

Cholangite biliaire primitive : quelle qualité de vie ?

The quality of life in patients with primary biliary cholangitis

Alexandre Pariente

Médecin des hôpitaux retraité, 40240 Mauvezin d' Armagnac, France

e-mail : <alex.pariente@free.fr>

Résumé

La qualité de vie liée à la santé (QdVS) est globalement altérée chez les malades atteints de cholangite biliaire primitive (CBP). À l'aide de questionnaires de QdVS généralistes (SF-36, Nottingham Health Profile par exemple) ou spécialement établis pour la CBP (PBC-40 par exemple), on a pu établir que tous les domaines de qualité de vie sont concernés, même si la fatigue et l'altération de la vie sociale sont les plus atteints. Cette altération n'est pas clairement liée à la sévérité de la maladie (au moins avant la décompensation), ni à la réponse au traitement par l'acide ursodésoxycholique. La transplantation hépatique améliore très significativement la QdVS qui reste cependant inférieure à celle de la population générale. Le rôle individuel des principaux symptômes et des maladies associées à la CBP dans la QdVS est discuté. Ces observations suggèrent que le clinicien doit appréhender la complexité symptomatique de ces patients, et essayer d'améliorer chacun des domaines de la QdVS, en commençant par une écoute empathique. Tous les types de support social, incluant les associations de malades, devraient être utilisés.

■ **Mots clés** : cholangite biliaire primitive, qualité de vie, fatigue, prurit

Abstract

Health-related quality of life (HRQOL) is globally impaired in patients with primary biliary cholangitis (PBC). Using general QOL questionnaires (e.g. SF-36, Nottingham Health Profile) or disease-specific one (e.g. PBC-40), it could be established that all domains of QOL are impacted, even if fatigue and social life alteration are the most striking ones. This impairment is not clearly related to the disease severity (at least before decompensation), or to the response to ursodeoxycholic acid treatment. Liver transplantation dramatically improves HRQOL, which however remains lower than that of general population. The responsibility of main symptoms and associated conditions is debated. These observations suggest that clinician must consider the symptomatic complexity of these patients and try to improve every HRQOL altered domain in every individual patient, beginning with empathic listening. All the types of social supports, including patient associations must be used.

■ **Key words**: primary biliary cholangitis, quality of life, tiredness, pruritus

Introduction

La cholangite (ex-cirrhose) biliaire primitive (CBP) est la plus fréquente des maladies auto-immunes du foie [1, 2].

Elle atteint préférentiellement des femmes d'âge moyen. Elle est aujourd'hui diagnostiquée le plus souvent à l'occasion d'anomalies des tests hépatiques, même si des symptômes

**HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : A. Pariente

Pour citer cet article : Pariente A. Cholangite biliaire primitive : quelle qualité de vie ? *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 673-684. doi : 10.1684/hpg.2018.1623

parfois anciens sont souvent retrouvés à l'interrogatoire (prurit, arthralgies, fatigue notamment). L'évolution de la CBP est très étendue dans le temps, avec une longue période non compliquée et une espérance de vie intacte chez les malades ayant des lésions initiales peu sévères et répondant au traitement par l'acide ursodésoxycholique (AUDC). En revanche, à partir de la première complication (le plus souvent une ascite), l'espérance de vie s'altère brutalement, avec une médiane de survie sans transplantation de 3 ans environ [3]. La CBP pourrait ainsi apparaître à tort comme une maladie bénigne, peu inquiétante, et donc considérée avec une certaine légèreté, d'autant plus que le terme de « cirrhose » a – heureusement – disparu de sa dénomination actuelle.

“ La cholangite biliaire primitive pourrait apparaître à tort comme une maladie bénigne, peu inquiétante, et considérée avec une certaine légèreté ”

L'Organisation Mondiale de la Santé définit la qualité de vie comme « *la perception qu'a l'individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de sa culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes* ». C'est un concept très large, influencé de manière complexe par la santé physique de la personne, son état psychologique, ses relations sociales, ainsi que sa relation aux éléments essentiels de son environnement. Lorsque l'étude est restreinte aux effets induits par l'état de santé, on parle alors de « *qualité de vie liée à la santé* » (QdVS) [4]. La mesure de la QdVS reflète les conséquences émotionnelles, physiques et sur la vie quotidienne des maladies et de leurs traitements, autrement dit la santé subjective, qui sont souvent plus importants pour les malades que les objectifs fixés par les médecins (survie, prévention des complications, effets sur les paramètres biologiques, etc.). La QdVS peut être appréciée qualitativement (entretien psychologique) ou quantitativement à l'aide d'outils psychométriques (échelles, questionnaires auto ou hétéro-administrés). L'évaluation de la qualité de la vie est en fait extrêmement schématique, difficile à préciser dans le temps (s'agit-il de l'état des lieux le jour du questionnaire ou d'une sorte d'intégration de la période récente – elle varie alors sans doute avec la saison ! –, et elle est sans doute influencée par les événements les plus

récents); de plus, elle est fonction des objectifs sans doute différents pour un clinicien, un spécialiste de santé publique, un économiste ou un politique. La QdVS d'une maladie donnée peut être comparée à celle d'une population témoin appariée, ou à celle de populations atteintes d'autres maladies, ou bien encore à l'intérieur d'une même maladie entre différents stades. La mesure peut être également répétée au cours du temps chez le même malade, notamment après l'instauration d'un nouveau traitement (la mesure de la QdVS, intégrée aux « *patients-reported outcomes* » fait aujourd'hui partie du dossier d'enregistrement des médicaments).

L'objet de cette mini-revue est de décrire la qualité de vie des malades atteints de CBP, de définir ses déterminants, et de préciser quelles mesures thérapeutiques peuvent être envisagées pour l'améliorer du point de vue de clinicien.

La mesure de la qualité de la vie dans la cholangite biliaire primitive

Pour mesurer la QdVS dans les maladies du foie, on dispose d'outils généralistes et d'outils spécifiques : le SF36 (*MOS 36 Short Form*), développé par la Rank Corporation, est le score généraliste le plus communément employé : il comporte 36 items regroupés en huit échelles : fonctionnement physique (10), limitation/état physique (4), douleur physique (2), santé perçue (5), vitalité (4), vie/relations (2), santé psychologique (5), limitation/état psychologique (4), et génère un résultat coté entre 0 et 100 ; une version abrégée (SF-12) en a été extraite.

D'autres questionnaires généralistes existent, comme le *Nottingham Health Profile* ; celui-ci comporte 38 questions à réponse binaire, couvrant six domaines : énergie, sommeil, douleur, isolement social, mobilité physique, produisant six scores allant de 0 (le meilleur) à 100 (le pire).

Le questionnaire *PBC-40* a été mis au point et validé par l'équipe de Newcastle [5] spécifiquement pour la CBP. Il comporte 40 questions concernant cinq domaines (prurit, fatigue, autres symptômes, fonctions cognitives, sociales et émotionnelles), cotées chacune de 0 à 5 ; le score qui en résulte est d'autant plus élevé que la QdVS est mauvaise. Le questionnaire a été traduit en français mais n'a pas encore été validé en France (voir l'annexe 1 annexe 1). Une version réduite à 27 questions (PBC-27) portant sur sept domaines (symptômes, sécheresse, prurit, fatigue, fonctions cognitives, émotionnelles et sociales, a été mise au point et testée chez des patients italiens et japonais [6]. Pour chaque item, la « différence minimale importante » (entre deux sujets différents, ou surtout chez le même sujet à

Abréviations

AUDC	acide ursodésoxycholique
CBP	cholangite biliaire primitive
QdVS	qualité de vie liée à la santé

deux dates différentes) est habituellement fixée à 0,5 déviation standard de la mesure¹.

“ Le questionnaire PBC-40 a été mis au point et validé spécifiquement pour la cholangite biliaire primitive ”

Les principales enquêtes de QdVS dans la cholangite biliaire primitive

Les premières grandes études de QdVS dans les maladies du foie [7, 8] portant sur des hépatopathies de causes diverses ont montré une altération de la QdVS par rapport à la population nationale de référence, d'un degré plus grand en cas de cirrhose décompensée, et chez les malades plus jeunes (parce que la QdVS de leurs témoins appariés était bien meilleure). La QdVS des maladies cholestatiques semblaient moins altérée que celle des hépatites C et des maladies alcooliques [7]. Dans ces deux études, les malades atteints de CBP n'étaient que peu représentés.

En 2004, l'équipe de l'hôpital Saint-Antoine et le groupe français d'étude de la CBP créé sous son impulsion publia une étude de qualité de vie menée chez 276 patients atteints de CBP (86 % de femmes, âge médian 62 ans, 66 % de stades précoces, 24 % symptomatiques, tous sauf 3 traités par AUCD), à l'aide du questionnaire NHP auto-administré (le seul questionnaire global dont la version française était alors validée) ; 276 personnes appariées pour l'âge et le sexe, indemnes de maladie du foie (mais pas obligatoirement bien portantes) formaient la population témoin [9]. Les patients atteints de CBP avaient une qualité de vie globale significativement moins bonne, traduite par un score plus élevé (23 vs. 18). Les scores d'énergie (41 vs. 23) et de réactions émotionnelles (22 vs. 16) étaient significativement moins bons, les malades tendaient à avoir une moindre activité sociale ; il n'y avait pas de différence pour le sommeil, la douleur et la mobilité physique. Le prurit, l'ictère, la fatigue, l'existence d'une splénomégalie et d'une ostéopénie étaient significativement associés à une diminution de la qualité de vie globale, mais seules la fatigue et l'ostéopénie étaient associés à

(presque) tous les domaines explorés (l'analyse était faite en régression linéaire multiple). Le stade histologique de la maladie n'était lié ni au score global ni aux sous-scores. Un traitement de plus de six mois par l'AUCD était associé à un meilleur score pour l'énergie et les réactions émotionnelles, mais pas pour les quatre autres domaines.

“ Le prurit, l'ictère, la fatigue, l'existence d'une splénomégalie et d'une ostéopénie sont significativement associés à une diminution de la qualité de vie globale ”

En 2007, le groupe étasunien « épidémiologie de la CBP » publia une étude remarquable par le nombre de malades participants (1 032, volontaires, provenant de centres tertiaires, ayant une CBP diagnostiquée depuis moins de cinq ans) et par l'utilisation de 1 041 témoins appariés pour l'âge, le sexe, l'ethnie et le domicile [10]. Le questionnaire, administré par téléphone, utilisé était « généraliste », utilisant celui de la troisième étude nationale de santé et de nutrition (NHANES III). L'analyse se focalisait sur quatre chapitres majeurs : symptômes articulaires (12 questions), limitations de l'activité domestique et professionnelle (30 questions), passe-temps et loisirs (28 questions) et vie sociale (13 questions) ; le taux de réponse fut de 99-100 % sauf pour la vie sociale. La population de malades avait des caractéristiques classiques (âge moyen : 58 ans, 93 % de femmes, mais sévérité non décrite). Les douleurs et la raideur des genoux, des hanches et des poignets étaient plus fréquentes (un quart à un tiers des patients) que chez les témoins. Les activités quotidiennes étaient similaires chez les patients et les témoins, sauf pour la difficulté à réaliser les tâches quotidiennes (28 % vs. 21 %, $P = 0,04$) et la nécessité d'aide pour les activités de routine (13 % vs. 10 %, $P = 0,008$), qui restait faible. En revanche, il n'y avait pas de différence pour l'endurance à la marche ou la capacité à porter des poids. Les activités professionnelles étaient plus souvent jugées limitées chez les malades (36 % vs. 22 %, $P < 0,001$) ainsi que la performance dans les activités domestiques (31 % vs. 19 %, $P < 0,001$). Les malades faisaient également moins de sport, et moins d'activités artistiques que les témoins. L'activité sociale était similaire (un peu plus de rencontre avec des amis, un peu moins de pratique religieuse que les témoins). Les auteurs concluaient que la QdVS des malades étasuniens atteints de CBP était généralement bien conservée, et que le pourcentage supplémentaire de patients ayant une limitation des activités professionnelles, domestiques et de loisir restait faible. [10].

En 2013, la cohorte UK-PBC, établie en Grande Bretagne, initialement dans la perspective d'études génétiques, fut utilisée pour une étude de qualité de vie [11]. Le questionnaire utilisé était le questionnaire

¹ Ce seuil a été défini à partir de 28 études où il avait été déterminé *a posteriori* en fonction des résultats observés : dans 22/28, le seuil calculé *a posteriori* (à partir de la comparaison entre la valeur observée et le jugement fourni par le malade – amélioration, stabilité, aggravation) correspondait à 0,5 DS de la mesure. L'hypothèse explicative fournie reposait sur la capacité limitée des individus à discriminer plus de 7 états d'un item, et que 1/7 correspond (par hasard ?) à 0,5 DS. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life. The remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003 ; 41 : 582-92.

spécifique PBC-40 ; on utilisa comme population témoin des personnes appariées pour l'âge et le sexe sélectionnés selon la technique du « meilleur ami » pour environ 10 % de l'effectif total suivi à Newcastle. Les 2 353 malades qui répondirent au questionnaire étaient pour 91 % des femmes, d'âge moyen 55 ans au diagnostic et 65 ans lors de l'enquête, 80 % sous AUDC (avec 80 % de répondeurs). Un quart des malades jugeait leur qualité de vie excellente et ne souffrait d'aucun symptôme. Cependant la QdVS, globale était significativement réduite chez 35 % des malades atteints de CBP (contre 6 % des témoins), seulement 20 % se trouvaient en très bonne ou excellente santé (contre 15 % des témoins) et 46 % se trouvaient dans un état de santé moyen ou altéré (contre 15 % des témoins). La moitié des malades pensait que leur état de santé se dégradait contre 14 % des témoins. Les scores (ramenés de 1 à 5) des principaux domaines sont indiqués sur la *figure 1*. En analyse univariée, tous les domaines étaient significativement associés à la qualité de vie globale, la corrélation la plus élevée étant observée pour la vie sociale, la moindre pour le prurit. En analyse multivariée, la dysfonction sociale

et la fatigue étaient indépendamment et fortement liées au score global de qualité de vie, ainsi que – à un moindre degré – les autres symptômes (douleurs osseuses et syndrome sec) et l'anxiété. De plus, les malades atteints de CBP souffraient plus souvent de somnolence diurne et de symptômes vasomoteurs de dysfonction autonome. Parmi les 723 malades ayant un score de fatigue élevé (> moyenne des témoins + 2 DS), 644 (89 %) avaient également une altération significative de la vie sociale ; en revanche, les 289 malades ayant un score de fatigue élevé sans altération de la QdVS globale, la dysfonction sociale était très rare (11 %), suggérant que, bien que la fatigue soit un symptôme dominant dans la CBP, elle n'altère la QdVS globale que si elle entraîne un isolement et une dysfonction sociale, soulignant l'importance de l'analyse symptomatique et de l'éventuel essai d'amélioration des fonctions d'adaptations chez les malades. Les interrelations entre fatigue, dépression, anxiété, somnolence diurne et dysfonction autonome et QdVS étaient manifestement complexes (*figure 2*) ; on avait déjà établi dans la même cohorte que la fatigue n'était liée ni à la sévérité des lésions

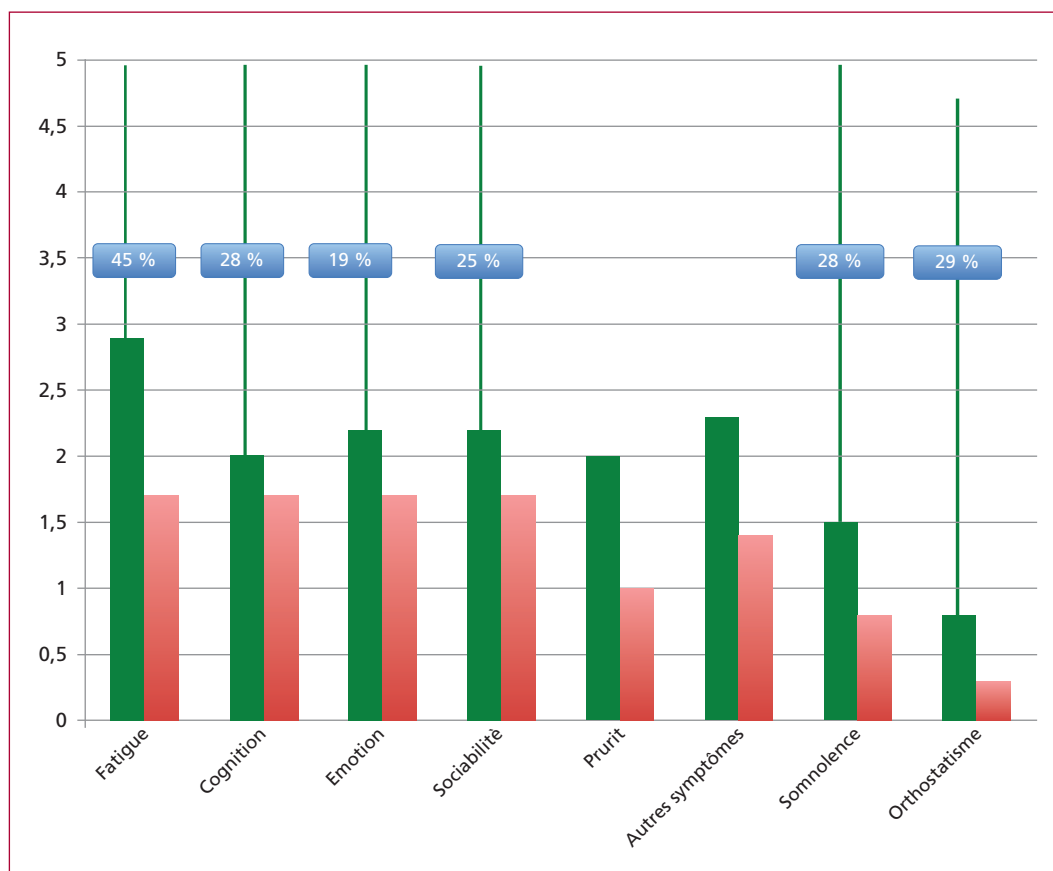


Figure 1. Scores (ramenés de 1 à 5) mesurant les domaines symptomatiques dans la cohorte des malades atteints de CBP (vert) et dans la cohorte témoin (rose) de l'étude UK-PBC. Les nombres au-dessus des colonnes indiquent le pourcentage de malades ayant une valeur supérieure à la moyenne + 2 DS des témoins (« seuil de significativité clinique »). D'après Mells et al. [11].

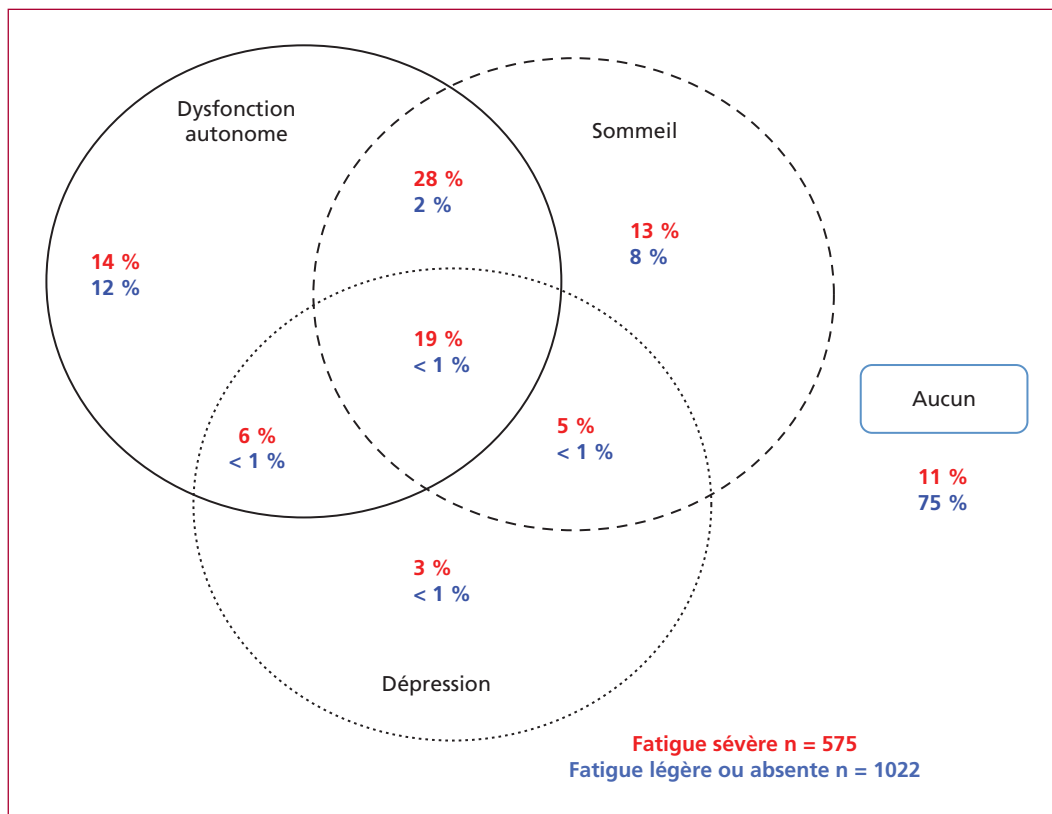


Figure 2. Relations entre dysfonction autonome, dépression, somnolence diurne et fatigue (d'après Mells et al. [11]).

hépatiques, ni à la réponse à l'AUDC. En fait, au cours de la CBP, chez les malades fatigués, il existe plutôt des symptômes dépressifs qu'une dépression vraie, et il est aussi possible que la fatigue soit la cause de la dépression. L'analyse de la même cohorte confirma qu'un jeune âge au début de la maladie était associé à une plus mauvaise perception de la QdVS (le risque de perception d'une mauvaise QdVS diminuait de 14 % pour chaque tranche d'âge de 10 ans), et que tous les domaines étaient atteints de façon similaire [12].

“ La fatigue n'est liée ni à la sévérité des lésions hépatiques, ni à la réponse à l'AUDC ”

Enfin un travail français récent [13] mené par l'équipe de Saint-Antoine a une double originalité : mené chez 130 patientes atteintes de CBP recrutées principalement au sein de l'Association pour la Lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies Biliaires – ALBI – (âge moyen 57 ans, deux tiers de stades précoces, 9 ans d'ancienneté moyenne de la maladie), il a d'une part utilisé

comme population témoin 64 femmes atteintes de diabète de type 2, et d'autre part est le premier travail (le seul ?) à avoir évalué la perception de leur maladie par les patientes. Même s'il est possible que les patientes sélectionnées par une association de malades aient probablement plus de plaintes liées à leur maladie, la QdVS physique des patientes atteintes de CBP était significativement moindre que celle des diabétiques – pourtant plus âgées de 8 ans en moyenne) – (40 vs. 45 sur l'échelle de 0 à 100 du questionnaire SF-12 ; $P = 0,001$) alors que la QdVS mentale était identique (40 dans les 2 groupes) ; l'existence d'une cirrhose ne modifiait pas ces résultats. Par ailleurs la perception de la maladie (évaluée à l'aide du *Brief Illness Perception Questionnaire*², chaque question notée de 0 à 10) montrait que les patientes atteintes de CBP ressentait plus sévèrement que les diabétiques l'effet de leur maladie quant à ses conséquences sur la vie (5,1 vs. 4), la durée de la maladie (9,9 vs. 9,1), sa dénomination³ (4,3 vs. 2,8), la préoccupation qu'elle engendre (8,0 vs. 6,5, liée au fait d'être atteinte d'une maladie rare donc injuste ?) et la

² www.uib.no/ipq

³ On peut espérer que le changement de nom de la maladie, de cirrhose à cholangite biliaire primitive puisse améliorer cet item.

réponse émotionnelle à son existence (6,0 vs. 4,5). En revanche le contrôle personnel ressenti sur la maladie était moindre (5,3 vs. 6,1), l'efficacité du traitement jugée identique (8,2 vs. 8,5), comme la compréhension de la maladie (7,1 vs. 7,4) [13].

La QdVS dans la cholangite biliaire primitive après transplantation hépatique (TH)

La QdVS s'améliore fortement dans l'année qui suit une transplantation hépatique, puis se stabilise en général un peu au-dessous de celle de la population générale [14]. Les malades transplantés pour maladie cholestasique ont globalement une meilleure qualité de vie que ceux transplantés pour d'autres hépatopathies.

En 1999, l'équipe de la Mayo Clinic [15] a évalué à l'aide d'un questionnaire auto-administré par 157 malades atteints de CBP (41 %) ou de cholangite sclérosante primitive (CSP) (59 %) la qualité de vie à partir de questions portant sur les symptômes, le fonctionnement physique, social et émotionnel, la perception de l'état de santé et un score global de bien-être. Le questionnaire était rempli tous les 6 mois jusqu'à la transplantation, puis après la transplantation (en moyenne 15 mois). Il n'y avait pas de différence quant à ces items entre les malades atteints de CBP et de CSP. Avant la TH, les symptômes les plus gênants étaient la fatigue, l'insomnie et le prurit ; un an plus tard, le prurit avait quasiment disparu, les autres symptômes – notamment la fatigue – étaient réduits. Si le fonctionnement s'était beaucoup amélioré, permettant de remarquables progrès de la vie domestique, sociale et sexuelle, il persistait un certain degré de limitation de l'activité physique expliquant sans doute que l'activité professionnelle⁴ avait encore reculé (de 38 à 27 %). La perception de l'état de santé s'était transformée, et finalement l'appréciation globale de la qualité de vie était revenue dans les valeurs « normales » d'une population bien portante (alors qu'elle était avant la TH 1 à 1,5 DS au-dessous). Alors que la QdVS pré-TH était corrélée à l'âge et à la sévérité de la maladie hépatique (la moitié de la variation de l'indice de bien-être pouvait être expliquée par l'âge, la perception subjective de l'état de santé et la sévérité de la maladie du foie), rien ne permettait clairement de prédire son évolution après la transplantation.

“ La qualité de vie liée à la santé s'améliore fortement dans l'année qui suit une transplantation hépatique, puis se stabilise un peu au-dessous de celle de la population générale ”

⁴ Après TH, les employés de bureau ont une plus grande chance de réemploi que ceux requérant de l'activité physique.

Dans une « petite » série monocentrique anglaise de 31 malades transplantés sans encéphalopathie sévère [16], la fatigue (sévère chez 55 % des malades avant la TH) s'améliorait spectaculairement dès 6 mois puis restait stable (moins de 10 % de fatigue sévère à 2 ans, mais encore près de 40 % de fatigue modérée). La fatigue après TH était moindre que celle de malades témoins transplantés pour d'autres causes appariés pour l'âge et le sexe, mais restait supérieure à celle de témoins bien portants également appariés. Enfin, dans la grande cohorte UK-PBC [17], les 380 malades transplantés (dont on ne connaissait pas la QdVS avant transplantation) étaient plus jeunes en moyenne de 7 ans que les non-transplantés. Les 351 femmes avaient une QdVS (évaluée par le questionnaire PBC-40) identique à celle de malades non transplantés appariés pour le sexe et l'âge pour les domaines suivants : fatigue, cognition, social, émotionnel ; seul le score symptomatique était significativement meilleur ; en revanche, les 29 hommes avaient une moins bonne qualité de vie que leurs témoins non transplantés.

Ainsi la QdVS des malades atteints de CBP (et notamment la fatigue) s'améliore bien après TH, mais ne revient qu'au niveau des malades non transplantés, ne retrouvant probablement pas celle d'une population bien portante ; cette information est importante à donner avant la transplantation.

Prurit

Même s'il est moins fréquent et moins sévère actuellement que dans des séries plus anciennes de malades atteints de CBP, le prurit peut toujours altérer la QdVS, perturber le sommeil, retentir sur l'état émotionnel et psychologique, et parfois même causer des idées suicidaires [18]. Son (ses) mécanisme(s) précis restent incertains, même si l'existence d'un facteur pruritogène sécrété dans la bile et retenu lors de la cholestase, ou de la sécrétion d'un tel facteur sous l'influence de molécules présentes dans la bile, est probable. Le couple lysophosphatidylcholine/autotaxine et l'activation de la voie de TGR5 (qui peut être opioïde-dépendante) sont actuellement les meilleurs candidats, mais le traitement reste empirique [19].

Le prurit peut être déclenché ou aggravé par le traitement (en début de traitement avec l'AUDC) et plus souvent par l'acide obéticholique ; avec ce dernier médicament, indiqué en cas de non-réponse ou d'intolérance à l'AUDC, la dose initiale doit être de 5 mg/jour, et n'être augmentée à 10 mg/jour après 6 mois qu'en cas de réponse incomplète et d'absence de prurit gênant [20]. Le prurit semble en revanche souvent réduit sous fibrates [21, 22]. La prise en charge du prurit comporte l'élimination d'autres causes, notamment dermatologiques banales (scabiose par exemple !), puis l'évitement d'hygiène cutanée

excessive, et l'utilisation de crèmes hydratantes. Une escalade thérapeutique raisonnée (cholestyramine, puis rifampicine, puis les antagonistes opioïdes, puis la sertraline), enfin des thérapeutiques d'exception (drainage biliaire, plasmaphérèses, système MARS) est recommandée [2, 18]. L'efficacité d'un inhibiteur du récepteur iléal des acides biliaires a été récemment suggérée dans une étude de phase II menée en chassé-croisé pendant 14 jours, au prix d'une diarrhée fréquente [23]. Malgré l'absence de preuve formelle, l'utilisation de fibrates doit être discutée sans doute avant ces traitements invasifs ou en développement.

“ La prise en charge du prurit comporte l'élimination d'autres causes, notamment dermatologiques ”

Fatigue

Trois quarts des malades atteints de CBP se plaignent de fatigue. La pathogénie de la fatigue de la CBP est mal comprise, mais comporte un élément périphérique (dysfonction musculaire ?) et un élément central, commun à toutes les maladies chroniques. En dehors de la phase d'insuffisance hépatique terminale, il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de l'atteinte hépatique et celle de la fatigue. La présence de fatigue et de prurit au début (au moment du diagnostic) pourrait cependant caractériser un sous-groupe de patients dont l'évolution hépatique ultérieure serait plus sévère [24], un sous-groupe ne recoupant pas totalement celui des jeunes femmes qui ont une maladie plus sévère et une réponse moindre à l'AUDC dans la grande cohorte britannique UK-PBC. La fréquence de la dépression sévère (4 % dans une étude récente [25]) n'est pas supérieure à celle de la population générale, même si des symptômes dépressifs (fatigue, insomnie, diminution de la concentration intellectuelle) semblent plus fréquents. Les émotions négatives (frustration, colère, anxiété) sont significativement associées à la fatigue [26]. Le rôle d'une dysfonction du système nerveux autonome dont la pathogénie est obscure (d'origine centrale et/ou périphérique ?) mais qui est plus fréquente que chez des témoins sains appariés est défendue par l'équipe de Newcastle. La même équipe a montré l'existence, chez les malades atteints de CBP, d'une dysfonction musculaire lors de l'exercice aérobie (acidose excessive et retard à la récupération) [27] dont les anticorps anti-mitochondriaux pourraient être directement responsables (en réduisant l'activité de la pyruvate kinase musculaire).

Aucun traitement médicamenteux (incluant des antidépresseurs et le modafinil [28]) de la fatigue n'est efficace. La conduite proposée par l'équipe de Newcastle est

de traiter les causes curables de fatigue (anémie, hypothyroïdie, déficit en vitamine D, voire insuffisance surrénalienne, syndrome de chevauchement avec l'hépatite auto-immune), de rechercher et de traiter une dysfonction autonome, des troubles du sommeil, une éventuelle dépression, de stimuler les interactions sociales, un exercice physique régulier, et, bien sûr, avoir une attitude empathique [29]. Une étude récente semble indiquer que les fibrates, en association à l'AUDC, sont capables de diminuer la fatigue perçue par les patients, sans toutefois améliorer la qualité de vie mesurée par le NHP [22]. C'est la première fois qu'un essai thérapeutique conduit en double insu contre placebo montre qu'un traitement pharmacologique peut diminuer la fatigue au cours de la CBP. Il pourrait s'agir d'un effet indirect, lié à l'amélioration de la cholestase et à la diminution du prurit. Ces résultats sont néanmoins à confirmer par des études indépendantes.

“ Aucun traitement médicamenteux de la fatigue n'est efficace ”

Rôle des maladies associées

La présence de maladies associées peut altérer la QdVS des malades atteints de CBP, qu'il s'agisse d'associations fortuites ou non. Plusieurs maladies sont significativement associées à la CBP et sont présentes chez environ 60 % des malades : maladies thyroïdiennes (15 %), syndrome de Raynaud (20 %), syndrome de Sjögren (1/3 des cas), sclérodermie/CREST syndrome (6 %), polyarthrite rhumatoïde (6 %), dermatites auto-immunes (5 %), maladie cœliaque (1-2 %) notamment [30], et ces affections sont connues pour réduire la QdVS. Des méthodes pour pondérer l'effet de différentes comorbidités sur la QdVS de la population générale ont été récemment décrites [31]. Comme on pouvait s'y attendre, le nombre de comorbidités est associé à des scores de fatigue plus élevés [32].

Syndrome sec

Le syndrome sec ou syndrome de Sjögren (SS) est très fréquent chez les malades atteints de CBP : une sensation de sécheresse buccale et/ou oculaire est présente chez les deux tiers aux trois quarts des malades, et un syndrome sec classique chez un tiers [30] qui peut être aussi responsable de sécheresse vulvo-vaginale, d'épisodes de tuméfaction des glandes salivaires, d'une polyarthrite non érosive, voire de vascularites systémiques ou de neuropathies plus souvent périphériques que centrales. La fatigue y touche un malade sur deux, et la qualité de vie y est fréquemment

altérée [33]. Le risque de lymphome non hodgkinien est fortement augmenté dans le syndrome sec et la CBP avec un rapport standardisé d'incidence similaire (autour de quatre dans la CBP et cinq dans le SS), même si le risque absolu reste faible (environ 0,5 %) [34] ; la connaissance de ce risque, dont le dépistage est recommandé en cas de SS [35] peut également augmenter l'anxiété.

Le traitement de la sécheresse oculaire (substituts lacrymaux, substituts salivaires, soins buccaux, éventuellement chlorhydrate de pilocarpine en l'absence de contre-indication, collyre à la ciclosporine), de la polyarthrite par l'hydroxychloroquine peuvent considérablement améliorer les symptômes [33]. L'avis d'un interniste/rhumatologue est utile.

“ Le syndrome sec touche de deux tiers aux trois quarts des malades atteints de cholangite biliaire primitive ”

Ostéoporose

L'ostéoporose est fréquente au cours de la CBP, même si sa prévalence est discutée [2]. L'existence d'une ostéoporose, même sans fracture (mais beaucoup plus en cas de fracture) altère la QdVS [36]. La recherche d'une ostéoporose (incluant une densitométrie osseuse) et la mesure du risque fracturaire, l'évaluation des apports vitamino-calciques, le dosage de la vitamine D sont recommandés au diagnostic, puis à intervalle régulier. La prévention des fractures par des mesures physiques et médicamenteuses doit être discutée au cas par cas, avec l'aide d'un rhumatologue.

Conclusion

La QdVS des malades atteints de CBP est fréquemment altérée, mais le(s) pourquoi de cette observation reste(nt) actuellement sans réponse, en tout cas sans réponse univoque ! La fatigue semble un déterminant majeur, et, en l'absence de cause précise et de traitement spécifique, c'est bien l'adaptation à cette fatigue et en particulier l'amélioration des fonctions sociales qui devraient être le but premier des cliniciens et des associations de malades. Non seulement les malades eux-mêmes pourraient tirer bénéfice d'une éducation (information détaillée), mais aussi leur entourage, pour faciliter le soutien et prévenir l'isolement social.

La prise en charge individuelle de chaque symptôme, du prurit aux douleurs articulaires en passant par la sécheresse muqueuse notamment, peut apporter une pierre à

Take home messages

- La cholangite biliaire primitive pourrait apparaître à tort comme une maladie bénigne, peu inquiétante, et considérée avec une certaine légèreté.
- Le questionnaire PBC-40 a été mis au point et validé spécifiquement pour la cholangite biliaire primitive.
- Le prurit, l'ictère, la fatigue, l'existence d'une splénomégalie et d'une ostéopénie sont significativement associés à une diminution de la qualité de vie globale.
- La fatigue n'est liée ni à la sévérité des lésions hépatiques, ni à la réponse à l'AUDC.
- La qualité de vie liée à la santé s'améliore fortement dans l'année qui suit une transplantation hépatique, puis se stabilise un peu au-dessous de celle de la population générale
- Aucun traitement médicamenteux de la fatigue n'est efficace.

l'édifice. La constatation par le malade de sa réponse objective au traitement (encore faut-il lui expliquer comment on la mesure et quels en sont les conséquences favorables !) devrait diminuer la préoccupation liée à la maladie et encourager la sensation d'autocontrôle en améliorant si besoin l'observance de la prise médicamenteuse. Enfin, l'utilité clinique individuelle de l'utilisation de questionnaires mesurant la QdVS n'a pas été établie ; le temps d'attente moyen dans une salle d'attente d'hépatogastroentérologues pourrait sans doute permettre leur réalisation et orienter parfois l'interrogatoire vers des domaines symptomatiques insoupçonnés.

La conclusion du résumé de l'étude de l'UK-PBC Group reste parfaitement adaptée : « *La complexité du fardeau symptomatique, et son absence de relation avec la sévérité de la maladie et la réponse au traitement, suggèrent que des approches spécifiques de la prise en charge sont nécessaires, dirigées vers la biologie des symptômes et leur impact social* » [11]. ■

Soutien : cet article a été sponsorisé par le laboratoire Mayoly-Spindler.

Remerciements : chaleureux remerciements au Pr Christophe Corpechot pour son amicale relecture.

Liens d'intérêts : conseil et interventions ponctuelles pour les laboratoires Mayoly-Spindler, Intercept, Zambon.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2015 ; 386 : 1565-75.**
- 2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017 ; 67 : 145-72.**
- 3. Harms MH, Lammers WJ, Thornburn D, et al. Major hepatic complications in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cholangitis: risk factors and time trends in incidence and outcome. *Am J Gastroenterol* 2018 ; 113 : 254-64.**
4. Group WHOQOL. Development of the WHOQOL: Rationale and current status. *Int J Mental Health* 1994 ; 23 : 24-56.
5. Jacoby A, Rannard A, Buck D, et al. Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. *Gut* 2005 ; 54 : 1622-9.
6. Montali L, Tanaka A, Riva P, et al. Short version of a HRQoL questionnaire for Italian and Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2010 ; 42 : 718-23.
7. Younossi ZM, Boparai N, Price LL, et al. Health-related quality of life in chronic liver disease : the impact of type and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 2199-205.
- 8. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 170-8.**
- 9. Poupon RE, Chrétien Y, Chazouillères O, et al. Quality of life in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2004 ; 40 : 489-94.**
- 10. Selmi C, Gerschwin E, Lindor KD, et al. Quality of life and everyday activities in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007 ; 46 (6) : 1836-43.**
- 11. Mells G, Pells G, Newton JL, et al. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: The UK-PBC national study. *Hepatology* 2013 ; 58 : 273-83.**
12. Dyson JK, Wilkinson N, Jopson L, et al. The inter-relationship of symptom severity and quality of life in 2055 patients with primary biliary cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016 ; 44 : 1039-50.
13. Untas A, Boujut E, Corpechot C, et al. Quality of life and illness perception in primary biliary cirrhosis: A controlled cross-sectional study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015 ; 39 : 52-8.
14. Onghena L, Develtere W, Poppe. et al. Quality of life after liver transplantation : state of the art. *World J Hepatol* 2016 ; 8 (18) : 749-56.
15. Gross CR, Malincho M, Kim WR, et al. Quality of life before and after liver transplantation for cholestatic liver disease. *Hepatology* 1999 ; 29 : 356-64.
16. Carbone M, Bufton S, Monaco A. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: A prospective study. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 490-4.
- 17. Pells G, Mells GF, Carbone M, et al. The impact of liver transplantation on the phenotype of primary biliary cirrhosis patients in the UK-PBC cohort. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 67-73.**
- 18. Hegade VS, Bolier R, Oude Elferink RPJ, et al. A systematic approach to the management of cholestatic pruritus in primary biliary cholangitis. *Frontline Gastroenterol* 2016 ; 7 : 158-66.**
19. Bergasa NV. The pruritus of cholestasis : from bile acids to opiate agonists : relevant after all these years. *Med Hypothesis* 2018 ; 110 : 86-9.
20. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 631-43.
21. Reig A, Sesé P, Parés A. Effects of bezafibrate on outcome and pruritus in primary biliary cholangitis with suboptimal irsodeoxycholic acid response. *Am J Gastroenterol* 2018 ; 113 (1) : 49-55.
22. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau O, et al. A 2-year multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study of bezafibrate for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate biochemical response to ursodeoxycholic acid therapy (Bezurso). *J Hepatol* 2017 ; 66 : S89.
23. Hegade VS, Kendrick SF, Dobbins RL, et al. Effect of bile acid transporter inhibitor GSK2330672 on pruritus in primary biliary cholangitis : a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover, phase 2a study. *Lancet* 2017 ; 389 : 1114-23.
24. Quarneri C, Muratori P, Lalanne C, et al. Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2015 ; 35 : 636-41.
25. VanOs E, van den Broek WW, Mulder PGH, ter Borg PJC, Bruijn JA, van Buuren HR. Depression in patients with primary biliary cirrhosis and primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2007 ; 46 : 1099-103.
26. Blackburn P, Freeston M, Baker CR, Jones DEJ, Newton JL. The role of psychological factors in the fatigue of primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2007 ; 27 : 654-61.
27. Hollingsworth KG, Newton JL, Robinson L, et al. Loss of capacity to recover from acidosis in repeat exercise is strongly associated with fatigue in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2010 ; 53 : 155-61.
28. Silveira MG, Gossard AA, Stahler AC, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety : modafinil in the treatment of fatigue in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Ther* 2017 ; 24 : e167-76.
29. Jopson L, Jones DEJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis : prevalence, pathogenesis and management. *Dig Dis* 2015 ; 33 (Suppl. 2) : 109-14.
30. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allerg Immunol* 2015 ; 48 : 192-7.
31. Wei MY, Kawachi I, Okereke OI, et al. Diverse cumulative impact of chronic diseases on physical health-related quality of life : implications for a measure of multimorbidity. *Am J Epidemiol* 2016 ; 184 : 357-65.
32. Al-Harty N, Kumagi T, Coltescu C, et al. The specificity of fatigue in primary biliary cirrhosis: Evaluation of a large clinic practice. *Hepatology* 2010 ; 52 : 562-70.
33. Vivino FB, Carsons SE, Foulks G, et al. New treatment guidelines for Sjögren's disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2016 ; 42 : 531-51.
34. Fallah M, Liu X, Försti A, Sundquist K, Hemminki K. Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma : a nationwide cohort study. *Ann Oncol* 2014 ; 25 : 2025-30.
35. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 931-9.
36. Palacios S, Neyro JL, Fernandez de Cabo S, et al. Impact of osteoporosis and bone fracture on health-related quality of life in postmenopausal women. *Climacteric* 2014 ; 17 : 60-70.

Annexe 1

Traduction française du questionnaire PBC-40 (Pr Aurélie Untas), non encore validée.

Ce questionnaire concerne la manière dont vous percevez votre santé. Toutefois, il aborde des aspects de la santé qui peuvent être spécifiquement affectés par votre maladie. Cochez la case qui correspond le mieux à votre situation.

	Jamais	Rarement	Parfois	La plupart du temps	Toujours
1. J'ai pu manger ce que j'aimais					
2. Je n'ai mangé ou bu que de petites quantités, et je me suis cependant senti(e) ballonné(e)					
3. Je ne me suis pas senti(e) bien quand j'ai bu de l'alcool					
<input type="checkbox"/> Ne s'est pas produit/Je ne bois jamais d'alcool					

Au cours des 4 dernières semaines, à quelle fréquence avez-vous éprouvé les symptômes suivants ?

	Jamais	Rarement	Parfois	La plupart du temps	Toujours
4. J'ai ressenti une gêne du côté droit					
5. J'ai eu les yeux secs					
6. Ma bouche était très sèche					
7. J'avais des douleurs dans les os des bras et des jambes					

Certaines personnes ressentent des démangeaisons. À quelle fréquence avez-vous eu des démangeaisons au cours des 4 dernières semaines ?

	Jamais	Rarement	Parfois	La plupart du temps	Toujours
8. Les démangeaisons m'ont dérangé(e) dans mon sommeil					
<input type="checkbox"/> Ne s'est pas produit/pas de démangeaisons					
9. Je me suis tellement gratté(e) que je me suis écorché la peau					
<input type="checkbox"/> Ne s'est pas produit/pas de démangeaisons					
10. J'ai été gêné(e) par des démangeaisons					
<input type="checkbox"/> Ne s'est pas produit/pas de démangeaisons					

La fatigue peut aussi être un problème pour certaines personnes. À quelle fréquence les propositions suivantes se sont-elles appliquées à votre cas au cours des 4 dernières semaines ?

	Jamais	Rarement	Parfois	La plupart du temps	Toujours
11. J'ai dû me forcer à sortir du lit					
12. J'ai dû faire une sieste pendant la journée					
13. La fatigue m'a gêné(e) dans mon programme quotidien					
14. Je me suis senti(e) épuisé(e)					
15. Je me suis senti(e) si fatigué(e) que je devais me forcer à faire les choses que j'avais à faire					
16. Je me suis senti(e) si fatigué(e) que j'ai dû aller me coucher tôt					
17. La fatigue m'est tombée dessus tout d'un coup					
18. Je n'avais plus d'énergie du tout					

Certaines personnes disent que faire des efforts et arriver à faire ce qui est prévu leur pose des problèmes. En repensant aux 4 dernières semaines, à quelle fréquence les propositions suivantes se sont-elles appliquées à vous ?

	Jamais	Rarement	Parfois	La plupart du temps	Toujours
19. Certains jours, il me fallait vraiment du temps pour faire les choses					
20. Si j'avais une journée chargée, il me fallait au moins une journée pour récupérer					
21. J'ai dû trouver mon rythme pour effectuer mes tâches quotidiennes					

Les propositions suivantes concernent les problèmes de mémoire et de concentration. En repensant aux 4 dernières semaines, à quelle fréquence les propositions suivantes se sont-elles appliquées à vous ?

	Jamais	Rarement	Parfois	La plupart du temps	Toujours
22. J'ai dû faire beaucoup d'efforts pour me rappeler des choses					
23. J'ai eu du mal à me rappeler des choses d'un jour à l'autre					
24. Ma capacité de concentration était de courte durée					
25. J'ai eu du mal à suivre les conversations					
26. J'ai eu des difficultés à me concentrer en général					
27. J'ai eu des difficultés à me rappeler ce que je voulais faire					

Passons maintenant à des propositions plus générales qui ne s'appliqueront pas forcément à votre cas particulier. Dans quelle mesure les propositions suivantes vous correspondent-elles ?

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Fortement
28. Je me sens plus stressé(e) que d'habitude					
29. Ma vie sexuelle est moins épanouie qu'avant					
<input type="checkbox"/> Ne s'applique pas					
30. La façon dont je me sens me déprime					
31. J'ai l'impression de négliger ma famille à cause de la façon dont je me sens					
<input type="checkbox"/> Ne s'applique pas					
32. Je me sens coupable de ne plus pouvoir faire ce que je faisais auparavant					
33. Je me fais du souci pour l'avenir par rapport à ma santé					

Les propositions suivantes concernent les éventuelles conséquences de votre santé sur votre vie sociale. En réfléchissant à votre situation, dans quelle mesure êtes-vous d'accord avec elles ?

	Tout à fait d'accord	D'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
34. Parfois, je me sens frustré(e) de ne pas pouvoir sortir et m'amuser					
35. J'ai tendance à garder pour moi le fait que j'ai des problèmes de santé					
<input type="checkbox"/> Ne s'applique pas					
36. Je ne peux pas prévoir de partir en vacances à cause de mes problèmes de santé					
<input type="checkbox"/> Ne s'applique pas					
37. Je n'ai pratiquement plus de vie sociale					

La partie suivante concerne les effets que les problèmes de santé peuvent avoir sur votre vie en général. Dans quelle mesure êtes-vous d'accord avec les propositions suivantes ?

	Tout à fait d'accord	D'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
38. Tout dans ma vie est affecté par les problèmes de santé					
39. Mes problèmes de santé ont dégradé ma qualité de vie					
40. Je peux encore mener une vie normale, malgré mes problèmes de santé					