

# La cholangite biliaire primitive : Aspects thérapeutiques et évolutifs à propos de 46 cas au centre Tunisien

## Primary biliary cholangitis: therapeutic and evolving aspects about 46 cases

Mohamed Hichem Loghmari, Donia Jemmali, Wafa Ben Mansour, Arwa Guediche, Wided Bouhleb, Leila Safer

*Service d'Hépatogastroentérologie - CHU Fattouma Bourguiba de Monastir / Université de Monastir - Faculté de Médecine de Monastir,*

### RÉSUMÉ

**Introduction :** La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie chronique auto-immune rare du foie dont la prévalence est en augmentation. Le traitement médical est basé sur l'acide ursodésoxycholique. L'association à une hépatite auto-immune définit le syndrome de chevauchement (SC).

**But :** Dégager les principales caractéristiques thérapeutiques et évolutives de la CBP et les comparer à celles du SC.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective colligeant les cas de CBP hospitalisés au service d'Hépatogastroentérologie au CHU de Monastir sur une période de 15 ans (1999 à 2013).

**Résultats :** Quarante-six patients ont fait partie de notre étude. Il s'agissait de 43 femmes et 3 hommes avec un âge moyen de 55 ans [24-80 ans]. Un SC a été retenu chez 13 patients. Une cirrhose inaugurale a été constatée chez 21 patients. Trente-huit patients ont été traités par l'acide ursodésoxycholique (AUDC) qui a été associé aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs en cas de SC. Après un suivi moyen de 50 mois [13-169 mois], le taux de réponse à l'AUDC était de 55 %. Ce taux était comparable entre les 2 groupes CBP isolée et SC. Il était plus bas dans le groupe de patients cirrhotiques par rapport aux non cirrhotiques (40% vs 65%,  $p=0,06$ ). Une patiente a bénéficié d'une transplantation hépatique. Trois patients sont décédés à la suite d'une cirrhose décompensée.

**Conclusion :** Nos résultats relèvent la fréquence de la cirrhose au moment du diagnostic de la CBP pouvant expliquer le taux de réponse bas à l'AUDC. La réponse au traitement et l'évolution étaient comparables entre les patients avec CBP isolée et ceux avec SC.

### Mots-clés

Hépatologie, Cholangite biliaire primitive, syndrome de chevauchement, acide ursodésoxycholique, transplantation hépatique.

### SUMMARY

**Background:** Primary biliary cholangitis (PBC) is a rare autoimmune chronic liver disease whose prevalence is increasing. Medical treatment is based on ursodeoxycholic acid. Its association with autoimmune hepatitis defined the overlap syndrome (OS).

**Aim:** It was to determine therapeutic and evolving characteristics of PBC and to compare them to those in subjects having an overlap syndrome.

**Methods:** This was a retrospective study of all the patients' files with PBC from hepato-gastroenterology department at Monastir hospital from April 1999 to November 2013.

**Results:** Forty six patients were included in our study: 43 women and 3 men with an average age of 55 years. OS was retained in 13 patients. Cirrhosis was retained in 21 patients. Thirty-eight patients were treated with ursodeoxycholic acid (UDCA) associated with corticosteroids and immunosuppressors in the case of OS. After an average follow-up of 50 months [13-169 months] the overall response rate to UDCA was 55%. This rate was comparable between the 2 groups isolated PBC and OS. It was lower in the cirrhosis group compared with non-cirrhotic patients (40% vs 65%,  $p=0,06$ ). One patient underwent a liver transplantation. Three patients were died as a result of decompensated cirrhosis.

**Conclusion:** Our study highlights the frequency of cirrhosis at the time of PBC diagnosis, which may explain the low rate of response to UDCA. There is no difference in the therapeutic and evolving aspects between patients with isolated PBC and those with SC.

### Key- words

Hepatology, Primary biliary cholangitis, overlap syndrome, ursodeoxycholic acid, liver transplantation

La cholangite biliaire primitive (CBP), autrefois appelée cirrhose biliaire primitive, est une hépatopathie chronique cholestatique rare d'étiologie auto-immune, caractérisée par une inflammation et une destruction progressive non suppurative des canaux biliaires intra-hépatiques de petit et moyen calibre, ce qui peut évoluer vers la cirrhose [1]. C'est la première maladie cholestatique chronique de l'adulte qui touche principalement les femmes de la cinquantaine. La pathogénie précise de la CBP reste incertaine. Sa prévalence varie entre 0,6 et 40 cas par 100000 habitants [2].

L'association d'une CBP à une hépatite auto-immune (HAI) constitue un syndrome de chevauchement (SC) ou overlap syndrome qui est à l'origine de difficultés diagnostiques et surtout thérapeutiques. Une meilleure connaissance de ce syndrome rare permet d'améliorer sa prise en charge.

Jusqu'à ce jour, le seul traitement de la CBP à visée curative reste la transplantation hépatique (TH). Le traitement médical, basé essentiellement sur l'acide ursodésoxycholique (AUDC), a pour but de stabiliser les lésions hépatiques et de retarder le recours à la TH.

En Tunisie, l'effet de l'AUDC sur la survie ainsi que l'efficacité des immunosuppresseurs, dont la disponibilité est souvent limitée, n'ont pas été clairement étudiés. La place de la TH, non disponible à l'heure actuelle dans notre pays, dans la prise en charge de la CBP et le profil évolutif de la maladie en post-TH restent inconnus.

L'objectif de notre travail était de décrire les principales caractéristiques thérapeutiques et évolutives des patients ayant une CBP et les comparer à celles du SC.

---

## METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive colligeant tous les dossiers des patients atteints de CBP, isolée ou associée à une HAI définissant le SC, pris en charge au service d'hépatogastroentérologie du centre hospitalo-universitaire Fattouma Bourguiba de Monastir durant la période allant d'avril 1999 jusqu'à novembre 2013.

Le diagnostic de CBP était retenu en présence d'au moins deux des trois critères suivants définis par Chazouillères [3]:

- Critère biologique : des phosphatases alcalines (PAL)  $\geq 2$  fois la limite supérieure de la normale (LSN) et/ou des gamma-glutamyl transpeptidases (GGT)  $\geq 5$  fois la LSN.
- Critère immunologique : anticorps anti-mitochondries (AAM) à un taux  $\geq 1/80$  à l'immunofluorescence indirecte.
- Critère histologique : lésions caractéristiques de CBP (cholangite destructrice lymphocytaire) ou compatibles (ductopénie, granulomes, prolifération ductulaire et cholestase).

Le diagnostic était certain en présence des trois critères et probable en cas d'association de deux critères.

Le diagnostic du SC (CBP-HAI) était retenu en présence

simultanée ou consécutive d'au moins deux des trois critères sus-décrits de la CBP et de deux des trois critères suivants de l'HAI [4]:

- Un taux des alanines amino-transférases (ALAT)  $\geq 5$  fois la LSN
- Un taux des immunoglobulines G (IgG)  $\geq 2$  N ou des anticorps anti muscles lisses (AAML) positifs  $\geq 1/80$ .
- La présence d'une nécrose parcellaire périportale ou périséptale modérée à sévère.

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. Pour classer la CBP, après une ponction biopsie du foie (PBF), nous avons adopté la classification histologique de Scheuer [5]

Les différents schémas thérapeutiques utilisés reposaient sur l'AUDC en cas de CBP isolée, associé aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs en cas de SC (CBP-HAI).

La réponse de la CBP au traitement médical était définie selon les critères de Barcelone [6] évalués à 12 mois :

- Une réponse au traitement était définie par la normalisation des taux des PAL et des GGT ou par la diminution d'au moins de 40% des valeurs initiales des PAL et des GGT sans normalisation des taux.
- Un échec de traitement était défini par l'absence de diminution des taux des PAL et des GGT voire leur augmentation au-delà des taux préthérapeutiques.

Nous avons gardé les mêmes critères de réponse de la CBP en cas de SC (CBP-HAI) sans tenir compte de la réponse à l'HAI associée.

La saisie des données et leur analyse ont été faites avec le logiciel SPSS 21.0. Les variables qualitatives ont été comparées par le test du chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher. Les variables quantitatives ont été comparées par le test t de Student. Le test ANOVA (analyse de variance) a été utilisé pour comparer des moyennes des variables quantitatives. La recherche des facteurs prédictifs de réponse au traitement et de mortalité a été réalisée à partir d'une analyse univariée puis multivariée. La différence était statistiquement significative lorsque p était inférieur à 0,05. Les taux actuariels de survie ont été établis selon la méthode de Kaplan Meier.

---

## RESULTATS

Notre étude concernait 46 patients. Le diagnostic était celui d'une CBP isolée chez 33 patients (71,8%) et d'un SC chez 13 patients (28,2%). Concernant le SC le diagnostic de la CBP était concomitant à celui de l'HAI dans neuf cas et consécutif à celui-ci dans quatre cas.

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic de la

maladie était de  $55 \pm 15$  ans [24-80 ans] avec nette prédominance féminine (93%). Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients ont été détaillées dans le tableau 1.

**Tableau 1 :** Caractéristiques cliniques et biologiques des patients présentant une CBP (n=46)

	n	(%)
<b>Caractéristiques cliniques</b>		
<b>Signes fonctionnels</b>		
Asthénie	25	57,9
Prurit	18	39,1
Anorexie	13	28,2
Douleurs de l'hypochondre droit	9	19,6
<b>Signes physiques</b>		
Ictère	20	43,5
Splénomégalie	17	37
Circulation veineuse collatérale	13	28,3
Hépatomégalie	13	28,3
Ascite	8	17,4
<b>Asymptomatique</b>	5	10,8
<b>Caractéristiques biologiques</b>		
Phosphatases alcalines > LSN*	36	78
Gamma-glutamyl-transpeptidase > LSN	40	87
Bilirubinémie > LSN	30	65,2
Alanine amino-transférase > LSN	26	56,5
Taux de prothrombine bas (< 70%)	13	28,2
Hypoalbuminémie	34	73,9
Gammaglobulinémie > LSN	39	90,7
Immunoglobulines M > LSN	24	52,1
Anticorps anti-mitochondries positifs > 1/40	36	78,3
Anticorps anti-nucléaires positifs > 1/80	14	31
Anticorps anti-muscle lisse positifs > 1/80	9	19,5

\* LSN : limite supérieure de la normale

Des signes échographiques et endoscopiques d'hypertension portale ont été retrouvés respectivement dans 57% et 55% des cas. La PBF a été réalisée chez 35 patients. Onze patients n'ont pas eu de ponction biopsie du foie en raison de troubles de l'hémostase dans 2 cas, d'une ascite abondante dans 2 cas et de la présence de signes clinico-biologiques et morphologiques typiques de cirrhose dans 7 cas. Selon la classification histologique de Scheuer, le stade II était le plus fréquent (22%) suivi du stade IV (20%) puis du stade III (17%). Le diagnostic de cirrhose a été retenu chez 21 de nos patients ; pour 12 d'entre eux ce diagnostic a été porté devant des signes clinico-biologiques et morphologiques typiques de cirrhose sans preuve histologique. Cette cirrhose a été classée Child B chez 8 patients et Child C dans 2 cas. Des manifestations auto-immunes extra-hépatiques étaient associées à la CBP dans 46% des cas, dominées par le syndrome sec (52%) et la polyarthrite rhumatoïde (19%).

Le traitement était basé sur l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les patients porteurs de CBP isolée et sur l'association AUDC et immunosuppresseurs en cas de SC. Trente-huit de nos patients ont été traités (25 cas

pour une CBP isolée et 13 cas pour un SC) après un délai moyen par rapport au diagnostic de 2,5 mois (0-10 mois). Les 8 autres n'ont pas reçu de traitement en raison de la présence d'une maladie hépatique décompensée d'emblée dans 3 cas et de la perte de suivi dans 5 cas.

Après un suivi moyen de 50 mois [13-169 mois], le taux global de réponse sous traitement médical était de 55 %. Il était de 56 % en cas de CBP isolée et de 54 % en cas de SC (p=0,14). Ce taux était de 65% chez les non cirrhotiques et de 40% chez les patients au stade de cirrhose (p=0,06).

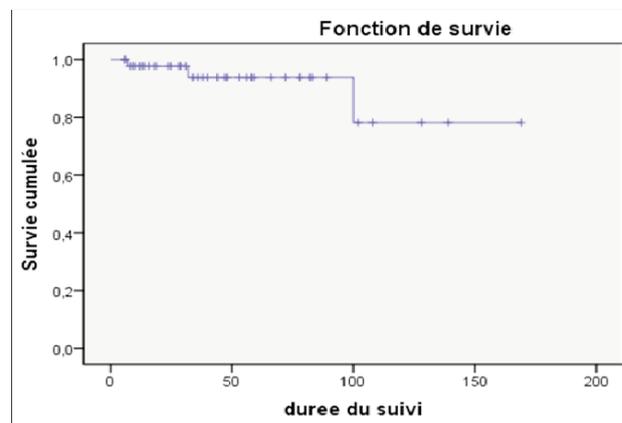
Aucun facteur prédictif de réponse à l'AUDC n'a été objectivé.

Une patiente présentant un SC inauguré par une cirrhose, sous traitement, a développé un carcinome hépatocellulaire 6 mois après le diagnostic. Elle a été traitée par 3 séances d'alcoolisation.

La transplantation hépatique (TH) a été proposée pour quatre de nos patients : trois devant une aggravation clinico-biologique malgré le traitement médical et le dernier devant une cirrhose d'emblée décompensée non justiciable d'un traitement médical. Une seule patiente parmi les quatre, ayant une CBP isolée, a bénéficié d'une TH. Celle-ci a été indiquée devant un prurit réfractaire associé à un taux de BT > 100µmol/L malgré un traitement bien conduit par l'AUDC. Cette TH a été réalisée à l'étranger sept mois après le diagnostic de la CBP. Au décours de la TH la patiente a été remise sous AUDC, à but prophylactique, avec une bonne évolution après un recul de 8 ans.

Trois patients sont décédés à la suite d'une cirrhose décompensée, tous étaient porteurs d'une CBP isolée dont un non traité par l'AUDC.

La survie moyenne des patients est estimée à 80% après un suivi de 100 mois (figure 1).



**Figure 1 :** Courbe de survie moyenne des patients ayant une cirrhose biliaire primitive

Aucun facteur prédictif de mortalité n'a été objectivé dans notre étude.

## DISCUSSION

Notre étude a mis en évidence une fréquence élevée des cas de CBP diagnostiqués au stade de cirrhose.

Le taux global de réponse sous traitement par l'AUDC était faible. Cette réponse était comparable dans les 2 groupes CBP isolée et SC. Ce taux était plus élevé chez les patients non cirrhotiques par rapport aux cirrhotiques ( $p=0,06$ ). Aucun facteur prédictif de réponse au traitement n'a été identifié dans notre série.

Les aspects évolutifs étaient comparables entre les patients avec une CBP isolée et ceux avec un SC. Aucun facteur prédictif de mortalité n'a été objectivé dans notre étude.

L'asthénie et le prurit sont les symptômes les plus fréquents de la CBP, mais la majorité des patients sont asymptomatiques à la première consultation [7]. Les signes d'insuffisance hépatocellulaire, d'hypertension portale et leurs complications (varices œsophagiennes, ascite, encéphalopathie hépatique et autres) apparaissent dans les stades avancés de la maladie.

Il est important de noter que la quasi-totalité de nos patients étaient symptomatiques au moment du diagnostic témoignant d'un retard diagnostique, ce qui peut expliquer la fréquence des cas de cirrhose inaugurale dans notre étude.

L'association d'une HAI à la CBP, définissant le SC, a été rapportée dans 5 à 19% des CBP [8]. Cette prévalence était nettement plus élevée dans notre étude.

L'écart important entre les chiffres de prévalence du SC est probablement lié aux critères diagnostiques qui sont différents selon les séries [3].

L'AUDC reste actuellement le traitement de référence pour la CBP et le seul approuvé par l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [9] et l'European Association for the Study of the Liver (EASL) [10, 11]. Il est prescrit à la dose de 13 à 15 mg/kg/j pour des patients qui ont un bilan hépatique perturbé, même en l'absence de symptômes et quelle que soit l'histologie. C'est un traitement efficace pour la majorité des patients atteints de CBP mais en moyenne 35% (et une proportion encore plus élevée parmi ceux qui ont déjà une fibrose avancée) sont non répondeurs. Cette absence de réponse est associée à une augmentation de la nécessité d'une TH et du risque de décès [12].

Après le début du traitement un délai minimum de six à 12 mois est admis dans la majorité des études pour évaluer la réponse clinique et biologique et conclure à l'éventuel échec de l'AUDC et par conséquent la modification du traitement. En effet, les effets thérapeutiques de l'AUDC sont observés dans 90% des cas à un an [10].

Les critères d'évaluation de réponse au traitement les plus utilisés sont de nature biochimique [13]. La réponse biochimique à l'AUDC à un an est un puissant prédicteur de pronostic à long terme [14]. L'AUDC entraîne une

amélioration des paramètres biochimiques hépatiques et a aussi un effet bénéfique sur la progression du stade histologique ainsi qu'une diminution du taux de progression de la fibrose hépatique chez les patients ayant une forme précoce [15].

En cas de résistance à l'AUDC, et avant de proposer la substitution du traitement, il est impératif de vérifier la posologie et l'observance du traitement, de rechercher d'autres facteurs d'agression hépatique et de rechercher un SC, une hypothyroïdie, une maladie cœliaque ou un carcinome hépatocellulaire.

Sous traitement par l'AUDC, prescrit aux doses recommandées, environ la moitié de nos patients (45%) étaient non répondeurs. Ce taux élevé d'échec dans notre étude peut être expliqué par la mauvaise observance du traitement et surtout par la fréquence élevée des stades avancés de la maladie comme le démontre le taux plus élevé d'échec du traitement (60%) dans le sous-groupe des patients cirrhotiques.

D'autres molécules ont été récemment proposées pour le traitement de la CBP soit en association avec l'AUDC soit en monothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne respectivement chez les patients résistants ou intolérants à l'AUDC. Parmi ces molécules on cite particulièrement l'acide obéticholique, le budesonide, et les fibrates qui ont donné des résultats prometteurs [12, 16, 17]. Cependant, l'efficacité de ces molécules n'est pas encore validée à large échelle. Seul l'acide obéticholique a récemment fait l'objet de recommandations dans cette indication [11].

Ces différentes molécules n'ont pas été utilisées chez nos patients vu qu'elles n'étaient pas disponibles dans notre centre et qu'elles n'étaient pas encore validées à large échelle.

Concernant le SC (CBP-HAI) le traitement recommandé consiste en l'association de l'AUDC aux corticoïdes (prednisolone à la dose 0,5 mg/kg/j ou budesonide à 9 mg/j) et à l'azathioprine si nécessaire, ou en commençant par l'AUDC seul et n'ajouter les corticoïdes qu'en l'absence de réponse biochimique à trois mois [10]. Lorsque les immunosuppresseurs classiques sont inefficaces, des agents de deuxième ligne sont prescrits comme la ciclosporine, le tacrolimus et le mycophénolate mofetil [18].

Des facteurs prédictifs de mauvaise réponse de la CBP à l'AUDC ont été rapportés tels que l'âge jeune, le sexe masculin [19], l'origine hispanique du patient, les patients symptomatiques (asthénie et/ou prurit) au moment du diagnostic [20], les marqueurs biochimiques hépatiques (PAL>3N, aspartate amino-transférase (ASAT)>2N, BT >17 $\mu$ mol/L), le stade histologique avancé selon Ludwig (stade III, IV) et les marqueurs immunologiques (anti-gp210 et anti-sp100 positifs) [21].

Chez nos patients, aucun facteur prédictif de réponse à l'AUDC n'a été objectivé. Ceci est probablement expliqué par le faible effectif de notre étude.

Jusqu'aux années 1990, la CBP était l'indication la plus

courante pour la TH responsable de près de 55% des transplantations. Actuellement on assiste à une diminution significative du recours à la TH dans la CBP, celle-ci est expliquée par l'efficacité du traitement par l'AUDC utilisé à un stade précoce de la maladie [22, 23, 24]. Cependant à un stade avancé de la CBP, le traitement de choix reste la TH.

Les indications de la TH dans la CBP sont l'ascite réfractaire, la péritonite spontanée récurrente, le carcinome hépatocellulaire (indications en fonction des critères de Milan), les varices hémorragiques récurrentes et l'encéphalopathie hépatique. D'autres indications sont spécifiques à la CBP telles que le prurit réfractaire, l'asthénie chronique et le taux de BT  $\geq 100\mu\text{mol/L}$ . La TH ne doit être envisagée que lorsque la probabilité de survie après la chirurgie est plus élevée qu'en son absence.

Un patient avec une CBP est candidat à une TH dès qu'il développe des signes d'insuffisance hépatocellulaire ou des complications de l'hypertension portale [22].

Dans notre étude une seule patiente, parmi quatre inscrits sur la liste, a bénéficié d'une TH réalisée à l'étranger, ce qui soulève le problème majeur de disponibilité de la TH dans notre pays.

La récurrence de la CBP après TH est un phénomène fréquent et non constamment associé à des anomalies des tests hépatiques. En effet, des études récentes ont rapporté un taux de récurrence de la CBP après TH variant de 21 à 37% 10 ans après la TH et de 43 à 70 % 15 ans après. Cette récurrence était associée à un risque de progression vers la cirrhose, pouvant indiquer une retransplantation hépatique [22, 25]. Ces mêmes études ont montré que l'adjonction systématique de l'AUDC en post TH était associée à une diminution significative du risque de récurrence par rapport aux patients non traités.

La seule patiente transplantée dans notre série a été mise systématiquement sous AUDC en post-TH dans l'objectif de prévenir la récurrence de la CBP sur le greffon. Elle est toujours en rémission clinique et biologique après la TH avec un recul de 8 ans.

Des facteurs de mauvais pronostic de la CBP ont été rapportés tels que : l'âge jeune au moment du diagnostic, le sexe masculin, la présence de cirrhose, la sévérité de la ductopénie, le taux de BT  $>17\ \mu\text{mol/L}$ , l'hypoalbuminémie, le taux sérique élevé des PAL, la présence de varices œsophagiennes, le carcinome hépato-cellulaire et la réponse biochimique incomplète après un an de traitement par AUDC [26, 27].

La survie à la suite d'un traitement médical ou d'une TH est significativement plus faible chez les patients atteints de CBP (65%) que dans la population témoin (84%), avec une meilleure survie chez les patients répondeurs à l'AUDC. L'apparition d'une asthénie et l'absence de traitement par l'AUDC sont associés à un risque accru de décès [28].

Chez les patients transplantés ni la récurrence, ni l'AUDC préventif en post transplantation n'ont eu d'impact

significatif sur la survie [25]. L'étude de Corpechot et al [26] a rapporté des facteurs prédictifs de décès au cours de la CBP à savoir : le taux initial de BT  $>17\mu\text{mol/L}$ , le stade histologique III ou IV selon Ludwig, l'hépatite d'interface et l'absence de réponse biochimique à l'AUDC.

Dans notre étude, ces facteurs n'ont pas été associés de façon significative à la mortalité, ceci peut être expliqué par le faible effectif de notre échantillon et le taux faible de mortalité probablement sous-estimé dans notre étude vu le nombre relativement important de patients perdus de vue.

---

## CONCLUSION

---

Le diagnostic de la CBP devrait se faire à un stade précoce de la maladie ce qui permettrait de garantir une meilleure efficacité du traitement médical et par conséquent une amélioration du pronostic. Le traitement médical de référence reste, jusqu'à présent, basé sur l'AUDC qui est efficace même au stade de cirrhose. Cependant, environ un tiers des patients résistent à cette molécule laissant ainsi discuter un traitement médical de 2<sup>ème</sup> ligne dont l'usage n'est pas encore bien codifié. Dans notre étude, les aspects thérapeutiques et évolutifs étaient comparables entre les patients avec une CBP isolée et ceux avec un SC. Aucun facteur prédictif de réponse au traitement ou de mortalité n'a été identifié dans notre série, qui reste limitée par son caractère rétrospectif et son faible effectif. Des études multicentriques et au mieux prospectives incluant un plus large effectif sont nécessaires afin de mieux préciser les particularités thérapeutiques et évolutives de la CBP dans ses différentes présentations.

## REFERENCES

1. Parés A. Old and novel therapies for primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2014;34(3):341-51.
2. Lazaridis, Talwalker JA. Clinical epidemiology of primary biliary cirrhosis: incidence, prevalence, and impact of therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(5):494-500.
3. Chazouillères O, Wendum D. Diseases of the intrahepatic bile duct: diagnosis and principles of treatment. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003;27(3):307-18.
4. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis – autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology.* 1998;28(2):296-301.
5. J. Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. *Proc. R. Soc. Med.* 1967;60:1257-60.
6. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 2006;130(20):715-20.
7. Prince M I, Chetwynd A, Craig W L, Metcalf J V, James O F W. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004;53:865–870.
8. Nguyen-Khac E, Kairis L, Gournay N, et al. Paris J-C, Dupas J-L. « Overlap syndrome » ou syndrome de chevauchement entre cirrhose biliaire primitive et hépatite auto-immune. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28:1107-1116.
9. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary Biliary Cirrhosis: AASLD practice guidelines. *Hepatology* 2009; 50 (1)
10. European Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237-67.
11. European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 145–172.
12. Tabibian JH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis: safety and benefits of established and emerging therapies. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(9):1-10.
13. Bowlus CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4):441-4.
14. Silveira MG, Brunt EM, Heathcote J, Gores GJ, Lindor KD, Mayo MJ. American Association for the Study of Liver Diseases endpoints conference: design and endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2010;52(1):349-59.
15. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6(1):1-39.
16. Pagán B, Erdozain JC, Comas C, Martín-Chávarri S, López M, Gómez-Cerezo JF. Budesonide combined with ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis with advanced liver damage. *Eur J Intern Med.* 2006;17(7):508-10.
17. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631-43.
18. Ozaslan E, Cumali E, Heurgué-Berlot A, et al. Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(5):863-9.
19. Carbone M, Mells GF, Pells G, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 2013;144(3):560-9.
20. Levy C, Naik J, Giordano C, et al. Hispanics with primary biliary cirrhosis are more likely to have features of autoimmune hepatitis and reduced response to ursodeoxycholic acid than non-Hispanics. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(8):1398-405.
21. Kuiper EM, Hansen BE, De Vries RA, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 2009;136(4):1281-7.
22. Raczynska J, Habiore A, Paćzek L, Foronowicz B, Pawelas A, Mucha K. Primary biliary cirrhosis in the era of liver transplantation. *Ann Transplant.* 2014;19(1):488-93.
23. Lee J, Belanger A, Doucette JT, Stanca C, Friedman S, Bach N. Transplantation trends in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(11):1313-5.
24. Kuiper E, Hansen BE, Metselaar HJ, et al. Trends in liver transplantation for primary biliary cirrhosis in the Netherlands 1988-2008. *BMC Gastroenterol.* 2010;10(1):144.
25. Bosch A, Dumortier J, Maucort-Boulch D, et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol.* 2015;63(6):1449-58.
26. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2008;48(3):871-7.
27. Lammers WJ, Kowdley KV, Van Buuren HR. Predicting outcome in primary biliary cirrhosis. *Annals of hepatology* July-August 2014; 13 (4): 316-326.
28. Jones DE, Al-Rifai A, Frith J, Patanwala I, Newton JL. The independent effects of fatigue and UDCA therapy on mortality in primary biliary cirrhosis: results of a 9 year follow-up. *J Hepatol.* 2010;53(5):911-7.