

Cholangite biliaire primitive: mise à jour

Drs JOANA VIEIRA BARBOSA^a, JULIEN VIONNET^{a,b}, AMEDEO SCIARRA^c, CHRISTINE SEMPOUX^c,
VINCENT AUBERT^d, Pr DARIUS MORADPOUR^a, Dr MONTSERRAT FRAGA CHRISTINET^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 1489-94

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une hépatopathie chronique auto-immune, caractérisée par une destruction progressive des voies biliaires intrahépatiques de petit calibre qui affecte majoritairement les femmes. La CBP se manifeste principalement par une fatigue ainsi qu'un prurit et se traduit au premier plan par une cholestase. L'élément clé du diagnostic est la présence d'autoanticorps antimitochondries. Le traitement de choix est l'acide ursodésoxycholique (AUDC). Il est primordial de le débiter à un stade précoce de la maladie. Néanmoins, 30-40% des patients ne répondent pas à l'AUDC. L'acide obéticholique peut être envisagé dans cette situation. Les fibrates ont montré des résultats encourageants. Au stade avancé de la maladie, la transplantation hépatique est la seule intervention curative, avec d'excellents résultats.

Primary biliary cholangitis: an update

Primary biliary cholangitis (PBC) is an autoimmune liver disease which affects primarily women and is characterized by progressive destruction of small intrahepatic bile ducts. Most common symptoms are fatigue and pruritus. Diagnostic hallmarks are cholestasis and positive antimicrobial antibodies. The first-line therapy is ursodeoxycholic acid (UDCA), with excellent results when started at an early stage. Nevertheless, 30-40% of patients do not achieve a complete biochemical response with UDCA. In these cases, the adjunction of obeticholic acid can be discussed. Fibrates appear to be a promising alternative. Liver transplantation yields excellent outcomes in advanced cases.

INTRODUCTION

La cholangite biliaire primitive (CBP), anciennement dénommée cirrhose biliaire primitive, est une maladie hépatique chronique à médiation immune. Elle se caractérise par la destruction progressive des voies biliaires intrahépatiques de petit calibre, elle-même responsable du développement progressif d'une fibrose hépatique, pouvant évoluer jusqu'à la cirrhose. Au niveau biologique, la CBP se traduit au premier plan par une cholestase (phosphatase alcaline et γ -GT élevées). La présence d'auto-anticorps antimitochondries (*antimicrobial antibodies*, AMA) permet

alors de retenir le diagnostic.^{1,2} Il s'agit d'une maladie rare, avec une prévalence entre 1,9 et 40,2 pour 100 000 habitants. La majorité des patients sont de sexe féminin, typiquement dans la cinquième décennie de vie (ratio femme: homme 10:1).¹

La pathogenèse n'est pas complètement élucidée à l'heure actuelle mais semble être le résultat d'interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux.^{1,3} Sur le plan génétique, quelques associations avec la CBP ont été documentées, notamment l'identification de 27 loci non-HLA associés à cette maladie.⁴⁻⁶ Au sein de familles avec une personne affectée, la prévalence de la CBP est cent fois supérieure à celle de la population générale.^{1,2}

HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE

La CBP évolue schématiquement en trois phases: 1) *phase asymptomatique*: cette phase reste inaperçue en l'absence d'évaluation des paramètres de cholestase et peut durer plus de 10 ans; 2) *phase symptomatique*: cette phase est caractérisée par l'installation d'une fatigue, d'un prurit et d'une cholestase, reflétant la destruction des canaux biliaires et leur disparition progressive (ductopénie) avec développement d'une fibrose hépatique et 3) *phase terminale*: cette phase se caractérise par l'apparition d'un ictère et des complications de la cirrhose. Depuis l'introduction de l'acide ursodésoxycholique (AUDC), le pronostic de la maladie a profondément changé. Les patients répondeurs à l'AUDC présentent un excellent pronostic avec une survie proche de celle de la population générale.^{7,8} Le recours à la transplantation hépatique est par ailleurs en net recul pour cette indication particulière.¹

MANIFESTATIONS CLINIQUES

La plupart des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic et environ un tiers le restent pendant plusieurs années.⁹ La fatigue et le prurit sont les symptômes les plus fréquemment décrits. Plus de 40% des patients décrivent une fatigue modérée à sévère.^{10,11} Le prurit précède typiquement l'apparition de l'ictère. Il est présent chez 20 à 70% des patients. Il peut être diffus ou localisé typiquement au niveau palmoplantaire. Au niveau cutané, les patients peuvent présenter une hyperpigmentation ainsi que des lésions de grattage ou encore des xanthélasmas. L'ictère est tardif. Chez les patients au stade de cirrhose, une splénomégalie peut être retrouvée, de même que d'autres manifestations caractéristiques de la cirrhose.²

^a Service de gastroentérologie et d'hépatologie, CHUV, 1011 Lausanne,

^b Centre de transplantation d'organes, CHUV, 1011 Lausanne, ^c Institut de pathologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^d Service d'immunologie et d'allergie, CHUV, Université de Lausanne, 1011 Lausanne

joana.vieira-barbosa@chuv.ch | julien.vionnet@chuv.ch
amedeo.sciarra@chuv.ch | christine.sempoux@chuv.ch
vincent.aubert@chuv.ch | darius.moradpour@chuv.ch
montserrat.fraga@chuv.ch

CONDITIONS ASSOCIÉES À LA CBP

La CBP peut s'associer à d'autres maladies auto-immunes concomitantes. Le **tableau 1** résume les maladies les plus fréquemment associées à la CBP.

DIAGNOSTIC

Un diagnostic précoce est essentiel car l'efficacité du traitement dépend du stade auquel il est débuté. Ce diagnostic repose sur la présence d'une élévation de la phosphatase alcaline pendant plus de 6 mois et d'AMA, avec un titre > 1:40. De plus, chez ces patients, on peut retrouver des anticorps anti-M2 positifs (anticorps dirigés contre le complexe pyruvate déshydrogénase, sous-unité E2) et des anticorps antinucléaires (*antinuclear antibodies*, ANA) positifs, dirigés contre les antigènes sp100 et/ou gp210, spécifiques de la CBP. Chez environ 5% des patients, les AMA sont négatifs. Ces patients ont la même présentation clinique que ceux AMA positifs.^{1,2}

La biopsie hépatique n'est pas obligatoire. Elle est discutée au cas par cas, notamment s'il existe une suspicion de syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune (HAI), par exemple lors d'une élévation disproportionnée concomitante des transaminases, des auto-anticorps typiques d'HAI et/ou des immunoglobulines G (IgG) ainsi que chez les patients avec AMA négatifs. Elle est aussi utile pour préciser le stade de fibrose.² Dans notre pratique quotidienne, le FibroScan est utilisé chez tous les patients afin d'estimer de manière non invasive le degré de fibrose. La **figure 1** résume les démarches diagnostiques et la prise en charge des patients avec CBP.

Tests hépatiques

Une élévation de la phosphatase alcaline est indispensable pour établir le diagnostic de CBP. Les transaminases peuvent être légèrement élevées. En cas d'élévation disproportionnée de celles-ci, un syndrome de chevauchement avec une HAI doit être évoqué.

TABLEAU 1	Conditions associées à la cholangite biliaire primitive
------------------	--

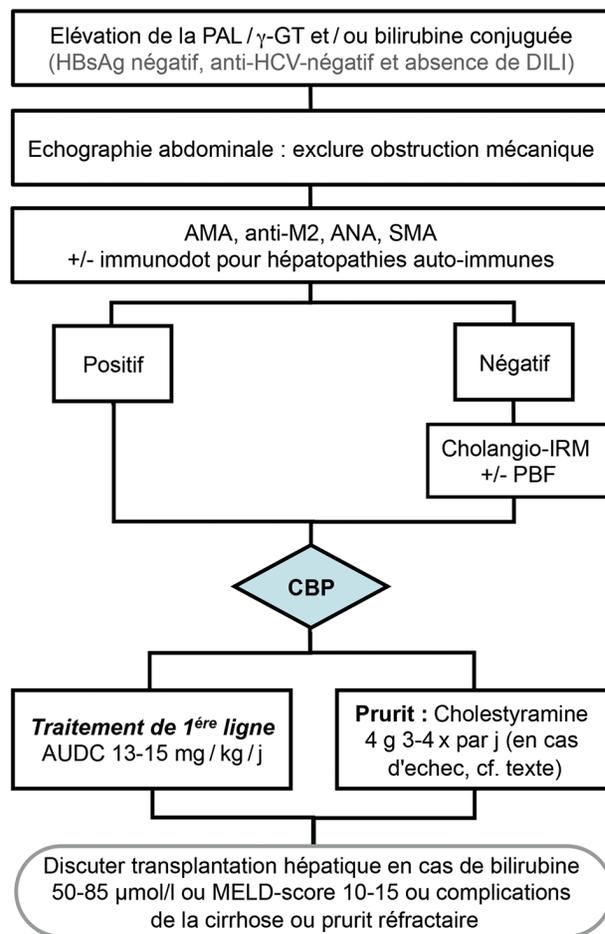
*CREST (calcinose, phénomène de Raynaud, troubles de la motilité œsophagienne, sclérodactylie et tégangiectasies) est une forme de sclérose systémique cutanée limitée.

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

(Adapté de réf.²¹).

FIG 1 Diagnostic et prise en charge de la CBP

CBP: cholangite biliaire primitive; HBsAg: antigène HBs (hepatitis B surface antigen); AMA: anticorps antimitochondries (antimitochondrial antibodies); ANA: anticorps antinucléaires (antinuclear antibodies); anti-M2: anticorps dirigés contre le complexe pyruvate déshydrogénase, subunité E2; AUDC: acide ursodésoxycholique; CBP: cholangite biliaire primitive; DILI: toxicité hépatique induite par médicaments (drug-induced liver injury); γ-GT, γ-glutamyl transpeptidase; PAL: phosphatase alcaline; PBF: ponction-biopsie du foie; SMA, anticorps antimuscle lisse (smooth muscle antibodies); DILI: drug-induced liver injury.

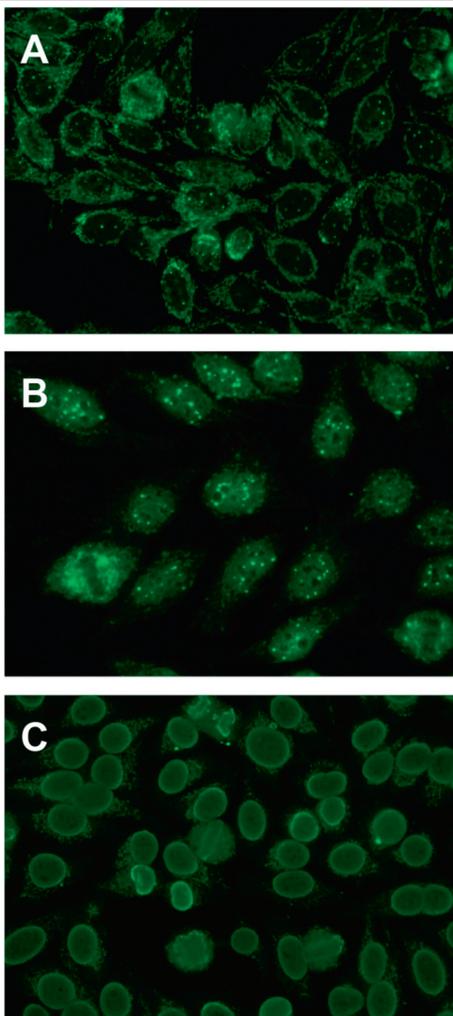


Marqueurs immunologiques

La pierre angulaire du diagnostic de la CBP est la présence d'AMA. Ils sont recherchés par immunodot ou immunofluorescence indirecte sur tissus (rein/estomac de souris) ou sur cellules Hep-2 (**figure 2A**). Environ 95% des patients atteints d'une CBP ont des AMA positifs. Leur titre n'est pas corrélé avec la sévérité de la maladie. Les ANA, présents chez environ 30% des patients atteints d'une CBP, présentent un aspect dot nucléaire (sp100, **figure 2B**) ou un aspect membrane nucléaire (gp210, **figure 2C**). Leur présence est associée à une maladie plus sévère.¹² De plus, les immunoglobulines M (IgM) sont typiquement élevées.¹² La fréquence des AMA dans la population générale est supérieure à 1/1000. Seul un patient sur dix avec des AMA positifs développera une CBP.¹³ Dans ce cas de figure, un contrôle annuel de la phosphatase alcaline est préconisé.

FIG 2 Autoanticorps retrouvés dans la CBP

A. Aspect antimitochondrie (fluorescence cytoplasmique et quelques dots nucléaires) sur cellule Hep-2. B. Aspect dot nucléaire (anti-sp100) sur cellules Hep-2. C. Aspect membrane nucléaire (anti-gp210) sur cellules Hep-2. (panneau B d'après Bradwell AR et Hughes RG. Atlas of Hep-2 patterns and laboratory techniques. Binding Site, 2007).



Imagerie hépatique

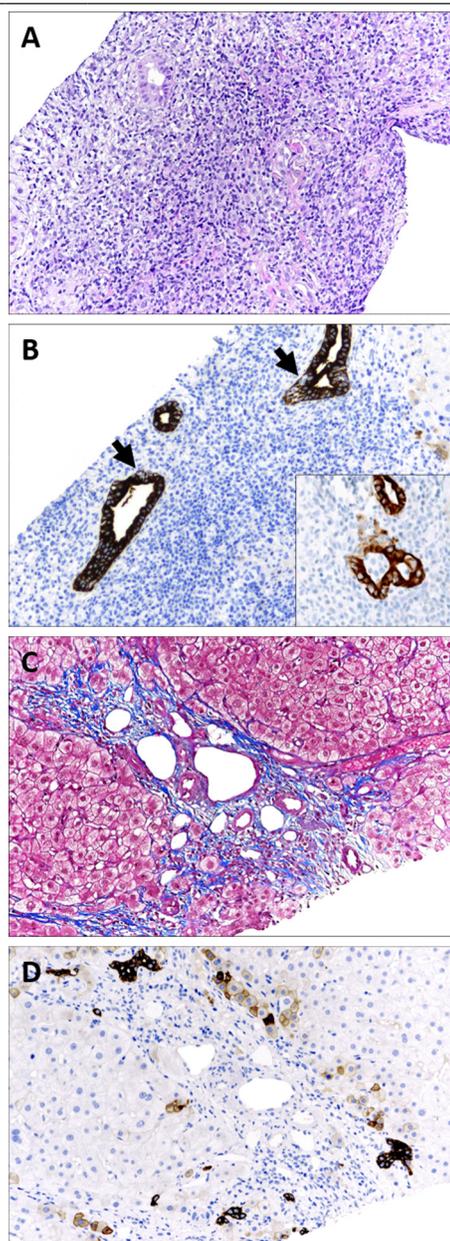
Tout patient avec suspicion de CBP doit bénéficier d'une échographie abdominale.²

Histologie

Le tableau histopathologique de la CBP est variable selon le stade de la maladie. La lésion élémentaire d'une CBP débutante est la cholangite lymphocytaire destructive, non suppurée (figures 3A et 3B). Cette lésion se caractérise par une inflammation péricanalaire dans une partie des espaces-portes avec une infiltration lymphocytaire des canaux biliaires de petit calibre et une destruction des cellules canalaire. Cette inflammation est parfois constituée de granulomes épithélioïdes centrés sur le canal biliaire. On peut aussi observer une hépatite portale et lobulaire généralement légère ou modérée. La présence de signe d'hépatite sévère doit faire évoquer la possibilité d'un syndrome de chevauchement avec une HAI.

FIG 3 Tableau histopathologique de la CBP

A et B. Dans la CBP débutante les espaces-portes sont élargis par la présence d'un riche infiltrat inflammatoire péri-canalair (coloration H&E, A) et par une infiltration lymphocytaire des canaux biliaires de petit et de moyen calibres (flèches) avec destruction des cellules canalaire (détail) (immunomarquage CK7, B). C et D. Au stade plus avancé, la fibrose devient progressivement prédominante (coloration trichrome de Masson, C), et les lésions biliaires disparaissent pour laisser la place à des espaces-portes dépourvus de canaux biliaires principaux (ductopénie), avec une réaction ductulaire (immunomarquage CK7, D).



Au stade plus avancé, la fibrose devient progressivement prédominante, et les lésions biliaires disparaissent pour laisser la place à des espaces portes dépourvus de canaux biliaires principaux (ductopénie), avec une réaction ductulaire (figures 3C et 3D). L'atteinte est hétérogène et dans cette phase de la maladie les images pathognomoniques de destruction canalaire inflammatoire floride peuvent encore être retrouvées. Finalement, une cirrhose de type biliaire (septa porto-portaux et stase des cholates en périportal et périseptal)

est observée. Selon le degré d'importance de ces lésions, des classifications histopathologiques en stade de maladie ont été proposées (classification de Ludwig en 4 niveaux ou autres).¹⁴

SYNDROME DE CHEVAUCHEMENT CBP-HAI

Environ 8-10% des patients avec CBP présentent un syndrome de chevauchement avec une HAI. Habituellement, ces patients présentent des caractéristiques typiques conjointes pour la CBP et l'HAI lors du diagnostic. Néanmoins, celles-ci peuvent aussi se manifester séparément, plusieurs années après le diagnostic initial. Un syndrome de chevauchement doit typiquement être évoqué chez les patients avec une CBP non répondeurs ou répondeurs partiels au traitement d'AUDC.

Il n'existe pas de critères consensuels pour le diagnostic du syndrome de chevauchement CBP-HAI. Néanmoins, compte tenu des implications thérapeutiques, il est important d'éliminer cette possibilité précocement dans la prise en charge du patient. Les scores habituellement utilisés pour le diagnostic de l'HAI ne sont notamment pas adaptés. L'European Association for the Study of the Liver (EASL) recommande l'utilisation des critères de Paris (**tableau 2**).¹ En cas de suspicion d'un syndrome de chevauchement, la biopsie hépatique confirmera la coexistence d'éléments évocateurs d'une composante auto-immune. Ces patients présentent habituellement une fibrose hépatique avancée au moment du diagnostic.¹⁵

TRAITEMENT

Le traitement de la CBP a deux objectifs principaux: 1) la suppression du processus pathogénique sous-jacent, c'est-à-dire la destruction des petits canaux biliaires intrahépatiques et 2) le traitement des symptômes et des complications secondaires à la cholestase chronique.

Traitement de première ligne

L'AUDC est actuellement le traitement de choix pour la CBP. Il permet d'améliorer la cholestase, de ralentir la pro-

TABLEAU 2	Critères de Paris pour le diagnostic du syndrome de chevauchement CBP-HAI
------------------	--

Le diagnostic de syndrome de chevauchement est retenu en présence d'au moins deux critères de CBP (cholangite biliaire primitive) et deux critères d'HAI (hépatite auto-immune).

Cholangite biliaire primitive (CBP)

- Phosphatase alcaline > 2 x la norme
- AMA > 1:40
- Lésions ductulaires biliaires à l'histologie

Hépatite auto-immune (HAI)

- Alanine aminotransférase (ALAT) > 5 x la norme
- Taux IgG > 2 x la norme ou anticorps antimuscle lisse positifs
- Hépatite de l'interface modérée à sévère à l'histologie

(Adapté de réf.¹).

gression histologique de la maladie et de prolonger la survie.¹² Corpechot et coll. ont notamment démontré un taux de survie similaire à celui de la population générale chez des patients au stade initial de la maladie avec réponse au traitement par AUDC.¹⁶ La réponse au traitement est définie par une normalisation de la bilirubine et une phosphatase alcaline < 1,67 x la norme, selon les critères de Toronto. Elle est un facteur prédictif du pronostic. La définition exacte de la réponse biologique est un sujet de controverse et plusieurs critères sont décrits dans la littérature. Ce traitement reste malheureusement insatisfaisant chez 30-40% des patients. Un jeune âge au diagnostic (< 30 ans), le sexe masculin ainsi qu'un diagnostic tardif avec fibrose avancée sont des facteurs de risque de non-réponse ou de réponse partielle au traitement.¹

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

Traitement de seconde ligne

L'acide obéticholique (AOC), analogue de l'acide chénodésoxycholique et agoniste du récepteur nucléaire farnésoïde X, possède une activité anticholestatique, anti-inflammatoire et antifibrotique. Plusieurs études ont démontré une diminution significative de la phosphatase alcaline chez des patients non répondeurs ou répondeurs partiels à l'AUDC, ceci toutefois au prix d'un prurit aggravé de manière dose-dépendante.¹⁷ L'EASL préconise l'utilisation de l'AOC couplé à l'AUDC, chez les patients avec réponse insuffisante à l'AUDC, ou en monothérapie chez les patients intolérants à l'AUDC.¹ Il est généralement recommandé de débiter le traitement avec 5 mg/jour et d'augmenter la posologie jusqu'à un maximum de 10 mg/jour, selon la tolérance et la réponse biologique. A noter que chez les patients avec cirrhose décompensée (Child-Pugh B et C), il y a un risque accru de décompensation hépatique et même de décès. En présence d'une cirrhose, nous proposons donc de discuter de l'indication avec un spécialiste.

Les fibrates, via l'activation des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR), exercent également une activité anticholestatique. Les résultats sont effectivement encourageants: une étude randomisée contrôlée de phase 3 portant sur 100 patients avec réponse jugée insuffisante à l'AUDC, publiée récemment par Corpechot et coll.,¹⁸ montre une réponse biologique complète chez 31% des patients traités par bézafibrate et AUDC contre 0% des patients traités par AUDC seul.

Traitement du syndrome de chevauchement

Le traitement du syndrome de chevauchement consiste en l'association d'AUDC à la thérapie immunosuppressive habituellement préconisée pour l'HAI (corticostéroïdes et azathioprine).

Prise en charge du prurit

Il existe plusieurs options médicamenteuses à introduire par paliers et selon la réponse clinique. Le traitement de première

ligne est constitué par la colestyramine (4 g max 3-4 ×/jour). Sa prise doit être espacée d'un minimum de 4 heures par rapport à l'AUDC et aux autres traitements. La rifampicine (150-300 mg 2 ×/jour) peut être envisagée, en deuxième ligne, en cas d'échec de la colestyramine. Elle doit être titrée progressivement, sous monitoring strict des tests hépatiques en raison de son potentiel hépatotoxique. La naltrexone constitue la troisième ligne de traitement du prurit, au dosage de 50 mg/jour. Elle doit être introduite également prudemment, à la posologie initiale de 25 mg/jour. Finalement, en cas d'échec de ces traitements, la sertraline (75-100 mg/jour) peut éventuellement être envisagée en dernière option. La photothérapie s'avère parfois efficace dans le contrôle du prurit. Dans ce sens, nous proposons un avis dermatologique afin d'explorer cette option thérapeutique.

Enfin, la transplantation est efficace dans ce contexte, mais ne sera considérée qu'après l'échec des différentes options thérapeutiques susmentionnées.¹

Ostéopénie et ostéoporose

L'ostéopénie et l'ostéoporose sont des complications fréquentes de la CBP. La plupart des patients présentent une ostéopénie et environ 20-45% des patients une ostéoporose.¹⁹ Tous les patients doivent bénéficier d'une densitométrie osseuse au moment du diagnostic, d'une supplémentation en calcium (1000-1200 mg/jour) ainsi qu'en vitamine D (400-800 UI/jour). Un traitement par bisphosphonates est à discuter en fonction du résultat de l'ostéodensitométrie.

Hyperlipidémie

Environ 80% des patients présentent une hyperlipidémie, sans véritable majoration du risque cardiovasculaire.²⁰ Nous préconisons le contrôle du bilan lipidique une fois par année. Le traitement d'AUDC peut amener à une amélioration du profil lipidique.²¹

Déficit en vitamines

La cholestase chronique est responsable d'une malabsorption des lipides ainsi que des vitamines liposolubles (A, D, E et K). Un dosage des vitamines liposolubles doit être réalisé, particulièrement chez les patients avec un ictère prolongé.¹

TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Le recours à la transplantation hépatique (TH) dans le cadre de la CBP est en net recul sur les dernières décennies suite au développement de l'AUDC. Les patients devraient être adressés pour une évaluation spécialisée par un centre de transplantation lorsque les valeurs de bilirubine s'approchent de 50-85 µmol/l et/ou le score MELD de 10-15 points. Un prurit réfractaire au traitement médicamenteux constitue également une indication possible à une TH. La TH présente d'excellents résultats. Le risque de récurrence de la CBP après TH est estimé à 20-25%, dix ans après la transplantation. La maladie tend toutefois à avoir

	TABLEAU 3	Recommandations de suivi à long terme	
--	-----------	---------------------------------------	--

- Tests hépatiques tous les 3-6 mois
- TSH 1 × par année
- Densitométrie osseuse tous les 2-4 ans ou selon recommandation du spécialiste
- Dosage des vitamines A, D, E, K (en cas d'ictère, 1 × par année)

En cas de cirrhose

- Gastroskopie au diagnostic puis selon résultat de l'examen initial et le stade de la cirrhose
- Echographie abdominale et dosage de l' α -foetoprotéine tous les 6 mois (dépistage de l'hépatocarcinome)

(Adapté de réf.²)

des manifestations légères, sans conséquence clinique. Le taux de retransplantation pour une récurrence de CBP, dans un centre de grande expérience, a en effet été évalué à < 1%.²² Les AMA restent souvent positifs après la greffe. Ils ne constituent ainsi pas un bon marqueur de la récurrence de la CBP chez les patients transplantés.¹ L'introduction préemptive d'AUDC dans les suites de la greffe permettrait de réduire ce risque, selon une étude multicentrique rétrospective. Cette attitude n'est toutefois pas fermement recommandée.²³

Suivi à long terme

Le suivi des patients atteints d'une CBP est résumé dans le **tableau 3**. Malgré un risque augmenté de CBP chez les parents de premier degré, le bénéfice d'un programme de dépistage n'est pas clair.² Néanmoins, il nous semble raisonnable de contrôler la phosphatase alcaline chez les parents des patients atteints d'une CBP.

Grossesse et contraception

Les contraceptifs oraux ne sont pas formellement contre-indiqués chez les patientes avec CBP. Les effets cholestatiques des traitements œstroprogestatifs sont néanmoins bien connus. De ce fait, ils peuvent induire ou péjorer le prurit. L'AUDC peut être poursuivi pendant toute la grossesse. Il présente en effet un excellent profil de sécurité chez la femme enceinte. Ces patientes doivent faire l'objet d'un suivi très rapproché dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire indispensable.^{1,2}

CONCLUSION

La CBP est une maladie rare dont le diagnostic repose sur des AMA positifs associés à une cholestase. Le traitement de choix est l'AUDC avec, dans la plupart des cas, une réponse biologique favorable améliorant ainsi la survie sans transplantation hépatique. Néanmoins, le jeune âge au diagnostic, le sexe masculin, la présence d'une fibrose avancée ou l'absence de réponse à l'AUDC sont des facteurs de mauvais pronostic à reconnaître. Il est donc crucial de débiter le traitement à un stade précoce de la maladie.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le diagnostic de cholangite biliaire positive (CBP) doit être évoqué chez tout patient présentant une phosphatase alcaline élevée et des AMA positifs
- La biopsie hépatique n'est pas nécessaire pour retenir le diagnostic de CBP, mais elle est importante dans les cas de présentation inhabituelle et pour établir l'existence d'un syndrome de chevauchement
- L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est le traitement de premier choix
- L'acide obéticholique (AOC) est l'option thérapeutique de seconde ligne en cas de non-réponse ou de réponse insuffisante à l'AUDC
- La colestyramine constitue l'option thérapeutique de première ligne pour le prurit
- La transplantation hépatique doit être évoquée chez les patients atteints de CBP, présentant une bilirubine totale entre 50-85 µmol/l, un score MELD entre 10-15 et/ou un prurit réfractaire

1 **European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-72.
 2 **Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines: primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2009;50:291-308.
 3 Griffiths L, Dyson JK, Jones DE. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014;34:318-28.

4 Invernizzi P, Selmi C, Poli F, et al. Human leukocyte antigen polymorphisms in Italian primary biliary cirrhosis: a multicenter study of 664 patients and 1992 healthy controls. *Hepatology* 2008;48:1906-12.
 5 Webb GJ, Hirschfield GM. Using GWAS to identify genetic predisposition in hepatic autoimmunity. *J Autoimmun* 2016;66:25-39.
 6 Hirschfield GM, Liu X, Xu C, et al. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants.

N Engl J Med 2009;360:2544-55.
 7 *Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:1196-9.
 8 *Poupon RE, Lindor KD, Pares A, et al. Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:12-6.
 9 Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004;53:865-70.
 10 Poupon RE, Chretien Y, Chazouilleres O, et al. Quality of life in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2004;40:489-94.
 11 Al-Harthy N, Kumagi T, Coltescu C, et al. The specificity of fatigue in primary biliary cirrhosis: evaluation of a large clinic practice. *Hepatology* 2010;52:562-70.
 12 Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014;34:334-40.
 13 Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2017;65:152-63.
 14 Chan AW, Chan RC, Wong GL, et al. Evaluation of histological staging systems for primary biliary cirrhosis: correlation with clinical and biochemical factors and significance of pathological parameters in prognostication. *Histopathology* 2014;65:174-86.

15 Yang F, Wang Q, Wang Z, et al. The natural history and prognosis of primary biliary cirrhosis with clinical features of autoimmune hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50:114-23.
 16 *Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011;55:1361-7.
 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 *Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A, et al. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2018;378:2171-81.
 19 Raszeja-Wyszomirska J, Miazgowski T. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis of the liver. *Prz Gastroenterol* 2014;9:82-7.
 20 Allocca M, Crosignani A, Gritti A, et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2006;55:1795-800.
 21 Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2015;386:1565-75.
 22 Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev* 2003;2:1-7.
 23 Bosch A, Dumortier J, Maucort-Boulch D, et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol* 2015;63:1449-58.

* à lire
 ** à lire absoluement