

## La cirrhose biliaire primitive : étude rétrospective d'une série de 36 cas au centre Tunisien

Mehdi.Ksaa(1), Mohamed.Ajili(1), Aida.Ben.Slama(1), Ahlem. Souguir(1), Mohamed.Ben Rjeb(2), Badreddine.Sriha(3), Ahlem Brahem(1), Ali Jmaa(1), Salem.Ajmi(1).

1 : Service d'Hépatogastro-entérologie Sahloul Sousse Tunisie.

2 : Département de médecine préventive, Faculté de médecine de Sousse – Tunisie.

3 : Service d'anatomie pathologie Hôpital Farhat Hached Sousse – Tunisie.

M. Ksaa, M. Ajili, A. Ben Slama, A. Souguir, M. Ben Rjeb, B. Sriha, A. Brahem, A. Jmaa, S. Ajmi

M. Ksaa, M. Ajili, A. Ben Slama, A. Souguir, M. Ben Rjeb, B. Sriha, A. Brahem, A. Jmaa, S. Ajmi

La cirrhose biliaire primitive : étude rétrospective d'une série de 36 cas au centre Tunisien

Primary biliary cirrhosis: a retrospective study of 36 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2014 ; Vol 92 (n°02) : 123-127

LA TUNISIE MEDICALE - 2014 ; Vol 92 (n°02) : 123-127

### R É S U M É

**Prérequis :** La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une hépatopathie auto-immune chronique cholestatique rare. Le diagnostic est de plus en plus fait au stade asymptomatique expliquant l'augmentation de sa prévalence durant ces dernières années.

**But :** Dégager les principales caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques, immunologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutives de la CBP et les comparer à celles des sujets ayant un overlap syndrome (OS).

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective colligeant tous les cas de CBP hospitalisés sur une période de 15 ans (1995-2009) dans le service d'Hépatogastro-entérologie du CHU Sahloul de Sousse.

**Résultats :** Trente six cas étaient colligés durant la période de l'étude. Ils étaient tous de sexe féminin. L'âge moyen était de 54,47 ans (28-79 ans). La maladie était symptomatique au moment de diagnostic dans 75% des cas. Les signes fonctionnels révélateurs de la maladie étaient principalement l'asthénie dans 69,4% des cas, suivie de l'ictère et du prurit. La cholestase était constante chez nos malades. Le stade III de Scheuer était le plus fréquent chez nos malades (25%) suivi du stade IV (22%). L'OS était présent chez 1/3 des malades. Le traitement reposait sur la prescription de l'Acide ursodesoxycholique associé aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs en cas d'OS. La survie moyenne des malades ayant une CBP et un OS était comparable (61,8 VS 55,9 mois).

**Conclusion :** Nos résultats relèvent la rareté de cette maladie et sa prédominance féminine. La CBP doit être diagnostiquée à un stade précoce pour garantir une meilleure réponse et une meilleure survie des malades.

### S U M M A R Y

**Background:** Primary biliary cirrhosis is a rare cholestasis liver disease affecting the women of mature age, its association with Autoimmune hepatitis defined the overlap syndrome.

**Aim :** It was to determine epidemiological, clinic-biological, immunological, histological, therapeutic and evolutive characteristics of PBC and to compare them to those in subjects having an overlap syndrome.

**Methods:** It is a retrospective study grouping all the cases of PBC hospitalized over a period of 15 years (1995-2009) in the hepatogastro-enterology department at Sahloul hospital in Sousse.

**Results:** Thirty six cases were grouped over the period of the study. They were all women. The mean age was 54.5 years (28-79). The disease was symptomatic at the moment of diagnosis in 75% of the cases. The functional signs revealing the disease were principally asthenia, present in 69.4% of the cases, followed by jaundice and prurit. Cholestasis was constant in all the patients, stage III of scheuer was the most frequent in the patients (25%) followed by stage IV (22%). OS was present in 1/3 of the patients; the treatment is based on the prescription of urso-desoxycholic Acid associated with corticoids and with immunosuppressors in the case of OS. The average survival of the patient having PBC and OS was comparable. It was respectively of 61.8 and 55.9 months.

**Conclusion:** Our results as well as the literature reveal the rarity of this disease and its predominance in women. PBC has to be diagnosed at an early stage to guarantee a better response and a better survival of the patients.

### Mots-clés

Hépatologie - Cirrhose biliaire primitive - Anticorps anti mitochondries - Overlap Syndrome - Acide ursodésoxycholique.

### Key- words

Hepatology - Primary biliary cirrhosis - Anti-mitochondrial antibody - Overlap syndrome - Urso-desoxy-cholic acid.

التشمع الصفراوي الأولي : دراسة حول 36 حالة في الوسط التونسي

الباحثون : م. كسبيع - م. عجيلي - أ.ب. سلامة - أ. سوقيير - س. عجمي

الكلمات الأساسية: التشمع الصفراوي الأولي

La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une hépatopathie auto-immune chronique cholestatique rare. Le diagnostic est de plus en plus fait au stade asymptomatique expliquant l'augmentation de sa prévalence durant ces dernières années, qui varie entre 2 et 39 cas /105 habitants [1]. Elle se caractérise sur le plan histologique par une cholangite chronique destructive non suppurative qui touche les canaux biliaires de petit et moyen calibre et sur le plan immunologique par la présence d'anticorps anti-mitochondries (AAM) de type M2, positifs dans 90 à 95% des cas.

Une seule étude multicentrique Tunisienne a été réalisée incluant 83 malades répondant au diagnostic de l'hépatite auto-immune (HAI) et s'étalant de Janvier 1996 à Décembre 2004 ; Cette étude a retrouvé un syndrome de chevauchement dans 25% des cas, de type CBP-HAI dans 20% des cas ou de cholangite sclérosante primitive -HAI dans 5% des cas [2].

Le but de notre travail est de dégager les principales caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques, immunologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutives des patients ayant une CBP et de déterminer les caractéristiques de l'Overlap Syndrome (OS) par rapport à la CBP isolée.

## PATIENTS ET MÉTHODES

Nous rapportons les résultats d'une étude rétrospective colligeant tous les cas de CBP isolée ou associée à une hépatite auto-immune (HAI) hospitalisés dans le service de Gastro-entérologie du CHU Sahloul entre Janvier 1995 et Décembre 2009. Le diagnostic de syndrome de chevauchement « HAI-CBP » a été retenu sur les critères établis par Chazouillères à savoir la présence consécutive ou simultanée d'au moins deux des trois critères diagnostiques de la CBP et de l'HAI.

Les critères diagnostiques de la CBP sont les suivants :

- Un taux sérique des phosphatases alcalines (PAL)  $\geq 2$  fois la limite supérieure de la normale (LSN) et/ou un taux de gammaglutamyl transpeptidases (GGT)  $\geq 5$  fois la LSN.
- La présence d'anticorps anti-mitochondries de type M2 à un taux significatif  $\geq 1/80$ .
- La présence de cholangite destructrice lymphocytaire à l'histologie.

Les critères diagnostiques de l'HAI sont les suivants :

- Un taux d'alanines aminotransférases  $\geq 5$  fois la LSN.
- Un taux d'immunoglobulines G (Ig G)  $\geq 2$  fois la LSN ou la présence d'anticorps anti-muscles lisses (AAML) à un taux significatif  $\geq 1/80$ .
- La présence d'une nécrose parcellaire à l'histologie.

Nous avons précisé pour chaque patient : l'âge, le sexe, le mode de révélation de la maladie, les signes fonctionnels inauguraux, les données de l'examen physique, les résultats des bilans biologiques et immunologiques, les résultats des examens morphologiques (échographie abdominale et fibroscopie oeso-gastro-duodénale), l'existence de manifestations auto-immunes associées et les données histologiques

La saisie des données et leur analyse étaient faites avec un logiciel SPSS 17. Le test de chi carré a été utilisé pour la comparaison des variables nominales alors que le test exact de

Fisher a été utilisé pour la comparaison des pourcentages. Le test ANOVA (analyse de variance) a été utilisé pour la comparaison des moyennes des variables quantitatives.

L'analyse des corrélations entre les variables quantitatives a été faite grâce à la régression logistique linéaire.

La détermination de la survie a été réalisée par la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison de la survie entre les deux groupes de malades a été faite grâce au test de Log Rank (Mantel-Cox). Une valeur de  $P < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative.

## RÉSULTATS

Trente six malades étaient colligés durant la période de l'étude. La CBP isolée était notée dans 2/3 des cas et l'OS dans un tiers des malades. Concernant l'OS, le diagnostic de la CBP et de l'HAI était fait simultanément dans huit cas et d'une façon consécutive dans quatre cas.

Tous les malades étaient de sexe féminin et elles avaient un âge moyen de 54,47 ans avec des extrêmes allant de 28 à 79 ans. La symptomatologie clinique lors de la première prise en charge était dominée par l'asthénie, les douleurs de l'hypochondre droit et le prurit retrouvés respectivement dans 69,5%, 50% et 42% des cas. L'ictère cutanéomuqueux était objectivé chez 39% des patientes. 25% de nos malades étaient asymptomatiques, le diagnostic de CBP était alors suspecté devant la découverte d'une cholestase à la biologie lors d'un bilan de routine dans 7 cas, chez 2 patients le diagnostic était fait lors d'un bilan immunologique demandé dans le cadre d'une maladie auto-immune associée.

Le syndrome de cholestase était constant chez nos malades avec une augmentation du taux des GGT dans 86% des cas et celui des PAL dans 97% des cas. Le taux de BT était élevé dans 61% des cas. Le taux des IgM était élevé chez 19,5% de nos patientes. Les anticorps anti mitochondries étaient positifs chez 86% des malades. Les AAN et les AAML étaient positifs chez respectivement 41,6% et 8,3% de nos patientes. Plusieurs classifications histologiques sont proposées dans la littérature, la PBF a été réalisée chez 22 patients. Elle n'a pas pu être réalisée à cause de la présence de troubles de l'hémostase chez 6 patientes et une ascite dans 8 cas. Nous avons adopté la classification de Scheuer pour classer la CBP chez nos malades. Le stade III de Scheuer était le plus fréquent (25%) suivi du stade IV (22%).

La CBP est fréquemment associée, du fait de sa pathogénie, à des manifestations auto-immunes extra-hépatiques. Dans notre étude, 50% des malades avaient au moins une maladie auto-immune associée, représentée principalement par un syndrome sec. Les deux groupes de patients avaient une répartition comparable concernant le sex-ratio, le délai du diagnostic de la maladie et les maladies auto-immunes associées. Par contre, l'âge moyen était significativement plus bas dans le groupe OS par rapport au groupe CBP isolée (46,2 ans vs 58,6 ans,  $p=0,009$ ). Les plaintes fonctionnelles au moment du diagnostic étaient semblables dans les deux groupes d'hépatopathies. A l'examen physique, l'ictère et les signes d'hypertension portale

étaient retrouvés avec la même fréquence dans les deux groupes. Sur le plan biologique, les patientes présentant un OS avaient un taux d'ALAT significativement plus élevé par rapport au groupe CBP (6,4N vs 1,9N,  $p=0,0001$ ).

Chez les malades ayant un OS, le bilan immunologique avait objectivé un profil associant les AAM et les AAN dans 50% des cas. La présence des AAML était plus fréquente dans le groupe OS par comparaison au groupe CBP.

Les lésions histologiques de l'OS associent, à des degrés divers, des signes histologiques de la CBP et de l'HAI. Dans notre série, la PBF pratiquée chez des malades ayant un OS avait montré la présence simultanée des lésions de nécrose hépatocytaire et des lésions cholangiolaires dans 60% des cas. Les lésions d'hépatite d'interface étaient plus fréquentes par comparaison au groupe CBP (100% vs 58%,  $p=0,03$ ). Les lésions biliaires étaient présentes avec la même fréquence dans les deux groupes CBP et OS.

Le traitement était basé sur l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les patientes porteuses de CBP et sur l'association AUDC et immunosuppresseurs en cas d'OS.

Sur une durée moyenne de suivi de 52 mois [9-135mois], le taux de rémission était de 58,3% dans le groupe OS versus 50% dans le groupe CBP.

Bien que la prévalence de la cirrhose était plus élevée dans le groupe CBP (79% vs 16,6%,  $p<0,01$ ), la survie sous traitement n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes des malades montrant ainsi l'intérêt de traiter des patients ayant une CBP même au stade de cirrhose. La survie était de 42,7 mois dans le groupe OS versus 57,7 mois dans le groupe CBP.

## DISCUSSION

Ces dernières années, le diagnostic de la CBP est fait de plus en plus au stade asymptomatique [3]. Le diagnostic est suspecté devant la découverte d'une cholestase sur un bilan biologique de routine ou lors d'un bilan immunologique demandé dans le cadre d'une autre maladie auto-immune.

Fox et al étaient les premiers à décrire la CBP asymptomatique en 1973 [4].

Dans les formes symptomatiques, les signes fonctionnels les plus rapportés étaient l'asthénie, le prurit et l'ictère. Soixante quinze pour cent de nos malades étaient symptomatiques. Le prurit, l'asthénie et l'ictère étaient les signes les plus fréquents, retrouvés respectivement dans 41,7%, 69,4 % et 44,5 %.

Springer et al [5] ainsi que Lucey et al [6] ont constaté que les symptômes sont identiques quelque soit le sexe sauf le prurit qui était significativement plus fréquent chez les femmes.

La cause exacte du prurit est inconnue. Plusieurs hypothèses étaient avancées pour expliquer ce symptôme, parmi lesquelles:

- Une rétention des acides biliaires et leurs séquestrations dans la peau secondaire à la cholestase. Toutefois, l'intensité du prurit n'est pas corrélée au degré de la cholestase [7].

- Une accumulation des agonistes opioïdes endogènes et l'hyperstimulation des récepteurs opioïdes centraux expliquant ainsi l'amélioration du prurit après l'administration des antagonistes des opiacés [7].

La présence d'AAM de type M2 est spécifique de la CBP. Ces auto-anticorps apparaissent plusieurs années avant l'apparition de signes cliniques et biologiques de la CBP. Le taux n'est pas corrélé au sexe, ni avec le stade histologique ni avec la sévérité de la maladie et n'a pas de valeur pronostique [8-9]. Dans notre étude, le taux moyen des AAM était de 1/400. Ils étaient de type M2 chez les 31 patientes ayant une CBP séropositive. Ce taux était identique dans les formes symptomatiques et asymptomatiques.

D'autres AAM sont mis en évidence au cours de la CBP, il s'agit des AAM type M4, M8 et M9. A l'inverse des M8 et M4 qui sont détectés chez les patients ayant une maladie active et évoluée, le type M9 est associé à des formes asymptomatiques et séronégatives.

En effet, Klein et al [10] avaient montré que les patients ayant des AAM de type 4 et/ou des AAM de type 8 avaient une survie moins importante par rapport au groupe ayant des AAM de type 9. Par contre, Joshi et al [11] avaient montré que la survie était comparable. Il n'y a pas de différence entre les 2 sexes concernant le taux de positivité des AAM.

Les anticorps anti-muscle lisse sont présents chez 5 à 6 % des cas de CBP [3]. Ils sont plus fréquents chez les patients ayant une CBP séronégative. Dans notre série, ils étaient positifs dans 8,3% des cas.

La PBF est indispensable pour la confirmation diagnostique chez les sujets asymptomatiques ou ayant des AAM de type M2 négatifs [12].

La lésion histologique caractéristique de la CBP est la cholangite chronique destructive non suppurative des canaux biliaires de moyen et de petit calibre. Toutefois les lésions sont hétérogènes au sein du parenchyme hépatique et l'examen anatomo-pathologique du prélèvement obtenu par ponction-biopsie à l'aiguille fine peut ne pas montrer cette lésion [13]. Pour cette raison, la carotte biopsique doit contenir un nombre assez suffisant d'espaces portes pour évaluer correctement les anomalies des canaux biliaires [14]. La cholangite destructive s'observe essentiellement au stade du début de la maladie. En effet, à un stade évolué, cette lésion est peu observée à cause de la rareté des espaces portes qui sont souvent le siège de lésions de fibrose.

Plusieurs classifications étaient proposées pour apprécier la sévérité de la maladie. La progression de la maladie est classiquement subdivisée en 4 stades. Pour Scheuer [15] :

- Le stade I correspond aux lésions florides (cholangite destructive),
- Le stade II correspond à la prolifération ductulaire,
- Le stade III correspond à la fibrose septale,
- Le stade IV correspond à la cirrhose.

Cette classification a des inconvénients, d'une part parce que les lésions biliaires ou la prolifération ductulaire peuvent manquer et d'autre part parce que plusieurs stades peuvent coexister sur un même prélèvement.

La classification de Ludwig et al tend à limiter ce problème en utilisant des critères facilement identifiables et fortement corrélés à la progression de la maladie :

- Le stade I (stade portal) est caractérisé par une inflammation

strictement limitée à l'espace porte sans fibrose septale associée. Les lésions ductulaires et les granulomes peuvent exister.

- Le stade II (stade périportal) correspond à l'extension de l'inflammation à la région périportale, sans nécrose en pont ni fibrose septale associées. Une ductopénie peut exister.

- Le stade III (stade lobulaire) est caractérisé par une fibrose septale et/ou nécrose lobulaire en pont sans véritable cirrhose. Les lésions des canaux biliaires sont moins fréquentes mais la prolifération ductulaire et la paucité biliaire sont fréquentes.

- Le stade IV correspond au stade terminal de la maladie caractérisé par une cirrhose micro et macro-nodulaire. Les canaux biliaires sont généralement indétectables.

Nous avons adopté la classification de Scheuer dans notre étude. Le stade III était le plus fréquent (22,2% des cas).

La CBP est fréquemment associée, du fait du contexte auto-immun, à des manifestations auto-immunes extra-hépatiques. Leur fréquence se situe entre 35 et 85% selon les séries [14]. Les maladies les plus fréquentes sont le syndrome sec, le CREST syndrome, la sclérodermie, l'hypothyroïdie et l'arthropathie. Plusieurs atteintes auto-immunes peuvent exister simultanément ou consécutivement avec la CBP. Dans l'étude d'Heurgué et al [16], 13% des patients avaient au moins deux maladies auto-immunes autres que la CBP.

Dans notre série, 50% des malades avaient une maladie auto-immune, le syndrome sec était le plus fréquent, diagnostiqué dans 12% des cas.

La prévalence des maladies auto-immunes est comparable entre les patients symptomatiques et ceux asymptomatiques [5-17].

Dans notre étude, la prévalence des maladies auto-immunes était la même dans les deux groupes de malades.

Les manifestations auto-immunes sont plus fréquentes chez les femmes comparativement aux hommes [6].

Ces dernières années, 60% des sujets sont diagnostiqués à un stade asymptomatique alors que quelques décennies auparavant, la majorité des malades se présentait à un stade tardif de la maladie. Parmi les patients asymptomatiques, 36 à 89% vont devenir symptomatiques durant une période du suivi allant de 4,5 à 17,8 ans [18]. Dans une étude multicentrique européenne portant sur 236 malades suivis pendant 4 ans, Christensen et al [19] avaient montré que 50% des patients ont développé une cirrhose qui était compliquée dans 35% des cas. La survie à 10 ans des patients asymptomatiques variait entre 50 à 70% [4]. En revanche, la survie moyenne des patients symptomatiques variait entre 5 et 8 ans [20].

Le stade histologique est signalé comme l'un des facteurs prédictifs de survie. La durée moyenne de développer une fibrose extensive était de deux ans [5]. Après 4 ans d'évolution, la probabilité de rester à un stade précoce de la maladie était de 29%. En revanche, la cirrhose était diagnostiquée chez 50% des patients qui avaient une hépatite d'interface sans fibrose [21]. Seulement 20% des patients, qui étaient au stade pré-cirrhotique, ont gardé le même stade histologique.

Notre étude a certaines limites liées en grande partie au caractère rétrospectif de l'étude. En effet certaines données n'étaient pas disponibles dans le dossier. Le dosage des

gammaglobulines et le dosage pondéral des immunoglobulines n'ont pas été effectués chez toutes les malades. Les atteintes osseuses, la maladie coeliaque et la dysthyroïdie n'étaient pas recherchées d'une manière systématique chez toutes les patientes. La prise en charge thérapeutique n'a pas été bien standardisée dans tous les cas. Le nombre de malades ayant reçu un traitement dans le groupe CBP (n=16) et OS (n=12) n'étaient pas représentatifs sur le plan statistique. De ce fait, il n'était pas possible de dégager les facteurs prédictifs de réponse dans les deux groupes. On n'a pas pu également déterminer les facteurs prédictifs de mortalité dans notre série du fait du nombre faible de patientes décédées. D'autres études notamment multicentriques incluant un nombre plus important de malades et au mieux prospectives sont nécessaires pour répondre à ces différentes questions et avoir des réponses plus claires quant aux particularités de ces différentes hépatopathies dans notre pays. Sur une durée moyenne de suivi de 52 mois, le taux de rémission était de 58,3% dans le groupe OS versus 50% dans le groupe CBP.

Bien que la prévalence de la cirrhose était plus élevée dans le groupe CBP (79% vs 16,6%,  $p < 0,01$ ), la survie sous traitement n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes des malades montrant ainsi l'intérêt de traiter des patients ayant une CBP même au stade de cirrhose. La survie était de 42,7 mois dans le groupe OS versus 57,7 mois dans le groupe CBP.

---

## CONCLUSION

---

Le diagnostic de CBP doit être évoqué devant toute perturbation du bilan hépatique chez la femme d'âge mur afin de diagnostiquer et traiter l'hépatopathie à un stade précoce qui représente le seul garant d'une amélioration du pronostic et du suivie.

Toutefois d'autres études seront nécessaires pour l'identification des marqueurs sérologiques plus spécifiques et l'élaboration des scores diagnostiques plus sensibles pour l'OS. Ces études permettront de déterminer les meilleures associations thérapeutiques.

## References

1. Raoul Poupon. Primary biliary cirrhosis: A 2010 update. *Journal of hepatology* 2010; 80: 14.
2. Debbech R, Maamouri N, Ajmi S, Azzouz M et al. L'hépatite auto-Immune en Tunisie. Etude multicentrique rétrospective de 83 cas. *La Tunisie Médicale* 2010 ; Vol88 (n°11) :834-840.
3. Prince M, Chetwyn A, Craig W, Metcalf J et James O. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical feature, prognosis and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004; 53: 865-70.
4. Fox RA, Scheuer PJ, Sherlock S et al. Asymptomatic PBC. *Gut* 1973; 14: 444-7.
5. Springer J, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, Wanless IR et Heathcote J. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: A study of naturel history and prognosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 47-53.
6. Lucey MR, Neuberger J et Williams R. Primary biliary cirrhosis in men. *Gut* 1986; 27: 1373-6.
7. Jones EA et Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *Hepatology* 1999; 29: 1003-6.
8. Neuberger J et Thomas R. PBC and AMA –What is the connection? *Hepatology* 1999; 29: 271-6.
9. Munoz LE, Thomas HC, Scheuer PJ, Doniach D et Sherlock S. Is mitochondrial antibody diagnostic of primary biliary cirrhosis? *Gut* 1981; 22: 136-40.
10. Klein R, Pointner H, Zilly W et al. Antimitochondrial antibody profiles in primary biliary cirrhosis distinguish at early stages between a benign and a progressive course: a prospective study on 200 patients followed for 10 years. *Liver* 1997; 17.
11. Joshi S, Cauch-Dudek K, Heathcote J, Lindor K, Jorgensen R et Klein R. Antimitochondrial antibody profiles: Are they valid prognostic indicators in primary biliary cirrhosis ? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 999-1002
12. Talwalker JA et Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003; 362: 53-8.
13. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1987; 316: 521-8.
14. Kumagi T et Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet journal of rare diseases* 2008; 3: 1750-67.
15. IJ scheuer P. Primary biliary cirrhosis. *Proc. R.Soc. med* 1967;60:1257-60.
16. Heurgué A, Vitry F, Diebold MD et al. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 2007; 31(1): 17-9.
17. Roll J, Boyer J, Barry D et Klatskin G. The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1983; 308: 1-7.
18. Huet P, Deslauriers J, Tran A, Faucher C et Charbonneau. Impact of fatigue on the quality of life of patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 760-7.
19. Christensen. *J Hepatology* 1999; 30: 285-92.
20. Roll J, Boyer J, Barry D et Klatskin G. The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1983; 308: 1-7.
21. Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon R E et Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32: 1196-9.