

La cirrhose biliaire primitive

La cirrhose biliaire primitive est une maladie des petits canaux biliaires intrahépatiques. Il s'agit d'une maladie rare, essentiellement féminine, avec une discrète association à des antigènes HLA de classe II. Les symptômes majeurs sont le prurit, l'ictère et l'asthénie, mais la cirrhose biliaire primitive peut être associée à de nombreuses maladies auto-immunes. Le signe biologique trouvé dans 90 % des cas est la présence d'anticorps antimitochondries, le principal antigène reconnu étant la sous-unité E2 de la pyruvate déshydrogénase. Le traitement médical repose sur l'acide ursodésoxycholique qui diminue le prurit, et, à l'examen histologique, est actif sur l'inflammation et la cholestase, mais inactif sur la fibrose. La transplantation hépatique reste le seul recours lorsque la bilirubinémie atteint 150 $\mu\text{mol/l}$ et permet la survie à cinq ans dans près de 70 % des cas.

Serge Erlinger
Jean-Pierre Benhamou

La cirrhose biliaire primitive est une maladie de cause inconnue caractérisée par la destruction progressive des petits canaux biliaires intrahépatiques. Sa première description clinique est due à Addison en 1851 [1] et l'origine hépatique de la maladie a été établie par Hanot en 1876 [2]. La découverte d'auto-anticorps antimitochondries est due à Walker *et al.* en 1965 [3], l'identification de la lésion des canaux biliaires à Rubin, Schaffner et Popper, la même année [4]. On se propose dans cet article de rappeler l'incidence et la prévalence de la maladie; de décrire les caractères de la lésion histologique et la présentation clinique; de résumer les données sur les auto-anticorps;

enfin, d'indiquer les modalités actuelles du traitement.

La lésion histologique

La lésion initiale est une infiltration portale par des lymphocytes de phénotypes CD4 et CD8 [5]; située au contact des canaux biliaires (*figure 1A*), cette infiltration peut prendre l'aspect d'un granulome. La lésion est segmentaire: seuls les canaux de 80 μm de diamètre environ sont atteints. L'infiltration est associée à des lésions des cellules épithéliales biliaires et à une destruction progressive du canal (*figure 1B*), conduisant à une obstruction biliaire localisée qui a pour conséquence une prolifération de néo-canaux biliaires, en amont de la

ADRESSE

S. Erlinger: professeur des universités, praticien hospitalier, chef du service d'hépatologie et directeur de l'unité 24 de l'Inserm. J.-P. Benhamou: professeur des universités, praticien hospitalier, chef du service d'hépatologie. Service d'hépatologie et Inserm U.24, hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92118 Clichy Cedex.

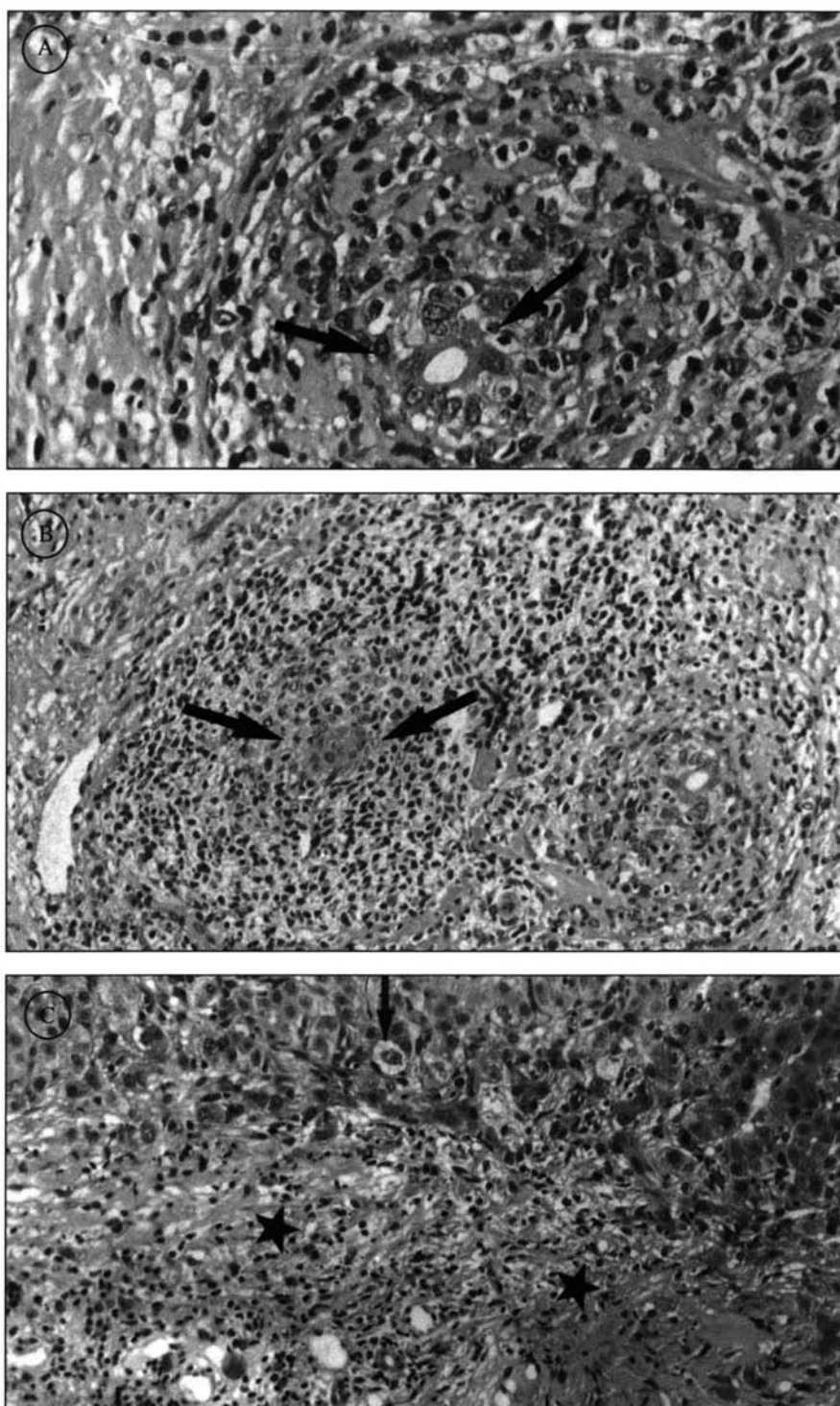


Figure 1. **A : Lésion histologique de la cirrhose biliaire primitive.** Il existe des lésions des cellules épithéliales du canal biliaire (flèches) avec une infiltration de la paroi du canal par des lymphocytes et une infiltration lymphocytaire péricanalaire. **B : Destruction du canal biliaire et disparition de sa lumière (flèches).** Il persiste une infiltration lymphocytaire autour du canal détruit. **C : Fibrose portale (étoiles) et infiltration inflammatoire d'un espace porte dont le canal biliaire a totalement disparu.** La destruction du canal biliaire provoque une cholestase avec notamment des hépatocytes clarifiés de grande taille contenant parfois un corps de Mallory (flèche). (Clichés Pr C. Degott.)

m/s n° 5 vol. 10, mai 94

lésion [6]. Puis se développe une fibrose portale (figure 1C), et, enfin, à un stade évolué, une véritable cirrhose [6] (Tableau I).

Le mécanisme de la lésion n'est pas connu. Son caractère très localisé suggère que la destruction porte sur des cellules ayant un phénotype particulier. Or, on sait qu'il existe une grande hétérogénéité dans l'expression d'antigènes membranaires (notamment ceux des groupes sanguins) le long des voies biliaires [5]. Plusieurs arguments suggèrent un mécanisme immunologique à l'origine de la lésion. L'expression des antigènes HLA de classe I (A, B et C) est augmentée sur les cellules épithéliales biliaires (qui expriment normalement ces antigènes), et s'accompagne de l'expression aberrante d'antigènes HLA de classe II (DR, DP, DQ) (qui ne sont pas exprimés sur ces cellules à l'état normal). On observe, en outre, dans l'épithélium biliaire des canaux atteints, des cellules dendritiques exprimant la protéine S100 (cellules présentatrices d'antigènes) [5]. On voit parfois des granulomes épithélioïdes au contact des canaux biliaires. Il existe, presque constamment, des auto-anticorps antimitochondries.

Les acides biliaires endogènes pourraient avoir un effet immunosuppresseur : par exemple, *in vitro*, ils inhibent la réponse mixte lymphocytaire [7] ; l'acide chénodésoxycholique inhibe la production par les monocytes humains de l'interleukine 1, de l'interleukine 6 et du facteur de nécrose tumorale (TNF- α) [8]. Ces effets immunomodulateurs des acides biliaires pourraient, en plus de leurs effets détergents, jouer un rôle dans la physiopathologie des lésions. Ils sont absents, ou beaucoup moins marqués, avec l'acide ursodésoxycholique.

La lésion granulomateuse au contact des voies biliaires est parfois désignée sous le nom de cholangite granulomateuse. Elle est presque spécifique de la cirrhose biliaire primitive [5] ; elle a été parfois observée au cours de la sarcoïdose ; des cas d'association de ces deux maladies ont d'ailleurs été rapportés. La lésion a aussi été trouvée dans quelques cas d'hépatite auto-immune.

RÉFÉRENCES

- Addison T, Gull W. On a certain affection of the skin-vitiligoidea-a. plana b. tuberosa. *Guys Hospital Rep* 1851; 7: 265-77.
- Hanot V. Etude sur une forme de cirrhose hypertrophique du foie. *Cirrhose hypertrophique avec ictère chronique*. Paris: Baillière, 1876.
- Walker JG, Doniach D, Roitt IM, Sherlock S. Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1965; 2: 827-31.
- Rubin EF, Schaffner F, Popper H. Primary biliary cirrhosis. Chronic non suppurative destructive cholangitis. *Am J Pathol* 1965; 46: 387-407.
- Desmet VJ. Can the pathologist forecast causation of primary biliary cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 563-7.
- Scheuer PJ. Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med* 1967; 60: 1257-60.
- Calmus Y, Weill B, Chereau C, Ozier Y, Houssin D, Poupon R. Immunosuppressive properties of bile acids: differential effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids. *Gastroenterology* 1992; 103: 617-21.
- Calmus Y, Guechot J, Podevin P, Bonnefis MT, Giboudeau J, Poupon R. Differential effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids on interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor- α production by monocytes. *Hepatology* 1992; 16: 719-23.
- Hamlyn AN, Maklan AF, James O. Primary biliary cirrhosis: geographical clustering and symptomatic onset seasonality. *Gut* 1983; 23: 940-5.
- Eriksson S, Lingren S. The prevalence and clinical spectrum of primary biliary cirrhosis on a defined population. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 971-6.
- Triger DR. Primary biliary cirrhosis: an epidemiological study. *Br Med J* 1980; 281: 772-5.
- Triger DR, Berg PA, Rodes J. Epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Liver* 1984; 4: 195-200.

Tableau I

LES STADES HISTOLOGIQUES DE LA CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

Stade 1 : lésion « floride » (cholangite granulomateuse)
 Stade 2 : prolifération de néo-ductules biliaires
 Stade 3 : fibrose
 Stade 4 : cirrhose

D'après Scheuer [6].

Tableau II

MALADIES ASSOCIÉES A LA CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

Syndrome de Gougerot-Sjögren	Sclérodémie
Polyarthrite rhumatoïde	Thyroïdite auto-immune
Alvéolite pulmonaire fibrosante	Atrophie villositaire
Pemphigus bulleux	Lichen plan
Glomérulonéphrite membraneuse (IgM)	Acidose tubulaire rénale
Polymyosite	Dermatomyosite
Lupus érythémateux disséminé	Maladie de Basedow
Colite ulcéreuse	Thrombopénie auto-immune
Myélopathie	Sarcoïdose

D'après Sherlock [21].

Épidémiologie, fréquence et facteurs génétiques

La cirrhose biliaire primitive est habituellement reconnue entre 40 et 60 ans, les extrêmes allant de 30 à 75 ans. La prédominance féminine est forte : la proportion des femmes parmi les malades est de l'ordre de 90 %. Les manifestations et l'évolution de la maladie ne sont pas différentes chez la femme et chez l'homme.

La cirrhose biliaire primitive a été observée dans tous les pays, et on a de bonnes raisons de penser que la fréquence de la maladie est partout la même, relativement faible : l'incidence annuelle est comprise entre 3 et 19 cas par million [9-16] ; dans l'ensemble, les études récentes indiquent une incidence plus élevée que les études plus anciennes, du fait d'une meilleure connaissance de la maladie et d'une meilleure détection des formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques. A titre de comparaison, l'incidence annuelle

de la cirrhose alcoolique en France est estimée à 200 par million.

Un certain nombre de faits suggèrent l'intervention de facteurs génétiques. Dans quelques cas (environ 2 %, dans notre expérience personnelle), la cirrhose biliaire primitive a affecté la sœur, le jumeau, la mère ou la fille de la malade. Il n'y a pas d'association avec les antigènes HLA de classe I, mais il existe une association faible avec des antigènes HLA de classe II (HLA DR8) [17, 18].

La présentation clinique

La conséquence principale de l'obstruction des petites voies biliaires est une cholestase. On distingue souvent quatre périodes dans l'évolution de la maladie. Dans une première phase, la maladie est asymptomatique et les tests hépatiques sont normaux. Cette phase ne peut être reconnue que sur la présence d'anticorps antimitochondries. Dans une deuxième phase, la maladie est toujours asymptomatique, mais il

m/s n° 5 vol. 10, mai 94

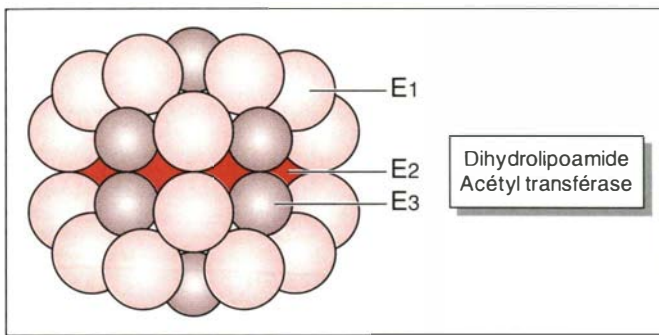


Figure 2. **Représentation schématique du complexe enzymatique pyruvate déshydrogénase.** L'enzyme est située dans la membrane interne de la mitochondrie. Le complexe comprend trois sous-unités : E1, E2 (dihydrolipoamide acétyl transférase) et E3. L'antigène principal reconnu par les anticorps antimitochondries anti-M2 est la sous-unité E2.

existe des signes biochimiques de cholestase, le plus souvent une augmentation des phosphatases alcalines et de la γ -GT (γ -glutamyl transférase). Dans une troisième phase, apparaissent des symptômes et des signes cliniques de cholestase : prurit, puis ictère, associés généralement à une asthénie. Enfin, dans une quatrième phase surviennent des complications, comme l'ascite, les hémorragies digestives et une insuffisance hépatique. A partir des premiers symptômes, l'évolution vers l'insuffisance hépatique peut prendre dix à quinze ans, voire plus. Dans de rares cas, la maladie peut se compliquer d'un carcinome hépatocellulaire [19].

Dans une série de 206 malades observés à l'hôpital Beaujon [20], la maladie a été reconnue à un stade asymptomatique dans environ 30 % des cas. Chez un peu moins de 10 % des malades, en revanche, la maladie s'est révélée par une complication grave, telle une hémorragie digestive ou une ascite.

La cirrhose biliaire primitive est souvent associée à des manifestations extra-hépatiques. Les principales sont un syndrome de Gougerot-Sjögren*, une polyarthrite rhumatoïde, une sclérodémie, une thyroïdite auto-immune, une alvéolite pulmonaire fibrosante [21]. D'autres associations, plus rares, sont indiquées dans le *Tableau II*. Ces associations représen-

tent un argument important pour penser que la cirrhose biliaire primitive est une maladie auto-immune. Du fait d'une malabsorption de la vitamine D et du calcium, on peut aussi observer une ostéomalacie, parfois associée à une ostéoporose [22]. La cholestase est, en outre, à l'origine d'anomalies des lipides sanguins (principalement une élévation des LDL) et d'une accumulation de cuivre dans le foie.

Les auto-anticorps

Des anticorps antimitochondries, non spécifiques d'organe, sont présents chez 85 % à 98 % des malades atteints de cirrhose biliaire primitive. Les principaux anticorps sont dirigés contre plusieurs antigènes de la membrane interne de la mitochondrie, d'une taille de 40 à 80 kDa, collectivement désignés sous le nom de M2 [23]. Le clonage d'un ADN complémentaire codant pour un antigène M2 a été réalisé par le criblage, à l'aide d'anticorps, d'une banque d'expression d'ADN complémentaires hépatiques [23]. Le produit de ce gène est la sous-unité E2 (la dihydrolipoamide acétyl transférase) de la pyruvate déshydrogénase [24, 25]. Cette enzyme mitochondriale complexe est représentée schématiquement sur la *figure 2*. Deux autres antigènes ont été identifiés. Ce sont les sous-unités E2 de deux autres enzymes : la 2-oxoglutarate déshydrogénase et la 2-oxo acide déshydrogénase (*Tableau III*). Ces deux enzymes sont également situées dans la membrane interne de la mitochondrie. La région immunogénique de la sous-unité E2 est située dans le domaine

lipoyl de la molécule [26]. D'autres anticorps ont également été identifiés [27].

On ne connaît pas actuellement la signification physiopathologique de ces anticorps. L'immunisation de souris avec un antigène recombinant induit bien la production d'anticorps, mais ne provoque pas de lésions des canaux biliaires [28]. Un fait intéressant est que les anticorps anti-M2 reconnaissent divers antigènes bactériens, notamment d'*Escherichia coli*, de *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et d'*Enterobacteriaceae* [29]. Inversement, le sérum de lapins immunisés par des variétés mutantes d'*Enterobacteriaceae* reconnaît des antigènes mitochondriaux spécifiques de la cirrhose biliaire primitive [29]. Il existe donc des épitopes communs aux bactéries et aux antigènes mitochondriaux de la cirrhose biliaire primitive. Du fait de ce « mimétisme moléculaire », il a été proposé que des bactéries pourraient jouer un rôle dans l'induction des anticorps anti-M2 et dans la physiopathologie de la maladie [30]. Toutefois, l'analogie entre des antigènes mitochondriaux et des antigènes bactériens n'est pas réellement surprenante et cette hypothèse reste à démontrer.

Trois autres anticorps antimitochondries peuvent être observés, les anti-M4, les anti-M8 et les anti-M9 (*Tableau III*). Ils réagissent contre des antigènes de la membrane externe des mitochondries.

Chez environ un tiers des malades, on trouve des anticorps anti-nucléaires de types divers. Les plus spécifiques sont des anticorps anti-nucléaires cerclés dirigés contre une

* Affection caractérisée par le tarissement des sécrétions exocrines, spécialement lacrymale et salivaire, s'accompagnant dans la plupart des cas d'un rhumatisme inflammatoire chronique.

RÉFÉRENCES

13. Lofgren J, Jarnerot G, Danielsson D, Hemdal I. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis in a defined population in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 647-50.
14. Danielsson A, Boqvist L, Uddenfeldt P. Epidemiology of primary biliary cirrhosis in a defined population in the Northern part of Sweden. *Hepatology* 1990; 11: 458-64.
15. Myszor M, James OFW. The epidemiology of primary biliary cirrhosis in North-East England. An increasingly common disease? *Q J Med* 1990; 75: 377-85.
16. Witt-Sullivan H, Heathcote J, Cauch K, Blendis L, Ghent C, Katz A, Milner R, Pappas SC, Rankin J, Wanless IR. The demography of primary biliary cirrhosis in Ontario, Canada. *Hepatology* 1990; 12: 98-105.
17. Manns MP, Bremm A, Schneider PM, Notghi A, Gerken G, Prager-Eberle M, Stradmann-Bellinghausen B, Meyer-zum-Buschenfelde KH, Rittner C. HLA DRw8 and complement C4 deficiency as risk factors in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1367-73.
18. Gregory WL, Mehal W, Dunn AN, Cavanagh G, Chapman R, Fleming KA, Daly AK, Idle JR, James OFW, Bassendine MF. Primary biliary cirrhosis: contribution of HLA class II allele DR8. *Q J Med* 1993; 86: 393-9.
19. Nakanuma Y, Terada T, Doishita K, Miwa A. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: an autopsy study. *Hepatology* 1990; 11: 1010-6.
20. Brénard R, Degos F, Degott C, Lassoued K, Benhamou JP. La cirrhose biliaire primitive: modes actuels de présentation. Etude clinique, biochimique, immunologique et histologique de 206 malades observés de 1978 à 1988. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14: 307-12.
21. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993: 236-48.
22. Diamond TH. Metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1990; 5: 66-81.
23. James OFW, Yeaman SJ, Bassendine MF. Molecular aspects of the M2 autoantigens in primary biliary cirrhosis: what a difference a year makes. *Hepatology* 1989; 10: 247-51.
24. Fussey SPM, Guest JR, James OFW, Bassendine MF, Yeaman SJ. Identification and analysis of the major M2 autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 8654-8.
25. Gershwin ME, Mackay IR, Sturgess A, Coppel RL. Identification and specificity of a cDNA encoding the 70 kD mitochondrial antigen recognized in primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 1987; 138: 3525-31.
26. Fussey SPM, Ali ST, Guest JR, James OFW, Bassendine MF, Yeaman SJ. Reactivity of primary biliary cirrhosis sera with *E. coli* dihydrolipoamide acetyl transferase: characterization of the main immunogenic region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 3987-91.
27. Leung PS, Van de Water J, Coppel RL, Gershwin ME. Molecular characterization of the mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Immunol Res* 1991; 10: 518-27.
28. Kranis SM, Surh CD, Coppel RL, Ansari A, Reubner B, Gershwin ME. Immunization of experimental animals with dihydrolipoamide acetyl transferase, a purified recombinant polypeptide, generates mitochondrial antibodies, but not primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1989; 10: 411-6.
29. Stemerowicz R, Hopf U, Möller B, Wittenbrink C, Rodloff A, Reinhardt R, Freudenberg M, Galanos C. Are antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis induced by R(rough)-mutants of enterobacteriaceae? *Lancet* 1988; 2: 1166-70.
30. Butler P, Valle F, Hamilton-Miller JMT, Brumfitt W, Baum H, Burroughs AK. M2 mitochondrial antibodies and urinary rough mutant bacteria in patients with primary biliary cirrhosis and in patients with recurrent bacteriuria. *J Hepatol* 1993; 17: 408-14.
31. Lassoued K, Brénard R, Degos F, et al. Antinuclear antibodies directed to a 200-kilodalton polypeptide of the nuclear envelope in primary biliary cirrhosis. A clinical and immunological study of a series of 150 patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1990; 99: 181-6.

protéine de 200 kDa de la membrane nucléaire [31]. Ces anticorps peuvent être présents alors qu'il n'existe pas d'anticorps antimitochondries détectables [20]. Les anticorps anti-nucléaires de type moucheté sont beaucoup moins spécifiques [32].

Traitement

Nutrition

Il est essentiel de maintenir un apport suffisant en calories et en protéines. Lorsque la cholestase est marquée, les graisses neutres sont mal absorbées du fait de l'absence d'acides biliaires dans la lumière intestinale; il peut être alors intéressant d'introduire dans l'alimentation des triglycérides à chaînes moyennes qui sont absorbées même en l'absence d'acides biliaires dans la lumière intestinale.

La cholestyramine, employée pour le traitement du prurit (voir ci-dessous), peut exagérer sérieusement la malabsorption des vitamines liposolubles A, D, et K. Il convient alors d'interrompre l'administration de cholestyramine, une ou deux fois par mois, pendant une journée au cours de laquelle seront administrées ces vitamines liposolubles.

Prurit

Le traitement habituel du prurit de la cirrhose biliaire primitive est représenté par la cholestyramine, une résine qui forme un complexe avec les acides biliaires dans la lumière intestinale et entraîne de ce fait une élimination fécale des acides biliaires. La cholestyramine n'est efficace que si la cholestase est incomplète, c'est-à-dire lorsque la bilirubine est inférieure à 50-100 µmol/l. Même dans ces cas, la cholestyramine n'entraîne une amélioration ou une disparition du prurit que chez environ 75 % des malades traités. La cholestyramine a deux inconvénients principaux; d'une part, chez certains malades, elle entraîne des troubles digestifs sérieux; d'autre part, comme cela a été mentionné plus haut, elle exagère la malabsorption des vitamines liposolubles.

Les autres traitements du prurit sont représentés par l'ursodiol (voir ci-

Tableau III
LES PRINCIPAUX ANTICORPS ANTIMITOCHONDRIES DE LA CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

Type	Poids moléculaire (kDa)	Enzyme	Antigènes
M2	70	Pyruvate déshydrogénase	E2 (dihydrolipoamide acétyl transférase)
	41	«	E1 α (décarboxylase)
	36	«	E1 β (décarboxylase)
	56	«	Composé X
	52	2-oxo-acide déshydrogénase (acides aminés branchés)	E2 (acétyl transférase)
	48	2-oxo-glutarate déshydrogénase	E2 (succinyl transférase)
M4	?	Sulfite oxydase ?	?
M8	?	?	?
M9	?	Glycogène phosphorylase ?	?

D'après Leung et al. [27].

dessous), les plasmaphéreses (dont l'efficacité est transitoire), et la rifampicine (qui améliore le prurit par un mécanisme inconnu) [33]. Récemment, il a été montré que le prurit pouvait être amélioré par l'administration de naloxone, un antagoniste des opiacés; cela suggère indirectement que le prurit pourrait être dû à l'accumulation d'agonistes des opiacés [34].

Hémorragie digestive

L'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes doit être traitée de la même manière en cas de cirrhose biliaire primitive qu'en cas d'hypertension portale de toute autre cause. Pour la prévention des récurrences de l'hémorragie digestive, on doit avoir recours à l'administration continue de bêta bloqueurs et, en cas d'échec, à la sclérothérapie. Lorsque l'hémorragie digestive survient chez un malade qui, par ailleurs, est atteint d'une cholestase sévère, il conviendra d'envisager une transplantation hépatique.

D-pénicillamine et colchicine

Ces deux médicaments ont été proposés pour prévenir ou faire régresser la fibrose. Le bénéfice à long terme est incertain. En outre, dans le cas de la D-pénicillamine, il se

produit des effets secondaires, parfois sérieux.

Immunosuppresseurs

Du fait du mécanisme probablement auto-immun de la maladie, plusieurs médicaments immunosuppresseurs ont été utilisés pour traiter les malades atteints de cirrhose biliaire primitive: azathioprine, corticostéroïdes, chlorambucil, ciclosporine. Le bénéfice à long terme est faible ou nul. En outre, les corticostéroïdes, le chlorambucil et la ciclosporine peuvent entraîner des effets secondaires sérieux.

Ursodiol (acide ursodésoxycholique)

L'introduction de l'ursodiol dans le traitement de la cirrhose biliaire primitive a été un progrès important [35]. Les lésions hépatiques de la cirrhose biliaire primitive — en particulier la fibrose, l'inflammation, et les lésions hépatocytaires — pourraient être dues en partie à l'accumulation des acides biliaires qui possèdent un fort pouvoir détergent. L'ursodiol est un acide biliaire à faible pouvoir détergent. Administré chez les malades atteints de cholestase, l'ursodiol remplace les autres acides biliaires et pourrait ainsi contribuer à diminuer la fibrose, l'inflammation, et les lésions hépa-

toctaires. L'ursodiol pourrait aussi agir par un tout autre mécanisme: la cholestase exagère l'expression des antigènes HLA de classe I sur les hépatocytes, qui sont la cible de l'agression immunitaire; l'ursodiol diminuant l'expression de ces antigènes, il pourrait réduire ainsi l'agression immunitaire [36].

Les mécanismes par lesquels l'ursodiol remplace les autres acides biliaires sont les suivants: d'une part, l'ursodiol inhibe la synthèse hépatique des autres acides biliaires; d'autre part, l'ursodiol inhibe l'absorption iléale des autres acides biliaires [37]. Ce deuxième mécanisme semble plus important et explique pourquoi l'ursodiol est efficace en cas de cholestase incomplète, mais n'est que peu ou pas efficace en cas de cholestase complète.

Une étude contrôlée a montré que l'administration continue d'ursodiol, à la dose de 13-15 mg/kg/j, entraînait une diminution significative du prurit, un ralentissement de l'augmentation de la bilirubinémie, une réduction de l'hypercholestérolémie, et une amélioration significative des tests hépatiques; l'ursodiol entraîne une amélioration des lésions histologiques de type inflammatoire, mais ne modifie pas la fibrose [38]. Le traitement par l'ursodiol est généra-

RÉFÉRENCES

32. Pawlotsky JM, Andre C, Metreau JM, Beaugrand M, Zafrani ES, Dhumeaux D. Multiple nuclear dots antinuclear antibodies are not specific for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16: 127-31.

33. Bach L, Parès A, Elena M, Piera C, Rodès J. Effects of long term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 2077-80.

34. Bergasa NV, Talbot TL, Alling DW, Schmitt JM, Walker EC, Baker BL, Korenman JC, Park Y, Hoofnagle JH, Jones EA. A controlled trial of naloxone infusions for the pruritus of chronic cholestasis. *Gastroenterology* 1992; 102: 544-9.

35. Poupon R, Chrétien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for biliary primary cirrhosis? *Lancet* 1987; 1: 834-6.

36. Calmus Y, Gane P, Rouger P, Poupon R. Hepatic expression of class I and II major histocompatibility complex molecules in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 1990; 11: 12-5.

37. Marteau P, Chazouillères O, Myara A, Jian R, Rambaud JC, Poupon R. Effect of chronic administration of ursodeoxycholic acid on the ileal absorption of endogenous bile acids in man. *Hepatology* 1990; 12: 1206-8.

38. Poupon RE, Balkau B, Eschwège E, Poupon R, UDCA PBC Study Group. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1548-54.

39. Markus BH, Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Mazzaferro V, Klintmalm GBG, Wiesner RH, Van Thiel DH, Starzl TE. Efficacy of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 1709-13.

40. Esquivel CO, Van Thiel DH, Demetris AJ, Bernardos A, Iwatsuki S, Markus B, Gordon RD, Marsh JW, Makowa L, Tzakis AG, Todo S, Cavalier JS, Starzl T. Transplantation for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1207-16.

41. Hubscher SG, Elias E, Buckels JAC, Mayer AD, McMaster P, Neuberger JM. Primary biliary cirrhosis. Histological evidence of disease recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 1993; 18: 173-84.

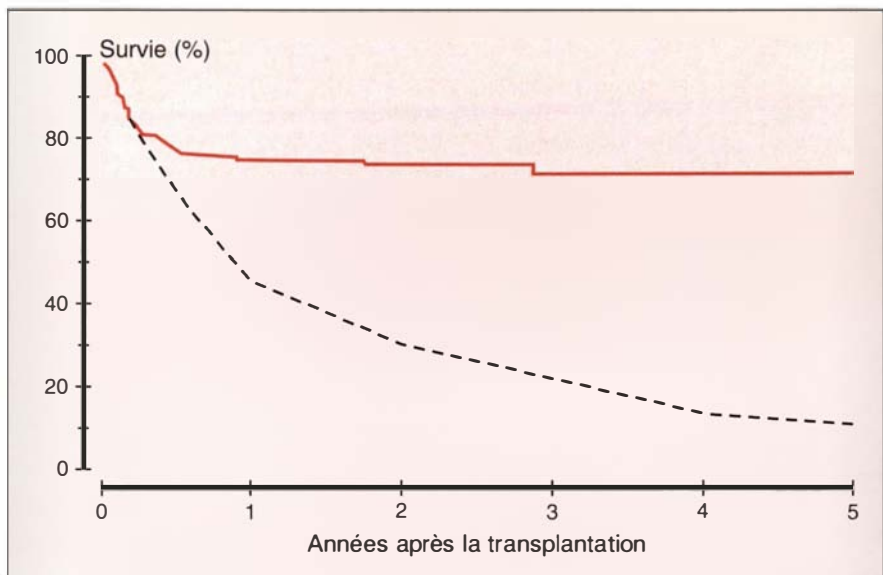


Figure 3. **Survie actuarielle après transplantation hépatique chez 161 malades atteints de cirrhose biliaire primitive (trait plein), et survie estimée de ces mêmes malades selon le modèle de la Mayo Clinic s'ils n'avaient pas été transplantés (trait interrompu)** (les caractéristiques prises en compte dans le modèle de la Mayo Clinic sont l'âge, la bilirubinémie, l'albuminémie, le taux de prothrombine, et l'existence ou l'absence d'un syndrome œdémateux). (D'après Markus et al. [39])

lement bien toléré. Chez certains malades, en début de traitement, le prurit s'exagère transitoirement; cet inconvénient peut être évité par une posologie progressivement croissante.

Transplantation hépatique

La transplantation hépatique doit être envisagée chez les malades dont la bilirubinémie dépasse 150 $\mu\text{mol/l}$. Ce taux de bilirubinémie permet de sélectionner des malades dont la vie est menacée dans un délai de moins de deux ans, mais dont la cholestase n'est pas encore suffisamment sévère pour augmenter les risques de la transplantation hépatique. La contre-indication principale de la transplantation chez ces malades est l'existence d'une maladie extrahépatique sévère.

Les résultats globaux de la transplantation en cas de cirrhose biliaire primitive sont bons. La survie actuarielle à deux ans est de 74 %, et la survie actuarielle à cinq ans est de 72 % dans une série de 161 malades

transplantés entre 1980 et 1987 [39]. Le bénéfique objectif de la transplantation a pu être évalué en comparant la survie des malades après transplantation à la survie estimée de malades non transplantés ayant les mêmes caractéristiques: chez les malades non transplantés, la survie estimée à deux ans aurait été de 31 % et la survie à cinq ans aurait été de 10 % [39] (figure 3). Après la transplantation, les manifestations cliniques, en particulier l'ictère, le prurit, et l'asthénie, disparaissent rapidement. Les anticorps anti-mitochondries persistent habituellement, mais à un titre généralement plus bas qu'avant la transplantation. La récurrence de la cirrhose biliaire primitive sur le foie transplanté, bien qu'absente dans une large série de malades transplantés [40], paraît cependant très probable [41]; la prévalence de la récurrence, prouvée par l'examen histologique, serait d'environ 15 % [41]; la récurrence de la cirrhose biliaire primitive sur le foie transplanté est généralement asymptomatique; cette fai-

ble prévalence et l'absence de symptôme pourraient être dues au traitement immunosuppresseur. Toutefois, cette récurrence implique des réserves sur le pronostic lointain des malades transplantés pour cirrhose biliaire primitive.

Conduite générale du traitement

Dans la majorité des cas, la conduite thérapeutique peut être schématisée de la façon suivante. Lorsque la cirrhose biliaire primitive est diagnostiquée, soit à une phase présymptomatique, soit à une phase paucisymptomatique, un traitement par l'ursodiol est entrepris. Si le prurit ne disparaît pas avec le traitement par l'ursodiol, on peut y ajouter de la cholestyramine. En cas d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, on peut avoir recours, pour éviter la récurrence, à un traitement par les bêta bloqueurs et, en cas d'échec, à une sclérothérapie. La transplantation doit être envisagée chez les malades dont la bilirubinémie dépasse 150 µmol/l, en l'absence de contre-indication à cette opération ■

Summary

Primary biliary cirrhosis

Primary biliary cirrhosis is a disease of intrahepatic bile ducts. Small intrahepatic bile ducts (about 80 µm in diameter) are infiltrated with CD4 and CD8 lymphocytes and progressively destroyed. Biliary obstruction leads to fibrosis and biliary cirrhosis in 10 to 15 years. The annual incidence is 3-19 cases per 10⁶, with a strong female predominance. There is a weak association with class II HLA antigens. The most frequent symptoms are pruritus, jaundice and asthenia. Extrahepatic manifestations include Sjögren syndrome, rheumatoid arthritis, scleroderma and other autoimmune diseases. Autoantibodies against mitochondrial antigens are present in more than 90 p.100 of cases. The main antigens recognized are components of the pyruvate dehydrogenase enzyme complex, mostly the E2 subunit (dihydropyridine acyl transferase). The significance of these antibodies is unclear. Ursodeoxycholic acid (ursodiol) has been shown to improve pruritus, biochemical abnormalities, and, at histology, inflammation and cholestasis, but not fibrosis. It may decrease the progression of the disease. Liver transplantation should be considered when serum bilirubin is above 150 µmol/l. Survival after transplantation in such cases is considerably improved, with a 5-year survival rate increased from about 10 % to nearly 70 %.

Remerciements

Les auteurs remercient Madame le Professeur Claude Degott qui leur a aimablement fourni les documents d'anatomie pathologique.

TIRÉS A PART

S. Erlinger.