



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Formes sévères de cholangite biliaire primitive, analyse des
données de morbi-mortalité et de transplantation hépatique en
France.**

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2021 à 16 heures
au Pôle Formation
par **César BELIN**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET

Madame le Docteur Amélie NOBECOURT

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Sommaire

Introduction	3
Patients et Méthodes.....	7
Données PMSI.....	7
Données de mortalité nationale	7
Activité de TH en France pour CBP.....	7
Enquête nationale un mois donné	8
Analyse statistique	8
Résultats	9
Analyse des données PMSI	9
Séjours	9
Caractéristiques patients et causes séjours	11
Cout sociétal.....	12
Analyse des données de mortalité	13
Analyse de l'activité de TH pour CBP.....	14
Analyse générale de la cohorte	14
Analyse des patients transplantés et sortis de liste pour aggravation ou décès	18
Analyse de survie sans perte de greffon des patients transplantés	21
Analyse de l'enquête national un mois donné.....	26
Données démographiques	26
Données au diagnostic de CBP	26
Données en lien avec le traitement de la CBP.....	28
Données en lien l'événement de mai 2019.....	29
Discussion	32
Références	36

Introduction

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie auto-immune du foie caractérisée par la destruction progressive inflammatoire des canalicules biliaires intrahépatiques à l'origine d'une cholestase chronique et d'une fibrose pouvant évoluer vers une cirrhose d'origine biliaire avec insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale et carcinome hépatocellulaire (CHC). Sur le plan immunologique, la CBP est caractérisée la présence d'anticorps anti-mitochondrie de type M2 et/ou d'anticorps antinucléaires (spécificité anti-GP120 ou anti-SP100) ¹.

La CBP est une maladie rare (ORPHA:186) touchant dans 90% des cas la femme avec une incidence annuelle comprise entre 1/1.430.000 et 1/20.400 et une prévalence entre 1/150.000 et 1/1 063. La cause de la maladie n'est pas clairement établie, la CBP résultant probablement de l'interaction entre des facteurs génétiques (la prévalence chez les parents du 1er degré est 100 fois plus élevée que dans la population générale) ² et des facteurs environnementaux (beta rétrovirus MMTV, infections urinaires, tabagisme actif/passif, cosmétiques, pesticides et détergents) ³.

La phase préclinique non ductopénique de la maladie est marquée par l'apparition des stigmates d'auto-immunité associée à un dérèglement de l'homéostasie du cholangiocyte des petits canaux biliaires et à son apoptose. L'inflammation chronique conduit à une prolifération et à une fibrogénèse ductulaire, un oedème, et à un stade tardif, à une ductopénie sévère. L'hépatite d'interface constitue un tournant dans l'histoire naturelle de la maladie, à l'origine de l'évolution vers la cirrhose. Sur le plan clinique, la plupart des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic, cependant on peut observer une asthénie et/ou un prurit. Au stade de cirrhose biliaire constituée les manifestations classiques liées à l'hypertension portale et à l'insuffisance hépatocellulaire apparaissent.

Avant l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique (AUDC), la maladie progressait généralement sur une période de 10 à 15 ans vers une cirrhose et une insuffisance hépatocellulaire terminale justifiant le recours à la transplantation hépatique (TH). La CBP a été la principale indication de TH en Europe jusqu'en 1990 pour ensuite être supplantée par

les indications virales ⁴.

L'AUDC, qui est un acide biliaire hydrophile, apparaît comme étant le traitement de première intention et le mieux établi de la CBP, il est administré à la dose recommandée de 13 à 15 mg/kg/jour divisée en 2 doses journalières ⁵. L'AUDC prévient la cholestase induite par les acides biliaires hydrophobes et stimule la sécrétion des acides biliaires, des phospholipides et de la bilirubine. Les mécanismes d'actions de l'AUDC restent en partie indéterminés, il est suggéré qu'il inhibe l'atteinte mitochondriale induite par les acides biliaires et réduirait également la production d'espèces réactives de l'oxygène. Il possède un effet anti-inflammatoire d'une part lié à son action anti-cholestatique et d'autre part lié à une modulation directe des facteurs de l'inflammation par activation des récepteurs aux glucocorticoïdes.

L'introduction du traitement par AUDC a considérablement modifié l'évolution naturelle de la maladie. Lorsqu'il est administré à un stade précoce et entraîne une réponse biochimique, il a été démontré, dans cette configuration des patients répondeurs, que l'espérance de vie était similaire à celle de la population générale⁶. Un certain nombre de facteurs de mauvais pronostic de la maladie et de mauvaise réponse au traitement ont été mis en évidence. Sur le plan démographique, un âge jeune de moins de 45 ans ou encore le sexe masculin sont des facteurs de mauvais pronostic⁷. La présence de symptômes au diagnostic tels qu'un prurit ou la fatigue pourrait être associée à une mauvaise réponse au traitement par AUDC. Sur le plan biologique, la présence d'anticorps antinucléaires spécifiques de la CBP (anti-GP120 et anti-SP100) est plus souvent observée dans les formes sévères de CBP. Le score APRI évaluant le degré de fibrose est également associé à la gravité de la maladie⁷. Concernant l'élastométrie, il a été mis en évidence qu'un taux supérieur à 9,6 kPa était associé à 5 fois plus de risque de décompensation hépatique, de TH ou de décès ⁸. La non-réponse au traitement par AUDC a été définie à l'aide de différents critères, le mieux validé et le plus simple en pratique clinique correspond, pour les stades précoces de CBP, aux critères de PARIS-II à savoir, des PAL < 1,5 fois la limite supérieure de la normale et ASAT < 1,5 fois la limite supérieure de la normale et bilirubine normale à 1 an du début du traitement⁶. Quarante % des patients atteints de CBP sont non-répondeurs à l'AUDC selon les critères de PARIS-II

et il a été mis en évidence que leur survie sans TH était significativement inférieure à celle des patients répondeurs ^{6,9,10}. En cas de non réponse au traitement par AUCD, il faut rechercher une mauvaise observance, les autres facteurs d'agression hépatique (alcool, syndrome métabolique), une hépatite auto-immune associée ou encore une autre maladie auto-immune responsable d'anomalies du bilan hépatique. Si aucun de ces éléments n'est trouvé, un traitement de seconde ligne est indiqué avec de nouvelles molécules qui ont montré récemment leur efficacité dans le traitement de la CBP. L'acide obéticholique est un acide biliaire qui agit comme agoniste du récepteur FXR avec des propriétés anti-cholestatique et anti-fibrosante. L'acide obéticholique a désormais l'AMM pour le traitement de la CBP en deuxième intention, soit en monothérapie en cas d'intolérance à l'AUCD, soit en association à l'AUCD en cas d'absence de réponse biologique à l'AUCD ¹¹. D'autres traitements sont utilisés, hors AMM, notamment, les fibrates (agonistes PPAR) associés à l'AUCD, qui permettent d'améliorer les tests hépatiques au cours de la CBP et notamment chez les patients non répondeurs à l'AUCD ¹² ou le budésonide qui a montré son efficacité pour améliorer les tests hépatiques et l'histologie hépatique au cours de la CBP mais qui est contre-indiqué chez les patients cirrhotiques en raison d'un passage systémique accru augmentant le risque de complications métaboliques et osseuses et d'un risque rapporté de thrombose de la veine porte ¹³.

Les traitements médicamenteux ont donc modifié l'histoire naturelle de la CBP, en particulier chez les patients répondeurs à l'AUCD, cependant la TH reste le seul traitement curatif. La TH est indiquée selon les modalités classiques en cas de cirrhose décompensée ou en cas d'élévation persistante de la bilirubine au-delà de 50 µmol/L ou encore en cas de prurit réfractaire ¹⁴. Dans une étude rétrospective monocentrique anglaise sur le recours à la TH pour CBP réalisée entre 1982 et 1999, Liermann Garcia et al. mettaient en évidence une nette diminution de malades transplantés pour CBP sur les deux dernières décennies. Par ailleurs, dans la seconde décennie, les patients étaient transplantés plus tôt dans l'évolution de la maladie, mais le nombre de malades âgés de plus de 60 ans au moment de la TH a augmenté ¹⁵. La CBP représente actuellement environ 8% des indications de TH en Europe.

Après une baisse du pourcentage de patients transplantés pour CBP suite à l'introduction du traitement par AUCD, ce taux de TH est actuellement stable en Europe⁴. Ces données pourraient être liées à l'introduction de l'AUCD dans le traitement de la maladie mais cette hypothèse n'était pas démontrée dans l'étude.

La CBP a acquis au fil des années au sein de la communauté hépato-gastro-entérologique une « réputation » de maladie plutôt indolente et finalement peu grave. Or le taux de TH pour CBP n'infléchit pas depuis 10 ans et il est possible que les traitements n'aient que ralenti l'histoire naturelle conduisant à des formes sévères de la maladie plus tardives. Il existe actuellement peu de données concernant les formes sévères de CBP. Les objectifs de ce travail sont de décrire la morbi-mortalité de la CBP en utilisant des données à partir de 4 sources différentes : le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), la base INSERM du registre des causes de décès en France (CepiDC), les données CRISTAL de l'Agence de la Biomédecine et les données d'une enquête observationnelle nationale « un mois donné » que nous avons réalisée après un appel à la déclaration d'événements cliniques chez les patients suivis pour CBP qui a été relayé par les sociétés savantes françaises d'hépatogastroentérologie (AFEF, ANGH, CREGG).

Patients et Méthodes

Données PMSI

Les données issues du registre PMSI de 2008 à 2014 du codage PMSI K74.3 (pour « cholangite biliaire primitive »), et K74.5 (pour « cirrhose biliaire sans précision ») ont été gracieusement mises à notre disposition par le Laboratoire INTERCEPT. Ces diagnostics étaient codés, soit en diagnostic primaire, soit en diagnostic secondaire ou soit en diagnostic associé. Ces données macro-sanitaires comportaient le nombre et le type de séjour, sa durée, son motif principal, des caractéristiques patients (genre – tranches d'âge) ainsi que des données macro-économiques en termes de coût sociétal pour l'assurance maladie.

Données de mortalité nationale

Les données extraites du registre CépiDC (<https://www.cephdc.inserm.fr/>) concernent les patients décédés pour lesquels la mention Cholangite ou Cirrhose biliaire primitive a été référencée comme cause de décès. La demande a été effectuée en ligne, en utilisant la codification CIM-10 avec le code K74.3 permettant d'extraire les données de mortalités de 2000 à 2016. Nous avons analysé la mortalité globale, par sexe, par tranches d'âges afin de déterminer la mortalité par rapport à l'espérance de vie attendue par sexe et la mortalité prématurée (avant 65 ans).

Activité de TH en France pour CBP

Une demande d'extraction de la base de données nationale CRITSAL de l'Agence de la Biomédecine a été effectuée après examen par la cellule de valorisation des données et validation du Comité Médical et Scientifique. L'extraction concernait tous les patients inscrits sur liste de TH en France pour CBP en indication principale ou secondaire entre 2008 et 2018. Nous avons analysé les données démographiques, biologiques et cliniques des patients inscrits sur liste au sein de la cohorte puis en fonction de 5 groupes définis selon la « sous indication » de TH : 1) CBP isolée, 2) CBP compliquée d'un CHC, 3) Syndrome de

chevauchement, 4) CBP associée à une autre cause de cirrhose et 5) patient transplanté pour CBP avec nécessité de re-TH. Nous avons réalisé une analyse comparative entre les patients sortis de liste pour « aggravation ou décès » et les patients effectivement transplantés ainsi qu'une analyse de la survie sans perte de greffon chez les patients transplantés par la méthode de Kaplan Meier.

Enquête nationale un mois donné

L'enquête concerne les données prospectives d'une enquête nationale effectuée en juin 2019. L'enquête a été relayée par 3 sociétés savantes françaises, l'association française pour l'étude du foie (AFEF), le groupe de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie (CREGG) et l'association nationale des hépato-gastroentérologues des hôpitaux généraux (ANGH). Nous avons proposé à ces 3 associations d'envoyer par mail à leurs adhérents respectifs, à deux reprises au mois de juin 2019, un communiqué comportant l'adresse suivante : « observatoirecbpsevere@gmail.com ». Les adhérents avaient pour indication d'envoyer un mail à cette adresse pour indiquer tout cas incident de décompensation, de complication, d'événement grave ou de TH présentés par un de leur patient atteint de CBP durant le mois de mai 2019 sur la base du volontariat. Après avoir envoyé ce premier mail d'alerte, nous avons contacté chaque médecin participant à l'étude afin de confirmer l'événement et nous nous sommes déplacés dans les centres participants afin de récolter les données nécessaires à l'étude entre Janvier et Août 2021. Nous avons analysé de manière rétrospective des données cliniques, biologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques concernant le diagnostic de la maladie, le suivi et l'événement déclaré par le médecin référent.

Analyse statistique

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane (IC95%) ou par des moyennes +/- dérivation standard. Les analyses statistiques suivantes ont été réalisées : test du Chi2 pour les variables qualitatives et le T-test de Student ou le test de Mann-Whitney pour les

variables quantitatives (de distribution gaussienne ou non, respectivement). Les variables significatives en analyse univariée ont été intégrées dans un modèle de régression logistique (patients sortis de liste vs transplantés). Les facteurs associés à la survie post-TH ont été analysés par un modèle de Cox. Ces 2 modèles ont été ajustés sur l'âge.

Résultats

Analyse des données PMSI

Séjours

Les données macro-sanitaires issues de registre PMSI entre 2008 et 2014 identifiaient un total de 7 182 patients (dont 71% de femmes) ayant bénéficié de 14 418 séjours (43% en ambulatoire et 57% en hospitalisation conventionnelle) parmi lesquels 88% en secteur public. Quatre-vingt-huit % des hospitalisations étaient réalisées en secteurs de Médecine contre 3% en chirurgie et 4% dans le cadre d'explorations paracliniques. La durée moyenne d'hospitalisation était de $8,6 \pm 16$ jours (médiane de 4 jours), mais 66% des hospitalisations duraient 2 jours ou moins et 6% des hospitalisations duraient 20 jours ou plus. En moyenne, on notait 2 hospitalisations par an par patient et seul 2% des patients (141 patients sur l'ensemble de la période) totalisaient plus de 10 hospitalisations/an.

Tableau 1 : Répartition des différentes structures d'accueil

Structures	Nombre de séjour (%)
Secteur Public	12667
<i>CH</i>	4 227 (33)
<i>CHU</i>	7 731 (61)
<i>CLCC</i>	17 (0)
<i>ESPIC</i>	556 (4)
<i>HIA</i>	97 (1)
<i>HL</i>	32 (0)
<i>PSPH</i>	7 (0)
Secteur privé	1 751
<i>prL</i>	1 668 (95)
<i>prNL</i>	83 (5)

Légende : CH : centre hospitalier général, CHU : centre hospitalier universitaire, CLCC : Centre de lutte contre le cancer, ESPIC : établissement privé d'intérêt collectif, HIA : Hopitaux d'instruction des armées, HL : Hôpital local, PSPH : établissement participant au service public hospitalier. prL : privé lucratif. prNL : privé non lucratif

Tableau 2 : Nombre de séjours par patient

Nombre de séjours	n (%)
1	5005 (70)
2	1 011 (14)
3	420 (6)
4	217 (3)
5	138 (2)
6	102 (1)
7	63 (1)
8	52 (1)
9	33 (0,5)
≥10	141 (2)
Total	7 182

Caractéristiques patients et causes séjours

Sur le total de 7182 patients différents, on comptait 71% de femmes. L'âge moyen de était de 60,1 ans (60,1 ans chez la femme et 59,4 ans chez l'homme) pour une médiane à 62 ans (62 ans chez la femme et 64 ans chez l'homme). Les décennies les plus représentées étaient la tranche d'âge «55-66 ans » (24%), puis la tranche « 66-75 ans » (21%). Concernant les motifs des 14 418 séjours, 43% concernaient la prise en charge et le suivi de la maladie hépatique sans pouvoir identifier une complication spécifique. Sept % des séjours correspondaient à des soins de très courtes durées et 7% correspondaient à des actes de surveillance et de suivi.

Huit cent cinq séjours correspondaient à des actes d'endoscopies digestives avec notamment la prise en charges des hémorragies digestives (n=99) et pour 40 séjours des endoscopies interventionnelles sur les voies biliaires. On notait 26 séjours pour une cholécystectomie ou dérivation des voies biliaires. La prise en charge des tumeurs hépatiques représentait 271 séjours. En termes de TH, 36 séjours étaient rapportés et 137 dans le cadre du suivi de greffe, on notait 1 séjour pour rejet de greffe.

Tableau 3 : Principaux motifs de séjours

Motif de séjour	n (%)
<i>Autres cirrhoses et fibroses hépatiques</i>	6 265 (43)
<i>Symptômes et autres recours aux soins de très courte durée</i>	1 051 (7)
<i>Explorations des affections du système hépatobiliaire</i>	1 027 (7)
<i>Endoscopie digestive diagnostique et thérapeutique</i>	805 (5,5)
<i>Endoscopie biliaire</i>	40 (0,2)
<i>Cholécystectomie et dérivation biliaire</i>	26 (0,2)
<i>Transplantation hépatique et rejet de greffe</i>	36 +1 (0,25)
<i>Suivi de greffe de foie</i>	137 (1)
<i>Prise en charge des tumeurs hépatiques</i>	271 (1,8)
<i>Autres</i>	5911 (41,25)

Coût sociétal

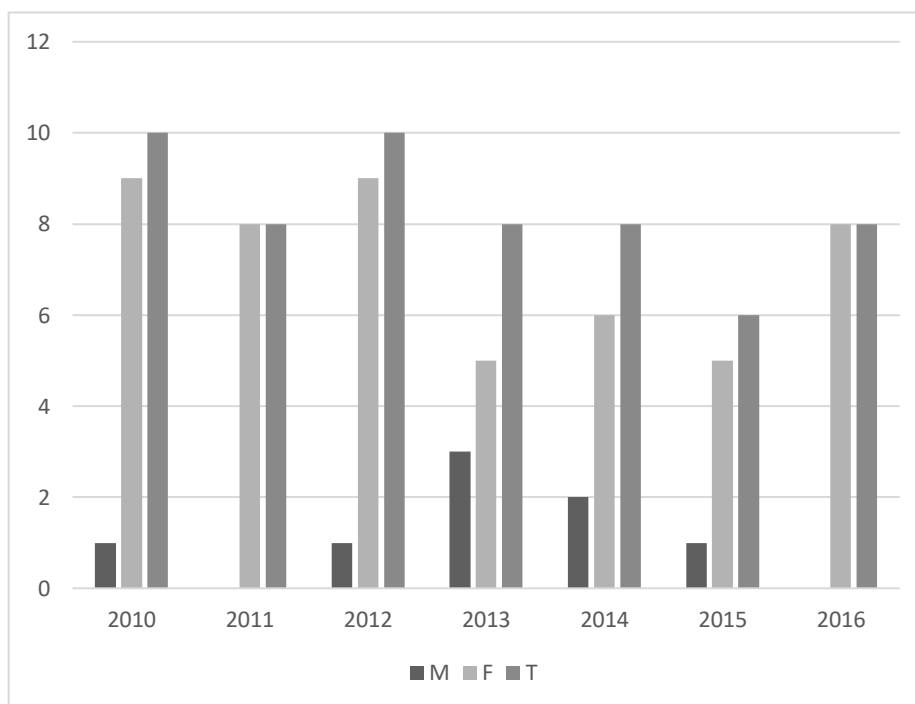
Le poids financier supporté par l'assurance maladie pour la CBP entre 2008 et 2014 était estimé à 43 464 752€. Par patient le coût moyen était de 5 872 ± 13 814€ avec un maximum de 241 734€.

Analyse des données de mortalité

Entre 2000 et 2016, sur les 42 957 décès attribués à une cirrhose ou une fibrose hépatique, 1 058 décès (2,5%) ont été attribués à la CBP sur les certificats de décès. Les femmes représentaient 85% de la mortalité par CBP alors qu'elles ne représentaient que 32% de celle par cirrhose ou fibrose hépatique en général.

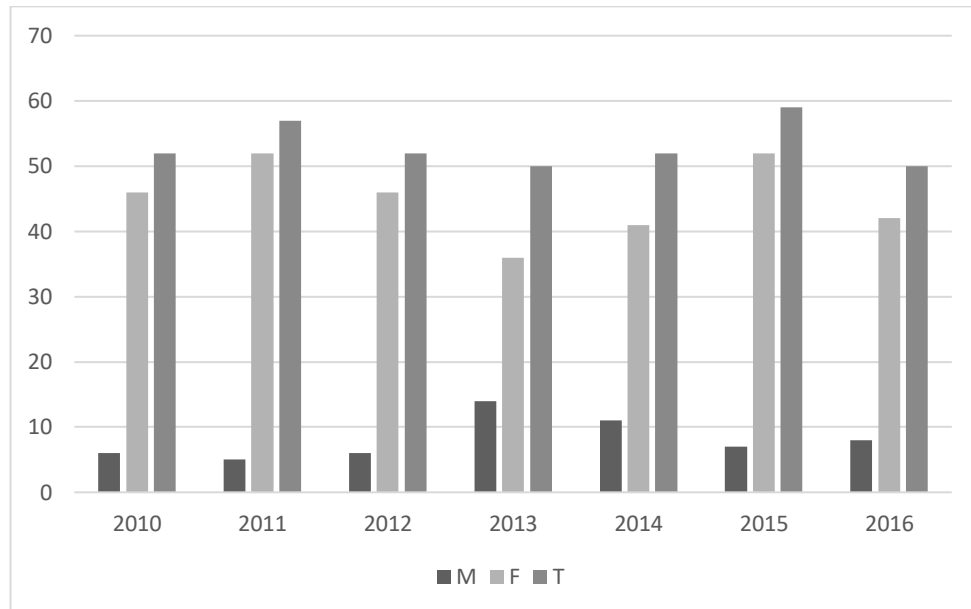
Les décennies les plus représentées par les décès attribués à la CBP, pour les deux sexes, étaient la tranche d'âge '75-84' ans (46%) puis la tranche '65-74' ans (21%) alors que les décennies les plus représentées par les décès attribués à la cirrhose ou fibrose hépatique en général étaient la tranche d'âge '65-74' ans (26%) puis la tranche '55-64' ans (25%).
Brièvement, 11,7 % (n=126) des patients décédés atteints de CBP avaient une mortalité prématurée (avant 65 ans) et 80% des patients décédaient avant d'atteindre l'espérance de vie à la naissance moyenne de la population générale (85 ans chez la femme, 78 ans chez l'homme).

Figure 1 : Mortalité prématurée de la CBP (< 65 ans) en valeur absolue



Légende : M : Homme, F : Femme, T : Total

Figure 2 : Mortalité de la CBP par rapport à l'espérance de vie, en valeur absolue



Légende : M : Homme, F : Femme, T : Total

Analyse de l'activité de TH pour CBP

Analyse générale de la cohorte

Entre 2008 et 2018, 342 patients étaient inscrits sur liste de TH pour CBP comme indication primaire ou secondaire, ces candidats ont été divisés en 5 groupes tenant compte des spécificités de l'indication de TH : CBP isolée (72,8%), carcinome hépatocellulaire compliquant une CBP (CHC) (8,8%), Syndrome de chevauchement (11,4%) correspondant à l'association d'une CBP à une hépatite auto-immune (HAI) ou à une cholangite sclérosante primitive (CSP), cirrhose dite de cause mixte (4,4%) correspondant à l'association d'une CBP avec une cirrhose liée à l'alcool ou d'origine virale ou métabolique, le dernier groupe correspondant à l'indication de retransplantation (reTH) pour CBP récidivante sur le greffon ou non fonction primaire (2,6%). L'âge moyen à l'inscription sur liste était de 55 ± 10 ans et le score MELD moyen à l'inscription était de $26,7 \pm 8,6$. L'ensemble des caractéristiques générales quantitatives de la cohorte est décrit dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Variables quantitatives générales de la cohorte à l'inscription sur liste de TH (n=342)

	Extrêmes	Moyenne ± écart type	Médiane [IC95%]
Age à l'inscription (années)	22-75	55±10	57 [55-58,6]
Pression artérielle systolique (PAS)	66-172	112±15	112 [110-117]
Pression artérielle diastolique (PAD)	30-120	65±10	67 [62-70]
Bilirubine (µmol/l)	5,7-800	181±188	105 [91-120]
Albumine (g/l)	12,4-54	30±18	29 [28,6-30,2]
TP (%)	13-124	60±23	60 [57-63]
Créatinémie (µmol/l)	11,6-397	77±46	63 [61-68]
Natrémie (mmol/L)	2,34-160	136±9	137 [137-138]
Score de MELD	5-40	26,7±8,6	25,6 [24,1-27,4]

L'analyse comparative des 5 groupes, à l'inscription sur liste de TH est présentée dans le Tableau 5. Il n'existait pas de différence significative entre les groupes concernant l'âge à l'inscription, le sexe ou l'état médical à l'inscription (au domicile, en hospitalisation conventionnelle ou en unité de soins intensifs). Il existait une différence significative entre les groupes concernant la présence ou non d'ascite (Présente dans 93,3% du groupe avec indication mixte vs 30% dans le groupe CHC). Sur le plan infectieux, Il existait une bactériémie respectivement dans 18% et 13,3% des cas dans les groupes « indication mixte » et « syndrome de chevauchement ». Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant l'infection du liquide d'ascite. Concernant les variables quantitatives, il existait une différence significative concernant le taux de bilirubine entre les groupes avec un taux moyen global à 181 ± 188 $\mu\text{mol/L}$, dans le groupe CHC le taux était à 43 $\mu\text{mol/L}$. il existait une différence significative concernant le TP avec un TP moyen global à 60 ± 23 %, dans le groupe « indication mixte », le TP à l'inscription était à 49,4%. Il existait une différence significative entre les groupes concernant le MELD à l'inscription avec notamment un MELD plus bas à 19,9 concernant le groupe « CHC ».

Tableau 5 : Caractéristiques selon l'indication de TH

	Total	CBP isolée	CHC	Chevauchement	Mixte	ReTH	p
	n=342	n=249 (72,81%)	n=30 (8,77%)	n=30 (8,77%)	n=15 (4,39%)	n=9 (2,63%)	
Age moyen	55±10	55,8	57,9	52,36	53,9	51,7	0,13
Sexe féminin du receveur	303 (88,6)	221 (88,7)	27 (90,0)	33 (84,6)	13 (86,7)	9 (100)	0,75
Etat médical (n=340)							0,28
<i>Domicile</i>	243 (71,5)	171 (68,9)	27 (93,1)	26 (66,7)	12 (80)	7 (77,8)	
<i>Hospitalisation conventionnelle</i>	42 (12,3)	33 (13,3)	0 (0)	7 (18)	1 (6,7)	1 (11,1)	
<i>Unité soins intensifs</i>	55 (16,2)	44 (17,7)	2 (6,9)	6 (15,3)	2 (13,3)	1 (11,1)	
Diabète (n=333)	49 (14,7%)	30 (12,3)	7 (23,3)	8 (21)	3 (20)	1 (14,3)	0,79
Antécédent chirurgie sus-mésocolique (n=331)	111 (33,5)	77 (32)	9 (31)	14 (36,8)	6 (40)	5 (44,4)	0,60
Antécédent TIPS (n=335)	27 (8)	21 (8,57)	0 (0)	4 (10,3)	0 (0)	2 (28,6)	0,085
Antécédent thrombose porte (n=330)	33 (10)	22 (9,1)	4 (13,8)	6 (15,4)	1 (7,14)	0 (0)	0,50
Encéphalopathie							0,32
<i>Absente</i>	244 (71,3)	168 (67,5)	26 (86,7)	32 (82)	11 (73,3)	7 (77,8)	
<i>Grade 1-2</i>	70 (20,5)	56 (22,5)	4 (13,3)	5 (12,8)	3 (20)	2 (22,2)	
<i>Grade 3-4</i>	28 (8,2)	25 (10)	0 (0)	2 (5,2)	1 (6,7)	0 (0)	
Ascite							
<i>Absente</i>	146 (42,7)	103 (41,4)	21(70)	17 (43,6)	1 (6,7)	4 (44,4)	0,0052
<i>Modérée</i>	121 (35,4)	90 (36,1)	6 (20)	15 (38,4)	6 (40)	4 (44,4)	
<i>Abondante</i>	75 (21,9)	56 (22,5)	3 (10)	7(18)	8 (53,3)	1(11,2)	
Hydrothorax (n=335)	25 (7,5)	1 (7,38)	3 (10)	2 (5,1)	2 (13,3)	0 (0)	0,97
Intubation (n=325)	26 (8)	20 (8,4)	1 (3,6)	3 (7,9)	2 (13,3)	0 (0)	0,73
Hémorragie digestive (n=334)	43 (12,9)	34 (14)	3 (10)	5 (12,8)	1 (6,7)	0 (0)	0,73
Infections (n=334)							
<i>Bactériémie</i>	26 (7,8)	15 (6,2)	2 (6,7)	7(18)	2 (13,3)	0 (0)	0,00029
<i>Pneumopathie</i>	18 (5,4)	12 (4,9)	3 (10)	3 (7,69)	0 (0)	0 (0)	0,00210
<i>Infection liquide d'ascite</i>	23 (6,9)	15 (6,2)	2 (6,7)	4 (10,3)	2 (13,3)	0 (0)	0,62
Bilirubine (µmol/l)	181±188	197	43	184	182	185	0,0013
Albumine (g/l)	30±18	30,7	30,5	29,3	31,6	31,3	0,50
TP (%)	60± 23	59,4	69,6	59,87	49,4	75,6	0,02
Créatinémie (µmol/l)	77±46	79,6	66,2	71,9	74	75	0,08
Natrémie (mmol/L)	136± 9	136	138	136	136	137	0,24
MELD	26,7±8,6	27,7	19,9	24,7	28,2	24,6	0,0004

Légende : Les données quantitatives du tableau correspondent aux valeurs moyennes.

Analyse des patients transplantés et sortis de liste pour aggravation ou décès

Sur les 342 patients inscrits sur liste de TH, 268 (78,4%) ont effectivement bénéficié d'une TH, les patients restants étaient soit décédés avant TH, soit perdus de vue, soit sortis de liste. L'analyse comparative des patients transplantés versus non transplantés (car sortis de liste pour décès ou aggravation) est résumée dans le tableau 6.

Il existait une différence significative dans la répartition des 5 groupes d'indication de TH selon le statut transplanté ou non transplanté. Concernant les patients avec indication de TH pour CHC, ils représentaient 7,1% des patients transplantés et 15,8% des patients sortis de liste. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant l'âge, le sexe ou l'état médical à l'inscription. Il n'y avait pas de différence significative concernant la présence d'une ascite ou d'une encéphalopathie hépatique. Il existait une différence significative de MELD entre les groupes avec un MELD à 26,4 chez les transplantés et un MELD à 29,4 chez les patients sortis de liste.

Tableau 6 : Comparaison des patients transplantés ou sortie de liste pour « décès ou aggravation »

	Patients transplantés n=268 (%)	Patients sortis de liste pour décès ou aggravation n=57 (%)	p
Indication de TH			0,02
CBP isolée	200 (74,6)	40 (70,2)	
CHC	19 (7,1)	9 (15,8)	
Mixte	33 (12,3)	3 (5,3)	
Syndrome de chevauchement	11 (4,1)	1 (1,7)	
ReTH	5 (1,9)	4 (7)	
Age moyen	55,5	54,3	0,57
Sexe féminin du receveur	237 (88,4)	54 (94,7)	0,15
Etat médical (n=323)			0,95
<i>Domicile</i>	186 (69,9)	41(71,9)	
<i>Hospitalisation conventionnelle</i>	35 (13,2)	7 (12,3)	
<i>Unité soins intensifs</i>	45 (16,9)	9 (15,8)	
Diabète (n=317)	36 (13,8)	11(19,6)	0,48
Antécédent chirurgie sus-mésocolique (n=315)	91 (35)	15 (27,3)	0,27
Antécédent TIPS (n=319)	19 (7,3)	6 (10,5)	0,4
Antécédent thrombose porte (n=314)	27 (10,5)	5 (8,9)	0,73
Encéphalopathie			0,22
<i>Absente</i>	198 (73,9)	36 (63,2)	
<i>Grade 1-2</i>	49 (18,3)	16 (28)	
<i>Grade 3-4</i>	21 (7,8)	5 (8,8)	
Ascite			0,13
<i>Absente</i>	120 (44,8)	19 (33,3)	
<i>Modérée</i>	93 (34,7)	20 (35,1)	
<i>Abondante</i>	55 (20,5)	18 (31,6)	
Hydrothorax (n=319)	18 (6,9)	5 (8,8)	0,79
Syndrome hépato-rénal (n=319)	29 (11)	10 (17,5)	0,36
Hypertension artérielle pulmonaire (n =315)	10 (3,9)	1 (1,8)	0,46
Intubation (n=310)	24 (9,4)	2 (3,6)	0,16
Hémorragie digestive (n=318)	35 (13,4)	5 (8,9)	0,36

Infections (n =)			
<i>Bactériémie</i>	22 (8,43)	4 (7)	0,84
<i>Pneumopathie</i>	17 (6,5)	1 (1,8)	0,32
<i>Infection liquide d'ascite</i>	14 (5,5)	9 (16)	0,0058
Bilirubine (µmol/l)	184,9	195	0,45
Albumine (g/l)	29,9	27,8	0,017
TP (%)	61,1	54,9	0,07
Créatinémie (µmol/l)	75,6	86,9	0,11
MELD	26,4	29,4	0,016

Légende : Les données quantitatives du tableau correspondent aux valeurs moyennes.

Les facteurs indépendants prédictifs de sortie de liste de TH pour aggravation ou décès, sont présentés dans le tableau 7. L'indication de TH pour CHC (OR à 3,97), l'indication re-TH (OR à 8,41), l'infection du liquide d'ascite (OR à 3,56) et le score de MELD (OR à 1,05) étaient prédictifs de sortie de liste.

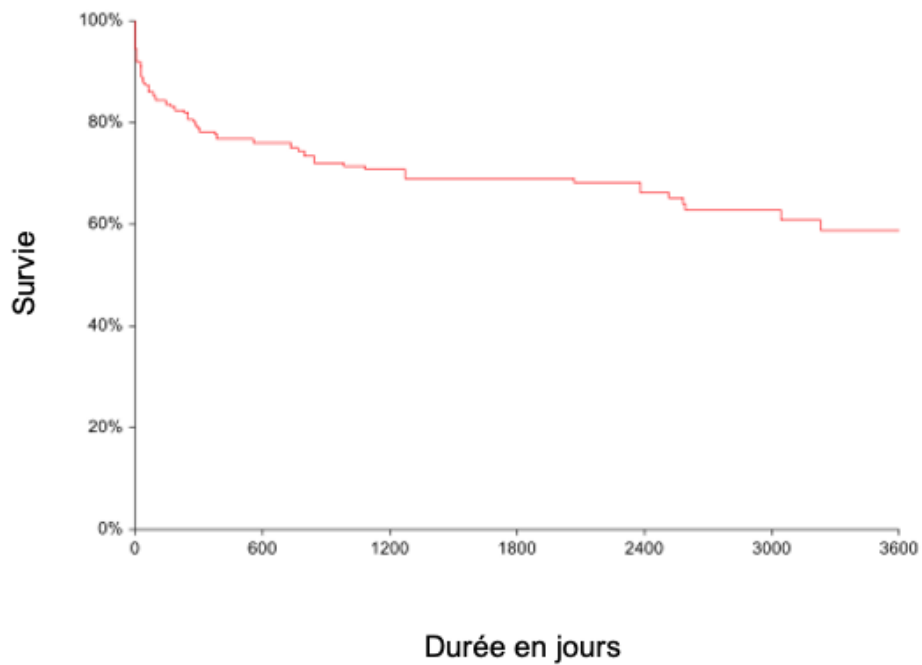
Tableau 7 : Facteurs prédictifs de sortie de liste de TH pour aggravation ou décès en analyse multivariée par régression logistique

	Coefficient de régression	Odds Ratio	Intervalle de confiance 95%	p
Age	-0,15	0,99	[0,96-1,01]	0,72
Indication de TH				
<i>CBP isolée</i>		1		
<i>CHC</i>	1,38	3,97	[1,38-11,37]	0,01
<i>Mixte</i>	-0,81	0,44	[0,12-1,70]	0,23
<i>Chevauchement</i>	-0,49	0,61	[0,07-5,19]	0,65
ReTH	2,13	8,41	[1,68-42,0]	0,01
Infection liquide d'ascite	1,27	3,56	[1,31-9,6]	0,01
Albumine	-0,047	0,95	[0,90-1,00]	0,09
MELD	0,05	1,05	[1,0-1,1]	0,02

Analyse de survie sans perte de greffon des patients transplantés

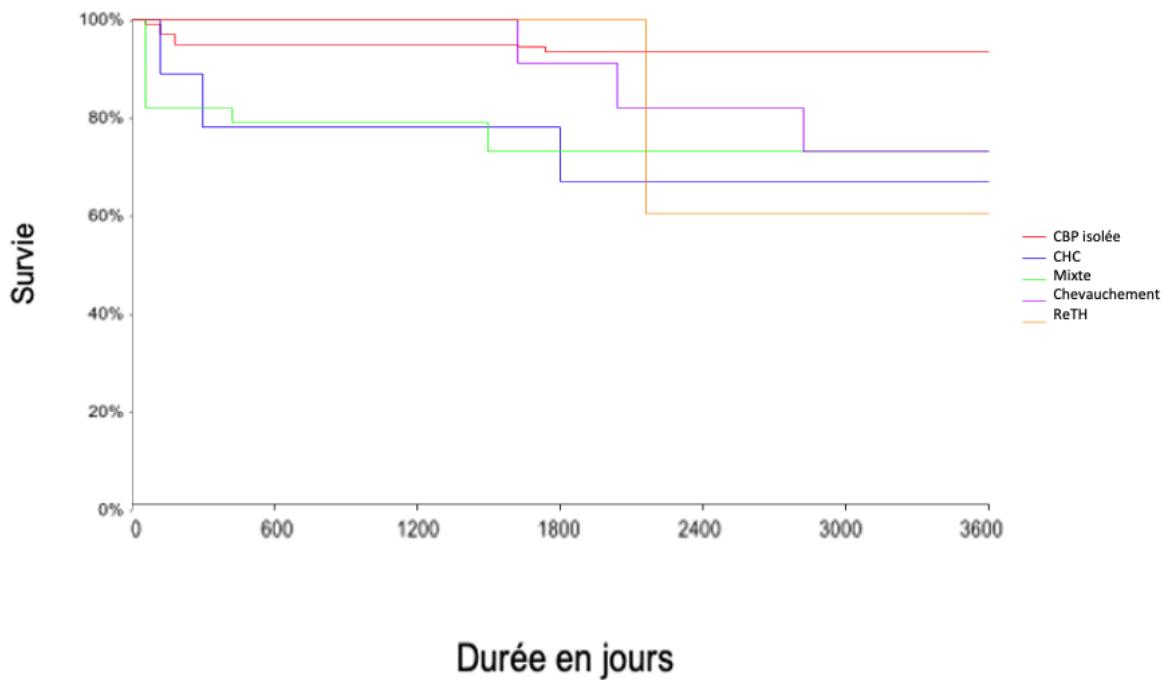
La survie sans perte de greffon post-TH de l'ensemble de la cohorte à 1 an était estimée à 79% [IC95% 74-84] et la survie sans perte de greffon à 5 ans à 69% [IC95% 0,63-0,75].

Figure 3 : Survie sans perte de greffon de la cohorte



Concernant la survie en fonction de l'indication, la survie sans perte de greffon était respectivement à 1 an et 5 ans pour la CBP à 84% [IC95% 79-89] et à 71% IC95% 65-78], pour le CHC à 58% [IC95% 34-83] et à 50% IC95% 24-75], pour le syndrome de chevauchement à 73% [IC95% 57-88] et à 73% IC95% 57-88] pour les indications mixtes à 48%[IC95%16-81] et à 48% IC95% 65-0,78] et pour la reTH à 60% [IC95% 17-100] et à 71% IC95% 16-81].

Figure 4 : Survie sans perte de greffon selon l'indication de TH



L'analyse comparative concernant la survie sans perte de greffon des patients transplantés est détaillée dans le tableau 8. Il n'y avait pas de différence significative entre les patients transplantés vivants et les patients transplantés décédés concernant la répartition des indications de TH, l'âge ou le sexe. Il existait une différence significative concernant l'état médical avant la TH, les patients décédés étaient issus des unités de soins intensifs dans 28,7% des cas contre 11,8% des patients transplantés vivants. Les patients décédés après TH, par rapport aux patients vivants après TH avaient significativement plus d'antécédents de chirurgie sus-mésocolique (57,7% vs 25,3%), de thrombose porte (20% vs 6,6%), d'hypertension artérielle pulmonaire (7,6% vs 2,2%), de bactériémie (13,8% vs 6%) et plus d'intubation avant TH (62,5% vs 37,5%). Il existait une différence significative entre les deux groupes concernant le MELD à 28,3 chez les patients décédés contre 25,7 chez les patients vivants.

Tableau 8 : Caractéristiques selon la survie sans perte de greffon après TH

	Patients transplantés vivants n=186 (69,4)	Patients transplantés décédés n=82 (30,6)	p-value
Indication de TH			0,51
CBP isolée	144 (72)	56 (28)	
CHC	11 (57,9)	8 (42,1)	
Mixte	22 (66,6)	11 (33,4)	
Syndrome de chevauchement	6 (54,5)	6 (45,5)	
ReTH	3 (60)	2 (40)	
Age moyen	55,2	55,6	0,76
Sexe féminin du receveur	166 (89,2)	71 (86,6)	0,53
Etat médical (n=266)			0,00094
<i>Domicile</i>	142 (76,4)	44 (55)	
<i>Hospitalisation conventionnelle</i>	22 (11,8)	13 (16,3)	
<i>Unité soins intensifs</i>	22 (11,8)	23 (28,7)	
Diabète (n=261)	27 (14,5)	9 (11)	0,6
Antécédent chirurgie sus-mésocolique (n=260)	46 (25,3)	45 (57,7)	0,000001
Antécédent TIPS	12 (6,6)	7 (8,86)	0,5
Antécédent thrombose porte (n=258)	12 (6,6)	15 (20)	0,0013
Encéphalopathie			0,7
<i>Absente</i>	138 (74,2)	60 (73,2)	
<i>Grade 1-2</i>	35 (18,8)	14 (17)	
<i>Grade 3-4</i>	13 (7)	8 (9,8)	
Ascite			0,7
<i>Absente</i>	83 (44,6)	37 (45,1)	
<i>Modérée</i>	67 (36)	26 (31,7)	
<i>Abondante</i>	36 (19,4)	19 (23,2)	
Hydrothorax (n=262)	13 (7,1)	5 (6,3)	0,7
Syndrome hépato-rénal (n=262)	18 (9,9)	11 (13,8)	0,2
Hypertension artérielle pulmonaire (n =260)	4 (2,2)	6 (7,6)	0,037
Intubation (n=255)	9 (37,5)	15 (62,5)	0,00045
Hémorragie digestive (n=262)	25 (13,7)	10 (12,5)	0,78
Infections (n =261)			
<i>Bactériémie</i>	11 (6)	11 (13,8)	0,036
<i>Pneumopathie</i>	9 (4,9)	8 (10)	0,09
<i>Infection liquide d'ascite</i>	11 (6,1)	3 (3,9)	0,47
Bilirubine (µmol/l)	176	204	0,34
Albumine (g/l)	30,1	29,7	0,59
TP (%)	62	59	0,39
Créatinémie (µmol/l)	71,8	85,5	0,034
MELD	25,7	28,3	0,029

L'analyse multivariée concernant les facteurs indépendants prédictifs de survie après TH est détaillée dans le tableau 9, Les antécédents de chirurgie sus-mésocolique et de thrombose porte étaient associés significativement au décès ou à la perte du greffon avec un RR respectivement à 2,64 et 2,20.

Tableau 9 : Facteurs de survie sans perte de greffon après transplantation en analyse multivariée par modèle de Cox

	Coefficient de régression	Risk Ratio	Intervalle de confiance 95%	p
Age	-0,01	0,98	[0,96-1,01]	0,27
État médical				
<i>Domicile</i>		1		
<i>Conventionnelle</i>	0,10	1,1	[0,50-2,43]	0,80
<i>Unité de soins intensifs</i>	0,05	1,06	[0,33-3,3]	0,91
Antécédent de chirurgie sus-mésocolique	0,97	2,64	[1,55-4,50]	0,003
Antécédent de thrombose veineuse profonde	0,79	2,20	[1,02-4,74]	0,04
Hypertension artérielle pulmonaire	0,68	1,98	[0,52-7,43]	0,30
Intubation	-0,26	0,76	[0,18-3,15]	0,71
Bactériémie	0,08	1,08	[0,40-2,91]	0,87
Créatinémie	0,01	1,00	[0,99-1,01]	0,37
Score MELD	-0,01	0,99	[0,96-1,03]	0,92

Analyse de l'enquête nationale un mois donné

Données démographiques

Au total, 28 patients ont été identifiés par retour de mail, tous issus de centres hospitalo-universitaires correspondant à 10 centres dans les villes de Lille, Paris, Caen, Lyon, Grenoble, Toulouse et Montpellier. 27 patients (96,4%) étaient de sexe féminin.

Données au diagnostic de CBP

Le tableau 10 présente les données recueillies au moment du diagnostic de la CBP, l'âge moyen au diagnostic était de $50,9 \pm 13$ ans, les anticorps d'anticorps anti-mitochondrie de type M2 étaient présents chez 24 patients (85,7%). Le diagnostic de CBP était porté, d'emblée, au stade de cirrhose chez 17 patients (60,7%). Parmi les caractéristiques recueillies, on notait un syndrome de chevauchement chez 7 patients (25%) et au moins une maladie auto-immune associée chez 17 patients (60,7%), L'IMC moyen était à $23,5 \pm 5$. Concernant le bilan biologique au diagnostic, on mettait en évidence une cholestase avec un taux moyen de PAL à 530 ± 335 UI/L, un taux moyen de γ GT à 444 ± 339 U/L, associée à un taux moyen de bilirubine totale à 18 ± 12 μ mol/L.

Tableau 10 : Données recueillies au diagnostic de CBP

Sexe féminin		n (%)		
Présence d'anticorps		27 (96,4)		
	<i>Anti-M2</i>	24 (85,7)		
	<i>Anti-gp210</i>	0 (0)		
	<i>Anti-sp100</i>	0 (0)		
Diagnostic au stade de cirrhose		17 (60,7)		
		Extrêmes	Moyenne ± écart type	Médiane [IC95%]
Age au diagnostic		13-77	50,9±13	49 [44-54]
Comorbidités				
	<i>Syndrome de chevauchement</i>		7 (25)	
	<i>Maladie auto-immunes associées</i>		17 (60,7)	
	<i>Consommation excessive d'alcool</i>		1 (3,57)	
	<i>Tabac</i>		2 (7,14)	
	<i>Diabète</i>		4 (14,3)	
	<i>HTA</i>		8 (28,6)	
	<i>Hypercholestérolémie</i>		7 (25)	
		Extrêmes	Moyenne ± écart type	Médiane [IC95%]
	<i>IMC</i>	16-37	23,5±5	22 [20-24]
Bilan biologique initial		Extrêmes	Moyenne ± écart type	Médiane [IC95%]
	<i>Bilirubine µmol/L</i>	14-429	18±12	13 [10-25,5]
	<i>PAL (UI/L)</i>	100-1382	530±335	457 [280-660]
	<i>γGT (UI/L)</i>	80-1491	444±339	355 [170-562]
	<i>TGO(UI/L)</i>	30-480	130±103	105 [65-150]
	<i>TGP (UI/L)</i>	30-500	135±113	101 [55-152]

Données en lien avec le traitement de la CBP

Les données en lien avec le traitement de la CBP sont détaillées dans le tableau 11. Les 28 patients ont bénéficié d'un traitement par AUCD, la posologie cible était atteinte chez 24 patients (85,7%) avec une posologie moyenne à 13,8±3,9 mg/kg. Les critères de Paris-II à 1 an n'étaient atteints que chez 7 patients (25%). Dix patients (35,7%) ont bénéficié d'un traitement par acide obéticholique et 15 patients (53,6%) d'un traitement par fibrates. Onze patients (39,2%) ont bénéficié d'autres traitements avec notamment l'utilisation de corticoïdes chez les patients avec un syndrome de chevauchement.

Tableau 11 : Caractéristiques en lien avec le traitement de la CBP

Traitement par AUCD n=28		n (%)	
<i>Posologie cible atteinte</i>		24 (85,7)	
<i>Intolérance AUCD</i>		2 (7,1)	
<i>Critère de Paris-II atteint</i>		7 (25)	
	Extrêmes	Moyenne ± écart type	Médiane [IC95%]
Posologie AUCD (mg/kg)	0-15	13,8±3,9	15 [15-15]
Bilan biologique à 1 an	Extrêmes	Moyenne ± écart type	Médiane [IC95%]
<i>Bilirubine totale (µmol/L)</i>	5,1-30,6	13,7±6,4	11,9 [10,2-18,7]
<i>PAL (UI/L)</i>	50-941	309±240	241 [125-300]
<i>γGT (UI/L)</i>	27-750	198±168	141 [83-238]
Traitements complémentaires		n (%)	
<i>Acide Obéticholique</i>		10 (35,7)	
<i>Fibrates</i>		15 (53,6)	
<i>Budésouide</i>		3 (10,7)	
<i>Autres traitements</i>		11 (39,2)	

Données en lien avec l'événement de mai 2019

Les données en lien avec l'événement sont détaillées dans le tableau 12. L'âge moyen des patients lors de l'événement était de $62,2 \pm 13,4$ ans, le délai moyen entre le diagnostic et l'événement de $11 \pm 8,8$ ans. La durée d'hospitalisation moyenne en lien avec l'événement était de 19 ± 33 jours. La dernière élastométrie hépatique avant événement était en moyenne de $23,9 \pm 14,9$ kPA. Chez les 21 patients ayant bénéficié d'une biopsie hépatique, la dernière estimation de la fibrose avant l'événement mettait en évidence une fibrose avancée (équivalent F3/F4) chez 17 patients (81%) et le stade de Scheuer, spécifique de la CBP, était au stade 4 chez 13 patients (62%). Parmi les complications connues des patients et/ou présentes lors de l'événement, les plus fréquentes étaient la présence d'un prurit chez 20 patients (71,4%), l'ascite chez 13 patients (46%), l'ictère chez 11 patients (39,3%) et l'hémorragie digestive chez 10 patients (35,7%). Un CHC était présent chez 5 patients (17,9%).

Concernant le bilan biologique lors de l'événement, on mettait en évidence une cholestase avec un taux moyen de PAL à 217 ± 176 UI/L, un taux moyen de γ GT à 159 ± 198 U/L, associée à un taux moyen de bilirubine totale à 48 ± 70 μ mol/L. le TP moyen est à $76 \pm 23\%$. La créatinémie moyenne à 71 ± 56 μ mol/l, le score MELD moyen à 13 ± 10 .

Sur le plan thérapeutique, 1 patiente (3,57%) a bénéficié d'échanges plasmatiques et 4 patientes (14,3%) du système « MARS » dans le cadre d'un prurit réfractaire. Neuf patients (33,3%) ont été inscrits sur liste de TH parmi eux 7 patients (25,9%) ont bénéficié d'une TH, 1 patiente est décédée sur liste de TH et 1 patiente inscrite pour un CHC est sortie de liste après réajustement diagnostique en faveur d'une tumeur bénigne après biopsie lors d'une chimio-embolisation d'attente. Six patients (21,4%) sont décédés consécutivement à l'événement.

Tableau 12 : Données en lien avec l'évènement de mai 2019

	Extrêmes	Moyenne ± écart type	Médiane [IC95%]
Age lors de l'évènement (années)	23-85	62,2±13,4	62 [55,5-69,4]
Délai entre le diagnostic et l'évènement (années)	1-40	11±8,8	9,5[5-13]
Durée hospitalisation en lien avec l'évènement (jours)	0-157	19±33	6[1-15]
Elastométrie (kPa)	4,7-53,3	23,9±14,9	18,7[15-33,7]
CAP (dB/m)	100-347	211±83	225[100-279]
Fibrose F3-F4/PBH n=21		n (%)	
<i>F1</i>		4 (19)	
<i>F2</i>		0 (0)	
<i>F3</i>		4 (19)	
<i>F4</i>		13 (62)	
Stade de Scheuer n =21			
<i>1</i>		3 (14,2)	
<i>2</i>		2 (9,6)	
<i>3</i>		3 (14,2)	
<i>4</i>		13 (62)	
Complications connues ou présentes au moment de l'évènement			
<i>Ascite</i>		13 (46)	
<i>Infection du liquide d'ascite</i>		4 (14,3)	
<i>Rupture de hernie ombilicale</i>		2 (7,14)	
<i>Hémorragie digestive</i>		10 (35,7)	
<i>Infections</i>		6 (21,4)	
<i>Encéphalopathie hépatique</i>		5 (17,9)	
<i>CHC</i>		5 (17,9)	
<i>Ictère</i>		11(39,3)	
<i>Prurit</i>		20 (71,4)	
<i>Insuffisance rénale aigue</i>		6 (21,4)	
<i>Insuffisance rénale chronique</i>		5 (17 ,9)	

Bilan biologique au moment l'événement	Extrêmes	Moyenne ± écart type	Médiane [IC95%]
<i>Bilirubine totale μmol/L</i>	6,8-338	48±70	19,5[10,2-37,4]
<i>PAL (UI/L)</i>	45-825	217±176	165[107-200]
<i>γGT (UI/L)</i>	13-1000	159±198	99[45-128]
<i>TGO (UI/L)</i>	15-243	88±71	54[41-95]
<i>TGP (UI/L)</i>	18-268	69±13	37,5[28-52]
<i>TP en %</i>	26-109	76±23	82[64-89]
<i>Créatinémie μmol/L</i>	10-220	71±56	48[35-62]
<i>Plaquettes (G/L)</i>	34-50	148±80	123[89-173]
<i>MELD</i>	6-40	13±10	14[7-16]
Traitements « d'exception »			
<i>Échanges plasmatiques</i>		1 (3,57)	
<i>Système « MARS »</i>		4 (14,3)	
<i>Inscription sur liste de TH</i>		9 (33,3)	
<i>TH réalisée</i>		7 (25,9)	
Décès lors du suivi		6 (21,4)	

Discussion

L'objectif de notre travail était d'appréhender la morbi-mortalité de la CBP en France dans une période récente à partir de différentes sources de données. Concernant les données globales de Santé, les données PMSI et les données issues de l'enquête « un mois donné » témoignent d'une prise en charge des formes sévères de CBP essentiellement au sein d'établissements du service public hospitalier et principalement dans les centres de référence hospitalo-universitaires. En cas de nécessité d'hospitalisation, les séjours par patient sont en général peu fréquents et de courtes durées. L'âge moyen de recours aux hospitalisations était de 60,2 ans selon l'analyse des données PMSI, avec 71% de femmes alors que la prévalence globale du sexe féminin dans la CBP en général est de l'ordre de 90%, les hommes sont donc proportionnellement plus fréquemment hospitalisés pour un événement ou un examen ¹⁶⁻¹⁷.

Bien que la CBP soit réputée « indolente », 11,7 % des décès, ayant nécessité un séjour hospitalier avaient une mortalité prématurée (avant 65 ans) et 80% des décès survenaient avant d'atteindre l'espérance de vie à la naissance moyenne de la population générale. L'espérance de vie de patients similaire à celle la population générale ne concerne que les 60% de patients répondants au traitement AUCD et pris en charge d'une forme précoce de la maladie^{6,5}. Sur la période 2006-2014, Lu et al ont mis en évidence que, même si la prévalence de la CBP augmentait, la mortalité diminuait vraisemblablement en raison de la détection de forme plus précoce de la maladie.¹⁸

Dans l'étude « un mois donné » le diagnostic de CBP était posé dans 60,7% des cas au stade de cirrhose, les données anatomopathologiques étaient en faveur d'une fibrose hépatique avancée chez 81% des patients avec un MELD moyen à 13 ± 10 , au moment de l'événement clinique qui survenait en moyenne $11 \pm 8,8$ années après le diagnostic. Le profil typique du patient de cette enquête était, ainsi, une femme âgée de 62 ans, avec une CBP au stade de cirrhose, non répondeuse à l'AUCD, hospitalisée pour une décompensation ictéro-ascitique avec un prurit. Il est important de souligner le décalage temporel entre le diagnostic

porté et l'apparition des complications. Les patients non-répondeurs au traitement par AUCD sont exposés aux complications de la cirrhose comme plusieurs études de cohorte l'ont précédemment démontré^{6,9,19}. On observe également que cette durée de $11 \pm 8,8$ années en moyenne est proche de l'évolution estimée en 10-15 ans de la CBP vers la cirrhose avant le développement du traitement par AUCD, on pourrait corrélérer ces données au fait que dans l'enquête 75% des patients concernés n'étaient pas répondeurs à l'AUCD selon les critères de PARIS-II, ce qui va dans le sens des facteurs de risques connus de mauvais pronostic de la CBP auxquels s'ajoutaient dans l'enquête la présence d'un syndrome de chevauchement²⁰ chez 25% des patients et d'une autre maladie auto-immune associée^{21,22} chez 75% des cas. Il existe toutefois une hétérogénéité des motifs de séjours et de prise en charge, avec les complications classiques de la CBP comme le prurit pouvant nécessiter des thérapeutiques également très hétérogènes à la fois médicamenteuses mais aussi des techniques invasives telles que le système MARS ou la TH.

La TH pour CBP apparaît actuellement stable dans le temps avec en moyenne une quarantaine de patients transplantés (cf rapport annuel Agence de la Biomédecine) par an en France et 200 en Europe⁴. Les indications sont hétérogènes allant de la TH pour prurit réfractaire chez un patient compensée sur le plan hépatique à des patients avec cirrhose décompensée comme en témoigne le score MELD moyen à 26,4 des patients transplantés ou encore la présence d'un CHC compliquant la CBP qui apparaît comme étant un facteur prédictif de sortie de liste pour aggravation ou décès. En France, le MELD moyen à l'inscription des CBP isolées apparaît plus élevé, à 27,7, que dans le reste de l'Europe à 15⁴ et dans les pays anglo-saxons, respectivement à 15 au Royaume Uni et 14 en aux USA²³.

Après TH, la survie sans perte du greffon était estimée, à 1 an à 79% [IC95% 74-84] et à 5 ans à 69% [IC95% 0,63-0,75] ce qui est, comme attendu, plus faible que les données de survie globale estimée à respectivement à 93,2% et 88,5 % par l'agence de biomédecine concernant les indications de TH pour pathologies biliaires²⁴. Bien qu'une part des pertes de greffon, puisse être due à une dysfonction primaire du greffon, cette différence de taux de survie associée ou non à la perte du greffon peut faire discuter la problématique de récurrence

de CBP sur greffon, malheureusement les données concernant les complications post-TH ou encore les schémas d'immunosuppressions mis en place n'étaient pas disponibles au sein des données « CRISTAL » extraites pour étayer ces propos. On retenait comme facteur de mortalité ou de perte du greffon, en analyse multivariée, dans l'étude uniquement l'antécédent de thrombose porte ou de chirurgie sus-mésocolique qui sont des facteurs de risque connus d'échecs ou de complications de la TH sur le plan chirurgical²⁵.

L'un des points forts de ce travail repose sur l'utilisation des données PMSI, du CépiDC et de TH qui sont des recueils exhaustifs nationaux sur plusieurs années permettant d'obtenir un nombre important de patients atteints de CBP qui est une maladie rare. A l'opposée, ces données restent hétérogènes, dépendantes des modalités de codages ou de déclaration de décès laissée à la discrétion du clinicien. L'enquête « un mois donné » comporte de nombreux biais issus notamment des modalités de déclaration des événements par signalement sur la base du volontariat ou encore le recueil rétrospectif des données, elle s'intègre néanmoins avec les autres résultats issus de ce travail comme une étape préliminaire permettant de mettre en avant l'hétérogénéité des formes sévères de CBP, le décalage temporel entre le diagnostic de la maladie, l'apparition des complications et l'éventuelle accès à la TH dont les indications dans le cadre de la CBP sont également hétérogènes. Enfin, ce travail permet de mettre en avant la nécessité de surveiller régulièrement les patients atteints de CBP, de repérer et prendre rapidement en charge les patients ne répondant pas ou incomplètement au traitement en accord avec les données de la littérature qui mettent en évidence que le taux de bilirubine et de PAL et donc la réponse au traitement selon PARIS-II⁶ sont corrélés au risque de survie sans transplantation ^{6,9,10}.

Pour conclure, une meilleure identification des patients à risque de formes sévères de CBP notamment à l'aide de scores de sévérité tels que le « GLOBE score »²⁶ (<https://www.globalpbc.com/globe>) est nécessaire. Elle permettra de proposer et codifier l'utilisation des traitements médicaux de seconde ligne et de mieux identifier les patients avec indication de TH ne tirant plus bénéfice du traitement médical. La CBP ne doit pas être considérée comme une maladie indolente chez les non répondeurs au traitement médical et

un intervalle de surveillance pourrait être adapté au cours du suivi qui devra être prolongé comme en témoignent les recommandations de pratiques cliniques de la société européenne d'étude du foie (EASL) qui statue sur la nécessité de structurer un suivi au long cours adapté aux différents profils de patients ⁵.

Références

- 1 Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet Lond Engl* 2011; **377**: 1600–1609.
- 2 Bianchi I, Carbone M, Lleo A, Invernizzi P. Genetics and epigenetics of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; **34**: 255–264.
- 3 Juran BD, Lazaridis KN. Environmental Factors in Primary Biliary Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; **34**: 265–272.
- 4 Harms MH, Janssen QP, Adam R, Duvoux C, Mirza D, Hidalgo E *et al*. Trends in liver transplantation for primary biliary cholangitis in Europe over the past three decades. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; **49**: 285–295.
- 5 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; **67**: 145–172.
- 6 Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011; **55**: 1361–1367.
- 7 Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A, Li K-K, Kittler C, Kumagi T *et al*. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. *J Hepatol* 2014; **60**: 1249–1258.
- 8 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. *Hepatol Baltim Md* 2012; **56**: 198–208.
- 9 Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25160979/> (accessed 14 Sep2021).
- 10 Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA, Lindor KD *et al*. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2019; **71**: 357–365.
- 11 Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon SC, Mayo M *et al*. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2015; **148**: 751-761.e8.
- 12 Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P *et al*. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2018; **378**: 2171–2181.
- 13 Rautiainen H, Kärkkäinen P, Karvonen A-L, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H *et al*. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatol Baltim Md* 2005; **41**: 747–752.
- 14 Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: indications and risk of recurrence. *J Hepatol* 2003; **39**: 142–148.
- 15 Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatol Baltim Md* 2001; **33**: 22–27.
- 16 Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ *et al*. Primary biliary cirrhosis. *Hepatol Baltim Md* 2009; **50**: 291–308.
- 17 Lleo A, Battezzati PM, Selmi C, Gershwin ME, Podda M. Is autoimmunity a matter of sex? *Autoimmun Rev* 2008; **7**: 626–630.
- 18 Lu M, Zhou Y, Haller IV, Romanelli RJ, VanWormer JJ, Rodriguez CV *et al*. Increasing Prevalence of Primary Biliary Cholangitis and Reduced Mortality With Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2018; **16**: 1342-1350.e1.
- 19 Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006; **130**: 715–720.
- 20 To U, Silveira M. Overlap Syndrome of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis* 2018; **22**: 603–611.
- 21 Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J *et al*. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatol Baltim Md* 2005; **42**: 1194–1202.
- 22 Chalifoux SL, Konyon PG, Choi G, Saab S. Extrahepatic Manifestations of Primary Biliary Cholangitis. *Gut Liver* 2017; **11**: 771–780.
- 23 Webb GJ, Rana A, Hodson J, Akhtar MZ, Ferguson JW, Neuberger JM *et al*. Twenty-Year Comparative Analysis of Patients With Autoimmune Liver Diseases on Transplant Waitlists. *Clin*

Gastroenterol Hepatol 2018; **16**: 278-287.e7.

24 Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017.

<https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>
(accessed 15 Sep2021).

25 Masson E. Techniques de transplantation hépatique chez l'adulte. EM-Consulte.

<https://www.em-consulte.com/article/772086/techniques-de-transplantation-hepatique-chez-l-adu>
(accessed 14 Sep2021).

26 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* 2015; **149**: 1804-1812.e4.

AUTEUR : Nom : BELIN

Prénom : César

Date de soutenance : 27/09/2021

Titre de la thèse : Formes sévères de cholangite biliaire primitive, analyse des données de morbi-mortalité et de transplantation hépatique en France.

Thèse - Médecine – Lille 2021

Cadre de classement : Hépatologie

DES + spécialité : Hépatologie et gastroentérologie

Mots-clés : Cholangite biliaire primitive, morbi-mortalité, transplantation hépatique

Introduction : L'histoire naturelle de la cholangite biliaire primitive (CBP) a été modifiée par l'utilisation de l'acide ursodesoxycholique qui améliore le pronostic de la maladie dans la majorité des cas. Une partie des patients sont non répondeurs au traitement et sont à risque de complications de la maladie. Les objectifs de ce travail étaient de décrire la morbi-mortalité des formes sévères de CBP. **Patients et méthodes :** Les données analysées étaient issues du PMSI entre 2008 à 2014, le registre CégiDC entre 2000 et 2016, les données de transplantation hépatique entre 2008 et 2018 et les données issues d'une enquête nationale « un mois donné » concernant un événement/complication survenu au cours du mois de mai 2019. **Résultats :** Les données PMSI concernaient en moyenne 1026 patients par an. Le secteur public de santé assurait majoritairement la prise en charge des patients avec CBP. 11,7 % des patients décédés avaient une mortalité prématurée et 80% des patients décédaient avant d'atteindre l'espérance de vie moyenne. Entre 2008 et 2018, 342 patients étaient inscrits sur liste de transplantation hépatique (TH) pour CBP et 261 ont été transplantés. L'âge moyen était de 55 ans et le score MELD moyen à 26,7. Les caractéristiques des patients transplantés étaient différentes selon l'indication de TH : CBP isolée, CHC, cause mixte, syndrome de chevauchement et indication de retransplantation. La présence d'un CHC, l'indication de reTH et le score MELD étaient des facteurs de risques indépendants de sortie de liste de transplantation. L'antécédent de thrombose porte et de chirurgie sus méso-colique étaient des facteurs prédictifs indépendants de décès ou de perte du greffon. Dans l'enquête « un mois donné » 28 patients ont été identifiés, 60,7% des diagnostics étaient portés au stade de cirrhose d'emblée. 75% des patients ne répondaient pas aux critères de PARIS-II. Le délai moyen entre le diagnostic et l'événement était de 11 ans. Les complications les plus fréquentes étaient le prurit et la décompensation ictéro-ascitique. **Conclusion :** Les formes sévères de CBP et leurs complications sont hétérogènes en termes de pronostic et de prise en charge. Ce travail met en avant la nécessité de prendre en charge rapidement les patients non répondeurs au traitement de première ligne afin de proposer des traitements de seconde ligne. La CBP ne doit pas être considérée comme une maladie indolente chez les non répondeurs au traitement médical et l'intervalle de surveillance pourrait être adapté au cours du suivi prolongé.

Composition du Jury :

Président : Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs : Professeur Alexandre LOUVET, Docteur Amélie NOBECOURT

Directeur de thèse : Professeur Sébastien DHARANCY