gravité ou de pronostic spécifiques.

1. Le titre des AAM n'est pas lié au stade ou à la gravité de la maladie.
2. Les anticorps anti-gp210 et anti-sp100 sont en revanche plus fréquemment observés aux stades avancés de la maladie.

### 3.3.1.4 Examens radiologiques

- L'échographie abdominale initiale permet de rechercher des signes d'hépatopathie à un stade avancé : dysmorphie du foie, signes directs (élargissement du tronc porte, diminution du flux portal en doppler, voies de dérivation porto-systémiques) ou indirects (splénomégalie, ascite) d'hypertension portale (HTP).
- L'échographie permet également de vérifier l'absence de nodule hépatique suspect en cas de cirrhose suspectée.
- L'IRM ou le scanner du foie n'a pas d'intérêt supplémentaire démontré dans l'évaluation de la gravité de la CBP.

1. Une dysmorphie hépatique et/ou des signes d'HTP en échographie au moment du diagnostic permettent de classer le patient dans un stade avancé (cirrhose ou fibrose sévère) de la maladie.

### 3.3.1.5 Marqueurs de fibrose

- La mesure de la dureté du foie par élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®) est corrélée au degré de fibrose hépatique et au stade histologique de la maladie. [21]
- La performance de l'élastométrie impulsionnelle pour le dépistage de la fibrose sévère (> 10,7 kPa) ou de la cirrhose (> 16,9 kPa) est excellente (statistique C > 0,90) dès lors que les critères de fiabilité de cet examen sont atteints (au moins 10 mesures valides, taux de succès > 60%, rapport entre l'interquartile et la médiane des mesures < 30%).
- Néanmoins le pourcentage d'échec ou de mesure non fiable (interquartile des valeurs > 30% de la médiane) de l'élastométrie peut atteindre 20%.
- L'utilisation de l'élastométrie impulsionnelle est recommandée par l'EASL-ALEH pour l'évaluation initiale de la gravité de la maladie et doit donc remplacer la biopsie hépatique pour l'évaluation du stade à chaque fois que cela est possible. [22]
- La mesure de la dureté du foie au diagnostic a également une valeur pronostique. Si les critères de fiabilité de l'examen sont respectés, une valeur > 9,6 KPa permet de classer le

patient dans un stade avancé de la maladie, qui est associé à un risque de décompensation hépatique, de transplantation hépatique ou de décès 5 fois supérieur. [21]

- Le Fibrotest® et le Fibromètre® ne sont pas validés dans la CBP. Le seul test sanguin de fibrose validé est le Enhanced Liver Fibrosis (ELF®) score, qui n'est pas utilisé en pratique courante en France. Sa performance pour le dépistage de la fibrose sévère ou de la cirrhose au cours de la CBP semble inférieure à celle de l'élastométrie (statistique C: 0,75). Comme l'élastométrie, le ELF score a une valeur pronostique au diagnostic. [23]

1. L'élastométrie impulsionnelle est recommandée pour l'évaluation de la gravité initiale de la maladie et doit remplacer la biopsie hépatique pour l'évaluation du stade à chaque fois que cela est possible.
2. Si les critères de fiabilité sont respectés, une mesure > 9,6 KPa permet de classer le patient dans un stade avancé de la maladie et une mesure > 16,9 kPa permet de porter un diagnostic de cirrhose.

### 3.3.2 Examens invasifs

#### 3.3.2.1 Examen histologique du foie

- L'examen histologique du foie pour l'évaluation initiale de la gravité de la maladie n'est recommandé qu'en cas d'échec, de non-fiabilité ou de discordances répétées du résultat de l'élastométrie hépatique.
- L'hétérogénéité lésionnelle et l'échantillonnage aléatoire de la biopsie percutanée sont des sources d'erreur et de variabilité bien documentées de l'examen histologique du foie au cours de la CBP. [24] Près de 40% des biopsies simulées sur foie explantés divergent d'au moins un stade de fibrose.
- Plusieurs classifications histologiques peuvent être utilisées pour évaluer le stade de la maladie au diagnostic (classifications de Scheuer, Ludwig, et Nakanuma, score FBI). [25-28]
- Certaines classifications (Scheuer, Ludwig) ne séparent pas distinctement l'évaluation de la fibrose de celles de l'inflammation et des lésions canalaire biliaires.
- Le score FBI a la particularité d'évaluer séparément les lésions histologiques ayant une valeur pronostique documentée (Fibrosis, Bile duct ratio, Interface hepatitis).
- La reproductibilité intra et inter-observateurs de ces classifications a été peu étudiée et semble assez limitée.
- Malgré ces limitations, le stade histologique a une valeur pronostique documentée (Ludwig, Nakanuma). [29]

1. La biopsie du foie pour l'évaluation initiale de la gravité de la maladie n'est recommandée qu'en cas d'échec, de non fiabilité ou de discordances répétées du résultat de l'élastométrie hépatique.
2. Plusieurs classifications histologiques peuvent être utilisées pour évaluer le stade (classifications de Scheuer, Ludwig, et Nakanuma, score FBI).
3. Malgré d'importantes sources d'erreur et de variabilité, le stade histologique a une valeur pronostique bien documentée.



### 3.3.2.2 Examen endoscopique

- Le dépistage par endoscopie oeso-gastroduodénale de l'hypertension portale cliniquement significative obéit aux critères de BAVENO VI.
- Il est donc recommandé de rechercher par endoscopie digestive haute des varices œsophagiennes ou gastriques si les plaquettes sont  $< 150000/\text{mm}^3$  ou si l'élastométrie est  $> 20$  kPa. [7]

1. Des varices œsophagiennes ou gastriques cliniquement significatives doivent être recherchées par endoscopie digestive haute si la numération plaquettaire est  $< 150000/\text{mm}^3$  ou l'élastométrie  $> 20$  kPa.

### 3.3.3 Diagnostic de gravité : synthèse

1. Un début précoce de la maladie (âge  $< 45$  ans) est associé à une maladie plus sévère et symptomatique. Si l'asthénie n'a pas de valeur pronostique, l'intensité du prurit témoigne de la sévérité de la maladie et doit être quantifiée par EVA.
2. Une bilirubinémie élevée ( $> 17 \mu\text{mol/l}$ ) à prédominance conjuguée, une albuminémie basse ( $< 35 \text{ g/l}$ ) ou une numération plaquettaire basse ( $< 150000 /\text{mm}^3$ ) au moment du diagnostic permettent de classer le patient dans un stade avancé (cirrhose ou fibrose sévère) de la maladie.
3. Le titre des AAM n'est pas lié au stade ou à la gravité de la maladie. Les anticorps anti-gp210 et anti-sp100 sont en revanche plus fréquemment observés aux stades avancés de la maladie.
4. Une dysmorphie hépatique et/ou des signes d'HTP en échographie au moment du diagnostic permettent de classer le patient dans un stade avancé (cirrhose ou fibrose sévère) de la maladie.
5. L'élastométrie impulsionnelle est recommandée pour l'évaluation initiale de la gravité de la maladie et doit remplacer la biopsie hépatique pour l'évaluation du stade à chaque fois que cela est possible. Une valeur  $> 9,6$  kPa permet de classer le patient dans un stade avancé de la maladie. Une valeur  $> 16,9$  kPa permet de porter un diagnostic de cirrhose.
6. La biopsie du foie pour l'évaluation initiale de la gravité de la maladie n'est recommandée qu'en cas d'échec, de non fiabilité ou de discordances répétées du résultat de l'élastométrie hépatique. Plusieurs classifications histologiques peuvent être utilisées pour évaluer le stade (classifications de Scheuer, Ludwig, et Nakanuma, score FBI). Malgré d'importantes sources d'erreur et de variabilité, le stade histologique a une valeur pronostique bien documentée.
7. Des varices œsophagiennes ou gastriques cliniquement significatives doivent être recherchées par endoscopie digestive haute si la numération plaquettaire est  $< 150000/\text{mm}^3$  ou l'élastométrie  $> 20$  kPa.

### 3.4 Professionnels impliqués

- Les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge diagnostique des patients (diagnostic positif, diagnostic de gravité) sont le médecin généraliste (premiers examens), l'hépatogastroentérologue (examens de confirmation, synthèse et annonce diagnostiques), le biologiste immunologiste (sérologies), le radiologue (échographie hépatique), l'anatomopathologiste (histologie hépatique le cas échéant), et le médecin interniste ou autre(s) spécialiste(s) d'organe en cas d'atteinte(s) auto-immune(s) extra-hépatique(s) suspectée(s).

### 3.5 Annonce du diagnostic et information du patient

- L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée qui sera l'occasion d'établir une relation de confiance médecin-patient
- Durant l'annonce, il sera notamment expliqué au patient :
  - Les principales caractéristiques de la maladie,
  - Les possibilités de prise en charge et de suivi,
  - Une description du traitement, de ses effets bénéfiques, de ses effets secondaires
  - L'importance de l'observance du traitement au long cours sans interruption
  - L'existence d'associations de patients
  - La possibilité d'une prise en charge au titre de l'ALD (ALD 6).
- L'impact psychologique de l'annonce doit être pris en compte avec orientation si besoin vers un professionnel de santé approprié (psychologue, psychiatre).
- Un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge le patient pour rapporter les différents points discutés lors de la consultation.

## 4 Prise en charge thérapeutique

### 4.1 Objectifs thérapeutiques

- Le traitement de la CBP doit viser plusieurs objectifs : a) empêcher la survenue des principales complications évolutives de la maladie: cirrhose, hypertension portale, insuffisance hépatique, cancer primitif du foie, nécessité de transplantation hépatique, décès de cause hépatique ; b) améliorer les symptômes associés à la maladie : prurit, fatigue, syndrome sec ; c) prendre en charge les complications et les comorbidités fréquemment associées à la maladie : ostéoporose, hypercholestérolémie, hypertension portale, maladies auto-immunes associées (dysthyroïdie, etc.).
- Le traitement de fond vise le premier objectif.
- Le traitement des symptômes vise le deuxième objectif.
- Le traitement des comorbidités vise le troisième objectif.

1. La prise en charge thérapeutique de la CBP comprend plusieurs aspects, dont le traitement de fond, le traitement des symptômes et le traitement des comorbidités.

## 4.2 Professionnels impliqués

- Les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge thérapeutique des patients sont le médecin généraliste (prise en charge des comorbidités, renouvellement du traitement le cas échéant), l'hépto-gastroentérologue (décisions thérapeutiques, renouvellement du traitement), le médecin interniste ou autre(s) spécialiste(s) d'organe en cas d'atteinte(s) auto-immune(s) extra-hépatique(s) associée(s), le rhumatologue en cas d'ostéoporose, et l'infirmière d'éducation thérapeutique (idéalement).
- Dans le cas où le patient participe à un essai clinique, l'équipe de recherche sera aussi impliquée dans la prise en charge.

## 4.3 Traitement de fond

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

- L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est le traitement pharmacologique de première intention de la CBP recommandé par l'ensemble des sociétés savantes européennes et américaines. [7] [30, 31]
- L'AUDC est naturellement présent et très minoritaire (1-3%) dans la bile mais devient l'acide biliaire majoritaire sous traitement. Ses mécanismes d'action sont multiples et associent des effets cholérétiques, cytoprotecteurs, anti-inflammatoires et immuno-modulateurs.
- La posologie quotidienne optimale est comprise entre 13 et 15 mg/kg. L'administration se fait généralement en deux prises mais une administration en une seule prise ne modifie pas la pharmacocinétique et peut être proposée en particulier pour favoriser l'observance.
- Quand le traitement est débuté à un stade avancé de la maladie (cirrhose, hypertension portale, bilirubine augmentée, prurit sévère), il est recommandé d'atteindre la posologie optimale de manière progressive de sorte à éviter l'aggravation initiale du prurit et de la cholestase.
- Les bénéfices de l'AUDC sur l'amélioration des tests hépatiques ont été rapportés pour la première fois en 1987 [32]. Plusieurs études randomisées ont ensuite confirmé son efficacité, non seulement sur les tests hépatiques mais également sur l'histologie du foie. [33, 34]
- Le suivi à long terme (4 ans) de ces études randomisées a également montré une réduction significative du risque de décès et de transplantation hépatique chez les malades traités en comparaison aux malades initialement non traités. [35]
- Des données très récentes issues de la cohorte multicentrique du Global PBC Study Group incluant 3 902 patients dont 3 529 traités par AUDC avec un suivi médian de 7,8 ans ont confirmé que le traitement par AUDC était associé à une amélioration significative de la survie sans transplantation (79,7% *versus* 60,7% à 10 ans). [36] Le bénéfice du traitement était moindre mais restait significatif chez les malades ayant une dose d'AUDC < 13 mg/Kg (HR 0,56 *versus* 0,46). Cette même cohorte a permis d'estimer que le nombre de malades à traiter par AUDC pour éviter un décès ou une transplantation était globalement de 11 (IC95% 9-13), de 4 (IC95% 3-5) chez les malades cirrhotiques et de 20 (IC95% 14-34) chez les malades non cirrhotiques. [37]
- La sévérité initiale de la maladie hépatique est le principal facteur de risque de complications hépatiques (les principales étant l'ascite et l'hémorragie digestive). Dans une cohorte multicentrique chez 3 224 patients avec un suivi médian de 8,1 ans l'incidence des

évènements hépatiques était de 9,1%, variant de 3,8% chez les patients avec fibrose peu sévère à 24,3% chez ceux ayant une fibrose sévère définie par un score APRI initial > 0,54. [38]

- La réponse biochimique à l'AUDC évaluée après 12 mois de traitement est le deuxième facteur pronostique majeur et indépendant. [38-43] Plus précisément, il existe une relation significative entre les concentrations de phosphatases alcalines (PAL) et de bilirubine à 12 mois et la survie sans transplantation à long terme. [43] Plusieurs études ont établi pour ces paramètres des seuils permettant d'identifier des malades ayant une réponse biologique à l'AUDC satisfaisante et un faible risque de complication (Tableau 1).
- Le pourcentage de patients atteignant une réponse biochimique satisfaisante dépend du critère de réponse utilisé et est d'autant plus faible que ce critère est strict. Dans une cohorte de 4805 malades traités depuis 2010, ce pourcentage variait entre 52,3% (critères Paris-2) et 81,1% (critères Rotterdam) [44]. Inversement, le pourcentage de patients ayant une réponse à l'AUDC insuffisante (et donc à risque de complication) varie entre 20% et 40% selon les populations et les critères étudiés.
- Les critères de Paris-2 comportent l'ASAT, la bilirubine et la PAL à 12 mois. Ils ont été utilisés comme critères d'inclusion de l'essai BEZURSO, sont robustes et ont montré qu'ils identifiaient des patients dont l'élastométrie hépatique s'aggravait significativement en l'espace de 2 ans. [45]
- Les scores pronostiques quantitatifs (Globe score; UK-PBC risk score) ont une performance supérieure à celles des critères de Paris d'environ 10%. [46] [19]
- Chez les malades ayant initialement une atteinte peu sévère et une réponse satisfaisante à l'AUDC la survie est similaire à celle de la population générale [47]. En revanche, si l'atteinte initiale est sévère, le risque de complication est diminué mais persiste malgré la réponse biochimique. [48]
- Une étude récente menée sur la cohorte du Global PBC Study Group a suggéré que les malades obtenant une stricte normalisation des PAL avaient une meilleure survie sans transplantation à 10 ans en comparaison à ceux ayant des PAL comprises entre 1 et 1,67N (93,2% versus 86,1%) [49]. Dans ce dernier groupe, la présence d'une bilirubine totale  $\leq 0,6N$  ( $102 \mu\text{mole/l}$ ) permettait de réintégrer le groupe de meilleur pronostic.
- On peut donc définir la réponse idéale à l'AUDC comme une stricte normalisation des PAL et de la bilirubine, avec si possible une bilirubine  $\leq 12 \mu\text{mol/l}$ .
- Les facteurs prédictifs de réponse à l'AUDC ont été spécifiquement étudiés dans la cohorte UK-PBC chez 2 703 patients [50]. 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 réponse biochimique non satisfaisante au traitement. Même s'il est possible de prédire la réponse, il n'y a aujourd'hui pas suffisamment d'arguments pour recommander d'emblée une combinaison thérapeutique sur la base de cette prédiction, une monothérapie par AUDC restant la règle en première ligne.
- Une réponse biochimique insuffisante doit d'abord faire rechercher les facteurs explicatifs suivants : un défaut d'observance, une posologie d'AUDC insuffisante ( $\leq 13 \text{ mg/kg/jour}$ ), une hyper- ou une hypothyroïdie, une maladie coéliqua, ou un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune notamment en cas d'élévation des transaminases  $\geq 5N$  et des IgG.
- Les malades traités par AUDC ayant une réponse non satisfaisante à l'AUDC après 12 mois de traitement gardent un bénéfice sur la survie sans transplantation en comparaison aux malades non traités (HR 0,50 versus 0,29) [36]. Les traitements de deuxième ligne doivent donc s'envisager en combinaison à l'AUDC.

- La tolérance au traitement par AUCD est habituellement excellente [51]. Dans moins de 10% des cas, une diarrhée, une dyspepsie ou une exacerbation du prurit peuvent survenir. En cas d'intolérance la dose d'AUCD peut être diminuée jusqu'à la dose maximale tolérée, en gardant en tête qu'une posologie < 13 mg/Kg est associée à une moindre efficacité mais qu'un bénéfice persiste en comparaison à l'absence de traitement. L'AUCD peut être poursuivi pendant la grossesse.

1. L'AUCD est le traitement de première intention de la CBP et doit être débuté dès le diagnostic établi, y compris en l'absence de signe de sévérité.
2. La posologie doit être comprise entre 13 et 15 mg/Kg et le traitement doit être administré en une ou deux prises par jour.
3. La diminution des paramètres biochimiques à court terme (en particulier des PAL et de la bilirubine) est un critère très robuste d'amélioration de la survie sans transplantation à long terme.
4. L'efficacité du traitement doit être évaluée par le dosage de ces paramètres après un an de traitement.
5. La réponse satisfaisante au traitement peut être définie par les critères de Paris-2 (PAL <1,5N, ASAT <1,5N, bilirubine normale) qui sont simples et validés.
6. L'obtention d'une réponse satisfaisante chez les patients sans fibrose sévère initiale est associée à une espérance de vie similaire à celle de la population générale.
7. La réponse idéale au traitement est définie par la stricte normalisation des PAL et de la bilirubine.
8. L'obtention d'une réponse idéale est associée à un bénéfice de survie supplémentaire chez les patients ayant une fibrose sévère initiale.
9. Lorsque les critères de réponse ne sont pas atteints, un facteur explicatif doit être recherché (défaut d'observance, sous dosage, syndrome de chevauchement).
10. L'AUCD est un traitement bien toléré. La diarrhée et le prurit sont les principaux effets secondaires et peuvent parfois nécessiter une réduction de posologie.
11. Un bénéfice de survie persiste même si les critères de réponse ne sont pas atteints. L'AUCD doit donc être poursuivi en combinaison si un traitement de deuxième ligne est envisagé.

**Tableau 1** : Évaluation de la réponse biologique à l'AUCD au cours de la CBP

Scores qualitatifs	Délai d'évaluation	Critères d'échec du traitement
Barcelone [39]	12 mois	Diminution des PAL $\leq$ 40 % et PAL $\geq$ 1N
Paris-1 [40]	12 mois	PAL $\geq$ 3N ou ASAT $\geq$ 2N ou bilirubine > 1mg/dl
Rotterdam [41]	12 mois	Bilirubine > 1N et/ou albumine < 1N
Toronto modifié [42]	12 mois	PAL > 1.67N ou bilirubine > 1mg/dl
Paris-2 [47]	12 mois	PAL $\geq$ 1.5N ou ASAT $\geq$ 1.5N ou bilirubine >1mg/dl
Scores quantitatifs	Délai d'évaluation	Variables prises en compte
UK-PBC risk score [19]	12 mois	Bilirubine, PAL et ASAT (ou ALAT) à 12 mois ; albumine et numération plaquettaire à l'initiation du traitement
GLOBE score [46]	12 mois	Bilirubine, PAL, albumine, numération plaquettaire à 12 mois ; âge à l'initiation du traitement

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

### 4.3.2.1 Préambule

- Seuls l'acide obéticholique et le bézafibrate, en association à l'AUDC, ont fait preuve indiscutable de leur capacité à améliorer les tests biologiques hépatiques des patients atteints de CBP en situation de réponse insuffisante à l'AUDC seul. [52, 53]
- Aucun de ces médicaments n'a prouvé pour le moment de manière prospective son efficacité sur la survie sans TH et il n'existe actuellement aucun essai comparatif frontal entre ces deux molécules dans le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne de la CBP.
- Cependant, il faut noter qu'une large étude de cohorte récente, menée sur 3908 patients japonais traités par AUDC depuis 2000, dont 746 avaient été traités par bézafibrate en association à l'AUDC en raison d'une réponse insuffisante à ce traitement, a montré que l'association bézafibrate-AUDC était associée à une amélioration significative de la survie sans TH par rapport à l'AUDC seul (HR 0,32, IC95% 0,19-0,55) [54]. Ce bénéfice de survie était observé quelle que soit la sévérité initiale de la maladie. Le nombre de patients à traiter par bézafibrate en association à l'AUDC pour éviter un décès ou une TH était de 29 à 5 ans, de 14 à 10 ans et de 8 à 15 ans.
- Actuellement, la décision de recourir à l'un de ces traitements de 2<sup>ème</sup> intention ne repose que sur l'évaluation de la réponse biologique à l'AUDC (cf. chapitre dédié). [7] [31] La progression histologique ou élastométrique n'est pas reconnue comme un critère décisionnel pour l'instauration de ces traitements.
- Chez les patients en réponse insuffisante à l'AUDC, le choix entre ces deux options doit reposer sur plusieurs considérations, dont : a) le bénéfice complémentaire sur les symptômes, en particulier le prurit, b) l'existence d'indication concomitante (hyperlipidémie), c) l'anticipation d'effets indésirables en fonction de l'état du patient (prurit, myalgies, insuffisance rénale), d) l'expérience préalable et la confiance du clinicien à prescrire l'un des deux médicaments plutôt que l'autre, e) la disponibilité du traitement dans le pays considéré, f) son AMM ou son statut hors label dans cette indication, g) enfin son prix.
- Malgré un niveau de preuve inférieur à celui des deux précédents traitements, la prescription du budésonide chez certains patients mauvais répondeurs à l'AUDC, spécialement ceux présentant une activité inflammatoire histologique persistante, mérite également d'être considérée. [55-57]
- Un algorithme décisionnel pour la prise en charge de fond des patients atteints de CBP est présenté dans la Figure 1 (voir annexe 3).

1. Les traitements de 2<sup>ème</sup> intention de la CBP sont l'acide obéticholique et le bézafibrate.
2. Leur indication repose sur la mise en évidence d'une réponse biologique insuffisante à l'AUDC (cf. chapitre dédié).
3. Ils doivent être administrés en association à (et non en remplacement de) l'AUDC.
4. L'acide obéticholique a une AMM dans cette indication.
5. Il n'y a pas d'essai comparatif actuellement disponible entre l'acide obéticholique et le bézafibrate.
6. Ces traitements n'ont pas fait la preuve tangible de leur efficacité sur la survie, mais les données de cohorte historique accumulées depuis 2000 indiquent que le traitement par bézafibrate est très probablement associé à une diminution de la mortalité et du recours à la TH.

#### 4.3.2.2 Acide obéticholique

- L'acide obéticholique est un acide biliaire semi-synthétique dérivé de l'acide chénodésoxycholique [58]. Comparé à ce dernier, il a une affinité 100 fois supérieure pour le récepteur des acides biliaires FXR (farnesoid X receptor), facteur de transcription jouant un rôle majeur dans la régulation de la synthèse et du transport des acides biliaires et exerçant des effets anti-inflammatoire et anti-fibrosant dans des modèles expérimentaux de cholestase.
- En 2016, suite à la publication des résultats de l'essai POISE, essai de phase 3 contrôlé contre placebo pendant 12 mois suivi d'une période d'extension en ouvert, l'acide obéticholique a obtenu une AMM conditionnelle (dans l'attente de preuve d'efficacité sur la survie sans transplantation) pour le traitement de la CBP chez les patients résistant ou intolérant à l'AUDC [52]. Parallèlement, l'acide obéticholique a fait l'objet d'un essai de phase 2 en monothérapie contre placebo. [59]
- Les patients inclus dans l'essai POISE présentaient à l'entrée une réponse incomplète (93%; critères de Toronto modifiés) ou une intolérance (7%) à l'AUDC. Ils ont été randomisés en un groupe acide obéticholique 10 mg/j, un groupe acide obéticholique 5-10 mg/j (titration de la dose de 5 à 10 mg/j à partir de 6 mois si jugée faisable et nécessaire), et un groupe placebo. Les patients résistants à l'AUDC étaient maintenus sous AUDC.
- Le critère de jugement de l'essai POISE était l'obtention de PAL < 1,67 xN avec une diminution ≥ 15% de la valeur initiale et une bilirubine totale normale en fin d'essai (12 mois). Ce critère était atteint chez 47% des patients du groupe 10 mg, 46% des patients du groupe 5-10 mg, et 10% des patients du groupe placebo.
- L'effet sur les PAL était significatif dès le 3<sup>ème</sup> mois, avec une réduction moyenne d'environ 30% par rapport à la valeur initiale, suivie par une stabilisation des valeurs jusqu'en fin d'étude.
- L'acide obéticholique était associé à une diminution significative des autres paramètres hépatiques standards (bilirubine, GGT, transaminases) et des acides biliaires totaux en fin d'essai.
- Les marqueurs non-invasifs de fibrose (Fibroscan®, ELF), en revanche, n'étaient pas modifiés.
- Le prurit était le principal effet secondaire associé à l'acide obéticholique. Il était 1,5 à 2 fois plus fréquent sous acide obéticholique que sous placebo. L'intensité du prurit sous acide obéticholique tendait à diminuer avec le temps et était comparable à celle du groupe placebo à 12 mois.
- L'essai POISE n'avait pas la durée, ni la puissance nécessaire pour évaluer l'effet de l'acide obéticholique sur la survie. Sur la base de la réponse biologique observée à 1 an, les modèles pronostiques prédisent néanmoins une réduction d'environ 30% de la mortalité ou des besoins en TH à 10 ans [60]. Une diminution de la mortalité est également prédite chez les patients traités par acide obéticholique n'atteignant pas le critère POISE de réponse biologique.
- L'étude ouverte de suivi à long-terme des patients ayant participé à l'essai POISE et ayant été maintenus sous ou permutés à l'acide obéticholique en fin d'essai a montré que la réponse biologique au traitement était soutenue à 3 puis 5 ans. [61]
- Le prurit restait, néanmoins, le principal effet indésirable, puisqu'observé chez trois-quarts des patients, mais n'entraînant un arrêt définitif du traitement au long cours que chez 4% d'entre eux.
- La réduction de posologie de l'acide obéticholique (5 mg un jour sur deux ou sur trois) permet d'atténuer ou de faire disparaître le prurit dans un grand nombre de cas.
- En pratique, à l'exception des patients ayant une cirrhose avec insuffisance hépatique (voir plus bas), il est recommandé de débiter l'acide obéticholique à la dose de 5 mg par jour et,

en cas de bonne tolérance, d'augmenter à 10 mg par jour à partir du 3<sup>ème</sup> mois (recommandations américaines) ou 6<sup>ème</sup> mois (recommandations européennes) si la réponse biologique est jugée insuffisante.

- Les données sur la progression histologique sous acide obéticholique sont très limitées. Une étude non contrôlée portant sur 13 patients traités par acide obéticholique pendant 3 ans ayant tous eu une biopsie hépatique initiale puis une biopsie de contrôle sous traitement suggère que la progression de la fibrose hépatique pourrait être ralentie par le traitement. [62]
- En revanche, des observations de dégradation de la fonction hépato-cellulaire et de décompensation ictérique et ascitique de la CBP après instauration de l'acide obéticholique ont été rapportées chez des patients ayant une cirrhose compliquée d'insuffisance hépatique modérée à sévère ou d'hypertension portale et ont fait l'objet d'une mise en garde par la Food and Drug Administration aux USA [63,64]. Actuellement, aux USA, l'acide obéticholique est contre-indiqué chez les patients cirrhotiques en cas d'hypertension portale ou de score Child-Pugh B ou C.
- En Europe, selon les recommandations toujours en vigueur, chez les patients cirrhotiques ayant un score de Child-Pugh B ou C, le traitement par acide obéticholique doit être envisagé avec une très grande prudence et le cas échéant débuté à la dose initiale de 5 mg *par semaine*, en augmentant très prudemment la posologie sans jamais dépasser 10 mg deux fois par semaine. Tout épisode de décompensation cirrhotique sous traitement doit entraîner son interruption définitive.

1. L'acide obéticholique améliore les paramètres biologiques des patients atteints de CBP. Il est indiqué en cas de mauvaise réponse ou d'intolérance à l'AUDC.
2. Chez les patients mauvais répondeurs à l'AUDC, non cirrhotiques ou cirrhotiques compensés avec un score de Child-Pugh A, la posologie initiale de l'acide obéticholique est de 5 mg par jour. Elle peut être augmentée à 10 mg par jour au bout de 6 mois de traitement si la tolérance est acceptable et si la réponse biologique est jugée insuffisante.
3. Chez les patients mauvais répondeurs à l'AUDC cirrhotiques compensés avec un score de Child-Pugh B ou C, la prescription d'acide obéticholique doit être considérée avec prudence. La posologie initiale de l'acide obéticholique est alors de 5 mg par semaine. Elle peut être augmentée à 5 mg deux fois par semaine au bout de 3 mois de traitement si la tolérance est acceptable et si la réponse biologique est jugée insuffisante. La posologie peut être augmentée jusqu'à 10 mg deux fois par semaine au maximum.
4. L'acide obéticholique ne doit pas être administré en cas de cirrhose décompensée. Il doit être arrêté en cas de doublement de la bilirubine totale au-dessus de 34 µmol/L ou de décompensation cirrhotique.
5. Le prurit est le principal effet secondaire de l'acide obéticholique. Il est observé chez deux tiers des patients. Il peut nécessiter la réduction ou l'espacement des doses du médicament et/ou son association à un traitement contre le prurit cholestatique (cf. chapitre dédié). Il peut nécessiter son arrêt temporaire ou parfois définitif.



#### 4.3.2.3 Bézafibrate (et autres fibrates)

- Le bézafibrate est le 3<sup>ème</sup> médicament, après l'AUDC et l'acide obéticholique, à avoir prouvé son efficacité dans un essai pivot au cours de la CBP. [53]
- Il appartient à la classe pharmacologique des fibrates, agents hypolipémiants connus de depuis la fin des années 60, qui sont de puissants agonistes du récepteur PPAR- $\alpha$ , un facteur de transcription fortement exprimé dans les hépatocytes et impliqué dans la  $\beta$ -oxydation des acides gras, le métabolisme énergétique et la réponse inflammatoire. [65]
- A la différence des autres fibrates, en particulier du fénofibrate, le bézafibrate agit aussi sur les récepteurs PPAR- $\delta$  et PPAR- $\gamma$ , davantage exprimés dans les cholangiocytes et les cellules de Küpffer.
- Alors que de nombreuses observations cliniques avaient suggéré que les fibrates pouvaient réduire l'activité des PAL chez des sujets sains ou atteints de CBP, ces molécules ont montré dans des études précliniques qu'elles étaient capables d'inhiber la synthèse hépatique des acides biliaires et d'augmenter l'excrétion des phospholipides dans la bile, deux propriétés pouvant rendre compte de leur effet anti-cholestatique. [66-70]
- L'essai BEZURSO est le premier et, à ce jour le seul essai thérapeutique disponible de phase 3 contrôlé contre placebo d'un médicament de la classe des fibrates dans la CBP. [53]
- Cet essai a randomisé 100 patients atteints de CBP ayant une réponse insuffisante à l'AUDC selon les critères de Paris-2 dans 2 groupes égaux de 50 patients chacun, l'un traité par bézafibrate à la dose de 400 mg/j et l'autre traité par placebo, tous en association à l'AUDC, pendant 24 mois.
- Le critère de jugement principal, défini par des valeurs *normales* de PAL, bilirubine totale, transaminases, albumine et TP à 24 mois, critère beaucoup plus strict que celui de l'essai POISE, était atteint chez 31% des patients du groupe bézafibrate et 0% des patients du groupe placebo.
- Le critère principal utilisé dans l'essai POISE était atteint à 12 mois chez 82% des patients du groupe bézafibrate et 10% des patients du groupe placebo.
- L'effet sur les PAL était significatif dès le 3<sup>ème</sup> mois, avec une réduction médiane de 60% par rapport à la valeur de départ, suivie par une stabilisation des valeurs jusqu'en fin d'étude.
- A 24 mois, les PAL étaient normales chez 67% des patients du groupe bézafibrate et 2% des patients du groupe placebo.
- Les diminutions concomitantes de la bilirubine, de la GGT et des transaminases étaient concordantes avec celle des PAL, tout comme celles du prurit, de la fatigue et des marqueurs non-invasifs de fibrose, (Fibroscan®, ELF).
- L'effet bénéfique du bézafibrate sur le prurit associé à la CBP a été récemment confirmé dans un essai contre placebo de courte durée. [71]
- Le taux d'effets indésirables observés au cours de l'essai BEZURSO ne différait pas en fonction du groupe. Cependant, des myalgies étaient plus fréquemment rapportées dans le groupe bézafibrate (20%) que dans le groupe placebo (10%) même si cette différence n'était pas significative.
- Dans les études rétrospectives, les douleurs musculaires sont l'une des premières causes rapportées d'arrêt des fibrates au cours de la CBP. Une adaptation de la dose (200 mg/jour ou 400 mg un jour sur deux) permet d'atténuer ou de faire disparaître le symptôme.
- Dans l'essai BEZURSO, le bézafibrate était associé à une augmentation de 5% en moyenne de la créatininémie, un effet de classe bien connu des fibrates, classiquement réversible et sans effet à long terme sur la fonction rénale. [72] D'une manière générale, la posologie des

fibrates doit être adaptée à la fonction rénale et au débit de filtration glomérulaire (DFG). En cas d'augmentation de plus de 25% de la créatinine et de baisse du DFG < 60 ml/min, il est recommandé d'arrêter les fibrates.

- Trois patients (6%) dans le groupe bézafibrate et un (2%) dans le groupe placebo ont présenté une élévation des transaminases > 5xN dans les 6 premiers mois de l'étude. Tous les cas de cytolyse dans le groupe bézafibrate ont régressé, soit spontanément (1 cas), soit après arrêt du bézafibrate et administration de corticoïdes (2 patients chez qui la biopsie hépatique à l'entrée présentait rétrospectivement des arguments en faveur d'une forme mixte CBP-HAI).
- Une augmentation des transaminases > 3xN, souvent spontanément réversible en début de traitement, est observée chez environ 5% des patients traités par fibrates. Des cas d'hépatite aigue sévère immuno-médiée (présence d'auto-anticorps) ont été décrits. Ces hépatites surviennent généralement au cours des 3 premiers mois de traitement. Il est donc recommandé de contrôler systématiquement les transaminases à 1 et 3 mois de l'introduction du traitement.
- L'essai BEZURSO n'avait pas la durée, ni la puissance nécessaire pour évaluer l'effet du bézafibrate sur la survie. Sur la base de la réponse biologique observée dans cet essai, les modèles pronostiques (Globe score, UK-PBC score) prédisent néanmoins une diminution d'environ 50% de la mortalité ou des besoins en TH à 5, 10 et 15 ans [73]. Selon ces modèles, même les patients ayant une réponse insuffisante au bézafibrate (selon les critères de Paris-2) pourraient tirer bénéfice du traitement sur la survie [74]. Ces résultats sont en accord avec les études de cohorte rétrospectives menées au Japon depuis le début des années 2000, la dernière d'entre elle portant sur 3908 patients dont 746 patients traités en 2<sup>ème</sup> ligne par bézafibrate, montrant que l'association bézafibrate-AUDC est associée à une amélioration significative de la survie sans TH par rapport à l'AUDC seul (HR 0,32, IC95% 0,19-0,55) [54] [75]. Cette étude constitue à ce jour le niveau de preuve le plus élevé de l'efficacité du bézafibrate au cours de la CBP.
- Comme pour l'acide obéticholique, les données sur la progression histologique au cours du traitement par bézafibrate sont limitées. Une étude récente, portant sur 31 patients tous traités par AUDC et bézafibrate et ayant bénéficié d'une biopsie hépatique avant traitement puis à 5 ans de son insturation, a montré une diminution significative sous bézafibrate des scores histologiques de Ludwig et d'Ishak et une réduction du stade de fibrose chez 48% des patients. [76]
- La méta-analyse des essais du bézafibrate au cours de la CBP confirme sa supériorité par rapport à l'AUDC seul et n'objective pas d'augmentation significative de l'incidence des événements indésirables. [77]
- Par ailleurs, un essai contrôlé contre AUDC en ouvert a montré que le bézafibrate en monothérapie chez des patients naïfs de traitement avait des effets bénéfiques biologiques tout aussi importants que ceux observés avec l'AUDC [78]. Cet essai indique que le bézafibrate peut être utilisé à la place de l'AUDC si celui-ci s'avère mal toléré.
- Les données concernant l'efficacité du fénofibrate dans le traitement de la CBP sont moins nombreuses mais cohérentes avec celles du bézafibrate et suggèrent fortement un effet thérapeutique de classe [79]. La posologie habituellement utilisée est de 100 à 200 mg par jour.

1. Le bézafibrate améliore les paramètres biologiques, les symptômes et les marqueurs de fibrose des patients atteints de CBP. Il est indiqué en cas de mauvaise réponse ou d'intolérance à l'AUDC.
2. Chez les patients mauvais répondeurs à l'AUDC n'ayant pas de cirrhose décompensée ni d'insuffisance rénale, la posologie initiale du bézafibrate est de 400 mg par jour. En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée au DFG.
3. L'instauration du bézafibrate chez les patients atteints de CBP doit nécessiter le contrôle systématique des tests hépatiques et de la créatinine après 1 et 3 mois de traitement. Le traitement doit être arrêté en cas de doublement des transaminases au-dessus de 5xN ou d'augmentation de plus de 25% de la créatinine avec DFG < 60 ml/min.
4. Le bézafibrate ne doit pas être administré en cas de cirrhose décompensée. Il doit être arrêté en cas de doublement de la bilirubine totale au-dessus de 34 µmol/L ou de décompensation cirrhotique.
5. Les myalgies sont le principal effet secondaire du bézafibrate. Elles sont observées chez un quart des patients. Elles peuvent nécessiter la réduction (200 mg par jour) ou l'espacement (un jour sur deux) des doses. Elles peuvent nécessiter son arrêt transitoire ou parfois définitif.
6. En cas de non disponibilité du bézafibrate, le fénofibrate peut être utilisé à la posologie de 100 à 200 mg par jour.

#### 4.3.2.4 Budésouide

- Le budésouide a été le premier traitement de deuxième ligne évalué au cours de la CBP à avoir montré des effets biologiques et histologiques encourageants. [55] C'est un corticoïde non-halogéné ayant une puissante affinité pour le récepteur des glucocorticoïdes (GR) et celui des xénobiotiques PXR (pregnane X receptor). Il présente un effet de premier passage hépatique important, limitant ainsi ses effets secondaires systémiques.
- Le budésouide est contre-indiqué chez les patients cirrhotiques en raison d'un risque possible de thrombose portale et d'un risque accru d'effets indésirables systémiques. [80]
- Trois essais contrôlés de phase 3, dont deux en double insu, ont évalué les effets au long cours du budésouide dans la CBP, toujours en association à l'AUDC, chez des patients non cirrhotiques. [55-57]
- Dans les deux premiers essais, évaluant la dose de 6 mg/j respectivement pendant 2 et 3 ans, les patients n'étaient pas sélectionnés en fonction de la réponse préalable à l'AUDC. Dans ces deux essais, le budésouide était associé à une amélioration des paramètres histologiques (diminution du grade d'inflammation et du stade de fibrose) et, pour l'un d'entre eux, à une diminution significative des PAL, transaminases et IgM.
- L'essai le plus récent, quant à lui, a évalué la dose de 9 mg/j (secondairement abaissée à 3 mg/j en cas de normalisation des transaminases) en association à l'AUDC pendant 3 ans chez des patients ayant, à l'entrée, une réponse insuffisante à l'AUDC (PAL > 1,5 xN) et une activité inflammatoire significative à la biopsie (indice d'activité hépatitique de Ishak). [57]
- Des problèmes de recrutement ont empêché cet essai d'atteindre la puissance statistique requise. Le critère de jugement principal (critère histologique) n'a pas été atteint mais le budésouide était associé une réduction de l'inflammation histologique et à une diminution significative des PAL, avec une normalisation de ce paramètre chez 35% des patients contre 9% dans le groupe placebo.
- Des effets secondaires classiquement associés aux corticoïdes (hypertension, ostéopénie, cataracte, prise de poids, diminution du cortisol sanguin) étaient plus fréquemment rapportés

et à l'origine d'un arrêt du traitement dans le groupe budésonide, mais le nombre d'événements indésirables graves était similaire dans les 2 groupes.

- En résumé, l'ensemble de ces résultats suggère que le budésonide ne doit pas être exclu des options thérapeutiques de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne de la CBP, notamment chez les patients ayant une activité inflammatoire histologique persistante et/ou ceux ayant une maladie réfractaire avec réponse insuffisante aux 2<sup>èmes</sup> lignes de traitement précédemment citées (acide obéticholique, bézafibrate).

1. Le budésonide n'est pas reconnu comme un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne de la CBP au même titre que l'acide obéticholique ou le bézafibrate. Toutefois, il peut être efficace chez certains patients bien sélectionnés, en particulier ceux ayant des signes en faveur d'une forme hépatitique de la maladie (avec ou sans syndrome de chevauchement).
2. Le budésonide n'est pas conseillé en cas de cirrhose.
3. Chez les patients non-cirrhotiques, mauvais répondeurs à l'AUDC et/ou ayant un niveau d'inflammation histologique significatif ( $\geq$  A2) sur la biopsie, le budésonide à la posologie initiale de 6 à 9 mg par jour, associé à l'AUDC, améliore les taux sériques des PAL et des transaminases.
4. Le traitement au long cours par budésonide est associé à une augmentation du risque d'effets secondaires cortico-induits, incitant donc à toujours rechercher la dose minimale efficace et/ou à le substituer par des agents immunosuppresseurs de relais.

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

- Malgré l'ajout d'une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement (acide obéticholique ou fibrates), certains patients atteints de CBP mauvais répondeurs à l'AUDC gardent des symptômes, des signes francs de cholestase et de progression de la maladie, comme l'augmentation dans le temps des valeurs d'élastométrie et l'apparition de signes d'hypertension portale.
- Chez ces patients, la définition d'une mauvaise réponse biologique à un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne n'est pas établie et reste à définir.
- Les résultats de l'essai BEZURSO indiquent que la normalisation des paramètres biologiques ayant une valeur pronostique démontrée au cours de la CBP (bilirubine, PAL, transaminases) est un objectif crédible et probablement idéal.
- A défaut d'obtenir une telle réponse et dans l'attente de critères validés dans cette situation, l'extension des critères de Paris-2 de bonne réponse à l'AUDC à l'évaluation des traitements de 2<sup>ème</sup> ligne est actuellement recommandée par l'AFEF. [81]
- Chez les patients mauvais répondeurs à un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne, il n'y a actuellement aucune option thérapeutique d'efficacité démontrée hormis la transplantation hépatique (TH) chez les patients relevant de cette indication.
- Néanmoins, des études pilotes récentes, suggèrent qu'un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne associant AUDC, acide obéticholique et fibrates (trithérapie) améliore la réponse biologique et augmente les chances de normalisation des PAL des patients mauvais répondeurs à une bithérapie préalable. [82,83] En outre, l'association acide obéticholique-fibrates permet d'améliorer la tolérance à l'acide obéticholique en diminuant le prurit induit. [82]
- Ces résultats préliminaires nécessitent d'être confirmés dans des essais contrôlés. Ils suggèrent que des traitements combinés multiples pourraient permettre de traiter plus efficacement les formes les plus sévères de la CBP.

1. La définition biologique de la résistance aux traitements de 2<sup>ème</sup> ligne n'est pas établie. Les critères de Paris-2 pourraient être proposés.
2. Il n'y a actuellement aucun traitement de 3<sup>ème</sup> ligne d'efficacité formellement démontré en cas de résistance à l'acide obéticholique ou aux fibrates.
3. Toutefois, dans cette situation, l'association de l'acide obéticholique, des fibrates et de l'AUDC (trithérapie), lorsqu'elle est bien tolérée, pourrait améliorer la réponse biologique et les symptômes des patients résistants à une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement.

#### 4.3.4 Transplantation hépatique

- Historiquement, la TH est le premier traitement à avoir montré un effet bénéfique sur la survie au cours de la CBP [84]. Elle reste le traitement de référence des formes sévères et tardives de la maladie lorsque les traitements médicaux sont en échec et que le pronostic vital est mis en jeu.
- La CBP ne représente que 1% à 3% des indications de TH en France, soit environ 15 à 40 greffes par an. Après une nette diminution dans les années 90 et le début des années 2000, le nombre de TH pour CBP en Europe s'est stabilisé depuis 15 ans aux environs de 200 par an. [85]
- La bilirubine joue un rôle majeur dans la prise de décision de TH au cours de la CBP. L'augmentation de la bilirubine au-delà de 50 µmol/L en dehors de toute poussée d'hépatite auto-immune (overlap syndrome) témoigne généralement d'une ductopénie irréversible dont le pronostic est défavorable.
- Les données issues du Global PBC Study Group indiquent qu'il existe un point de non-retour de la bilirubine estimé à 1,6 xN (soit 27-34 µmol/l), au-delà duquel elle a tendance à augmenter inéluctablement de manière exponentielle. [86]
- Pour autant, l'inscription sur liste d'attente de TH ne doit être envisagée que lorsque la bilirubine totale est supérieure à 100 µmol/L. Le dépassement de ce seuil donne une priorisation à 12 mois par l'attribution d'une composante expert, qui est portée à 6 mois au-delà de 170 µmol/L. Ces seuils reposent sur des données anciennes indiquant que dans ces situations l'espérance de vie moyenne est seulement de 24 et 18 mois, respectivement. [87]
- Les patients dont la bilirubine dépasse 75 µmol/l tout en restant inférieure à 100 µmol/l doivent être adressés par anticipation à un centre de TH, en particulier s'ils présentent des signes débutants de dénutrition, un prurit ou une ostéoporose sévères.
- Le prurit réfractaire, notamment aux techniques d'épuration extra-hépatiques de type MARS ou échanges plasmatiques, est une indication rare mais validée de TH et permet l'obtention d'une composante expert à 6 mois.
- Les autres indications de TH dans la CBP (décompensation hépatique, insuffisance hépatique terminale, carcinome hépato-cellulaire) obéissent aux mêmes règles sélectives et d'allocation des greffons que celles des autres maladies chroniques du foie.
- Les résultats de la TH pour CBP sont considérés comme parmi les meilleurs de la TH toutes indications confondues, avec une survie moyenne de l'ordre de 80%-85% à 5 ans et 70%-75% à 10 ans.
- Le risque d'ostéoporose fracturaire est particulièrement élevé dans les 6 mois qui suivent la TH et doit être prévenu par une évaluation préopératoire systématique de la masse osseuse et une prise en charge thérapeutique adaptée en cas d'ostéoporose avérée.
- Le risque de récurrence de la CBP sur le greffon est d'environ 30% à 10 ans. La récurrence a un impact négatif sur la survie du greffon et celle du patient [88]. Sa fréquence est

significativement réduite par l'administration préventive d'AUDC (10-15 mg/kg/j) et chez les patients recevant la ciclosporine plutôt que le tacrolimus. [89]

4. Une élévation permanente de la bilirubine au-delà de 50  $\mu\text{mol/L}$  est un indicateur de mauvais pronostic qui rend probable la nécessité à moyen terme d'une TH.
5. Les patients ayant une bilirubine comprise entre 75 et 100  $\mu\text{mol/L}$  doivent être adressés par anticipation à un centre de TH pour évaluation.
6. Une élévation permanente de la bilirubine au-delà de 100  $\mu\text{mol/L}$  est une indication formelle d'inscription sur liste d'attente de TH avec une priorisation à 12 mois.
7. Un prurit réfractaire est une indication possible de TH au cours de la CBP pouvant faire l'objet d'une composante expert.
8. Les indications classiques de TH chez les patients atteints de CBP (décompensation cirrhotique, carcinome hépato-cellulaire) obéissent aux mêmes règles que celles qui s'appliquent aux autres maladies chroniques du foie.
9. Une ostéoporose doit être systématiquement recherchée et traitée pour prévenir le risque de fracture post-opératoire.
10. Un traitement par AUDC doit être systématiquement proposé aux patients greffés pour CBP car il diminue le risque de récurrence de la maladie sur le greffon.

## 4.4 Traitement des symptômes

### 4.4.1 Prise en charge du prurit

- Le prurit est un symptôme caractéristique de la CBP qui altère fréquemment la qualité de vie des patients. Il est observé chez près de 40% des patients au diagnostic et deux tiers des patients en ont fait l'expérience au cours de leur suivi. Il peut être sévère, en particulier dans les formes ductopéniantes d'évolution rapide, plus particulièrement observées chez les femmes de moins de 45 ans. Quand il est présent, il doit être quantifié au minimum à l'aide d'une échelle visuelle analogique.
- Le traitement par AUDC n'a pas d'effet bénéfique clairement établi sur le prurit, même si un effet à long terme est probable du fait de l'amélioration progressive de la cholestase. A l'inverse, l'acide obéticholique peut avoir un effet délétère, en particulier au début du traitement, nécessitant un ajustement des doses, alors que le bézafibrate, lui, réduit son intensité.
- Avant l'avènement du bézafibrate, le traitement pharmacologique du prurit de la CBP n'était pas différent de celui du prurit des maladies cholestatiques en général et reposait sur une stratégie ascendante incluant : 1) en premier lieu les séquestrants des acides biliaires (cholestyramine et colestipol, 4-16 g/j), peu efficaces, de niveau de preuve très faible, assez mal tolérés (ballonnements), mais étant les seuls à avoir actuellement une AMM dans cette indication ; 2) puis la rifampicine (150-600 mg/j), assez souvent efficace, mais parfois au prix d'une toxicité hématologique ou hépatique (5%-10%) et avec un risque d'interaction médicamenteuse (induction enzymatique) ; 3) les anti-opiacés (naltrexone, 12,5-50 mg/j) à débiter à faible dose pour éviter des symptômes de sevrage en morphine ; 4) la sertraline (25-100 mg/j) ou certains antiépileptiques (gabapentine ou prégabaline à titration progressive) dont le niveau de preuve et d'efficacité reste assez faible. [90-92]
- L'effet antiprurigineux prouvé du bézafibrate devrait désormais modifier cet algorithme et inscrire cette molécule comme médicament de première intention du prurit de la CBP (c'est à

dire avant les séquestrants et la rifampicine) car elle est aussi efficace sur les paramètres biologiques de la maladie. [45] [54] [71] Elle pourrait aussi permettre d'atténuer le prurit induit par l'acide obéticholique chez les patients mauvais répondeurs à l'AUDC. [82]

- Parallèlement à ces traitements, la photothérapie UVB a montré qu'elle pouvait avoir un effet bénéfique mais elle nécessite de nombreuses séances et doit être encadrée par un dermatologue. [93]
- Dans les formes sévères réfractaires aux traitements précédemment cités, des interventions de type échanges plasmatiques, épuration extra-hépatique sur colonne d'albumine (système MARS), ou dérivation temporaire de la bile par drain naso-biliaire sont parfois nécessaires dans l'attente d'une TH. [94-96]
- Des mesures non pharmacologiques doivent être associées à ces traitements: douches ou bains tiède avec application d'émollients, port de vêtements amples et non irritants (lin), ongles des doigts coupés à ras.

1. Le prurit est un symptôme fréquent de la CBP qui doit être systématiquement recherché et évalué (au minimum par score visuel analogique).
2. L'AUDC n'a pas d'effet bénéfique démontré sur le prurit mais cet effet est probable. Il convient donc de réévaluer le prurit au bout de 3 à 6 mois d'AUDC avant d'envisager un traitement spécifique.
3. Le bézafibrate, étant donné ses effets bénéfiques à la fois sur le symptôme et la maladie, s'impose comme le traitement de 1<sup>ère</sup> intention du prurit de la CBP.
4. La rifampicine doit être utilisée en 2<sup>ème</sup> intention si le prurit persiste sous bézafibrate.
5. Les autres traitements (naltrexone, sertraline, gabapentine, prégabaline, photothérapie) peuvent être proposés en 3<sup>ème</sup> intention si le prurit persiste. Leur choix sera dicté par l'expérience personnelle de l'hépatologue.
6. Les échanges plasmatiques, le système MARS ou le drain naso-biliaire doivent être considérés comme des traitements d'attente de la TH en cas de prurit sévère réfractaire à tous les traitements précédemment cités.

#### 4.4.2 Prise en charge de la fatigue

- La fatigue est le symptôme le plus fréquent de la CBP. Elle est présente chez plus de 50% des patients et réduit significativement la qualité de vie. Elle peut aussi avoir un impact social et professionnel majeur. Elle est souvent sous-évaluée en pratique clinique courante.
- La fatigue associée à la CBP est indépendante de la sévérité de l'atteinte hépatique. Des patients ayant une CBP minime peuvent souffrir d'une fatigue permanente et profonde. Ses mécanismes sont mal connus et pourraient être à la fois centraux (à l'origine de troubles du sommeil et de la concentration) et périphériques, neurovégétatifs et musculaires.
- Des comorbidités (hypothyroïdie, dépression, anémie, syndrome d'apnée du sommeil, autres maladies auto-immunes) doivent être systématiquement recherchées et traitées.
- Aucun traitement n'a montré d'efficacité sur ce symptôme.
- Les traitements de fond de première (AUDC) et de deuxième (acide obéticholique, bézafibrate) ligne n'ont pas d'impact établi sur la fatigue. Cependant, dans l'essai BEZURSO, une aggravation du stade de fatigue était plus fréquemment observée dans le groupe placebo que dans le groupe bézafibrate. [45] Ces données doivent être confirmées par des études évaluant ce symptôme spécifiquement.
- Une prise en charge globale et structurée doit être encouragée (évaluation en médecine interne, éducation thérapeutique, assistance psychologique et sociale, médecine du travail). En cas de fatigue invalidante, une prise en charge du handicap (MDPH) est possible.

- Le maintien d'une activité physique adaptée et l'évitement de l'isolement social doivent faire partie de la prise en charge.

1. La fatigue est un symptôme fréquent de la CBP très largement sous-évalué et indépendant de la gravité de l'atteinte hépatique.
2. Des comorbidités pouvant l'expliquer (anémie, hypothyroïdie, troubles du sommeil) doivent être systématiquement recherchées et éliminées.
3. Aucun traitement de fond de la CBP n'a fait preuve d'efficacité sur la fatigue.
4. La prise en charge des patients pour ce symptôme doit être globale et structurée (éducation thérapeutique).

#### 4.4.3 Prise en charge du syndrome sec

- Le syndrome sec (xérostomie, xérophtalmie, sècheresse vaginale), qu'il soit ou non associé à un syndrome de Gougerot-Sjögren, est fréquemment observé au cours de la CBP et peut altérer la qualité de vie.
- Ce syndrome doit être spécifiquement recherché et traité.
- La prescription de salive ou de larmes artificielles et de soins hydratants et/ou oestrogéniques vaginaux est souvent utile.
- La prescription de pilocarpine est parfois nécessaire quand les symptômes persistent.
- En cas de syndrome sec sévère, les patients doivent être orientés vers des équipes spécialisées (médecine interne, stomatologie, ophtalmologie, gynécologie).

1. Un syndrome sec doit être systématiquement recherché au cours de la CBP.
2. Une prise en charge spécialisée est parfois nécessaire.

## 4.5 Traitement des comorbidités

### 4.5.1 Prise en charge de l'ostéoporose

- La CBP est associée à une augmentation significative du risque d'ostéoporose fracturaire, en particulier chez les patients cirrhotiques ou ayant une forme avancée de la maladie.
- La masse osseuse doit être mesurée par densitométrie au moment du diagnostic, puis réévaluée dans le suivi en fonction du risque fracturaire et des recommandations spécifiques actuellement en vigueur. [97]
- Une carence en vitamine D doit être recherchée et corrigée. En cas de supplémentation, l'apport doit être d'au moins 800 UI par jour par administration journalière ou séquentielle (100000 UI/ 3 mois).
- En cas d'ostéoporose ou d'ostéopénie prouvée, il convient d'éviter ou de limiter tant que possible la prescription de corticoïdes systémiques, dont le budésonide, sauf si ceux-ci s'avèrent nécessaires pour contrôler médicalement l'activité de la maladie (syndrome de chevauchement, forme hépatitique de CBP).
- Chez les patientes ostéoporotiques ménopausées, le traitement hormonal substitutif n'est pas contre-indiqué et est même préconisé. [98]
- L'administration orale hebdomadaire d'alendronate ou mensuelle d'ibandronate permet d'augmenter la masse osseuse des patients ostéoporotiques. [99]



- En cas de varices œsophagiennes, la voie d'administration intraveineuse (ibandronate, pamidronate, acide zoledronique) est à privilégier et semble tout aussi efficace. [100]
- L'indication de ces traitements est à considérer tout particulièrement chez les patients en attente de TH, chez qui le risque de fracture-tassement est majeur dans les 6 premiers mois de la greffe, notamment en raison de l'exposition aux corticoïdes.

1. La recherche d'une ostéoporose/ostéopénie doit faire partie du bilan initial de toute CBP.
2. Quel que soit le statut osseux, une supplémentation en vitamine D par voie orale est largement préconisée, notamment chez les patients cirrhotiques ou ayant une forme avancée de la maladie.
3. En cas d'ostéoporose, un traitement par biphosphonates et/ou un traitement hormonal substitutif (chez la femme ménopausée) est indiqué.
4. En cas de varices œsophagiennes, les biphosphonates doivent être administrés par voie intraveineuse.

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

- La CBP est associée à un risque d'hypercholestérolémie et de xanthomes cutanés. Cette hypercholestérolémie prédomine sur le HDL-cholestérol et n'est généralement pas associée à une augmentation du risque d'athérosclérose et d'accidents cardio-vasculaires. [101, 102]
- La décision d'un traitement hypolipémiant et d'un suivi biologique spécifique doit reposer sur l'évaluation des facteurs de risque associés (tabagisme, diabète, hypertension artérielle, augmentation du LDL-cholestérol, antécédents personnels ou familiaux d'accident cardio-vasculaire). Dans cette situation, l'utilisation préférentielle d'un fibrate (au lieu d'une statine) peut être à considérer notamment si la réponse biologique du patient à l'AUDC n'est pas optimale.
- L'utilisation des statines n'est pas contre-indiquée au cours de la CBP. Les statines peuvent majorer le risque de douleur musculaire et de rhabdomyolyse chez les patients recevant le bézafibrate (ou un autre fibrate) en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement de la CBP. En cas d'association de ces deux traitements, la surveillance initiale des CPK est conseillée.
- Les statines ne peuvent en aucun cas remplacer les fibrates en traitement de 2<sup>ème</sup> ligne de la CBP.

1. L'hypercholestérolémie au cours de la CBP n'est pas associée à un surrisque de complication cardio-vasculaire.
2. Elle ne nécessite un traitement spécifique qu'en cas de facteurs de risques cardio-vasculaires associés.
3. Dans cette situation, les fibrates pourraient être privilégiés, en particulier en cas de réponse biologique non optimale à l'AUDC.
4. Les statines ne sont pas contre-indiquées au cours de la CBP.
5. Les statines augmentent le risque de toxicité musculaire des fibrates.

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

- L'HTP est un facteur de mauvais pronostic de la CBP. Elle complique le plus souvent un état cirrhotique mais peut survenir à un stade plus précoce de la maladie associée à une hyperplasie nodulaire régénérative.
- Le dépistage et la prise en charge des varices œsophagiennes ou gastriques au cours de la CBP sont identiques à ceux des autres maladies chroniques du foie. Ils doivent obéir aux recommandations de Baveno-VI. [7] [103, 104]

1. Les recommandations de Baveno-VI de dépistage et de prise en charge des varices œsophagiennes ou gastriques au cours des maladies chroniques du foie s'appliquent à la CBP.

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

- Près de la moitié des patients atteints de CBP présente une ou plusieurs maladies auto-immunes associées, dont les plus fréquentes sont la maladie d'Hashimoto, le syndrome de Sjögren, le syndrome de Raynaud, et la sclérodermie. [105]
- Chez ces patients, une prise en charge pluridisciplinaire concertée est conseillée.

1. Les maladies auto-immunes associées à la CBP sont fréquentes et nécessitent idéalement une prise en charge pluridisciplinaire.

## 4.6 Éducation thérapeutique

- L'éducation thérapeutique (ET) vise à permettre au patient d'acquérir les compétences dont il a besoin pour gérer au mieux le vécu et la prise en charge de sa maladie. Il s'agit d'une démarche de sensibilisation, d'information et d'apprentissage portant sur la pathologie et ses conséquences, sur les traitements et les éventuels effets indésirables.
- La Haute Autorité de Santé a émis des guides de recommandations pour aider à la mise en œuvre de programmes d'éducation thérapeutique prenant en compte:
  - Diagnostic éducatif individualisé avec le patient pour répondre à ses besoins
  - Programme personnalisé d'ET qui définit les niveaux de compréhension de la maladie que le patient peut acquérir
  - Mise en œuvre des séances d'ET
  - Évaluation des acquis à l'issue de l'ET
- Les symptômes invalidants, la complexité de la prise en charge, l'association à d'autres manifestations auto-immunes, et les effets indésirables des traitements peuvent souligner l'intérêt d'une ET dans la CBP.
- Toutefois, ces dispositifs n'existent pas partout, il est nécessaire de se renseigner auprès de son médecin spécialiste.

## 4.7 Recours aux associations de patients

- Il est important d'informer les patients de l'existence des associations de patients (annexe 1) dès l'annonce du diagnostic. Toutefois, la décision de rentrer en relation avec une association reste le choix du patient.
- Ces associations sont des partenaires importants des centres de référence et de compétence et jouent un rôle non négligeable dans le parcours de santé du patient.
- Elles contribuent à l'accompagnement des malades et de leurs familles, favorisent la création de lien entre les personnes malades et/ou leur famille, apportent un soutien et une aide morale et contribuent à l'amélioration des soins sur le territoire et à la recherche médicale en soutenant et en participant au financement d'études.

## 5 Surveillance

### 5.1 Objectifs

- Le suivi de la CBP a pour but :
  - 1) D'identifier les patients les plus à risque d'évolution défavorable afin d'adapter les modalités de traitement et de suivi,
  - 2) D'évaluer la réponse thérapeutique au traitement de référence, l'acide ursodésoxycholique (AUDC), afin de savoir s'il est nécessaire d'ajouter un traitement de deuxième ligne,
  - 3) De dépister précocement les complications hépatiques de la maladie notamment la survenue d'une cirrhose ou d'un carcinome hépatocellulaire,
  - 4) De reconnaître et traiter les complications extra-hépatiques et les maladies auto-immunes associées.
- Ce suivi doit reposer principalement sur des examens non invasifs intégrant l'évaluation clinique, biologique, radiologique et élastométrique. Il peut aussi parfois reposer sur le résultat d'examens invasifs, endoscopiques ou histologiques.

### 5.2 Identification des patients à risque

#### 5.2.1 Examen clinique

- Comme indiqué au paragraphe précédent (diagnostic de gravité), un âge jeune au diagnostic (< 45 ans) est associé à un risque plus élevé de maladie évolutive et à une moins bonne réponse au traitement par l'AUDC. [13]
- Le sexe masculin pourrait être associé à une maladie plus évolutive et à une moins bonne réponse à l'AUDC. Il est associé également à un risque plus élevé de carcinome hépatocellulaire. [13, 14]
- L'apparition de symptômes, en particulier d'un prurit s'il est permanent et significatif (EVA  $\geq$  4/10), doit suggérer une évolutivité particulière de la maladie. Les patients symptomatiques ont en effet un risque accru de maladie progressive et de moins bonne réponse au traitement. [16]

- Cependant, l'absence fréquente de standardisation du recueil de l'intensité des symptômes, notamment de la fatigue, limite la qualité des données factuelles concernant leur valeur pronostique. [15]
- L'apparition d'un ictère ou de signes cliniques de cirrhose ou d'hypertension portale signe en revanche de façon formelle le caractère évolutif de la maladie.

1. Tout patient atteint de CBP doit bénéficier d'un suivi clinique adapté à l'évolutivité de sa maladie. Les symptômes, en particulier le prurit, doivent être réévalués et si possible semi-quantifiés (EVA) à chaque consultation.
2. L'ictère et les signes cliniques de cirrhose ou d'hypertension portale doivent être également recherchés.

### 5.2.2 Examens biochimiques

- Le suivi sous traitement des tests hépatiques sanguin de routine – Bilirubinémie totale et conjuguée, PAL, transaminases, albuminémie, numération plaquettaires et taux de prothrombine – contribue à identifier les patients à risque d'évolution défavorable.
- La réponse biologique au traitement par l'AUDC est l'un des principaux facteurs pronostiques de la maladie. [39-42] [47] Elle permet d'identifier les patients à risque de progression chez lesquels un traitement complémentaire doit être discuté. Elle est généralement évaluée après 12 mois de traitement (Tableau 1).
- Cette réponse peut être définie selon des critères qualitatifs simples (critères de Barcelone ; critères de Paris 1 et 2 ; critères de Rotterdam ; critères de Toronto) ou être évaluée à l'aide de scores pronostiques quantitatifs (Globe score; UK-PBC risk score) (Tableau 1). [19] [46]
- Les paramètres biologiques les plus importants dans la prise en compte de la réponse biologique à l'AUDC sont la bilirubinémie totale et conjuguée, les PAL et les transaminases.
- Les critères de Paris 1 (CBP de tout stade) et de Paris 2 (CBP aux stades précoces), qui tiennent compte de la bilirubinémie totale, des PAL et des ASAT à 12 mois d'AUDC, sont les critères qualitatifs les plus robustes. [13]
- Les critères de Paris-2, utilisés comme critères d'inclusion de l'essai BEZURSO, ont montré qu'ils identifiaient des patients dont l'élastométrie hépatique s'aggrave significativement en l'espace de 2 ans. [45]
- Les nouveaux scores pronostiques (Globe score; UK-PBC risk score) ont une performance prédictive supérieure à celles des critères de Paris d'environ 10%. Leurs performances respectives sont équivalentes.
- Une réponse biologique insuffisante doit faire rechercher les facteurs suivants : un défaut d'observance, une posologie d'AUDC insuffisante ( $\leq 10$  mg/kg/jour), une hyper- ou une hypothyroïdie, une maladie coeliaque, ou surtout un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune (overlap syndrome), notamment si les transaminases sont anormalement élevées (cf. chapitre Diagnostic positif).
- Le suivi du dosage pondéral des IgM et des IgG n'a pas d'intérêt pronostique établi. Toutefois, ces paramètres doivent être réévalués en cas de poussée de la maladie et en particulier en cas de suspicion d'apparition d'un syndrome de chevauchement.
- Une élévation progressive de la bilirubinémie totale  $> 50$   $\mu$ moles par litre (3 mg/dl) en dehors de toute poussée d'hépatite auto-immune signe généralement l'existence d'une ductopénie sévère et définitive.

- Une augmentation chronique de la bilirubinémie totale > 100 µmoles par litre (6 mg/dl) est une indication théorique à la transplantation hépatique (médiane de survie estimée : 25 mois). [87]
- Une diminution progressive de la numération plaquettaire < 150000 par mm<sup>3</sup> signe une progression cirrhogène de la maladie et doit faire rechercher des signes endoscopiques d'hypertension portale (varices œsophagiennes ou gastriques). [7]

**Tableau 1** : Évaluation de la réponse biologique à l'AUDC au cours de la CBP

Scores qualitatifs	Délai d'évaluation	Critères d'échec du traitement
Barcelone [39]	12 mois	Diminution des PAL ≤ 40 % et PAL ≥ 1N
Paris-1 [40]	12 mois	PAL ≥ 3N ou ASAT ≥ 2N ou bilirubine > 1mg/dl
Rotterdam [41]	12 mois	Bilirubine > 1N et/ou albumine < 1N
Toronto modifié [42]	12 mois	PAL > 1.67N ou bilirubine > 1mg/dl
Paris-2 [47]	12 mois	PAL ≥ 1.5N ou ASAT ≥ 1.5N ou bilirubine >1mg/dl
Scores quantitatifs	Délai d'évaluation	Variables prises en compte
UK-PBC risk score [19]*	12 mois	Bilirubine, PAL et ASAT (ou ALAT) à 12 mois ; albumine et numération plaquettaire à l'initiation du traitement
GLOBE score [46]**	12 mois	Bilirubine, PAL, albumine, numération plaquettaire à 12 mois ; âge à l'initiation du traitement

\* <https://www.globalpbc.com/globe>

\*\* <http://www.uk-pbc.com/resources/tools/riskcalculator/>

1. La réponse biologique à l'AUDC doit être évaluée chez tout patient atteint de CBP après 12 mois de traitement.
2. Les principaux paramètres à considérer sont la bilirubine totale et conjuguée, les PAL et les transaminases.
3. Les critères de Paris-2 permettent d'identifier facilement les patients à risque de progression chez lesquels un traitement complémentaire est à considérer. Le Globe score ou le UK-PBC risk score peuvent être également utilisés.
4. En cas de réponse insuffisante à l'AUDC, il convient, avant toute décision thérapeutique, de vérifier l'observance et la posologie de l'AUDC et d'éliminer un syndrome de chevauchement avec une HAI, une dysthyroïdie et une maladie coeliaque.

### 5.2.3 Examens sérologiques

- Si l'identification, lors du bilan initial de la CBP, de certains auto-anticorps comme les anticorps anti-gp210 et anti-sp100 a été associée à un risque plus élevé de progression de la maladie, l'utilité clinique du dépistage de ces anticorps dans le suivi des patients n'a pas été démontrée.

1. Le suivi des marqueurs sérologiques de la CBP n'a pas d'intérêt clinique démontré.

#### 5.2.4 Examens radiologiques

- Les patients ayant une dysmorphie hépatique ou des signes d'hypertension portale en échographie doivent être considérés comme à un stade avancé de la maladie et doivent faire l'objet d'une surveillance adaptée.
- Le contrôle de l'imagerie hépatique dans le suivi de la CBP peut être justifiée pour confirmer l'apparition de signes d'hypertension portale suspectée sur des critères biologiques (baisse de la numération plaquettaire) ou élastométrique ( $\geq 20$  kPa). Il est aussi justifié devant toute aggravation inexpliquée des signes cliniques (ictère, prurit) ou biologiques de la maladie.

1. Les patients présentant une dysmorphie hépatique ou des signes d'hypertension portale en échographie doivent être considérés comme à risque de complications et doivent faire l'objet d'une surveillance adaptée.
2. L'échographie élective du foie est justifiée en cas d'apparition de signes cliniques, biologiques ou élastométriques d'hypertension portale ou de toute aggravation inexpliquée de la maladie.

#### 5.2.5 Marqueurs de fibrose

- L'évaluation non invasive de la fibrose hépatique au cours du suivi de la CBP répond à plusieurs finalités : 1) dépister de manière indirecte une progression histologique de la maladie; 2) diagnostiquer précocement une cirrhose afin de dépister et prévenir ses complications ; 3) participer à l'évaluation du pronostic de la maladie.
- Très peu de marqueurs de fibrose ont été étudiés de manière longitudinale dans le suivi de la CBP. Les données disponibles concernent l'élastométrie et le score APRI.
- Le suivi de la dureté du foie par élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®) indique que sous AUCD la CBP a une progression faible mais significative ( $0,48 \pm 0,21$  kPa/an). [21]
- Cette progression est surtout liée aux patients cirrhotiques chez qui l'élastométrie augmente de manière très significative ( $4.06 \pm 0.72$  kPa/an).
- L'élastométrie des patients non cirrhotiques semble ne pas progresser de manière significative sur une période moyenne de 5 ans, en particulier chez les patients bon répondeurs à l'AUCD, mais ce recul est encore trop faible pour écarter toute progression de la maladie à long terme chez ces patients.
- La vitesse de progression de l'élastométrie au cours de la CBP est un facteur prédictif d'événements graves (décès, transplantation hépatique, complications cirrhotiques). Une progression  $> 2,1$  kPa/an multiplie par 8,4 le risque d'événements. Ceci signifie que l'élastométrie peut être utilisée comme un marqueur indirect de la progression de la maladie indépendamment de la réponse biologique. [6]
- Sur la base de ces résultats, l'EASL-ALEH recommande depuis 2015 l'utilisation de l'élastométrie hépatique dans la surveillance de la CBP. Le rythme de cette surveillance reste néanmoins à définir, notamment en fonction du degré de sévérité initiale de la maladie et du type de réponse biologique à l'AUCD. [22]
- La mauvaise réponse biologique à l'AUCD et la progression de l'élastométrie sont 2 phénomènes statistiquement liés. Toutefois, une progression de l'élastométrie est observée chez 10% des patients ayant une réponse biologique satisfaisante selon les critères de Paris-1. Ceci indique qu'une surveillance de l'élastométrie reste nécessaire chez les patients ayant une réponse satisfaisante à l'AUCD.

- Une surveillance annuelle de l'élastométrie peut être recommandée en cas de stade avancé ou de réponse biologique insuffisante à l'AUDC. Dans les autres cas, une surveillance tous les 2 à 3 ans paraît suffisante.
- Le score APRI évalué après 12 mois de traitement par AUDC a une valeur pronostique indépendante de la réponse biologique au traitement. Un score > 0,54 à 1 an est associé à un surrisque de décès ou de transplantation hépatique quelle que soit la réponse biologique à l'AUDC. [18]

1. L'élastométrie hépatique est un marqueur substitutif de la progression lésionnelle de la CBP.
2. Son utilisation est recommandée dans le suivi de la maladie (EASL-ALEH).
3. La progression de l'élastométrie est un facteur prédictif de complications de la CBP.
4. Les patients les plus à risque de progression de l'élastométrie sont les patients cirrhotiques et les patients mauvais répondeurs à l'AUDC.
5. Chez ces patients, une surveillance annuelle peut être recommandée.
6. Chez les patients non cirrhotiques bon répondeurs une surveillance tous les 2 à 3 ans est probablement suffisante.
7. Le score APRI mesuré après 1 an d'AUDC pourrait également aider à identifier les patients à risque de progression de la maladie.

### 5.2.6 Examen histologique du foie

- La place de la biopsie du foie dans le suivi de la CBP n'est pas établie. Le recours à la biopsie hépatique doit rester limité et être discuté si possible avec un centre expert.
- L'apparition ou la persistance sous AUDC de signes biologiques évocateurs d'un syndrome de chevauchement (ALAT > 5N, IgG > 20g/l) justifie un examen histologique du foie dont le but est de confirmer l'existence d'une hépatite auto-immune associée et l'indication d'un traitement au long cours par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs.
- La stratégie consistant à proposer une évaluation histologique à tous les patients ayant une réponse biologique incomplète à l'AUDC dans le but d'orienter au mieux le choix d'un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne est une approche dont l'intérêt clinique n'a pas été démontré. [7]
- L'objectif d'une telle stratégie serait d'identifier les patients dont l'importance des lésions inflammatoires périportales et/ou lobulaires pourrait justifier l'utilisation des corticoïdes et notamment du budésonide, dont l'effet bénéfique sur les paramètres biologiques ou histologiques de la maladie a été observé dans plusieurs essais contrôlés. [106]
- Enfin, la biopsie hépatique peut être proposée en cas de progression de la maladie suggérée par les marqueurs non-invasifs (élastométrie hépatique) malgré une réponse biologique satisfaisante.

1. La place de la biopsie du foie dans le suivi de la CBP doit rester limitée au diagnostic d'hépatite auto-immune dans le cadre de la suspicion d'un syndrome de chevauchement ou à la caractérisation des lésions histologiques associées à la mauvaise réponse biologique à l'AUDC afin d'orienter le choix du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.
2. La biopsie peut aussi être proposée lorsque l'élastométrie suggère une évolution fibrosante malgré une réponse biologique au traitement satisfaisante.

## 5.3 Dépistage des complications hépatiques

### 5.3.1 Hypertension portale

- Le dépistage endoscopique des varices œsophagiennes et gastriques au cours de la CBP ne présente pas de caractère spécifique et doit donc être basé sur les critères actuellement reconnus (Baveno VI), c'est à dire si la numération plaquettaire est  $< 150000$  par  $\text{mm}^3$  ou l'élastométrie  $\geq 20$  kPa. [7]
- Le dépistage échographique de signes d'hypertension portale doit être réalisé sur la base des mêmes critères biologiques (baisse de la numération plaquettaire) et élastométrique ( $\geq 20$  kPa).

1. Le dépistage des signes échographiques et endoscopiques d'hypertension portale doit être réalisé si la numération plaquettaire baisse en dessous de 150000 par  $\text{mm}^3$  ou si l'élastométrie hépatique augmente au-dessus de 20 kPa.

### 5.3.2 Carcinome hépatocellulaire

- Le taux d'incidence du carcinome hépatocellulaire au cours de la CBP est de 3,4 pour 1000 patient-années. Il est significativement plus élevé chez l'homme, chez les patients ayant un stade avancé et chez ceux ayant une mauvaise réponse à l'AUDC. [14]
- Les patients ayant des signes de cirrhose, voire de fibrose sévère du foie, doivent bénéficier d'une échographie hépatique tous les 6 mois dans le cadre du dépistage du carcinome hépatocellulaire. [7]
- Les patients ayant une réponse biologique incomplète à l'AUDC selon les critères de Paris-1 ont un risque de carcinome hépatocellulaire multiplié par 4,5. Toutefois, l'intérêt d'un dépistage échographique du carcinome hépatocellulaire chez les patients mauvais répondeurs à l'AUDC (en dehors des patients cirrhotiques) n'est pas démontré.

1. Les patients atteints de CBP ayant des signes de cirrhose, voire de fibrose sévère du foie, doivent bénéficier d'une échographie hépatique tous les 6 mois dans le cadre du dépistage du carcinome hépatocellulaire.

### 5.3.3 Indications de transplantation hépatique

- La CBP représente actuellement 1 à 3% des indications de transplantation hépatique en France.
- La transplantation hépatique doit être proposée chez les patients atteints de cirrhose décompensée, de carcinome hépatocellulaire avec score alpha-fœtoprotéine (AFP)  $\leq 2$ , d'insuffisance hépatique avancée, notamment lorsque le score MELD atteint ou dépasse 15 points ou en cas d'ictère permanent avec bilirubinémie  $> 75 \mu\text{mol/l}$ , beaucoup plus rarement en cas de prurit sévère réfractaire quel que soit le stade de la maladie (sur avis d'experts). [6] [7]
- L'incidence globale des complications hépatiques hors carcinome hépatocellulaire au cours de la CBP est d'environ 1% par an [38]. L'ascite est la première complication la plus fréquente (63%), suivi par l'hémorragie digestive par rupture de varice œsophagienne (23%), puis par



l'encéphalopathie hépatique (8%). La mauvaise réponse biologique à l'AUDC, la cirrhose, une élastométrie ou un score APRI élevés sont des facteurs prédictifs de complications.

1. L'avis d'un centre de transplantation hépatique doit être requis chez les patients atteints de CBP présentant : 1) une cirrhose décompensée; 2) une insuffisance hépatique caractérisée par un score MELD > 15 ou un ictère permanent avec bilirubinémie > 75 µmol/l; 3) un carcinome hépatocellulaire avec un score AFP ≤ 2.
2. Un prurit sévère réfractaire au traitement médical est une indication plus rare mais validée, qui doit faire l'objet d'une composante expert.

## 5.4 Dépistage des complications et maladies associées extra-hépatiques

### 5.4.1 Ostéoporose

- La CBP est associée à un risque d'ostéoporose fracturaire.
- Une densitométrie osseuse doit être réalisée au moment du diagnostic puis tous les 2 à 4 ans selon la perte de densité osseuse initiale, du risque fracturaire et des facteurs de risque associés (ménopause, tabac, corticoïdes, sédentarité).
- Une carence en vitamine D doit être recherchée et corrigée. [7]

1. Une densitométrie osseuse à la recherche d'une ostéoporose doit être réalisée au moment du diagnostic de CBP puis réévaluée tous les 2 à 4 ans selon le niveau du risque fracturaire.
2. Une carence en vitamine D doit être recherchée et corrigée.

### 5.4.2 Hypercholestérolémie

- La CBP est associée à un risque d'hypercholestérolémie et de xanthomes cutanés. Cette hypercholestérolémie prédomine sur le HDL-cholestérol et n'est généralement pas associée à une augmentation du risque d'athérosclérose et d'accidents cardio-vasculaires. [101,102]
- La décision d'un traitement hypolipémiant et d'un suivi biologique spécifique (tous les 6 à 12 mois) doit reposer sur l'évaluation des facteurs de risque associés (tabagisme, diabète, hypertension artérielle, augmentation du LDL-cholestérol, antécédents personnels ou familiaux d'accident cardio-vasculaire).

1. Le dosage du cholestérol total, HDL et LDL doit être réalisé au moment du diagnostic de CBP. Son suivi et son traitement doivent être dictés en fonction de l'évaluation du risque cardio-vasculaire.

### 5.4.3 Maladies auto-immunes extra-hépatiques

- La fréquence élevée des dysthyroïdies (surtout hypothyroïdie), du syndrome sec et du syndrome de Raynaud au cours de la CBP justifie de les rechercher systématiquement au moment du diagnostic (TSH, interrogatoire).

- Une recherche de facteurs rhumatoïdes, d'anticorps anti-CPP et d'anticorps anti-centromère et anti-DNA natif doivent être demandée en cas de manifestations articulaires ou cutanées pouvant suggérer une polyarthrite rhumatoïde, une sclérodermie ou un lupus.
- Une recherche d'anticorps anti-transglutaminase doit être réalisée en cas de manifestations digestives pouvant suggérer une maladie coeliaque (douleurs abdominales, ballonnements, diarrhée).

1. Une hypothyroïdie (TSH), un syndrome sec, un syndrome de Raynaud (interrogatoire) et des signes cliniques de sclérodermies doivent être recherchés au moment du diagnostic de CBP.
2. Les sérologies de la polyarthrite rhumatoïde, de la sclérodermie, du lupus, ou de la maladie coeliaque ne doivent être réalisées que sur point d'appel clinique.

## 5.5 Professionnels impliqués

- Les professionnels de santé impliqués dans le suivi des patients sont le médecin généraliste (suivi global), l'hépatogastroentérologue (suivi hépatique), le médecin interniste ou autre(s) spécialiste(s) d'organe en cas d'atteinte(s) auto-immune(s) extra-hépatique(s) associée(s), le rhumatologue en cas d'ostéoporose, le radiologue en cas de cirrhose (échographie hépatique de dépistage du CHC), le médecin du travail en cas de symptômes (fatigue) ou de complications entravant l'activité professionnelle (aménagement du temps de travail, reclassement), et l'infirmière d'éducation thérapeutique (idéalement).

## 5.6 Surveillance : synthèse

1. Tout patient atteint de CBP doit bénéficier d'un suivi clinique adapté à l'évolutivité de sa maladie. Les symptômes, en particulier le prurit, doivent être réévalués et si possible semi-quantifiés (EVA) à chaque consultation. L'ictère et les signes cliniques de cirrhose ou d'hypertension portale doivent être également recherchés.
2. La réponse biologique à l'AUDC doit être évaluée chez tout patient atteint de CBP après 12 mois de traitement. Les principaux paramètres à considérer sont la bilirubine totale et conjuguée, les PAL et les transaminases. Les critères de Paris-2 permettent d'identifier facilement les patients à risque de progression chez lesquels un traitement complémentaire est à considérer. Le Globe score ou le UK-PBC risk score peuvent être également utilisés. En cas de réponse insuffisante à l'AUDC, il convient, avant toute décision thérapeutique, de vérifier l'observance et la posologie de l'AUDC et d'éliminer un syndrome de chevauchement avec une HAI, une dysthyroïdie et une maladie coeliaque.
3. Le suivi des marqueurs sérologiques de la CBP n'a pas d'intérêt clinique démontré.
4. Les patients présentant une dysmorphie hépatique ou des signes d'hypertension portale en échographie doivent être considérés comme à risque de complications et doivent faire l'objet d'une surveillance adaptée. L'échographie élective du foie est justifiée en cas d'apparition de signes cliniques, biologiques ou élastométriques d'hypertension portale ou de toute aggravation inexpliquée de la maladie.
5. L'élastométrie hépatique est un marqueur de substitution de la progression de la CBP. Son utilisation est donc recommandée dans le suivi de la maladie (EASL-ALEH). La progression de l'élastométrie est un facteur prédictif de complications de la CBP. Les patients les plus à risque

de progression de l'élastométrie sont les patients cirrhotiques et les patients mauvais répondeurs à l'AUDC. Chez ces patients, une surveillance annuelle peut être recommandée. Chez les patients non cirrhotiques bon répondeurs une surveillance tous les 2 à 3 ans est probablement suffisante. Le score APRI mesuré après 1 an d'AUDC pourrait également aider à identifier les patients à risque de progression de la maladie.

6. La place de la biopsie du foie dans le suivi de la CBP doit rester limitée au diagnostic d'hépatite auto-immune dans le cadre de la suspicion d'un syndrome de chevauchement ou éventuellement à la caractérisation des lésions histologiques associées à la mauvaise réponse biologique à l'AUDC afin d'orienter le choix du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne. La biopsie peut aussi être proposée lorsque l'élastométrie suggère une évolution fibrosante malgré une réponse biologique au traitement satisfaisante.
7. Le dépistage des signes échographiques et endoscopiques d'hypertension portale doit être réalisé si la numération plaquettaire baisse en dessous de 150000 par mm<sup>3</sup> ou si l'élastométrie hépatique augmente au-dessus de 20 kPa.
8. Les patients atteints de CBP ayant des signes de cirrhose, voire de fibrose sévère du foie, doivent bénéficier d'une échographie hépatique tous les 6 mois dans le cadre du dépistage du carcinome hépatocellulaire.
9. L'avis d'un centre de transplantation hépatique doit être requis chez les patients atteints de CBP présentant : 1) une cirrhose décompensée; 2) une insuffisance hépatique caractérisée par un score MELD > 15 ou un ictère permanent avec bilirubinémie > 75 µmol/l; 3) un carcinome hépatocellulaire avec un score AFP ≤ 2. Un prurit sévère réfractaire au traitement médical est une indication plus rare mais validée, qui doit faire l'objet d'une composante expert.
10. Une densitométrie osseuse à la recherche d'une ostéoporose doit être réalisée au moment du diagnostic de CBP puis réévaluée tous les 2 à 4 ans selon le niveau du risque fracturaire. Une carence en vitamine D doit être recherchée et corrigée.
11. Le dosage du cholestérol total, HDL et LDL doit être réalisé au moment du diagnostic de CBP. Son suivi et son traitement doivent être dictés en fonction de l'évaluation du risque cardiovasculaire.
12. Une hypothyroïdie (TSH), un syndrome sec et un syndrome de Raynaud (interrogatoire) doivent être recherchés systématiquement au moment du diagnostic de CBP. Les sérologies de la polyarthrite rhumatoïde, de la sclérodermie, du lupus, et de la maladie céliaque doivent être réalisées uniquement sur point d'appel clinique.

## Annexe 1. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients

### ❖ Centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliaires et des hépatites autoimmunes – site coordonnateur

#### **APHP - Hôpital Saint-Antoine**

Service d'Hépatologie - Bâtiment Jacques Caroli, 8ème étage - 184 rue du faubourg Saint Antoine, 75571 PARIS CEDEX 12.

Secrétariat: Mme Florence Gonthier-Dahan - 01 49 28 28 36

Email: cmr.mivbh@aphp.fr

Coordonnateur: Dr Christophe Corpechot

### ❖ Centre de référence - site constitutif

#### Centres d'hépatologie pédiatrique et adulte

##### **Villejuif-Kremlin Bicêtre**

Responsable: Pr Jean-Charles Duclos-Vallée

##### Hépatologie adulte

APHP – Hôpital universitaire Paul Brousse

Unité d'hépatologie

12, avenue Paul-Vaillant-Couturier B.P. 200 94804 VILLEJUIF Cedex

Tél: 01 45 59 34 33

Responsable: Pr Jean-Charles Duclos-Vallée

##### Hépatologie pédiatrique

APHP – Hôpital Bicêtre

Service d'Hépatologie et de Transplantation Hépatique Pédiatriques

78 rue du Général Leclerc 94270 LE KREMLIN BICETRE

Tél: 01 45 21 37 90

Responsable: Pr Emmanuel Gonzales

##### **Lille**

Responsable: Pr Alexandre Louvet

##### Hépatologie adulte

CHRU Lille – Hôpital Claude Huriez

Service des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition

Rue Michel Polonovski 59037 LILLE CEDEX

Tél: 03 20 44 42 18

Responsable: Pr Alexandre Louvet

##### Hépatologie pédiatrique

CHRU Lille – Hôpital Jeanne de Flandre

Service de pédiatrie – Unité de Gastroentérologie

2 avenue Oscar Lambert 59000 Lille

Tél: 03 20 44 46 67 tapez 1

Responsable: Pr Frédéric Gottrand

Centre d'hépatologie adulte

**CHU Grenoble – Hôpital Albert Michallon**

Service d'hépatogastroentérologie

Boulevard de la Chantourne 38700 La Tronche

Adresse postale: CHU Grenoble Alpes CS 10217 38043 GRENOBLE CEDEX 9

Tél: 04 76 76 54 50

Responsable: Dr Marie-Noëlle HILLERET

❖ **Centres de compétence des maladies inflammatoires des voies biliaires et des hépatites autoimmunes**

Centre d'hépatologie pédiatrique

**APHP - Hôpital Necker-Enfants malades**

Unité fonctionnelle d'hépatologie pédiatrique

149, rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15

Tél: 01 44 49 57 44

Responsable: Pr Dominique Debray

Centres d'hépatologie pédiatrique et adulte

**Caen**

Responsable: Dr Isabelle Ollivier-Hourmand

*Hépatologie adulte*

CHU Caen – Hôpital Côte de Nacre

Service d'hépatogastro-entérologie et nutrition

Avenue de la côte de nacre 14000 CAEN

Tél: 02 31 06 45 43

Responsable: Dr Isabelle Ollivier-Hourmand

*Hépatologie pédiatrique*

CHU Caen – Hôpital Côte de Nacre

Service Pédiatrie médicale

Avenue de la côte de nacre 14000 CAEN

Tél: 02 31 27 25 94

Responsable: Dr Claire Dupont

**Lyon**

Responsable: Pr Fabien Zoulim

*Hépatologie adulte*

Hospices civils de Lyon - Hôpital de La Croix Rousse,

Service d'hépatologie gastro-entérologie

103 Grande Rue de la Croix-Rousse, 69004 Lyon

Tél: 04 26 10 92 07

Responsable: Pr Fabien Zoulim

*Hépatologie pédiatrique*

Hospices civils de Lyon - Hôpital Femme-Mère-Enfant

Service Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques,

59 Boulevard Pinel, 69677 BRON cedex

Tél: 04 72 35 70 50

Responsable: Dr Mathias Ruiz

**Marseille**

Responsable: Pr René Gerolami

*Hépatologie adulte*

CHU Marseille - Hôpital La Timone  
Service d'Hépatogastroentérologie,  
264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5  
Tél: 04 91 38 86 45

Responsable: Pr René Gerolami

*Hépatologie pédiatrique*

CHU Marseille - Hôpital La Timone  
Service Hépato-Gastro-Entérologie  
264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5  
Tél: 04 91 38 83 83

Responsable: Dr Bertrand Roquelaure

**Rennes**

Responsable: Pr Edouard Bardou-Jacquet

*Hépatologie adulte*

CHU Rennes – Hôpital Pontchaillou  
Service des maladies du foie  
2 rue Henri le Guilloux 35000 RENNES  
Tél: 02 99 28 42 98

Responsable: Pr Edouard Bardou-Jacquet

*Hépatologie pédiatrique*

CHU Rennes - Hôpital Sud  
Service de médecine de l'enfant et de l'adolescent,  
16 Boulevard de Bulgarie, 35200 RENNES  
Tél: 02 99 26 71 14

Responsable: Dr Laure BRIDOUX-HENNO

**Rouen**

Responsable: Dr Odile Gorla

*Hépatologie adulte*

CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle  
Service d'hépatogastro-entérologie  
1 rue de Germont 76000 ROUEN  
Tél: 02 32 88 82 60

Responsable: Dr Odile Gorla

*Hépatologie pédiatrique*

CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle  
Service de Gastroentérologie pédiatrique  
1 rue de Germont 76000 ROUEN  
Tél: 02 32 88 06 18

Responsable: Dr Clémentine Dumant

**Toulouse**

Responsable: Pr Christophe Bureau

*Hépatologie adulte*

CHU Toulouse – Hôpital Rangueil  
Service de gastro-entérologie et hépatologie  
1 Avenue du Professeur Jean Poulhès, 31400 Toulouse  
Tél: 05 61 32 29 60

Responsable: Pr Christophe Bureau

*Hépatologie pédiatrique*

CHU Toulouse - Hôpital des enfants  
Service Hépatologie Gastroentérologie et nutrition pédiatriques,  
330 Avenue de Grande Bretagne, 31059 TOULOUSE  
Tél: 05 34 55 85 66  
Responsable: Dr Pierre Broué

Centres d'hépatologie adulte

**CHU Amiens – Hôpital Sud**

Service d'hépatogastroentérologie  
1 rond-point du Professeur Christian Cabrol 80054 Amiens  
Tél: 03 22 08 88 71  
Responsable: Pr Eric Nguyen-Khac

**CHU Angers**

Service d'hépatologie gastro-entérologie et oncologie digestive  
4 rue Larrey 49100 ANGERS  
Tél: 02 41 35 31 42  
Responsable: Pr Paul Cales

**CHU Besançon – Hôpital Jean Minjot**

Service d'hépatologie  
3 Boulevard Alexandre Fleming 25030 BESANÇON  
Tél: 03 81 66 84 21  
Responsable: Pr Vincent di Martino

**APHP – Hôpital Avicenne**

Service d'Hépatologie  
125 rue de Stalingrad 93 000 Bobigny  
Tél: 01 48 02 62 55  
Responsable: Pr Nathalie Ganne-Carrié

**CHU Bordeaux – Hôpital Haut-Lévêque**

Service d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive  
Avenue Magellan 33600 PESSAC  
Tél: 05 57 65 64 39  
Responsable: Pr Victor de Lédinghen

**CHU Brest**

Service d'hépatologie gastro-entérologie  
Boulevard Tanguy Prigent 29609 BREST CEDEX  
Tél: 02 98 34 71 15  
Responsable: Pr Jean-Baptiste Nousbaum

**CHU Clermont-Ferrand – CHU Estaing**

Service de médecine digestive et hépato-biliaire  
1 Place Lucie Aubrac 63100 CLERMONT-FERRAND  
Tél: 04 73 75 05 04  
Responsable: Pr Armand Abergel

**APHP – Hôpital Beaujon**

Service d'Hépatologie  
100 Boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy  
Tél: 01 40 87 55 22  
Responsable: Dr Audrey Payancé

**APHP – Hôpital Henri Mondor**

Service d'hépatologie

51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94000 CRETEIL

Tél: 01 49 81 23 67

Responsable: Pr Vincent Leroy

**CHU Dijon – Hôpital du Bocage**

Service d'hépatogastro-entérologie

14 rue Paul Gaffarel, 21000 DIJON

Tél: 03 80 29 37 50

Responsable: Dr Anne Minello

**CHU Limoges – Hôpital Dupuytren**

Service d'hépatogastroentérologie et nutrition

2 avenue Martin Luther King 87000 LIMOGES

Tél: 05 55 05 87 26

Responsable: Dr Marilyn Debette Gratien

**CHRU Montpellier – Hôpital Saint-Eloi**

Service hépatogastro-entérologie

80 avenue Augustin Fliche 34000 MONTPELLIER

Tél: 04 67 33 70 62

Responsable: Pr Dominique Larrey

**CHRU Nancy - Hôpitaux de Brabois**

Service de Gastro-Entérologie et Hépatologie

5 Rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy

Tél: 03 83 15 33 54

Responsable: Pr Jean-Pierre Bronowicki

**CHU Nantes - Hôtel Dieu**

Service hépatogastro-entérologie, oncologie digestive et assistance nutritionnelle

1 Place Alexis-Ricordeau, 44000 NANTES

Tél: 02 40 08 31 52

Responsable: Dr Jérôme Gournay

**CHU Nice – Hôpital de l'Archet**

Service d'hépatologie

151, route de Saint Antoine de Ginestière, CS 23079 - 06202 Nice Cedex 3

Tél: 04 92 03 60 12

Responsable: Pr Albert Tran

**CHR Orléans – Nouvel hôpital d'Orléans**

Service d'hépatologie gastro-entérologie et oncologie digestive

14, avenue de l'hôpital, 45100 Orléans La Source

Tél: 02 38 51 42 45

Responsable: Dr Damien Labarriere

**APHP – Hôpital Cochin**

Service d'hépatologie

27, rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 PARIS

Tél: 01 58 41 42 43

Responsable: Dr Marion Corouge



**APHP – Hôpital La Pitié Salpêtrière**

Service d'hépatogastroentérologie  
47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 PARIS  
Tél: 01 42 17 80 14  
Responsable: Dr Pascal Lebray

**CHU Pointe à Pitre/Les Abymes**

Service d'Hépatogastroentérologie  
1 Route De Chauvel, 97139 Les Abymes  
Tél: +590 590 89-1010  
Responsable: Dr Moana Gelu-Simeon

**CHU Poitiers – Hôpital de la Milétrie**

Service d'hépatogastroentérologie et assistance nutritive  
2 rue de la Milétrie 86000 POITIERS  
Tél: 05 49 44 44 38  
Responsable: Pr Christine Silvain

**CHU Reims – Hôpital Robert Debré**

Service gastroentérologie et hépatologie  
Avenue du Général Koenig 51092 REIMS CEDEX  
Tél: 03 26 78 71 70  
Responsable: Dr Alexandra Heurgué

**CHRU Strasbourg – Hôpital Civil**

Service d'hépatologie  
1 place de l'hôpital BP 426 67091 STRASBOURG cedex  
Tél: 03 69 55 05 12  
Responsable: Pr François Habersetzer

**Centre hospitalier de Polynésie française**

Service de gastroentérologie  
Avenue Charles de Gaulles, 98713 TAHITI, POLYNESIE FRANCAISE  
Tél: +689 40 48 62 95  
Responsable: Dr Bertrand Condat

**CHRU Tours – Hôpital Trousseau**

Service hépatogastro-oncoentérologie  
Avenue de la République 37170 Chambray-Lès-Tours  
Tél: 02 47 47 59 16  
Responsable: Dr Charlotte Nicolas

**❖ Associations de patients****Association pour la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires (ALBI)**

Courrier : Association ALBI 3, rue Louis Le Vau – 78000 – Versailles  
Mail : [info@albi-france.org](mailto:info@albi-france.org)  
Présidente : Mme Angela Leburgue  
Site internet : <https://www.albi-france.org>

## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Christophe Corpechot, Centre de référence coordonnateur des maladies inflammatoires des voies biliaires et hépatite auto-immune (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

Dr. Marie-Noëlle HILLERET, hépato-gastroentérologue, Grenoble

Pr. Alexandre LOUVET, hépato-gastroentérologue, Lille

Dr. Alexandre PARIENTE, hépato-gastroentérologue, Mauvezin d'Armagnac

Dr. Isabelle ROSA-HEZODE, hépato-gastroentérologue, Créteil

Pr. Christine SILVAIN, hépato-gastroentérologue, Poitiers

Dr. Tomislav BELIN, médecin généraliste, Loos-en-Gohelle

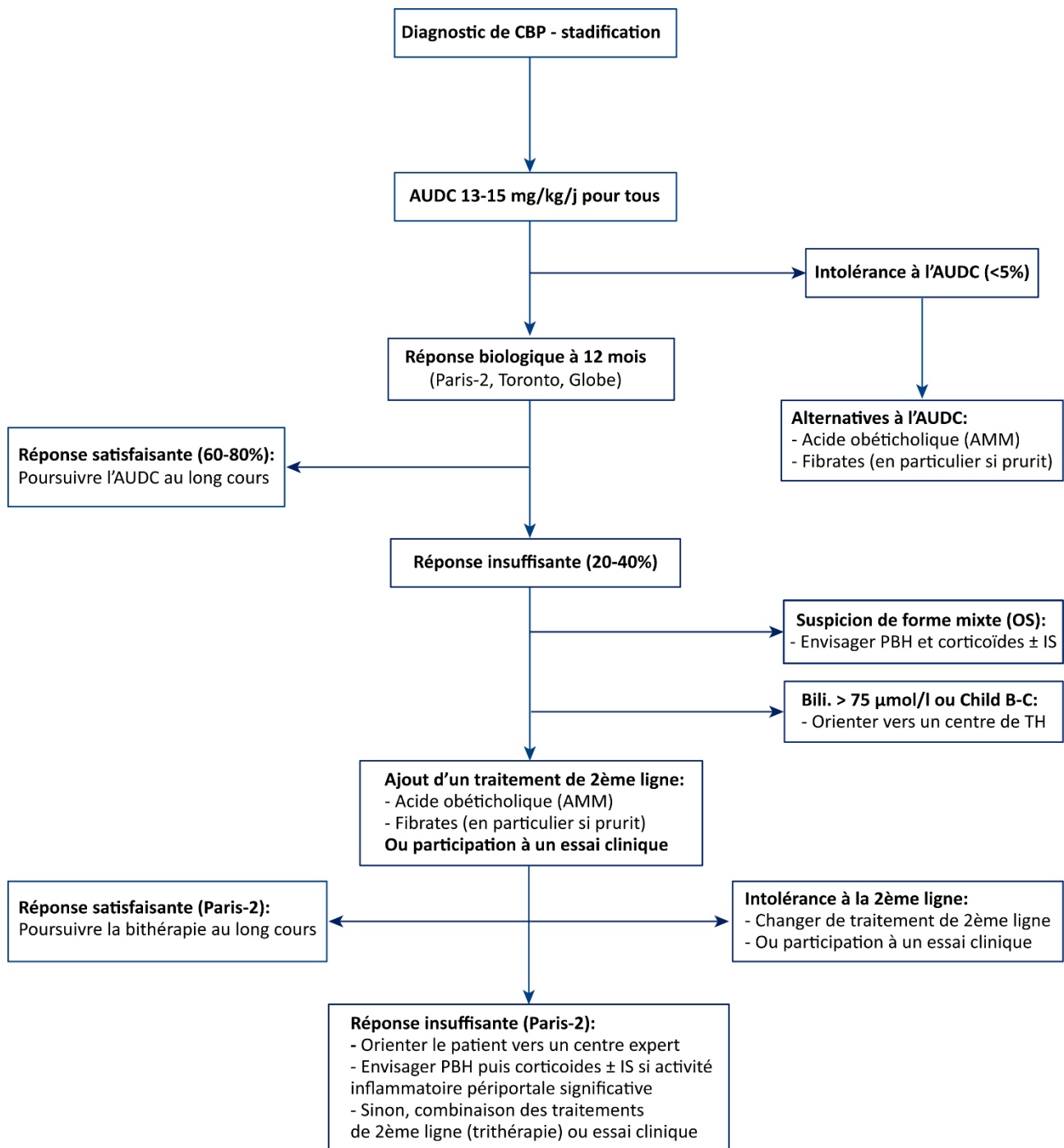
Mme. Nathalie BERNARD, infirmière d'éducation thérapeutique, Paris

Mme. Angela 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. Emilie LE BEUX, chargée de mission PNDS, Filière FILFOIE, Paris

## Annexe 3. Algorithme décisionnel pour la prise en charge de fond des patients atteints de CBP



## Annexe 4. Diffusion et financement du PNDS

Le PNDS et son argumentaire sont mis en ligne sur le site internet de la HAS (<https://www.has-sante.fr>) et sur le site de la filière FILFOIE (<https://www.filfoie.com/>).

Le PNDS CBP est lauréat de l'appel à projet PNDS 2019 de la DGOS.

La réalisation de ce PNDS n'a fait l'objet d'aucun autre financement particulier.

## 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, Lytyyak 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, Gavrila 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, Kupcinskis 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, Illoeje 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, Mbachi 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, Giostra 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, Chazouillères 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, Steenbergen WV, 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.