# UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017 2017 TOU3 1591

# **THÈSE**

# POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

### **Manon SCHOULER**

le 29 09 2017

# COMPARAISON ENTRE HEPATITE AUTO-IMMUNE ET SYNDROME DE CHEVAUCHEMENT ASSOCIANT HEPATITE AUTO-IMMUNE ET CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE : CARACTERISTIQUES ET REPONSE AU TRAITEMENT

Directeur de thèse : Pr Laurent ALRIC

### **JURY**

Monsieur le Professeur Louis BUSCAIL	Président
Monsieur le Professeur Jean-Marie PERON	Assesseur
Madame le Professeur Janick SELVES	Assesseur
Monsieur le Professeur Laurent ALRIC	Assesseur
Madame le Professeur Barbara BOURNET	Suppléant



#### TABLEAU du PERSONNEL HU

## des Facultés de Médecine du l'Université Paul Sabatier au 1er septembre 2016

#### **Professeurs Honoraires**

Doven Honoraire M. ROUGE Daniel Doyen Honoraire M. CHAP Hugues M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard Doyen Honoraire Doyen Honoraire M. PUEL Pierre M. ESCHAPASSE Henri Doyen Honoraire Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. GEDEON André M. PASQUIE M. Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. RIBAUT Louis Professeur Honoraire M ARLET Jacques Professeur Honoraire M. RIBET André Professeur Honoraire M. MONROZIES M. M. DALOUS Antoir Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. DUPRE M. Professeur Honoraire M. FABRE Jean M. DUCOS Jean M. LACOMME Yves Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. COTONAT Jean M. DAVID Jean-Frédéric Professeur Honoraire Professeur Honoraire Professeur Honoraire Mme DIDIER Jacqueline Mme LARENG Marie-Blanche Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. BERNADET Professeur Honoraire M. REGNIER Claude M. COMBELLES Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. REGIS Henri M. ARBUS Louis Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. PUJOL Michel M. ROCHICCIOLI Pierre Professeur Honoraire M. RUMEAU Jean-Louis Professeur Honoraire M. BESOMBES Jean-Paul Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. SUC Jean-Michel Professeur Honoraire M VALDIGUIE Pierre Professeur Honoraire M. BOUNHOURE Jean-Paul Professeur Honoraire M. CARTON Michel Mme PUEL Jacqueline Professeur Honoraire M. GOUZI Jean-Louis M. DUTAU Guy M. PASCAL J.P. Professeur Honoraire Professeur Honoraire associé Professeur Honoraire M. SALVADOR Michel Professeur Honoraine M. BAYARD Francis Professeur Honoraire M. LEOPHONTE Paul Professeur Honoraire M. FABIÉ Michel Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. BARTHE Philippe M. CABARROT Etienne Professeur Honoraire M. DUFFAUT Michel Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. ESCAT Jean Professeur Honoraire M. ESCANDE Michel Professeur Honoraire M. PRIS Jacques

M. BAZEX Jacques Professeur Honoraire M. VIRENQUE Christian Professeur Honoraire M. CARLES Pierre M. BONAFÉ Jean-Louis Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. VAYSSE Philippe M. ESQUERRE J.P. Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. GUITARD Jacques M. LAZORTHES Franck Professeur Honoraire Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. ROQUE-LATRILLE Christian Professeur Honoraire M. CERENE Alain Professeur Honoraire M. FOURNIAL Gérard Professeur Honoraire M. HOFF Jean M. REME Jean-Michel Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. FAUVEL Jean-Marie M. FREXINOS Jacques Professeur Honoraire M. CARRIERE Jean-Paul M. MANSAT Michel Professeur Honoraire Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. BARRET André M. ROLLAND Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. THOUVENOT Jean-Paul Professeur Honoraire M. CAHUZAC Jean-Philippe Professeur Honoraire M. DELSOL Georges Professeur Honoraire M ARRAL Michel M. DURAND Domi Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. DALY-SCHVEITZER Nicolas M. RAILHAC Professeur Honoraire M. POURRAT Jacques M. QUERLEU Denis Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. ARNE Jean-Louis M. ESCOURROU Jean Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. FOURTANIER Gilles Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. LAGARRIGUE Jacques Professeur Honoraire M. PESSEY Jean-Jacques Professeur Honoraire M. CHAVOIN Jean-Pierre M. GERAUD Gilles Professeur Honoraire M. PLANTE Pierre M. MAGNAVAL Jean-François Professeur Honoraire Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. MONROZIES Xavier Professeur Honoraire M. MOSCOVICI Jacques Mme GENESTAL Miche Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. CHAMONTIN Bernard M. SALVAYRE Robert Professeur Honoraire M. FRAYSSE Bernard Professeur Honoraire M. BUGAT Roland Professeur Honoraire M. PRADERE Bernard Professeur Honoraire

## Professeurs Émérites

M. CATHALA Bernard

Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur CONTÉ Jean
Professeur MURAT
Professeur MURAT
Professeur MANELFE Claude
Professeur COUVET P.
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur CARATERO Claude
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur ADER Jean-Louis
Professeur ADER Jean-Louis
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur LARENG Louis
Professeur JOFFRE Francis
Professeur BONEU Bernard
Professeur DABERNAT Henri
Professeur DABERNAT Henri

Professeur MAZIERES Bernard Professeur ARLET-SUAU Elisabeth Professeur SIMON Jacques Professeur FRAYSSE Bernard Professeur ARBUS Louis

Professeur Honoraire

Professeur CHAMONTIN Bernard Professeur SALVAYRE Bernard Professeur MAGNAVAL Jean-François Professeur ROQUES-LATRILLE Christian Professeur MOSCOVICI Jacques Professeur Jacques LAGARRIGUE

## **FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN**

#### 37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

Classe Exception	onnelle et 1ère classe	- A	2ème classe
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépato-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M, GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologi
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Ime LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
I. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépato-Gastro-Entérologie
I. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Urologie		
	Physiologie Chicurale Infantille		
M. SALES DE GAUZY Jérôme M. SALLES Jean-Pierre	Chirurgie Infantile Pédiatrie		
M. SALLES Jean-Pierre M. SANS Nicolas			
433 HH1947	Radiologie Riologie Collulaire		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

## **FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL**

#### 133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

# P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe 2ème classe

Classe Exceptionnelle et 1ère classe		2ème classe		
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie	
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence	
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie	
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie	
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie	
M. BUSCAIL Louis	Hépato-Gastro-Entérologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie	
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgle Orthopédique et Traumatologie	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile	
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique	
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie	
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie	
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique	
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie	
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie	
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie	
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive	
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. OTAL Philippe	Radiologie	
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie	
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement	
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TACK Ivan	Physiologie	
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie	
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie	
M. LARRUE Vincent	Neurologie			
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie			
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie			
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie			
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation			
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène			
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses			
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation			
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile			
M. RITZ Patrick	Nutrition			
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie			
M. ROLLAND Yves	Gériatrie			
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale			
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie			
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne			
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie			
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie			
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie			
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail			
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie			
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive			
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie			
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique			
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstětrique			

Gériatrie

M. VELLAS Bruno (C.E)

Doyen: E. SERRANO

#### **FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN** 37, allées Jules Guesde - 31062 Toulouse Cedex

#### **FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL** 133 route de Narhonne - 31062 TOUL OUSE cedex

7,	, allées Jules Guesde – 3106	2 Toulouse Cedex	133, route de Narbonn	e - 31062 TOULOUSE cedex
	M.	C.U P.H.	M.C	.U P.H
	M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
	Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
	M. BIETH Eric	Génétique	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
	Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
	Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
	M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
	Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
	M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
	Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
	Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
	Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
	Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
	Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE JIII	Hématologie
	M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
	M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
	Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
	M. GANTET Pierre	Biophysique	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
	M. HAMDI Safouane	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
	Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	M. GASQ David	Physiologie
	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
	M. MONTOYA Richard	Physiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
	Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
	M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	M, RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
	M. SOLER Vincent	Ophtalmologie	Mme SOMMET Agnés	Pharmacologie

M. TAFANI Jean-André Biophysique

M. TREINER Emmanuel Immunologie Mme TREMOLLIERES Florence

Biologie du développement

M.C.U. Médecine générale

Mme VAYSSE Charlotte Cancérologie

#### M.C.U. Médecine générale

Physiologie

Hématologie

Endocrinologie

M. BRILLAC Thierry

M. BISMUTH Michel Médecine Générale M. BISMUTH Serge Médecine Générale Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve Médecine Générale Mme ESCOURROU Brigitte Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves Dr CHICOULAA Bruno Dr IRI-DELAHAYE Motoko Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre Dr ANE Serge Dr BIREBENT Jordan

Mme VALLET Marion

M. VERGEZ François

Mme VEZZOSI Delphine

# A Monsieur le Professeur Louis BUSCAIL,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie de l'accueil chaleureux dans votre service au début de mon internat.

Je vous remercie pour vos connaissances partagées et vos nombreux enseignements dispensés tout au long de mon internat.

Soyez assuré de toute ma gratitude et ma reconnaissance.

# A Monsieur le Professeur Jean-Marie PERON,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury.

Je vous remercie pour l'ensemble de vos enseignements.

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de juger mon travail.

Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

# A Madame le Professeur Janick SELVES,

Je vous remercie de votre collaboration à l'élaboration de la liste des patients de notre travail.

Merci de l'aide que vous nous apportez au quotidien par votre expertise.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Je vous prie de croire à l'expression de mon profond respect.

## A Monsieur le Professeur Laurent ALRIC,

Je vous remercie de m'avoir confié ce sujet, et de m'avoir accompagnée et encadrée tout au long de ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre réactivité, vos précieux conseils et vos nombreuses relectures.

Merci également pour l'ensemble de vos enseignements, pour votre accueil et votre disponibilité dans votre service.

Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon profond respect.

# A Madame le professeur Barbara BOURNET,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury.

Je vous remercie pour le travail que vous accomplissez qui nous permet d'avoir accès à une formation de qualité.

Je vous remercie tout particulièrement pour votre grande aide au moment opportun.

Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

#### Remerciements personnels

Merci Matthieu, vivre à tes côtés est une formidable aventure, de laquelle nous avons encore beaucoup de pages à découvrir. Ta présence me rend heureuse. Merci d'avoir été mon plus grand soutien pendant l'élaboration de cette thèse.

Merci maman, de m'avoir soutenue et chouchoutée. Je suis admirative de ce que tu as accomplis ces dernières années, et surtout ravie que tu y trouve ton bonheur.

Merci papa, de m'avoir donné malgré toi l'envie d'être gastro-entérologue, de m'avoir donné les moyens de réussir ce que j'ai entrepris, et surtout d'avoir toujours été aussi présent malgré la distance.

A Clément, mon frérot, je suis fière de toi. Que tes projets se réalisent. A Samy et Nora, les pauses avec vous ont été une bouffée d'oxygène pendant ce travail. Vous avez le temps de faire bien des parties de Monopoly avant de vous intéresser à une thèse.

A Papi, pour tout ce que tu m'as appris, pour la chasse aux asperges, les œufs en forme de cochon et les soirées à regarder les étoiles. Merci de me soutenir depuis toujours.

A Mamie, Thérèse et Jean-Claude, je suis sûre que vous auriez été fiers. Je pense souvent à vous, à tout ce que vous m'avez appris, à tous les bons moments que l'on a partagés.

A Pierre et Christine, pour votre présence et votre soutien, pour ces supers repas de famille. L'internat m'en a fait rater un peu trop, je compte bien me rattraper.

A Julien, d'être un peu comme mon grand frère. Je te souhaite ainsi qu'a Emma beaucoup de bonheur avec Miles et Lorelai (que je suis pressée de rencontrer).

A Flo, je te souhaite de réussir ce que tu as entrepris.

A Minou, Kiki, Danièle, William, merci de rendre les moments que l'on partage aussi agréables, de votre accueil toujours chaleureux. Aux cousins et cousines.

Merci Couzine, pour l'amitié que l'on partage, d'être toujours partante pour un nouveau délire. J'admire ton énergie.

A Laurent, pour m'avoir aidée depuis la P1, confortée dans mon choix de la gastro, et pour les soirées nettement moins sérieuses.

A Valérie et Philippe, et toute ma belle-famille, de m'avoir acceptée aussi vite. Chaque venue chez vous est un plaisir. Je suis contente de bientôt pouvoir vous inviter chez nous.

A mes amis de toujours, qui sont parfois (très) loin mais toujours là. Votre présence m'est précieuse. Merci poulette, tu me supporte depuis le CE2, et toujours avec le sourire. Merci choupette, pour tous ces moments passés ensemble, vivement la prochaine randonnée ou le prochain anniversaire. Merci Caro, pour ta bonne humeur continuelle. Merci Kenny et Virginie, de prendre soin de nous tous, et pour ces merveilleuses vacances avec vous. Delphine, Baptiste, Aurore, Pascal, Maïo, j'aimerais pouvoir vous voir plus souvent.

Un remerciement spécial à Audrey, de m'avoir été d'une grande aide pour ce travail.

Aux cochollocs. Sam, merci pour le ménage sur ambiance disco, la calino-tapotothérapie, et d'avoir partagé cette table d'excellent rapport qualité-prix pour notre travail de thèse. Le partage de nos difficultés mais aussi de notre motivation a été précieux. Mathieu, Marylou, petit Pierre, merci pour votre soutien sans faille, pour le poney, les pâtes carbo et les soirées jeux au top. L'adresse est bonne, on reviendra.

A Sylvie, tu as toujours été là à la fois dans les études mais aussi et surtout dans les moments plus agréables. J'aime te savoir heureuse avec Nicolas. A Céline, pour toutes nos soirées de travail et nos soirées de folies, nos vacances en amoureuses. A Laure, chaque moment à tes coté est une joie, je regrette qu'ils soient aussi rares. A Florence, de m'avoir hébergée avec ma ménagerie et pour ces soirées à refaire le monde, vivement la prochaine.

A la team TR, Chloé, Mumu, Thub, compagnons d'infortune rapidement devenus grands amis, pour les serrages de coude, les délires, les boites chaudes à l'internat et tout le reste. Cœur cœur paillettes.

A Alex et Flora, Yohan et Aude, nos retrouvailles sont (trop) rares mais toujours au top.

A Vincent, c'est un peu grâce à toi que j'ai eu envie de venir à Toulouse.

A Chaton, pour ton accueil sur Toulouse et pour les quelques soirées folles qu'on a partagé.

Aux Tarbais, ce semestre a été complétement fou, je me suis régalée. Les soirées, les balades, les week-end ski avec vous sont justes parfaits, à quand le prochain ?

A mes amis que je n'ai pas cités, qui m'ont aidée de près ou de loin dans ce travail.

Merci à tous les médecins avec qui j'ai travaillé pendant mon parcours, d'externe puis d'interne. De m'avoir transmis la passion de notre métier, m'avoir appris tant de choses, sur le plan médical mais aussi humain.

A mes ainés, qui m'ont beaucoup appris, et aux plus jeunes, j'ai pris plaisir à travailler avec vous et à partager les moments de détente.

A l'équipe de Tarbes, ce semestre passé avec vous m'a beaucoup apporté. Je me suis rendue compte que je ne m'étais pas trompée de voie, que nous faisons un beau métier. Vous êtes extraordinaires.

A l'équipe de Foix, pour l'accueil que vous m'avez réservé et de m'avoir donné la chance de m'autonomiser.

Aux équipes soignantes et paramédicales avec qui j'ai eu la chance de travailler, à Rangueil, à Purpan, à Tarbes et à Foix.

Un grand merci à l'équipe du service du 1026 d'avoir pris soin de moi pendant cette dernière ligne droite, votre geste m'a beaucoup touchée. C'était et ce sera un plaisir de travailler avec vous à la fois sur le plan professionnel et sur le plan humain.

Aux filles de l'HDJ, j'ai bossé avec vous un paquet de semestres, c'était chouette et ce n'est pas fini.

Aux secrétaires de chaque service, pour votre gentillesse, et pour tous les courriers que vous avez tapés. Merci d'y laisser une petite coquille de temps à autre, ça égaye mes corrections.

A Emilie Berard, pour votre professionnalisme, votre gentillesse et votre réactivité.

Aux assistantes de recherche clinique du service, qui m'ont permis d'avancer mon travail à grande vitesse.

# **SOMMAIRE**

1	INT	RODUCTION GENERALE : REVUE DE LA LITTERATURE	17
	1.1	Hépatite auto-immune	17
	1.2	Cholangite biliaire primitive	41
	1.3	Syndrome de chevauchement entre hépatite auto-immune et cholangite bilia	ire
	primiti	ve	57
2	ETU	DE PERSONNELLE	64
	2.1	Introduction	64
	2.2	Matériel et méthode	64
	2.3	Résultats	69
	2.4	Discussion	79
3	CON	NCLUSION	86
4	REF	ERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	87
5	TAE	BLE DES MATIERES	96

# LISTE DES ABREVIATIONS

6-TGN: 6-thioguanines nucléotides EASL: European Ass

AASLD: American Association for the

Study of Liver Diseases

ACAN : anticorps anti-nucléaires

ADN: acide désoxyribonucléique

AgHBS: antigène HBs

ALAT : alanine aminotransférase

AMA: 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-LKM 3: anticorps anti-liver/kidney

microsome type 3

Anti SLA/LP: anticorps anti soluble liver

antigen/liver-pancreas

AOC: Acide Obéticholique

ASAT : aspartate aminotransférase

AUDC: acide ursodésoxycholique

CBP: cholangite biliaire primitive

CHC: carcinome hépatocellulaire

CMH: complexe majeur

d'histocompatibilité

CMV: cytomégalovirus

CREST: Calcinose, Raynaud, Œsophage,

Sclérodermie, Télangiectasies

CSP: Cholangite sclérosante primitive

EASL: European Association for the Study

of the Liver

EBV: Epstein-barr virus

ELISA: Enzyme linked immunosorbent

assay

FXR : Récepteur Farnésoïde X

GGT: Gamma-glutamyl-transpeptidase

HAI: hépatite auto-immune

HLA: antigènes des leucocytes humains

**HSV**: Herpes virus

IAIHG: International Auto-Immune

Hepatitis Group

Ig: Immunoglobulines

IL-: interleukine

INR: international normalised ratio

IQR : écart interquartile

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

LSN : limite supérieure de la normale

MELD: Model for End stage Liver Disease

MMF: Mycophénolate mofétil

NASH: Stéatohépatite non alcoolique

OS: overlap syndrome

PAL: Phosphatases alcalines

Score HAI: Hepatitis activity index

TH: transplantation hépatique

TPMT : Thiopurine S méthyltransférase

VHA, VHB, VHC, VHD, VHE: virus de

l'hépatite A, B, C, D, E

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VZV: virus varicelle-zona

# 1 INTRODUCTION GENERALE : REVUE DE LA LITTERATURE

# 1.1 Hépatite auto-immune

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie chronique du foie liée à une réaction immunitaire dirigée contre les hépatocytes. Elle est caractérisée par une hypergammaglobulinémie, des auto-anticorps circulants, une hépatite d'interface histologique et une réponse favorable à l'immunosuppression. En l'absence de traitement, elle évolue vers la cirrhose et le décès.

Elle a été décrite pour la première fois par Jan Waldenström, en 1950. Ce nouveau type d'hépatite touchait préférentiellement les femmes jeunes, avec une évolution progressive et fatale, associée à des manifestations extra-hépatiques (arthralgies, dysfonction endocrine, lésions cutanées) et à une hypergammaglobulinémie majeure. Des études ultérieures ont introduit le terme d'« hépatite lupoïde » (Ian Mackay en 1956). Puis il a été mis en évidence que l'hépatite auto-immune est une entité distincte du lupus érythémateux disséminé. Ce terme a été remplacé par « hépatite auto-immune », finalement validé en 1990 par l'International Auto-Immune Hepatitis Group (IAIHG).

# 1.1.1 Epidémiologie

L'HAI est une maladie relativement rare, dont l'incidence est de 0,8 à 3 cas pour 100 000 habitants, et la prévalence est de 11 à 24 cas pour 100 000 habitants en Europe. Elle a été décrite dans tous les groupes ethniques et sur tous les continents.

La prévalence et l'incidence sont en augmentation, comme pour d'autres pathologies immunomédiées. Actuellement elle représente environ 11 à 20 % des cas d'hépatites chroniques en Europe et en Amérique.(1)

Il existe une nette prédominance féminine avec un sexe ratio d'environ 1 pour 3. L'âge médian est de 40 ans chez l'homme, 50 ans chez la femme. Deux pics de fréquence sont

observés : chez la femme jeune avant 20 ans et après 60 ans. Les premiers signes de la maladie peuvent survenir à tout âge, de l'âge de 1 an jusqu'à la 8ème décennie.

## 1.1.2 Physiopathologie

L'étiologie de l'HAI reste inconnue. 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<sup>+</sup> 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.(2)

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 formininotransférase cyclodésaminase (FTCD) par les anti-LC1 (liver cytosolic protein type 1). Les autres restent inconnus.(3)

L'immunotolérance hépatique est importante, grâce à des cytokines immunorégulatrices, principalement l'IL-10 (interleukine 10) et le TGF- β (transforming growth factor β). L'HAI pourrait résulter d'une rupture de cette tolérance. Une dysfonction de T-reg, régulateur de la réponse immunitaire cellulaire T, a été mise en évidence chez des patients atteints d'HAI. Ceci suggère que la déficience de T-reg favorise la pathogénèse de l'HAI.(1)

Une des hypothèses physiopathologiques évoquées est un mimétisme moléculaire d'auto-antigènes avec des agents viraux. 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.(4)

## 1.1.3 Diagnostic

En l'absence de critère pathognomonique de l'HAI, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biochimiques, immunologiques, et histologiques, et l'exclusion d'autres pathologies hépatiques, en s'appuyant sur des scores internationaux.

## 1.1.3.1 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. Le plus souvent le début est insidieux. Il peut être totalement asymptomatique ou marqué par des symptômes aspécifiques. Il est essentiel d'identifier rapidement l'HAI pour améliorer le pronostic, celui-ci étant lié au délai d'initiation du traitement.

Dans environ 25 % des cas il existe une hépatite aiguë cytolytique, parfois ictérique, dans le cadre de 2 entités différentes : une exacerbation aiguë d'une HAI chronique méconnue, ou une hépatite aiguë sans maladie chronique antérieure (absence de remaniement histologiques chroniques). Le phénotype est identique aux hépatites aiguës d'autres étiologies.

Dans plus d'un tiers des cas il n'y a aucun symptôme, et le motif de consultation est souvent une élévation inexpliquée des transaminases de découverte fortuite.

Dans environ un tiers des cas, des symptômes sont présents : l'aménorrhée est commune, alors que rash maculopapuleux ou une fièvre modérée inexpliquée sont plus rares. Ils sont le plus souvent aspécifiques :

- asthénie,
- altération de l'état général,
- douleurs de l'hypochondre droit,
- malaises,
- anorexie.
- perte de poids,
- nausées,
- prurit,
- ictère fluctuant,
- polyarthralgies des petites articulations sans arthrite.

L'examen clinique est le plus souvent normal, mais il peut exister une hépatomégalie, parfois douloureuse, une splénomégalie. Dans les stades avancés, des signes de cirrhose peuvent être présents. En effet, dans environ un tiers des cas la maladie est déjà au stade de cirrhose au diagnostic, associée à un pronostic péjoratif.

D'autres pathologies auto-immunes sont associées à l'HAI chez 10 à 50% des patients.(5,6) Celles-ci peuvent préexister avant le diagnostic ou apparaître durant l'évolution. Les plus fréquentes sont :

- thyroïdite de Hashimoto (10-23%),
- maladies inflammatoires de l'intestin (2%), la rectocolite ulcéro-hémorragique étant la plus fréquente,
  - maladie cœliaque (1-2%),
  - arthrites,
  - syndrome sec.

D'autres sont plus rares :

- polyarthrite rhumatoïde,
- lichen plan,
- diabète de type 1,
- CREST Syndrome (Calcinose, Raynaud, Œsophage, Sclérodermie, Télangiectasies),
- purpura thrombopénique auto-immun,
- anémie hémolytique,
- vitiligo,
- alopécie.

La survenue de pathologies auto-immunes est fréquente chez les parents au premier degré.

## 1.1.3.2 Biologie

#### Tests hépatiques

L'augmentation des transaminases sériques est caractéristique de l'HAI. L'intensité de l'élévation est variable : les valeurs sont généralement entre 1,5 et 30 fois la limite supérieure de la normale (LSN), mais peuvent dépasser 50 fois la LSN dans les formes aiguës. Le degré d'élévation des transaminases n'est pas corrélé à la sévérité histologique de l'HAI.

La bilirubinémie est parfois élevée, dans les cas d'activité intense ou en cas de cirrhose constituée. La gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT) peut être augmentée, mais il y a habituellement peu d'élévation des phosphatases alcalines (PAL). Il existe des formes cholestatiques avec élévation franche des PAL et de la bilirubinémie. Elles peuvent être liées à une maladie cholestatique associée : syndrome de chevauchement avec la cholangite sclérosante primitive (CSP) ou avec la cholangite biliaire primitive (CBP), obstruction biliaire, hépatite médicamenteuse.

### **Immunoglobulines**

L'élévation polyclonale des gammaglobulines ou des immunoglobulines G (IgG) est retrouvée chez environ 85% des patients, y compris en l'absence de cirrhose. Cette proportion est plus faible dans les formes aigues où 25 à 39 % des patients ont des taux d'IgG dans la norme. (7,8) La normalisation du taux d'immunoglobulines est corrélée à l'amélioration de l'activité histologique, son suivi est donc utile sous traitement.(9)

Les IgA et IgM sont généralement normaux : leur élévation doit faire suspecter un diagnostic différentiel, comme la stéatohépatite alcoolique (NASH) pour les IgA et la CBP pour les IgM.

#### **Auto-anticorps**

La mise en évidence de certains auto-anticorps est un des éléments clés du diagnostic d'HAI. Les HAI sont classées en fonction du type d'auto-anticorps mis en évidence dans le sérum.

#### L'HAI de type 1 :

Les anticorps anti-nucléaires (ACAN) et/ou les anticorps anti-muscles lisses (AML) sont les marqueurs de l'HAI de type 1 : ils sont présents chez environ 75% des patients mais ne sont pas spécifiques de la maladie.

#### - Les anticorps anti-nucléaires (ACAN) :

Ils sont mis en évidence chez 43% des HAI de type 1. Ils sont les anticorps les plus communément retrouvés dans l'HAI, mais sont peu spécifiques puisque présents dans le cadre de nombreuses pathologies comme chez des individus sains.

La fluorescence sur cellules Hep 2 est habituellement homogène, mais l'aspect moucheté n'est pas rare. Ils sont associés à des spécificités antigéniques variées : anti-histones, anti-ADN double brin (spDNA) (15%), anti-complexes de chromatine et ribonucléoprotéiques. Aucune n'est spécifique d'HAI.

#### - Les anticorps anti-muscles lisses (AML):

Ils réagissent à plusieurs éléments du cytosquelette dont l'actine-F. Les AML anti-actine sont positifs chez 41 % des patients. Les AML non actine ne sont pas associés à l'HAI. Il est possible de les rechercher par immunofluorescence sur sections de rein. Dans ce cas, il peut être identifié des AMLvg (vessie/glomérule) ou AMLvgt (vessie/glomérule/tubule), qui sont fréquemment associés à l'HAI, mais non pathognomoniques.

La recherche des AML peut aussi se faire par ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) mais l'immunofluorescence est plus performante. L'actine n'est pas la seule cible antigénique des AML, et la technique ELISA expose à un risque de faux négatifs (dans environ 20% des cas).(10)

#### L'HAI de type 2:

En Europe et en Amérique du Nord, le type 2 regroupe moins de 10% de l'ensemble des HAI.(11) Elle est plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent. La maladie est souvent plus sévère, la réponse au traitement moindre et le risque de rechute augmenté. Les anti-LKM1 et/ou les anti-LC1 sont les marqueurs sérologiques de l'HAI de type 2. Bien que leurs cibles antigéniques soient clairement identifiées, ils ne sont pas spécifiques de l'HAI.

## - Les anticorps anti-liver/kidney microsome type 1 (anti-LKM1):

Ils sont présents chez 3 à 4% des HAI, et chez environ 66% des HAI de type 2. La cible antigénique est le cytochrome P4502D6 (CYP2D6). Ils sont décrits chez 5 à 10% des patients ayant une hépatite chronique virale C. Ceci s'explique par la présence de séquences moléculaires homologues entre CYP2D6 et les protéines du VHC.(12)

### - Les anticorps anti-cytosol (anti-LC1) :

Ils sont présents chez 53% des HAI de type 2. La cible antigénique est la formininotransférase cyclodésaminase (FTCD). Ils sont exceptionnellement présents au cours des hépatites chroniques C.

- Les anticorps anti-liver/kidney microsome type 3 (anti-LKM3) :

Ils sont présents dans l'HAI de type 2 dans 10% des cas, associés ou non aux anti-LKM1. Ils peuvent aussi être présents dans les hépatites chroniques virales D.

### Autres auto-anticorps:

- Les anticorps anti soluble liver antigen/liver-pancreas (anti-SLA/LP) :

Ils sont les seuls anticorps spécifiques d'HAI, mis en évidence dans 30% des cas, à l'aide d'une technique ELISA ou dot-blot. Ils sont le plus souvent associés aux anticorps précédemment décrits, et toujours associés à des anticorps anti-Ro52, mais sont parfois les seuls anticorps détectables. La cible antigénique est une synthase (S) convertissant le O-phosphoseryl-tARN(Sep) en Sélénocystéinyl-tARN(Sec), appelée SepSecS.(13)

Les anti-SLA/LP étaient initialement suspects d'être associés à des formes de moins bon pronostic, ce qui a amené à définir des HAI de type III. Cette classification est très discutée puisque le phénotype de ce sous type d'HAI n'apparait pas différent des HAI de type 1 dans d'autres études.(9)

- Les anticorps anti cytoplasme des polynucléaires de type périnucléaires (pANCA) : La cible antigénique se situe dans la membrane nucléaire, c'est pourquoi ils sont décrits comme périnucléaires. Initialement considérés comme spécifiques de la CSP et des maladies inflammatoires de l'intestin, les pANCA sont fréquemment détectés chez les patients ayant une HAI de type 1. Ils sont non spécifiques mais peuvent constituer un argument diagnostique supplémentaire chez les patients n'ayant aucun autre anticorps.
  - Les anticorps anti-mitochondries (AMA):

Ils sont les marqueurs spécifiques de la CBP. Ils sont mis en évidence chez 8 à 12% des patients ayant un phénotype typique d'HAI, sans argument pour une CBP.(14) Ils peuvent aussi orienter vers un syndrome de chevauchement.

#### HAI séronégatives

Chez environ 10% des HAI, aucun autoanticorps n'est identifié. Ces formes s'apparentent aux HAI de type 1 avec une bonne réponse au traitement immunosuppresseur. Les anticorps peuvent parfois être négatifs au diagnostic et se positiver plusieurs mois après, notamment dans les cas d'hépatite aigue inaugurale.(15) Il est intéressant de répéter leur dosage

pendant le suivi. On peut supposer qu'il existe d'autres formes d'HAI dont les anticorps ne sont pas encore caractérisés.

#### Méthodes de détection :

L'immunofluorescence est la technique privilégiée pour la recherche de tous les anticorps en routine, sauf les anticorps anti SLA/LP. L'immunofluorescence est réalisée sur des tissus frais congelés de rat (rein, foie et estomac). Cette combinaison permet de détecter les ACAN, AML, anti-LKM1, ainsi que les rares anticorps anti-LC1 et anti-LKM3, si les anti-LKM1 sont absents. Dans le même temps, les AMA sont recherchés par immunofluorescence, pouvant aider à mettre en évidence un overlap syndrome (OS) entre HAI et CBP. Les anticorps positifs sont titrés jusqu'à extinction. Chez l'adulte, le titre est considéré comme significatif lorsqu'il est  $\geq 1/80$  pour les ACAN et  $\geq 1/40$  pour les autres anticorps.

D'autres techniques immunochimiques sont disponibles comme la technique ELISA ou l'immunotransfert (immunoblot) pour la recherche des anticorps anti-LKM1, anti-LKM3, anti-LC1. Ce sont les seules techniques permettant la recherche les anti-SLA/LP. Elles ciblent des antigènes identifiés au niveau moléculaire.

En deuxième intention, en cas de suspicion diagnostique persistante et de négativité du premier dosage d'anticorps (ACAN, AML, anti-LKM1 et anti-LC1 par immunofluorescence et anti SLA/LP par ELISA ou immunotransfert) : les dosages doivent être répétés en laboratoire spécialisé, en incluant la recherche de pANCA et des techniques immunologiques spécifiques pour les anti-LKM1, anti-LKM3, anti-LC1, anti-SLA/LP, F-actine, Ro52, gp 210 et sp100.(9)

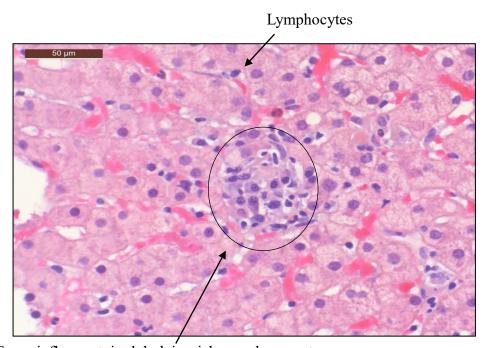
## 1.1.3.3 Histologie

La biopsie hépatique est recommandée avant l'instauration du traitement, à visée diagnostique, mais aussi pour guider la prise en charge thérapeutique.(9) Elle est réalisée par voie trans-pariétale en l'absence de contre-indication ou par voie trans-jugulaire quand il existe des troubles de l'hémostase. La biopsie sous contrôle visuel par mini-laparoscopie peut apporter des informations supplémentaires. Sa sécurité a été démontrée, y compris en cas de troubles de la coagulation.

Il n'existe pas de signe histologique spécifique. Plusieurs types de lésions peuvent être mises en évidence :

- L'hépatite d'interface (piece meal necrosis) est la lésion la plus caractéristique. Il s'agit de lésions nécroticoinflammatoires 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 aigues. Il s'agit probablement d'une manifestation aigue 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.
- L'infiltrat inflammatoire est lymphoplasmocytaire. Celui-ci est absent dans environ un tiers des cas. (16)
- Des signes de régénération et de désorganisation des travées hépatocytaires, en particulier sous forme de « rosettes », peuvent être présents.
- L'empéripolèse, qui correspond à la présence d'un lymphocyte au sein d'un hépatocyte, est un autre signe évocateur.

Figure 1 : Infiltrat lymphoplasmocytaire de la lame bordante, collection J. Selves et F. Breibach.



Foyer inflammatoire lobulaire riche en plasmocytes

L'examen histologique permet aussi d'apprécier l'importance de la fibrose, qui conditionne le pronostic et le suivi. Dans un tiers des cas le diagnostic est posé au stade de cirrhose.

La biopsie permet d'éliminer un diagnostic différentiel ou de mettre en évidence une autre étiologie associée. La présence de granulome, de cholangite, de stéatose ou de stéatohépatite peut être vue, mais réduisent la probabilité du diagnostic d'HAI. Des lésions biliaires ou une ductopénie sont présentes chez 5 à 11% des patients ayant une HAI typique (jusqu'à 83% selon une étude récente).(17–19) En l'absence de signe clinique, immunologique ou radiologique de CBP ou CSP, ces patients répondent à la corticothérapie de la même manière que ceux ayant un tableau classique d'HAI. Associées à un tableau évocateur, elles peuvent être le témoin d'un syndrome de chevauchement avec une CBP ou une CSP.

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.(9) Une étude récente a montré la performance du Fibroscan® pour différencier fibrose sévère et non sévère après 6 mois de traitement immunosuppresseur.(20) Il s'agit d'un outil de suivi sous traitement, qui ne remplace pas la biopsie hépatique au diagnostic.

### 1.1.3.4 Critères diagnostiques

Le diagnostic est posé à l'aide des scores de l'International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Le score initial a été établi en 1993, dans un but de recherche, pour uniformiser les cohortes de patients ayant une HAI.(21) Une deuxième version est publiée en 1999, afin d'augmenter sa spécificité (cf. tableau 1 et 2). 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.

<u>Tableau 1</u>. Score modifié (1999) de l'International Autoimmune Hepatitis group (IAHG), d'après (22)

Sexe féminin	+2
Ratio PAL/ASAT (ou /ALAT) (a)	
< 1,5	+2
1,5 - 3	0
> 3	-2
Gammaglobulines ou IgG : nombre de fois au-	
dessus de la LSN	
> 2	+3
1.5 - 2	+2
1 – 1.5	+1
<1	0
ACAN, AML ou anti-LKM 1 (b)	•
> 1/80	+3
1/80	+2
1/40	+1
> 1/40	0
AMA positifs	-4
Marqueurs viraux (c)	-4
Positifs	-3
	+3
Négatifs	+3
Prise de médicament (d)	-4
Oui	·
Non	+1
Alcool	
< 25 g/j	+2
> 60 g/j	-2
Histologie hépatique	. 2
Hépatite d'interface	+3
Infiltrat lymphoplasmocytaire	. 2
prédominant	+3
Organisation en rosette des hépatocytes	+1
Aucun des critères ci-dessus	-6
Modifications biliaires (e)	-3
Autres modifications (f)	-3
Maladie auto-immune associée (g)	+2
Paramètres additionnels (h)	
Positivité d'un autre auto-anticorps défini	+2
HLA DR3 ou DR4 (i)	+1
Réponse au traitement (j)	
Complète	+2
Rechute	+3
Interprétation des scores	
Pré-traitement	
HAI certaine	> 15
HAI probable	10-15
Post-traitement	
HAI certaine	> 17
HAI probable	12-17
<u>-</u>	

#### Notes explicatives:

- (a) Le ratio PAL/ASAT (ou /ALAT) est un ratio du taux de ces enzymes en nombre de fois la 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 2.

Tableau 2. Critères de réponse au traitement du score modifié (1999) de l'IAHG, d'après (22)

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 minime	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 minime
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 cidessus

Le diagnostic est considéré comme certain lorsque le score est supérieur à 15 avant 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.(22) Ce score a été validé dans de nombreuses publications. Il est utilisé en pratique clinique dans les cas atypiques. Les limites de ce score sont sa complexité et sa faible sensibilité pour le diagnostic des formes mixtes avec une maladie cholestatique.

Il a ensuite été simplifié en 2008 (cf. tableau 3). Le score simplifié comporte 4 paramètres : la présence d'auto-anticorps, le taux d'immunoglobulines sériques, l'histologie hépatique compatible et la négativité des sérologies virales. 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.(23) Par rapport au score d'origine, il présente une meilleur spécificité (90%) mais une moins bonne sensibilité (95%). Il est moins performant dans les formes aigues, où seulement 24% des cas remplissent les critères du score simplifié, contre 40% en utilisant le score révisé de 1999. Il est plus aisé de l'utiliser en pratique, mais il risque d'exclure les formes atypiques. Il doit donc être considéré comme une aide ne remplaçant pas l'évaluation clinique.

<u>Tableau 3</u>. Critères diagnostiques du score simplifié (2008) de l'International Autoimmune Hepatitis group (IAHG), d'après (23)

Variable	Seuil	Points
ACAN ou AML	≥ 1/40	1
ACAN ou AML	$\geq 1/80$	2 (a)
Ou anti-LKM	$\geq 1/40$	2 (a)
Ou AML	Positifs	2 (a)
IgG	> LSN	1
	> 1.10 fois la LSN	2
Histologie hépatique (la preuve de	Compatible avec HAI	1
l'hépatite est une condition nécessaire)	Typique d'HAI	2
Absence d'hépatite virale	Oui	2
		≥6 : HAI probable
		≥7 : HAI certaine

<sup>(</sup>a) le score maximal pour l'ensemble des anticorps est de 2.

# 1.1.3.5 Diagnostics différentiels

Le diagnostic d'hépatite auto-immune ne peut être posé qu'après avoir exclu les diagnostics différentiels.

Les autres hépatopathies auto-immunes peuvent constituer un diagnostic différentiel. Les formes cholestatiques sont donc explorées par la réalisation d'une IRM (imagerie par résonnance magnétique) biliaire et la recherche d'AMA.

Certaines HAI peuvent aussi présenter simultanément ou consécutivement des caractéristiques cliniques, biologiques, sérologiques et/ou histologiques de CBP ou CSP. Et inversement, des patients ayant une CBP ou une CSP peuvent développer des caractéristiques d'HAI. Plusieurs terminologies sont utilisées pour décrire ces associations, le plus fréquemment syndrome de chevauchement ou « overlap syndrome » (OS). L'OS entre HAI et CBP sera détaillé plus loin (cf. 1.3).

Les critères diagnostiques du syndrome de chevauchement avec la CSP sont moins bien définis. La prévalence rapportée varie entre 7 et 14%. Le diagnostic est posé chez des patients ayant à la fois les caractéristiques cholangiographiques ou histologiques typiques de CSP, et à la fois des critères biochimiques, sérologiques et histologiques d'HAI. Un traitement immunosuppresseur est nécessaire chez ces patients.

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. Habituellement l'évolution de l'HAI est plus sévère et le pronostic moins bon que ceux d'une hépatite B ou C. La réalisation du bilan auto-immun et l'évaluation attentive de la biopsie peut aider à identifier la coexistence de 2 causes d'hépatite. Depuis l'avènement des nouveaux traitements de l'hépatite C, sans interféron, il est plus aisé de traiter l'hépatite virale puis l'HAI.

L'hépatite médicamenteuse représente un défi diagnostique. Les 2 pathologies sont médiées par des réactions immunes spécifiques dirigées contre des antigènes. Les métabolites réactifs créés par le métabolisme hépatique du médicament se lient aux protéines cellulaires, comme les composants de CYP450 (CYP2C9 pour l'acide tiénilique et CYP1A2 pour la dihydralazine). Ceux-ci peuvent être reconnus par le système immun comme des néoantigènes. Le diagnostic différentiel entre hépatite médicamenteuse et HAI est difficile, puisqu'il n'y a pas de test diagnostic spécifique pour l'hépatite médicamenteuse ni pour l'HAI. L'élément d'orientation important est l'histoire récente d'exposition à un médicament pouvant induire une HAI. Dans 30 % des cas on peut retrouver des manifestations d'hypersensibilité comme de la fièvre, un rash ou une hyperéosinophilie. Il n'y a habituellement pas de cirrhose au diagnostic et l'activité histologique est moindre. Les HAI sévères induites par les médicaments répondent généralement à de fortes doses de corticoïdes, tout comme une HAI sévère, si le traitement est instauré rapidement. Parfois seul le suivi va permettre de les différencier : les corticoïdes peuvent être interrompus sans rechute dans les HAI induites par les médicaments, alors que la rechute est la règle dans les HAI « vraies ».

Les autres diagnostics différentiels sont représentés principalement par :

- la cholangiopathie liée au VIH (virus de l'immunodéficience humaine),
- l'hépatopathie alcoolique,
- une granulomatose hépatique,
- l'hémochromatose,
- la stéatohépatite non alcoolique (NASH),
- le déficit en alpha-1- antitrypsine
- la maladie de Wilson
- le lupus érythémateux disséminé

#### - la maladie cœliaque

Ils doivent être évoqués en fonction du contexte clinique et après un interrogatoire précis. Des investigations complémentaires peuvent être réalisées selon le contexte.

De façon plus anecdotique, l'anamnèse peut permettre d'identifier des variants rares d'HAI (prévalence dans la population générale : 1 à 9 / 1 000 000), liés à une mutation génétique de transmission autosomique récessive, comme le syndrome de polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (aussi nommé Syndrome de polyendocrinopathie auto-immune-candidose-dystrophie ectodermique, ou APECED). Ce syndrome est lié à la mutation du gène AIRE impliqué dans la régulation de l'auto-immunité. Il se manifeste principalement par une candidose cutanéo-muqueuse chronique débutant dans l'enfance, puis une hypo-parathyroïdie et une insuffisance surrénale. Dix à 18% des patients porteurs du syndrome APECED développeront une HAI.

#### 1.1.4 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 confluente 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.(9,24,25)

## 1.1.4.1 Réponse au traitement

#### Rémission

La rémission biochimique est définie par une normalisation des IgG et des transaminases. Elle est obtenue dans 65% des cas à 18 mois et dans 80% des cas à 3 ans après le traitement initial par corticothérapie et azathioprine.(26) Elle est le premier objectif de la prise en charge thérapeutique, puisque la persistance de transaminases élevées est prédictive de rechute à l'arrêt du traitement, d'activité histologique, de progression vers la cirrhose et de plus mauvais pronostic.

La rémission histologique est définie par un examen histologique normal ou une hépatite minime (score Hepatitis activity index (HAI) < 4/18). Elle est typiquement retardée par rapport à la réponse biochimique.

Lorsque la réponse est rapide après l'instauration du traitement, avec normalisation complète des transaminases et des IgG, la biopsie n'est habituellement pas requise pour prouver la réponse histologique. Le risque de persistance d'une activité inflammatoire résiduelle significative nécessitant une majoration du traitement immunosuppresseur est très faible. Etant une procédure invasive, la biopsie durant le suivi n'est recommandée que lorsque le résultat va induire une modification de la prise en charge. Elle sera nécessaire dans les situations d'effets indésirables invalidants ou de réponse incomplète aux immunosuppresseurs.

#### Non réponse

La non réponse primaire est rare. Elle nécessite de remettre en cause le diagnostic et l'observance thérapeutique. Elle est définie par l'absence de diminution de 25% du taux de transaminases à 2 semaines.

Les patients ayant une insuffisance hépatique sévère au diagnostic, avec un défaut d'amélioration de la bilirubine et du score de MELD (Model for End stage Liver Disease) sous traitement doivent être évalués rapidement pour la transplantation hépatique, étant donné le haut risque de décès sans transplantation hépatique.

Les patients sans insuffisance hépatique sévère non répondeurs au traitement initial nécessitent une majoration des posologies ou une modification du traitement.

Différents grades de non-réponse sont définis : l'échec thérapeutique et la réponse incomplète.

#### Echec

L'échec du traitement est défini par l'aggravation des paramètres cliniques, biologiques et/ou histologiques malgré un traitement standard dont l'observance est correcte. Dans environ 7% des cas, le traitement conventionnel se solde par un échec. Les facteurs de risque d'échec du traitement sont (27) :

- début de la maladie avant 40 ans,
- présentation sous la forme d'une hépatite fulminante ou subfulminante,
- ictère au diagnostic,
- MELD  $\geq$  12 au diagnostic,
- HLA DRB1\*03,
- absence d'amélioration des transaminases après 2 semaines de traitement,
- absence d'amélioration du MELD à 7 jours de traitement chez un patient ictérique naïf de traitement.

## Réponse incomplète

La réponse incomplète est définie par une amélioration des paramètres cliniques, biochimiques et histologique, sans normalisation complète.

L'objectif de la stratégie thérapeutique est d'avoir une activité biochimique minimale avec le minimum d'effets indésirables. La posologie d'azathioprine peut être majorée, ou il peut être nécessaire de recourir à des traitements alternatifs (cf. 1.1.4.7 traitements alternatifs).

#### Rechute

La rechute est définie par l'élévation des ALAT à plus de 3 fois la LSN, mais peut parfois être présente alors que l'augmentation des transaminases est plus modérée ou que les IgG augmentent. La rechute est fréquente à l'arrêt du traitement (50 à 90 %) et survient typiquement dans l'année suivant l'arrêt, mais peut survenir ultérieurement, nécessitant un suivi à vie.

#### 1.1.4.2 Indications

Chez les patients ayant une maladie modérée, définie par un taux d'ALAT < 3 LSN et un score HAI < 4/18, sans fibrose sévère, le traitement est optionnel, et doit être discuté individuellement en fonction de l'âge, des comorbidités, du souhait du patient et des sérologies. Le risque d'effets indésirables du traitement doit être comparé au risque de progression infraclinique vers une maladie symptomatique et au bénéfice d'une réponse complète et soutenue sous traitement. La survie à 10 ans des patients ayant une maladie modérée est de 67% chez les patients non traités et de 90% chez les patients traités. L'amélioration spontanée est possible. Cependant, l'évolution naturelle de l'HAI est imprévisible et fluctuante, et il est donc possible d'observer une amélioration biologique spontanée transitoire, alors même qu'il persiste des signes histologiques d'activité, parfois sévère. Bon nombre de patients asymptomatiques le deviennent pendant le suivi, et progressent vers la cirrhose avec ses complications et le risque de carcinome hépatocellulaire (CHC).(28) C'est pourquoi les patients chez qui il est décidé de ne pas introduire de traitement bénéficieront d'une surveillance des ALAT et IgG régulière, avec réalisation d'une biopsie hépatique si le taux de transaminases et d'immunoglobulines augmente ou fluctue.

Les patients symptomatiques ou ayant une fibrose sévère ou une cirrhose au diagnostic doivent être traité, puisque ce sont des éléments prédicteurs de mauvais pronostic. De plus, même en cas de fibrose sévère ou de cirrhose, la fibrose peut s'améliorer après traitement. Cependant, chez les patients ayant une cirrhose décompensée inactive il n'y a pas d'indication à instaurer un traitement.

Tous les patients ayant une maladie active, définie par un score HAI > 4/18, nécessitent d'être traités, en raison du risque de progression de la maladie et de l'efficacité du traitement immunosuppresseur.

#### 1.1.4.3 Induction de la rémission

#### Corticothérapie et azathioprine

Le bénéfice de la corticothérapie avec ou sans azathioprine a été largement démontré dans les années 60 et 70. L'efficacité de la corticothérapie seule et du traitement combiné est considérée comme identique (résultats divergents selon les études). Cependant, les effets indésirables sont significativement moindres sous bithérapie prednisone/azathioprine.(29,30)

En revanche, l'azathioprine en monothérapie comme traitement d'induction se solde par une mortalité élevée.(31) L'association des corticoïdes avec l'azathioprine est donc privilégiée, d'autant plus chez les patients à risque d'effets indésirables de la corticothérapie : femmes ménopausées, préexistence d'une ostéoporose, instabilité émotionnelle, diabète mal équilibré, HTA mal équilibrée, obésité. La prise de poids et les conséquences cosmétiques de la corticothérapie, notamment chez la femme jeune, doivent aussi rentrer en ligne de compte puisqu'elles peuvent affecter l'observance à long terme.

Des précautions concernant l'utilisation de l'azathioprine doivent être prises en cas de néoplasie, cytopénie, ou de déficit établi en Thiopurine S méthyltransférase (TPMT). La TPMT est une enzyme intervenant dans le métabolisme de l'azathioprine. L'azathioprine est convertie en 6-mercaptopurine, puis en 6-thioguanine, acide thiourique et en 6-methyl mercaptopurine. La TPMT catalyse la conversion de la 6-mercaptopurine en métabolites inactifs. Le déficit en TPMT expose au risque de toxicité majorée de l'azathioprine. Il peut être recherché avant l'instauration du traitement ou en cas de toxicité.

Les 6-thioguanines nucléotides (6-TGN) sont les métabolites actifs responsables de l'activité anti-inflammatoire et d'immunosuppression de l'azathioprine, mais peuvent aussi être responsables de la myélotoxicité. Leur dosage permet de s'assurer de l'observance et d'adapter la posologie.

Le schéma de traitement prednisolone/azathioprine répond à quelques grands principes, adaptés individuellement en fonction de la réponse et de la tolérance (cf. tableau 4).

- 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 IV. Celle-ci a montré son intérêt pour obtenir une diminution plus rapide les 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.

<u>Tableau 4</u>. Proposition de traitement d'induction de l'HAI chez l'adulte, selon (9)

Semaine	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.

#### Budésonide

Il a récemment 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.(32) 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.

#### 1.1.4.4 Traitement d'entretien

Il repose sur l'azathioprine, après décroissance puis arrêt des corticoïdes. Une monothérapie par corticoïdes peut représenter une alternative chez certains patients présentant une intolérance à l'azathioprine ou à haut risque de complications (jeune femme avec projet de grossesse), ayant une maladie modérée. Le risque de la corticothérapie au long cours doit être soigneusement pesé et la dose minimale recherchée.

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. 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.(33) La réalisation d'une biopsie hépatique avant l'arrêt est systématiquement discutée. Elle est nécessaire lorsque la présentation initiale était sévère. S'il persiste une activité histologique avec un score HAI supérieur à 3 le traitement ne doit pas être interrompu puisque le risque de rechute est très élevé. La rémission sans traitement n'est obtenue que chez une minorité de patients. En cas de rechute, le traitement doit être réintroduit et maintenu.

#### 1.1.4.5 Traitement de la rechute

Le traitement de la rechute est similaire au traitement initial, basé sur une corticothérapie et l'azathioprine. La posologie de la corticothérapie est la même, celle de l'azathioprine sera progressivement majorée à 2 mg/kg. La réponse est généralement favorable, améliorée par la détection et le traitement précoce de la rechute. 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'entretient adéquat nécessitent souvent une immunosuppression à vie.

#### 1.1.4.6 Effets indésirables

#### 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.

#### **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.(9,34) 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.(34) Le mycophénolate mofétil (MMF) est l'alternative de choix en cas d'intolérance à l'azathioprine.

#### 1.1.4.7 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.

#### 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%.(35,36) 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.

#### 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).

#### 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.

# Transplantation hépatique (TH)

Les indications ne diffèrent pas des autres étiologies de cirrhose. La survie à 10 ans après transplantation hépatique est de plus de 70%. Une récurrence de l'HAI après TH est possible (17 à 42% des patients transplantés pour HAI).(39)

# 1.1.5 Complications

### 1.1.5.1 Complications de la maladie hépatique

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

Sur les présentations aigues les risques principaux sont l'insuffisance hépatique aigue 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 œsophagiennes 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.

#### 1.1.5.2 Complications des traitements

Les complications de chaque traitement sont détaillées précédemment : cf. 1.1.4.6 Effets indésirables.

Les complications de l'immunosuppression au long cours sont représentées par le risque infectieux et le risque néoplasique. Des cancers extrahépatiques surviennent chez 5 % des patients. Les cancers cutanés non mélanocytaires sont les plus fréquents. Le possible surrisque de cancers extrahépatiques d'autres types a été peu étudié. Aucun dépistage systématique n'est recommandé.

# 1.2 Cholangite biliaire primitive

La cholangite biliaire primitive (CBP), ancienne cirrhose biliaire primitive, est une maladie auto-immune progressive caractérisée par la destruction des petits canaux biliaires intra-hépatiques, conduisant à l'inflammation périportale, la fibrose, et la cirrhose.(40)

# 1.2.1 Epidémiologie

La prévalence de la CBP est estimée entre 1.9 et 40 pour 100 000 habitants en Europe, Amérique du Nord, Asie et Australie. Elle augmente régulièrement au cours du temps. L'incidence en Europe se situe entre 1 et 2 pour 100 000 habitants par an, dont 92% de femmes (ratio de 10 :1). Elle est habituellement diagnostiquée entre 40 et 60 ans. 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. Les facteurs de risque identifiés sont les infections muqueuses (particulièrement les infections urinaires à répétition) et la consommation de tabac.

# 1.2.2 Physiopathologie

La CBP est très probablement la résultante de prédispositions génétiques et de facteurs déclenchants environnementaux. La composante génétique est suspectée sur plusieurs éléments : une prévalence augmentée dans les familles dont un membre est atteint de CBP, mais aussi un lien fort établi entre la maladie et certains allèles HLA (les allèles DRB1\*08, DR3, DPB1\*0103, DRB1\*08-DQA1\*0401-DQB1\*04 sont associés à une susceptibilité de développer une CBP, alors que les allèles DQB1\*11 et DRB1\*13 seraient protecteurs). 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.(41)

Les lésions de la CBP résultent d'une interaction entre le système immun 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 immune envers les cellules épithéliales biliaires. Les lymphocytes T activés sécrètent des cytokines telles que :

- L'interféron gamma (IFN  $\gamma$ ), auto-entretenant l'activation des lymphocytes T et favorisant l'apoptose et la sénescence,
- Le tumor necrosis factor alpha (TNF  $\alpha$ ), induisant la sénescence et l'apoptose des cellules épithéliales biliaires,
- -L'IL-4, activant les cellules B et la production d'AMA (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.(42)

#### Dysfonction de l'échangeur d'anions AE2

L'échangeur d'anions Cl<sup>-</sup>/HCO3<sup>-</sup> (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 ligants naturels de FXR. Une fois lié aux acides biliaires, FXR diminue la biosynthèse des acides biliaires en supprimant le gène codant pour la cholestérol 7α-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 7α-hydroxylase.(43)

#### Mécanismes conduisant à la fibrose

Les cellules épithéliales biliaires sénescentes 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 sinusoïdes et les macrophages contribuent aussi à la fibrogénèse.

# 1.2.3 Diagnostic

## 1.2.3.1 Clinique

Les symptômes les plus fréquents sont le prurit et l'asthénie, ou une gêne au niveau de l'hypochondre droit. Plus rarement, des douleurs articulaires, des douleurs abdominales ou un syndrome des jambes sans repos sont rapportés. L'ostéoporose est une complication classique de la CBP, la symptomatologie fracturaire peut être au premier plan. Les patients peuvent fréquemment être totalement asymptomatiques. L'examen clinique peut mettre en évidence un ictère, des lésions cutanées de grattage, une hépatomégalie. En raison de la perturbation du métabolisme des lipides secondaire à la cholestase chronique, des xanthomes peuvent apparaitre. Enfin, des signes de cirrhose peuvent mis en évidence.

La CBP est associée à d'autre maladies auto-immunes dans environ un tiers des cas, les plus fréquentes sont :

- la thyroïdite d'Hashimoto,
- le syndrome sec, qui peut être isolé ou dans le cadre une maladie de Gougerot Sjögren,
- la maladie cœliaque,
- la sclérodermie.

La sclérodermie est la connectivite la plus fréquemment associée à la CBP. L'association est appelée syndrome de Reynolds. La sclérodermie s'exprime le plus souvent par des formes cutanées limitées. L'évolution semble différente chez les patients atteints d'un syndrome de Reynolds. Une étude a montré une progression moindre de la maladie et un taux de mortalité et de transplantation moins élevé que chez les CBP sans sclérodermie alors que d'autres études suggèrent un pronostic péjoratif.(44,45)

L'interrogatoire minutieux et l'examen clinique attentif permettent de rechercher d'éventuels diagnostics différentiels (cf. 1.2.3.5 Diagnostics différentiels).

# 1.2.3.2 Biologie

#### **Biochimie**

La CBP est le plus souvent suspectée devant une cholestase chronique. L'élévation des PAL est typique. Le taux de PAL est associé à la ductopénie et à la progression de la maladie. Il peut s'y associer une augmentation des GGT et de la bilirubine conjuguée. 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. Les transaminases peuvent aussi être augmentées dans la CBP. Elles sont le reflet de l'inflammation et de la nécrose parenchymateuse. Au stade tardif de cirrhose, on retrouve les signes habituels avec thrombopénie, hypoalbuminémie et augmentation de l'INR (international normalised ratio).

Les Immunoglobulines peuvent être augmentées, en particulier les IgM. Le mécanisme est probablement lié à une modification épigénétique.

Le métabolisme des lipides est modifié par la cholestase, avec une élévation des taux de cholestérol. Cependant, l'augmentation du risque cardio-vasculaire n'a pas été démontrée chez les patients ayant une CBP.

#### **Auto-anticorps**

Le marqueur principal de la CBP est la positivité des AMA, qui ciblent la sous-unité E2 de la pyruvate déshydrogénase. Ils sont positifs chez plus de 90% des patients. Ils peuvent être détectés par immunofluorescence (titre > 1/40) ou par réactivité immunoenzymatique (ELISA, dot blot, western blot). Leur positivité est très spécifique de la CBP lorsqu'il existe une cholestase. En revanche, en cas de normalité du bilan hépatique, seulement 1 personne sur 6 porteuses d'AMA développera une CBP dans les 5 ans.

Les ACAN sont présents chez environ 30% des patients ayant 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'AMA. Leur présence est suspectée en immunofluorescence, et confirmée par technique immunoenzymatique.

Les anticorps anti-sp100 sont suspectés devant un aspect de gros grains intranucléaires en immunofluorescence (ou « nuclear dot »).

Les anticorps anti-gp210 sont suspectés devant un aspect membranaire cerclé en immunofluorescence (ou « rim-like »). Leur cible est une glycoprotéine de 210 kDa localisée à la jonction des membranes nucléaires interne et externe, en regard des pores nucléaires. Ils sont très spécifiques de la CBP (99%) et sont associés à un moins bon pronostic.(46)

Les CBP sans AMA (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 AMA.(47–49)

# 1.2.3.3 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 inexpliquée et/ou de doute diagnostic avec une CSP. C'est un examen sensible et spécifique s'il est réalisé par un praticien expérimenté.

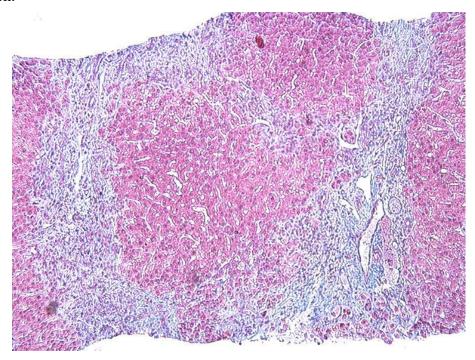
# 1.2.3.4 Histologie

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 (AMA, antisp100 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.

La CBP est caractérisée par une cholangite destructrice lymphocytaire non suppurative. Il s'agit d'une inflammation chronique, qui entoure et détruis les canaux biliaires interlobulaires et septaux. Ces anomalies sont qualifiées de « lésions biliaires florides ». L'infiltrat inflammatoire est constitué majoritairement de lymphocytes T, avec quelques lymphocytes B, macrophages et éosinophiles. Des granulomes épithélioïdes peuvent être mis en évidence. L'évolution progressive des lésions biliaires conduit à la ductopénie, l'inflammation et la formation de dépôts de collagène.

La classification de Ludwig et Scheuer permet de définir 4 stades de CBP, de 1 à 4, le stade 4 correspondant à la cirrhose.(50–52) Un nouveau score a été proposé en 2010 par Nakanuma, basé sur l'évaluation de la cholangite chronique et l'activité de l'hépatite.(53) Il est basé sur 3 éléments histologiques, chacun coté de 0 à 3 : la fibrose, la ductopénie et les dépôts orcéine positifs. Le score total identifie 4 stades : un score à 0 correspond au stade 1 (pas de progression ou progression minimale), de 1 à 3 il s'agit du stade 2 (progression modérée), de 4 à 6 le stade 3 (progression modérée) et de 7 à 9 le stade 4 (progression avancée). Ce score a montré une meilleure prédiction pronostique à 10 ans par rapport aux scores établis, notamment concernant l'apparition d'une cirrhose et de ses complications.(54)

<u>Figure 2</u>: CBP de stade 4 selon la classification de Ludwig et Scheuer, collection J. Selves et F. Breibach.



# 1.2.3.5 Diagnostics différentiels

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 sinusoïdale, 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 trimethoprime/sulfamethoxazole (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 intra-hépatique 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.(55)

# 1.2.4 Histoire naturelle et pronostic

#### 1.2.4.1 Histoire naturelle

Avant l'utilisation courante de l'AUDC, la CBP évoluait vers la cirrhose et la nécessité d'une transplantation hépatique sur une période d'environ 10 à 15 ans. Même sous traitement par AUDC, la CBP peut poursuivre sa progression, avec un risque de complications hépatiques et de décès. Le pronostic dépend essentiellement de la survenue d'une cirrhose et de ses complications. Une stratification des patients entre patients à risque faible ou à risque élevé de progression, va permettre l'adaptation de la stratégie thérapeutique. Les critères d'évaluation peuvent être statiques, utilisables lors du diagnostic et à tout moment du suivi, ou dynamiques, en prenant en compte la réponse au traitement.

# 1.2.4.1 Critères pronostiques au diagnostic

L'évaluation initiale permet de classer la CBP en maladie précoce ou maladie avancée grâce à 3 critères :

- l'histologie (si elle a été réalisée), une fibrose absente ou modérée définissant une maladie précoce, une fibrose en pont ou la cirrhose définissants une maladie avancée,
  - L'élastométrie (Fiboscan®), avec une valeur seuil à 9.6 kPa,
- Les taux de bilirubine et d'albumine, la perturbation d'au moins un des 2 définissant une maladie avancée. (48)

L'évaluation du stade histologique par les marqueurs non invasifs de fibrose est fiable. Les outils validés sont l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®) et des scores biologiques : le score ELF (enhanced liver fibrosis score) et l'APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index). L'élastométrie a une sensibilité et une spécificité de plus de 90% pour détecter la fibrose sévère.(56,57) 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.(57) Il a donc son utilité dans le suivi, bien que les valeurs seuils et les délais de surveillance ne soit pas encore définis.

D'autres facteurs sont associés à un pronostic péjoratif au diagnostic.

L'âge inférieur à 45 ans au diagnostic et le sexe masculin sont associés à une moins bonne réponse au traitement.(58)

Un gradient porto-sus-hépatique élevé est associé à un pronostic péjoratif, mais celui-ci est actuellement de moins en moins réalisé, devant l'efficacité des marqueurs non invasifs de fibrose.

La présence de symptômes semble être liée à une moins bonne réponse au traitement et un moins bon pronostic.(59) Il est décrit un variant ductopénique précoce se manifestent par un prurit sévère et une cholestase ictérique rapidement progressive, ne répondant pas à l'acide ursodésoxycholique (AUDC).(60) L'histologie met en évidence une ductopénie sans fibrose significative. Habituellement, ces patients progressent et nécessitent une transplantation hépatique rapide.

La présence d'anticorps anti-sp100 et anti-gp210, ainsi que d'anticorps anti-centromères est associée à des formes de moins bon pronostic.(61)

# 1.2.4.1 Réponse au traitement

L'AUDC ralentit la progression histologique et améliore la survie à long terme. Cependant, 25 à 50% des patients ne répondent pas favorablement au traitement par AUDC.(62,63) Ces patients non-répondeurs ont une espérance de vie inférieure à celle de la population générale. L'identification de ces patients permet de discuter un traitement de deuxième intention.

La réponse biochimique est évaluée classiquement à 12 mois, mais peut être évaluée à 6 mois avec la même performance.(63) Elle est évaluée par un score incluant les PAL et la bilirubine, qui sont les variables les plus discriminantes pour prédire la progression.(64) Différents scores ont été proposés. Les critères de Paris I et II sont validés et faciles d'utilisation.(62,65) L'échec thérapeutique est défini dans les critères de Paris I par PAL  $\geq$  3 LSN ou ASAT  $\geq$  2 LSN, ou bilirubinémie > 17 $\mu$ mol/L.(66) Les critères de Paris II, proposés pour les stades précoces (1 et 2) de la CBP, définissent un échec du traitement si PAL  $\geq$  1.5 LSN ou ASAT  $\geq$  1.5 LSN, ou bilirubinémie > 17 $\mu$ mol/L.(67) La définition binaire du score induit une perte de précision, celle-ci est toutefois modérée. Des scores basés sur des variables continues sont plus précis, mais moins accessible en pratique clinique : GLOBE, UK-PBC.(65,68) L'association du Fibroscan à ces scores (notamment le score GLOBE) semble améliorer la prédiction pronostique.(69)

Bien que la biopsie hépatique ne soit pas systématiquement nécessaire au diagnostic et que le Fibroscan® soit performant pour caractériser la fibrose sévère, elle reste utile en cas de réponse inadéquate à l'AUDC. Elle peut permettre d'identifier une cause de résistance au traitement, comme une autre cause d'hépatopathie associée ou un syndrome de chevauchement avec une HAI. Le degré d'hépatite d'interface et la ductopénie sont associés à un moins bon pronostic.(66,70)

#### 1.2.5 Traitement

Les recommandations ont récemment été mises à jour par l'EASL en mars 2017.(48) Le traitement de la CBP repose principalement sur les sels biliaires. D'autres traitements, notamment immunosuppresseurs, ont été étudiés, ne permettant pas de mettre en évidence de bénéfice.

La prise en charge des patients comporte plusieurs axes :

- le traitement par AUDC, 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.

# 1.2.5.1 Acide ursodésoxycholique (AUDC)

L'AUDC est un acide biliaire hydrophile épimère 7ß 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.

Il s'agit du traitement de première intention, chez tous les patients ayant une CBP. Il est administré à la posologie de 13 à 15 mg/kg/jour en une prise ou deux. Son efficacité a été largement étudiée. Il est bénéfique sur l'amélioration des test biochimiques, ralentit 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).(64)

L'effet bénéfique du traitement semble maximal lorsqu'il est instauré lors de la phase précoce de la maladie, et poursuivi au long cours. Dans les maladies précoces, en cas de réponse biochimique, la survie sans transplantation est identique à celle de la population générale.(65) Il est habituellement poursuivi à vie.

Très peu d'effets indésirables sont rapportés : prise de poids d'environ 3 kg la première année, perte de cheveux et, rarement, diarrhées et flatulences. Ils sont responsables d'un arrêt du traitement dans moins de 20 % des cas. Il n'y a aucune donnée suggérant une tératogénicité.

# 1.2.5.2 Acide Obéticholique (AOC)

Il s'agit d'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 biliaire, 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.

Son efficacité sur la rémission biochimique a été récemment démontrée, lorsque les PAL sont > 1.67 LSN et/ou une bilirubine élevée mais < 2 LSN, permettant une normalisation de la bilirubine et des PAL <1.67 LSN dans 46% des cas à 1 an (10% dans le groupe placebo).(71) Il est prescrit en association à l'AUDC en cas d'échec de l'AUDC, ou en monothérapie en cas d'intolérance à l'AUDC. Son bénéfice à long terme et sur la survie n'ont pas encore été démontrés, nécessitant des études complémentaires. La posologie est adaptée individuellement pour chaque patient, avec une dose initiale de 5 mg par jour, qui peux être majorée jusqu'à 10 mg en fonction de la tolérance.

Le principal effet indésirable est une majoration du prurit, dose dépendante, conduisant à un arrêt du traitement chez 4 à 10% des patients. La prise d'AOC modifie le métabolisme lipidique, induisant une diminution du cholestérol HDL (high density lipoprotein) et une augmentation du cholestérol total et LDL (Low density lipoprotein).(71) Les conséquences à long terme et l'impact cardio-vasculaire sont inconnus.

# 1.2.5.3 Perspectives thérapeutiques

#### Budésonide

Des cas d'amélioration des paramètres biochimiques et histologiques sous AUDC et budésonide ont été décrits, dans des formes de CBP ayant une hépatite d'interface importante à la biopsie. Les études réalisées sont encourageantes, mais l'effet additionnel du budésonide semble minime et associé à une majoration de la déminéralisation osseuse.(72) Il n'est actuellement pas recommandé. Un essai de phase III randomisé AUDC et budésonide contre AUDC et placebo est en cours.

#### **Fibrates**

Les fibrates ont été étudiés en raison de leur potentiel effet anti-cholestatique lié à l'activation des récepteurs PPAR (peroxysome proliferator-activated receptor) et à la régulation négative de voies de signalisation conduisant à la synthèse d'acides biliaires. Les deux molécules testées sont le fénofibrate et le bézafibrate. Les études réalisées ont pu mettre en

évidence une amélioration des paramètres biochimiques, avec une normalisation des PAL chez 40 à 69 % des patients.(73) Cependant, il s'agit de petits effectifs avec un suivi limité. L'effet mis en évidence est insuffisant pour modifier le pronostic selon les scores pronostiques, notamment le UK-CBP. De plus, une méta-analyse des études randomisées concernant le bézafibrate, ne met pas en évidence d'amélioration de la survie.(74) Enfin, leur utilisation est limitée par leurs effets secondaires : myalgies, hépatotoxicité et néphrotoxicité potentielles. En raison de ces considérations, les fibrates ne sont actuellement pas recommandés. Un essai de phase III étudiant le bézafibrate associé à l'AUDC dans la CBP est en cours.

# 1.2.5.4 La transplantation hépatique

La transplantation hépatique (TH) reste le traitement de choix des formes terminales de la maladie. La survie à 5 ans après TH est de 80 à 85 %, meilleure que pour la plupart des autres indications de transplantation hépatique.(75) Les indications de la TH sont les mêmes que pour les autres causes d'insuffisance hépatique et les règles établies sur le score MELD restent valides. Cependant, il existe deux situations supplémentaires faisant discuter la TH: les patients doivent être adressés en centre spécialisé dans les cas d'augmentation progressive de la bilirubine au-delà de 50 à 85 µmol/L, ainsi que des patients sélectionnés ayant un prurit intraitable, réfractaire aux traitements médicaux.(48)

Le risque de récidive clinique de la maladie est estimé entre 12 et 13%.(39) Les récidives sur le greffon sont généralement peu sévères et répondent souvent de manière favorable à la réintroduction de l'AUDC. Des études suggèrent que les récurrence de CBP sur greffon sont plus fréquentes sous Tacrolimus que sous Cyclosporine.(39,76)

# 1.2.5.5 Prise en charge des symptômes

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.

#### **Prurit**

Devant l'apparition d'un prurit, une obstruction biliaire doit être exclue, d'autant plus que le risque de lithiases biliaires et leurs complications est majoré dans la CBP.

Des mesures générales peuvent être proposées dans tous les cas :

- Utiliser des émollients pour améliorer la sécheresse et l'inflammation cutanée,
- Prendre des douches fraiches
- proposer un soutien psychologique si nécessaire
- rechercher des allergènes surajoutés, particulièrement en cas d'hyperéosinophilie.

Les chélateurs des sels biliaires représentent le traitement de première intention, bien que l'on dispose de peu de preuves de leur efficacité. Leur utilisation est limitée par les effets indésirables fréquents à type de ballonnements et constipation. Une nouvelle molécule, le colesevelam, a montré un meilleur profil de tolérance que la cholestyramine, mais son efficacité n'a pas été démontrée à ce jour.

La rifampicine représente le traitement de deuxième intention, dont l'efficacité a été démontrée. Cependant, elle peut être responsable d'effets indésirables notables, comme une hépatotoxicité, une hémolyse, ou une interaction avec les anti-vitamine K.

Les antagonistes des opioides oraux (naltrexone et nalméfène) peuvent être utilisés en troisième ligne. Ils diminuent la sensation de prurit.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et la gabapentine sont parfois utilisés de façon empirique, chez les patients de répondant pas aux autres traitements. Les antihistaminiques ont un effet anti-prurigineux non spécifique, et peuvent parfois être associés aux autres traitements. Des approches physiques ont été décrites sur des cas isolés ou de petits effectifs : photothérapie aux ultra-violets, drainage naso-biliaire, système MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System).

La transplantation hépatique est très efficace sur le prurit. Elle est recommandée dans les cas de prurit persistant intolérable ne répondant pas aux thérapeutiques.(77)

#### Asthénie

L'asthénie est fréquente (plus de 50% des patients). Des pathologies associées peuvent être responsable de l'asthénie, comme l'hypothyroïdie ou l'anémie hémolytique auto-immune. En dehors de ces pathologies associées qui peuvent être traitées, il n'y a pas de traitement efficace.

#### Autres symptômes

Un syndrome sec est fréquemment associé à la CBP, ainsi que le syndrome de Raynaud (plus d'un quart des patients).

## 1.2.6 Complications

# 1.2.6.1 Complications de la cholestase chronique

#### Ostéoporose

L'ostéoporose est une complication fréquente. Elle est prévenue par les mesures habituelles de nutrition et d'activité physique. Une supplémentation par calcium et vitamine D est souvent proposée, sans preuve de son efficacité. En cas d'ostéoporose avérée par la densitométrie osseuse, les bisphosphonates sont efficaces. En raison du risque d'œsophagite ou de gastrite, les formes intra-veineuses sont préférées chez les patients ayant des varices œsophagiennes ou gastriques.

#### Carence en vitamines liposolubles

La cholestase, en entrainant une diminution de la sécrétion d'acides biliaires, augmente le risque de malabsorption des lipides. Cependant, les carences en vitamines liposolubles (A, D, E et K) sont peu fréquentes. Elles surviennent aux stades tardifs de la maladie, chez les patients ayant un ictère prolongé, et/ou en attente de transplantation.

#### Dyslipidémie

Les lipides sériques sont augmentés chez plus de 80% des patients. Les fractions LDL (Low density lipoprotein) et HDL (high density lipoprotein) du cholestérol sont augmentées. Les triglycérides sont le plus souvent normaux, ou légèrement augmentés. L'excès de cholestérol LDL est en partie lié à une lipoprotéine anormale, la lipoprotéine X, qui est riche en cholestérol libre et en phospholipides. Ceux-ci ont des propriétés antiathérogènes, ce qui explique que le risque cardio-vasculaire ne soit pas augmenté chez ces patients.

# 1.2.6.2 Complications de la cirrhose

Les complications de la cirrhose sont similaires aux autres étiologies d'hépatopathies. Cependant l'hypertension portale peut parfois être présente dans les stades pré-cirrhotiques, en association avec l'hyperplasie nodulaire régénérative. Le dépistage est la prise en charge des varices œsophagiennes répondent aux mêmes critères que pour les autres étiologies de cirrhoses, détaillés lors de la conférence de Baveno VI.(78)

L'incidence estimée du carcinome hépatocellulaire est d'environ 0.34 pour 100 personne-années. Les facteurs de risque mis en évidence sont le sexe masculin et l'absence de réponse à l'AUDC.(79)

# 1.3 Syndrome de chevauchement entre hépatite auto-immune et cholangite biliaire primitive

HAI et CBP sont habituellement aisément différenciées l'une de l'autre sur la base des caractéristiques cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques. Cependant, certains patients présentent à la fois des caractéristiques d'HAI et de CBP. 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 d'overlap syndrome peut désigner le chevauchement des caractéristiques de l'HAI avec la CBP ou avec la CSP. Nous nous intéressons ici exclusivement à l'OS associant HAI et CBP.

# 1.3.1 Epidémiologie

Du fait de l'absence de critères diagnostiques validés, la prévalence est difficile à estimer. Elle représente 4.3 à 9.2% des CBP et environ 8 à 10 % des HAI, avec des variations allant de 2 à 19% en fonction des critères diagnostiques utilisés.(80–84)

Les caractéristiques d'HAI et de CBP peuvent survenir simultanément au diagnostic, ou successivement au cours du temps. Dans la majorité des cas les deux entités sont présentes simultanément au diagnostic. De nombreux cas de CBP typiques suivis de l'apparition de caractéristiques d'HAI sont décrits dans la littérature, avec une fréquence de 2.5 à 4% et un délai d'apparition de 6 mois à 13 ans.(85–87) Beaucoup plus rarement, il est décrit une HAI typique, présentant ensuite des caractéristiques de CBP.(88) Une étude a décrit ce tableau chez 1.2% des HAI.(87) Il n'a pas été mis en évidence de caractéristiques au diagnostic permettant de prédire l'évolution ultérieure vers un OS chez les patients ayant une HAI ou une CBP.(86,87)

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%).(89)

# 1.3.2 Physiopathologie

Des mécanismes physiopathologiques similaires ont été proposé dans la CBP et l'HAI, intégrant une prédisposition génétique, des facteurs environnementaux, et un défaut des mécanismes d'immunotolérance. 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 pathogénèse exacte de l'OS reste mal connue. Plusieurs hypothèses d'interaction entre les hépatopathies auto-immunes ont été proposées :

- La présentation séquentielle de deux pathologies : cette hypothèse se base sur la description de cas avec survenue consécutive des caractéristiques de chaque pathologie.
- La présence concomitante de deux entités distinctes : les maladies auto-immunes sont souvent associées entres 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 »).
- L'existence d'un continuum entre HAI et CBP, sans limites définies, dans lequel l'OS se situerai au centre.
- L'OS est une entité à part entière, avec diversité de manifestation auto-immunes chez un individu susceptible.
- 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.(83) L'OS pourrait représenter une forme « hépatitique » de CBP chez des sujets génétiquement prédisposés (HLA B8, DR3 ou DR4).(90)

#### 1.3.3 Diagnostic

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 OS peut avoir des conséquences sévères.

# 1.3.3.1 Caractéristiques cliniques et biologiques

Le diagnostic d'OS 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. Souvent le diagnostic est évoqué par l'anatomopathologiste devant des lésions d'OS.

Les caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques des deux pathologies sont présentes conjointement. Dans la plupart des cas il est possible de mettre en évidence un phénotype dominant, le plus souvent la CBP.(91)

La présence isolée d'anticorps ne permet pas de poser un diagnostic d'OS. En effet, les AMA sont positifs dans certains cas d'HAI typiques, sans caractéristiques de CBP. Leur présence n'est pas associée à des lésions biliaires histologiques ni à une évolution différente.(14) Inversement, dans les CBP sans AMA, aussi appelées « séronégatives », les AML et/ou ACAN sont plus souvent positifs (respectivement 71% et 37%). Le tableau clinique et l'évolution ne diffèrent pas de CBP typiques. Dans ce cas, un traitement immunosuppresseur est inutile.(47)

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.(92)

L'OS est possible chez des patients n'ayant pas d'AMA. 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 » (93) ou «phénotype cholestatique d'HAI sans AMA ni anomalie cholangiographique » (17). Ce sous-groupe d'OS semble hétérogène et pourrait inclure des patients ayant une CBP sans AMA ou une CSP des petites voies biliaires. Ces patients semblent avoir une maladie plus sévère que ceux ayant des AMA, avec des lésions histologiques biliaires plus sévères et une fibrose plus avancée.(94) La réponse biochimique aux immunosuppresseurs semble moins bonne que les HAI « classiques » (17,84), mais des résultats divergents ont été publiés.(95)

Le principal diagnostic différentiel de l'OS est l'hépatite médicamenteuse. Les autres éventuels diagnostics différentiels sont ceux de l'HAI et de la CBP.

# 1.3.3.2 Critères diagnostiques

Les scores révisés et simplifié de l'IAIHG sont attractifs pour le diagnostic d'OS chez des patients ayant une CBP.(23) Il ont été utilisés dans ce but dans nombre d'études. Cependant, ils n'ont pas été conçus en ce sens, et leur performance diagnostique est faible dans cette indication.(83) En l'absence de critères diagnostiques validés pour le diagnostic d'OS CBP-HAI, les critères de Paris développés par Chazouillères et al. sont les plus couramment utilisés (cf tableau 4).(80) Ils ont été validés dans plusieurs cohortes.(96) Il est cependant difficile de déterminer leur performance en l'absence de gold standard. L'EASL approuve ces critères, en spécifiant que la preuve histologique de l'hépatite d'interface est obligatoire au diagnostic.(48,97)

<u>Tableau 4</u>: critères de Paris, d'après (80). La présence d'au moins 2 des 3 critères pour chacune des pathologies est nécessaire au diagnostic d'OS.

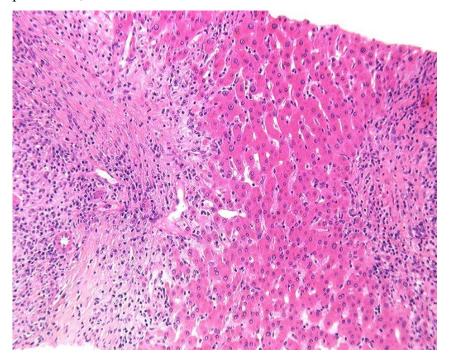
CBP	HAI	
$PAL \ge 2 LSN \text{ ou } GGT \ge 5 LSN$	ALAT≥5 LSN	
Présence d'AMA	Taux d'IgG sérique ≥ 2 LSN	
	ou présence d'AML	
Biopsie hépatique mettant en évidence des	Biopsie hépatique mettant en évidence une	
lésions biliaires florides	hépatite d'interface modérée à sévère	

# 1.3.3.3 Histologie

L'examen anatomo-pathologique spécialisé reste l'argument de poids pour le diagnostic d'OS, bien qu'il soit limité par l'absence de spécificité des lésions. En effet, une hépatite d'interface sévère avec infiltrat lymphoplasmocytaire est présente chez 25 à 30% des cas de CBP.(83) 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 récente).(19,18,17) 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 de l'OS. L'examen histologique, par un anatomo-pathologiste spécialisé, est nécessaire au diagnostic.(9,48) 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 de sont pas tout à fait atteints.

Figure 3 : Overlap syndrome, présence d'une hépatite d'interface et d'une importante nécrose parcellaire, collection J. Selves et F. Breibach.



Les méthodes de mesure non invasives de la fibrose ne sont actuellement pas validées chez les patients ayant un OS.

#### 1.3.4 Traitement

Etant donné la faible prévalence de l'OS 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. Les données actuelles sont issues d'études uniquement rétrospectives et d'effectifs relativement faibles.

# 1.3.4.1 Immunosuppresseurs ou sels biliaires

Bien que l'AUDC puisse induire une réponse chez quelques patients ayant un OS, la plupart nécessitent une combinaison d'AUDC et d'immunosuppresseur.(81,82) 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.(80,86,98,99) 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.(98) 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.(99) Une méta-analyse récente 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.(100)

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.(99) 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.(48)

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.(9)

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.

# 1.3.4.2 Réponse au traitement

Les OS 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.(86,101,102) Une étude est discordante avec ces données, elle comparait des patients ayant une CBP et des OS : les patients identifiés comme potentiels OS avait rétrospectivement la même évolution clinique, mais l'évolution histologique de la fibrose n'était pas disponible.(81) Peu de données sont disponibles sur le pronostic des OS par rapport aux HAI.

# 1.3.4.3 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 OS : 11 patients avaient un OS 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%).(103) 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.(82,99,104)

# 1.3.4.4 Transplantation hépatique

Les données concernant la TH sont limitées. Une étude a comparé les résultats posttransplantation pour les hépatopathies auto-immunes.(39) Les 12 patients ayant un OS (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.

# 1.3.5 Complications et manifestations extra-hépatiques.

Les manifestations extra-hépatiques et les pathologies auto-immunes associées sont prises en charge de la même manière que dans la CBP et l'HAI. Les complications ne diffèrent pas de celles de l'HAI et de la CBP. Les petits effectifs ne permettent pas de statuer sur la fréquence du CHC.

# 2 ETUDE PERSONNELLE

#### 2.1 Introduction

L'OS associant HAI et CBP est une pathologie rare mais non exceptionnelle. Cette association est présente chez 4.3 à 9.2% des CBP et environ 8 à 10 % des HAI. Les études contrôlées randomisées ne sont pas réalisables en raison de la rareté de la pathologie et de l'absence de critères diagnostiques universels. L'OS reste un défi diagnostique et thérapeutique, dont le traitement est largement empirique et le pronostic mal connu. Malgré ses limites, une étude rétrospective peut apporter des informations utiles dans ce contexte.

Plusieurs études (86,101,102) ont montré que le pronostic des OS est moins bon que celui des CBP, avec 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. Actuellement, peu de données sont disponibles sur le pronostic des OS par rapport aux HAI. Les études publiées, sur de petits effectifs, ne mettent pas en évidence de différence de survie sans transplantation entre HAI et OS. Le pronostic étant étroitement lié à la réponse biochimique au traitement à la fois dans l'HAI et la CBP,(9,48) nous avons utilisé ce critère de jugement pour notre étude.

L'objectif de ce travail était de comparer le profil clinique et la réponse thérapeutique entre les patients ayant un OS et ceux ayant une HAI. La réponse thérapeutique était évaluée par la rémission biochimique à 6mois, à 1 an et à 5 ans.

#### 2.2 Matériel et méthode

# 2.2.1 Population étudiée :

Tous les patients consécutifs suivis dans le service de médecine interne – Fédération digestive du CHU de Toulouse pour une HAI ou un OS associant HAI et CBP, entre janvier 2000 et avril 2017, ont été inclus. La liste de ces patients a été élaborée par 2 moyens complémentaires :

- La liste informatisée de l'ensemble des biopsies hépatiques de ce Service lues au CHU depuis 2000 pour lesquelles des caractéristiques d'HAI ont été mises en évidence.
- La file active des patients ayant un diagnostic d'HAI ou d'OS, fournie par chaque médecin du Service.

Les patients âgés de moins de 16 ans au diagnostic ont été exclus. Les autres causes d'hépatopathies chroniques constituaient un critère d'exclusion, comprenant entre autres les hépatites virales, la consommation excessive d'alcool, les hépatites médicamenteuses, la NASH et la CSP. Tous les patients avaient une échographie hépatique et des voies biliaires normales. En cas de doute, les voies biliaires étaient vérifiées par IRM biliaire (cf. figure 1).

Deux groupes ont été formés, le premier comportant les patients chez qui le diagnostic de syndrome de chevauchement a été posé, le second les patients ayant une HAI « classique ».

Actuellement, les critères diagnostiques de l'OS les plus utilisés dans les publications sont les critères de Paris (cf. 1.3.3.2). Le diagnostic nécessite au moins 2 critères sur les 3 de chacune des pathologies. Pour la CBP (1) PAL ≥ 2 LSN ou GGT ≥ 5 LSN, (2) présence d'AMA, (3) biopsie hépatique mettant en évidence des lésions biliaires florides. Pour l'HAI : (1) ALAT ≥ 5 LSN, (2) taux d'IgG sérique ≥ 2 LSN ou présence d'AML, (3) biopsie hépatique mettant en évidence une hépatite d'interface modérée à sévère. Ces critères ont été vérifiés rétrospectivement chez tous les patients classés dans le groupe OS. Deux sous-groupes ont été formés au sein du groupe OS : un sous-groupe répondant strictement aux critères de Paris, et un sous-groupe n'y répondant pas strictement, mais considéré par OS par le clinicien en charge du patient sur des arguments biochimiques, immunologiques et histologiques.

#### **2.2.2** Méthode :

#### 2.2.2.1 Recueil de données

Les données ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux, à la fois physiques et informatisés. Elles comportaient :

- l'âge au diagnostic,
- la durée du suivi, la date de début du suivi étant la date du diagnostic (pour les OS, il s'agissait de la date du diagnostic d'OS, un éventuel diagnostic antérieur d'HAI ou de CBP

n'était pas pris en compte) et la date de fin étant la date des dernières nouvelles, la date de transplantation hépatique ou la date du décès,

- les résultat biochimiques au diagnostic et durant l'évolution (incluant les taux de transaminases, PAL, GGT, bilirubine, gammaglobulines),
  - les auto-anticorps,
  - les maladies auto-immunes associées,
  - le stade de fibrose histologique au diagnostic,
  - le stade de cirrhose selon la classification de Child-Pugh,
- les complications de la cirrhose au diagnostic et pendant le suivi (comprenant les décompensation ascitiques, encéphalopathiques, ictériques, la survenue d'un CHC ou d'une rupture de varices œsophagiennes ou gastriques),
  - les traitements reçus, la réponse à ces traitements.

# 2.2.2.2 Critères diagnostiques

Les techniques utilisées pour la détection des anticorps sont :

- pour les ACAN: immunofluorescence indirecte sur lames Hep-2 (Kallestadt/Biorad),
- pour les ANCA : immunofluorescence indirecte sur lames de polynucléaires humains fixés à l'éthanol (Inova /Werfen),
- pour les AMA, anti-LKM, AML, anti-LC1: immunofluorescence indirecte sur triple substrat rein-foie-estomac de rat (Theradiag) et immunodot (D-tek/Ingen), l'immunodot permet d'identifier les AML de type anti-actine,
- pour les anti-sp100, anti-gp210, anti-SLA/LP : immunodot (D-tek/Ingen).
   Les titres d'anticorps étaient considérés comme positifs lorsqu'ils étaient ≥ 1/80 pour les ACAN, et ≥ 40 pour les autres anticorps. La positivité pouvait être mise en évidence au

diagnostic ou pendant le suivi.

Tous les patients avaient une biopsie hépatique interprétable au diagnostic. Elle était dans la grande majorité des cas lue au CHU et plus rarement dans un autre centre. Les cas dont le diagnostic était difficile ont été tous relus au CHU par un anatomopathologiste spécialisé. Quatre-vingt-quatre des 94 biopsies (89.3%) ont été lues au CHU.

Le diagnostic d'HAI était posé selon les critères internationaux : une cytolyse avec ALAT > 2N, gammaglobulines > 2N, présence d'ACAN, d'AML de type anti-actine, d'anti-LKM ou d'anti-SLA/LP, et une histologie compatible avec hépatite d'interface modérée à sévère avec infiltrat lymphoplasmocytaire.(9,21–23) Le diagnostic d'OS était retenu sur l'appréciation clinique du médecin référent, en s'appuyant sur les critères validés à la fois d'HAI et de CBP. Pour rappel les critères diagnostiques de CBP sont une cholestase avec des PAL ≥ 2 LSN ou GGT ≥ 5 LSN, la présence d'AMA, et une biopsie hépatique mettant en évidence des lésions biliaires florides.(48,97) En cas de doute, le diagnostic était posé après discussion collégiale et relecture anatomopathologique spécialisée. Le taux de gammaglobulines totales était constamment dosé mais la quantification de la classe des IgG est rarement utilisée dans notre centre, ce qui limite le nombre de patient pouvant prétendre aux critères stricts de Paris.

### 2.2.2.3 Modalités thérapeutiques

Dans le groupe HAI, le traitement était basé sur les recommandations mais laissé au libre choix du clinicien. Le traitement d'induction standard était une corticothérapie par prednisone à la posologie initiale de 0.5 mg/kg/jour, suivie d'une décroissance progressive après diminution des transaminases, adaptée au cas par cas en fonction de la réponse biochimique et de la tolérance. Elle était associée au traitement par azathioprine à la posologie 1mg/kg/jour, d'emblée ou le plus souvent différé de quelques semaines, après diminution des transaminases. La corticothérapie pouvait être remplacée par le budésonide à la posologie de 9mg/jour avec une décroissance progressive adaptée à la réponse thérapeutique. En cas d'intolérance à l'azathioprine ou d'échec thérapeutique, des traitements de seconde ligne étaient utilisés.(9,21–23)

Les données étant rétrospectives, les modalités de traitement de l'OS n'étaient pas standardisées. Les patients ont pu être traités par AUDC seul, immunosuppresseurs seuls (selon les mêmes modalités que pour l'HAI) ou une association d'AUDC et immunosuppresseurs. L'AUDC était administré à posologie de 13 à 15 mg/kg/jour, comme recommandé dans la CBP.(48,97)

# 2.2.2.4 Evaluation des critères de jugement

Le critère de jugement principal était la rémission biochimique à 6 mois. Elle était définie dans le groupe HAI par la présence des 3 critères suivants :

- des transaminases < 2 LSN à 6 mois,
- une normalisation complète des transaminases sur au moins un bilan,
- non suivie de rechute, c'est-à-dire sans réascension des transaminases > 2 LSN.

Elle était définie dans la groupe OS par les mêmes critères que pour l'HAI, associés à une normalisation complète des paramètres de cholestase : GGT, PAL et bilirubine.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Comparer la rémission biochimique entre HAI et OS à 1 an et à 5 ans, évaluée selon les mêmes critères que la rémission à 6 mois.
- Comparer la rémission à 6 mois, 1 an et 5 ans entre le sous-groupe des patients OS remplissant strictement les critères de Paris et les HAI.
- Comparer la survenue d'évènements de mauvais pronostic : apparition d'une cirrhose et évènements graves (décès, transplantation hépatique, CHC, décompensation de cirrhose).
  - -Comparer les arrêts de traitements et le taux de rechute après arrêt du traitement.

### 2.2.3 Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par Dr E. Berard dans le cadre de l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche (USMR) du CHU de Toulouse (Université Toulouse III).

Avant l'analyse, une vérification des données manquantes, incohérentes ou aberrantes a été réalisée. Après ces corrections, la base de données a été verrouillée. L'analyse a été réalisée sur la base de donnée verrouillée.

Nous avons d'abord décrit les caractéristiques des patients au diagnostic dans chaque groupe en utilisant les statistiques descriptives appropriées en fonction du type de variable. La statistique descriptive comprend le nombre de données non manquantes, l'étendue, la moyenne avec l'écart-type (SD) et la médiane avec l'écart interquartile (IQR) pour les variables continues et le nombre de données non manquantes avec la fréquence (%) pour les variables catégorielles.

Les variables catégorielles ont été comparées entre les groupes en utilisant le test du Khi2 (ou le test de Fisher adéquat si nécessaire). Le test du t de Student a été utilisé pour comparer la distribution des variables continues (ou le test de Mann-Whitney lorsque la distribution s'écarte de la normale ou lorsque l'homoscédasticité a été rejetée).

Une régression logistique a été réalisée pour le critère de jugement principal (rémission à 6 mois) afin de prendre en compte les potentiels facteurs de confusion :

- cirrhose au diagnostic,
- âge < 40 ans au diagnostic,
- bilirubine > 40 au diagnostic,

Ce sont des facteurs pronostiques péjoratifs à la fois de l'HAI et de la CBP.

L'ensemble des valeurs de p étaient issues de tests bilatéraux et considérées comme significatives si inférieures à 0.05. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel STATA 14.1 (STATA Corp., College Station, TX, USA).

#### 2.3 Résultats

# 2.3.1 Population d'étude

Cent dix-neuf patients ont été suivis dans le service entre janvier 2000 et mars 2017 pour une HAI ou un OS (cf. figure 1).

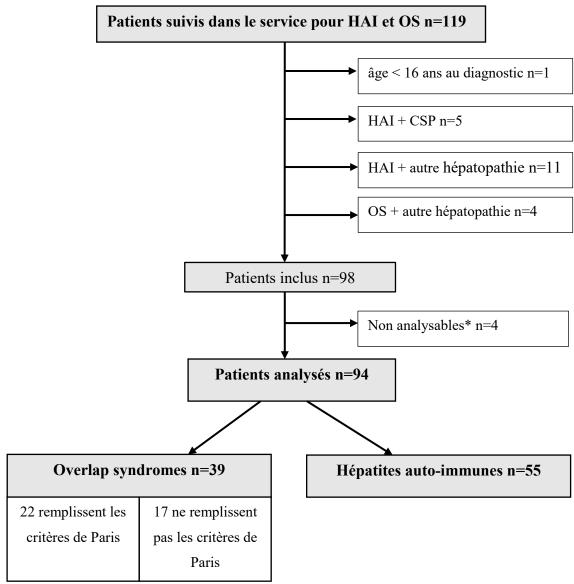
Vingt patients ont été exclus en raison d'une hépatopathie associée :

- 5 OS associant HAI et CSP,
- 11 HAI associées à une autre cause d'hépatopathie,
- 4 OS associés à une autre cause d'hépatopathie.

Un patient du groupe HAI a été exclue en raison d'un âge au diagnostic inférieur à 16 ans. Trois patients du groupe HAI ont été exclus en raison de l'absence de traitement reçu : il s'agissait de deux cirrhose auto-immune éteintes et un patient décédé au diagnostic. Un patient a été exclu du groupe HAI en raison de données manquantes sur la nature du traitement reçu et sur la réponse au traitement.

Quatre-vingt-quatorze patients ont été analysés : 39 patients étaient atteints d'un OS et 55 d'une HAI. Au sein du groupe OS, 22 remplissaient les critères de Paris, alors que 17 ne les remplissaient pas strictement.

Figure 1 : Diagramme de flux.



<sup>\*</sup> non analysables : pas de traitement reçu ou données manquantes concernant le traitement et la rémission.

# 2.3.2 Caractéristiques des groupes :

# 2.3.2.1 Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques cliniques au diagnostic sont rapportées dans le tableau 1. Les patients étaient majoritairement des femmes (74/94 soit 78.7%). Les OS étaient significativement plus âgés au diagnostic que les HAI avec une moyenne d'âge de 52.7 ans versus 45.0 ans (p = 0.021). Le suivi moyen, défini par le délai entre le diagnostic et la date des dernières nouvelles ou du décès ou de la transplantation hépatique, était de 75.9  $\pm$  73.7 mois. Il était similaire entre les 2 groupes.

Une cirrhose était présente au diagnostic chez 27.7% des patients (26/94), sans différence significative entre les 2 groupes. La majorité des patients cirrhotiques étaient Child-Pugh A (11/17 soit 64.7%). Les taux de complications de cirrhose au diagnostic étaient identiques dans les 2 groupes (encéphalopathie hépatique, ascite, ictère, rupture de varices oesophagiennes).

La fréquence des maladies auto-immunes associées était identique dans les 2 groupes (31/94 soit 43.6 %). Le type de maladies auto-immunes associées n'était pas significativement différent entre les groupes. Les plus fréquentes étaient :

- le syndrome de Raynaud, chez 11 patients (11,7%),
- les arthrites chez 9 patients (9.6%), parmi lesquelles 5 cas de polyarthrite rhumatoïde,
- la thyroïdite auto-immune chez 9 patients (9.6%),
- le syndrome de Gougerot-Sjögren, chez 8 patients (8.5%),
- le lupus érythémateux disséminé chez 6 patients (6.4%) dont 5 dans le groupe OS.

Il a aussi été mis en évidence 5 cas de diabète de type 1, 5 cas d'anémie hémolytique. Les pathologies moins fréquentes étaient la sclérodermie (3 cas), la myosite (3 cas), la maladie de Biermer (2 cas), le vitiligo (2 cas), le purpura thrombopénique immunologique (2 cas), la myasthénie (1 cas), l'uvéite (1 cas) et la RCH (1 cas). Il n'y avait aucune maladie de Crohn. Onze patients avaient 2 pathologies auto-immunes associées et 8 patients en avaient 3 ou plus.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des 94 patients au diagnostic

	OS $n = 39$	HAI n= 55	p
Sexe féminin (%)	34/39 (87.2)	40/55 (72.7)	ns
Age moyen en années	52.7 {14.4}	45.0 {16.5}	0.021
Suivi médian en mois*	53.0 [22.0-90.0]	54.0[19.0-118.0]	ns
Cirrhose au diagnostic (%)	11/39 (28.2)	15/55 (28.6)	ns
Score de Child-Pugh A (%)	6/9 (66.7)	5/8 (62.5)	ns
Score de Child-Pugh B/C (%)	3/9 (33.3)	3/8 (37.5)	
Maladie auto-immune	17/39 (43.6)	24/55 (43.6)	ns
associées (%)			

<sup>{}</sup> Les valeurs entre les accolades sont les écarts-types. [] Les valeurs entre crochets sont les IQR (intervalle interquartile). ns : non significatif. \* Suivi : délai entre le diagnostic et la fin du suivi (transplantation hépatique ou décès ou dernière consultation)

# 2.3.2.2 Caractéristiques biologiques

Les transaminases étaient significativement plus élevées au diagnostic chez les HAI : la valeur médiane des ALAT était de 2.5 LSN dans le groupe OS et de 7.0 LSN dans le groupe HAI (p=0.0003), celle des ASAT était de 2.4 LSN dans le groupe OS et de 4.0 LSN dans le groupe HAI (p=0.0099). Le taux de gammaglobulines n'était pas différent entre les 2 groupes, avec une médiane à 18.1 g/L.

Concernant les paramètres de cholestase, la GGT était significativement plus élevée dans le groupe OS : les valeurs médianes étaient de 4.8 LSN dans le groupe OS et de 3.0 LSN dans le groupe HAI (p=0.0072). Le taux de PAL était similaire entre les groupes avec des valeurs médianes de 1.4 LSN dans le groupe OS et 1.1 LSN dans le groupe HAI (p=0.19).

Le taux moyen d'albumine (37.7 g/L) et le TP médian (85%) étaient dans la norme, similaires entre les 2 groupes. Les caractéristiques biologiques sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques biochimiques des 94 patients au diagnostic

	OS $n = 39$	HAI n= 55	p
ASAT (x LSN)	2.4 [1.4- 5.1]	4.0 [1.9-16.0]	0.0099
ALAT (x LSN)	2.5 [1.1- 5.8]	7.2 [3.0-12.9]	0.0003
Gammaglobulines (g/L)	17.9 [12.2-23.1]	18.4 [14.6-24.6]	ns
PAL (x LSN)	1.4 [1.0- 2.2]	1.1 [0.8-1.7]	ns
GGT (x LSN)	4.8 [3.0-11.2]	3.0 [1.4-5.5]	0.005
Bilirubine (μmol/L)	15.0 [8.3-27.0]	20.5 [10.8-51.3]	ns

x LSN: les valeurs sont exprimées en nombre de fois la limite supérieure de la normale. [] Les valeurs entre crochets sont les IQR (intervalle interquartile). ns: non significatif.

Les caractéristiques immunologiques sont rapportées dans le tableau 3. Les anticentromères étaient significativement plus fréquents chez les patients OS: ils étaient positifs chez 6 patients OS (20.7%) alors qu'ils étaient positifs chez un seul patient HAI (2.0%), p = 0.009. Les anticorps anti-gp210 ont été mis en évidence chez 1 patient du groupe OS, les antisp100 chez 3, alors qu'ils étaient présents chez aucun patient du groupe HAI (p > 0.05). Les anticorps anti-LC1 étaient présents chez 2 patients HAI et chez aucun OS (p > 0.05).

<u>Tableau 3 :</u> Caractéristiques immunologiques des 94 patients

	OS $n = 39$	HAI n= 55	p
AML (%)	18/39 (47.4)	30/55 (54.5)	ns
Anti-LKM (%)	2/39 (5.4)	3/55 (5.7)	ns
Anti-SLA/LP (%)	1/39 (3.6)	1/55 (2.3)	ns
Anti-LC1 (%)	0/39 (0.0)	2/55 (5.4)	ns
AMA (%)	23/39(59.0)	0/55 (0.0)	< 0.0001
ACAN (%)	27/39 (71.1)	50/55 (90.9)	0.0126
Anti-sp100 (%)	3/39 (23.1)	0/55 (0.0)	ns
Anti-gp210 (%)	1/39 (6.7)	0/55 (0.0)	ns
Anti-centromères (%)	6/39 (20.7)	1/55 (2.0)	0.009

ns: non significatif.

### 2.3.2.3 Traitements reçus

Les données concernant la première ligne de traitement sont rapportées dans le tableau 4. Concernant le traitement par sels biliaires, tous les patients OS ont reçu de l'AUDC en première ligne, alors que 14.5 % (8/55) des HAI en ont reçu (p = 0.0001). Il était toujours associé avec un traitement immunosuppresseur dans le groupe HAI, alors qu'il était utilisé en monothérapie chez 15.4% (6/39) des OS (p = 0.037).

Concernant le traitement immunosuppresseur, la première ligne était similaire entre les deux groupes :

- La majorité des patients (53/94 soit 56.4%) ont reçu le traitement combiné par azathioprine et prednisone. Ce régime de traitement a été administré à 48.7% (19/39) des patients OS et 61.8% des patients HAI (34/55).
- Le budésonide a été utilisé en association à l'azathioprine chez 21.3% des patients (20/94) : 7/39 OS soit 17.9% et 13/55 HAI soit 23.6%.
- 8.5 % des patients (8/94) ont reçu une corticothérapie seule (4 patients dans chaque groupe).
  - 5.3% des patients (5/94) ont reçu du budésonide seul (2 OS et 3 HAI).

Huit patients n'ont reçu aucun de ces traitements immunosuppresseur : parmi eux 6 OS étaient traités par de l'AUDC en monothérapie (tous dans le groupe OS) et 2 patients ont reçu d'autres traitements immunosuppresseurs, dont 1 dans le groupe HAI et 1 dans le groupe OS.

Une patiente ayant une HAI a été traitée par prednisone et ciclosporine. Une patiente dans le groupe OS a été traitée par prednisone, mycophénolate mofétil et AUDC. Cette dernière avait initialement un diagnostic d'HAI. Elle a été traitée antérieurement par prednisone et azathioprine, puis a secondairement présenté des caractéristiques de CBP dans un contexte de résistance au traitement, ayant nécessité ces modifications thérapeutiques.

Tableau 4 : Première ligne de traitement chez les 94 patients

	OS $n = 39$	HAI n= 55	p
Traitement immunosuppresseur			ns
Prednisone + azathioprine (%)	19/39 (48.7)	34/55 (61.8)	ns
Budésonide + azathioprine (%)	7/39 (17.9)	13/55 (23.6)	ns
Prednisone seule (%)	4/39 (10.3)	4/55 (7.3)	ns
Budésonide seul (%)	2/39 (5.1)	3/55 (5.5)	ns
Autre ou aucun (%)	7/39 (17.9)	1/55 (1.8)	ns
AUDC			
AUDC (%)	39/39 (100)	8/55 (14.5)	< 0.0001
AUDC en monothérapie (%)	6/39 (15.4)	0/55 (0.0)	0.037

ns: non significatif.

Les HAI ont nécessité plus de modifications de traitement pendant le suivi, cette différence était statistiquement significative (p=0.002). Dans le groupe HAI 34.5% (19/55) ont reçu au moins 3 lignes de traitement, contre 10.3% des OS (4/39). La majorité des OS n'ont reçu qu'une seule ligne de traitement (71.8% versus 36.4% chez les HAI).

La durée de la corticothérapie et du budésonide était similaire entre les 2 groupes. La durée médiane de la corticothérapie était de 10 mois (IQR 5.0-29.0). Celle du traitement par budésonide était de 3 mois (IQR 2.0-7.0). Il n'y avait pas de différence entre les groupes en termes de corticodépendance, corticorésistance ni d'échec thérapeutique. Dans le groupe OS, 6 patients ont présenté une corticodépendance, 2 une corticorésistance et 5 ont été au moins une fois en échec thérapeutique. Dans le groupe HAI, 12 patients ont présenté une corticodépendance, 5 une corticorésistance et 9 ont été au moins une fois en échec thérapeutique.

### 2.3.3 Rémission à 6 mois

Le taux de rémission à 6 mois était significativement inférieur dans le groupe OS : 44.1% (15/34) versus 75.0% (36/48) soit un OR=0.26 [IC95% : 0.10-0.67], p = 0.0044 (cf. figure 2).

Après ajustement sur les facteurs de risque connus de mauvais pronostic qui sont l'âge du diagnostic inférieur à 40 ans, l'ictère (bilirubine >40  $\mu$ mol/L) et la présence d'une cirrhose au diagnostic, les OS avaient toujours un taux de rémission à 6 mois significativement inférieur aux HAI : OR=0.22 [IC95% : 0.07-0.66], p = 0.007.

La rémission à 6 mois n'est pas renseignée chez 12 sujets : 1 patient a reçu une transplantation hépatique dans le groupe HAI, 2 patients ont été perdus de vue (1 dans chaque groupe), 2 patients n'avaient pas atteint les 6 mois de suivi lors de la date de fin de recueil de données (1 dans chaque groupe) et les données sont manquantes chez 7 patients (4 HAI et 3 OS).

# 2.3.4 Critères de jugement secondaires

### 2.3.4.1 Rémission à 1 an et à 5 ans

Le taux de rémission à 1 an reste significativement inférieur dans le groupe OS : 55.2% (16/29) versus 81.8% (36/44), p = 0.0138 (cf. figure 2). La rémission à 1 an n'est pas renseignée chez 21 patients : il s'agit d'un patient ayant reçu une transplantation hépatique dans le groupe HAI, 11 perdus de vue (6 OS et 5 HAI), 3 HAI qui n'avaient pas atteint les 1 an de suivi lors de la date de fin de recueil de données et les données sont manquantes chez 6 patients (4 OS et 2 HAI).

La différence n'est plus significative à 5 ans, avec un taux de rémission de 77.8% (14/18) dans le groupe OS et de 92.3% (24/26) dans le groupe HAI (p >0.5) (cf. figure 2). La rémission à 5 ans n'est pas renseignée chez 50 patients : il s'agit de 2 patients ayant reçu une transplantation hépatique (1 dans chaque groupe), 1 décès dans le groupe HAI, 31 perdus de vue (14 OS et 17 HAI), 12 patients qui n'avaient pas atteint les 5 ans de suivi lors de la date de fin de recueil de données (5 OS et 7 HAI) et les données sont manquantes chez 4 patients (1 OS et 3 HAI).

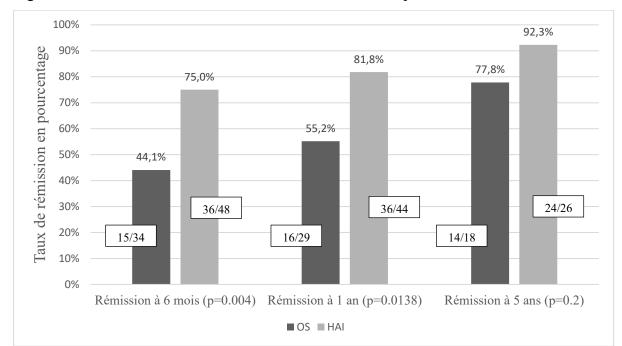


Figure 2 : Taux de rémission à 6 mois, 1 an et 5 ans chez les patients OS et HAI

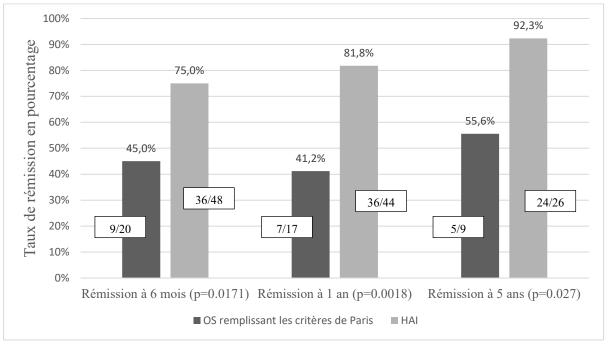
# 2.3.4.2 Rémission chez les OS répondant aux critères de Paris

La rémission à 6 mois, 1 an et 5 ans dans le sous-groupe des OS remplissant les critères de Paris a été comparée d'une part aux HAI (tableau 5), et d'autre part à l'autre sous-groupe d'OS ne remplissant pas strictement les critères de Paris.

Les taux de rémission à 6 mois, 1 an et 5 ans sont significativement plus bas dans le sous-groupe des OS remplissant les critères de Paris que ceux des HAI : respectivement 45.0% (9/20), 41.2% (7/17) et 55.6% (5/9) dans le groupe OS et 75% (36/38), 81.8% (36/44) et 92.3% (24/26) dans le groupe HAI.

Il n'y a pas de différence significative entre les taux de rémission à 6 mois, 1 an et 5 ans entre les 2 sous-groupes d'OS (remplissant ou ne remplissant pas les critères de Paris).

<u>Figure 3</u>: Rémission à 6 mois, 1 an et 5 ans dans le sous-groupe d'OS remplissant les critères de Paris, comparée aux HAI



### 2.3.4.3 Survenue d'événements

L'apparition d'une cirrhose pendant le suivi a été notée chez 4 patients : 1 HAI et 3OS, sans que cette différence ne soit statistiquement significative (p>0.05). Nous ne disposons pas de réévaluation histologique pendant le suivi. Le diagnostic de cirrhose a été posé sur des critères clinico-biologiques et radiologiques.

Le taux d'évènements graves était identique entre les 2 groupes : il était de 10.3% (4/39) dans le groupe OS et de 10.9% (6/55) dans le groupe HAI. Les évènements qualifiés de graves étaient le décès, la transplantation hépatique, la survenue d'un CHC et une première décompensation de cirrhose (cf tableau 6).

Deux patients sont décédés après 25 et 75 mois de suivi dans le groupe HAI. Pour l'un d'entre eux la cause du décès est inconnue, pour l'autre le décès n'était pas lié à l'hépatopathie (lymphome T hépato-splénique de haut grade). Quatre patients ont reçu une transplantation hépatique, dont 2 dans chaque groupe : les patients HAI ont reçu une transplantation hépatique 1 mois et 163 mois après le diagnostic, les patients OS ont reçu une transplantation hépatique 13.8 et 63 mois après le diagnostic. Un carcinome hépatocellulaire a été diagnostiqué chez 2 patients dans le groupe OS après 9 et 12 mois de suivi. Quatre patients dans chaque groupe ont

présenté une première décompensation de cirrhose. Dans le groupe OS, 3 patients présentaient une décompensation au diagnostic (3 ruptures de varices œsophagiennes, dont un qui présentait aussi de l'ascite), et 1 patient a présenté une première décompensation ascitique après 39 mois de suivi. Dans le groupe HAI, 2 patients présentaient une décompensation ascitique au diagnostic, les 2 autres après 33 et 108 mois de suivi.

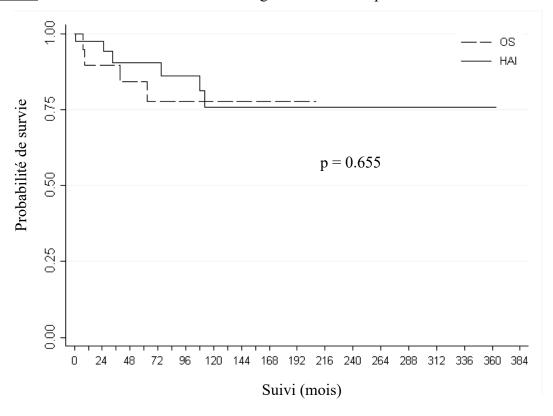
<u>Tableau 6</u>: Survenue d'évènements graves chez les 94 patients

	OS $n = 39$	HAI n= 55	p
Evènement grave (%)	4 /39 (10.3)	6 /55 (10.9)	ns
Décès (%)	0 /39 (0.0)	2 /55 (3.6)	ns
Transplantation hépatique (%)	2 /39 (5.1)	2 /55 (3.6)	ns
CHC (%)	2 /39 (5.1)	0 /55 (0.0)	ns
Décompensation de cirrhose (%)	4 /39 (10.3)	4 /55 (7.3)	ns

ns: non significatif.

La survie sans évènement grave n'était pas significativement différente entre les groupes (cf. figure 4).

Figure 4 : Courbe de survie sans évènement grave chez les 94 patients



### 2.3.4.4 Arrêts de traitement et rechutes

Le traitement a été arrêté chez 30.6% (11/36) des OS et chez 45.5% (25/55) des HAI, sans différence statistiquement significative. Il y avait significativement plus de rechutes après arrêt du traitement chez les HAI que chez les OS : 19/25 (76%) patients ont rechuté dans le groupe HAI, contre 3/10 (30%) patients dans le groupe OS, p = 0.0196.

## 2.4 Discussion

Les formes frontières entre HAI et CBP sont une association rare dont les caractéristiques épidémiologiques et la réponse au traitement restent mal connues. Notre étude met en évidence un taux de rémission à 6 mois et à 1 an significativement inférieur chez les patients ayant un OS que chez les patients ayant une HAI. Le pronostic étant étroitement lié à la réponse thérapeutique à la fois dans l'HAI et dans la CBP, ces résultats laissent supposer que l'OS est de moins bon pronostic que l'HAI. Cependant, nos résultats ne permettent pas de mettre en évidence de différence concernant le taux d'évènements graves à 5 ans. La poursuite du suivi sur une plus longue période est nécessaire.

La puissance de notre étude peut être insuffisante par notre effectif limité. Il reste cependant supérieur à celui de la majorité des études réalisées sur l'OS jusque-là, qui comportent moins de 20 patients ayant un OS.(82,87,92,98,105,106) De rares études, dont les objectifs étaient différents du notre, ont des effectifs plus importants. Ozaslan et al. ont réuni 88 patients ayant un OS, sans groupe contrôle, avec pour objectif de déterminer les facteurs associés à la réponse au traitement. Efe et al. ont étudié les caractéristiques immunologiques de 71 patients OS.(89) Wang et al. ont décrits 52 OS, issus de populations de CBP, remplissant à postériori les critères d'HAI (score simplifié de l'IAIHG), dans le but d'identifier un sousgroupe d'OS répondant à la corticothérapie.(87) La faible incidence des évènements graves dans les 5 ans suivant le diagnostic dans ces pathologies chroniques ne permet pas d'utiliser le décès ou la transplantation hépatique comme critère de jugement principal. En effet, si on se base sur les données connues sur la CBP et l'HAI, cela nécessiterait un très grand nombre de patients et un suivi prolongé.

Notre recrutement est celui d'un service d'hospitalisation de CHU de recours en centre tertiaire, il recrute donc des patients plus sévères et/ou ayant une prise en charge thérapeutique plus difficile. A l'inverse, les patients les plus sévères, ayant une hépatite fulminante et/ou nécessitant une transplantation hépatique rapide au diagnostic, sont moins présents dans la population de notre étude, puisqu'ils sont habituellement adressés directement aux soins intensifs ou en service de transplantation. Ce mode de recrutement ne semble pas influencer les caractéristiques de nos deux groupes à l'inclusion, sur la gravité ou la réponse au traitement. Afin de limiter le biais de sélection, le recrutement des patients du service est exhaustif, grâce aux deux méthodes utilisées en parallèle (la liste des biopsies sur lesquelles des caractéristiques d'HAI ont été mises en évidence et la file active de chaque médecin du service).

Les données cliniques initiales de notre population d'OS sont similaires aux données de la littérature. Les populations d'OS 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 52,7 ans, avec 87.5% de femmes).(82,92,107) Le taux de cirrhose au diagnostic était de 28,2% dans notre étude. Il est très variable dans la littérature, de 11% à 50%.(98,105,106,108) La population d'HAI était elle aussi comparable aux données actuelles de la littérature : l'âge médian au diagnostic des HAI est de 40 ans chez l'homme et 50 ans chez la femme (45 ans dans notre étude), avec une prédominance féminine à 75% (72.7% dans notre étude).(6,11,29–31) La cirrhose au diagnostic est présente chez 28,6% des HAI, ce qui est proche des données de la littérature, avec un tiers des patients présentant une cirrhose au diagnostic. Dans notre étude, les OS sont significativement plus âgés que les HAI. Ces résultats ont été retrouvé par Lhose et al. et Muratori et al..(90,92) Les maladies auto-immunes associées ont été étudiées par Heurgué et al. : elles étaient présentes chez 46.7% des OS et 33.3% des HAI, sans différence significative.(82) Ces résultats sont proches des nôtres, avec un taux de maladies auto-immunes associées de 43.6% dans les 2 groupes.

Comme cela a été montré dans plusieurs études, les OS ont des paramètres de cholestase plus élevés que les HAI. Dans notre étude, les taux de GGT étaient effectivement significativement plus élevés dans le groupe OS. Le taux de GGT à 4.8 LSN chez nos patients est similaire à celui retrouvé par Muratori et al. (4.7 LSN)(92), plus bas que dans les autres études (entre 6.1 LSN et 8.7 LSN)(80,82,99). Les taux de PAL étaient plus élevés dans le groupe OS que dans le groupe HAI, sans différence significative. Le taux de PAL à 1.4 LSN chez nos patients, est identique à celui retrouvé par Czaja et al.(84) et proche des 1.7 LSN retrouvé par Chazouillères et al.(98), légèrement plus bas que dans les autres études, où il était plutôt entre 2.3 et 3.8

LSN.(82,92,99) Les HAI ont des transaminases significativement plus élevées que les OS dans notre étude, comme dans les études réalisées jusque-là. La cytolyse est modérée (ALAT à 2.4 LSN) alors que les valeurs retrouvées dans les autres études sont plus élevées (4 à 7 LSN).(80,92,99) Les taux de bilirubine et d'albumine sont similaires aux autres études. Les profils d'auto-immunité sont similaires à ceux décrits dans la littérature. Nos données son concordantes avec celle des études de Muratori et al. et Heurgué et al., avec des AMA significativement plus fréquemment positifs chez les OS que chez les HAI, et des AML plus rares chez les OS que chez les HAI (la différence n'était pas statistiquement significative dans notre étude).(82,92) Ces 2 études étaient contradictoires concernant les ACAN, un peu plus rares chez les OS que chez les HAI dans l'étude de Heurgué et al. (73% versus 75%), alors qu'ils étaient significativement plus fréquents chez les OS que chez les HAI dans l'étude de Muratori et al. (93% versus 63%). Dans notre étude, ils sont significativement moins fréquents chez les OS que chez les HAI (71.1% versus 90.0%).

La fréquence des OS dans notre étude est difficilement comparable aux données de la littérature car les OS sont souvent issus de populations de CBP.(87) Notre étude est originale puisque notre population est définie au diagnostic d'OS et non pas issue d'une population d'HAI ou de CBP. La fréquence des OS semble plus élevée que dans les autres études réalisées. Ceci peut s'expliquer d'une part par le recrutement en centre tertiaire. En effet, les OS pourraient être plus facilement adressés en centre tertiaire que les HAI puisque le diagnostic nécessite des praticiens expérimentés et la prise en charge est peu codifiée. Cependant, la différence ne peut pas s'expliquer uniquement par ce critère puisque la plupart des études ont été réalisées en centre tertiaire. D'autre part, nous n'avons pas limité notre population aux patients remplissant strictement les critères de Paris. En effet, notre anatomopathologiste est experte, et nous permet souvent de redresser le diagnostic. Les patients ne remplissant pas strictement les critères de Paris pour lesquels le diagnostic d'OS a été posé sont suivis et traités de la même manière. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les 2 sous-groupes. De plus, l'intérêt d'un traitement associant AUDC et immunosuppresseurs a été montré pour les patients répondant aux critères de Paris (grâce à des études rétrospectives de petits effectifs) mais il n'a pas été prouvé pour les autres patients OS.(98) L'étude de Wang et al. montre que parmi les patients répondeurs aux corticoïdes, 73% remplissent les critères de Paris.(108) On peut donc en déduire qu'une proportion non négligeable des OS nécessitant des immunosuppresseurs ne sont pas diagnostiqués grâce aux critères de Paris. Nos données, ainsi que celles de la littérature, montrent que l'OS est une pathologie non exceptionnelle.

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 OS (9,21–23,48,97). 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.(63) En accord avec les recommandations, les critères de rémission dans notre étude étaient plus stricts dans le groupe OS, 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 OS.

Les biais de confusion ont été limités lors de l'analyse statistique, par ajustement sur les facteurs pronostiques connus (âge du diagnostic de plus de 40 ans, ictère, présence d'une cirrhose au diagnostic). Tous les facteurs de confusion potentiels n'ont cependant pas été recueillis : les données concernant l'activité histologique initiale de l'hépatite n'étaient pas disponibles, ni le score de MELD.

Les patients perdus de vue et les données manquantes, majorés par le caractère rétrospectif de notre étude, sont susceptibles d'induire un biais de classement. Concernant la rémission à 6 mois, les patients pour lesquels nous n'avions pas de données sont homogènes entre les 2 groupes. Ils n'ont pas été perdus de vue pour des raisons liées à la maladie, à l'exception d'un seul patient qui a reçu une transplantation hépatique dans le groupe HAI. Ce biais n'influence donc que très peu les résultats obtenus. Bien que les perdus de vues et les données manquantes restent globalement homogènes entre les groupes, leur nombre doit conduire à interpréter les données à 1 an et à 5 ans avec prudence.

Les taux de rémission des OS dans la littérature sont très variables selon les études, de 20% à 85%.(99,106) La plus large étude est celle d'Ozaslan et al. : il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique de 88 patients OS, sans groupe contrôle.(99) Dans cette étude, le taux de réponse biochimique était de 85%, bien plus élevé que dans notre étude. 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 1an. Les critères étaient donc moins stricts que dans notre étude, ce qui peut expliquer le taux plus élevé de réponse. Les résultats de Chazouillères et al. sont proches des nôtres avec un taux de rémission de 41% (7/17 patients) à 6 mois.(98) Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique française, dont l'effectif est inférieur au nôtre,

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 2 LSN, 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.

Peu d'études ont comparé la rémission entre OS et HAI. Elles sont rétrospectives et de petits effectifs. Nos résultats rejoignent ceux de Heurgué et al..(82) Cette étude rétrospective multicentrique française publiée en 2007 a comparé 15 cas d'OS à 48 cas d'HAI et 52 cas de CBP. La rémission était définie strictement par la diminution des transaminases à moins de 2 LSN pour les HAI, associée la normalisation des PAL et GGT pour les OS. Bien que l'étude ne soit pas conçue pour comparer les taux de rémission entre les groupes, elle met en évidence un taux de rémission à 6 mois nettement plus bas chez les OS que chez les HAI : 60% (9/15) versus 93% (41/44). Il n'a pas été mis en évidence de différence en termes de pronostic (décès et transplantation hépatique).

Al-Chalabi et al. comparaient 10 OS associant CBP avec HAI, 16 OS associant CSP et HAI et 238 HAI, dans une étude rétrospective, monocentrique, menée en Angleterre à Londres, publiée en 2008.(105) La rémission était définie par la normalisation des gammaglobulines, des IgG et des ASAT en l'absence de symptômes, et une activité histologique minimale ou absente lorsqu'elle était disponible, sans prise en compte des paramètres de cholestase. Comme dans notre étude, le taux de rémission était significativement plus bas dans le groupe OS (CBP/HAI) (62.5%) que dans le groupe HAI (96.1%). Cette étude a mis en évidence une aggravation de l'activité histologique significativement plus fréquente dans le groupe OS (CBP/HAI) que dans le groupe HAI (20% versus 4.6%), parallèle au défaut de réponse biochimique. Il n'y avait pas de différence d'évolution de la fibrose sur l'histologie. La survie était identique dans les groupes OS (CBP/HAI) et HAI à 85% à 10 ans.

Muratori et al. ont comparé 15 OS (HAI + CBP) à 120 HAI et 120 CBP, dans une étude rétrospective monocentrique menée en Italie à Bologne.(92) Le taux de rémission était discrètement plus bas chez les OS (11/15 OS soit 73% versus 92/120 HAI soit 76%), sans que la différence ne soit significative. Les critères de rémission utilisés étaient moins stricts que dans notre étude : diminution de la PAL de plus de 40 % ou normalisation associée à une diminution des transaminases à moins de 2 LSN.

L'étude de Wang et al., décrite précédemment, a montré des résultats contradictoires avec les nôtres, avec un meilleur taux de rémission à un an chez les OS que chez les HAI : 72% versus 42%. Parmi une population de CBP, 80 OS ont été diagnostiqués rétrospectivement par les critères révisés de l'IAIHG (lorsque le score était ≥ 10). Parmi ces OS, 28 ont refusé de participer à l'étude. Ces données sont peu exploitables en raison de critères diagnostiques non adaptés (les critères de l'IAIHG ne sont pas conçus pour le diagnostic d'OS et il n'est pas recommandé de les utiliser dans ce but) et du taux élevé de refus de participation de 35 %. Park et al. ont mené une étude rétrospective à l'hôpital de Séoul en Corée en 2015 avec un effectif de 9 OS comparé à 68 HAI et 81 CBP.(106) Le diagnostic d'OS était posé lorsque les patients remplissaient 2 des 3 critères de CBP selon les critères de Paris, et avaient un score révisé de l'IAIHG ≥ 10. La rémission était définie à 1 an par une normalisation des transaminases, de la bilirubine, du taux d'IgG, une disparition des symptômes et des PAL < 3 LSN. Parmi les 5 patients OS traités par corticothérapie seule ou avec AUDC, 1 seul était en rémission, contre 75.6% des HAI (p<0.05). Ce taux de rémission chez les OS est étonnamment bas par rapport aux études menées jusque-là. Cette étude a mis en évidence une progression vers la cirrhose significativement plus fréquente chez les OS que chez les HAI (50% versus 13.2%), et un délai d'apparition de la cirrhose significativement plus court. Il n'y avait pas de différence de survie sans transplantation. Cependant, cette étude est limitée par son petit effectif. Ces 2 dernières études sont réalisées en Asie, raison pour laquelle il convient d'être prudent dans l'extrapolation des résultats sur une population européenne. Il a été montré que l'épidémiologie des HAI et les prédispositions génétiques impliquées dans la CBP ne sont pas les mêmes en Europe et en Asie.(1) On peut supposer que les populations d'OS ne sont pas

A l'exception d'une étude limitée par sa méthodologie, les données de la littérature confirment nos résultats, en faveur d'une moins bonne réponse des OS aux thérapeutiques. L'absence de standardisation des traitements reçus et des critères de rémission peut expliquer les différences observées entres les études. De plus, comme cela est spécifié par l'argumentaire de l'IAIHG, il existe une grande hétérogénéité parmi les OS, pouvant expliquer la divergence des résultats.(83)

identiques.

Les études de Chazouillères et al., de Park et al. et d'Ozaslan et al. ont montré une forte corrélation inverse entre la réponse biochimique et la progression de la fibrose, par la répétition des biopsies ou par l'apparition d'une cirrhose au cours du suivi.(98,99,106) De plus, l'étude de Bhanji et al., portant sur l'ensemble des transplantés hépatiques pour hépatopathie auto-

immune de l'université d'Alberta, a mis en évidence chez les OS un délai plus court entre le diagnostic et la transplantation hépatique et des récurrences plus précoces et plus fréquentes que chez les HAI.(39) Ces résultats laissent supposer une maladie plus sévère, bien qu'aucune différence de survie ni de perte de greffon n'ai été mise en évidence. Ces études suggèrent un moins bon pronostic des OS, mais actuellement aucune étude n'a pu mettre en évidence de différence significative. Les études réalisées jusque-là manquent probablement de puissance, en raison des effectifs limités et de la faible incidence des évènements graves dans cette pathologie chronique. Notre étude n'a pas permis de montrer de différence de pronostic. Sa poursuite du suivi au-delà de 5 ans pourrai répondre à cette question. Une large étude prospective multicentrique avec un suivi prolongé permettant d'apporter des données fiables sur le pronostic des OS comparé à celui des HAI parait difficilement réalisable. La constitution d'une cohorte internationale des patients ayant un OS serait utile.

# **3 CONCLUSION**

Notre travail montre un taux de rémission biochimique plus bas chez les patients ayant un OS que chez les patients ayant une HAI, à 6 mois et à 1 an. Nos résultats, obtenus sur une cohorte dans laquelle le diagnostic d'OS a été fait à l'inclusion, sont en accord avec les données de la littérature. Notre travail permet aussi de préciser les caractéristiques des OS et la prise en charge thérapeutique. Notre étude n'a pas mis en évidence de différence de pronostic entre les OS et les HAI. La forte corrélation entre la rémission biochimique et le pronostic est connue à la fois dans l'HAI, dans la CBP et dans l'OS. Il est donc attendu que le pronostic des OS soit moins bon que celui des HAI. Cependant, ceci n'a pas été démontré à ce jour, probablement en raison du défaut de puissance des études lié aux petits effectifs rétrospectifs, au temps de suivi insuffisant, ainsi qu'à la faible incidence des évènements graves dans cette pathologie. Bien que sa mise en place soit difficilement réalisable, la formation d'une cohorte prospective internationale d'OS permettrait de répondre à cette question.

AVII FAVORAFICA
LOGIF
TOULOUF

Professeur L'ouis BUSCAIL Chef de service SERVICE DE GASTRO-ENTEROLOGIE ET NUTRITION

CHU Ranguell - TSA 50032 31059 TOULOUSE Cedex 9

Vu permis d'imprimer Le Doyen de la Faculté De Médecine Ranguei

E. SERRANG

# 4 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. van Gerven NMF, de Boer YS, Mulder CJ, van Nieuwkerk CM, Bouma G. Auto immune hepatitis. World Journal of Gastroenterology. 2016;22(19):4651.
- 2. Czaja AJ, Manns MP. Advances in the Diagnosis, Pathogenesis, and Management of Autoimmune Hepatitis. Gastroenterology. juil 2010;139(1):58-72.e4.
- 3. 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.
- 4. Lohse AW, Weiler-Normann C, Tiegs G. Immune-mediated liver injury. Journal of hepatology. 2010;52(1):136–144.
- 5. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: Clinical challenges. Gastroenterology. mai 2001;120(6):1502-17.
- 6. 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.
- 7. Fujiwara K, Fukuda Y, Yokosuka O. Precise histological evaluation of liver biopsy specimen is indispensable for diagnosis and treatment of acute-onset autoimmune hepatitis. Journal of Gastroenterology. déc 2008;43(12):951-8.
- 8. Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, Oda S, Nakano M, Yokosuka O. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. Journal of Gastroenterology. mars 2011;46(3):378-90.
- 9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. Journal of Hepatology. oct 2015;63(4):971-1004.
- 10. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cançado ELR, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol. oct 2004;41(4):677-83.
- 11. Muratori P, Granito A, Quarneti C, Ferri S, Menichella R, Cassani F, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: The Bologna experience. Journal of Hepatology. juin 2009;50(6):1210-8.
- 12. Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, Mahmoud A, Bogdanos DP, Muratori L, et al. Cytochrome P4502D6193-212: A New Immunodominant Epitope and Target of Virus/Self Cross-Reactivity in Liver Kidney Microsomal Autoantibody Type 1-Positive Liver Disease. The Journal of Immunology. 1 févr 2003;170(3):1481-9.

- 13. Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, zum Büschenfelde K-HM, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. The Lancet. 2000;355(9214):1510–1515.
- 14. O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, Guindi M, Dienes HP, Heathcote EJ. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. Hepatology. août 2008;48(2):550-6.
- 15. Gassert DJ, Garcia H, Tanaka K, Reinus JF. Corticosteroid-Responsive Cryptogenic Chronic Hepatitis: Evidence for Seronegative Autoimmune Hepatitis. Digestive Diseases and Sciences. 7 août 2007;52(9):2433-7.
- 16. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. Gastroenterology. déc 1993;105(6):1824-32.
- 17. Czaja AJ. Cholestatic Phenotypes of Autoimmune Hepatitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. sept 2014;12(9):1430-8.
- 18. 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.
- 19. Czaja A. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. Hepatology. oct 2001;34(4):659-65.
- 20. 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.
- 21. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology. oct 1993;18(4):998-1005.
- 22. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. Journal of hepatology. 1999;31(5):929–938.
- 23. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. juill 2008;48(1):169-76.
- 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. Czaja A. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. Hepatology. août 2002;36(2):479-97.
- 27. Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. oct 2012;36(8):691-707.

- 28. Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. Liver International. juill 2009;29(6):816-23.
- 29. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnićk GL, Elveback IR, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. Gastroenterology. nov 1972;63(5):820-33.
- 30. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. Q J Med. avr 1971;40(158):159-85.
- 31. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. Lancet. 7 avr 1973;1(7806):735-7.
- 32. 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.
- 33. 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.
- 34. 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.
- 35. Sharzehi K, Huang MA, Schreibman 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.
- 36. 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.
- 37. Chatrath H, Allen L, Boyer TD. Use of Sirolimus in the Treatment of Refractory Autoimmune Hepatitis. The American Journal of Medicine. nov 2014;127(11):1128-31.
- 38. Ytting H, Larsen FS. Everolimus treatment for patients with autoimmune hepatitis and poor response to standard therapy and drug alternatives in use. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 3 août 2015;50(8):1025-31.
- 39. 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.
- 40. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: From «cirrhosis» to «cholangitis». J Hepatol. nov 2015;63(5):1285-7.
- 41. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. The Lancet. 2015;386(10003):1565–1575.

- 42. 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.
- 43. 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.
- 44. Rigamonti C. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. Gut. 1 mars 2006;55(3):388-94.
- 45. Rigamonti C, Bogdanos DP, Mytilinaiou MG, Smyk DS, Rigopoulou EI, Burroughs AK. Primary Biliary Cirrhosis Associated with Systemic Sclerosis: Diagnostic and Clinical Challenges. International Journal of Rheumatology. 2011;2011:1-12.
- 46. Itoh S, Ichida T, Yoshida T, Hayakawa A, Uchida M, Tashiro-Itoh T, et al. Autoantibodies against a 210kDa glycoprotein of the nuclear pore complex as a prognostic marker in patients with primary biliary cirrhosis. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 1 mars 1998;13(3):257-65.
- 47. 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 antibodypositive and-negative primary biliary cirrhosis. Hepatology. 1997;25(5):1090–1095.
- 48. 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.
- 49. Woodward J. Autoimmune overlap syndromes. Hepatology. avr 2001;33(4):994-1002.
- 50. Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. Proc R Soc Med. déc 1967;60(12):1257-60.
- 51. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). Virchows Arch A Pathol Anat Histol. 22 août 1978;379(2):103-12.
- 52. Scheuer PJ. Ludwig Symposium on biliary disorders--part II. Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Mayo Clin Proc. févr 1998;73(2):179-83.
- 53. Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Nonomura A, Uehara T, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. Pathology International. mars 2010;60(3):167-74.
- 54. Kakuda Y, Harada K, Sawada-Kitamura S, Ikeda H, Sato Y, Sasaki M, et al. Evaluation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems. Human pathology. 2013;44(6):1107–1117.
- 55. 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.

- 56. 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.
- 57. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2012;56(1):198–208.
- 58. 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.
- 59. 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.
- 60. 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.
- 61. Wesierska-Gadek J, Penner E, Battezzati PM, Selmi C, Zuin M, Hitchman E, et al. Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis. Hepatology. mai 2006;43(5):1135-44.
- 62. Kuiper EMM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJM, Haagsma EB, et al. Improved Prognosis of Patients With Primary Biliary Cirrhosis That Have a Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid. Gastroenterology. avr 2009;136(4):1281-7.
- 63. 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.
- 64. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HLA, Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Are Surrogate End Points of Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An International Follow-up Study. Gastroenterology. déc 2014;147(6):1338-1349.e5.
- 65. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HLA, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. Gastroenterology. déc 2015;149(7):1804-1812.e4.
- 66. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology. sept 2008;48(3):871-7.
- 67. Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. J Hepatol. déc 2011;55(6):1361-7.

- 68. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, 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(3):930–950.
- 69. Corpechot C, Gaouar F, Lemoinne S, Kemkang A, Poupon R, Chrétien Y, et al. Fibroscan Improves the Ability of the New Prognostic Scoring Systems to Predict Outcomes of Pbc. Journal of Hepatology. 1 janv 2016;64(2):S177-8.
- 70. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. The American journal of gastroenterology. 2010;105(10):2186–2194.
- 71. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. New England Journal of Medicine. 18 août 2016;375(7):631-43.
- 72. Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Smith C, Lindor KD. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. Hepatology. 2000;31(2):318–323.
- 73. Grigorian AY, Mardini HE, Corpechot C, Poupon R, Levy C. Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. juin 2015;39(3):296-306.
- 74. Zhang Y, Li S, He L, Wang F, Chen K, Li J, et al. Combination therapy of fenofibrate and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to UDCA monotherapy: a meta-analysis. Drug Des Devel Ther. 2015;9:2757-66.
- 75. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). Journal of hepatology. 2012;57(3):675–688.
- 76. Schreuder TCMA, Hübscher SG, Neuberger J. Autoimmune liver diseases and recurrence after orthotopic liver transplantation: what have we learned so far? Transpl Int. févr 2009;22(2):144-52.
- 77. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. Journal of Hepatology. févr 2016;64(2):433-85.
- 78. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. sept 2015;63(3):743-52.
- 79. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Parés A, Floreani A, Janssen HLA, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. Gut. févr 2016;65(2):321-9.
- 80. 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. août 1998;28(2):296-301.

- 81. Joshi S. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: Response to therapy with ursodeoxycholic acid. Hepatology. févr 2002;35(2):409-13.
- 82. 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.
- 83. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf 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.
- 84. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. Hepatology. 1998;28(2):360–365.
- 85. Gossard AA, Lindor KD. Development of autoimmune hepatitis in primary biliary cirrhosis. Liver International. oct 2007;27(8):1086-90.
- 86. Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chrétien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. Hepatology. juill 2006;44(1):85-90.
- 87. 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.
- 88. 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.
- 89. 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.
- 90. Lohse AW, zum Büschenfelde K-HM, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes H-P. 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(4):1078–1084.
- 91. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. sept 2012;36(6):517-33.
- 92. 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.
- 93. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Diagnosis and Management of Overlap Syndromes. Clinics in Liver Disease. févr 2015;19(1):81-97.
- 94. 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.
- 95. 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.
- 96. 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.
- 97. 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.
- 98. 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.
- 99. 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.
- 100. 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.
- 101. 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.
- 102. 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.
- 103. 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 auto-immune hepatitis and overlap syndromes. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. août 2011;34(3):335-43.
- 104. Duclos-Vallée JC, Hadengue A, Ganne-Carrié N, Robin E, Degott C, Erlinger S. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Corticoresistance and effective treatment by cyclosporine A. Dig Dis Sci. mai 1995;40(5):1069-73.
- 105. 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. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. juill 2008;28(2):209-20.

- 106. 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.
- 107. 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.
- 108. Wang Q, Selmi C, Zhou X, Qiu D, Li Z, Miao Q, et al. Epigenetic considerations and the clinical reevaluation of the overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. Journal of Autoimmunity. mars 2013;41:140-5.

# 5 TABLE DES MATIERES

1	INTRO	DUCTION GENERALE : REVUE DE LA LITTERATURE	17
	1.1 He	epatite auto-immune	17
	1.1.1	Epidémiologie	17
	1.1.2	Physiopathologie	18
	1.1.3	Diagnostic	19
	1.1.3	.1 Présentation clinique	19
	1.1.3	.2 Biologie	20
	1.1.3	.3 Histologie	24
	1.1.3	.4 Critères diagnostiques	26
	1.1.3	.5 Diagnostics différentiels	29
	1.1.4	Traitement	31
	1.1.4	.1 Réponse au traitement	32
	1.1.4	.2 Indications	34
	1.1.4	.3 Induction de la rémission	34
	1.1.4	.4 Traitement d'entretien	37
	1.1.4	.5 Traitement de la rechute	37
	1.1.4	.6 Effets indésirables	38
	1.1.4	.7 Traitements alternatifs	38
	1.1.5	Complications	40
	1.1.5	.1 Complications de la maladie hépatique	40
	1.1.5	.2 Complications des traitements	40
	1.2 Cl	olangite biliaire primitive	41
	1.2.1	Epidémiologie	41
	1.2.2	Physiopathologie	41
	1.2.3	Diagnostic	43

1.2.3	.1 Clinique	43
1.2.3	.2 Biologie	44
1.2.3	.3 Imagerie	45
1.2.3	.4 Histologie	45
1.2.3	.5 Diagnostics différentiels	46
1.2.4	Histoire naturelle et pronostic	48
1.2.4	.1 Histoire naturelle	48
1.2.4	.1 Critères pronostiques au diagnostic	48
1.2.4	.1 Réponse au traitement	49
1.2.5	Traitement	50
1.2.5	.1 Acide ursodésoxycholique (AUDC)	51
1.2.5	.2 Acide Obéticholique (AOC)	51
1.2.5	.3 Perspectives thérapeutiques	52
1.2.5	.4 La transplantation hépatique	53
1.2.5	.5 Prise en charge des symptômes	53
1.2.6	Complications	55
1.2.6	Complications de la cholestase chronique	55
1.2.6	.2 Complications de la cirrhose	56
1.3 Sy	ondrome de chevauchement entre hépatite auto-immune et cholar	ngite biliaire
primitive		57
1.3.1	Epidémiologie	57
1.3.2	Physiopathologie	58
1.3.3	Diagnostic	58
1.3.3	.1 Caractéristiques cliniques et biologiques	59
1.3.3	.2 Critères diagnostiques	60
1.3.3	.3 Histologie	60
1.3.4	Traitement	61
1.3.4	.1 Immunosuppresseurs ou sels biliaires	61

	1.3.4	1.2	Réponse au traitement	63
	1.3.4	1.3	Traitement de deuxième ligne	63
	1.3.4	1.4	Transplantation hépatique	63
	1.3.5	Coı	mplications et manifestations extra-hépatiques	63
2	ETUDE	E PEF	RSONNELLE	64
	2.1 In	trodu	ection	64
	2.2 M	atério	el et méthode	64
	2.2.1	Pop	oulation étudiée :	64
	2.2.2	Mé	thode:	65
	2.2.2	2.1	Recueil de données	65
	2.2.2	2.2	Critères diagnostiques	66
	2.2.2	2.3	Modalités thérapeutiques	67
	2.2.2	2.4	Evaluation des critères de jugement	67
	2.2.3	Ana	alyse statistique	68
	2.3 Ré	ésulta	its	69
	2.3.1	Pop	oulation d'étude	69
	2.3.2	Car	actéristiques des groupes :	70
	2.3.2	2.1	Caractéristiques cliniques	70
	2.3.2	2.2	Caractéristiques biologiques	72
	2.3.2	2.3	Traitements reçus	73
	2.3.3	Réi	nission à 6 mois	75
	2.3.4	Cri	tères de jugement secondaires	75
	2.3.4	1.1	Rémission à 1 an et à 5 ans	75
	2.3.4	1.2	Rémission chez les OS répondant aux critères de Paris	76
	2.3.4	1.3	Survenue d'événements	
	2.3.4		Arrêts de traitement et rechutes	
			sion	
3				86
•				

4	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	87
5	TABLE DES MATIERES	96

#### SCHOULER Manon

# COMPARAISON ENTRE HEPATITE AUTO-IMMUNE ET SYNDROME DE CHEVAUCHEMENT ASSOCIANT HEPATITE AUTO-IMMUNE ET CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE : CARACTERISTIQUES ET REPONSE AU TRAITEMENT

#### **RESUME EN ANGLAIS:**

Overlap syndrome (OS) is a rare pathology, combining characteristics of both autoimmune hepatitis (AIH) and primary biliary cholangitis. Currently, the prognosis of OS is not perfectly known. The aim of our study is to compare the clinical profile and the therapeutic response of patients with an OS to those with an AIH. The therapeutic response was evaluated on biochemical remission after 6 months, 1 year and 5 years. This retrospective study included 94 consecutive patients, of which 39 OS and 55 AIH, followed between 2000 and 2017. The remission rate at 6 months was significantly lower in OS group than in AIH group : 44,1% (15/34) vs 75.0% (36/48) OR=0.26 [IC95% : 0.10-0.67], p = 0.0044. The difference remained statistically significant at 1 year: 55.2% (16/29) vs 81.8% (36/44), p = 0.0138. At 5 years the difference was no longer significant : 77.8% (14/18) vs 92.3% (24/26). Global survival without major serious event was similar in both groups. Our study showed a better therapeutic response in AIH than in OS, without difference on survival or severe complications. A long term follow up of this cohort is required.

TITRE EN ANGLAIS: Comparison between auto-immune hepatitis and overlap syndrome associating auto-immune hepatitis and primitive biliary cholangitis: characteristics and response to treatment

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS: auto-immune hepatitis, primary biliary cholangitis, overlap syndrome, remission, prognosis

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Laurent ALRIC

SCHOULER Manon 2017 TOU3 1591

# COMPARAISON ENTRE HEPATITE AUTO-IMMUNE ET SYNDROME DE CHEVAUCHEMENT ASSOCIANT HEPATITE AUTO-IMMUNE ET CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE : CARACTERISTIQUES ET REPONSE AU TRAITEMENT

### RESUME EN FRANÇAIS:

L'overlap syndrome (OS) est un syndrome rare, associant les caractéristiques d'hépatite auto-immune (HAI) et de cholangite biliaire primitive. Son pronostic est mal connu. L'objectif de ce travail était de comparer le profil clinique et la réponse thérapeutique entre les patients ayant un OS et ceux ayant une HAI. La réponse thérapeutique a été évaluée sur la rémission biochimique à 6 mois, à 1 an et à 5 ans. Cette étude rétrospective a inclus 94 patients consécutifs, dont 39 OS et 55 HAI, suivis entre 2000 et 2017. Le taux de rémission à 6 mois était significativement inférieur chez les OS : 44.1% (15/34) vs 75.0% (36/48), OR=0.26 [IC95% : 0.10-0.67], p = 0.0044. Il restait significativement inférieur à 1 an : 55.2% (16/29) vs 81.8% (36/44), p = 0.0138. La différence n'était plus significative à 5 ans : 77.8% (14/18) vs 92.3% (24/26). La survie globale sans évènement grave était comparable dans les 2 groupes. Notre étude montre une moins bonne réponse thérapeutique des OS par rapport aux HAI mais sans différence sur la survie ou les complications graves. La poursuite du suivi de cette cohorte sur une longue période est nécessaire.

TITRE EN ANGLAIS: Comparison between auto-immune hepatitis and overlap syndrome associating auto-immune hepatitis and primitive biliary cholangitis: characteristics and response to treatment

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : hépatite auto-immune, cholangite biliaire primitive, overlap syndrome, syndrome de chevauchement, rémission, pronostic

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Laurent ALRIC

