

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	5
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX	10
PREMIERE PARTIE: INTRODUCTION GÉNÉRALE (REVUE DE LA LITTÉRATURE)	12
I. Hépatite auto-immune	13
1. Introduction	13
2. Epidémiologie.....	13
3. Physiopathologie	14
4. Diagnostic positif	17
a. Présentation Clinique.....	17
b. Caractéristiques biologiques	18
c. Caractéristiques histologiques	21
5. Critères diagnostiques	28
6. Diagnostic différentiel	33
7. Classification des hépatites auto-immunes	35
a. Hépatite auto-immune de type 1	36
b. Hépatite auto-immune de type 2	37
8. Traitement	37
a. Indications.....	39
b. Traitement d'attaque	41
i. Corticothérapie et azathioprine.....	41
ii. Budésoude.....	43
c. Traitement d'entretien	44
d. Traitement des rechutes	45
e. Traitement de la réponse incomplète ou d'échec.....	48
f. Transplantation hépatique (TH).....	48
g. Traitements alternatifs.....	50
i. Mycophénolate mofétil (MMF).....	50
ii. Inhibiteurs de la calcineurine: cyclosporine et tacrolimus.....	50
iii. Autres traitements immunomodulateurs	51
9. Complications	51
a. Complications de la maladie hépatique	51

b. Complications du traitement.....	51
i. Corticothérapie.....	51
ii. Azathioprine.....	52
II. Cholangite biliaire primitive.....	53
1. Introduction	53
2. Epidémiologie.....	53
3. Physiopathologie	54
4. Diagnostic positif	58
a. Manifestations cliniques	58
b. Caractéristiques biologiques.....	59
c. Marqueurs immunologiques.....	60
d. Imagerie.....	64
e. Histologie.....	65
5. Diagnostic différentiel	70
6. Histoire naturelle et pronostic.....	71
7. Traitement	73
a. Traitement de première ligne.....	73
b. Traitement de seconde ligne	74
c. Transplantation hépatique	76
8. Prise en charge des symptômes et des complications	78
a. Le prurit	78
b. Ostéopénie et ostéoporose	79
c. Hyperlipidémie	79
d. Déficit en vitamines	79
9. Surveillance	79
III. Syndrome de chevauchement entre hépatite auto-immune et cholangite biliaire primitive	81
1. Introduction	81
2. Historique	84
3. Epidémiologie.....	87
a. Fréquence et prévalence	87
b. Âge et sexe	89
4. Physiopathologie	90
5. Diagnostic positif	94

a. Caractéristiques cliniques	94
b. Caractéristiques Biologiques	95
c. Caractéristiques immunologiques	98
6. Histologie.....	100
7. Critères diagnostiques	108
8. Traitement	110
a. Immunosuppresseurs ou sels biliaires.....	112
b. Traitement de deuxième ligne.....	114
c. Réponse au traitement.....	115
d. Transplantation hépatique	115
9. Complications et pronostic	116
DEUXIEME PARTIE: ETUDE DE CAS CLINIQUES	119
I. Patients et méthodes	120
1. Patients	120
2. Méthodes	121
3. Observations	122
a. Observation N°1	122
b. Observation N° 2	125
c. Observation N°3	128
d. Observation N°4	131
II. Résultats	133
III. Discussion.....	138
IV. Conclusion	143
RESUME	144
REFERENCES.....	151

LISTE DES ABREVIATIONS

AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
AAN	: anticorps anti-nucléaires
AAc	: Auto-anticorps
ADN	: acide désoxyribonucléique
AgHBS	: antigène HBs
ALAT	: alanine aminotransférase
AAM	: anticorps anti-mitochondries
AML	: anticorps anti muscles-lisses
ANCA	: anticorps anti cytoplasme des polynucléaires
Anti-LC1	: anticorps anti-liver cytosolic protein type 1
Anti-LKM1	: anticorps anti-liver/kidney microsome type 1
Anti-M2	: anticorps dirigés contre le complexe pyruvate déshydrogénase
Anti SLA/LP	: anticorps anti soluble liver antigen/liver-pancreas
AOC	: Acide Obéticholique
APRI	: Aspartate aminotransferase to platelet ratio index
ASAT	: aspartate aminotransférase
AUDC	: acide ursodésoxycholique
CBP	: cholangite biliaire primitive
CMH	: complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	: cytomégalovirus
CREST	: Calcinose, Raynaud, OEsophage, Sclérodémie, Télangiectasies
CSP	: Cholangite sclérosante primitive
DILI	: toxicité hépatique induite par médicaments(drug-induced liver injury)
EASL	: European Association for the Study of the Liver
EBV	: Epstein-barr virus

ELF	: Enhanced liver fibrosis score
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
FAN	: Facteur antinucléaire
FXR	: Récepteur Farnésoïde X
FTCD	: forminino transférase cyclo désaminase
GGT	: Gamma-glutamyl-transpeptidase
HAI	: hépatite auto-immune
HLA	: antigènes des leucocytes humains
HSV	: Herpes virus
IAIHG	: International Auto-Immune Hepatitis Group
IFI	: Immunofluorescence indirecte
Ig	: Immunoglobulines
IL-	: interleukine
INR	: international normalised ratio
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LES	: Lupus érythémateux systémique
LPAC	: Low phospholipid associated cholelithiasis
LSN	: limite supérieure de la normale
MELD	: Model for End stage Liver Disease
MMF	: Mycophénolate mofétil
NASH	: Stéatohépatite non alcoolique
PAL	: Phosphatases alcalines
PBF	: ponction-biopsie du foie
Score HAI	: Hepatitis activity index
SC	: Syndrome de chevauchement
TCD8+	: Lymphocyte T cytotoxique

TGF- β : transforming growth factor β

TH : transplantation hépatique

VHA, VHB, VHC, VHD, VHE : virus de l'hépatite A, B, C, D, E

Liste des figures:

- Figure 1.** Les principaux hypothèses physiopathologiques de l'hépatite autoimmune.
- Figure 2.** Physiopathologie moléculaire de l'hépatite auto-immune.
- Figure 3.** Aspect d'immunofluorescence indirecte des auto-anticorps anti-nucléaires (AAN) et des anticorps anti-muscles lisses (AML).
- Figure 4.** Aspect d'IFI des anticorps anti liver/kidney microsomal type 1 (anti-LKM 1) et des anticorps anti-liver cytosol type 1 (anti LC1).
- Figure 5.** Hépatite d'interface.
- Figure 6.** Nécrose médiane de la zone centrilobulaire 3.
- Figure 7.** Infiltration de cellules plasmatiques.
- Figure 8.** Aspect histologique de rosette typique des hepatocytes et d'emperipolèse.
- Figure 9.** Mécanisme physiopathologique du phénomène d'empéripolèse.
- Figure 10.** Schéma habituel de traitement des hépatites autoimmunes.
- Figure 11.** Suivi des hépatites auto-immunes après mise en remission.
- Figure 12.** Stratégies thérapeutiques proposées en cas de réponse non optimale.
- Figure 13.** Représentation schématique du complexe enzymatique pyruvate déshydrogénase.
- Figure 14.** Physiopathologie de la cholangite biliaire primitive.
- Figure 15.** Aspect antimitochondrie (fluorescence cytoplasmique et quelques dots nucléaires) sur cellule Hep-2.
- Figure 16.** Aspect dot nucléaire (anti-sp100) sur cellules Hep-2.
- Figure 17.** Aspect membrane nucléaire (anti-gp210) sur cellules Hep-2.
- Figure 18.** Infiltrat inflammatoire péri-canaux et lymphocytaire des canaux biliaires de petit et de moyen calibres avec destruction des cellules canaux.
- Figure 19.** La fibrose est prédominante avec des espaces-portes dépourvus de canaux

biliaires principaux (ductopénie) associée à une réaction ductulaire.

Figure 20. Démarche diagnostique devant une cholangite biliaire primitive.

Figure 21. Prise en charge thérapeutique de la cholangite biliaire primitive.

Figure 22. Syndrome de chevauchement.

Figure 23. Hypothèses diagnostiques du syndrome de chevauchement.

Figure 24. Les caractéristiques biologiques au cours du SC selon la sévérité de l'hépatite d'interface.

Figure 25. Hépatite d'interface.

Figure 26. Caractéristiques histologiques du SC (HAI-CBP).

Figure 27. Traitement du SC.

Figure 28. Forme consécutive du syndrome de chevauchement.

Figure 29. Le développement de la cirrhose au cours du temps selon la sévérité de l'hépatite d'interface et le taux de la bilirubine.

Liste des tableaux :

Tableau 1. Principales maladies auto-immunes Associées aux hépatites auto-immunes.

Tableau 2. Caractéristiques des principaux auto-anticorps associés aux hépatites auto-immunes.

Tableau 3. Score modifié (1999) de l'International Autoimmune Hepatitis group (IAHG).

Tableau 4. Critères de réponse au traitement du score modifié (1999) de l'IAHG.

Tableau 5. Critères diagnostiques simplifiés de l'hépatite auto-immune.

Tableau 6. Diagnostics différentiels de l'hépatite auto-immune.

Tableau 7. Classifications des hépatites auto-immunes.

Tableau 8. Indications du traitement (recommandations de l'AASLD).

Tableau 9. Critères de réponse au traitement initial selon les recommandations de l'AASLD.

Tableau 10. Proposition de traitement d'induction de l'HAI chez l'adulte.

Tableau 11. Protocole d'arrêt du traitement chez les patients en rémission prolongée selon Heneghan et McFarlane.

Tableau 12. Azathioprine et prévention des rechutes.

Tableau 13. Les maladies les plus fréquemment associées à la CBP.

Tableau 14. Bilan initial à réaliser au diagnostic de CBP.

Tableau 15. Classifications histologiques de la CBP.

Tableau 16. Recommandations de suivi à long terme.

Tableau 17. Fréquence de l'association HAI-CBP chez les malades initialement classés HAI ou CBP.

Tableau 18. Répartition des patients selon l'âge et le sexe dans les différentes series.

Tableau 19. Théorie de base et données cliniques selon les différentes hypothèses

physiopathologiques du syndrome de chevauchement.

Tableau 20. Tableau comparatif des tests biologiques initiaux des malades inclus dans l'étude de Czaja.

Tableau 21. Auto-anticorps et syndrome de chevauchement CBP-HAI.

Tableau 22. Étude comparative des constatations histologiques dans les 3 groupes de l'étude de Chazouillères et al.

Tableau 23. Lésions histologiques des syndromes de chevauchement CBP-HAI.

Tableau 24. Critères de Paris pour le diagnostic du syndrome de chevauchement CBP-HAI.

PREMIERE PARTIE:
INTRODUCTION GÉNÉRALE
(REVUE DE LA LITTÉRATURE)

I. Hépatite auto-immune:

1. Introduction:

L'hépatite auto-immune (HAI) est une affection inflammatoire chronique du foie liée à une réaction immunitaire dirigée contre les hépatocytes. Elle est caractérisée par la présence d'auto-anticorps (AAC) sériques, d'une hypergammaglobulinémie polyclonale, d'une infiltration lymphocytaire péri portale et une forte activité nécrotico-inflammatoire en l'absence d'étiologies virales, médicamenteuses ou toxiques dont l'exclusion est indispensable. [1] Sans traitement, elle évolue vers la cirrhose et l'insuffisance Hépatocellulaire.

Décrite pour la première fois par Waldenström et Kunkel dans les années 50, [2] cette entité a initialement hérité d'une nomenclature variée, dont l'hépatite chronique active, la cirrhose des jeunes femmes et l'hépatite à plasmocytes. [3] En 1959, Mc Kay utilisa encore le terme d'hépatite lupoïde. Puis il a été mis en évidence que le lupus érythémateux systémique (LES) et l'HAI étaient deux entités pathologiques distinctes. La dénomination des autres entités fut alors unifiée sous le terme d'« hépatite auto-immune » et validé par l'International Auto-Immune Hepatitis Group (IAIHG) en 1992. [4]

2. Epidémiologie:

L'HAI est une maladie rare; Elle a été décrite dans tous les groupes ethniques et sur tous les continents. Son prévalence comme pour d'autres pathologies immuno médiées, varie selon un gradient géographique nord-sud.

En Europe, son incidence annuelle est de 1.07 à 1.9 cas pour 100000 habitants, [5] et sa prévalence est de 16.9 cas pour 100000 habitants. Actuellement elle représente environ 11 à 20 % des cas d'hépatites chroniques en Europe et en Amérique du nord. [6]

Elle touche à la fois les hommes et les femmes mais il existe une nette prédominance féminine avec un sexe ratio d'environ 1 pour 3.6 [7].

La maladie peut débuter à tout âge avec une médiane de 40 ans chez l'homme et 50 ans chez la femme.

3. Physiopathologie:

La pathogenèse de l'HAI (Figure 1,2) n'est pas complètement élucidée. Toutefois, il est admis que l'HAI est liée à une réaction immunitaire excessive contre les hépatocytes, chez un hôte génétiquement prédisposé. Il a été mis en évidence une prédisposition génétique liée à certains haplotypes HLA du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II. L'haplotype DRB1 est fortement associé à l'HAI (DRB1*0301 et DRB1*0401 sont retrouvés chez plus de la moitié des patients caucasiens). Cela suggère que la présentation antigénique aux lymphocytes T-CD4+ par la protéine DRB du CMH de type II, codée par ces différents allèles, entraîne une susceptibilité à développer une HAI. Cette susceptibilité pourrait être expliquée par une affinité particulière de la zone de liaison antigénique à certains auto-antigènes. [8]

Quelques antigènes cibles ont pu être mis en évidence: CYP2D6 ciblé par les anti-LKM1 (anticorps anti-liver/kidney microsome type 1), SepSecS par les anti-SLA/LP (Soluble liver Antigen/liver pancreas) et la forminino transférase cyclo désaminase (FTCD) par les anti-LC1 (liver cytosolic protein type 1). Les autres restent inconnus. [9]

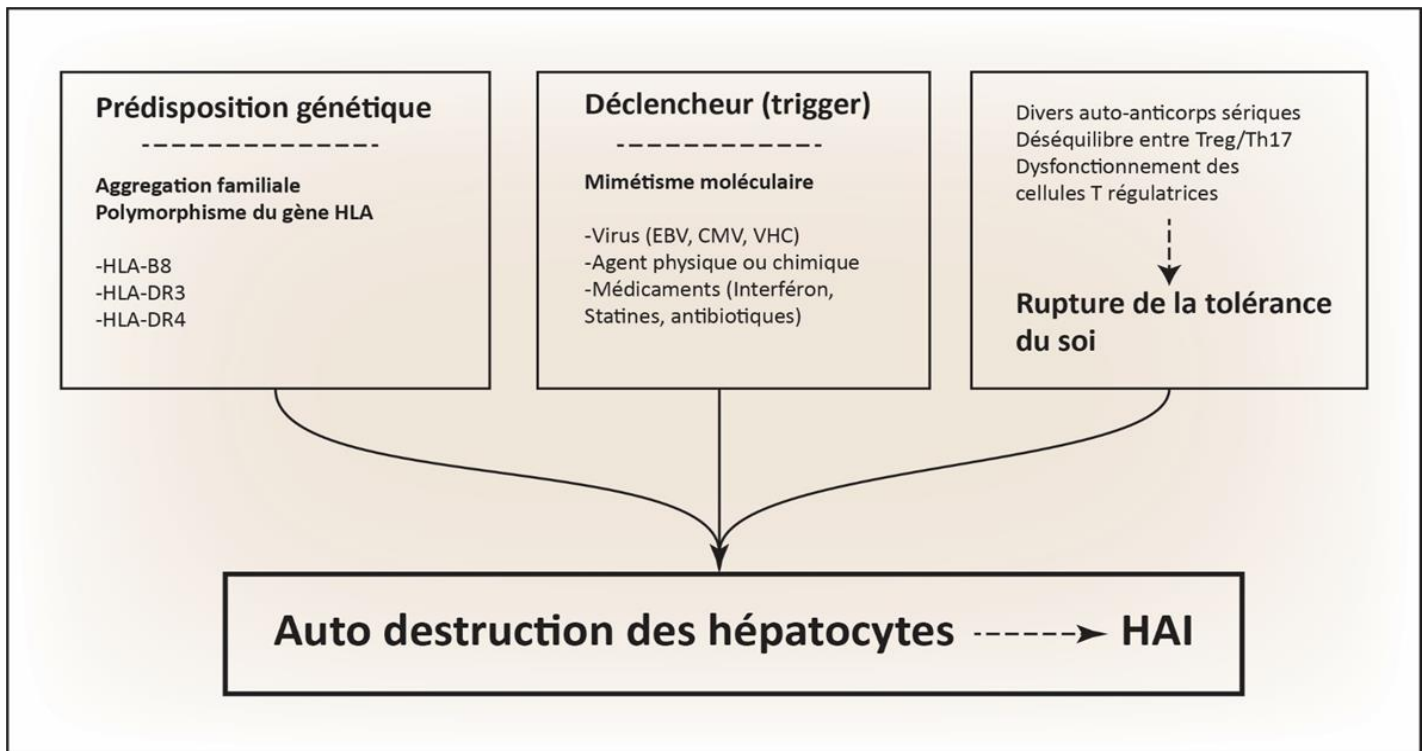


Figure 1. Les principales hypothèses physiopathologiques de l'hépatite auto-immune.

Une des hypothèses physiopathologiques évoquées est une réponse immune à un déclencheur (trigger) constitué par un pathogène externe, un médicament ou une toxine, pourrait prendre pour cible de manière erronée des composants internes structurellement similaires par mimétisme moléculaire. Il a été observé chez des patients ayant une HAI des auto-anticorps présentant des réactions croisées avec le CMV, EBV, VHA ou VHC. Il s'agit du même mécanisme décrit pour les HAI induites par les médicaments. [10]

Cette rupture de la tolérance immunitaire entraînerait alors une réponse immune innée et acquise qui s'auto-entretiendrait. En cas de dysfonctionnement des cellules T régulatrices, qui entre autres préviennent de l'auto-immunité, le mécanisme de destruction des hépatocytes peut perdurer. Ce dernier est médié dans l'HAI par les lymphocytes T cytotoxiques (T CD8+), les cytokines sécrétées par les lymphocytes Th1 principalement l'IL-10 (interleukine 10) et le TGF- β (transforming growth factor β), les monocytes, les macrophages, les lymphocytes NK et l'activation du complément. [11]

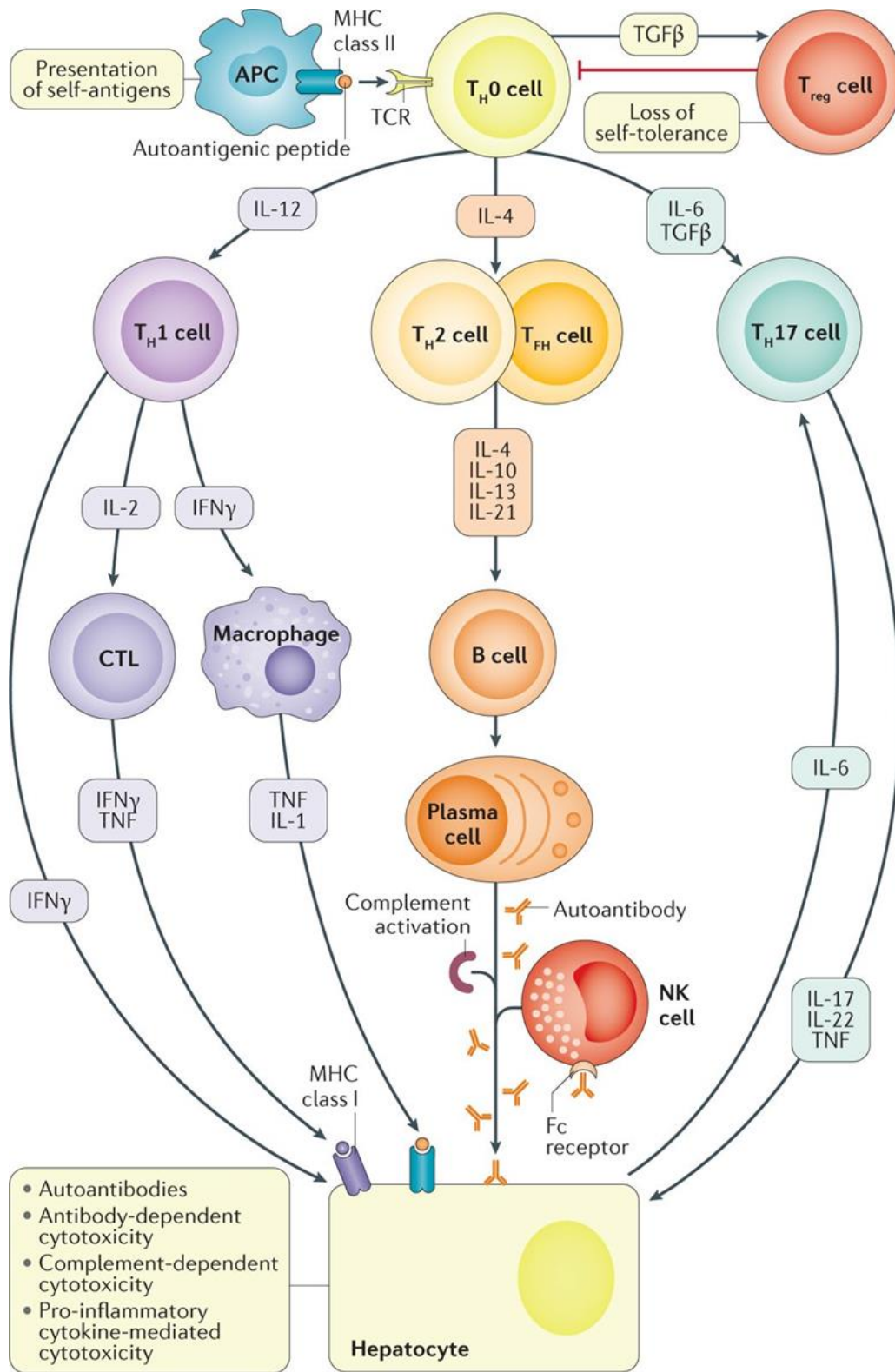


Figure 2. Physiopathologie moléculaire de l'hépatite auto-immune.

4. Diagnostic positif:

Le diagnostic de l'HAI se base à la fois sur la clinique, les marqueurs sérologiques, l'histologie et l'exclusion des autres maladies qui peuvent se manifester par une hépatite chronique ou une cirrhose.

a. Présentation Clinique:

Le mode d'entrée dans la maladie est variable: l'HAI peut se présenter sous la forme d'une hépatite chronique ou aiguë. Toutes les formes sont possibles, d'asymptomatique jusqu'à l'hépatite aiguë grave, rarement fulminante.

Près d'un tiers des patients atteints d'HAI sont asymptomatiques, ce qui peut contribuer à une reconnaissance tardive de la maladie, au stade de cirrhose dans 25% des cas. [12]

Le plus souvent le début est insidieux avec la présence de symptômes et signes aspécifiques (asthénie, état fébrile, inappétence, nausées, aménorrhées, rash, arthralgies prédominant au niveau des petites articulations) ou lié à l'atteinte hépatique (douleurs abdominales, ictère, hépatomégalie, splénomégalie). Une perte pondérale et un prurit sont plutôt rares et parlent en défaveur d'une HAI.

Dans 15 à 50 % des cas, des manifestations extra hépatiques de nature auto-immune sont associées [13,14] (Tableau 1) et l'HAI peut être diagnostiquée dans le cadre du bilan d'un syndrome dysimmunitaire alors que la maladie du foie est asymptomatique.

Tableau 1. Principales maladies auto-immunes Associées aux hépatites auto-immunes.

Fréquentes
Thyroïdite de Hashimoto
Rectocolites hémorragiques
Arthrites
Syndrome sec
Plus, rare
Polyarthrite rhumatoïde
Lichen plan
Diabète
Purpura thrombopénique auto immun
Anémie hémolytique
vitiligo...

b. Caractéristiques biologiques:

Comme dans toute hépatite il existe une augmentation de l'activité des transaminases (d'intensité très variable) et parfois de la bilirubinémie. Un élément plus précis d'orientation est l'augmentation, très fréquente mais non constante, de la concentration sérique des immunoglobulines, en particulier de type IgG. Une élévation des gammaglobulines est retrouvée dans 90% des cas, avec des IgG à 1,5–3 fois la norme chez 85% des patients avec une HAI.

Le signe biologique essentiel est toutefois la présence d'auto-anticorps [7–15] (tableau 2). Ceux-ci sont recherchés habituellement par immunofluorescence indirecte (IFI) sur triple substrat.

Tableau 2. Caractéristiques des principaux auto-anticorps associés aux hépatites auto-immunes.

Auto-anticorps	Méthodes de détection	Maladies associées
AML Anti-actine	IFI sur triple substrat Typage de l'AML : IFI sur cellules Hep-2 Traitées à la colchicine ELISA Dot blot	HAI-1, 85 % des cas Formes mixtes (HAI/CBP, HAI/CSP) Hépatites virales, médicamenteuses AML non actine : infections, cancer, maladies systémiques auto-immunes, rejet de greffe hépatique...
AAN	IFI sur Hep-2 ou foie de rat	HAI-1, 50 à 70 %, non spécifiques
Anti-SLA ou SLA/LP	ELISA Dot blot	HAI-1, 6 à 32% Formes mixtes (CBP/HAI), 15-30 % Récidive d'HAI après TH Hépatite virale C (exceptionnel)
Anti-LKM1	IFI sur foie/rein/estomac de rat Immunodiffusion double ELISA, Dot blot	HAI-2, 85 % (titres varient selon le stade de la maladie et le traitement) Hépatite virale C (rare) HAI de novo, à l'halothane
Anti-LC1	IFI sur foie/rein/estomac de rat Immunodiffusion double Dot blot	HAI-2, 30 % à 50 % (titres varient selon le stade de la maladie et le traitement) Hépatite virale C (exceptionnel)

Pour les adultes, il s'agit essentiellement des anticorps antinucléaires (AAN), anti-muscles lisses (AML) (Figure 3) et moins souvent anti-microsomes de type 1 (anti-LKM1) et anti cytosol (anti-LC). Les seuils de positivité habituellement retenus en France sont de 1/80 pour les AAN et de 1/40 pour les AML, les anti-LKM et les anti-LC. (Figure 4)

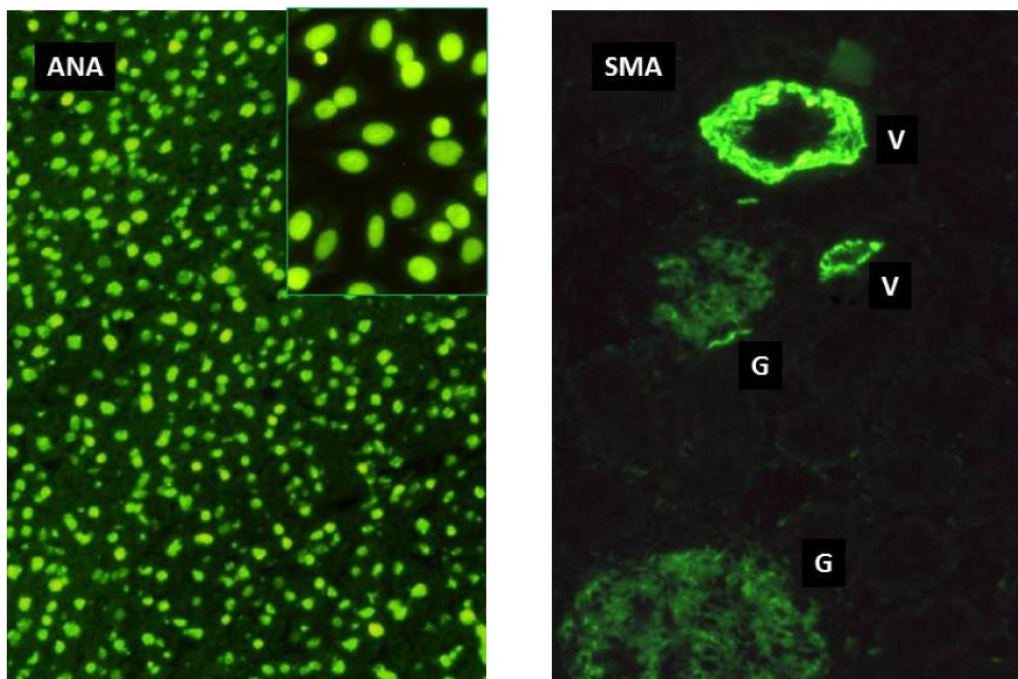


Figure 3. Aspect d'immunofluorescence indirecte des auto-anticorps anti-nucléaires (AAN) (Fig. gauche) sur le foie de rongeur et des cellules Hep2, ayant de larges noyaux, permettent une bonne reconnaissance des HAI dont l'aspect d'IFI homogène est le plus courant. Aspect d'IFI des anticorps anti-muscles lisses (AML) (Fig. droite) sur le rein de rongeur, fixés sur les muscles lisses des vaisseaux artériels (V) et des glomérules (G).

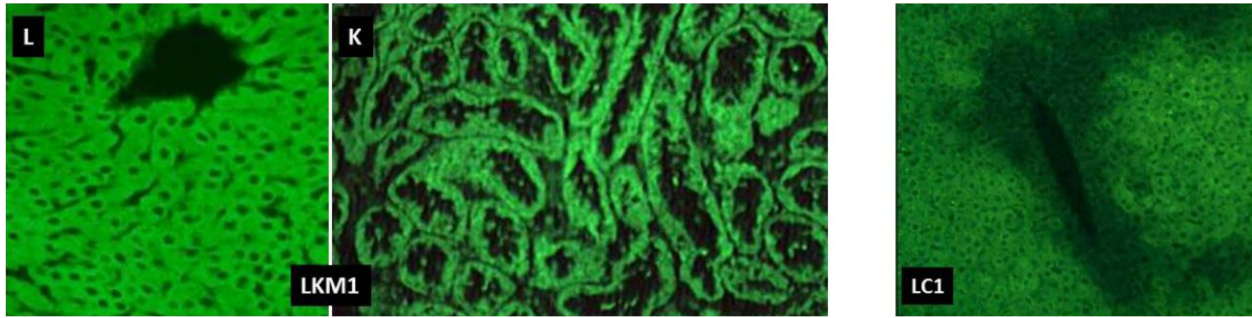


Figure 4. Aspect d'IFI des anticorps anti liver/kidney microsomal type 1 (anti-LKM 1) (Fig. gauche) sur le foie/rein de rat, fixés sur le cytoplasme des hépatocytes et des tubules rénaux proximaux. Aspect d'IFI des anticorps anti-liver cytosol type 1 (anti LC1) (Fig droite) sur le foie de rat au niveau du cytoplasme avec une faible fixation autour de la veine centrale.

En seconde intention, des techniques complémentaires (Western blot, Dot blot, Elisa) peuvent être utilisées pour mieux caractériser ces anticorps ou détecter d'autres auto-anticorps, anti-SLA (Soluble Liver Antigen) en particulier.

Les autoanticorps anticytoplasme de polynucléaire neutrophile (p-ANCA) sont recherchés par IFI sur polynucléaire (seuil de positivité 1/20).

Enfin il existe des marqueurs immuno génétiques, en particulier la présence de l'haplotype HLA B8 DR3 (DRB1*0301) ou DR4 (DRB1*0401), mais qui ne sont pas demandés en première intention.

c. Caractéristiques histologiques:

L'examen anatomopathologique d'une biopsie est un élément clé pour le diagnostic de l'HAI et est recommandée avant l'instauration du traitement à visée diagnostique, mais aussi pour guider la prise en charge thérapeutique. [16]

Concernant le diagnostic, Plusieurs types de lésions peuvent être mises en évidence:

- L'hépatite d'interface (piecemeal necrosis) (Figure 5) est la lésion la plus caractéristique. Il s'agit de lésions nécrotico inflammatoires à prédominance péri-portale, d'intensité souvent marquée. Elle est retrouvée chez 84 à 98% des patients. Elle n'est pas spécifique et peut être mise en évidence dans les hépatites virales ou médicamenteuses. Plus rarement, il peut être mis en évidence une hépatite panlobulaire, de la nécrose en pont et une nécrose massive, qui sont des signes d'activité inflammatoire sévère.
- Une hépatite centro-lobulaire peut être mise en évidence sur les formes aiguës. Il s'agit probablement d'une manifestation aiguë de la maladie, disparaissant pendant l'évolution, puisque des biopsies séquentielles ont montré la transition de l'hépatite centro-lobulaire vers l'hépatite d'interface. (Figure 6)
- L'infiltrat inflammatoire est lymphoplasmocytaire. Celui-ci est absent dans environ un tiers des cas. (14) (Figure 7)
- L'aspect en rosette correspond à la disposition circulaire de quelques hépatocytes autour du canalicule biliaire dilatée qui peut contenir de la bile ou pas. (Figure 8)
- Empéripolèse est la pénétration et la traversée d'une cellule (ici un lymphocyte) à travers le cytoplasme d'une autre cellule (ici un hepatocyte). La reconnaissance d'images empéripolèse est assez difficile en cas d'infiltrat inflammatoire important. (Figure 8,9)

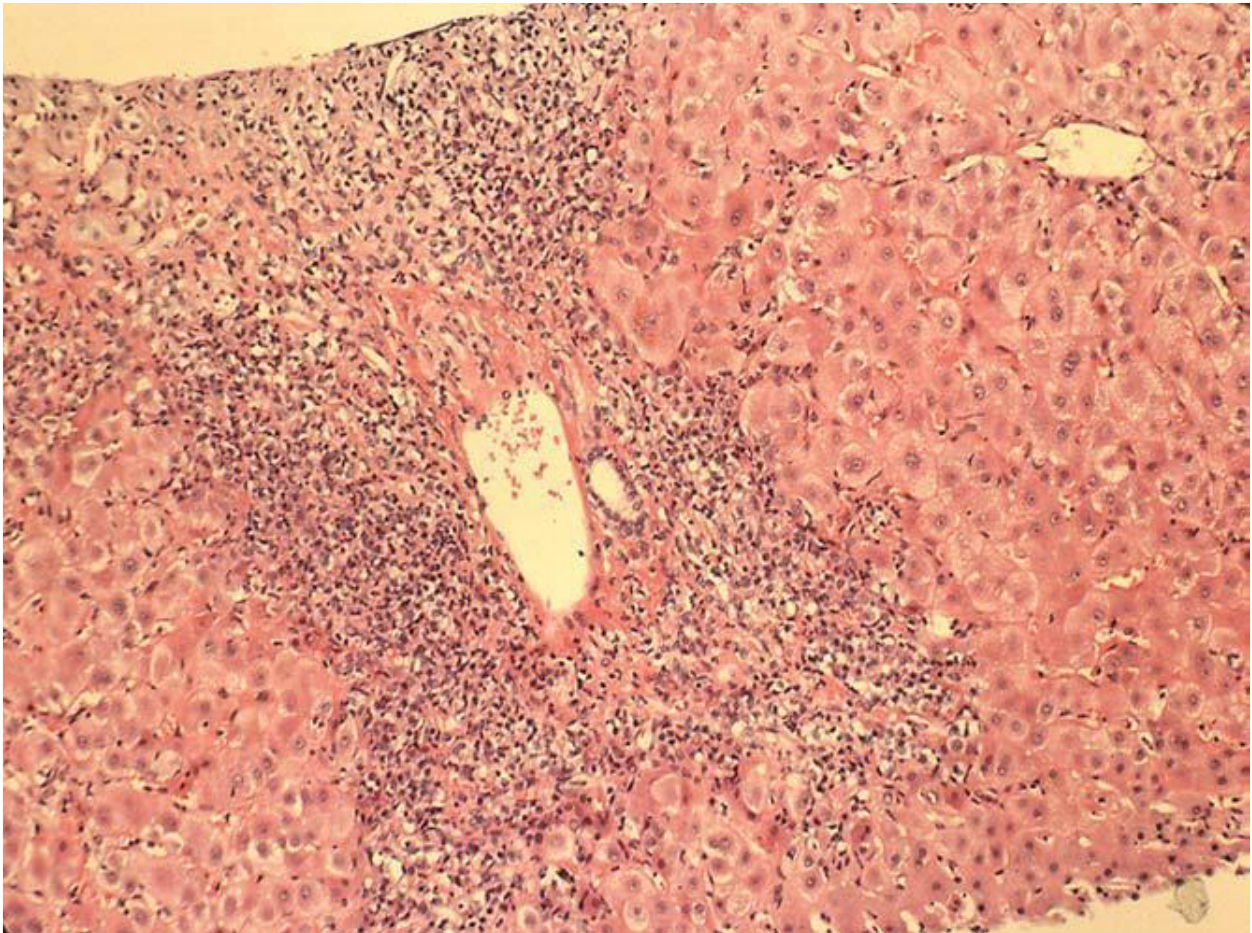


Figure 5. Hépatite d'interface. Histopathologie typique de l'hépatite auto-immune avec prédominance portale / périportale des lésions nécrotico-inflammatoires et d'hépatite d'interface. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine; Agrandissement, x200.

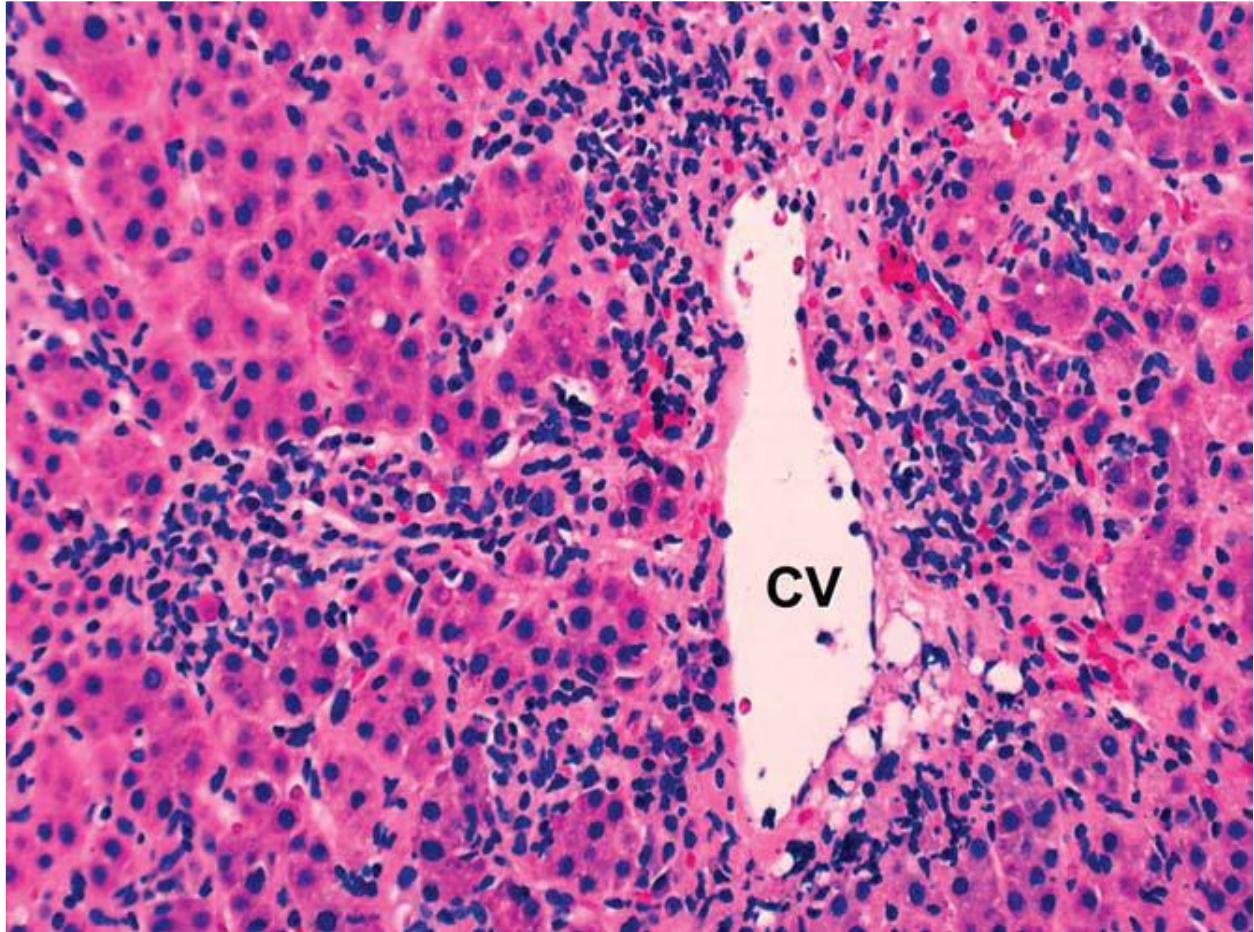


Figure 6. Nécrose médiane de la zone centrilobulaire 3. Nécrose de la zone 3 centrilobulaire associée à un infiltrat inflammatoire mononucléaire. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine; Agrandissement, x200.

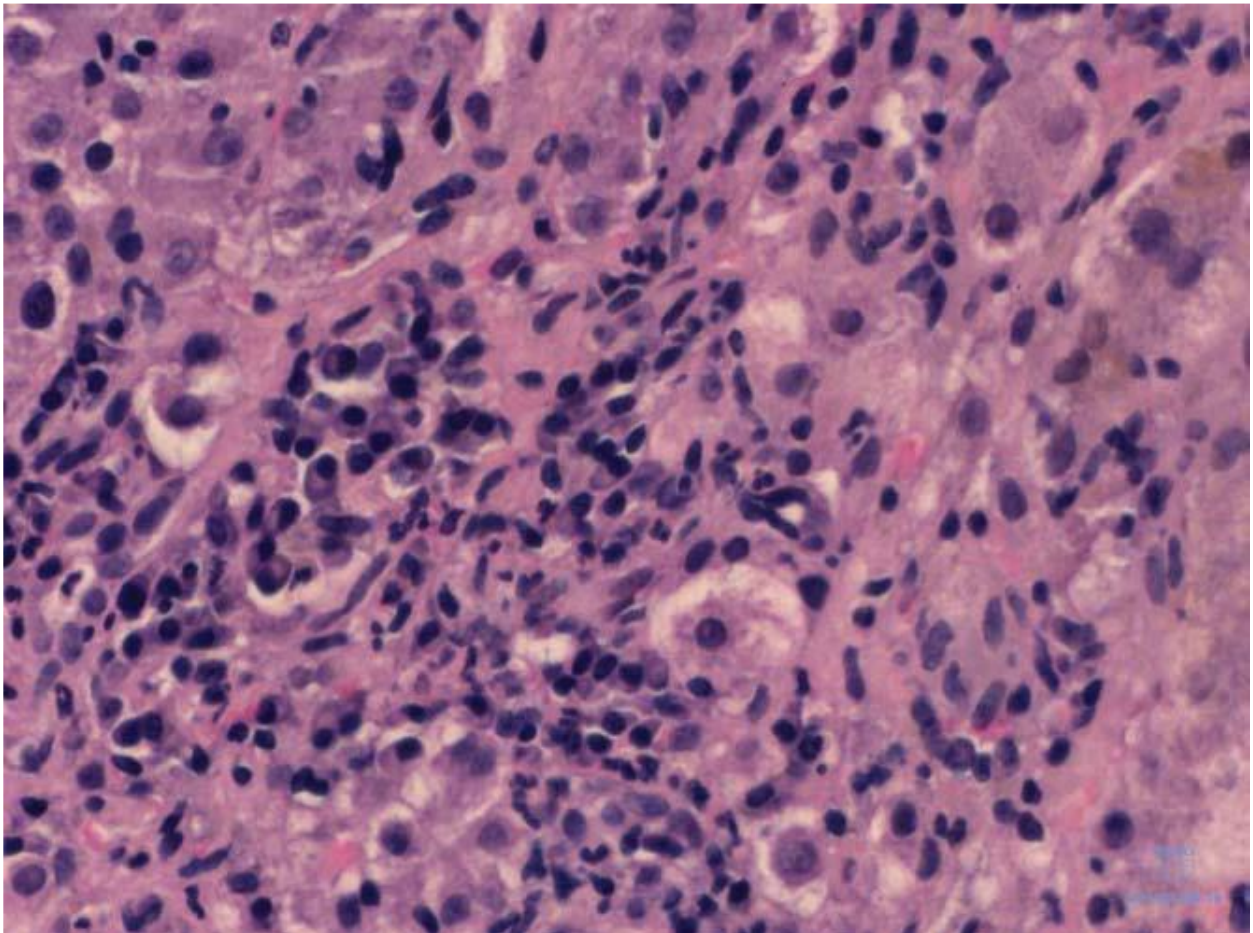


Figure 7. Infiltration de cellules plasmatisques. Les cellules plasmatisques, caractérisées par un halo cytoplasmique autour du noyau, infiltrent le parenchyme hépatique.

Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine; Agrandissement, x400.

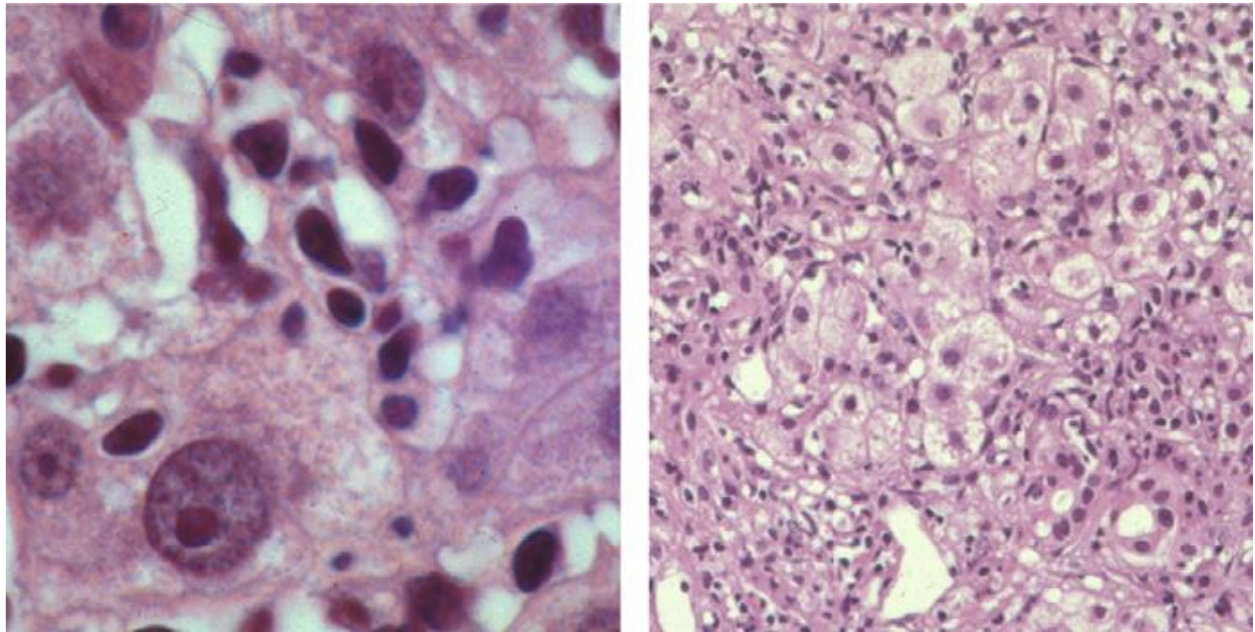


Figure 8. à droite aspect histologique de rosette typique des hepatocytes: hépatocytes autour d'un canaliculi biliaire dilatée ne contenant pas de matériel biliaire. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine; Agrandissement, x160.

À gauche image d'emperipolèse: un lymphocyte dans le cytoplasme d'un hepatocyte lésé. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine; Agrandissement, x240.

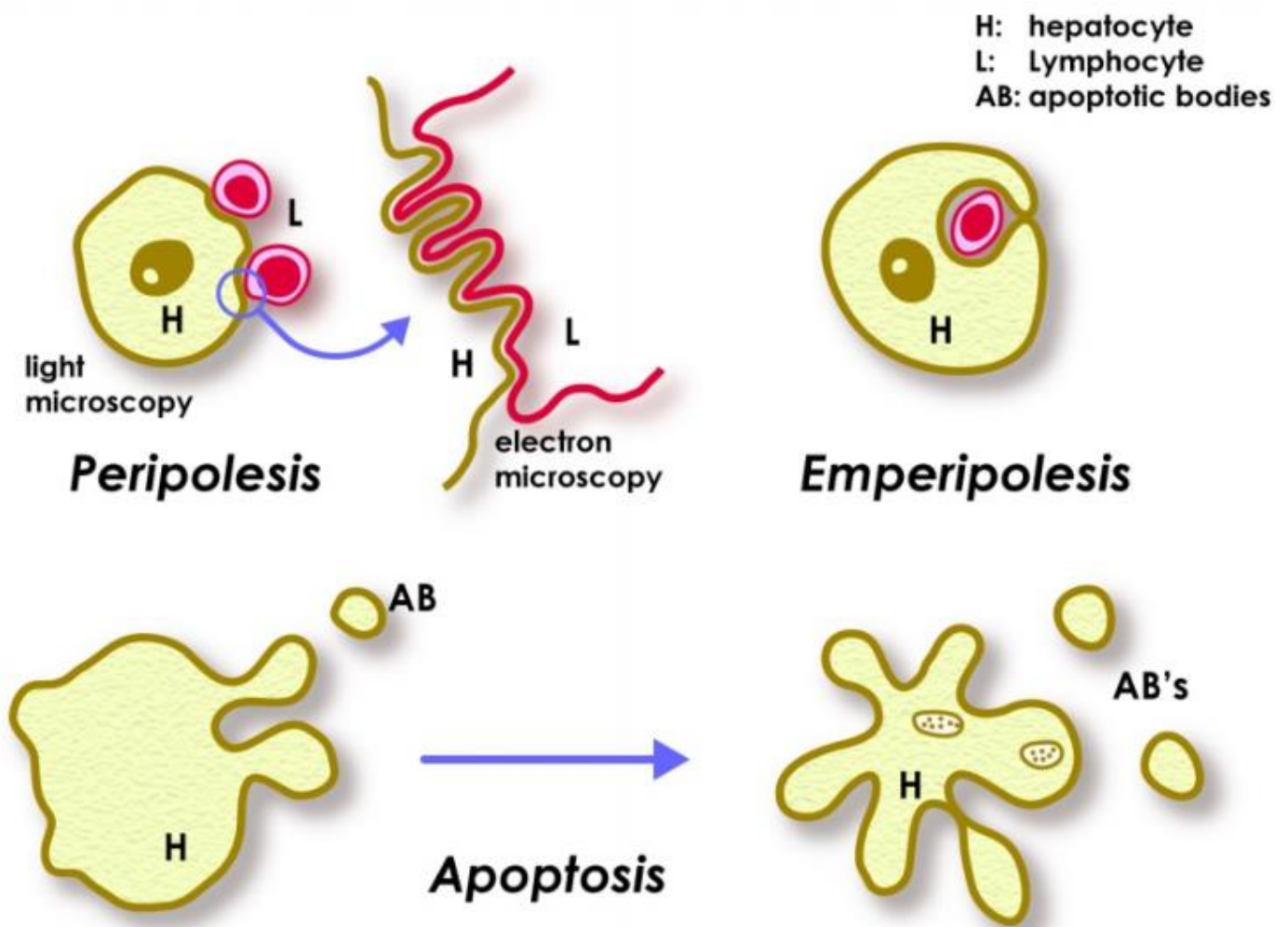


Figure 9. Mécanisme physiopathologique du phénomène d'empéripolèse. Pénétration et la traversée d'un lymphocyte à travers le cytoplasme un hepatocyte.

Il faut noter que ces aspects ne sont pas spécifiques et parfois modérément sensibles pour le diagnostic de l'HAI.

Dans les critères simplifiés pour le diagnostic de l'HAI proposés en 2008, l'aspect histologique « typique » est défini par la présence de lésions d'hépatite d'interface avec la présence de rosettes et d'images empéripolèse [17]. Cette association lésionnelle a une sensibilité diagnostique de 40 % et une spécificité de 89%. [18]

En outre, l'examen histologique apprécie l'importance de la fibrose, (une cirrhose peut être présente dès la première biopsie), et contribue à éliminer d'autres causes ou, au contraire, à suggérer l'existence d'une autre hépatopathie (éventuellement associée dans le cadre d'un syndrome de chevauchement).

Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose ne sont actuellement pas validées dans l'HAI. Le problème posé par ces méthodes, et notamment de l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®), est l'interférence de l'activité nécrotico-inflammatoire. [16] Une étude a montré la performance du Fibroscan® pour différencier la fibrose sévère et non sévère après 6 mois de traitement immunosuppresseur. [19] Il s'agit d'un outil de suivi sous traitement, qui ne remplace pas la biopsie hépatique au diagnostic.

5. Critères diagnostiques:

Un score diagnostique a été publié par l'IAIHG en 1993 dans un but de recherche, pour uniformiser les cohortes de patients ayant une HAI. [4] Une deuxième version est publiée en 1999, [20] afin d'augmenter sa spécificité (tableau 3 et 4).

Tableau 3. Score modifié (1999) de l'International Autoimmune Hepatitis group (IAHG), d'après [20].

Sexe féminin	+2	Alcool < 25 g/j > 60 g/j	+2 -2
Ratio PAL /ASAT (ou ALAT) (a) <1.5 1.5 - 3 >3	+2 0 - 2	Histologie hépatique: -Hépatite d'interface -Infiltrat lymphoplasmocytaire prédominant -Organisation en rosette des hépatocytes -Aucun des critères ci-dessus -Modifications biliaires (e) -Autres modifications (f)	+3 +3 +1 -6 -3 -3
Gammaglobuline ou IgG: Nombre de fois au-dessus de la LSN >2 1.5 - 2 1- 1.5 <1	+3 +2 +1 0	Maladie auto-immune associée(g)	+2
ACAN, AML ou anti-LKM 1 (b) > 1/80 1/80 1/40 > 1/40	+3 +2 +1 0	Paramètres additionnels (h) -Positivité d'un autre auto-anticorps défini -HLA DR3 ou DR4 (i)	+2 +1
AMA positifs	-4	Réponse au traitement (j) -Complète -Rechute	+2 +3
Marqueurs viraux (c) -Positifs -Négatifs	-3 +3	Interprétation des scores Pré-traitement: -HAI certaine	>15
Prise de médicament (d) -Oui -Non	-4 +1	-HAI probable Post-traitement: -HAI certaine -HAI probable	10-15 > 17 12-17

Notes explicatives:

- a. Le ratio PAL/ASAT (ou /ALAT) est un ratio du taux de ces enzymes en nombre de fois la limite supérieure de la normale (LSN).
- b. Les titres sont déterminés par immunofluorescence sur tissu de rat ou, pour les ACAN, sur cellules Hep-2.
- c. Hépatites A, B, C (IgM anti-VHA, AgHBs, IgM anti-HBc, anti-VHC et ARN du VHC). Si une origine virale était suspectée malgré ces sérologies négatives, les sérologies CMV et EBV peuvent être appropriées.
- d. Histoire récente de prise de médicaments dont l'hépatotoxicité est connue ou suspectée.
- e. « Modifications biliaires » fait référence aux modifications biliaires typiques de CBP ou CSP.
- f. Une ou plusieurs autre(s) caractéristique(s) prédominante(s) suggèrent une autre étiologie.
- g. Antécédent personnel ou familial au premier degré de pathologie auto-immune.
- h. La présence d'autre auto-anticorps défini ou de HLA DR3 ou DR4 ne peut être définie que chez les patients dont les ACAN, AML et anti-LKM1 sont négatifs.
- i. HLA DR3 et DR4 sont retrouvés principalement chez les populations caucasoïdes d'Europe du Nord et Japonaises. Un point peut être attribué pour d'autres antigènes HLA de classe II pour lesquels l'association à l'HAI dans d'autres populations est publiée.
- j. L'évaluation de la réponse au traitement est définie à n'importe quel moment. Elle est définie dans le tableau 4.

**Tableau 4. Critères de réponse au traitement du score modifié (1999) de l'IAHG,
d'après [20].**

Réponse	Définition		
Complète	Un ou les 2 critères suivants : amélioration marquée des symptômes et retour à la normale des taux de transaminases, bilirubine et immunoglobulines dans l'année et maintenue pendant au moins 6 mois sous traitement d'entretien, ou biopsie hépatique pendant cette période montrant une activité minimale	ou	Un ou les 2 critères suivants : amélioration marquée des symptômes et amélioration d'au moins 50% des tests hépatiques à 1 mois de traitement, avec diminution persistante des taux de transaminases à moins de 2 fois la LSN dans les 6 mois, ou une biopsie hépatique dans l'année montrant une activité minimale
Rechute	Un ou les 2 critères suivants : augmentation du taux d'ALAT ou ASAT à plus de 2 fois la LSN, ou une biopsie hépatique montrant des signes d'activité histologique, avec ou sans réapparition des symptômes, après une réponse complète comme définie ci-dessus	ou	Réapparition des symptômes d'une intensité suffisante pour nécessiter la majoration ou la réintroduction du traitement immunosuppresseur, accompagnée de l'augmentation des ASAT ou ALAT sériques, après une réponse complète comme définie ci-dessus

Chaque critère clinique, biologique et histologique d'HAI est coté, ainsi que des critères négatifs liés à de possibles diagnostics différentiels. La réponse aux corticoïdes et la rechute sont prises en compte à l'aide d'un item après traitement.

Le diagnostic est considéré comme certain lorsque le score est supérieur à 15 avant le traitement, ou supérieur à 17 après traitement. Il est probable quand le score est supérieur à 10 avant traitement, ou supérieur à 12 après traitement. [20]

Ce score a été validé dans de nombreuses publications. Sa sensibilité globale de certitude ou de probabilité d'HAI est d'environ 90 %. Cependant sa sensibilité pour le diagnostic des formes mixtes HAI-maladies cholestatiques est faible et surtout son utilisation est malaisée en raison de sa complexité.

Il a ensuite été simplifié en 2008 (tableau 5). Le diagnostic est considéré comme certain lorsque ce score est supérieur ou égal à 7 et probable quand il est supérieur ou égal à 6. [17] Par rapport au score d'origine, il présente une meilleure spécificité (90%) mais une moins bonne sensibilité (95%).

Il est moins performant dans les formes aiguës, où seulement 24% des cas remplissent les critères du score simplifié, contre 40% en utilisant le score révisé de 1999.

Il est d'utilisation beaucoup plus facile, mais il risque d'exclure les formes atypiques. Il doit donc être considéré comme une aide ne remplaçant pas l'évaluation clinique

Tableau 5. Critères diagnostiques simplifiés de l'hépatite auto-immune. [17]

Variables	Cutoff	Points
• FAN ou anti muscles lisses	$\geq 1 :40$	1
• FAN ou anti muscles lisses	$\geq 1 :80$	2
• ou LKM	$\geq 1 :40$	2
• ou SLA	Positif	2
IgG	• > limite supérieure	1
	• > 1,1 x la norme supérieure	2
Histologie de la biopsie hépatique	• Compatible avec une HAI	1
	• Typique d'une HAI	2
Absence d'hépatite virale	Oui	2
≥ 6 : HAI probable ≥ 7 : HAI Certaine Maximum 8 points		

6. Diagnostic differential:

Le diagnostic d'hépatite auto-immune ne peut être posé qu'après avoir exclu les diagnostics différentiels. En fonction de la présentation (aiguë ou chronique, peu ou très cholestatique), il convient donc d'éliminer les diagnostics indiqués dans le tableau 6.

Les autres hépatopathies auto-immunes peuvent constituer un diagnostic différentiel. Les formes cholestatiques sont donc explorées par la réalisation d'une cholangio-IRM et la recherche d'AAM.

Tableau 6. Diagnostics différentiels de l'hépatite auto-immune

Diagnostics	Éléments cliniques ou de laboratoire Suggérant le diagnostic
Cholangite sclérosante primitive	↑ phosphatase alcaline, ↑ bilirubine
Cirrhose biliaire primitive	Syndrome de Sjögren souvent associé, ↑ PAL, ↑ Bilirubine, AAM
Hépatite virale aiguë : A, B, C, D, E, CMV, EBV, HSV	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnèse d'exposition, origine des patients • Sérologie, éventuellement virémie
Hépatite virale chronique : B et C	Sérologie, dosage de l'ARN par PCR (hépatite C)
Hépatite médicamenteuse, intoxication	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnèse médicamenteuse ou toxique suspecte • Eventuelle réexposition
Hépatite alcoolique	Anamnèse d'abus d'alcool (consommation de > 1 équivalent par jour chez la femme, > 2 chez l'homme)
Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD : Non alcoolique fatty liver disease), Stéatohépatite non alcoolique (NASH : Non alcoholic steatohepatitis)	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'anamnèse d'abus d'alcool • Syndrome métabolique
Hémochromatose	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnèse familiale, endocrinopathie, mélanodermie, arthrites • ↑ ferritine, parfois ↑ saturation de la transferrine • Mutation du gène HFE (high iron Fe)
Déficit en alpha-1 - antitrypsine	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatologie pulmonaire • ↓ alpha-1 - antitrypsine, variante phénotypique
Maladie de Wilson	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles neurologiques ou psychiatriques, anneaux de Kayser-Fleischer • ↓ céruloplasmine sérique

Certaines HAI peuvent aussi présenter simultanément ou consécutivement des caractéristiques de Cirrhose biliaire primitive (CBP) ou de cholangite sclérosante primitive (CSP) et inversement. Plusieurs terminologies sont utilisées pour décrire ces associations, le plus fréquemment syndrome de chevauchement (SC) ou « Overlap syndrome » (OS).

L'absence de marqueur viral est un des 4 éléments inclus dans les critères diagnostiques simplifiés, mais la coexistence d'une hépatite virale et d'une hépatite auto-immune peut se rencontrer. Le risque est d'éliminer à tort une HAI devant une sérologie virale positive et de ne pas la traiter.

Le diagnostic différentiel entre hépatite médicamenteuse et HAI est difficile, vu l'absence de test diagnostique spécifique. L'élément d'orientation important est l'histoire récente d'exposition à un médicament pouvant induire des « autoimmune-like hepatitis », notamment la minocycline et la nitrofurantoïne, avec une présentation clinique, biologique et histologique (hormis l'absence de cirrhose) identique à celle des HAI « naturelles ».

7. Classification des hépatites auto-immunes:

Les marqueurs immunologiques permettent à la fois de préciser le diagnostic, d'évaluer dans une certaine mesure le pronostic et de classifier l'HAI en type 1 ou 2 (tableau 7).

Toutefois, il n'est pas établi que ces deux types soient des entités cliniques ou pathologiques distinctes. Cette distinction est utilisée surtout pour différencier des groupes sérologiques homogènes lors d'investigations cliniques ou pour le pronostic, sachant que la résistance au traitement est plus fréquente dans le type 2. Par ailleurs, dans 10 à 25% des cas, les patients avec HAI ont des taux faibles ou indétectables d'auto-anticorps.

Autrefois, on les classifiait sous le terme d'hépatite chronique cryptogénique. Ces patients ont une clinique identique et répondent au traitement de façon similaire aux HAI de types 1 et 2.

Tableau 7. Classifications des hépatites auto-immunes.

	Type 1	Type 2
<ul style="list-style-type: none"> • Epidémiologie • Age de prédilection • Prévalence 	<ul style="list-style-type: none"> • Répartition F/H 3 : 1 • Touche tous les âges • 80% 	<ul style="list-style-type: none"> • Répartition F/H 10 : 1 • Plus fréquent chez les enfants ou jeunes adultes • 20%
Autoanticorps caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> • FAN (ou ANA) • Antimuscles lisses • Anti-actine • Anti-SLA/LP • p-ANCA atypiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-LKM-1 • Anti-LC-1 • (Anti-SLA/LP)
Pronostic	<ul style="list-style-type: none"> • En général bon • Moins bon en cas d'anti-SLA/LP ou anti-actine 	<ul style="list-style-type: none"> • Résistance plus fréquente au traitement • Moins bon en cas d'anti-SLA/LP

a. Hépatite auto-immune de type 1:

L'HAI-1 est caractérisée par la présence d'AAN (40-60 %) et surtout d'AML (> 80%). Cependant, les AAN sont les anti-tissus les moins spécifiques et peuvent être présents dans de nombreuses situations: CBP, hépatites virales ou médicamenteuses, hépatopathies alcooliques, NASH... La spécificité des AML est meilleure sous réserve de leur caractérisation en anti-actine [13]) (IFI sur cellules HEP-2 traitées à la colchicine) qui, toutefois, peut être observée au cours d'hépatites virales ou médicamenteuses. Le

type anti-vimentine est par contre peu spécifique (hépatites virales, maladies de système...). En association avec ces anticorps, des anti p-ANCA sont décrits dans 1/3 des cas et des anti-SLA dans 10-15%.

b. Hépatite auto-immune de type 2:

L'HAI-2 est caractérisée par la présence de 2 marqueurs plus spécifiques, les anti-LKM1 et les anti-LC1. Le titre de ces anticorps peut baisser (voire se négativer) sous traitement. Les anti-LKM1 sont observés dans les HAI-2 et les hépatites chroniques C. La cible antigénique est le cytochrome P450 2 D6 (CYP2D6) qui a une homologie avec certains constituants du VHC. Cependant, les séquences peptidiques reconnues sur la même molécule de CYP2D6 au cours des HAI-2 et des hépatites C sont différentes [21]. La recherche des anti-LC1 est de pratique plus récente. Ils peuvent être soit associés aux anti-LKM1 (30 %), soit isolés (10 % des HAI-2) [22]. Leur cible est la formiminotransferase cyclodésaminase [23]. Ils ne sont pas totalement spécifiques de l'HAI-2 mais ne sont présents qu'exceptionnellement au cours des hépatites C.

8. Traitement:

L'une des caractéristiques de l'HAI est sa corticosensibilité. Le traitement repose essentiellement sur l'utilisation d'immunosuppresseurs, souvent au long cours. L'objectif du traitement est d'obtenir une rémission complète et de prévenir la progression de l'atteinte hépatique, permettant d'améliorer la survie.

Les traitements actuels sont basés sur des études publiées pour la plupart dans les années 70 et 80. Elles incluent probablement des patients ayant une hépatite C, puisque qu'elles ont été réalisées avant sa découverte. Toutefois, elles ont permis de montrer que les hépatites modérées à sévères (nécrose confluyente sur l'histologie, ASAT > 5 LSN, gammaglobulines > 2 LSN) non traitées avaient un pronostic très péjoratif. Elles ont démontré que le traitement immunosuppresseur améliore les tests

hépatiques, les symptômes et prolonge la survie.

Les recommandations ont été actualisées par l’AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) en 2010, par la British Society of Gastroenterology en 2011, et par l’EASL (European Association for the Study of the Liver) en 2015. [16,24,25] (Figure 10)

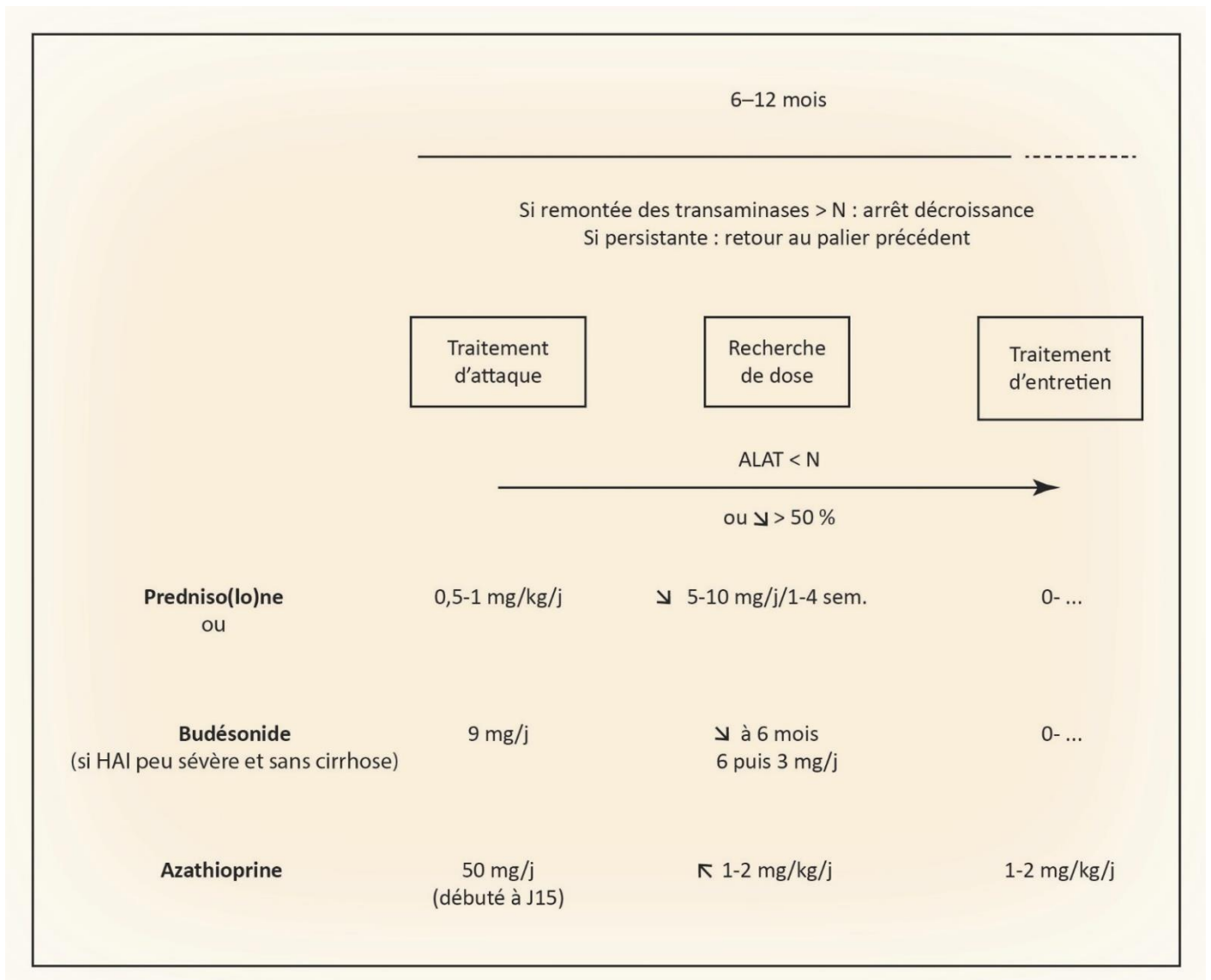


Figure 10. Schéma habituel de traitement des hépatites autoimmunes. [16]

a. Indications:

Les indications du traitement selon l'AASLD sont détaillées dans le tableau 8. Les indications dites « absolues » correspondent aux patients inclus dans les 3 grands essais thérapeutiques historiques menés dans les années 1960–70 (Royal Free Hospital [26, 27], Mayo Clinic [28, 29] et King's College Hospital [30]), et ayant montré l'effet bénéfique majeur du traitement.

Dans les formes moins sévères, en particulier celles caractérisées par une activité des transaminases peu élevée, les indications sont moins claires car l'histoire naturelle de ces formes est très mal connue, d'autant plus que les rares séries publiées comportaient très probablement des hépatites chroniques C.

Les auteurs favorables au traitement [31] soulignent la mauvaise corrélation entre la biologie et l'histologie (hépatite histologiquement active avec transaminases normales ou peu élevées), le caractère spontanément fluctuant de l'HAI (rémission spontanée souvent suivie d'une aggravation (« flare-up ») pouvant être méconnue) et le pourcentage élevé de cirrhose (environ 1/3) au moment du diagnostic d'HAI suggérant que ces patients asymptomatiques auraient très probablement bénéficié d'un traitement institué précocement.

Pour d'autres, le rapport bénéfice/ risque du traitement est incertain en raison de la fréquence des effets secondaires (corticothérapie en particulier) si bien que, pour eux, l'abstention thérapeutique est recommandée notamment chez les patients ayant une ostéoporose, une hypertension artérielle mal contrôlée ou une pathologie psychiatrique, c'est-à-dire à risque élevé de développer une complication du traitement.

En pratique, l'association d'une augmentation de l'activité des transaminases supérieure à 2 LSN et d'une hépatite d'interface d'activité intermédiaire ou sévère fait habituellement indiquer le traitement [32]. Par contre, une cirrhose inactive ne constitue pas une indication pour la plupart des auteurs.

Tableau 8. Indications du traitement (recommandations de l'AASLD [25])

Absolues	<ul style="list-style-type: none"> -Transaminases ≥ 10 N -Transaminases ≥ 5 N et Gamma globulines ≥ 2 N -Nécrose en pont ou multilobulaire - Symptômes incapacitants
Relatives	<ul style="list-style-type: none"> -Symptômes (fatigue, arthralgies, ictère) -Augmentation Transaminases et/ou Gamma globulines moindre que dans les critères absolus -Hépatite d'interface -Ostéopénie, -Instabilité psychique, -Hypertension -Diabète -cytopénie (nombre de globules blancs $< 2,5 \times 10^9/ L$ ou nombre de plaquette $\leq 50 \times 10^9/ L$)
Abstention	<ul style="list-style-type: none"> -Asymptomatique ou taux d'ASAT et gamma globuline normal -Cirrhose inactive ou inflammation portale modérée - cytopénie sévère (nombre de globules blancs $< 2,5 \times 10^9/ L$ ou nombre de plaquette $\leq 50 \times 10^9/ L$) -Déficit complet en Thiopurine methyltransferase (TPMP) hors traitement par Azathioprine -Compression médulaire -Psychose -Diabète mal contrôlé -HTA non contrôlé -Intolérance au prednisone ou azathioprine

b. Traitement d'attaque:**i. Corticothérapie et azathioprine:**

Le but du traitement initial est la mise en rémission de la maladie. Les définitions des réponses au traitement initial sont indiquées dans le tableau 9.

Les grands essais thérapeutiques en particulier ceux de la Mayo Clinic [28, 29], ont permis d'établir que le traitement d'attaque doit être basé sur les corticoïdes.

Tableau 9. Critères de réponse au traitement initial selon les recommandations de l'AASLD [33]

Définition	Critères
Rémission	<ul style="list-style-type: none"> -Absence de symptômes -Normalisation des IgG -Transaminases < 2LSN -Examen histologique normal ou hépatite minime (score Hepatitis activity index (HAI) < 4/18).
Non réponse	-l'absence de diminution de 25% du taux de transaminases à 2 semaines.
Echec	<ul style="list-style-type: none"> -Aggravation des paramètres cliniques, biologiques et/ou histologiques malgré un traitement standard dont l'observance est correcte. -Augmentation des transaminases $\geq 67\%$ -Apparition d'un ictère, d'une ascite ou d'une encéphalopathie.
Réponse incomplète	<ul style="list-style-type: none"> -Amélioration des paramètres cliniques, biochimiques et histologique, sans normalisation complète. -Rémission non atteinte après 3 ans de traitement.
Rechute	-Elévation des ALAT à plus de 3 fois la LSN

Deux modalités de traitement sont possibles, soit corticoïdes en monothérapie, soit association corticoïdes azathioprine. L'efficacité des corticoïdes est considérablement renforcée par l'adjonction d'azathioprine. Cette association permet donc d'utiliser une dose moindre de corticoïdes et ainsi de limiter leurs effets secondaires. [26,28] Par conséquent, la plupart des auteurs recommande le traitement combiné sauf en cas de cytopénie, de déficit en thiopurine méthyl transférase (enzyme du métabolisme de l'azathioprine), de grossesse ou de pathologie cancéreuse. Alors que les corticoïdes agissent rapidement, on estime qu'au moins 3 mois de traitement sont nécessaires à la pleine efficacité de l'azathioprine [34].

Le schéma de traitement prednisolone/azathioprine répond à quelques grands principes, adaptés individuellement en fonction de la réponse et de la tolérance (tableau 10).

Tableau 10. Proposition de traitement d'induction de l'HAI chez l'adulte [16].

Semaines	Prednisolone (mg/jour)	Azathioprine (mg/jour)
1	60 (= 1 mg/kg)	–
2	50	–
3	40	50
4	30	50
5	25	100*
6	20	100*
7+8	15	100*
8+9	12.5	100*
A partir de la semaine 10	10	100*
Puis diminution à 7.5 mg/jour si les transaminases restent normales. Ensuite diminution à 5 mg après 3 mois si les transaminases restent normales. Diminution par paliers tous les 3-4 mois en fonction des facteurs de risques et de la tolérance. * posologie d'azathioprine à 1-2 mg/kg.		

- La prednisolone est débutée à 1 mg/kg/jour (60 mg au maximum), puis diminuée progressivement (décroissance de 10 mg/semaine jusqu'à 30 mg, puis 5 mg/semaine jusqu'à 15 mg, puis 2.5 mg toutes les 2 semaines jusqu'à 10 mg à S10, puis la poursuite de la décroissance est plus lente, en fonction des transaminases).
- En cas de réponse précoce insuffisante chez un patient non cirrhotique, il peut être proposé de majorer la corticothérapie avec 100 mg/jour de prednisolone. Celle-ci a montré son intérêt pour obtenir une diminution plus rapide des transaminases.
- Le début du traitement par azathioprine peut être différé à 2 semaines de l'introduction de la corticothérapie. Ceci permet d'attester la réponse de la maladie aux corticoïdes et, d'autre part, de différencier une hépatotoxicité de l'azathioprine de l'absence de réponse. La posologie initiale est habituellement de 50 mg/jour, puis elle est augmentée progressivement en fonction de la réponse et de la toxicité jusqu'à la posologie d'entretien de 1 à 2 mg/kg/jour.

ii. **Budésonide:**

Il a été montré chez des patients non cirrhotiques que le budésonide (à la posologie de 9 mg par jour), associé à l'azathioprine, est aussi efficace pour normaliser les transaminases que la bithérapie prednisone/azathioprine habituelle. [35] Il s'agit de l'essai randomisé le plus important (203 patients). Cependant, le suivi était limité à 6 mois, les hépatites étaient peu sévères. Le critère de jugement ne prenait pas en compte la normalisation des IgG et ne comportait pas de documentation histologique. L'étude comportait un biais notable puisque la posologie de budésonide était maximale jusqu'à normalisation des transaminases puis diminuée en fonction de la réponse thérapeutique, alors que dans le bras contrôle les posologies de prednisone

étaient basses (début à 40 mg/jour) et la décroissance était fixe, non adaptée à la réponse thérapeutique. Le taux de réponse dans le groupe prednisone était nettement plus bas que dans les données de la littérature (18.4%). Malgré ces limites, cet essai a permis de montrer l'efficacité du budésonide dans l'HAI.

Son avantage est un taux nettement moindre d'effets indésirables. Pris par voie orale, il est métabolisé à 90% lors du premier passage hépatique. Les patients cirrhotiques sont à haut risque d'effets indésirables, par défaut du métabolisme hépatique. En pratique, l'EASL émet un avis prudent quant à son utilisation. Il peut remplacer la prednisone:

- chez des patients naïfs de tout traitement avec une HAI peu sévère sans cirrhose,
- en cas de contre-indication relative à la corticothérapie générale,
- en cas d'effets indésirables des corticoïdes.

c. Traitement d'entretien:

Son but est de prévenir la rechute et consiste (en l'absence de contre-indication ou d'intolérance) en l'azathioprine 2 mg/kg/J (100 ou 150 mg/j). Il n'y a pas de données rigoureuses permettant d'en fixer la durée.

La diminution en vue de l'arrêt du traitement ne peut être envisagée qu'en cas de rémission biochimique (normalisation des transaminases et des IgG) et de rémission histologique (pas d'activité histologique ou activité minime avec HAI score < 4). L'amélioration histologique est retardée par rapport à la réponse biochimique.

En l'absence d'effet indésirable ou de pathologie associée que le traitement pourrait aggraver, le traitement peut être interrompu après au moins 3 ans de traitement et 2 ans de normalisation des transaminases et IgG. Dans les cas contraires le risque de rechute est élevé. [36]

Une ponction biopsie hépatique est alors souhaitable. En l'absence d'hépatite d'interface, une décroissance progressive de 25 mg/j par paliers d'une durée de 1 à 3 mois peut être proposée.

Les propositions de Heneghan et McFarlane pour les modalités d'arrêt de traitement sont données à titre d'exemple dans le tableau 11 [34] car aucun schéma d'arrêt n'a été validé.

Tableau 11. Protocole d'arrêt du traitement chez les patients en rémission prolongée selon Heneghan et McFarlane. [34]

Protocole d'arrêt du traitement
-Traitement d'entretien par Azathioprine (2 mg/kg/j) ou Prednisone (5-15 mg/j)
-Tests hépatiques Normal depuis au moins 2 ans
-Absence d'activité histologique
-↓ Azathioprine 25 mg/mois, (↓ Prednisone 2,5 mg/3 mois)
-ALAT et gammaglobulines chaque mois
-Si ↑↑ ALAT : réintroduction corticoïdes

d. Traitement des rechutes:

Si le diagnostic de rechute (définie selon les critères indiqués plus haut) est précoce, le traitement d'attaque est à nouveau efficace, mais la probabilité d'obtenir ensuite une rémission prolongée à l'arrêt du traitement diminue [37].

La posologie de la corticothérapie est la même, celle de l'azathioprine sera progressivement majorée à 2 mg/kg. (Tableau 12) La réponse est généralement favorable, améliorée par la détection et le traitement précoce de la rechute.

Tableau 12. Azathioprine et prévention des rechutes.

Traitement	Rechute (%)		
	3 ans (1)	1 an (2)	5ans (3)
Aza 1 mg/kg/j + Pred 5-12 mg/j	6	0	-
Pred 5-12 mg/j	32	-	-
Aza 2 mg/kg/j -	-	0	10
Aza 1 mh/kg/j -	-	-	20
(1) Stellon et al. Lancet 1985, (2) Stellon et al. Hepatology 1988, (3) Johnson et al. N Engl J Med 1995.			

Du fait du risque élevé de nouvelle rechute et d'aggravation du pronostic, les patients ayant rechuté à l'arrêt du traitement ou qui ont présenté une poussée sous traitement d'entretien adéquat nécessitent souvent une immunosuppression à vie. (Figure 11)

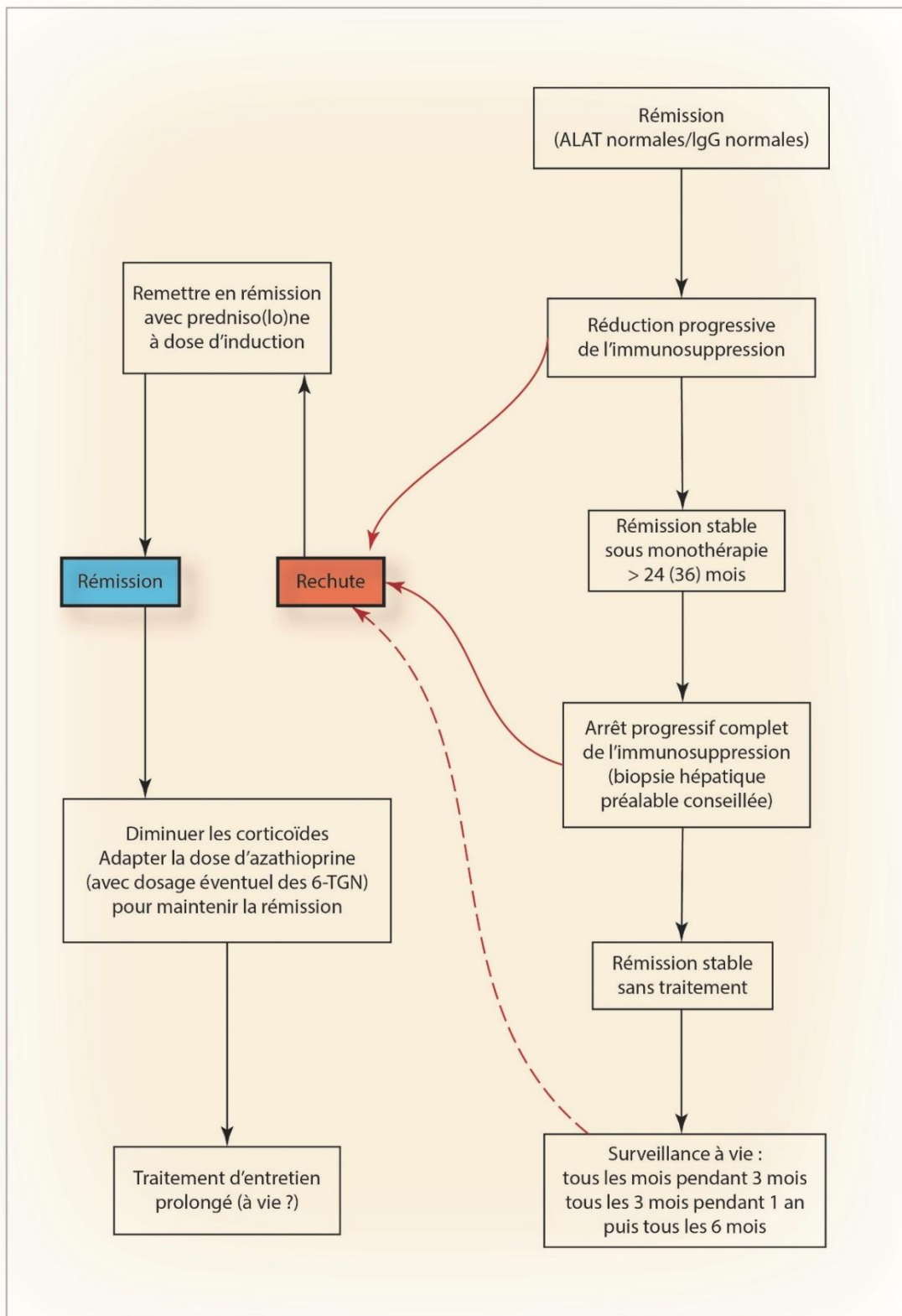


Figure 11. Suivi des hépatites auto-immunes après mise en rémission.

e. Traitement de la réponse incomplète ou d'échec:

Les recommandations de l'AASLD dans ces 2 situations (telles qu'elles ont été définies précédemment) sont rapportées dans le Tableau 9.

En cas de survenue d'insuffisance hépatique aiguë ou subaiguë malgré le traitement, une transplantation hépatique doit être réalisée très rapidement. Dans les situations moins rapidement évolutives, d'autres traitements médicamenteux peuvent sans doute être proposés malgré la rareté des données de la littérature (Figure 12).

f. Transplantation hépatique (TH):

Les patients qui se présentent avec une hépatite fulminante, menaçant la survie, doivent être référés à un centre spécialisé en vue d'une potentielle transplantation hépatique, qui peut être indiquée selon les mêmes critères que pour les autres hépatopathies. Étonnamment, on observe un taux de récurrence de l'HAI chez 10 à 35% des transplantés, malgré le traitement immunosuppresseur. Des HAI de novo chez des patients transplantés ont aussi été décrites. [24,25] Cependant, l'HAI reste une excellente indication à la transplantation avec des taux de survie de 90% à cinq ans et de 75% à dix ans. [40]

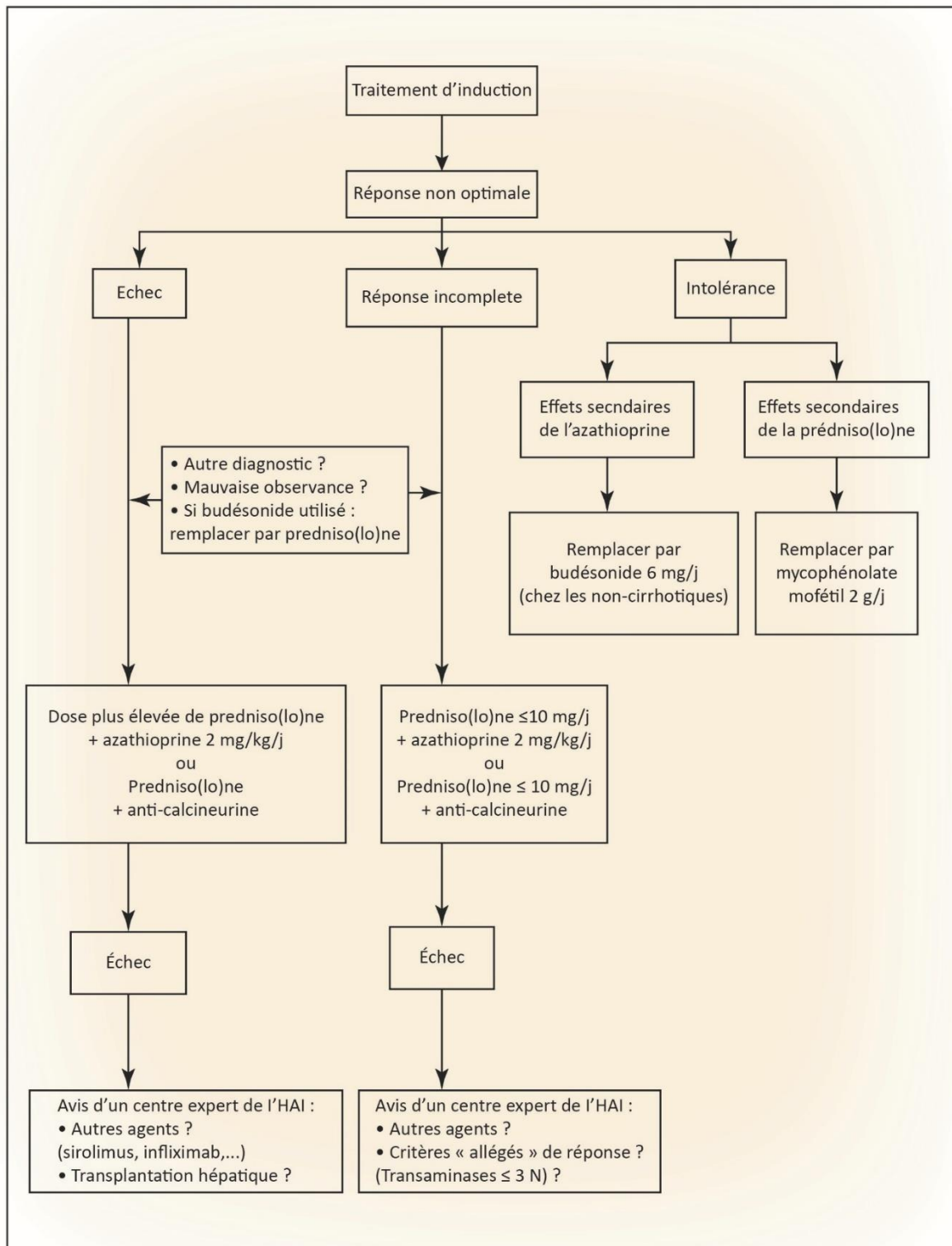


Figure 12. Stratégies thérapeutiques proposées en cas de réponse non optimale.

g. Traitements alternatifs:

La plupart des patients répondent au traitement conventionnel, mais certains sont en échec ou ont une réponse incomplète, et d'autres peuvent présenter une intolérance. Dix à 15% des patients sont en échec du traitement conventionnel. Un traitement alternatif est alors discuté. L'utilisation de ces molécules est extrapolée de l'expérience chez les transplantés hépatiques. Les études dans l'HAI sont pour la plupart de petites séries rétrospectives de cas hétérogènes. Leur intérêt principal est l'effet immunosuppresseur puissant et rapide, mais leur utilisation est limitée par leurs effets indésirables.

i. Mycophénolate mofétil (MMF):

Le MMF est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase avec effet antiprolifératif T et B. Il est habituellement utilisé à la posologie de 1,5 à 2 g/jour. Il semble être une alternative efficace en cas d'intolérance à l'azathioprine avec un taux de réponse de 43 à 48% selon les études. Cependant, il semble peu efficace pour les HAI réfractaires avec une efficacité de 0 à 25%. [38,39] Ses effets indésirables sont principalement la diarrhée, la leucopénie, et la tératogénicité. Ils sont responsables d'une interruption thérapeutique dans plus d'un tiers des cas.

ii. Inhibiteurs de la calcineurine: cyclosporine et tacrolimus

Leur efficacité a été montrée dans des petites séries de cas de patients réfractaires aux traitement standard, en particulier chez l'enfant. Cependant, les données à long terme ne sont pas disponibles. Leurs effets indésirables sont l'hypertension artérielle, la toxicité rénale, le diabète, la dyslipidémie et la toxicité neurologique (tremblements, céphalées, paresthésies, convulsions).

iii. Autres traitements immunomodulateurs:

Le sirolimus et l'everolimus ont montré sur des petites séries (respectivement 5 et 7 patients) des résultats prometteurs. [37,38]

D'autres traitements ont été utilisés ponctuellement, avec peu de preuve de leur efficacité: cyclophosphamide, méthotrexate, rituximab, infliximab.

9. Complications:

a. Complications de la maladie hépatique:

Les principales complications de l'HAI sont les mêmes que celles d'hépatites aiguës ou chroniques d'autres causes.

Sur les présentations aiguës les risques principaux sont l'insuffisance hépatique aiguë sévère et les complications infectieuses.

Sur les présentations chroniques le risque principal est lié à la cirrhose et ses complications: décompensations, hypertension portale pouvant se compliquer d'ascite et de rupture de varices oesophagiennes ou gastriques. Les modalités de surveillance et de prise en charge sont les même que pour d'autres causes d'hépatopathie.

Concernant le CHC, son incidence semble légèrement moindre par rapport aux autres étiologies de cirrhose. La cirrhose est la condition nécessaire pour l'apparition d'un CHC. Chez ces patients cirrhotiques, le risque de CHC est de 1 à 2 % par an. Il est donc nécessaire, chez les patients ayant une HAI au stade de cirrhose, de mettre en place le suivi semestriel par échographie hépatique.

b. Complications du traitement:

i. Corticothérapie:

La corticothérapie au long cours est responsable de nombreux effets indésirables (plus de 80% des cas après 2 ans), incluant acné, faciès cushingoïde, vergetures, prise de poids, décompensation de diabète, cataracte, hypertension artérielle, décompensation psychiatrique et ostéoporose. Ils nécessitent la mise en

place des mesures préventives, une surveillance et leur traitement. Les effets indésirables graves surviennent habituellement à une posologie de plus de 20 mg/jour pendant plus de 18 mois. Ils sont responsables d'un arrêt du traitement dans 15% des cas. La bithérapie avec l'azathioprine permet de diminuer la fréquence des effets indésirables. Si la tolérance le permet, la majoration de posologie de l'azathioprine à 2mg/kg/jour permet de diminuer la corticothérapie et ses effets indésirables. Le budésonide peut représenter une alternative à la predniso(lo)ne chez les patients non cirrhotiques.

ii. **Azathioprine:**

Plus de 25% des patients ayant une HAI présentent des effets secondaires sous azathioprine, conduisant à un arrêt du traitement dans 10% des cas. [16,41] Les effets indésirables des thiopurines sont fréquents et surviennent généralement rapidement après l'instauration du traitement : réactions allergiques, syndrome pseudo-grippal, nausées, malaise, rash, douleurs abdominales, hépatotoxicité, pancréatite aiguë et insuffisance médullaire (dose dépendante). Ils surviennent plus fréquemment en présence d'une cirrhose. [41] Le mycophénolate mofétil (MMF) est l'alternative de choix en cas d'intolérance à l'azathioprine.

II. Cholangite biliaire primitive:

1. Introduction:

La cholangite biliaire primitive (CBP), anciennement dénommée cirrhose biliaire primitive, est une maladie hépatique chronique à médiation immune. Elle se caractérise par la destruction progressive des voies biliaires intrahépatiques de petit calibre, elle-même responsable du développement progressif d'une fibrose hépatique, pouvant évoluer jusqu'à la cirrhose.

2. Epidémiologie:

La CBP est une maladie rare, observée dans tous les pays avec une prévalence estimée entre 1.9 et 40 pour 100 000 habitants en Europe, Amérique du Nord, Asie et Australie.

L'incidence en Europe se situe entre 1 et 2 pour 100 000 habitants par an. Elle augmente régulièrement au cours du temps. 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.

La majorité des patients sont de sexe féminin (dans 90 % des cas), typiquement dans la cinquième décennie de vie (ratio femme : homme 10:1). [42] L'âge le plus jeune au diagnostic rapporté dans la littérature est de 15 ans. Selon les estimations, après l'âge de 40 ans 1 femme sur 1000 est porteuse d'une CBP. [43]

3. Physiopathologie:

La pathogenèse n'est pas complètement élucidée à l'heure actuelle mais semble être le résultat d'interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux. [42,44] Sur le plan génétique, quelques associations avec la CBP ont été documentées, notamment l'identification de 27 loci non-HLA associés à cette maladie. [45,46] Au sein de familles avec une personne affectée, la prévalence de la CBP est cent fois supérieure à celle de la population générale. [42,47] Les facteurs déclenchants environnementaux ne sont pas identifiés clairement à ce jour, mais plusieurs sont associés à la CBP sans lien de causalité établi: des agents infectieux, des toxiques comme la pollution, des teintures capillaires ou le vernis à ongle et la consommation de tabac. [48]

Les lésions de la CBP résultent d'une interaction entre le système immunitaire et le métabolisme biliaire. Les phénomènes de cholestase et de fibrose hépatique s'auto-entretiennent et s'aggravent progressivement au cours de la maladie. De nombreux mécanismes sont impliqués.

Activation de l'immunité cellulaire T et B:

La réponse inflammatoire, médiée par les lymphocytes T helper de type 1 (Th1) joue un rôle clef dans la perte de la tolérance immunitaire envers les cellules épithéliales biliaires. Les lymphocytes T activés sécrètent des cytokines telles que:

- L'interféron gamma (IFN γ), auto-entretenant l'activation des lymphocytes T et favorisant l'apoptose et la sénescence,
- Le tumor necrosis factor alpha (TNF α), induisant la sénescence et l'apoptose des cellules épithéliales biliaires,
- L'IL-4, activant les cellules B et la production d'AAM (spécifiques de l'unité E2 de la pyruvate déshydrogénase).

- Les lymphocytes T cytotoxiques induisent aussi l'apoptose, par la sécrétion d'INF γ , mais aussi par d'autres voies, et notamment par la sécrétion de perforines et de granzyme B. [49] (Figure 13)

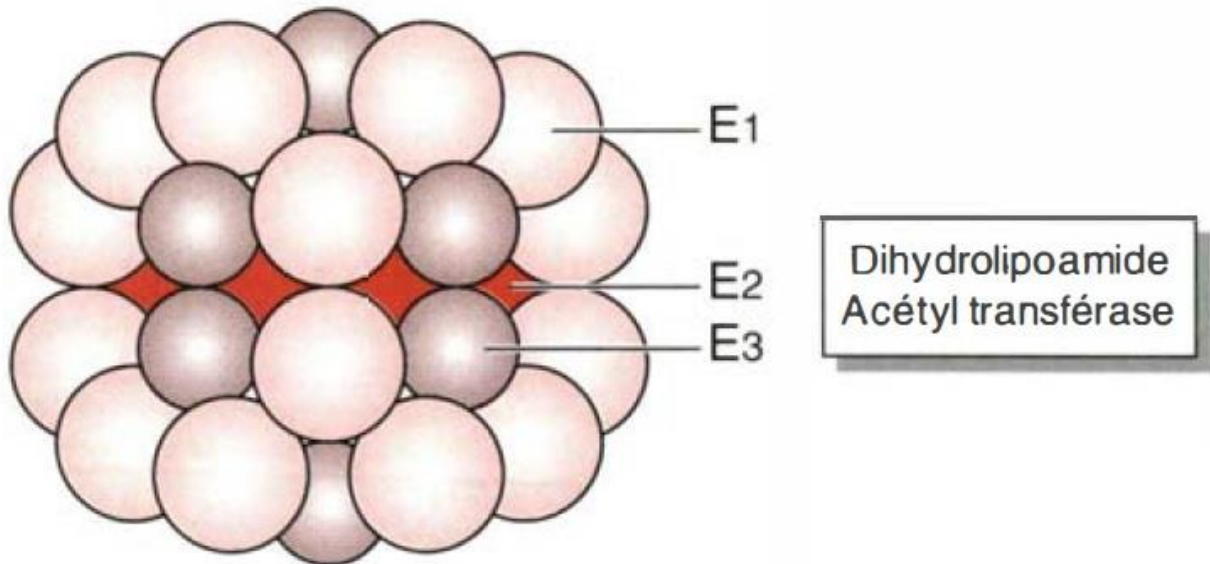


Figure 13. Représentation schématique du complexe enzymatique pyruvate déshydrogénase. L'enzyme est située dans la membrane interne de la mitochondrie. Le complexe comprend trois sous-unités: E1, E2 (dihydroliipoamide acétyl transférase) et E3. L'antigène principal reconnu par les anticorps antimitochondries anti-M2 est la sous-unité E2.

Dysfonction de l'échangeur d'anions AE2:

L'échangeur d'anions $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (AE2) joue un rôle majeur de protection de l'épithélium biliaire des acides biliaires hydrophobes. Dans la CBP, la dysfonction d'AE2 diminue la sécrétion de bicarbonates et conduit à l'interaction directe d'acides biliaires non conjugués avec la membrane cellulaire. Les cholangiocytes deviennent plus sensibles à l'apoptose (par activation de l'adenylyl cyclase). De plus, les acides biliaires non conjugués inhibent l'activité d'AE2, ce qui aggrave l'altération de la protection de l'épithélium biliaire, et induit l'expression de molécules stimulant la réponse immune.

La voie du récepteur farnesoïde X (FXR):

Le récepteur farnesoïde X est un récepteur nucléaire qui joue un rôle central dans le métabolisme des acides biliaires, en régulant leur transcription. Dans les hépatocytes, le cholestérol est transformé en acides biliaires. Ceux-ci sont les ligands naturels de FXR. Une fois lié aux acides biliaires, FXR diminue la biosynthèse des acides biliaires en supprimant le gène codant pour la cholestérol 7 α -hydroxylase.

L'autre cible principale de FXR est une cytokine produite par les entérocytes, le fibroblaste growth factor 19 (FGF-19). Par le cycle entérohépatique, le FGF-19 agit au niveau des hépatocytes, permettant de réduire la synthèse des acides biliaires en inhibant l'expression de la cholestérol 7 α -hydroxylase. [50]

Mécanismes conduisant à la fibrose:

Les cellules épithéliales biliaires sénescents et apoptotiques sécrètent des médiateurs activant les cellules stellaires hépatiques, perpétuant l'inflammation et induisant la fibrose et l'aggravation de la cholestase. Les cellules endothéliales des sinusoides et les macrophages contribuent aussi à la fibrogenèse.

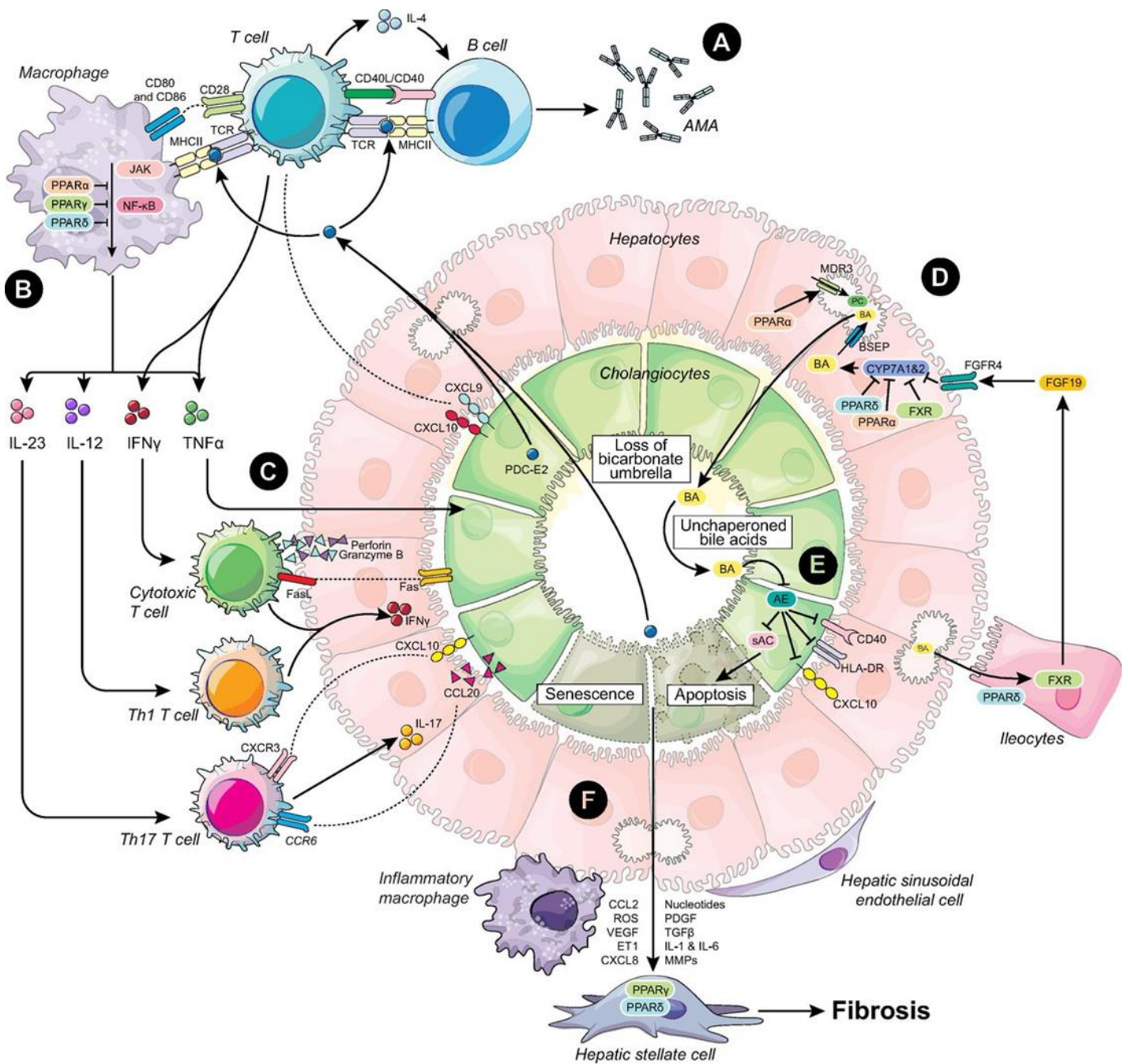


Figure 14. Physiopathologie de la cholangite biliaire primitive. La CBP provoque des lésions des cellules épithéliales biliaires par le système immunitaire, entraînant une cholestase et une fibrose.

4. Diagnostic positif:

Une démarche diagnostique précoce est essentielle car l'efficacité du traitement dépend du stade auquel il est débuté. (Figure 20)

a. Manifestations cliniques:

La plupart des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic et environ un tiers le restent pendant plusieurs années. [51] La fatigue et le prurit sont les symptômes les plus fréquemment décrits. Plus de 40% des patients décrivent une fatigue modérée à sévère. [52,53] Le prurit précède typiquement l'apparition de l'ictère. Il est présent chez 20 à 70% des patients. Il peut être diffus ou localisé typiquement au niveau palmoplantaire. Au niveau cutané, les patients peuvent présenter une hyperpigmentation ainsi que des lésions de grattage ou encore des xanthélasmas. L'ictère est tardif. Chez les patients au stade de cirrhose, une splénomégalie peut être retrouvée, de même que d'autres manifestations caractéristiques de la cirrhose. [47]

La CBP peut s'associer à d'autres maladies auto-immunes concomitantes. Le tableau 13 résume les maladies les plus fréquemment associées à la CBP.

Tableau 13. Les maladies les plus fréquemment associées à la CBP.

Conditions associées à la CBP (48)	Fréquence (%)
• Syndrome de Sjögren	7-34
• Phénomène de Raynaud	9-13
• Thyroïdite d'Hashimoto	11-13
• Polyarthrite rhumatoïde	3-8
• Psoriasis	6
• Sclérodermie ou CREST*	1-2
• Maladies inflammatoires de l'intestin	1
• Autres maladies auto-immunes	33-55

*CREST (calcinose, phénomène de Raynaud, troubles de la motilité œsophagienne, sclérodactylie et télangiectasies) est une forme de scléroses systémique cutanée limitée.

b. Caractéristiques biologiques:

Sur le plan biologique, la CBP se manifeste par une cholestase chronique. L'élévation des phosphatases alcalines (PAL) > 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) est typique, associé à la ductopénie et à la progression de la maladie. Il peut s'y associer une augmentation des gamma-glutamyl transférase (GGT) > 3 fois LSN avec ou sans augmentation de la bilirubinémie. L'élévation de la GGT peut parfois précéder l'élévation des PAL, alors que l'élévation de la bilirubine est le témoin d'une maladie avancée. À cette cholestase s'associe souvent une élévation modérée de l'activité des transaminases. Elles sont le reflet de l'inflammation et de la nécrose parenchymateuse. Au stade tardif de cirrhose, on retrouve les signes habituels avec une thrombopénie, hypoalbuminémie et augmentation de l'INR (international normalised ratio).

Au cours de la CBP, on note une élévation des Immunoglobulines IgM. Le mécanisme est probablement lié à une modification épigénétique.

Les autres signes biologiques peuvent être en rapport avec les complications de la cholestase chronique telles que déficit en vitamines liposolubles et hypercholestérolémie.

c. Marqueurs immunologiques:

La pierre angulaire du diagnostic de la CBP est la présence d'AAM, qui a pour cible la sous-unité E2 de la pyruvate déshydrogénase. Ils sont positifs chez plus de 95% des patients mais leur titre n'est pas corrélé avec la sévérité de la maladie. Ils sont recherchés par immunodot ou immunofluorescence indirecte (titre > 1/40) sur tissus (rein/estomac de souris) ou sur cellules Hep-2 (figure 15)

Les ACAN sont présents chez environ 30% des patients atteints d'une CBP. Ils ont une faible sensibilité mais certains d'entre eux sont spécifiques de la CBP. Leur recherche est utile chez les patients n'ayant pas d'AAM. Ils ont suspectée en immunofluorescence, et confirmée par technique immunoenzymatique. Ils présentent un aspect dot nucléaire (sp100, figure 16) ou un aspect membrane nucléaire (gp210, figure 17). Leur présence est associée à une maladie plus sévère. [54] De plus, les immunoglobulines M (IgM) sont typiquement élevées. [42,47] La fréquence des AAM dans la population générale est supérieure à 1/1000. Seul un patient sur dix avec des AAM positifs développera une CBP. [55] Dans ce cas de figure, un contrôle annuel de la phosphatase alcaline est préconisé.

Les CBP sans AAM (environ 10%), ont plus souvent des ANCA positifs. Cette forme est appelée « cholangite auto-immune » par certains auteurs. Il n'a cependant pas été mis en évidence de différence phénotypiques par rapport aux CBP « classiques » avec AAM. [56,57]

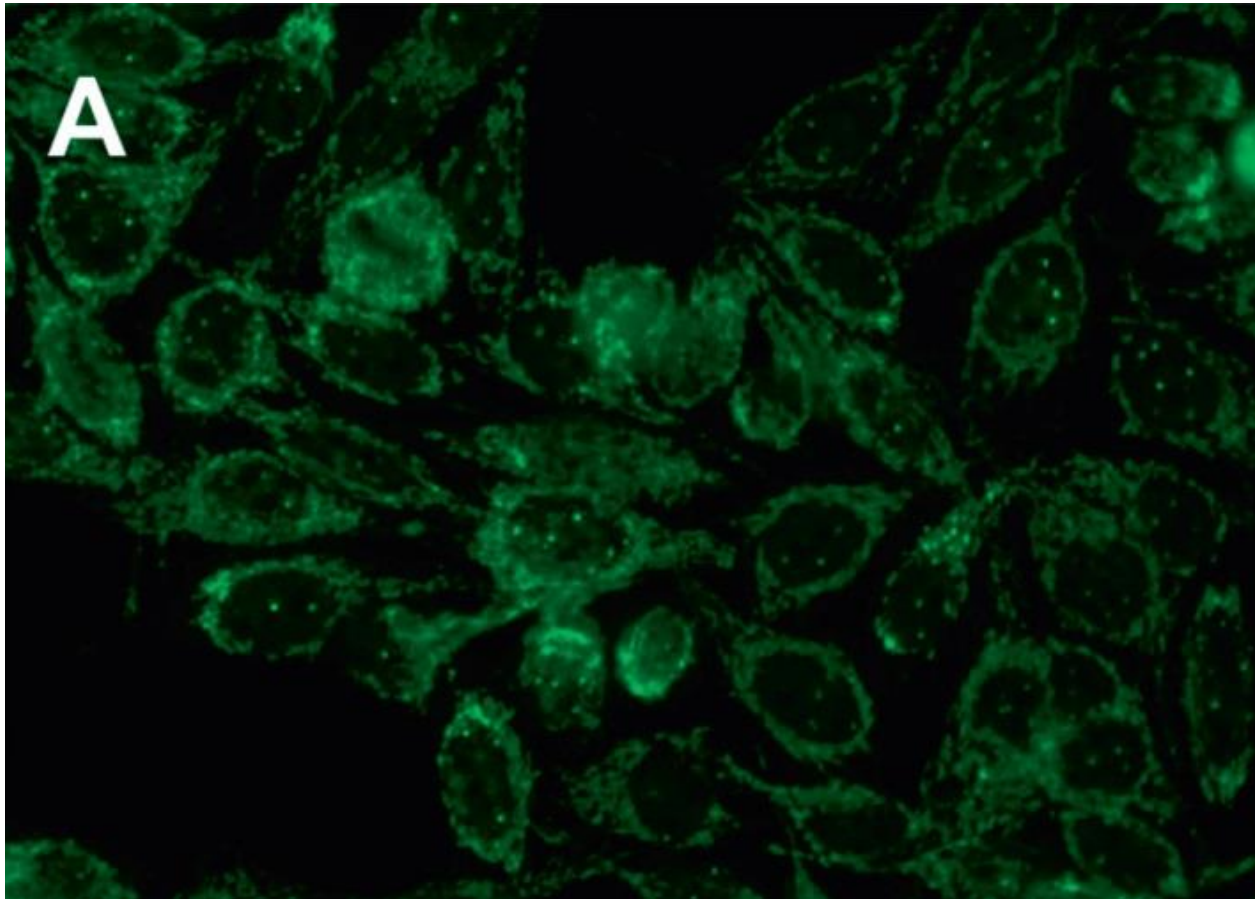


Figure 15. Aspect antimitochondrie (fluorescence cytoplasmique et quelques dots nucléaires) sur cellule Hep-2.

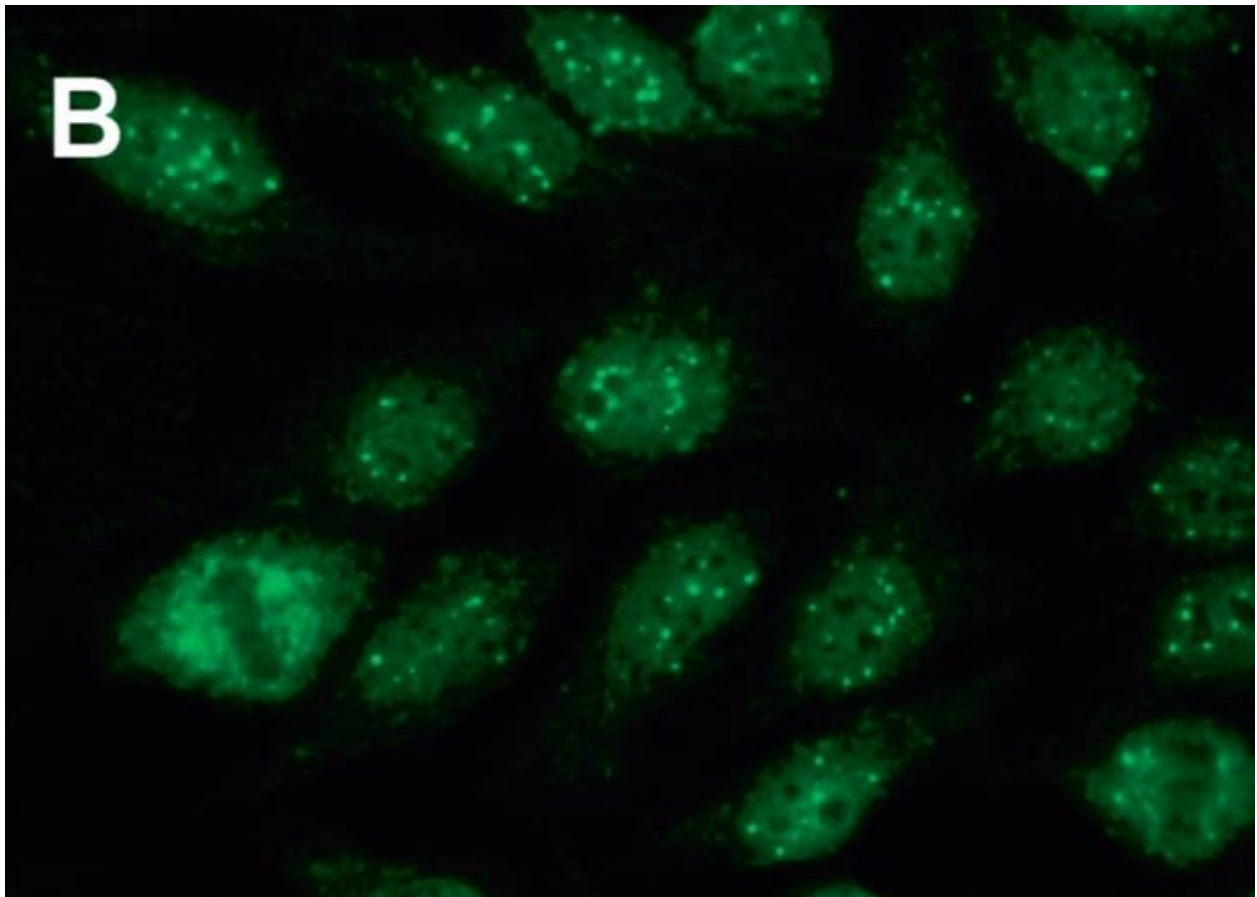


Figure 16. Aspect dot nucléaire (anti-sp100) sur cellules Hep-2.

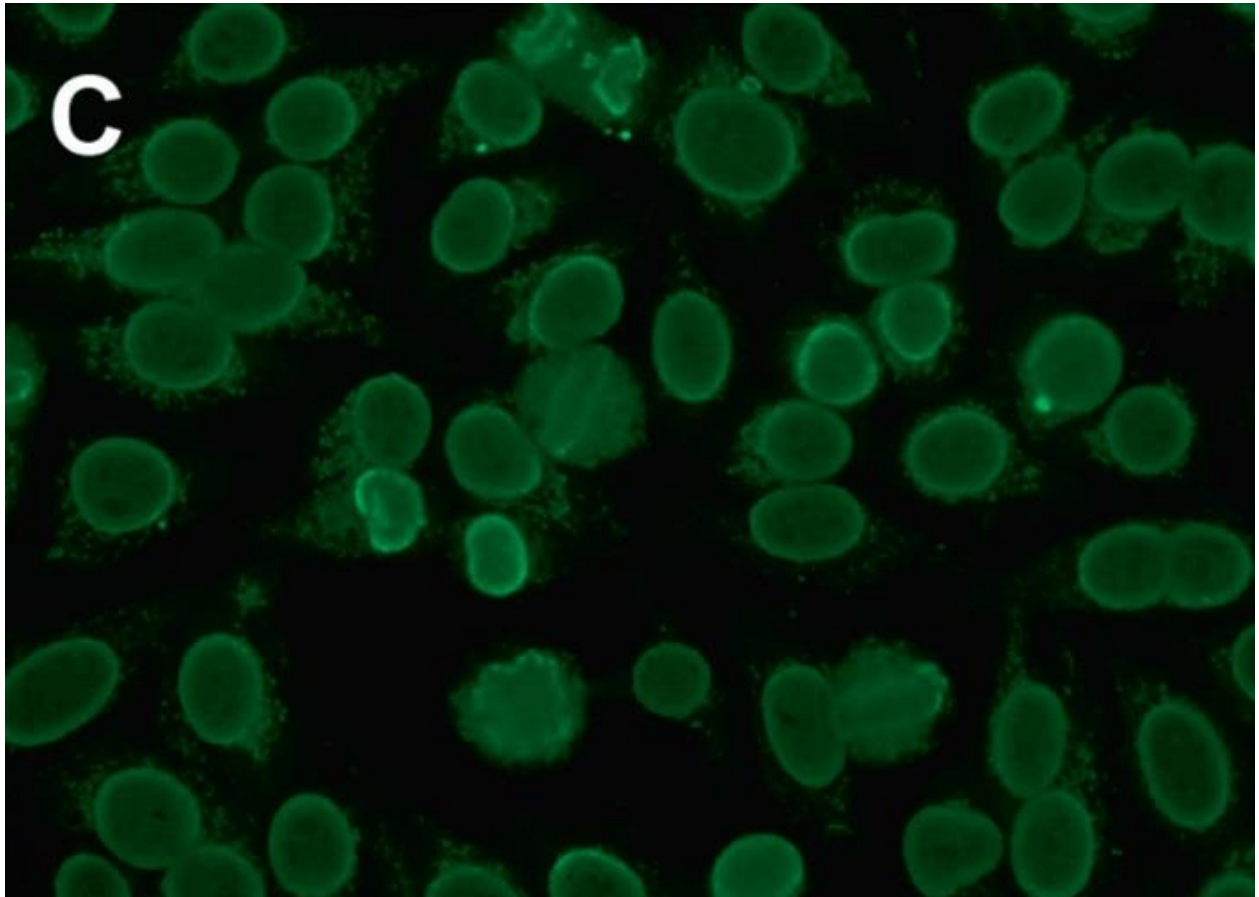


Figure 17. Aspect membrane nucléaire (anti-gp210) sur cellules Hep-2.

d. Imagerie:

Les imageries hépatiques sont normales, ou peuvent mettre en évidence des signes de cirrhose. La présence d'adénopathies hilaires est fréquente. L'examen de première intention devant une cholestase est l'échographie hépatique, à la recherche d'une obstruction biliaire ou d'une masse hépatique. Il peut y avoir des faux négatifs pour les anomalies des voies biliaires, conduisant à la réalisation d'une IRM biliaire en cas de cholestase inexplicée et/ou de doute diagnostique avec une CSP. C'est un examen sensible et spécifique s'il est réalisé par un praticien expérimenté. Le tableau 14 résume le bilan initial qui doit être réalisé lors du diagnostic de CBP.

Tableau 14. Bilan initial à réaliser au diagnostic de CBP.

But	Moyen
Évaluation de la fonction hépatique	<ul style="list-style-type: none"> - ASAT, ALAT, GGT, PAL - Bilirubine totale et conjuguée - TP, Facteur V, INR - Albumine - NFS, plaquettes - Urée, créatinine Échographie hépatique*
Marqueurs non invasifs de fibrose	Élastométrie hépatique (Fibroscan)
Recherche de complications : <ul style="list-style-type: none"> - Carence en vitamine K - Carence en vitamine D et calcium - Ostéoporose - Dyslipidémie secondaire 	<ul style="list-style-type: none"> - TP, Facteur V - Vitamine D, Calcémie - Ostéodensitométrie - Cholestérol total, LDL, HDL, Triglycérides
Recherche de maladies auto-immunes associées	TSH (+ autres examens selon signes cliniques)
* Si l'échographie n'a pas été faite lors de la démarche diagnostique de la cholestase chronique, il faudra la réaliser lors du bilan initial pour rechercher des signes de maladie hépatique avancée: dysmorphie, signes d'hypertension portale.	

e. Histologie:

La biopsie n'est pas systématique. Elle n'est pas utile au diagnostic en cas de présentation typique avec élévation des PAL et positivité des anticorps spécifiques (AAM, anti-sp100 ou anti-gp210). En revanche elle est utile en cas de CBP « séronégative », de suspicion d'HAI ou de NASH associée, ou en cas d'autres comorbidités.

Le tableau histopathologique de la CBP est variable selon le stade de la maladie. La lésion élémentaire d'une CBP débutante est la cholangite lymphocytaire destructive, non suppurée (figure 18 A et B). Cette lésion se caractérise par une inflammation péricanalaire dans une partie des espaces-portes avec une infiltration lymphocytaire des canaux biliaires de petit calibre et une destruction des cellules canalaire. Cette inflammation est parfois constituée de granulomes épithélioïdes centrés sur le canal biliaire. On peut aussi observer une hépatite portale et lobulaire généralement légère ou modérée. La présence de signe d'hépatite sévère doit faire évoquer la possibilité d'un syndrome de chevauchement avec une HAI.

Au stade plus avancé, la fibrose devient progressivement prédominante, et les lésions biliaires disparaissent pour laisser la place à des espaces portes dépourvus de canaux biliaires principaux (ductopénie), avec une réaction ductulaire (figure 19 C et D). L'atteinte est hétérogène et dans cette phase de la maladie les images pathognomoniques de destruction canalaire inflammatoire floride peuvent encore être retrouvées.

Finalement, une cirrhose de type biliaire (septa porto-portaux et stase des cholates en périportal et périséptal) est observée. Selon le degré d'importance de ces lésions, des classifications histopathologiques en stade de maladie ont été proposées (classification de Ludwig en 4 niveaux ou autres). [58] (Tableau 15)

Tableau 15. Classifications histologiques de la CBP.

Nom	Année	Référence	Stade
Ludwig	1978	(59)	<ul style="list-style-type: none"> -Stade 1 : Lésions limitées à l'espace portale - Stade 2 : Réaction ductulaire périportale ou hépatite d'interface - Stade 3 : Septa fibreux - Stade 4 : Cirrhose
Classification japonaise	2010	(60)	<ul style="list-style-type: none"> -Score de Fibrose (0-3) - Score de Ductopénie (0-3) - Score de dépôts de granules orcéine positifs (0-3) - Grade d'activité de la cholangite (0-3) - Grade d'activité de l'hépatite (0-3)
Classification française (FBI)	2015	(61)	<ul style="list-style-type: none"> -Fibrose (0-4) - Bile Duct Ratio : espace porte avec canal biliaire/nombre total d'espaces portes - Inflammation (hépatite d'interface) (0-3)

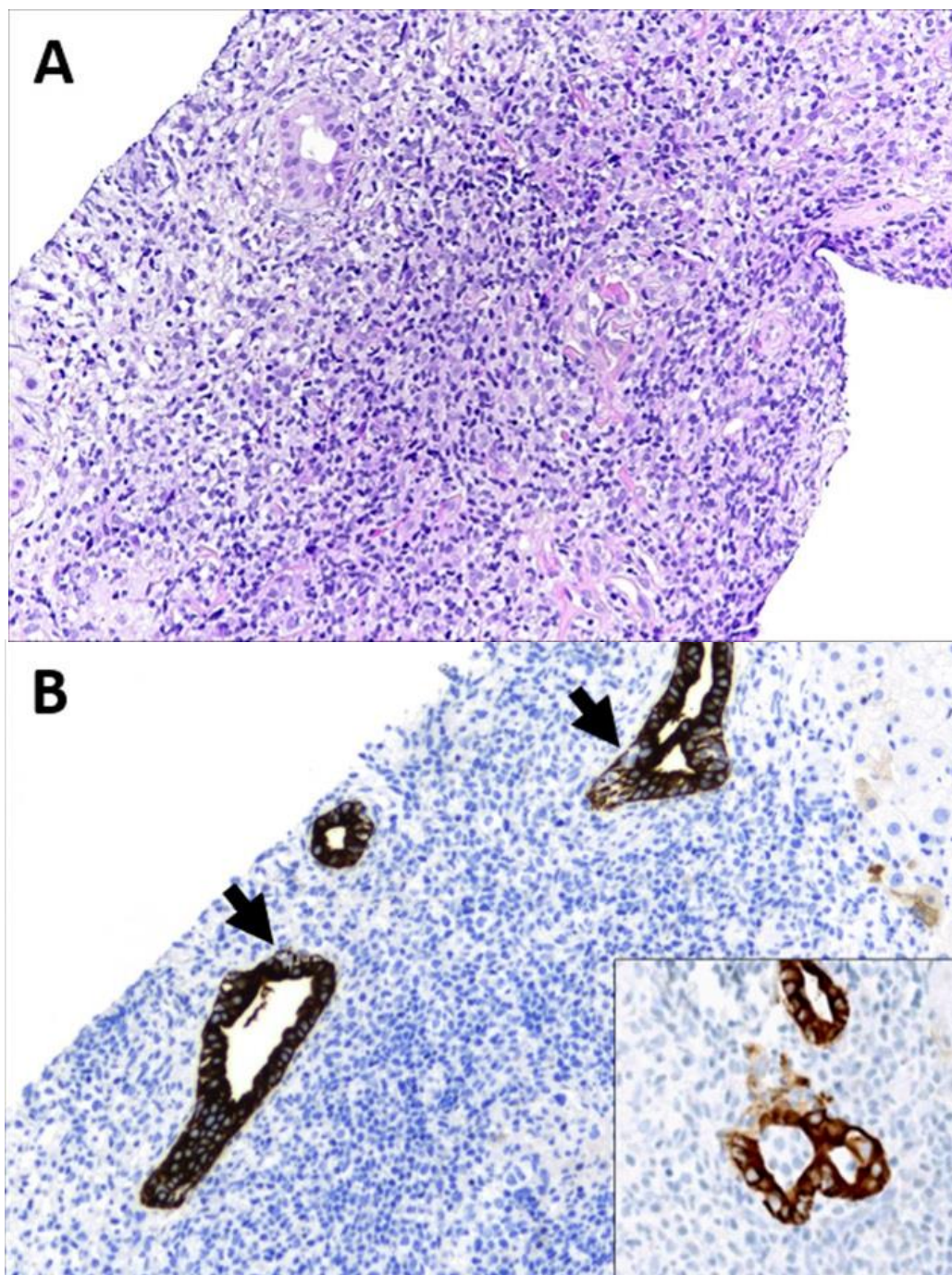


Figure 18. A et B. Dans la CBP débutante les espaces–portes sont élargis par la présence d’un riche infiltrat inflammatoire péri–canaire (coloration H&E, A) et par une infiltration lymphocytaire des canaux biliaires de petit et de moyen calibres (flèches) avec destruction des cellules canalaire (détail) (immunomarquage CK7,B).

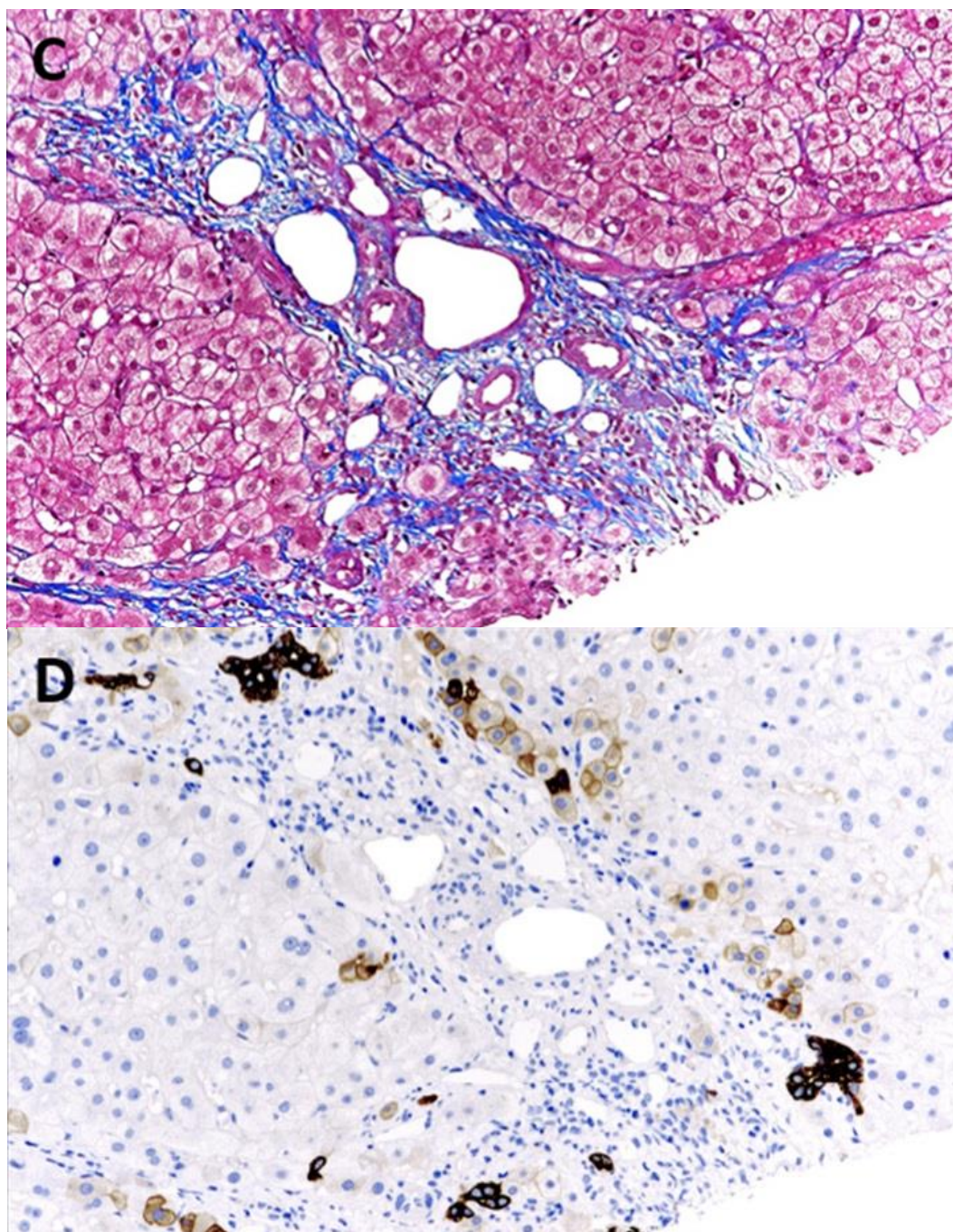


Figure 19. C et D. Au stade plus avancé, la fibrose devient progressivement prédominante (coloration trichrome de Masson, C), et les lésions biliaires disparaissent pour laisser la place à des espaces–portes dépourvus de canaux biliaires principaux (ductopénie), avec une réaction ductulaire (immunomarquage CK7, D).

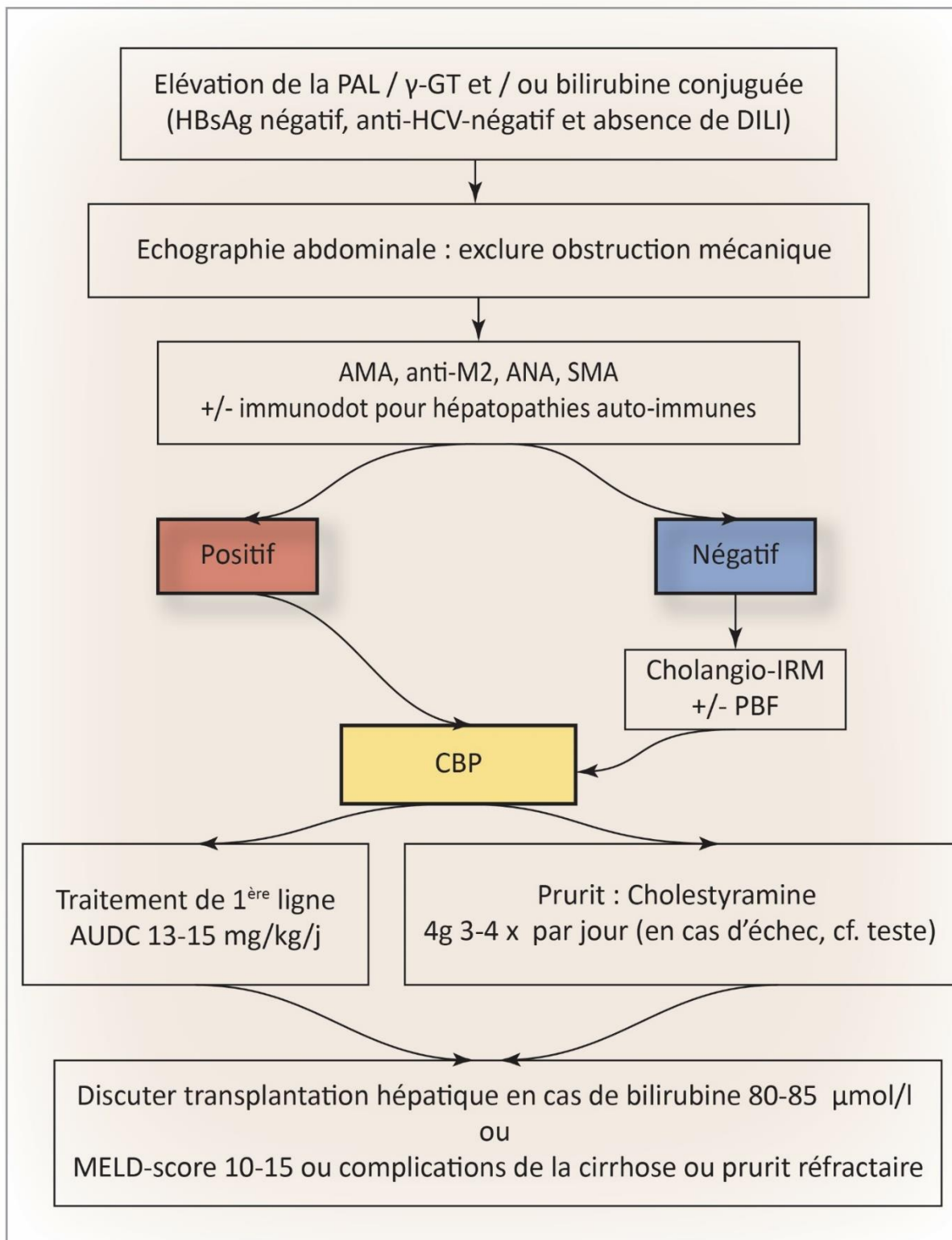


Figure 20. Démarche diagnostique devant une cholangite biliaire primitive.

5. Diagnostic différentiel:

Les principaux diagnostics différentiels sont représentés par les causes de cholestase hépatocellulaire et biliaire.

- **Les causes de cholestase d'origine hépatocellulaire sont:**
 - hépatite auto-immune
 - stéatohépatite alcoolique et non alcoolique (NASH)
 - maladie infiltrante bénigne: amylose, sarcoïdose,
 - hépatotoxicité médicamenteuse,
 - maladies génétiques (décrites ci-après),
 - infiltration maligne: lymphome, CHC, cholangiocarcinome,
 - hyperplasie nodulaire régénérative,
 - syndrome paranéoplasique (lymphome de Hodgkin ou carcinome rénal), sepsis,
 - nutrition parentérale exclusive,
 - pathologies vasculaires: Budd-Chiari, syndrome d'obstruction sinusoidale, hépatopathie congestive,
 - hépatites virales de présentation cholestatique (VHE, VHC).
- **Les causes de cholestase d'origine biliaire sont:**
 - Cholangite sclérosante primitive,
 - Cholangites sclérosantes secondaires,
 - Cholangite à IgG4,
 - Hépatotoxicité: cholangiopathie induite par les médicaments,
 - Malformations de la plaque ductale: maladie des complexes de Von Meyenburg, syndrome de Caroli, fibrose hépatique congénitale,
 - Réaction du greffon contre l'hôte,
 - Ductopénie idiopathique,

- Histiocytose langerhansienne.

L'hépatotoxicité médicamenteuse se présente fréquemment par une forme cholestatique. Elle est recherchée à l'interrogatoire: non seulement des prises médicamenteuses, mais aussi d'herbes médicinales, et de toute autre forme d'automédication, dans les 5 à 90 jours précédents. Les molécules les plus fréquemment incriminées sont l'amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin®), le triméthoprime/sulfaméthoxazole (Bactrim®), les stéroïdes anabolisants et l'azathioprine.

Plusieurs syndromes génétiques sont associés à une cholestase. Les mutations monogéniques les plus étudiées sont celles des gènes des transporteurs ATP8B1, ABCB11 et ABCB4. Ils peuvent être diagnostiqués dans la petite enfance, à l'adolescence ou à l'âge adulte. Il s'agit de la cholestase intrahépatique familiale progressive de type 1 à 3 (PFIC1-3), la cholestase intrahépatique récurrente bénigne de type 1 à 3, la cholestase gravidique et la lithiase intra-hépatique de cholestérol ou syndrome LPAC (Low phospholipid associated cholelithiasis).

La CSP représente un des diagnostics différentiels principaux. Cependant, dans des cas exceptionnels, des syndromes de chevauchement entre CBP et CSP ont été décrits. [62]

6. Histoire naturelle et pronostic:

La CBP évolue schématiquement en trois phases:

- 1. phase asymptomatique:** cette phase reste inaperçue en l'absence d'évaluation des paramètres de cholestase et peut durer plus de 10 ans;
- 2. phase symptomatique:** cette phase est caractérisée par l'installation d'une fatigue, d'un prurit et d'une cholestase, reflétant la destruction des canaux biliaires et leur disparition progressive (ductopénie) avec développement d'une fibrose hépatique;

3. phase terminale: cette phase se caractérise par l'apparition d'un ictère et des complications de la cirrhose.

Sans traitement la CBP évolue vers la cirrhose biliaire secondaire et ses propres complications; la survie médiane sans transplantation est estimée à 10 ans [42]. Les facteurs de mauvais pronostic sont les suivants : l'âge jeune < 45 ans au diagnostic, le sexe masculin, [63] le fait d'avoir des symptômes (prurit et asthénie) [64,65] la bilirubinémie élevée, l'albuminémie basse, un gradient porto-sus-hépatique élevé mais celui-ci est actuellement de moins en moins réalisé, devant l'efficacité des marqueurs non invasifs de fibrose.

La fibrose hépatique est un élément fondamental pour le pronostic qu'elle soit évaluée par l'histologie ou bien par des méthodes non invasives telles que le score de fibrose ELF (enhanced liver fibrosis score) et l'APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) [66] ou l'élastométrie hépatique par le Fibroscan. [67]

L'élastométrie a une sensibilité et une spécificité de plus de 90% pour détecter la fibrose sévère. [67,68] Des valeurs supérieures au seuil de 9.6 kPa sont associées à 5 fois plus de risque de décompensation de cirrhose, de transplantation hépatique et de décès. De plus, l'aggravation des valeurs du Fibroscan® montre une meilleure prédiction pronostique que la valeur initiale. [67] Il a donc son utilité dans le suivi, bien que les valeurs seuils et les délais de surveillance ne soit pas encore définis.

La réponse au traitement est un autre élément majeur qui conditionne le pronostic [42]. Ainsi, les patients répondeurs au traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC) ont une survie sans transplantation identique à celle de la population générale [42]. Des scores continus complexes ont été développés pour évaluer le pronostic à l'échelle individuelle: le GLOBE score et le UK-PBC score [69, 70]. Ces scores tiennent compte de paramètres au diagnostic et à 1 an du traitement par AUDC.

7. Traitement:

La prise en charge des patients ayant une CBP (Figure 21) comporte plusieurs axes:

- le traitement par AUCD, avec évaluation de la réponse biochimique à 6 mois ou un an, et la proposition d'un traitement de deuxième intention si nécessaire (validé ou dans le cadre d'un protocole d'étude),
- la mise en place d'un suivi adapté aux risques individuels de progression de la maladie,
- la surveillance et la prise en charge de la cirrhose et de ses complications, avec orientation vers la transplantation si nécessaire,
- la prise en charge des symptômes et des manifestations extra-hépatiques de la maladie.

a. Traitement de première ligne:

L'AUCD est un acide biliaire hydrophile épimère 7β de l'acide chénodésoxycholique. Physiologiquement, il représente environ 1 à 3 % des acides biliaires. Sous traitement, il devient l'acide biliaire prédominant en inhibant la résorption intestinale des acides biliaires endogènes. Il stimule le transfert des protéines de transport dans leur cible membranaire, par des voies de signalisation post-transcriptionnelles. Ce mécanisme permet de rétablir la sécrétion hydroélectrolytique de bicarbonates, d'acides biliaires et de bilirubine qui en découlent. Par ailleurs, il s'oppose aux effets toxiques et immunomodulateurs des acides biliaires endogènes. Son effet cytoprotecteur (anti-apoptotique) est bénéfique à la fois pour les cholangiocytes et pour les hépatocytes.

L'AUDC est actuellement le traitement de choix pour la CBP. Il permet d'améliorer la cholestase, de ralentir la progression histologique et l'apparition des signes d'hypertension portale. Et enfin, il améliore la survie sans transplantation (à 5, 10 et 15 ans: 90%, 78% et 66% sous AUDC versus 79%, 59% et 32% sans traitement). [69]

Corpechot et coll. ont notamment démontré un taux de survie similaire à celui de la population générale chez des patients au stade initial de la maladie avec réponse au traitement par AUDC. [71]

La réponse au traitement est définie par une normalisation de la bilirubine et une phosphatase alcaline $< 1,67x$ la norme, selon les critères de Toronto. Elle est un facteur prédictif du pronostic. La définition exacte de la réponse biologique est un sujet de controverse et plusieurs critères sont décrits dans la littérature. Ce traitement reste malheureusement insatisfaisant chez 30-40 % des patients. Un jeune âge au diagnostic (< 30 ans), le sexe masculin ainsi qu'un diagnostic tardif avec fibrose avancée sont des facteurs de risque de non-réponse ou de réponse partielle au traitement. [42]

La dose optimale quotidienne est de 13-15 mg/kg, répartie en 1 ou 2 doses. L'AUDC est introduit de manière progressive, afin d'en augmenter la tolérance notamment digestive (diarrhées). Il n'a par contre pas d'effet significatif sur le prurit ou la fatigue.

b. Traitement de seconde ligne:

L'acide Obéticholique (AOC) est un acide biliaire hydrophobe semi-synthétique, dérivé de l'acide chénodésoxycholique. C'est un agoniste puissant du récepteur FXR. Contrairement au mode d'action de l'AUDC, qui agit en post-transcriptionnel, les voies de signalisation de FXR régulent directement les gènes impliqués dans le métabolisme des acides biliaires. En diminuant la synthèse d'acides biliaires, et en régulant leur

transport, l'absorption et la détoxification, l'effet de l'activation de FXR protège les hépatocytes et cholangiocytes contre la toxicité des acides biliaires. L'expression de l'hormone digestive fibroblaste growth factor 19 (FGF-19) est augmentée par l'AOC, renforçant ces mécanismes. L'AOC a par ailleurs un effet direct anti-inflammatoire et anti-fibrotique.

Plusieurs études ont démontré une diminution significative de la phosphatase alcaline chez des patients non répondeurs ou répondeurs partiels à l'AUDC, ceci toutefois au prix d'un prurit aggravé de manière dose-dépendante. [72] L'EASL préconise l'utilisation de l'AOC couplé à l'AUDC, chez les patients avec réponse insuffisante à l'AUDC, ou en monothérapie chez les patients intolérants à l'AUDC. [42] Il est généralement recommandé de débiter le traitement avec 5 mg/jour et d'augmenter la posologie jusqu'à un maximum de 10 mg/jour, selon la tolérance et la réponse biologique. A noter que chez les patients avec cirrhose décompensée (Child-Pugh B et C), il y a un risque accru de décompensation hépatique et même de décès. En présence d'une cirrhose, il est recommandé donc de discuter de l'indication avec un spécialiste.

Les fibrates, via l'activation des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR), exercent également une activité anti cholestatique. Les résultats sont effectivement encourageants: une étude randomisée contrôlée de phase 3 portant sur 100 patients avec réponse jugée insuffisante à l'AUDC, publiée par Corpechot et coll., [73] montre une réponse biologique complète chez 31 % des patients traités par bézafibrate et AUDC contre 0 % des patients traités par AUDC seul.

c. Transplantation hépatique:

Le recours à la transplantation hépatique (TH) dans le cadre de la CBP est en net recul sur les dernières décennies suite au développement de l'AUDC. Les patients devraient être adressés pour une évaluation spécialisée par un centre de transplantation lorsque les valeurs de bilirubine s'approchent de 50-85 $\mu\text{mol/l}$ et/ou le score MELD de 10-15 points. Un prurit réfractaire au traitement médicamenteux constitue également une indication possible à une TH. La TH présente d'excellents résultats. Le risque de récurrence de la CBP après TH est estimé à 20-25 %, dix ans après la transplantation. La maladie tend toutefois à avoir des manifestations légères, sans conséquence clinique. Le taux de retransplantation pour une récurrence de CBP, dans un centre de grande expérience, a en effet été évalué à $< 1\%$. [74] Les AAM restent souvent positifs après la greffe. Ils ne constituent ainsi pas un bon marqueur de la récurrence de la CBP chez les patients transplantés. [42] L'introduction préemptive d'AUDC dans les suites de la greffe permettrait de réduire ce risque, selon une étude multicentrique rétrospective. Cette attitude n'est toutefois pas fermement recommandée. [75]

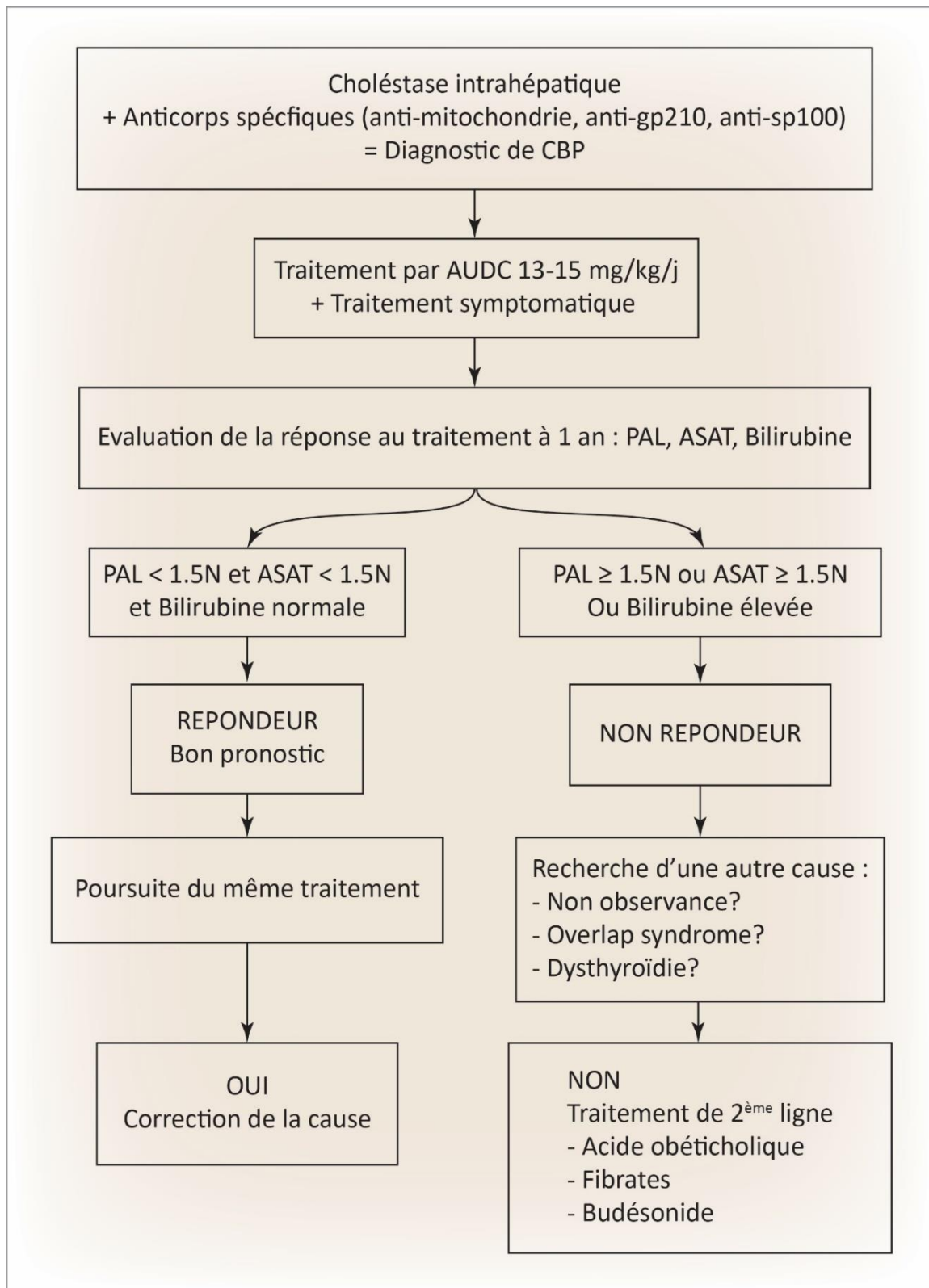


Figure 21. Prise en charge thérapeutique de la cholangite biliaire primitive.

8. Prise en charge des symptômes et des complications:

Les symptômes peuvent avoir un retentissement significatif sur la qualité de vie, indépendamment de la sévérité de la maladie. L'AUDC n'a pas d'effet sur les symptômes. Leur recherche est donc essentielle pour pouvoir proposer un traitement adapté. Les associations de patients peuvent être des sources d'aide pour l'autogestion de ces symptômes par le patient.

a. Le prurit:

Il existe plusieurs options médicamenteuses à introduire par paliers et selon la réponse clinique. Le traitement de première ligne est constitué par la colestyramine (4 g max 3-4 \times /jour). Sa prise doit être espacée d'un minimum de 4 heures par rapport à l'AUDC et aux autres traitements.

La rifampicine (150-300 mg 2 \times /jour) peut être envisagée, en deuxième ligne, en cas d'échec de la colestyramine. Elle doit être titrée progressivement, sous monitoring strict des tests hépatiques en raison de son potentiel hépatotoxique.

La naltrexone constitue la troisième ligne de traitement du prurit, au dosage de 50 mg/jour. Elle doit être introduite également prudemment, à la posologie initiale de 25 mg/jour.

Finalement, en cas d'échec de ces traitements, la sertraline (75-100 mg/jour) peut éventuellement être envisagée en dernière option. La photothérapie s'avère parfois efficace dans le contrôle du prurit. Dans ce sens un avis dermatologique est recommandé afin d'explorer cette option thérapeutique.

Enfin, la transplantation est efficace dans ce contexte, mais ne sera considérée qu'après l'échec des différentes options thérapeutiques susmentionnées. [76]

b. Ostéopénie et ostéoporose:

L'ostéopénie et l'ostéoporose sont des complications fréquentes de la CBP. La plupart des patients présentent une ostéopénie et environ 20-45 % des patients une ostéoporose. [77] Tous les patients doivent bénéficier d'une densitométrie osseuse au moment du diagnostic, d'une supplémentation en calcium (1000-1200 mg/jour) ainsi qu'en vitamine D (400-800 UI/jour). Un traitement par bisphosphonates est à discuter en fonction du résultat de l'ostéodensitométrie.

c. Hyperlipidémie:

Environ 80 % des patients présentent une hyperlipidémie, sans véritable majoration du risque cardiovasculaire. [78] Nous préconisons le contrôle du bilan lipidique une fois par année. Le traitement d'AUDC peut amener à une amélioration du profil lipidique. [48]

d. Déficit en vitamines:

La cholestase chronique est responsable d'une malabsorption des lipides ainsi que des vitamines liposolubles (A, D, E et K). Un dosage des vitamines liposolubles doit être réalisé, particulièrement chez les patients avec un ictère prolongé. [42]

9. Surveillance:

Il est recommandé de surveiller les patients atteints de CBP par une consultation tous les 6 mois. Une mesure de l'élastométrie hépatique par Fibroscan tous les ans est proposée. En cas de cirrhose, les recommandations de surveillance sont les mêmes que pour les cirrhoses d'autre étiologie: dépistage du carcinome hépatocellulaire par une échographie hépatique tous les 6 mois et dépistage des varices oesophagiennes selon les critères de Baveno VI (Franch). De plus, il conviendra d'évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements en cours: à la fois les traitements de la CBP et les traitements symptomatiques. Il est recommandé d'effectuer une ostéodensitométrie de façon régulière afin de dépister l'ostéoporose. (Tableau 16)

Tableau 16. Recommandations de suivi à long terme. [47]

Recommandations de suivi à long terme
<ul style="list-style-type: none">▪ Tests hépatiques tous les 3–6 mois▪ TSH 1 × par année▪ Densitométrie osseuse tous les 2–4 ans ou selon recommandation du spécialiste▪ • Dosage des vitamines A, D, E, K (en cas d'ictère, 1 × par année)
En cas de cirrhose :
<ul style="list-style-type: none">▪ Gastroskopie au diagnostic puis selon résultat de l'examen initial et le stade de la cirrhose▪ Echographie abdominale et dosage de l'α-foetoprotéine tous les 6 mois (dépistage de l'hépatocarcinome)

Malgré un risque augmenté de CBP chez les parents de premier degré, le bénéfice d'un programme de dépistage n'est pas clair. [47] Néanmoins, il semble raisonnable de contrôler la phosphatase alcaline chez les parents des patients atteints d'une CBP.

III. Syndrome de chevauchement entre hépatite auto-immune et cholangite biliaire primitive:

1. Introduction:

L'hépatite auto-immune et la cholangite biliaire primitive sont deux maladies chroniques du foie bien individualisées. L'HAI est une atteinte inflammatoire du parenchyme hépatique secondaire à une réaction auto-immune ayant pour cible les hépatocytes [4,20]. à l'inverse la CBP est une maladie cholestatique inflammatoire des voies biliaires intra-hépatiques, caractérisée par une réaction auto-immune centrée sur l'épithélium biliaire [79]. Leur diagnostic respectif est habituellement aisé reposant sur la base des caractéristiques cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques bien définis. Cependant on peut rencontrer chez un même individu un chevauchement des signes caractéristiques de ces deux affections, simultanément dans la plupart des cas ou consécutivement dans des rares cas déterminant un "syndrome de chevauchement" HAI-CBP. Outre le problème nosologique que pose de tels malades, cette situation représente un défi pour le clinicien tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

Cette entité, décrite depuis plusieurs années, reste mal définie, en l'absence de consensus universel. De ce fait, les patients sont très hétérogènes. La nature de cette entité est encore débattue: s'agit-il de variants de la même maladie hépatique ou d'une entité indépendante? Plusieurs terminologies sont utilisées: syndrome de chevauchement, overlap syndrome, mais aussi forme hépatitique de CBP, cholangite auto-immune, variante cholestatique d'HAI, etc.

En l'absence de connaissance précise du mécanisme physiopathologique, l'IAIHG recommande de les considérer comme des variantes de la pathologie principale. Les termes semblant les plus adaptés sont donc « HAI avec caractéristiques de CBP » ou « CBP avec caractéristiques d'HAI » en fonction de la pathologie prédominante.

Il est nécessaire de préciser que le terme du syndrome de chevauchement peut désigner le chevauchement des caractéristiques de l'HAI avec la CBP ou avec la CSP. (Figure 22) Nous nous intéressons ici exclusivement au SC associant HAI et CBP.

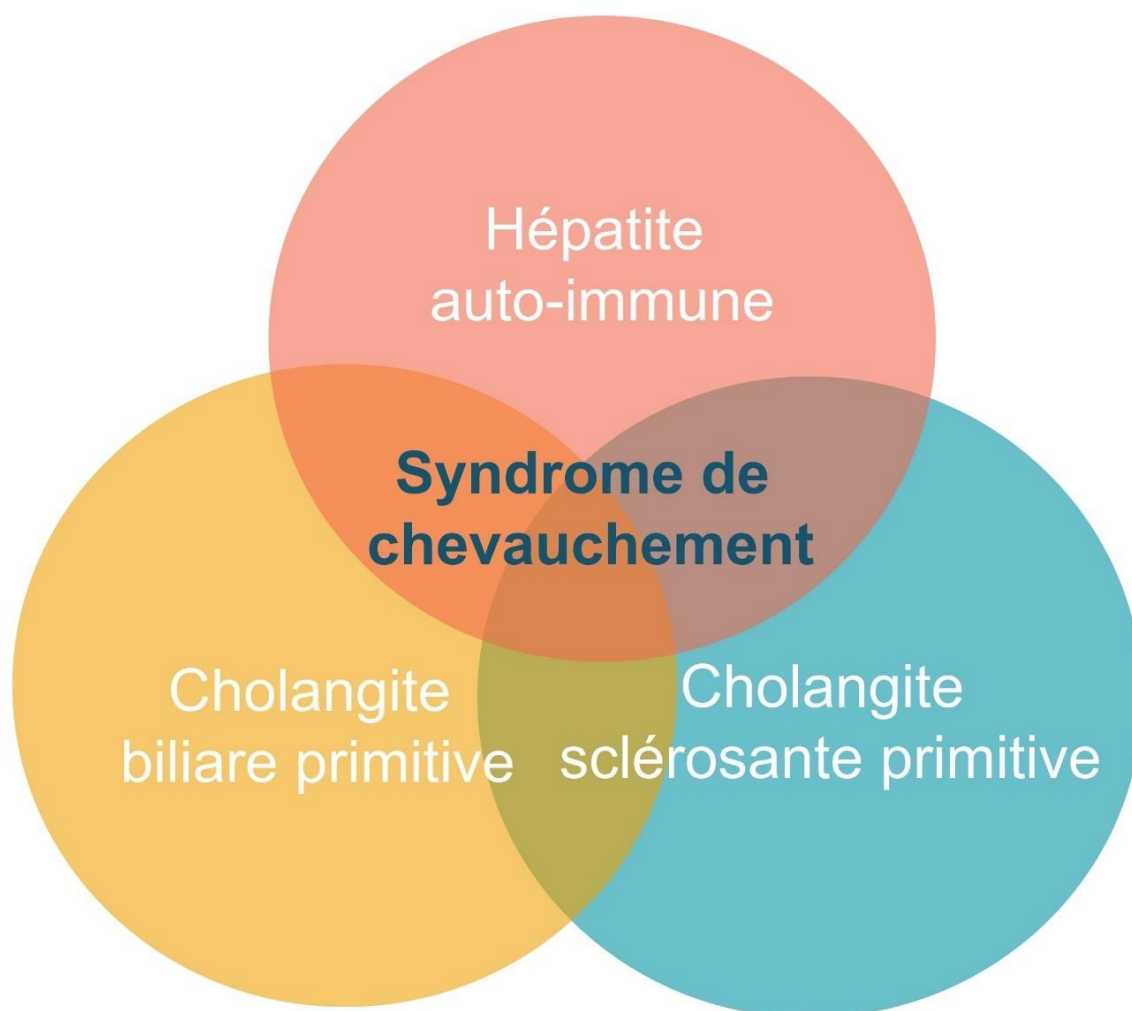


Figure 22. Syndrome de chevauchement. Chevauchement des caractéristiques de l’HAI avec la CBP ou avec la CSP.

2. Historique:

Les premières observations associant des lésions biliaires avec une hépatite chronique active sont apparues dans la littérature dès 1970, d'abord rapportées par Popper et Schaffner [80], puis par Rodès et al. en 1971 [81] et par Cooksley et al. en 1972 [82]. En 1976, Geubel et al. [83] à la Mayo Clinic, décrivaient parmi 125 malades porteurs d'une hépatite chronique active 15 cas (12 %), ayant en plus des caractéristiques biologiques, immunologiques et histologiques de CBP. Une corticothérapie d'essai avait permis de différencier 5 hépatites chroniques actives de 10 CBP. Parmi ce groupe de 15 malades, 4 présentaient à la fois des anticorps anti-mitochondries et des anticorps antinucléaires. Parmi ces 4 malades, 3 répondaient au traitement par corticoïdes. Ce traitement était ainsi proposé comme test thérapeutique, afin de différencier l'hépatite chronique active de la CBP. À la même période, en 1977, Klöppel et al. [84] rapportaient 27 malades qui avaient tous des anticorps anti-mitochondries. Quatorze de ces malades avaient des anticorps dirigés contre la membrane mitochondriale interne, ultérieurement identifiés comme anti-M2, déterminant une CBP typique. Les 13 autres malades, avaient des anticorps anti-mitochondries dirigés contre la membrane mitochondriale externe (identifiés plus tard comme anticorps anti-M4 et anti-M9) associés à des anticorps anti-nucléaires avec des lésions histologiques d'hépatite chronique, correspondant pour les auteurs à des formes mixtes. Un syndrome identique était décrit en 1979, en Israël par Shouval et al. [85]. Les auteurs rapportaient 12 malades avec une hépatite chronique active atypique avec une cholestase biologique, et sur le plan histologique hépatique une destruction des canaux biliaires. Ils les comparaient avec 31 autres malades, ayant aussi une hépatite chronique active, mais sans cholestase ni cholangite destructrice. Les auteurs suggèrent que le groupe avec cholestase et cholangite destructrice répondait moins bien à la corticothérapie et évoluait plus fréquemment vers la cirrhose.

En 1980, Labayle et al. [86] rapportaient sur une série de 101 malades porteurs d'une hépatite chronique active 5 nouvelles observations de malades présentant à la fois des aspects d'hépatite chronique active et de CBP, soit une fréquence de 5 %. Parmi ces cinq cas qu'ils nommaient « hépatopathies chroniques inclassables », deux bénéficiaient du test thérapeutique par les corticoïdes comme précédemment proposé par Geubel et al. [83]. Ce traitement par la prednisolone entraînait une amélioration clinique et biologique. Mais dans le premier cas, il n'empêchait pas l'évolution vers la cirrhose et dans le second cas, alors que les signes histologiques d'hépatite chronique active régressaient, des signes histologiques de CBP apparaissaient dans le même temps. La même année, Degos et al. [87] notaient l'échec de la corticothérapie chez 4 malades présentant une hépatite chronique active à forme cholestatique. Okuno et al. [88] publièrent en 1987, une observation qualifiée du syndrome de chevauchement marquée par un taux très élevé de gammaglobulines sériques (IgG et IgM), des titres élevés d'anticorps anti-muscles lisses, d'anticorps anti-nucléaires et d'anticorps anti-mitochondries. L'histologie hépatique montrait simultanément les caractéristiques des deux maladies, CBP et hépatite chronique. Le traitement par corticoïde était dans ce cas très efficace. Enfin en 1992, Davis et al. [89] recherchaient en vain un lien entre les anticorps antimitochondries de type M4 et M9 et diverses hépatopathies dont 11 syndromes de chevauchement chez 9 femmes et 2 hommes.

Deux remarques se dégagent de ces observations. D'une part elles ont toutes été publiées dans la période avant l'identification de l'hépatite virale C. Ces séries pouvaient alors inclure des cas d'infection virale chronique. D'autre part la terminologie utilisée a fluctué avec les termes « d'hépatopathies chroniques inclassées », de « cholangiopathies auto-immunes », de « cholangites auto-immunes », pour devenir des « overlap syndromes » ou syndrome de chevauchement. Actuellement les SC sont nettement distincts des cholangites auto immunes, qui ont des tableaux

cliniques, biologiques et histologiques de CBP séronégatives avec le même profil évolutif, mais également de l'autre SC entre une hépatite auto immune et une cholangite sclérosante primitive.

D'autres cas cliniques isolés du SC (CBP-HAI) ont encore été rapportés [88, 90-91]. Mais ce sont surtout les séries de malades publiées à partir de 1998 d'abord par Chazouillères et al. [92] et Czaja [93], qui ont permis une analyse plus académique de ce syndrome sur les plans cliniques, biologiques, immunologiques, histologiques et thérapeutiques [92-94]. La dernière étude n'est disponible que sous forme de résumé [95]. Ces séries ont donné lieu à des comparaisons entre groupe de malades ayant un syndrome de chevauchement CBP-HAI avec des groupes de malades ayant soit une CBP pure [96-94], une HAI pure [93-96, 97], une cholangite auto-immune [93, 97] ou encore un SC HAI-cholangite sclérosante primitive [93]. Ces séries sont toutes rétrospectives. Sur ces cohortes, les auteurs recherchaient des SC (CBP-HAI) avec des méthodologies différentes. C'est à partir de l'analyse de ces séries avec les cas cliniques rapportés isolément que nous allons dégager les principales caractéristiques de ce syndrome.

3. Epidémiologie:

Du fait de l'absence de critères diagnostiques validés, la prévalence est difficile à déterminer. La fréquence des SC a été estimée soit au sein de groupes de malades ayant une CBP, ou une HAI, soit plus largement au sein d'un groupe de malades ayant une hépatopathie auto-immune. (Tableau.17)

Tableau 17. Fréquence de l'association HAI-CBP chez les malades initialement classés

HAI ou CBP.

Auteurs	Diagnostic clinique (nombre)	Association (nombre)	Pourcentage
Czaja [93]	HAI (162)	8	5 %
	CBP (37)	7	19%
Chazouillères et al. [92]	CBP (130)	12	9.2%
Geubel et al. [83]	HAI (125)	15	12%
Muratori et al. [98]	CBP (142)	3	2.1%
Talwalkar [99]	137	26	19%
Yamamoto [97]	48	4	8.3%

a. Fréquence et prévalence:

Parmi 130 malades ayant une CBP et suivis au moins 6 mois, Chazouillères et al. [92] avaient identifié 12 SC, soit une fréquence de 9,2 %. Czaja [93] en appliquant le score diagnostique de l'IAIHG chez 37 malades ayant une CBP, trouvait 7 SC, soit une prévalence de 19 %. Talwalkar et al. [99] avaient de la même façon appliqué les scores originaux et révisés de l'IAIHG à 137 malades ayant une CBP à la Mayo Clinic. Avec le score original, 3 CBP (2,2%) étaient classées comme HAI certaine, et 85 CBP (62 %) étaient classées comme HAI probable. Le score révisé ne donnait par contre aucun cas

certain d'HAI et 26 cas étaient classés comme HAI probables (19 %).

Parmi les malades ayant initialement une HAI, la fréquence des SC semble plus faible. Czaja [93] avait trouvé dans sa série 8 SC parmi 162 HAI, soit une fréquence de 5 %. Dans la série de Kenny et al. [105], parmi les 187 malades présentant une hépatite chronique active sévère, 4 avaient des anticorps anti-mitochondries (2,1 %) et 2 (1,1 %) des signes histologiques de CBP. Cette série est cependant ancienne et a pu inclure des hépatites C chroniques. Avec leur nouveau système de score diagnostique de la CBP, Yamamoto et al. [97] identifiaient 4 SC (CBP-HAI) probables chez 48 malades ayant une HAI, soit une prévalence de 8,3 %.

Sur des groupes plus grands de malades avec une hépatopathie auto-immune, Czaja [93] comptabilisait 15 SC chez 225 hépatopathies auto-immunes, soit une prévalence de 7 %. Parmi les 77 malades porteurs d'hépatopathie auto-immune, Hulburt et al. [105] avaient identifié 42 HAI, 18 CBP, 5 cholangites auto-immunes, aucune cholangite sclérosante primitive et 1 seul SC (CBP-HAI), soit une prévalence de 1,3 %.

Ainsi la fréquence des syndrome de chevauchement HAI-CBP peut varier entre 1,3 à 19 %. Cela incite le clinicien à la vigilance dans son diagnostic, en raison des implications thérapeutiques. L'écart entre les deux chiffres de prévalence est important, et est probablement lié aux critères diagnostiques qui sont différents selon les séries. La plupart des cas rapportés sont des observations où la CBP et l'HAI sont synchrones au moment du diagnostic. Viennent ensuite les cas consécutifs qui débutent dans la majorité des cas par une CBP suivie ensuite par une HAI, dans un délai variable allant de 4 mois à 19 ans. [106-107] Beaucoup plus rarement, il est décrit une HAI typique, présentant ensuite des caractéristiques de CBP. [108] Une étude a décrit ce tableau chez 1.2% des HAI. [107] Il n'a pas été mis en évidence de caractéristiques au diagnostic permettant de prédire l'évolution ultérieure vers un SC

chez les patients ayant une HAI ou une CBP. [109,107]

D'autres pathologies auto-immunes sont fréquemment associées, les plus fréquentes sont les thyroïdites auto-immunes (18.3%) et le syndrome de Sjögren (8.4%). [110]

b. Âge et sexe:

Dans la majorité des études, l'âge moyen est proche de celui de la CBP. Dans l'étude de Czaja [93], les patients ayant au début une HAI associée secondairement à une CBP avaient un âge moyen de 46 ± 5 ans et l'âge moyen des cas de CBP secondairement associée à une HAI était de 58 ± 5 ans. Il n'y avait pas de différence significative de point de vue âge entre ces 2 groupes. L'âge moyen dans l'étude de Chazouillères et al. [92] était de 51 ans mais, dans cette étude, il s'agissait de formes mixtes diagnostiquées dans une population de CBP.

En comparant l'âge moyen de 20 cas de formes mixtes à 2 populations de CBP isolée et d'HAI isolée, Karl-Hermann et al. [102] n'ont pas trouvé de différence entre les 3 groupes (53 ans, 43,4 ans et 54 ans respectivement). Les observations extrêmes ont été décrites chez des patientes de 31 ans [92], et de 72 ans [95].

Une prédominance féminine a été trouvée par tous les auteurs (83 à 100%), ce qui ne la différencie pas des autres groupes de maladies auto-immunes du foie (tableau 18).

Tableau 18. Répartition des patients selon l'âge et le sexe dans les différentes séries.

Séries	Nombre	Age moyen (ans)	Hommes	Femmes
Chazouillères et al. [92]	11	50	2	9
Czaja [93]	15	52	2	13
Weyman et al. [100]	1	49	0	1
Okune et al. [88]	1	51	0	1
Karl-Hermann et al. [101]	20	53	2	18
Duclos-Vallée et al. [102]	1	42	0	1
Gunsar et al. [103]	20	44	2	18
Cheikh et al. [104]	5	38	0	5

Sur le plan ethnique, l'overlap syndrome CBP-HAI paraît être ubiquitaire. Toutes les races sont rapportées: caucasienne, européenne, américaine, asiatique, indienne d'Alaska et afro américaine.

4. Physiopathologie:

Des mécanismes physiopathologiques similaires ont été proposés dans la CBP et l'HAI, intégrant une prédisposition génétique, des facteurs environnementaux, et un défaut des mécanismes d'immuno tolérance. Il en résulte une agression immunitaire contre des cibles spécifiques hépatiques, médiée par l'immunité cellulaire T et des anticorps, conduisant à des processus nécrotico-inflammatoires et fibrosants.

La physiopathologie exacte du SC reste controversée. Plusieurs hypothèses d'interaction entre les hépatopathies auto-immunes ont été proposées (Figure 23) (tableau 19):

1. La présentation séquentielle de deux pathologies: cette hypothèse se base sur la description de cas avec survenue consécutive des caractéristiques de chaque pathologie.
2. La présence concomitante de deux entités distinctes: les maladies auto-immunes sont souvent associées entre elles (environ 5 à 10% des cas) et un individu qui a déjà développé une hépatopathie auto-immune est probablement prédisposé à en développer une seconde (concept de « mosaïque de l'auto-immunité »).
3. L'existence d'un continuum entre HAI et CBP, sans limites définies, dans lequel le SC se situera au centre.
4. Le SC est une entité à part entière, avec diversité de manifestation auto-immunes chez un individu susceptible.
5. La présence d'une pathologie primaire, qui comporte au moins une des caractéristiques de l'autre pathologie, c'est-à-dire une variante de la pathologie primitive: il s'agit de l'hypothèse préférentielle de la majorité des auteurs. [111]

Le point de vue de Lohse et al. [96] est qu'il s'agisse d'une présentation de CBP à forme « hépatitique » cytolytique. Seize malades parmi les 20 ayant un SC présentaient un terrain immunitaire prédisposant compatible. Les antigènes HLA B8, DR3 ou DR4 étaient en effet présents avec une grande fréquence chez les malades ayant un SC. [96]

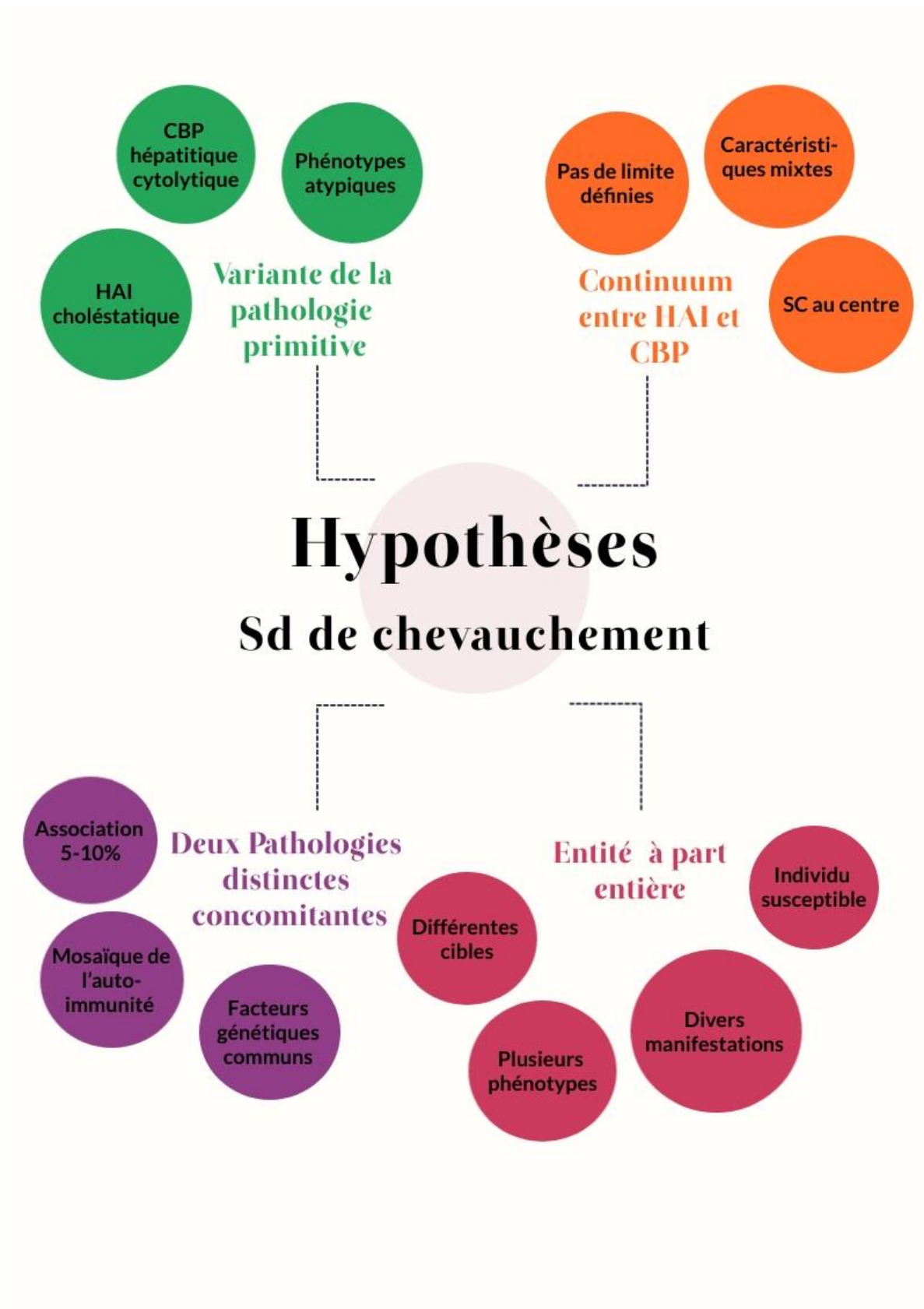


Figure 23. Hypothèses diagnostiques du syndrome de chevauchement.

Tableau 19. Théorie de base et données cliniques selon les différentes hypothèses physiopathologiques du syndrome de chevauchement.

Hypothèses	Théorie de base	Données cliniques
Une variante d'HAI	<ul style="list-style-type: none"> -Les caractéristiques de l'HAI ne sont pas spécifiques. [25] -Les caractéristiques de l'HAI se présentent dans plusieurs maladies hépatiques aiguës et chroniques. [112] -Les scores diagnostiques sont basés sur l'HAI Classique et non valables pour les phénotypes atypiques. [20,17] 	<ul style="list-style-type: none"> -Le chevauchement entre HAI et CBP peut répondre à une corticothérapie conventionnelle. [93, 113, 114 ,115] -HAI et CBP partagent des caractéristiques biologiques, sérologiques, génétiques et histologiques non spécifiques [116]
Une étape transitionnelle dans l'évolution vers la CBP classique	<ul style="list-style-type: none"> -Les maladies hépatiques auto-immunes possèdent des caractéristiques mixtes au cours des premiers stades évolutifs [116,117] 	<ul style="list-style-type: none"> -Les caractéristiques histologiques entre CBP stade 2 et HAI sont indifférenciable [117] -L'HAI a évolué vers la CBP et la CBP a évolué vers l'HAI [118, 109]
Deux Pathologies distinctes concomitantes	<ul style="list-style-type: none"> -Les facteurs génétiques communs dans l'HAI et CBP peuvent prédisposer à des maladies distinctes simultanées [116] 	<ul style="list-style-type: none"> -Des signes très spécifiques à la maladie (aspect cholangiographique, cholangite destructrice) se produisent dans l'HAI [119]
Entité à part entière	<ul style="list-style-type: none"> -La réponse immunitaire peut avoir plusieurs cibles dans le foie et l'arbre biliaire et peut créer divers phénotypes [120, 121] 	aucune

5. Diagnostic positif:

Le diagnostic reste difficile, et ne doit pas être posé par excès, pour ne pas exposer inutilement aux effets indésirables des stéroïdes et immunosuppresseurs. A l'inverse, l'absence de traitement immunosuppresseur dans les SC peut avoir des conséquences sévères.

a. Caractéristiques cliniques:

Le diagnostic du SC doit être suspecté en cas de présentation cholestatique d'une HAI, de présentation cytolytique d'une CBP, de non réponse au traitement initial ou de rechute.

Dans la majorité des cas, les caractéristiques de ces 2 maladies sont associées d'emblée au moment du diagnostic avec un phénotype dominant, le plus souvent la CBP. [122] Chez un petit nombre de patients, la maladie se présente initialement comme une HAI et secondairement prend la forme d'une CBP [102]. Enfin la maladie peut se présenter initialement comme une CBP dont l'évolution se complique d'une HAI pouvant être responsable d'une progression rapide vers la cirrhose et l'insuffisance hépatocellulaire [100, 92, 98].

Les manifestations cliniques du syndrome de chevauchement CBP-HAI ne sont pas spécifiques. Aucune différence clinique n'apparaissait entre les malades ayant une CBP et ceux ayant un SC dans 2 séries [103, 99]. Les formes symptomatiques sont les plus fréquentes. Dans la série française [92], 82 % des malades (9 sur 11) étaient symptomatiques. Ce pourcentage était similaire à celui trouvé dans une autre étude où prédominaient l'asthénie (76 %) et le prurit (57 %) [99]. Les formes asymptomatiques sont également possibles mais plus rares [92, 99].

Des manifestations extra-hépatiques et/ou auto-immunes sont souvent décrites. Le syndrome de Gougerot-Sjögren, les arthralgies, l'hypothyroïdie, la sclérodermie ou le CREST syndrome et le syndrome de Raynaud étaient les signes extra

hépatiques les plus fréquemment rapportées [92, 103, 99]. Le vitiligo est également une association possible. Dans une autre série, les maladies auto-immunes étaient même plus fréquemment rapportées avec les syndromes de chevauchement CBP-HAI dans 69 % des cas par rapport aux CBP avec 34 % des cas ($P < 0,01$) [99]. Un cas associé à la maladie coéliqua a été décrit [123].

b. Caractéristiques Biologiques:

Comme il s'agit d'une association de 2 maladies différentes, l'une cytolytique et l'autre cholestatique, la biologie rassemble les 2 anomalies des tests hépatiques avec une cytolyse, une élévation des gammaglobulines, des IgG, des IgM et un syndrome de cholestase. (Figure 24)

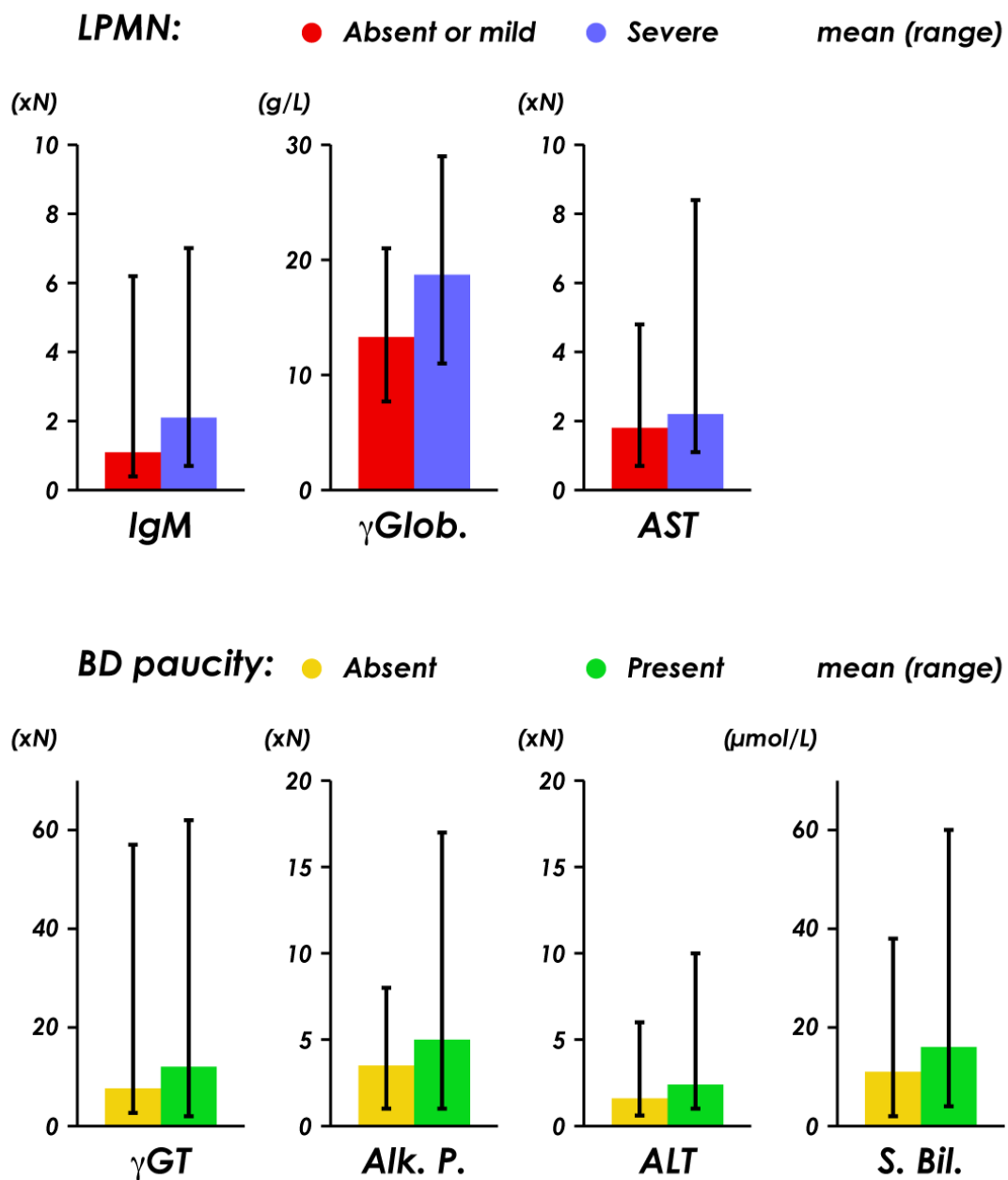


Figure 24. Les caractéristiques biologiques au cours du SC selon la sévérité de l'hépatite d'interface. [125]

Dans la série allemande de Lohse et al. [96] cette particularité était significativement plus fréquente avec les syndrome de chevauchement CBP-HAI par rapport aux deux groupes CBP et HAI. Par comparaison aux CBP, l'ALAT, les gamma-globulines, la protidémie étaient significativement plus élevées dans le groupe syndrome de chevauchement CBP-HAI. Cependant, une étude américaine n'a trouvé aucune différence biologique entre ces différents groupes de malades [99]. Par comparaison aux HAI, les syndrome de chevauchement CBP-HAI ont des taux d'IgG plus faibles, des taux d'IgM plus élevées, une moindre fréquence des anticorps anti-muscles lisses [93] et une élévation plus importante de l'activité des phosphatases alcalines et de la GGT [96].

L'ictère est généralement peu intense. Deux observations où la bilirubine culminait à 250 mmol/L ont été rapportées, une malade de 67 ans [92], et l'autre au cours d'une hépatite subfulminante [124].

Czaja [93] a comparé les caractéristiques d'un groupe de patients atteints d'HAI chez qui un syndrome de chevauchement HAI-CBP a été secondairement retenu à celles d'un groupe atteint de CBP ayant développé par la suite une forme mixte CBP-HAI. Il n'a pas trouvé de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne l'âge, le sexe, le taux des ASAT, des Pal, de la bilirubine et des IgM (tableau 20).

Tableau 20. Tableau comparatif des tests biologiques initiaux des malades inclus dans l'étude de Czaja [93].

Dosage	CBP	HAI	P
ALAT (UI/L)	698° ± 269	413° ± 150	0.4
Pal (UI/L)	461° ± 112	400° ± 77	0.7
Bilirubine (mg/dL)	6,9° ± 2,2	5,8° ± 3,4	0.8
Ig M (mg/dL)	382° ± 69	692° ± 204	0.1

Gunsar et al. [103] ont comparé 23 patients classés CBP à un groupe de malades classés CBP-HAI (20 cas); ils ont trouvé que les taux des ALAT, des ASAT et des gamma-globulines étaient plus élevés dans le second groupe.

c. Caractéristiques immunologiques:

Quatre séries regroupant 84 malades ont permis de décrire le profil auto-immun des malades ayant un syndrome de chevauchement CBP-HAI [96, 99-94] (tableau 21).

Tableau 21. Auto-anticorps et syndrome de chevauchement CBP-HAI.

Auteur (références)	n	AAN N (%)	AML N (%)	AAM N (%)	LKM1 N (%)	SLA N (%)	ASGPR N (%)
Chazouillères [92]	12	7(64)	10(83)	10(83)	—	—	—
Czaja [93]	15	10(67)	10(67)	—	—	—	—
Lohse [96]	20	14(70)	10(50)	16(80)	1(5)	4(20)	11(55)
Günsar [103]	20	16(80)	6(30)	20(100)	7(35)	—	—
Talwalkar [99]	26	7(27) *	7(27) *	—	—	—	—
Yamamoto [97]	22	21(95.5)	19(86.4)	—	—	—	—
Joshi [94]	16	62.6	68.7	—	—	—	—

*AAN et/ou AML.

La présence isolée d'anticorps ne permet pas de poser un diagnostic du SC; La recherche de la spécificité anti-M2 serait nécessaire et si la CBP à AAM (-) est fortement suspectée, les anti glycoprotéines 210 sont d'un grand intérêt puisqu'ils ont été trouvés dans la moitié des CBP séronégatives. En effet, les AAM sont positifs dans 20 % des HAI typiques, sans caractéristiques de CBP [93, 126]. 80% des séropositifs ont un titre < 1/160. Les anti-M2 ont été trouvés dans 8 % des cas d'HAI [93].

Si le diagnostic de CBP est évident, la simple positivité des AAN et/ou des AAML ne signifie pas une forme mixte CBP-HAI. La combinaison d'autres arguments serait aussi nécessaire, en particulier le calcul du score diagnostique des HAI. Les AAN et les AAML sont présents dans respectivement environ 50 et 20 % des cas de CBP mais à des taux habituellement inférieurs à 1/40 [127, 128].

Une étude suggère que les Anticorps anti-ADN double brin (spDNA) sont un marqueur sérologique du syndrome de chevauchement CBP-HAI. Des études complémentaires sont nécessaires pour le confirmer. [129]

Le SC est possible chez des patients n'ayant pas d'AAM. Cette variante est désignée par plusieurs termes: « cholangite auto-immune » (ce terme est aussi utilisé pour désigner les CBP séronégatives), « overlap syndrome hépatitique et cholestatique » [130] ou «phénotype cholestatique d'HAI sans AAM ni anomalie cholangiographique » [131]. Ce sous-groupe de SC semble hétérogène et pourrait inclure des patients ayant une CBP sans AAM ou une CSP des petites voies biliaires. Ces patients semblent avoir une maladie plus sévère que ceux ayant des AAM, avec des lésions histologiques biliaires plus sévères et une fibrose plus avancée. [132] La réponse biochimique aux immunosuppresseurs semble moins bonne que les HAI « classiques » [131, 93], mais des résultats divergents ont été publiés. [133]

6. Histologie:

Le syndrome de chevauchement CBP-HAI est par définition l'association de ces 2 maladies chez le même patient. Les anomalies histologiques auxquelles on peut s'attendre sont faites de l'association, à des degrés divers, des signes histologiques de chacune d'elles. En effet, une hépatite d'interface sévère avec infiltrat lymphoplasmocytaire est présente chez 25 à 30% des cas de CBP. [111] A l'inverse, des lésions biliaires peuvent être détectées chez 5 à 11% des patients ayant une HAI typique (jusqu'à 83% selon une étude). [134, 135, 131] Ces lésions pourraient représenter des dommages collatéraux dans un contexte d'inflammation marquée. Une étude comparant l'hépatite d'interface présente dans l'HAI et dans la CBP suggère que les mécanismes des lésions hépatocellulaires sont différents. L'hépatite d'interface reste un élément fondamental du SC. (Figure 25)

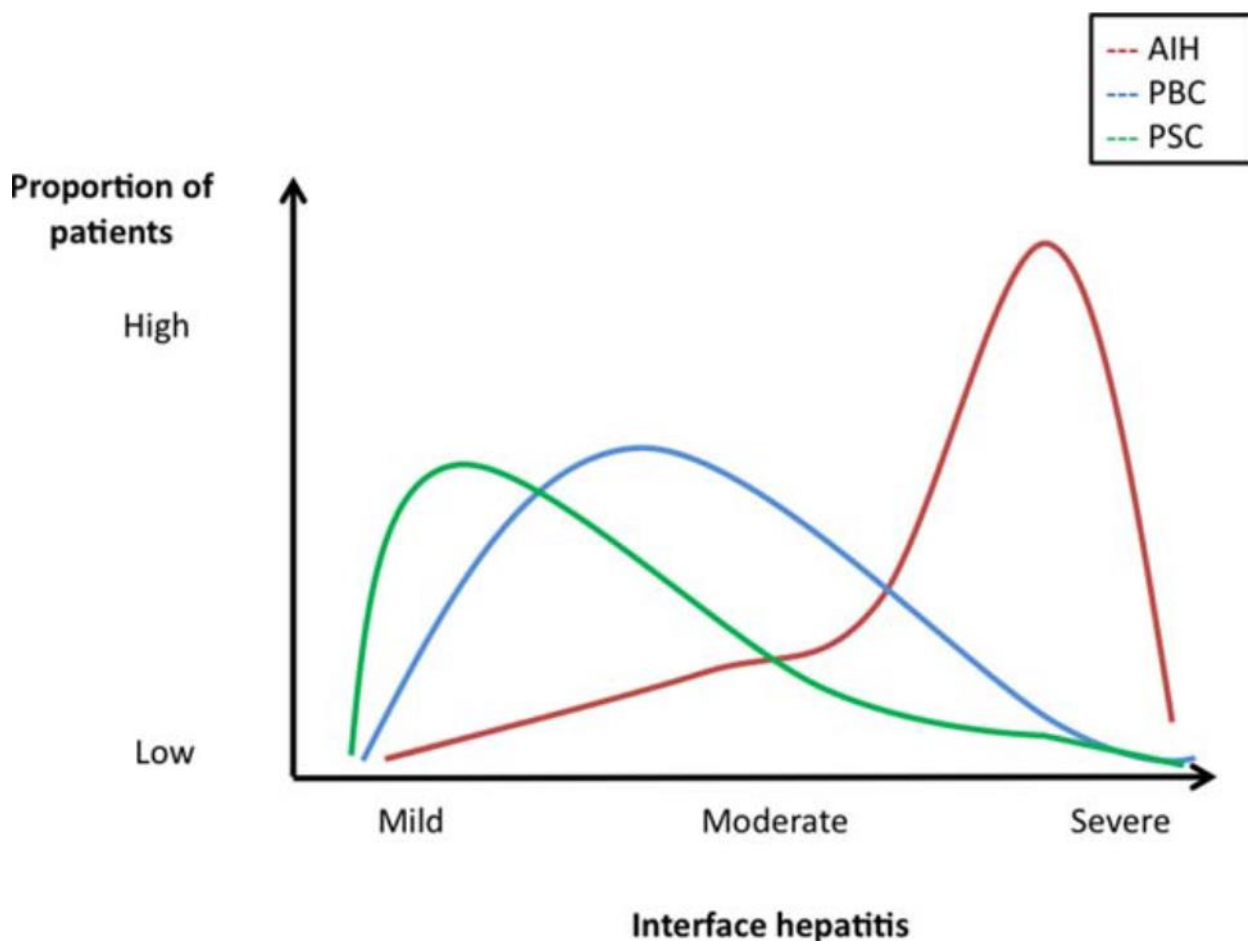


Figure 25. Hépatite d'interface. L'hépatite d'interface représente une bonne facette de toutes les maladies hépatiques autoimmunes dont la prééminence varie. Dans l'HAI, la majorité des patients auront un degré significatif d'hépatite d'interface; cependant, une hépatite d'interface peut également être observée chez une proportion de patients atteints de CBP et de CSP. Environ 10% des patients atteints d'HAI peuvent également présenter des caractéristiques histologiques de lésion des voies biliaires. Un graphique similaire peut être adopté pour d'autres paramètres tels que le titre des auto-anticorps, les immunoglobulines sériques et la biologie hépatique (par exemple, 5% à 20% des patients atteints d'HAI ont des AAM, 15% ont des taux élevés d'IgM, et 19% ont une augmentation disproportionnée de PAL). [122]

Dans l'étude de Chazouillères et al. [92] qui a comparé 3 groupes de malades atteints de CBP, d'HAI ou de syndrome de chevauchement CBP-HAI, il n'y avait pas de différence entre les groupes HAI seule et CBP-HAI en termes de fréquence et de sévérité de la nécrose parcellaire et de la nécrose focale. Celles-ci étaient par contre beaucoup plus rares au cours de la CBP seule.

Les lésions des canaux biliaires étaient présentes à fréquence voisine dans les 2 groupes CBP-HAI et CBP seule, mais beaucoup moins fréquentes dans le groupe HAI isolée (tableau 22).

Tableau 22. Étude comparative des constatations histologiques dans les 3 groupes de l'étude de Chazouillères et al. [92]

Anomalie histologique	HAI (n = 20)	CBP-HAI (n = 20)	CBP (n = 20)
Hépatite d'interface	6.1	5.8	2.1**
Nécrose focale	5.4	5.1	0.9*
Lésions biliaires	0.2**	2.9	3.8

** = différence statistiquement significative par rapport aux 2 groupes restants.

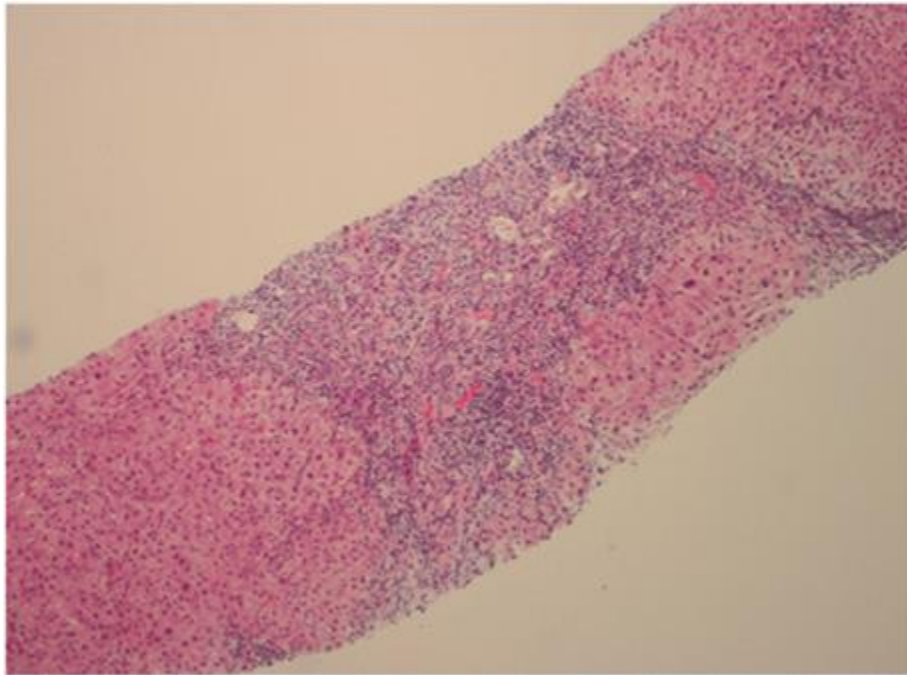
L'activité inflammatoire est généralement élevée. Dans la série de Günsar et al. [103] la plupart des malades (80 %) avaient une activité cotée A2 ou A3 selon la classification METAVIR et sur le plan de la fibrose hépatique, la majorité des malades avaient une fibrose cotée F1 ou F2. (Tableau 23)

Tableau 23. Lésions histologiques des syndromes de chevauchement CBP-HAI.

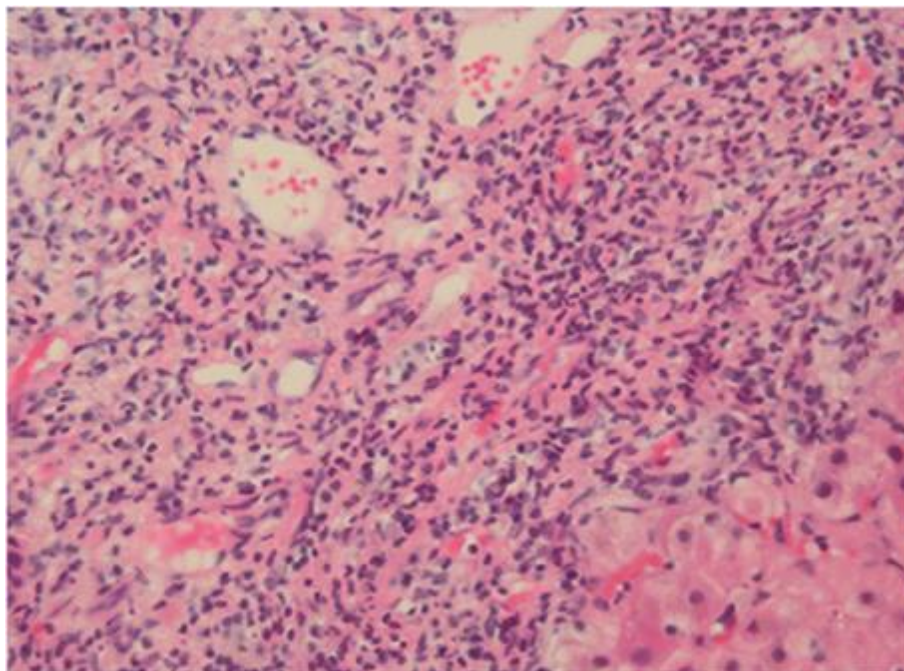
Auteur (référence)	n	Lésions biliaires	Ductopénie	Hépatite chronique	Fibrose
Chazouillères [123]	10	8 (80 %)	2 (20 %)	0 (0 %) A0 a 0 (0 %) A1 5 (50 %) A2 5 (50 %) A3	0 (0 %) F0a 2 (20 %) F1 7 (70 %) F2 1 (10 %) F3 0 (0 %) F4
Czaja [136]	8	8 (100 %) ^b	8 (100 %) ^b	—	—
Lohse [137]	20	19 (95 %)	9 (45 %)	5,8 ^c	—
Günsar [91] d	20	9 (45 %)	11 (55 %)	1 (5 %) A0a 3 (15 %) A1 6 (30 %) A2 10 (50 %) A3	0 (0 %) F0a 5 (25 %) F1 9 (45 %) F2 1 (5 %) F3 5 (25 %) F4

a METAVIR ; b lésions biliaires et/ou ductopénie sans autre précision ; c score de Bianchi et al. [96] ; d données histologiques post thérapeutiques.

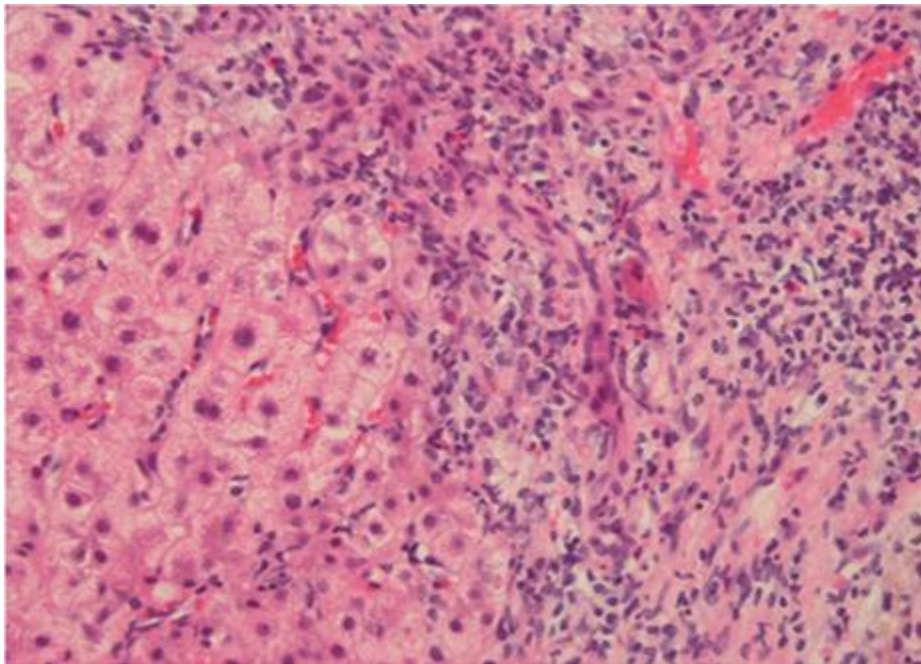
L'examen anatomo-pathologique spécialisé reste l'argument de poids pour le diagnostic du SC, [16 ,138] bien qu'il soit limité par l'absence de spécificité des lésions. (Figure 26) Son interprétation doit être prudente, en prenant en compte les éléments clinico-biologiques au cas par cas. En pratique, ce sont les critères histologiques qui permettent de poser le diagnostic chez les cas dont le tableau est compatible, y compris lorsque les seuils des paramètres biochimiques des critères de Paris ne sont pas tout à fait atteints.



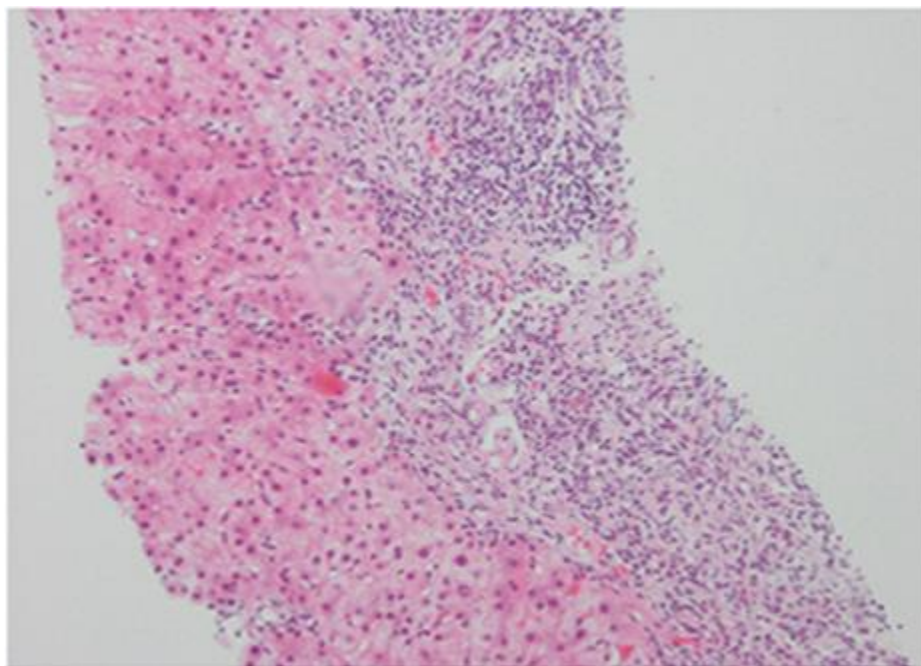
(a)



(b)



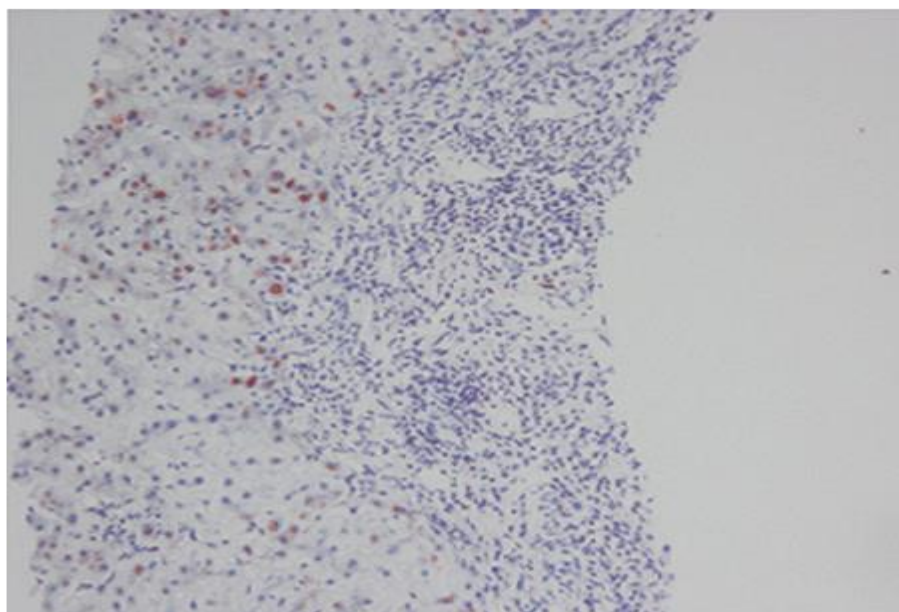
(c)



(d)



(e)



(f)

Figure 26. Caractéristiques histologiques du SC (HAI-CBP). (a) Nécrose en pont et hépatite d'interface modérée à sévère ($\times 100$, Coloration HE). (b) hépatite d'interface proéminente avec de nombreuses cellules plasmatiques ($\times 400$, coloration HE); (c) Aspect de rosette typique des hépatocytes dans la région d'hépatite d'interface ($\times 400$, coloration HE); (d), (e), (f) perte des canaux biliaires interlobulaires sans réaction ductulaire significative ($\times 200$, coloration HE).

7. Critères diagnostiques:

Les scores révisés et simplifié de l'IAIHG sont attractifs pour le diagnostic du SC chez des patients ayant une CBP. [17] Ils ont été utilisés dans ce but dans nombreuse études. Cependant, ils n'ont pas été conçus en ce sens, et leur performance diagnostique est faible dans cette indication. [111] En l'absence de critères diagnostiques clairement établis, le syndrome de chevauchement CPB-HAI était d'une façon générale évoqué dans les cas isolés, par la conjonction d'une cytolysse et d'une cholestase hépatiques, associées à des lésions histologiques de CBP et d'HAI, et à la présence d'anticorps anti-mitochondries et d'autres auto-anticorps [88, 90-91].

Chazouillères et al. [92] avaient établi le diagnostic du syndrome de chevauchement lorsqu'il y avait au moins 2 des 3 critères diagnostiques biochimiques, immunologiques et histologiques reconnus pour chacune des deux pathologies, considérant que dans les formes classiques de CBP ou d'HAI isolées, tous les critères n'étaient pas toujours présents.

Dans sa série, sur 11 malades ayant un syndrome de chevauchement de présentation simultanée, 1 malade avait les 3 critères de CBP et d'HAI, 5 avaient les 3 critères de CBP et 2 critères d'HAI, et les 5 autres avaient 2 critères de CBP et d'HAI. Cette méthodologie a été reprise strictement par Joshi et al. [94] pour rechercher des syndromes de chevauchement dans une population de CBP issue des 2 essais réalisés entre 1988 et 1994 sur le traitement par acide ursodésoxycholique. Dans le même ordre d'idée, Günsar et al. [103] ont été les plus stricts en ne retenant un syndrome de chevauchement CBP-HAI que lorsqu'il y avait les 3 types de critères biochimiques, immunologiques et histologiques. Paradoxalement le nombre de cas ainsi rapporté était plus important.

En pratique, Les critères de Paris développés par Chazouillères et al. sont les plus couramment utilisés. [92] (Tableau 24) Ils ont été validés dans plusieurs cohortes. [139] et approuvés par L'EASL [42] en spécifiant que la preuve histologique de l'hépatite d'interface est obligatoire au diagnostic. [138, 140] Ils ont cependant l'inconvénient de classer les cholangites auto-immunes avec les syndromes de chevauchement CBP-HAI. Ceci peut être à l'origine d'une confusion dans la littérature. Les cholangites auto-immunes sont en fait une forme particulière de CBP séronégative, dont elles partagent l'aspect cholestatique et le profil évolutif [141-56]. Les cholangites auto-immunes sont donc bien distinctes des syndromes de chevauchement CBP-HAI. La représentation originale de Yamamoto et al. [97] des CBP, des HAI, des cholangites auto-immunes et des syndromes de chevauchement CBP-HAI sur un graphique montre bien que les cholangites auto-immunes et les syndromes de chevauchement se répartissaient dans des zones différentes. Afin d'éviter cette confusion entre cholangite auto-immune et syndrome de chevauchement CBP-HAI, certains auteurs ont proposé d'abandonner cette dénomination cholangite auto-immune au profit de CBP séronégative (qui inclut la cholangite auto-immune) [142].

Tableau 24. Critères de Paris pour le diagnostic du syndrome de chevauchement CBP-HAI. Le diagnostic du syndrome de chevauchement est retenu en présence d'au moins deux critères de CBP et deux critères d'HAI.

Cholangite biliaire primitive (CBP)
<ul style="list-style-type: none">• Phosphatase alcaline $\geq 2 \times$ la norme• AAM $\geq 1/40$• Lésions ductulaires biliaires à l'histologie
Hépatite auto-immune (HAI)
<ul style="list-style-type: none">• Alanine aminotransférase (ALAT) $\geq 5 \times$ la norme• Taux IgG $\geq 2 \times$ la norme ou anticorps anti muscle lisse positifs• Hépatite d'interface modérée à sévère à l'histologie

(Adapté de réf.42).

8. Traitement:

Etant donné la faible prévalence du SC et l'absence de définition standardisée, des essais contrôlés randomisés ne peuvent pas être réalisés. Le traitement est largement empirique et dérivé des traitements de la CBP et de l'HAI. (Figure 27) Les données actuelles sont issues d'études uniquement rétrospectives et d'effectifs relativement faibles.

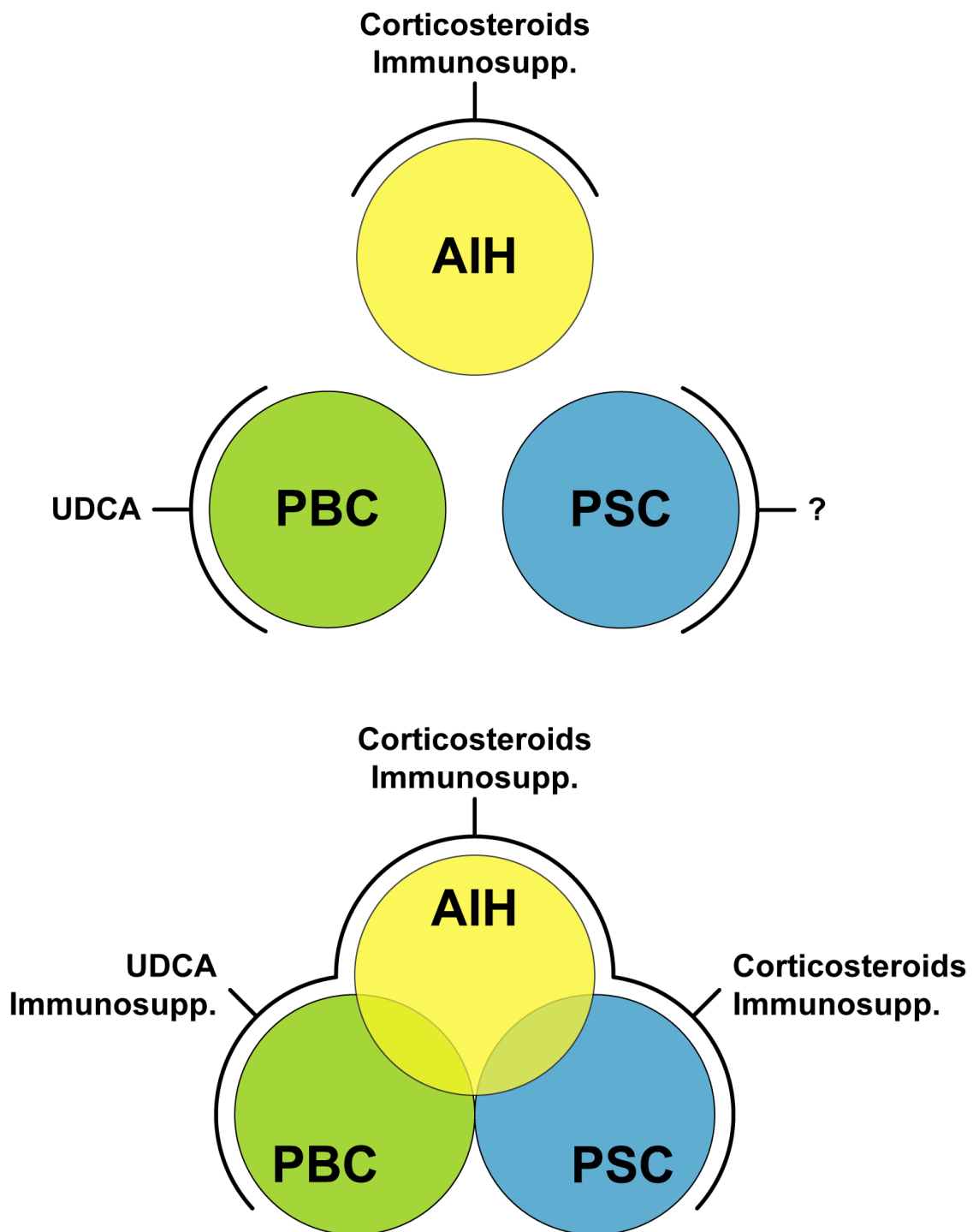
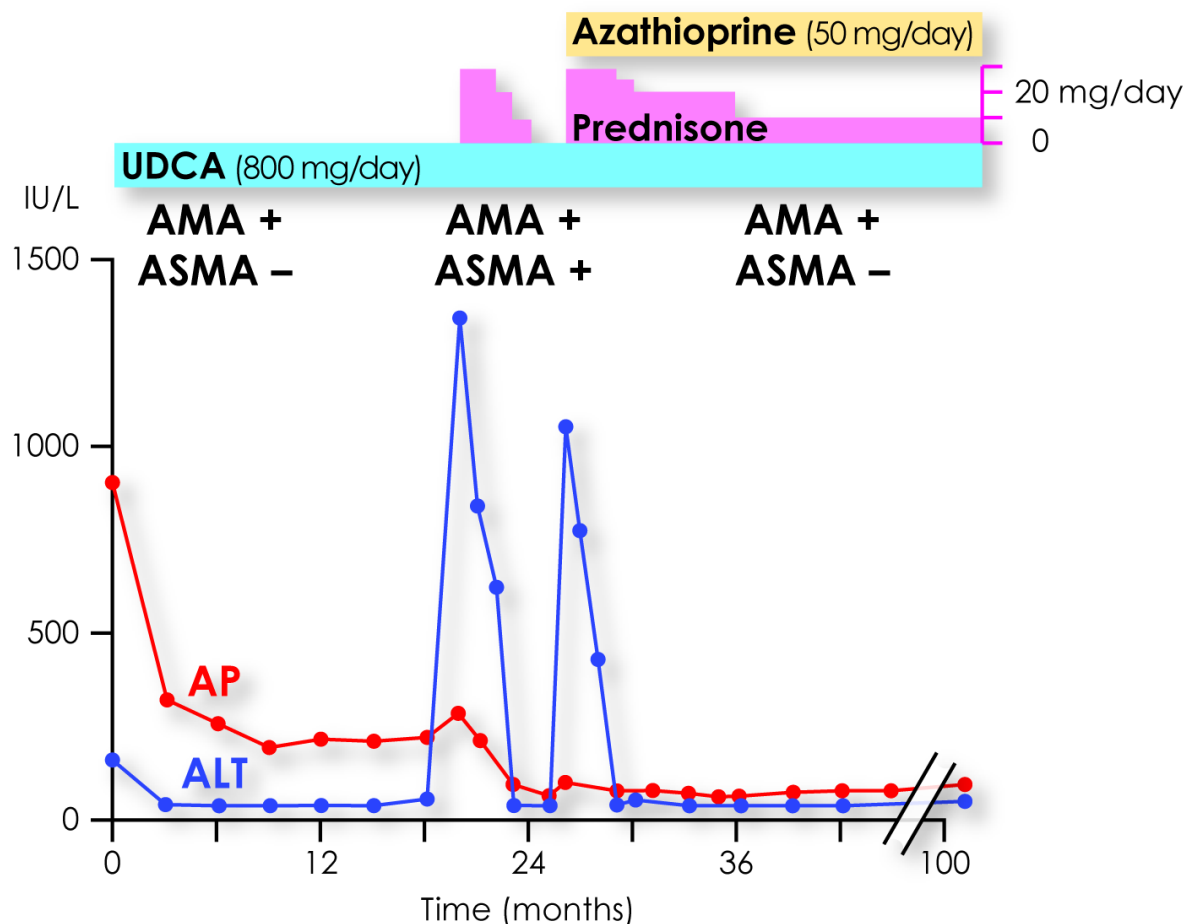


Figure 27. Traitement du SC. Plusieurs attitudes thérapeutiques ont été testées dans le traitement des malades ayant un syndrome de chevauchement: un traitement par les immunosuppresseurs, un traitement par l'acide ursodésoxycholique ou l'association des deux.

a. Immunosuppresseurs ou sels biliaires:

Bien que l'AUDC puisse induire une réponse chez quelques patients ayant un SC, la plupart nécessitent une combinaison d'AUDC et d'immunosuppresseur. [94 ,143] Les données actuelles suggèrent que les patients sélectionnés par les critères de Paris bénéficient de l'association d'AUDC et d'immunosuppresseur à court et moyen terme. [92 ,109 ,144 ,145] En effet, dans une série de 17 patients, la réponse biochimique était moins bonne chez les patients traités par AUDC seul que chez les patients traités par traitement combiné. La progression de la fibrose chez les patients non cirrhotiques était plus importante sous AUDC en monothérapie que sous traitement combiné. [144] La plus grande série décrite (88 patients), montrait une moins bonne réponse à l'AUDC en monothérapie en présence d'une hépatite d'interface sévère, et une moins bonne réponse au traitement combiné en présence d'une fibrose sévère. [145] Une méta-analyse confirme la supériorité du traitement combiné par AUCD et corticothérapie au traitement par AUDC seul pour l'amélioration biochimique, mais ne met pas en évidence d'amélioration de la survie sans transplantation. [146] (Figure 28)



*Phosphatase alcaline (AP); Alanine aminotransferase (ALT)

Figure 28. Forme consécutive du syndrome de chevauchement. Évolution sous traitement au cours du temps. On note des pics cytotytiques en rapport avec des poussées d’HAI.

L’hépatite d’interface sévère reste le marqueur le plus fiable de l’activité de l’hépatite. Malgré l’absence d’essai contrôlé, l’EASL recommande d’initier un traitement combiné par AUDC et immunosuppresseur en cas d’hépatite d’interface sévère. [145] Il doit être discuté au cas par cas lorsque l’hépatite d’interface est modérée, puisque les études actuelles ne permettent pas de conclure sur son efficacité dans cette situation. Il est conseillé d’expliquer les effets bénéfiques attendus et les potentiels effets indésirables des immunosuppresseurs au patient. [138]

Des traitements permettant une épargne cortisonique sont utiles en cas de corticothérapie prolongée. Par extrapolation des études sur l'HAI, l'azathioprine est le plus souvent utilisé.

Chez les patients ayant une CBP avec apparition secondaire de caractéristiques d'HAI, les taux de transaminases et/ou gammaglobuline à partir desquels la biopsie doit être réalisée sont actuellement indéterminés. En extrapolant d'anciennes études sur l'HAI, on peut retenir les seuils d'ALAT ≥ 5 LSN et de gammaglobulines ≥ 2 LSN, définissant un moins bon pronostic en l'absence de traitement. [16]

En cas d'apparition secondaire de caractéristiques de CBP chez les patients ayant une HAI, rares, il y a très peu de données concernant l'intérêt de l'ajout de l'AUDC. Compte tenu du très faible taux d'effets indésirables et du potentiel effet bénéfique à long terme, la balance bénéfice-risque est en faveur de son utilisation.

b. Traitement de deuxième ligne:

Les données concernant les traitements de seconde ligne sont rares et portent sur de petits effectifs faibles. Une étude a montré l'efficacité du Mycophénolate mofétil (MMF) en seconde ligne chez des patients ayant un SC: 11 patients avaient un SC entre CBP et HAI. La rémission biochimique a été obtenue chez 6 d'entre eux (54.5%), une réponse chez 2 d'entre eux (18%) et un échec a été constaté chez 3 d'entre eux (27.3%). [149] Concernant les autres molécules de deuxième ligne, quelques cas sont décrits dans la littérature concernant la Cyclosporine et le Tacrolimus. Ils semblent avoir une efficacité similaire mais les petits effectifs ne permettent pas de conclure. [143 ,145 ,136]

c. Réponse au traitement:

Les SC semblent plus sévères que les CBP « classiques ». Dans la plupart des études, il est retrouvé plus fréquemment une fibrose extensive au diagnostic, une moins bonne réponse biochimique à l'AUDC, une majoration de la progression de la fibrose et de la mortalité hépatique. [109 ,147 ,148] Une étude est discordante avec ces données, elle comparait des patients ayant une CBP et des SC : les patients identifiés comme potentiels SC avait rétrospectivement la même évolution clinique, mais l'évolution histologique de la fibrose n'était pas disponible. [94] Peu de données sont disponibles sur le pronostic des SC par rapport aux HAI.

d. Transplantation hépatique:

Les données concernant la transplantation hépatique sont limitées. Une étude a comparé les résultats post-transplantation pour les hépatopathies auto-immunes. [150] Les 12 patients ayant un SC (7 entre HAI et CBP, 5 entre HAI et CSP) ont présenté plus fréquemment (69% versus 29% à 10 ans) et plus précocement des récurrences d'hépatopathies auto-immunes que les HAI, CBP et CSP, sans différence significative de survie ni de perte de greffon.

9. Complications et pronostic:

Les rémissions sont souvent obtenues par le traitement médical. L'évolution au long cours est marquée par de possibles poussées d'hépatite auto-immune avec des pics cytolytiques plus ou moins sévères, mais aboutissant rarement à une hépatite fulminante. Une seule forme subfulminante a été décrite chez une malade afro-américaine traitée par transplantation hépatique [124]. Deux cas de défaillance hépatique sévère ont été rapportés parmi 42 malades atteints du syndrome de chevauchement CBP-HAI (4,7 %) [95]. L'évolution vers la cirrhose et ses complications est possible dans 8 à 20 % des cas [103, 93], et jusqu'à 38 % dans une étude sud-américaine [95], avec un délai médian de 4,8 ans (1-12 ans). (Figure 29) Onze de ces 13 malades ont ensuite été évalués pour une transplantation hépatique [95]. Des transaminases supérieures à 10 N à la découverte de la maladie, une hyperbilirubinémie supérieure à 123 mmol/L et la persistance d'une hypertransaminasémie et d'une bilirubinémie supérieure à 2 N sous traitement étaient les critères prédictifs d'évolution défavorable identifiés dans cette étude [95].

from Stage II

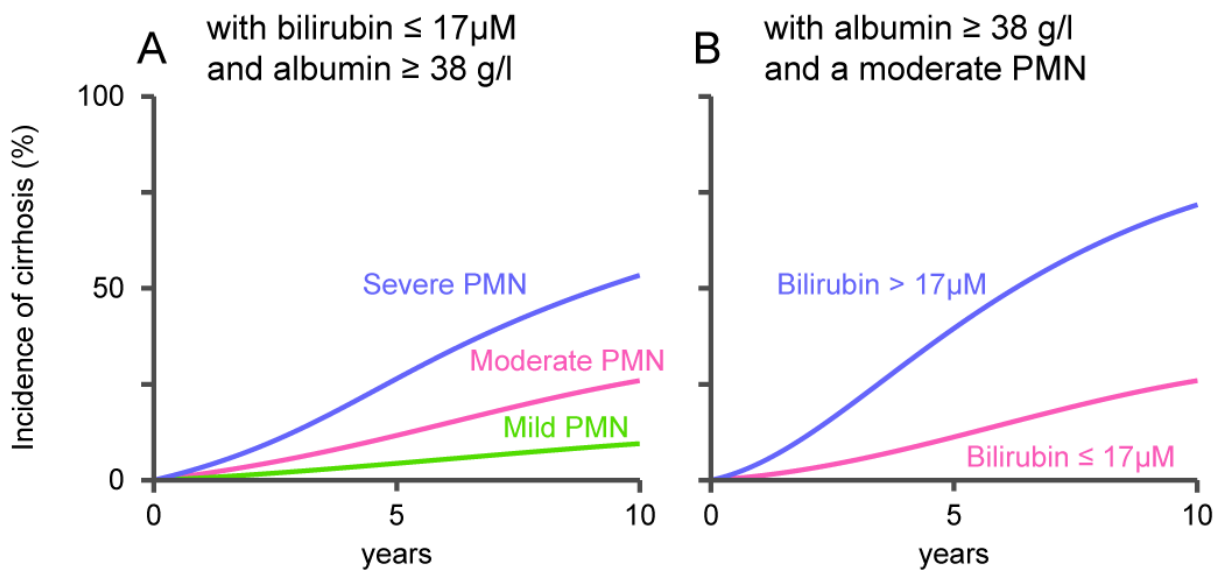


Figure 29. Le développement de la cirrhose au cours du temps selon la sévérité de l'hépatite d'interface et le taux de la bilirubine.

La rupture de varices œsophagiennes peut être une cause de décès [103], mais il demeure difficile de dire si les malades ayant un syndrome de chevauchement CBP-HAI avaient plus, ou moins de complications d'hypertension portale hémorragique par rapport aux malades ayant une CBP pure.

La survenue d'un hépatocarcinome ou d'un hépatocholangiocarcinome chez des malades ayant un SC a été rapportée [144]. Enfin la survie des malades atteints du syndrome de chevauchement CBP-HAI n'a été étudiée spécifiquement que dans la série de Joshi et al. [94] avec un suivi de 7 ans. Les auteurs ont bénéficié des anciens essais de traitement par l'acide ursodésoxycholique au cours de la CBP. La survie était identique par rapport aux malades atteints de la CBP [94].

L'ostéoporose peut être liée à la maladie ou secondaire au traitement cortisonique. Dans les cas rapportés par Angulo et al. [151], les deux malades présentaient respectivement à 41 et à 50 ans une ostéoporose sévère. Cette complication avait conduit les auteurs à proposer dans un premier temps un traitement par budésonide avant d'envisager une corticothérapie systémique. Un traitement adjuvant préservant la masse osseuse est nécessaire si la corticothérapie est prolongée.

DEUXIEME PARTIE:

ETUDE DE CAS CLINIQUES

I. Patients et méthodes:

1. Patients :

Nous avons mené une étude rétrospective portant sur les dossiers de malades hospitalisés dans le service d'hépatogastro-entérologie et de médecine interne à l'hôpital Militaire Moulay Ismail à Meknès pour SC entre 2012 et 2018.

Le diagnostic du SC était retenu en se basant sur les critères proposés par Chazouillères et al [92]. Ainsi, le diagnostic du SC a été retenu lorsqu'il y avait au moins deux des trois critères diagnostiques de la CBP associés à au moins deux des trois critères diagnostiques de l'HAI de façon simultanée ou consécutive.

Les critères de la CBP comportaient :

1. phosphatases alcalines (PALc) $\geq 2N$ et/ou gGT $> 5N$;
2. présence d'anticorps antimitochondries (AAM) à un taux significatif $\geq 1/40$;
3. Histologie hépatique montrant des lésions ductulaires florides compatibles avec une CBP.

Pour l'HAI, les critères étaient :

1. ALAT $\geq 5 N$;
2. IgG $\geq 2N$ et/ou présence d'anticorps anti muscles lisses (AML) ;
3. Histologie hépatique montrant des lésions inflammatoires péri portales et/ou lobulaires marquées.

2. Méthodes :

Pour chaque patient, nous avons déterminé l'âge, le sexe, la présence de maladies auto-immunes associées, les circonstances de découverte, l'existence d'un facteur déclenchant, les résultats des tests biochimiques et immunologiques ainsi que les résultats de l'étude histologique de la ponction biopsie du foie (PBF) selon les critères suscités.

De plus, l'évaluation selon le score de Métavir de l'activité nécrotico-inflammatoire et de la fibrose a été notée.

On a aussi déterminé le type et les résultats du traitement prescrit et la durée du suivi, la survenue éventuelle de rechutes ou de complications.

La réponse complète était définie par la diminution du taux d'ALAT $< 2N$ et la normalisation du taux des PAlc et gGT.

La réponse partielle était définie par une diminution d'au moins 50 % des taux d'ALAT, de PAlc et de gGT.

Tous les autres patients étaient considérés comme non répondeurs.

La rechute était définie par une augmentation des transaminases au-dessus de 2N chez les malades initialement en réponse complète ou au-dessus du seuil de 50 % de la cytolyse initiale chez les répondeurs partiels.

3. Observations:

a. Observation N°1:

Il s'agit d'une patiente âgée de 69 ans (au moment du diagnostic), ayant comme antécédent une HTA sans notion de prise médicamenteuse hépatotoxique ou d'intoxication alcoolique ni d'antécédent de transfusion sanguine ou de maladies auto-immunes, hospitalisée en 2014 pour une asthénie évoluant depuis un mois avant son admission.

L'examen physique trouve une patiente consciente, normo tendue, apyrétique avec des conjonctives légèrement décolorées.

L'examen abdominal montre une hépatomégalie non douloureuse avec un foie dur à bord inférieur tranchant sans signes d'HTP (notamment pas de circulation veineuse collatérale ou de splénomégalie).

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Le bilan biologique révèle :

Une cytolyse à (10N) avec ALAT : 275 UI/L et ASAT : 290 UI/L ;

Une PAL : 315 UI/L (2N) ;

Une GGT : 41 UI/L (2N) ;

Une bilirubine totale : 42 mg/l (3N) ; BD : 22mg/l ; BI : 20mg/l

Une hypoalbuminémie : 32 g/dl ;

Un TP bas : 50% ;

EPP: Hypergammaglobulinémie: 24 g/l (1.5N) prédominante sur les IgG ;;

Un hémogramme objectivant une thrombopénie à 82.000/mm³ ;

Un ionogramme sanguin normal ;

Des sérologies virales B, C et A négatives.

Le bilan immunologique montre la présence d'anticorps anti-muscle lisse (AML) à un taux de 1/400. Les anticorps anti-nucléaire (AAN) et des anticorps anti-mitochondrie (AAM) sont négatifs.

L'échographie abdominale a montré un foie d'hépatopathie chronique cirrhotique avec une hypertension portale.

FOGD: VO grade I.

Une Bili-IRM a été réalisée revenant normale.

La ponction biopsie du foie n'a pas été réalisée vue le TP bas et la thrombopénie.

Le diagnostic d'hépatite auto-immune probable a été retenu devant:

Score modifié (1999) de l'International Autoimmune Hepatitis group (IAHG)	
Critères	Score
Absence de prise médicament hépatotoxique	1
Absence de consommation d'alcool	2
Absence d'une hépatite virale	3
Gammaglobuline sup à 20 g/l	3
PAL/ALAT ou ASAT inf à 1,5	2
AML+	3
Total	14 => HAI probable

Critères diagnostiques simplifiés de l'hépatite auto-immune	
Critères	Score
Auto-anticorps AAN ou AML sup à 1/80	2
Gammaglobuline sup à 1,10 x limite sup de la normale	2
Absence d'une hépatite virale	2
Total	6 => HAI probable

La patiente a été mise sous une bithérapie corticoïde-azathioprine :

+Cortancyl (prédnisone) : 30 mg/j la 1ère semaine ,20 mg la 2ème semaine, 15 mg la 3ème et 4ème semaine puis 10 mg /j ;

+Immurel (azathioprine) : 50 mg/J.

Cette bithérapie est associée à un régime sans sel, une supplémentation potassique, en calcium et en vitamine D.

Après 2 mois du traitement l'évolution a été marqué par une amélioration clinique sans amélioration biologique avec :

ALAT : 65 UI/L (2N)

ASAT : 71 UI/L (2N)

PAL : 264 UI/L (2N)

GGT : 54 UI/L (3N)

BT : 18 mg/L

TP : 65%

Devant la persistance d'une cholestase modérée le diagnostic du syndrome de chevauchement HAI/CBP a été retenu et la patiente a été mise sous corticoïde (30mg/kg/j), Azathioprine (50mg/j) et acide urodesoxycholique (15 mg/kg /j).

La rémission clinico-biologique est obtenue dans les 6 mois suivant le début du traitement (absence de symptômes avec transaminases normales et pas de cholestase, amélioration du TP à 75% avec la persistance de la thrombopénie à 85.000/mm³).

Le dernier bilan de contrôle réalisé (11/19) montre un bilan hépatique normal, un TP à 85% et des plaquettes à 100.000/mm³.

b. Observation N° 2 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 32 ans (au moment du diagnostic), sans ATCD pathologique notable, notamment pas de notion de transfusion sanguine, ni de prise médicamenteuse, ni d'alcoolisme ou d'antécédent de maladies auto-immunes personnelles ou familiales. Admise en 2012 pour la prise en charge d'un ictère d'allure cholestatique avec des urines foncées et des selles légèrement décolorés, associé à un prurit, le tout évoluant dans un contexte d'asthénie et de conservation de l'état général.

L'examen clinique trouve une patiente consciente, normo tendue, apyrétique avec un ictère conjonctival.

L'examen abdominal montre un abdomen souple, non distendu, sans hépatosplénomégalie.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Le bilan biologique a montré:

Une cytolyse hépatique (5N) avec ALAT: 131 UI/L et ASAT : 143 UI/L ;

Une PAL: 652 UI/L (5N) ;

Une GGT: 78 UI/L (4N) ;

Une bilirubine totale : 48 mg/l (4N) ; BD : 26 mg/l ; BI : 22mg/l

EPP: une hypergammaglobulinémie polyclonale à 20.3 g/l (1,5N) à prédominance d'IgG ;

Un TP : à 83 % ;

Un hémogramme et un ionogramme sanguin normaux ;

Des sérologies virales B, C et A négatives.

Le bilan immunologique montre la présence d'anticorps anti-mitochondries à un taux 1/160, des anticorps anti-nucléaire à 1/1600 et l'absence d'anticorps anti muscle lisse.

L'échographie abdominale était normale.

La ponction biopsie hépatique objective un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire à prédominance péri-portale associé à une altération des canalicules biliaires et une cholestase marquée. L'activité nécrotico-inflammatoire selon le score Métavir est classée A2F2.

Le diagnostic du syndrome de chevauchement HAI-CBP a été retenu devant la présence:

Les signes en faveur d'HAI :
Alanine aminotransférase (ALAT) à 5 x la norme.
Présence d'une hépatite d'interface.
Les signes en faveur de CBP :
Phosphatase alcaline (PAL) à 5 x la norme
Les anticorps anti mitochondrie (AAM) sont positifs à un taux 1/160
La présence de lésions ductulaires biliaires à l'histologie

La patiente a été mise sous un traitement combiné (en 2013) fait de corticoïde-azathioprine associée à l'AUDC :

+Cortancyl (prédnisone) : 30 mg/j la 1ère semaine, 20 mg la 2ème semaine, 15 mg la 3ème et 4ème semaine puis 10 mg /j ;

+Imurel (azathioprine) : 50 mg/j.

+Acide ursodesoxycholique (15 mg/kg /j).

Cette bithérapie est associée à un régime sans sel, une supplémentation potassique, en calcium et vitamine D.

L'évolution immédiate a été marquée par une amélioration du prurit et d'ictère.

Le bilan biologique après 1 an du traitement a objectivé une persistance de la cytolysse à 4N (ALAT = 72 UI/L, ASAT = 84 UI/L) et d'une cholestase modérée à 1.5N (PAL = 138 UI/L, GGT = 19.5 UI/L).

Une PBH de contrôle a été réalisée le 03/2016 objectivant une diminution de l'activité nécrotico-inflammatoire à A1 et une disparition de la fibrose F0.

La conduite à tenir a été d'arrêter l'azathioprine et poursuivre l'AUDC.

Un an plus tard et sous AUDC seul, la patiente a présenté une réascension des transaminases ce qui nous a motivé à reprendre le traitement par azathioprine.

Le dernier bilan réalisé en 2019 montre une normalisation des transaminases et une diminution du cholestase à 2N.

c. Observation N°3 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 54 ans (au moment du diagnostic), hospitalisée en 2014 pour un ictère.

Dans ses antécédents, il n'y pas de notion de transfusion sanguine, ni de prise de médicaments hépatotoxiques, pas d'alcoolisme et pas d'antécédent de maladies auto-immunes personnelles ou familiales.

Le début de la symptomatologie remonte à 3 mois avant son admission par l'apparition d'un ictère d'allure cholestatique avec urines foncées et selles légèrement décolorées associées à un prurit et une asthénie.

L'examen physique trouve une patiente consciente, normo tendue, apyrétique avec un ictère conjonctival.

L'examen abdominal montre un abdomen légèrement distendu, une hépatomégalie avec foie dur à bord inférieur tranchant sans signes d'HTP.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Le bilan biologique a montré :

Une cytolyse hépatique avec ALAT : 85 UI/L (5N) et ASAT : 92 UI/L (5N) ;

Une cholestase biologique avec PAL : 452 UI/L (4N) et GGT : 108 UI/L (5N) ;

Une bilirubine totale : 32 mg/l (2.5N) ; BD : 18mg/l ; BI : 14mg/l ;

EPP : Hypergammaglobulinémie polyclonale à 18,5 g/l (1,3N) prédominante sur les IgG ;

Un taux d'albumine : 27 g/l ;

Un TP : 60% ;

Un hémogramme et un ionogramme sanguin normal ;

Les sérologies virales B, C et A sont négatives.

Le bilan immunologique montre la présence d'anticorps anti-muscle lisse (AML) avec des anticorps anti-nucléaires (AAN) et des anticorps anti mitochondries (AAM) négatifs.

Une échographie abdominale a été réalisée durant l'hospitalisation a objectivé un aspect de cirrhose hépatique d'un foie atrophique à contours irréguliers.

Une HTP avec une dilatation du tronc porte, un flux hépatofuge et une vitesse diminuée.

FOGD: VO grade 2 sans signes rouges, sans varices sous cardiale.

Un fibroscan a été réalisé montrant une fibrose sévère avec un score d'élasticité à 10 kPa.

La biopsie hépatique a permis de mettre en évidence une atteinte biliaire ductulaire associée à un infiltrat lympho-plasmocytaire portal abondant associé à une nécrose parcellaire sévère. L'activité nécrotico-inflammatoire selon METAVIR est classée A3F3.

Le diagnostic d'un syndrome de chevauchement HAI/CBP a été retenu devant:

Des signes en faveur d'HAI :
Alanine aminotransférase (ALAT) à 5 x la norme.
Anticorps anti muscle lisse positifs
Hépatite d'interface sévère à l'histologie
Les signes en faveur de CBP :
Phosphatase alcaline (PAL) à 4 x la norme
Lésions ductulaires biliaires à l'histologie

Un traitement à base d'AUDC (15 mg/kg /j), de corticoïde (30mg/kg/j) et d'Azathioprine (50mg/j) a été instauré chez la patiente associé à une supplémentation en potassium, en vitamine D et en calcium.

L'évolution a été marquée par une intolérance digestive à l'azathioprine, substitué par une corticothérapie au long cours avec une bonne réponse clinique mais sans amélioration biologique (Cholestase 2-3 N; BT= 18 mg/l et TP toujours bas).

La patiente a développé (3 ans après) une ascite de moyenne abondance mise sous diurétiques à base de spironolactone et furosémide.

La patiente a été proposée pour greffe hépatique vue la non réponse au traitement.

d. Observation N°4 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 34 ans, dans ses antécédents, il n'y a pas de notion de transfusion sanguine, ni de prise médicamenteuse, pas de notion d'intoxication alcoolique ou de maladies auto-immunes, admise au service de médecine interne en 2018 pour la prise en charge d'une asthénie évoluant depuis 6 mois.

L'examen clinique trouve une patiente consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire.

L'examen abdominal met en évidence un foie dur à bord inférieur tranchant sans signes d'HTP clinique notamment pas de CVC ou de splénomégalie.

Le reste de l'examen physique est sans particularité.

Le bilan biologique trouve:

Une cytolysse hépatique avec ALAT : 91 UI/L (5N) et ASAT : 102 UI/L (5N) ;

Une cholestase biologique avec PAL : 128 UI/L (2N) et GGT : 180 UI/L (10N) ;

Une bilirubine totale : 9 mg/l ;

EPP : Hypergammaglobulinémie polyclonale à 28 g/l (2N)

Un taux d'albumine : 25 g/l

Un TP : 68% ;

Un hémogramme et un ionogramme sanguin normal ;

Les sérologies virales B, C et A sont négatives.

Le bilan immunologique montre des anticorps anti-muscle lisse (AML) type moucheté positifs avec des anticorps anti-nucléaires (AAN) et des anticorps anti mitochondries (AAM) négatifs.

L'échographie abdominale montre un aspect de cirrhose hépatique, une HTP avec une dilatation du tronc porte et une splénomégalie.

FOGD: pas de varices.

La ponction biopsie du foie montre un aspect des lésions ductulaires florides associée à une hépatite d'interface avec une nécrose parcellaire sévère.

Le diagnostic du syndrome de chevauchement HAI/CBP a été retenu devant:

Les signes en faveur d'HAI :
Alanine aminotransférase (ALAT) à 5 x la norme.
Anticorps anti muscle lisse positifs
Hépatite d'interface sévère à l'histologie
Les signes en faveur de CBP :
Phosphatase alcaline (PAL) à 2 x la norme
Lésions ductulaires biliaires à l'histologie

Un traitement à base d'AUDC (15 mg/kg /j), de corticoïde (30mg/kg/j) et d'Azathioprine (50mg/j) a été instauré chez la patiente associé à une supplémentation en potassium, en vitamine D et en calcium.

L'évolution immédiate a été marquée par une amélioration clinique.

Le bilan biologique réalisé le 22/09/2020 montre:

Une normalisation d'ALAT : 17 UI/l

ASAT : 31.5 UI/l (1.5N)

GGT : 65 UI/l (5N)

PAL : 91.5 UI/l (1.5N)

BT : 8 mg/l

Durant le traitement la patiente a présenté une décompensation ascitique traitée par diurétiques avec évolution favorable et une réduction progressive des diurétiques jusqu'à l'arrêt total.

II. Résultats:

Il s'agissait de 4 femmes ayant un âge moyen de 47 ans [32–69 ans] au moment du diagnostic du SC. Le diagnostic du SC était retenu devant l'association de 3 critères de CBP et 2 critères d'HAI dans 1 cas et l'association de 3 critères d'HAI et 2 critères de CBP dans 2 cas. Aucun malade n'avait l'association des 3 critères respectifs de CBP et d'HAI (Tableau 1).

Tableau 1. Répartition des malades en fonction des critères diagnostiques de Chazouillères et al. [92].

HAI / CBP	N = 2	N = 3
N = 2	0	1 cas
N = 3	2 cas	0

L'association des critères diagnostiques de la CBP et de l'HAI était simultanée dans 3 cas. Le diagnostic des deux hépatopathies était fait de façon consécutive chez une seule patiente qui avait initialement une HAI isolée traitée par corticothérapie sans obtention d'une réponse biochimique. Devant la persistance d'une cholestase modérée après 2 mois du traitement, le diagnostic du SC avait été alors retenu après avoir éliminé une cause médicamenteuse, toxique ou virale intercurrente.

La présentation clinique était marquée par la présence d'ictère et du prurit retrouvé chez 2 patientes et d'asthénie chez les 2 autres cas. (Tableau 2)

Tableau 2. Caractéristiques cliniques des 4 malades atteints du syndrome de chevauchement HAI/CBP.

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
Age	69 ans	32 ans	54 ans	34 ans
Sexe	F	F	F	F
Asthénie	Oui	Oui	Oui	Oui
Ictère	Non	Oui	Oui	Non
Prurit	Non	Oui	Oui	Non
Ascite	Non	Non	Non	Non

Sur le plan biochimique, le taux moyen d'ALAT, des PAlc et des gGT était respectivement de 6.25 N [5-10], 3.3 N [2-5] et 5.25 N [2-10]. Toutes les malades avaient une hyper bilirubinémie (sauf une) à prédominance conjuguée avec un taux moyen de 40,6 mg/l [32-48]. Trois patientes avaient des signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire avec un TP variant entre 50% et 68% et un taux moyen d'albuminémie de 28 g/l [25-32]. Le taux moyen des gammaglobulines était à 2.1 N [1.3-2]. Les AAN et les AAM étaient négatifs dans tous les cas sauf une contrairement au AML qui étaient positifs chez 3 patientes. (Tableau 3)

Tableau 3. Données biologiques lors du diagnostic du syndrome de chevauchement HAI/CBP.

Variables	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
ALAT (N)	10	5	5	5
GGT (N)	2	4	5	10
PAL (N)	2.5	5	4	2
Bilirubine totale (mg/l)	42	48	32	9
TP (%)	50	-	60	68
Plaquettes (/mm ³)	82.000	156.000	132.000	143.000
Albumine (g/l)	32	-	27	25
Gammaglobulines (N)	1.5	1.5	1.3	2
Ac anti-nucléaires	Négatifs	Positifs	Négatifs	Négatifs
Ac anti-muscles lisses	Positifs	Négatifs	Positifs	Positifs
Ac anti-mitochondries	Négatifs	Positifs	Négatifs	Négatifs

L'échographie abdominale a été réalisée chez toutes nos patientes. Elle a objectivé un aspect de cirrhose hépatique avec des signes d'hypertension portal dans 3 cas et revenue normale dans un cas.

La FOGD a été effectuée chez 3 patientes, motivée par la présence de signes d'hypertension portale, elle a montré la présence des varices oesophagiennes grade 2 sans signes rouges dans un cas, des VO stade 1 dans un autre cas et revenue normale chez la 3ème patiente.

Trois malades avaient bénéficié d'une PBF. Des lésions hépatocytaires de cholestase avec ductopénie associées à une hépatite d'interface a été mise en évidence dans tous les cas. Une nécrose hépatocyttaire extensive a été retrouvée chez 2 patientes. L'activité nécrotico-inflammatoire selon Metavir a été précisée seulement pour 2 malades et était classée A2 et A3 avec un score de fibrose F2 et F3. (Tableau 4)

Tableau 4. Caractéristiques histologiques lors du diagnostic.

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
Lésions ductulaires	-	Oui	Oui	Oui
Hépatite d'interface	-	Oui	Oui	Oui
Metavir	-	A2F2	A3F3	-

Le suivi médian était de 4.25 ans [2 - 7 ans] durant lequel un traitement à base d'AUDC (15 mg/kg /j), de corticoïde (30mg/kg/j) et d'Azathioprine (50mg/j) était instauré chez toutes les patientes.

Sur le plan clinique, l'évolution était marquée par l'amélioration du prurit et d'ictère chez les deux patientes qui l'avaient initialement.

Sur le plan biologique et après 6 mois du traitement, une patiente avait une réponse thérapeutique complète avec normalisation des transaminases et la disparition de la cholestase. Trois patientes avaient une non réponse. (Tableau 5)

Tableau 5. Réponse au traitement des malades traités pour syndrome de chevauchement HAI/CBP.

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
Traitement	AUDC corticoïdes azathioprine	AUDC corticoïdes azathioprine	AUDC corticoïdes azathioprine	AUDC corticoïdes azathioprine
Réponse au traitement	Réponse complète	Non réponse	Non réponse	Non réponse
Durée du suivi	5 ans	7 ans	3 ans	2 ans

Concernant la tolérance du traitement, l'azathioprine a été arrêtée chez une patiente devant une intolérance digestive. L'azathioprine a été substituée par la corticothérapie au long cours avec une amélioration clinique sans amélioration biologique.

Une décompensation ascitique est survenue sous traitement chez 2 patientes, traitée par les diurétiques.

III. Discussion:

A côté des formes classiques de CBP et d'HAI, décrites initialement comme deux maladies distinctes, il existe des formes mixtes, appelées SC associant les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques des deux maladies.

La survenue d'un SC, inaugural ou secondaire lors de l'évolution d'une CBP ou d'une HAI est un événement peu fréquent. Dans la littérature, la prévalence de ces formes frontières a été évaluée entre 4,8 % et 19 % des hépatopathies auto-immunes [92, 99, 94–97, 152]. Ces variations de fréquence s'expliquent principalement par l'hétérogénéité des critères diagnostiques retenus pour définir le SC. Certains auteurs ont utilisé le score de l'IAIHG [20] pour établir le diagnostic du SC chez des malades ayant des signes immunologiques et/ou histologiques de CBP [99, 153–154]. D'autres auteurs ont utilisé soit l'association de critères histologiques seuls, soit l'association de critères biochimiques et immunologiques.

Dans notre travail, nous avons utilisé les critères diagnostiques de Chazouillères et al. [92] qui associent des critères biochimiques, immunologiques et histologiques des deux maladies. Dans cette classification, la présence d'au moins deux des trois critères de chacune des maladies est nécessaire. L'utilisation d'un seul de ces critères conduirait à élargir considérablement le concept du SC.

Dans notre étude, en utilisant un seul des 3 critères, le diagnostic aurait été retenu chez un plus grand nombre de malades atteints d'hépatopathies auto-immunes. A l'inverse, l'utilisation plus stricte de ces mêmes critères diagnostiques (présence obligatoire des 3 critères des deux maladies) [103] aurait conduit au diagnostic du SC chez aucun malade dans notre série.

Il est important de souligner que la discussion nosologique est fortement biaisée par la variabilité des critères diagnostiques du SC. En effet, notre série de malades est considérablement différente des autres séries en fonction des critères diagnostiques

utilisés. Ceci rend particulièrement difficile la comparaison des études entre elles, notamment en ce qui concerne la physiopathologie et la réponse au traitement.

Dans la grande majorité des cas, les caractéristiques des deux maladies sont associées d'emblée lors du diagnostic. Toutefois un SC peut survenir au cours de l'évolution d'une CBP [92, 123, 151, 100] ou plus rarement d'une HAI [108].

Dans notre série, un seul cas d'un SC compliquant l'évolution d'une HAI a été identifié. Le diagnostic du SC a été évoqué devant l'apparition d'un échappement aux corticoïdes associé à une persistance de cholestase modérée. Dans l'étude de Czaja [93], il y avait 8 SC parmi 162 HAI, soit une fréquence de 5 %. Comme ce fut le cas pour notre malade, le traitement associant l'AUDC aux corticoïdes et à l'azathioprine a été efficace.

Les données cliniques de notre série du SC sont similaires aux données de la littérature. Les populations du SC décrites dans les différentes études sont âgées en moyenne entre 44 et 54 ans, avec une proportion de 80 à 90% de femmes, ce qui correspond à nos données (âge médian de 47 ans, avec 100% de femmes). [143, 129, 155]

Les résultats de notre travail confirment également le mode de révélation dominé par l'asthénie, le prurit et l'ictère qui était mis en évidence dans les autres séries de la littérature chez 60 à 80% des malades [147, 156].

En accord avec les études antérieures [102], les malades atteints du SC avaient dans notre série une cytolyse hépatique et une globulinémie élevées associée à une augmentation des taux sériques de GGT et de PAL.

Le taux de PAL à 3.3 N est identique à celui retrouvé dans les études, où il était estimé entre 2.3 N et 3.8 N. [143, 129, 145]

Le taux de GGT à 5.25 N chez nos patients est légèrement plus bas que dans les autres études, où il était plutôt entre 6.1 N et 8.7 N. [92, 143, 145]

La cytolysse élevée (ALAT à 6.25 N) est également retrouvée avec des valeurs entre 4 N et 7 N. [92, 129, 145]

Le profil immunologique de nos malades est un peu différent de celui des données publiées dans la littérature qui rapporte la présence d'anticorps anti-nucléaires dans près de 70 % des cas, des anticorps anti-muscles lisses dans 30 à 80 % des cas et des anticorps anti-mitochondries dans 80 % des cas [157]. Dans notre étude, les AAN et AAM sont retrouvés chez $\frac{1}{4}$ des patients soit 25% alors que les AML sont présents chez les $\frac{3}{4}$ soit 75% des cas.

Par ailleurs notre étude met en évidence la présence du SC chez 3 patientes ayant des anticorps anti-mitochondries (AAM) négatifs. Cette entité est décrite dans la littérature sous le terme d'«overlap syndrome hépatitique et cholestatique » [130] ou «phénotype cholestatique d'HAI sans AAM ni anomalie cholangiographique » [131]. Les patients appartenant à ce groupe du SC semblent avoir une maladie plus sévère que ceux ayant des AAM, avec des lésions histologiques biliaires plus sévères et une fibrose plus avancée [132], ainsi que la réponse biochimique aux immunosuppresseurs semble moins bonne [131, 93] (Comme ce fut le cas pour 2 patientes dans notre série).

Comme attendu en raison des critères diagnostiques utilisés, la plupart des malades atteints du SC ont à la fois une cholangite destructrice lymphocytaire et une nécrose parcellaire marquée [92].

Dans notre étude, les patients avaient une nécrose parcellaire et une hépatite d'interface modérée à sévère associée à une perte des canaux biliaires interlobulaires avec une activité nécrotico-inflammatoire prononcée, A2 et A3 selon la classification METAVIR. Cette activité marquée avait déjà été notée dans une autre série rétrospective [103].

Les critères de rémission biochimique utilisés sont les critères validés pour la prise en charge de l'HAI et de la CBP, puisqu'il n'y a pas de recommandation précise concernant les SC [16,4-17, 138,140]. Seuls les IgG, faisant partie des critères validés de rémission de l'HAI n'ont pas été pris en compte puisqu'ils sont peu souvent mesurés dans notre pratique, au profit du dosage des gammaglobulines totales. Le délai d'évaluation est adapté, puisqu'il est recommandé à tout moment de la prise en charge pour l'HAI et à 1 an pour la CBP. Il a été montré que l'évaluation à 6 mois dans la CBP est aussi informative qu'à un an. [158] En accord avec les recommandations, les critères de rémission dans notre étude étaient plus stricts, puisqu'ils comportaient les critères de rémission de HAI et une normalisation des paramètres de cholestase. Cette différence d'évaluation entre les groupes peut induire un biais de classement, susceptible de diminuer le taux de rémission dans le groupe du SC.

Alors que les traitements de l'HAI et de la CBP sont bien codifiés, reposant sur les immunosuppresseurs [159, 160] et l'AUDC [161], le traitement du SC est controversé. L'analyse des résultats est limitée par l'hétérogénéité des critères diagnostiques et par l'absence d'études randomisées. Néanmoins les données convergent pour suggérer l'efficacité supérieure de l'association immunosuppresseurs-AUDC par rapport à l'utilisation isolée de ces molécules.

Dans notre série, l'adaptation de l'immunosuppression associée à l'AUDC et l'azathioprine a permis d'obtenir une réponse biochimique complète à 6 mois chez le $\frac{1}{4}$ des patientes et une non réponse le $\frac{3}{4}$.

Les taux de rémission des SC dans la littérature sont très variables selon les études, de 20% à 85%. [145,156] La plus large étude est celle d'Ozaslan et al. : il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique de 88 patients du SC, sans groupe contrôle. [145] Dans cette étude, le taux de réponse biochimique était de 85%. La réponse biochimique était définie par la normalisation des transaminases et une diminution de

plus de 40% du taux de PAL ou sa normalisation à 1 an. Les critères étaient donc moins stricts que dans notre étude, ce qui peut expliquer le taux élevé de réponse. La série de Chazouillères et al. avait un taux de rémission de 41% (7/17 patients) à 6 mois. [144] Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique française avec un suivi médian de 7.5 ans. A la fin du suivi, 16 des 17 patients étaient en rémission. La rémission était définie par des ALAT à moins de 2N, sans prise en compte des paramètres de cholestase. Dans cette étude, plus de la moitié des patients (11/17) avaient comme traitement initial de l'AUDC seul, les autres étaient traités par une association d'immunosuppresseurs et d'AUDC. Le taux de rémission est difficilement comparable au nôtre puisque les traitements et les critères de rémission utilisés sont différents.

L'histoire naturelle et l'évolution sous traitement du SC sont mal connues. Dans notre série de 4 cas, deux patientes ont présenté une décompensation ascitique mais nous n'avons observé aucun décès. Toutefois, bien que les données de la littérature soient limitées, il est bien établi que les malades atteints d'un SC sont exposés au risque d'une évolution fibrosante et de ses complications [95, 144]. La survenue d'un hépatocarcinome ou d'un hépatocholangiocarcinome chez des malades ayant un SC a été rapportée [144].

IV. Conclusion :

Le SC est une entité rare, qui associe les caractéristiques cliniques, biologiques immunologiques et anatomopathologiques de la CBP et de l'HAI. Le traitement combiné immunosuppresseur-AUDC semble être le traitement le plus efficace quoique l'obtention d'une rémission de la maladie demeure peu fréquente. La reconnaissance de ce syndrome est de ce fait primordiale afin d'adapter le traitement et prévenir l'évolution de l'hépatopathie vers la cirrhose et ses complications. Dans les stades avancés, le traitement de choix est la transplantation hépatique.

RESUME

Résumé

Introduction:

La Cholangite biliaire primitive (CBP) et l'hépatite auto-immune (HAI) sont deux hépatopathies auto-immunes bien individualisées. Leur diagnostic respectif est habituellement aisé reposant sur des critères cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques bien définis. Leur traitement est aussi bien codifié. Le terme de syndrome de chevauchement (SC) est utilisé pour désigner des variantes d'hépatopathies auto-immunes associant de façon simultanée ou consécutive les signes caractéristiques de l'HAI et de la CBP. Il s'agit d'une entité clinique rare observée dans environ 10 à 20 % des cas et qui pose des difficultés diagnostiques et thérapeutiques.

Objectif:

Le but de ce travail est d'étudier les caractéristiques cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques du syndrome de chevauchement entre CBP et HAI et d'en préciser les particularités thérapeutiques et évolutives à travers une étude rétrospective incluant 4 cas du syndrome de chevauchement CBP-HAI suivis au service de Gastro-entérologie et de médecine interne au sein de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI) entre 2012 et 2018. Le diagnostic était retenu selon les critères de Paris établis par Chazouillères.

Résultats:

Il s'agissait de 4 femmes dont l'âge moyen était de 47 ans (32-67 ans). L'association des critères diagnostiques de la CBP et de l'HAI était simultanée dans 3 cas et consécutive chez une patiente qui avait initialement une HAI isolée traitée par corticothérapie sans l'obtention d'une réponse biochimique.

L'ictère et le prurit associés à une asthénie étaient les principaux signes cliniques inauguraux du SC.

Le bilan biologique mettait en évidence une cholestase associée à une cytolyse et une globulinémie élevée chez toutes nos patientes.

Les anticorps anti-mitochondries et les anticorps antinucléaires étaient positifs chez le ¼ des patientes. Les anticorps anti-muscle lisse étaient positifs chez le 3/4.

La ponction biopsie du foie était réalisée chez 3 patientes. Elle montrait une nécrose parcellaire et une hépatite d'interface modérée à sévère associée à une perte des canaux biliaires interlobulaires avec une activité nécrotico-inflammatoire prononcée (A2 et A3).

Un traitement à base d'AUDC (15 mg/kg/j), de corticoïde (30 mg/kg/j) et d'Azathioprine (50 mg/j) était instauré chez toutes nos patientes. Le traitement a permis d'obtenir une réponse complète chez le ¼ et une absence de réponse chez le 3/4.

Summary

Introduction:

Primary biliary cholangitis (PBC) and autoimmune hepatitis (AIH) are two individualized autoimmune liver diseases. They are usually easily diagnosed thanks to well-defined clinical, biochemical, immunological and histological criterias. Their treatment is also well established. The term overlap syndrome (OS) is used to identify a variant of autoimmune liver diseases that combine simultaneously or consecutively the characteristic features of AIH and PBC. It is a rare clinical entity observed in approximately 10 to 20% of cases and which presents great diagnostic and therapeutic issues.

Goal:

The aim of this work is to analyze the clinical, biochemical, immunological and histological features and treatment response of overlap syndrome (AIH/PBC) through a retrospective study including 4 cases of OS followed in gastroenterology and internal medicine departments of Moulay Ismail Military Hospital in Meknès between 2012 and 2018. The diagnosis was based on Paris criterias established by Chazouillères.

Results:

We identified 4 women with a median age of 47 years (32–67 years)

The diagnosis criteria combination of PBC and AIH was simultaneous in 3 cases and consecutive for one patient who initially had an AIH treated by corticosteroids without any biochemical response.

Jaundice and pruritus along with fatigue were the main initial symptoms in OS.

Serum biochemical findings showed a cholestasis associated with a cytolysis and elevated γ globulin levels for all our patients.

Antinuclear antibodies and anti mitochondrial antibodies were positive in $\frac{1}{4}$ of patients while the anti-smooth muscle antibodies were positive in the $\frac{3}{4}$.

Liver biopsy was performed in 3 patients. The histological analysis showed moderate to severe piecemeal necrosis associated with loss of the interlobular bile ducts with pronounced necrotico-inflammatory activity (A2 and A3).

All patients were treated by a combination of Ursodeoxycholic acid (UDCA) (15mg/kg/day), corticosteroids (30mg/kg/day) and azathioprine (AZA) (50mg/day). $\frac{1}{4}$ of them had a complete biochemical response while the $\frac{3}{4}$ had no response.

ملخص

مقدمة:

يعد التهاب الأقنية الصفراوية الأولي والتهاب الكبد المناعي الذاتي، أمراض كبد مناعية ذاتية مستقلة على حدة. عادة ما يتم تشخيصها بسهولة بفضل معايير سريرية و كيميائية و مناعية ونسجية جد محددة وكذلك الحال في طرق علاجها. يستخدم مصطلح متلازمة التداخل لتحديد مجموعة مختلفة من أمراض الكبد المناعية الذاتية التي تجمع في آن واحد أو على التوالي خصائص مميزة لكل من التهاب الأقنية الصفراوية الأولي والتهاب الكبد المناعي الذاتي. وتعد متلازمة التداخل نوعا سريريا نادرا، لوحظ في ما يقرب ال % 10 إلى % 20. كما أنه يشكل معضلة تشخيصية حقيقية.

الهدف:

هدفنا من هذا العمل هو تحليل الخصائص السريرية والكيميائية والمناعية والنسجية وكذا الاستجابة العلاجية لمتلازمة التداخل من خلال دراسة بأثر رجعي تتضمن 4 حالات لمتلازمة التداخل. تم تتبعها بكل من قسمي الجهاز الهضمي والطب الباطني بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس، لفترة زمنية تتراوح بين 2012 و 2018. تم التشخيص استنادا إلى معايير باريس التي أسسها Chazouillères.

النتائج:

حددنا 4 نساء بمتوسط عمر 47 عامًا (32-67 عامًا). تزامن تشخيص مرضي التهاب الأقنية الصفراوية الأولي والتهاب الكبد المناعي الذاتي لدى 3 حالات بينما ظهر المرضان بشكل متتال لدى مريضة واحدة، تم تشخيصها بدءا بالتهاب الكبد المناعي و قد عولجت بكابح مناعي (Corticoides) دون أي استجابة.

و قد شكل اليرقان والحكة إضافة إلى التعب الأعراض الأولية و الرئيسية لمتلازمة التداخل. وأظهرت النتائج الكيميائية للمصل وجود ركود صفراوي و انحلال خلوي مع مستويات عالية من غلوبولين غاما لدى جميع مرضانا.

وقد تم العثور في التحليل المناعي على الأجسام المضادة للنواة والأجسام المضادة للميتوكوندريا لدى ¼ من المرضى و على الأجسام المضادة للعضلات الملساء لدى ¾.

تم إجراء خزعة الكبد لدى 3 مرضى و أظهر التحليل النسيجي وجود نخر متوسط الى شديد الحدة للخلايا

الكبدية إضافة إلى فقدان القنوات الصفراوية بين الفصوص مع نشاط التهابي ملحوظ، صنف (A2 و A3).
وقد خضع جميع المرضى إلى علاج بحمض Ursodeoxycholic و كابتج مناعي (Corticoides)
إضافة إلى Azathioprine. حيث تماثل ¼ المرضى إلى الشفاء بينما لم تستجب ¾ .

REFERENCES

- [1]. Corpechot C, Chazouillères O. Hépatites auto-immunes : actualités diagnostiques et thérapeutiques, *Rev Med Interne* 2010 : 606–614.
- [2]. Waldenström JG. Blutproteine und Nahrungseiweiß. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr* 1950;15:113–119
- [3]. Reuben A. A sheep in wolf's clothing. *Hepatology* 2003;38:1596–601.
- [4]. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report : International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18:998–1005.
- [5]. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998 ; 33 : 99–103.
- [6]. van Gerven NMF, de Boer YS, Mulder CJ, van Nieuwkerk CM, Bouma G. Auto immune hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(19):4651
- [7]. Czaja AJ, dos Santos RM, Porto A, Santrach PJ, Moore SB. Immune phenotype of chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1998 ; 43 : 2149–55
- [8]. Czaja AJ, Manns MP. Advances in the Diagnosis, Pathogenesis, and Management of Autoimmune Hepatitis. *Gastroenterology*. juill 2010;139(1):58–72.e4.
- [9]. Sebode M, Hartl J, Vergani D, Lohse AW, the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda. *Liver International*. 18 mai 2017;00:1–8.
- [10]. Lohse AW, Weiler-Normann C, Tiegs G. Immune-mediated liver injury. *Journal of hepatology*. 2010;52(1):136–144.
- [11]. Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G, et al. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2010; 34:7–14.

- [12]. . Kogan J, Safadi R, Ashur Y, et al. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis : A study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:75–81.
- [13]. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: Clinical challenges. *Gastroenterology*. mai 2001;120(6):1502–17.
- [14]. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Wörns M, et al. Concurrent Autoimmune Diseases in Patients With Autoimmune Hepatitis: *Journal of Clinical Gastroenterology*. mars 2010;44(3):208–13.
- [15]. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al. Liver autoimmune serology : a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004 ; 41 : 677–83.
- [16]. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. oct 2015;63(4):971–1004.
- [17]. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008 ; 48 : 169–76.
- [18]. de Boer YS, van Nieuwkerk CM, Witte BI, Mulder CJ, Bouma G, Bloemena E. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. *Histopathology* 2015 ; 66 : 351–62.
- [19]. Hartl J, Denzer U, Ehlken H, Zenouzi R, Peiseler M, Sebode M, et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *Journal of Hepatology*. oct 2016;65(4):769–75.
- [20]. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report : Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929–38.

- [21]. Gueguen M, Boniface O, Bernard O, Clerc F, Cartwright T, Alvarez F. Identification of the main epitope on human cytochrome P450IID6 recognized by anti-liver kidney microsome antibody. *J Autoimmun* 1991 ; 4 : 607-15.
- [22]. Martini E, Abuaf N, Cavalli F, Durand V, Johanet C, Homberg JC. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology* 1988 ; 8 : 1662-6.
- [23]. Lapierre P, Hajoui O, Homberg JC, Alvarez F. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999 ; 11 : 643-49.
- [24]. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 1 déc 2011;60(12):1611-29.
- [25]. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. juin 2010;51(6):2193-213.
- [26]. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Quart J Med* 1971 ; 158 : 159-85.
- [27]. Kirk AP, Jain S, Pocock S, Thomas HC, Sherlock S. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of Prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980 ; 21 : 78-83.
- [28]. Soloway RD, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback LR, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972 ; 63 : 820-33.

- [29]. Summerskill WHJ, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975 ; 16 : 876–83.
- [30]. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973 ; 1 : 735–7.
- [31]. Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW. Auto-immune hepatitis. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 923–924.
- [32]. Ben-Ari Z, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* 2001 ; 49 : 589–94.
- [33]. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002 ; 36 [2] : 479–97.
- [34]. Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002 ; 35 : 7–13.
- [35]. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide Induces Remission More Effectively Than Prednisone in a Controlled Trial of Patients With Autoimmune Hepatitis. *Gastroenterology*. oct 2010;139(4):1198–206.
- [36]. Hartl J, Ehlken H, Weiler-Normann C, Sebode M, Kreuels B, Pannicke N, et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*. 2015;62(3):642–646.
- [37]. Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT. Sustained remission after corticosteroid therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987 ; 92 :215–9.

- [38]. Sharzehi K, Huang MA, Schreiber IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;24(10):588–592.
- [39]. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegard C, et al. Mycophenolate Mofetil as Second Line Therapy in Autoimmune Hepatitis? *The American Journal of Gastroenterology*. déc 2008;103(12):3063–70.
- [40]. Czaja AJ. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2012;57:2248–66.
- [41]. Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD, Muir AJ, Tendler DA. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. oct 2006;45(4):584–91.
- [42]. European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145–72.
- [43]. Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int* 2014;34:e31–8.
- [44]. Griffiths L, Dyson JK, Jones DE. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014;34:318–28.
- [45]. Invernizzi P, Selmi C, Poli F, et al. Human leukocyte antigen polymorphisms in Italian primary biliary cirrhosis: a multicenter study of 664 patients and 1992 healthy controls. *Hepatology* 2008;48:1906–12.
- [46]. Hirschfield GM, Liu X, Xu C, et al. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants. *N Engl J Med* 2009;360:2544–55.

-
- [47]. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines: primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291–308.
- [48]. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *The Lancet*. 2015;386(10003):1565–1575.
- [49]. Shimoda S, Hisamoto S, Harada K, Iwasaka S, Chong Y, Nakamura M, et al. Natural killer cells regulate T cell immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2015;62(6):1817–1827.
- [50]. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *Journal of hepatology*. 2015;62(1):S25–S37.
- [51]. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004;53:865–70.
- [52]. Poupon RE, Chretien Y, Chazouilleres O, et al. Quality of life in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2004;40:489–94.
- [53]. Al-Harthy 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.
- [54]. Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014;34:334–40.
- [55]. Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2017;65:152–63.

- [56]. Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM, Covini G, De Valle G, Larghi A, et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and-negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1997;25(5):1090-1095.
- [57]. Woodward J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology*. avr 2001;33(4):994-1002.
- [58]. Chan AW, Chan RC, Wong GL, et al. Evaluation of histological staging systems for primary biliary cirrhosis: correlation with clinical and biochemical factors and significance of pathological parameters in prognostication. *Histopathology* 2014;65:174-86.
- [59]. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978;379:103-12.
- [60]. Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int* 2010;60:167-74 .
- [61]. Wendum D, Boelle PY, Bedossa P, et al. Primary biliary cirrhosis: proposal for a new simple histological scoring system. *Liver Int* 2015;35:652-9.
- [62]. Jeevagan A. Overlap of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis – a rare coincidence or a new syndrome. *Int J Gen Med*. 26 mai 2010;3:143-6.
- [63]. Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al. Sex and Age Are Determinants of the Clinical Phenotype of Primary Biliary Cirrhosis and Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology*. mars 2013;144(3):560-569.e7.

- [64]. Quarneti C, Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, Menichella R, Granito A, et al. Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis. *Liver International*. févr 2015;35(2):636-41.
- [65]. Vleggaar FP, van Buuren HR, Zondervan PE, ten Kate FJ, Hop WC, Dutch Multicentre PBC study group. Jaundice in non-cirrhotic primary biliary cirrhosis: the premature ductopenic variant. *Gut*. août 2001;49(2):276-81.
- [66]. Mayo MJ, Parkes J, Adams-Huet B, et al. Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay. *Hepatology* 2008;48:1549-57.
- [67]. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198-208.
- [68]. Floreani A, Cazzagon N, Martines D, Cavalletto L, Baldo V, Chemello L. Performance and utility of transient elastography and non invasive markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Digestive and Liver Disease*. juill 2011;43(11):887-92.
- [69]. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology* 2015;149:1804-1812 e4.
- [70]. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, et al. 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* 2016;63:930-50.
- [71]. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011;55:1361-7.

- [72]. 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.
- [73]. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2018;378:2171-81.
- [74]. Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev* 2003;2:1-7.
- [75]. Bosch A, Dumortier J, Maucort-Boulch D, et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol* 2015;63:1449-58.
- [76]. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology*. févr 2016;64(2):433-85.
- [77]. Raszeja-Wyszomirska J, Miazgowski T. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis of the liver. *Prz Gastroenterol* 2014;9:82-7.
- [78]. Allocca M, Crosignani A, Gritti A, et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2006;55:1795-800.
- [79]. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis (review). *N Engl J Med* 1996;335:1570-8.
- [80]. Popper H, Schaffner F. Nonsuppurative destructive chronic cholangitis and chronic hepatitis. *Prog Liver Dis* 1970;3:336-54.
- [81]. Rodes J, Bruguera M, Bordas JM, Teres J. Chronic active hepatitis with features of primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1971;1:1184-5.
- [82]. Cooksley WG, Powell LB, Ker JF, Bathal PS. Cholestasis in chronic active hepatitis. *Am J Dig Dis* 1972;17:495-504.
- [83]. Geubel AP, Baggenstoss AH, Summerskill WH. Responses to treatment can differentiate chronic active liver disease with cholangitic features from the primary biliary cirrhosis syndrome. *Gastroenterology* 1976;71:444-9.

- [84]. Kloppel G, Seifert G, Lindner H, Dammermann R, Sack HJ, Berg PA. Histopathological features in mixed types of chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. Correlations of liver histology with mitochondrial antibodies of different specificity. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977;373:143–60.
- [85]. Shouval D, Levij IS, Eliakim M. Chronic active hepatitis with cholestatic features. *Am J Gastroenterol* 1979;72:542–50.
- [86]. Labayle D, Bossuet P, Brunaud MD, Courpotin G, Etienne JP. Hépatite chronique active ou cirrhose biliaire primitive. A propos de cinq observations. *Gastroenterol Clin Biol* 1980;4:848–53.
- [87]. Degos F, Degott C, Erlinger S. Inefficacité des corticostéroïdes au cours des formes cholestatiques de l'hépatite chronique active. *Gastroenterol Clin Biol* 1980;4:246–50.
- [88]. Okuno T, Seto Y, Okanoue T, Takino T. Chronic active hepatitis with histological features of primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1987;32:775–9.
- [89]. Davis PA, Leung P, Manns M, Kaplan M, Munoz SJ, Gorin FA, et al. M4 and M9 antibodies in the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis: epitopes or epiphenomena? *Hepatology* 1992;16:1128–1136.
- [90]. Carrougher JG, Shaffer RT, Canales LI, Goodman ZD. A 33-year-old woman with an autoimmune syndrome. *Semin Liver Dis* 1991;11:256–62.
- [91]. Sato Y, Harada K, Sudo Y, Watanabe K, Nakahama T, Morimoto H, et al. Autoimmune hepatitis associated with bile duct injury resembling chronic non-suppurative destructive cholangitis. *Pathol Int* 2002;52:478–82.

- [92]. Chazouillères 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* 1998;28:296–301.
- [93]. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998;28:360–65.
- [94]. Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, et al. PBC with autoimmune hepatitis features: natural history and treatment with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2002;35:409–13.
- [95]. Villamil AG, Welz G, Bandi JC, Mullen E, Galdame OA, Bustos D, et al. overlap syndrome PBC/AIH: prevalence, long term evolution and prognostic factors. *J Hepatol* 2004;40:163(résumé).
- [96]. Lohse AW, Zum Büschenfelde KH, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatitic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29:1078–84.
- [97]. Yamamoto K, Terada R, Okamoto R, Hiasa Y, Abe M, Onji M, et al. A scoring system for primary biliary cirrhosis and its application for variant forms of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol* 2003;38:52–9.
- [98]. Muratori L, Cassani F, Pappas G, Guidi M, Mele L, Lorenza V et al. The hepatitic/cholestatic “overlap” syndrome: an Italian experience. *Autoimmunity* 2002 ; 35 : 565–8.
- [99]. Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1191–7.

- [100]. Weyman RL, Voigt M. Consecutive of primary biliary cirrhosis and auto-immune hepatitis: A case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 585-7.
- [101]. Perillo RP, Masson AL, Jacob S, Gerber MA. Hepatitis and cholestasis in a middle-aged woman. *Hepatology* 1996 ; 24 : 730-4.
- [102]. Hermann K, Lohse AW, Meyer zum Büschenfelde KH, Franz B, Kauzler S, Gerken G et al. Characterisation of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and auto-immune hepatitis: evidence for it being a hepatitic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999 ; 29 : 1078-84.
- [103]. Gunsar F, Akarca US, Ersoz G, Karasu Z, Yuce G, Batur Y. Clinical and biochemical features and therapy responses in primary biliary cirrhosis and primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1195-200.29.
- [104]. Cheikh I, Said Y, Chaabonni H, Ouerghi H, Ben Ammar A. Primary biliary cirrhosis and auto-immune hepatitis overlap syndrome: therapeutic features in 5 patients. *Ann Med Interne* 2003 ; 154 : 7-11.
- [105]. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2402-7.
- [106]. Gossard AA, Lindor KD. Development of autoimmune hepatitis in primary biliary cirrhosis. *Liver International*. oct 2007;27(8):1086-90.
- [107]. Efe C, Ozaslan E, Heurgué-Berlot A, Kav T, Masi C, Purnak T, et al. Sequential presentation of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. mai 2014;26(5):532-7.

- [108]. Horsmans Y, Piret A, Brenard R, Rahier J, Geubel AP. Autoimmune chronic active hepatitis responsive to immunosuppressive therapy evolving into a typical primary biliary cirrhosis syndrome: a case report. *J Hepatol.* août 1994;21(2):194-8.
- [109]. Poupon R, Chazouillères O, Corpechot C, Chrétien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* juill 2006;44(1):85-90.
- [110]. Efe C, Wahlin S, Ozaslan E, Berlot AH, Purnak T, Muratori L, et al. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* mai 2012;24(5):531-4.
- [111]. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol.* févr 2011;54(2):374-85.
- [112]. Czaja AJ, Carpenter HA. Validation of scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996;41:305-14.
- [113]. McNair AN, Moloney M, Portmann BC, Williams R, McFarlane IG. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in five cases. *Am J Gastroenterol* 1998;93:777-84.
- [114]. Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: An evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:209-20.

- [115]. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/ sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544–53.
- [116]. Czaja AJ, Santrach PJ, Breannan Moore S. Shared genetic risk factors in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:140–7.
- [117]. Carpenter HA, Czaja AJ. The role of histologic evaluation in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis and its variants. *Clin Liver Dis* 2002;6:685–705.
- [118]. Lindgren S, Glaumann H, Almer S, et al. Transitions between variant forms of primary biliary cirrhosis during long-term follow-up. *Eur J Intern Med* 2009;20:398–402.
- [119]. Poupon R. Autoimmune overlapping syndromes. *Clin Liver Dis* 2003;7:865–78.
- [120]. Czaja AJ. Genetic factors affecting the occurrence, clinical phenotype, and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:379–88.
- [121]. Doherty DG, Penzotti JE, Koelle DM, et al. Structural basis of specificity and degeneracy of T cell recognition: Pluriallelic restriction of T cell responses to a peptide antigen involves both specific and promiscuous interactions between the T cell receptor, peptide, and HLA-DR. *J Immunol* 1998;161:3527–35.
- [122]. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. sept 2012;36(6):517–33.

- [123]. Colombato LA, Alvarez F, Cote J, Huet PM. Autoimmune cholangiopathy: the result of consecutive primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis? *Gastroenterology* 1994;107:1839-43.
- [124]. Van Leeuwen DJ, Sood G, Ferrante D, Lazenby AJ, Sellers MJ. A 38-year-old African-American woman with an unusually rapid progression of "Primary Cirrhosis": a missed opportunity! *Semin Liver Dis* 2002;22:395-406.
- [125]. Poupon MF see Soulie P Poupon R, Chazouillères O, Balkau B, Poupon RE. Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Group. *J Hepatol* 1999 Mar;30(3):408-12
- [126]. Kenny RP, Czaja AJ, Ludwig J, Dickson ER. Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 107-11.
- [127]. Karl-Hermann MZB, Lohse AW, Manns M, Poralla T. Autoimmunity and liver disease. *Hepatology* 1990 ; 12 : 354-63.
- [128]. Kurki P, Mictten A, Linder E, Pikkarainen P, Vuoristo M, Salaspuro MP. Different types of SMA in chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis: their diagnostic and prognostic significance. *Gut* 1980 ; 21 : 878-84.
- [129]. Muratori P, Granito A, Pappas G, Pendino GM, Quarneti C, Cicola R, et al. The serological profile of the autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(6):1420.
- [130]. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Diagnosis and Management of Overlap Syndromes. *Clinics in Liver Disease*. févr 2015;19(1):81-97.
- [131]. Czaja AJ. Cholestatic Phenotypes of Autoimmune Hepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. sept 2014;12(9):1430-8.

- [132]. Alric L, Thebault S, Selves J, Peron J-M, Mejdoubi S, Fortenfant F, et al. Characterization of overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis according to antimitochondrial antibodies status. *Gastroenterol Clin Biol*. janv 2007;31(1):11 6.
- [133]. Ozaslan E, Efe C, Akbulut S, Purnak T, Savas B, Erden E, et al. Therapy response and outcome of overlap syndromes: autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis compared to autoimmune hepatitis and autoimmune cholangitis. *Hepatogastroenterology*. 2010;57(99 100):441-446.
- [134]. Czaja A. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology*. oct 2001;34(4):659 65.
- [135]. Verdonk RC, Lozano MF, van den Berg AP, Gouw ASH. Bile ductal injury and ductular reaction are frequent phenomena with different significance in autoimmune hepatitis. *Liver International*. sept 2016;36(9):1362 9.
- [136]. Duclos-Vallee JC, Hadengue A, Ganne-Carrie N, Robin E, Degott C, Erlinger S. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Corticoresistance and effective treatment by cyclosporine A. *Dig Dis Sci* 1995;40:1069-73.
- [137]. Perrillo RP, Mason AL, Jacob S, Gerber MA. Hepatitis and cholestasis in a middle-aged woman. *Hepatology* 1996;24:730-34.
- [138]. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology*. avr 2017;67(1):145 72.
- [139]. Kuiper EMM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris Criteria Are Effective in Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. juin 2010;8(6):530 4.

- [140]. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* août 2009;51(2):237-67.
- [141]. Michieletti P, Wanless IR, Katz A, Scheuer PJ, Yeaman SJ, Bassendine MF, et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 1994;35:260-5.
- [142]. Heathcote J. Autoimmune cholangitis. *Gut* 1997;40:440-2.
- [143]. Heurgué A, Vitry F, Diebold M-D, Yaziji N, Bernard-Chabert B, Pennaforte J-L, et al. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterol Clin Biol.* janv 2007;31(1):17-25.
- [144]. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis—autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Journal of Hepatology.* février 2006;44(2):400-6.
- [145]. Ozaslan E, Efe C, Heurgué-Berlot A, Kav T, Masi C, Purnak T, et al. Factors Associated With Response to Therapy and Outcome of Patients With Primary Biliary Cirrhosis With Features of Autoimmune Hepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* mai 2014;12(5):863-9.
- [146]. Zhang H, Li S, Yang J, Zheng Y, Wang J, Lu W, et al. A meta-analysis of ursodeoxycholic acid therapy versus combination therapy with corticosteroids for PBC-AIH-overlap syndrome: evidence from 97 monotherapy and 117 combinations. *Gastroenterology Review.* 2015;3:148-55.

- [147]. Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, Enders F, Silveira M, Talwalkar J, et al. Autoimmune hepatitis–PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(2):345.
- [148]. Yang F, Wang Q, Wang Z, Miao Q, Xiao X, Tang R, et al. The Natural History and Prognosis of Primary Biliary Cirrhosis with Clinical Features of Autoimmune Hepatitis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. févr 2016;50(1):114 23.
- [149]. Baven–Pronk AMC, Coenraad MJ, van Buuren HR, de Man RA, van Erpecum KJ, Lamers MMH, et al. The role of mycophenolate mofetil in the management of autoimmune hepatitis and overlap syndromes: Mycophenolate in autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. août 2011;34(3):335 43.
- [150]. Bhanji RA, Mason AL, Girgis S, Montano–Loza AJ. Liver transplantation for overlap syndromes of autoimmune liver diseases. *Liver International*. févr 2013;33(2):210 9.
- [151]. Angulo P, El–Amin O, Carpenter HA, Lindor KD. Development of autoimmune hepatitis in the setting of long–standing primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3021–7.
- [152]. Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, Suzuki F, et al. Clinical and pathological characteristics of the autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:699–706.
- [153]. Hulburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu–Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2402–7.

- [154]. Gheorghe L, Iacob S, Gheorghe C, Iacob R, Simionov I, Vadan R, et al. Frequency and predictive factors for overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary cholestatic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:585–92.
- [155]. Tanaka A, Harada K, Ebinuma H, Komori A, Yokokawa J, Yoshizawa K, et al. Primary biliary cirrhosis – Autoimmune hepatitis overlap syndrome: A rationale for corticosteroids use based on a nation-wide retrospective study in Japan. *Hepatol Res.* sept 2011;41(9):877–86.
- [156]. Park Y, Cho Y, Cho EJ, Kim YJ. Retrospective analysis of autoimmune hepatitis–primary biliary cirrhosis overlap syndrome in Korea: characteristics, treatments, and outcomes. *Clin Mol Hepatol.* juin 2015;21(2):150–7.
- [157]. NGuyen-Khac E, Kairis L, Gournay N, Bonniere M, Thevenot T, Mathurin P, et al. « Overlap syndrome » ou syndrome de chevauchement entre cirrhose biliaire primitive et hépatite auto-immune. *Gastroenterol clin Biol* 2004;28:1107–16.
- [158]. Zhang L-N, Shi T-Y, Shi X-H, Wang L, Yang Y-J, Liu B, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: Results of a 14-year cohort study. *Hepatology.* 2013;58(1):264–272.
- [159]. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54–66.
- [160]. Czaja AJ, Narayanan Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002;35:890–7.
- [161]. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:884–90.

أطروحة رقم 21/115

سنة 2021

متلازمة التداخل بين التهاب الكبد المناعي الذاتي
والتهاب الأقنية الصفراوية الأولي:
تجربة مصلحة أمراض الجهاز الهضمي بالمستشفى
العسكري مولاي إسماعيل بمكناس
(بصدد 04 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/03/02

من طرف

الانسة غرناطي فاطمة الزهراء
المزداة في 22 أكتوبر 1991 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

التهاب الكبد المناعي الذاتي - التهاب الأقنية الصفراوية الأولي - متلازمة التداخل

اللجنة

الرئيس السيد الكرطوطي عبد السلام

أستاذ مبرز في الصيدلة السريرية

المشرف السيد لمسيح توفيق

أستاذ مبرز في أمراض الجهاز الهضمي

أعضاء { السيد مودن محمد كريم

أستاذ مبرز في الطب الباطني

..... السيد الرامي محمد

أستاذ مبرز في علم الطفيليات والفطريات