



UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année : 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation des concordances inter-observateurs et intra-observateurs
des diagnostics de syndromes de chevauchement
posés au CHU de Lille entre le 01/01/2019 et le 16/05/2024**

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2024 à 18H
au Pôle Formation
par **Corentin BRICE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs :

Madame le Docteur Line Carolle NTANDJA WANDJI

Monsieur le Docteur Massih NINGARHARI

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET

AVERTISSEMENT

L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN	Anticorps anti-nucléaires
AAM	Anticorps anti-mitochondries
AML	Anticorps anti-muscle lisse
AUDC	Acide ursodésoxycholique
CBP	Cholangite biliaire primitive
CSP	Cholangite sclérosante primitive
EASL	European Association for the Study of the Liver
HAI	Hépatite auto-immune
IAIHG	International Autoimmune Hepatitis Group
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LSN	Limite supérieure de la normale
MC	Maladie de Crohn
MICI	Maladies inflammatoires Chroniques de l'Intestin
RCH	Rectocolite hémorragique

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	1
INTRODUCTION	2
I. MALADIES AUTO-IMMUNES HÉPATIQUES	2
1) Définitions et épidémiologie	2
2) Présentation clinico-biologique et diagnostic	3
3) Pronostic et traitement	5
II. SYNDROMES DE CHEVAUCHEMENT	6
1) Cholangite biliaire primitive - Hépatite auto-immune.....	6
2) Cholangite sclérosante primitive - Hépatite auto-immune.....	7
3) Autres	8
III. CONTROVERSE.....	9
1) Existence de caractéristiques communes et risque de sur-diagnostic.....	9
2) Combien de syndromes de chevauchement faut-il individualiser ?	10
3) Variabilité des critères de définition	10
4) Faut-il réellement individualiser le syndrome de chevauchement ?.....	11
5) Évolution dans le temps et réévaluation sous traitement.....	11
IV. OBJECTIF	12
MÉTHODE	13
I. POPULATION D'ÉTUDE	13
II. RECUEIL DES DONNÉES	13
III. ANALYSE DES DONNÉES.....	16
RÉSULTATS	17
I. CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	17
II. CONCORDANCE GLOBALE ET EN ABSENCE DE CHEVAUCHEMENT	20
III. ÉVALUATION DE LA CONCORDANCE POUR LE SYNDROME DE CHEVAUCHEMENT CBP-HAI.....	22
IV. ÉVALUATION DE LA CONCORDANCE POUR LE SYNDROME DE CHEVAUCHEMENT CSP-HAI.....	25
DISCUSSION	28
CONCLUSION	32

RÉSUMÉ

Introduction : Les syndromes de chevauchement sont des maladies rares et de présentations hétérogènes rendant les diagnostics complexes. Nous disposons de peu de données sur les concordances des diagnostics des syndromes de chevauchement.

Objectif : L'objectif de notre étude était d'évaluer les concordances intra-observateurs et inter-observateurs des diagnostics posés par 5 évaluateurs sur une cohorte rétrospective de syndromes de chevauchement.

Méthode : Les patients identifiés comme présentant un syndrome de chevauchement par codification en consultation du 01/01/2019 au 16/05/2024 étaient inclus dans notre étude. Un évaluateur effectuait une réattribution de diagnostics et constituait deux fichiers : « initial » à partir des données initiales et « final » résumant les données évolutives. Ces fichiers étaient remis à un jury d'attribution diagnostique de 4 évaluateurs à qui on demandait d'attribuer un diagnostic à partir des données initiales puis à partir des données finales.

Résultats : La cohorte rétrospective comportait 85 patients analysés dont 40 patients chez qui l'évaluateur A retenait le diagnostic de syndrome de chevauchement. Le taux d'exclusion de diagnostic était similaire (de 54 à 64%) pour les autres évaluateurs. Le taux d'accord entre les évaluateurs sur le diagnostic de syndrome de chevauchement à partir des données finales était globalement de 80%. Ces bonnes concordances étaient confirmées dans les sous-groupes CBP-HAI (particulièrement dans le sous-groupe CBP-HAI « certain » : 88,8% entre les membres du jury) et CSP-HAI (80% entre les membres du jury). Les patients chez qui le syndrome de chevauchement n'était pas retenu présentaient souvent une CBP ou une CSP de phénotype « inflammatoire » s'exprimant par une cytolyse d'intensité variable.

Conclusion : Le diagnostic de syndrome de chevauchement est posé par excès dans près de 55% des cas, potentiellement en raison de phénotypes « inflammatoires » de maladies cholestatiques. Une discussion collégiale pourrait permettre d'améliorer la validité des diagnostics posés.

INTRODUCTION

On décrit classiquement trois types de maladies auto-immunes du foie. Leur physiopathologie est mal connue mais fait intervenir des prédispositions génétiques, des facteurs environnementaux et des phénomènes dysimmunitaires avec perte de tolérance au soi. Dans des cas plus rares, on observe une association de critères de deux maladies auto-immunes pouvant faire évoquer un syndrome de chevauchement. Afin de pouvoir discuter des particularités propres à ces syndromes de chevauchement il faut en préalable décrire les caractéristiques de chacune de ces trois maladies auto-immunes.

I. MALADIES AUTO-IMMUNES HÉPATIQUES

1) Définitions et épidémiologie

L'**hépatite auto-immune** (HAI) se caractérise par une atteinte histologique prédominant au niveau du lobule hépatique et se manifeste sur le plan biochimique par une cytolyse. Une étude danoise a observé un doublement de l'incidence de l'HAI entre 1994 et 2012, la prévalence s'établissant à 20/100 000 (1,2). L'HAI est à prédominance féminine (sex ratio de 4 :1). Bien que la médiane au diagnostic soit de 50 ans, plusieurs études ont révélé une répartition bimodale selon l'âge avec un premier pic d'incidence vers l'âge de 20 ans puis un second, plus important vers 50 ans (3–5).

La **cholangite biliaire primitive** (CBP) et la cholangite sclérosante primitive (CSP) se manifestent quant à elles par une cholestase liée à une atteinte des voies biliaires (6–8). Dans la CBP, l'atteinte histologique est inflammatoire et destructrice. Cette maladie a longtemps été considérée comme une maladie presque exclusivement féminine (sex ratio de 9 :1 dans les études historiques) ; récemment il est retrouvé des sex ratio moins importants de 4 :1. Il est à noter qu'il n'existe pas de forme pédiatrique de CBP, l'âge médian au diagnostic est de 55 ans et la prévalence chez la femme de plus de 40 ans est de 1/1000 (9,10).

Enfin, la **cholangite sclérosante primitive** (CSP) se caractérise par une atteinte fibrosante des canaux biliaires à l'origine de sténoses, est à prédominance masculine (65%), le plus souvent diagnostiquée vers 35-40 ans et sa prévalence est d'environ 16/100 000 (11–13). Contrairement à la CBP, les formes pédiatriques de CSP ne sont pas rares. La CSP

s'associe dans 70% des cas aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et plus spécifiquement à la rectocolite hémorragique (RCH) (11,14).

2) Présentation clinico-biologique et diagnostic

Au diagnostic, l'**HAI** est de présentation hétérogène : elle peut être asymptomatique, révélée par des anomalies biochimiques (25%), ou diagnostiquée au stade de cirrhose (30%), et peut également se présenter sous la forme d'une hépatite aiguë qui peut être ictérique, sévère, voire fulminante dans 5% des cas (15–17). Sur le plan biologique, on retrouve classiquement une cytolysse d'intensité variable, plus ou moins associée à une élévation des IgG (90% des cas) et à la présence d'auto-anticorps. Les anticorps anti-nucléaires (AAN) et les anticorps anti-muscle lisse (AML) de spécificité anti-actine sont les anticorps associés aux HAI les plus sensibles car retrouvés dans 85% des HAI. Ils sont cependant peu spécifiques car également présents en population générale et dans d'autres maladies (notamment dans certains cas d'hépatites virales ou médicamenteuses). Les anticorps anti-SLA sont les plus spécifiques (Sp 99%) mais ne sont retrouvés que dans 15 à 20% des HAI.

L'analyse anatomopathologique est indispensable lors du diagnostic d'HAI bien qu'aucun signe histologique ne soit pathognomonique. De plus, les critères ont évolué avec notamment le retrait de l'empériplèse et de la disposition en rosette des hépatocytes des dernières recommandations : ces signes histologiques s'avérant être davantage le reflet de la sévérité d'une inflammation sans pouvoir orienter vers une étiologie auto-immune. Le signe histologique le plus spécifique (mais toujours non pathognomonique) retrouvé chez 90% des patients est l'hépatite d'interface définie par un infiltrat lymphocytaire au niveau de la lame bordante (18).

Le diagnostic d'HAI repose donc sur une association de critères cliniques, biochimiques, sérologiques et histologiques ainsi que sur l'élimination des diagnostics différentiels. Différents scores (original, révisé, simplifié, simplifié actualisé) ont été proposés par l'International Autoimmune Hepatitis Groupe (IAIHG) et peuvent également être utilisés (6,19,20).

La présentation de la **CBP** au diagnostic est également variable : celle-ci peut être asymptomatique, se manifester par une asthénie ou un prurit, ou se révéler par une hépatopathie chronique avancée. Sur le plan biologique, on peut observer une cholestase chronique (élévation des PAL et des GGT plus de 6 mois), une élévation d'IgM, une hypercholestérolémie, ainsi qu'un déficit en vitamine liposoluble.

L'analyse histologique retrouvera, dans les cas typiques, des lésions biliaires florides : cholangite destructrice non suppurée granulomateuse, avec ou sans ductopénie et un certain degré de fibrose selon le stade de la maladie. Cependant, l'histologie n'est pas indispensable au diagnostic qui peut être posé devant l'association d'une cholestase chronique avec une positivité des anticorps spécifiques de la CBP : on réalise en première intention un dosage des anticorps anti-mitochondries (AAM) de type M2 (seuil de positivité $\geq 1/40$) qu'on complète en cas de négativité par la recherche des anticorps anti-nucléaires (AAN) spécifiques de la CBP : anti-gp210 et anti-sp100. L'histologie pourra notamment être utile dans les rares cas (10%) de CBP séronégatives (8,21,22).

La **CSP** se présente fréquemment sous une forme asymptomatique au diagnostic, notamment chez les patients suivis pour une MICI chez qui on réalise une IRM des voies biliaires ou des tests biochimiques hépatiques. Quand elle est symptomatique, on peut retrouver une hépatomégalie, une splénomégalie, un ictère, un prurit ou une asthénie. Plus rarement, le diagnostic est effectué à l'occasion d'une complication : cholangiocarcinome ou décompensation d'une hépatopathie chronique avancée.

Sur le plan biologique, le diagnostic doit être recherché en cas de cholestase chronique et peut s'associer dans de rares cas à une élévation des IgM ou des IgG4 (à bien différencier d'une cholangite à IgG4).

Le diagnostic pourra être posé devant l'association d'une cholestase chronique à une alternance de sténoses et de dilatations révélée par l'IRM des voies biliaires, et après exclusion des causes de cholangite sclérosante secondaire. L'histologie pourra redresser le diagnostic dans les rares cas de normalité de la cholangiographie (10%), correspondant à une CSP des petits canaux, et retrouvera alors dans les cas typiques une fibrose concentrique péri-biliaire (7,13,14,23).

3) Pronostic et traitement

Non traitée, l'HAI est associée à un risque élevé de mortalité : la corticothérapie a ainsi permis de faire passer la survie à 5 ans de 25 à 80%. Le pronostic dépend donc principalement de la réponse au traitement qui repose sur l'association d'un traitement d'attaque par corticoïde et d'un traitement de fond par immunosuppresseur. En première intention, on utilise l'azathioprine comme immunosuppresseur mais 10 à 15% des patients sont réfractaires au traitement par corticoïde + azathioprine et nécessiteront des traitements de seconde ligne (24,25).

De nombreux facteurs pronostiques ont été identifiés dans la CBP dont l'âge jeune au diagnostic (< 45 ans), le sexe masculin et la présence d'une CBP avancée au diagnostic (présence d'une fibrose, d'une hypoalbuminémie ou d'une hyperbilirubinémie). Cependant, comme dans l'HAI, le pronostic repose avant tout sur la réponse au traitement : la survie sans transplantation à 10 ans des patients non traités est de 60% contre 80% chez les patients traités (26–29). La réponse au traitement est principalement définie par l'obtention d'une réponse biochimique à 1 an selon les critères de Paris-I ou Paris-II (8,30). Le traitement de première intention est un acide biliaire naturel dont l'objectif principal est d'améliorer le flux biliaire : l'acide ursodésoxycholique (AUDC). Ce traitement permet un gain de survie sans transplantation et doit donc être initié dès le diagnostic de CBP. Cependant dans 30 à 40% des cas, il sera nécessaire de proposer des traitements de seconde ligne (bézafibrate et agonistes PPAR non fibrates) (31,32).

La mortalité des patients suivis pour CSP est quatre fois plus importante que celle de la population générale, liée au développement d'une hépatopathie et au surrisque de cholangiocarcinome ou de cancer colorectal associé à la maladie (7,11,14). Par analogie au traitement de la CBP, il est recommandé de traiter les patients par AUDC, ce traitement ayant démontré une amélioration des paramètres biochimiques dans la CSP sans qu'une amélioration de la survie sans transplantation n'ait pu être démontrée (7).

II. SYNDROMES DE CHEVAUCHEMENT

Il est possible de retrouver l'association de caractéristiques d'une hépatite auto-immune avec les caractéristiques d'une maladie auto-immune cholestatique (CBP ou CSP) : on parle alors de syndrome de chevauchement. Un syndrome de chevauchement doit être suspecté en cas d'atypie lors du diagnostic d'une maladie auto-immune du foie. Cette atypie peut être biochimique (cholestase chez une HAI, cytolyse chez une CSP ou une CBP), mais aussi histologique ou sérologique. Il faut également évoquer le diagnostic en cas de non-réponse au traitement conventionnel et lors d'un diagnostic d'HAI associé à une MICI (33–35).

1) **Cholangite biliaire primitive - Hépatite auto-immune**

L'association d'une HAI à une CBP s'observe dans environ 10% des cas de CBP ou d'HAI avec une très nette prédominance féminine (90%) (8,36–38). Les critères de Paris sont habituellement utilisés et recommandés par l'European Association for the Study of the Liver (EASL) pour le diagnostic du syndrome de chevauchement CBP-HAI lors d'une présentation concomitante des deux maladies auto-immunes.

Ces critères reposent sur la réalisation indispensable d'une biopsie hépatique et de 2 critères sur 3 pour chaque maladie :

- Pour l'HAI : (1) ALAT > 5 LSN,
(2) IgG > 2 LSN ou présence d'anticorps anti-muscle lisse,
(3) hépatite d'interface d'intensité modérée à sévère ;
- Pour la CBP : (1) PAL > 2 LSN ou GGT > 5 LSN,
(2) présence d'anticorps anti-mitochondries de spécificité M2 > 1/40,
(3) lésions florides biliaires.

Bien que la présentation concomitante soit la plus fréquente, le diagnostic peut également être réalisé de façon dissociée, le plus souvent avec une CBP de présentation première. Il n'existe alors pas de critères diagnostiques parfaitement définis (8,34). La CBP peut être diagnostiquée en l'absence de positivité des AAM, avec ou sans positivité des AAN spécifiques de la CBP. En cas de CBP « séronégatives », l'histologie est alors indispensable. Les cas de CBP sans AAM sont parfois individualisés et appelés « cholangiopathie auto-immune » (39).

Bien que nous ne disposions que de peu d'études souvent de faibles effectifs, il semble que ce syndrome de chevauchement soit associé à une maladie plus sévère que la CBP et que l'HAI. On observe ainsi un taux de fibrose au diagnostic plus élevé (malgré un âge plus jeune au diagnostic), une moins bonne réponse au traitement, une évolution plus fréquente vers une cirrhose décompensée et plus de décès de cause hépatique (40–43).

Le traitement de ce syndrome de chevauchement doit faire discuter l'association d'AUDC et d'un traitement immunosuppresseur. L'EASL suggère fortement l'association de ces traitements chez les patients avec présentation concomitante respectant les critères de Paris lorsque l'hépatite d'interface est d'intensité sévère. Lorsque l'hépatite d'interface est modérée, l'adjonction d'un traitement immunosuppresseur doit être considérée et lorsque les critères de Paris ne sont pas respectés, il est recommandé de débiter par un traitement ciblant la maladie auto-immune prédominante. Enfin, en cas de diagnostic de CBP chez un patient déjà traité pour une HAI, bien que peu de données soient disponibles, il est conseillé au vu des faibles effets indésirables et le potentiel bénéfique à long terme, d'ajouter un traitement par AUDC (8,39,44).

2) Cholangite sclérosante primitive - Hépatite auto-immune

Le syndrome de chevauchement associant CSP-HAI s'observe également dans 10% des diagnostics de CSP, et prédomine chez l'enfant et chez l'homme (39,45). Chez les patients suivis pour une HAI, la prévalence d'anomalies cholangiographiques en faveur d'une CSP varie fortement en fonction de l'âge et de la présence d'une MICI : de 2 à 10% chez l'adulte à plus de 50% chez l'enfant, elle est de 41% en cas de RCH (46–49). Classiquement, le diagnostic repose sur un diagnostic concomitant ou ancien d'HAI (avec nécessité de critères histologiques) associé à la mise en évidence d'anomalies cholangiographiques ou histologiques de CSP et en l'absence d'anticorps anti-mitochondries (7,34,50). Le diagnostic peut être posé lors de la présentation simultanée de chacune des maladies auto-immunes ou en cas de présentation séquentielle, l'HAI étant le plus souvent révélée en premier (34). Le syndrome de chevauchement CSP-HAI semble être de meilleur pronostic que la CSP seule avec une meilleure survie globale, une meilleure réponse biochimique au traitement, moins de néoplasies (51,52). À l'inverse, le pronostic semble moins bon avec plus de transplantation hépatique et de mortalité de cause hépatique en cas de syndrome de chevauchement CSP-HAI par rapport aux HAI (53). Tout comme dans le syndrome de chevauchement CBP-HAI, on ne dispose d'aucune étude randomisée évaluant le traitement

du syndrome de chevauchement CSP-HAI. Les rares études disponibles, rétrospectives, sont en faveur d'une réponse biochimique et d'une amélioration histologique des paramètres inflammatoires du traitement combiné (AUDC et corticothérapie + immunosuppresseur) sans efficacité apparente sur les lésions biliaires (54). De plus, contrairement à la CBP, la réponse biochimique dans la CSP n'est pas corrélée à une efficacité sur des paramètres cliniques. Au vu de ces données, les recommandations EASL 2022 suggèrent d'adjoindre à l'AUDC un traitement par corticoïde et immunosuppresseur en cas de caractéristiques associées d'HAI (7).

3) Autres

Le troisième groupe le plus reconnu de syndrome de chevauchement associe une HAI à une cholangite indéterminée et a parfois été appelé cholangite auto-immune : ce groupe peut cependant contenir des CBP séronégatives ou des CSP des petits canaux (35,39).

Le syndrome de chevauchement CSP-CBP n'a été décrit que chez de rares patients. Il est possible que ces diagnostics soient consécutifs aux similitudes qui peuvent être retrouvées dans ces pathologies (par exemple : présence d'AAM ou de granulome dans la CSP).

III. CONTROVERSE

Les données épidémiologiques, pronostiques et thérapeutiques sur les syndromes de chevauchement sont rares, hétérogènes et de faible niveau de preuve. Cela est lié à la nature rare de ces pathologies, mais aussi à la difficulté à poser le diagnostic de syndrome de chevauchement, pour les raisons suivantes :

1) **Existence de caractéristiques communes et risque de sur-diagnostic**

Les maladies auto-immunes du foie dites « classiques » ou « isolées » peuvent être, dans chaque type de maladies auto-immunes, de présentations hétérogènes avec des résultats histologiques, sérologiques, biochimiques et cliniques parfois très différents. L'existence de recoupement entre des caractéristiques communes des différentes maladies auto-immunes peut conduire à des diagnostics par excès de syndrome de chevauchement (39).

Dans l'HAI, il peut exister des lésions des voies biliaires : le taux de cholangite lymphocytaire est identique (9%) dans l'HAI et la CBP et ne doit pas faire poser le diagnostic de syndrome de chevauchement à tort. De même, une cholangite destructrice peut être observée dans une authentique HAI, et en l'absence d'autres arguments évidents pour une maladie auto-immune cholestatique associée, la réponse à la corticothérapie est identique à celle des patients ayant une HAI sans cholangite (55–57). Les lésions florides biliaires ne sont retrouvées que dans moins d'un tiers des patients ayant une CBP et on peut identifier une hépatite d'interface lymphocytaire d'intensité sévère chez près d'un quart des patients CBP (39).

L'hépatite d'interface peut être identifiée dans la CSP sans HAI. On peut également observer une distorsion de l'arbre biliaire pouvant mimer une CSP sur une cholangiographie, cette distorsion pouvant être liée à la fibrose consécutive à une HAI avancée (35,58). Dans 10% des cas de CSP, les imageries réalisées ne retrouvent pas l'aspect typique d'alternance de sténoses et de dilatations tandis que l'examen histologique alors réalisé pourra retrouver un aspect histologique compatible qui redressera alors le diagnostic. Cette situation de « CSP des petits canaux » peut être difficile à différencier d'anomalies biliaires liées à la fibrose consécutive à une HAI (39).

Sur le plan biologique, les AAM non spécifiques et plus rarement de spécificité M2 peuvent être retrouvés dans 6 à 18% des HAI et persister parfois lors du suivi sans évolution

vers une CBP et sans différence de réponse au traitement classique (35,57,59,60). Une élévation des IgG est un argument diagnostique en faveur d'une HAI tandis qu'une élévation des IgM est fréquemment observée dans la CBP. Cependant, on peut observer une élévation des IgG et des IgM dans la CSP dans 61 et 45% des diagnostics respectivement (39). De plus, des auto-anticorps (AML, AAN) peuvent être retrouvés dans la CSP bien qu'habituellement à des titres plus faibles (34).

2) Combien de syndromes de chevauchement faut-il individualiser ?

Les 3 groupes les plus reconnus de syndrome de chevauchement sont donc :

- Syndrome de chevauchement CBP-HAI tel que défini précédemment. Ce groupe peut ensuite être divisé entre les diagnostics respectant les critères de Paris et les autres (35). Certains auteurs individualisent les cas de syndrome de chevauchement CBP-HAI AMA négatifs, qui est parfois nommé cholangiopathie auto-immune (61).
- Syndrome de chevauchement CSP-HAI ;
- Syndrome de chevauchement cholangiopathie indéterminée-HAI (parfois appelé cholangiopathie auto-immune). Certains auteurs considèrent les CBP AMA négatives comme des cholangiopathies auto-immunes, participant ainsi à une certaine confusion (61–63).

Dans la population pédiatrique, la CSP est parfois associée à des caractéristiques d'HAI et notamment des épisodes cytolytiques parfois répétés, ce qui a amené certains auteurs à proposer le terme de cholangite sclérosante auto-immune pour désigner cette particularité (64). Cette individualisation a été par la suite critiquée, et comme exprimé dans un avis d'expert en 2023, elle pourrait représenter en réalité une séquence inflammatoire initiale d'une authentique CSP (54). Enfin, de rares cas de syndrome de chevauchement CBP-CSP ont été décrits.

3) Variabilité des critères de définition

Les paramètres utilisés dans les scores l'IAIHG peuvent être communs à la CBP et conduire à des diagnostics par excès comme démontré par le retrait des critères « sexe féminin » et « pathologie auto-immune associée » ayant conduit à réduire la prévalence de syndrome de chevauchement CBP-HAI de 19 à 4% dans une étude (65). De plus, selon le

score utilisé (score révisé ou simplifié), la prévalence de syndrome de chevauchement CBP-HAI diagnostiqué varie du simple au double (12 à 6%) (40). De la même façon, le diagnostic d'HAI probable associée à des CSP varie de 19 à 6% selon le type de score utilisé. Les recommandations internationales rappellent que les systèmes de score de l'IAIHG n'ont pas été construits dans le but de diagnostiquer des syndromes de chevauchement et ne doivent pas être utilisés dans cet objectif (6,7,39). En dehors des critères de Paris utilisés pour le diagnostic d'un syndrome de chevauchement CBP-HAI de présentation concomitante, il n'existe pas de définitions internationalement reconnues pour les diagnostics de syndrome de chevauchement. Le diagnostic reste donc établi sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, histologiques et morphologiques.

4) Faut-il réellement individualiser le syndrome de chevauchement ?

Plusieurs propositions sur ce qu'est un syndrome de chevauchement ont été formulées (35,39,54) :

- Association de deux maladies auto-immunes distinctes de façon concomitante ou séquentielle ;
- Un continuum sans frontières strictes entre plusieurs maladies auto-immunes ;
- Une entité distincte avec une variété de présentation ;
- Une maladie auto-immune classique ayant les caractéristiques d'une autre maladie auto-immune hépatique.

5) Évolution dans le temps et réévaluation sous traitement

Enfin, le diagnostic de syndrome de chevauchement une fois posé, celui-ci n'est parfois plus rediscuté. Or, nous avons vu que des caractéristiques communes, parfois confondantes existent : la réévaluation du diagnostic et la répétition d'examens permettent parfois de rectifier le diagnostic. De plus, il existe une variabilité interpersonnelle dans le temps de la présentation de la maladie comme démontré par la tentative d'individualisation de la cholangite sclérosante auto-immune (54). Le diagnostic de syndrome de chevauchement devrait donc être rediscuté en fonction de la réponse aux traitements et selon l'évolution de la maladie dans le temps (34,54,62,66).

IV. OBJECTIF

Les syndromes de chevauchement sont donc de présentation très hétérogène rendant un diagnostic de certitude souvent difficile. Malgré l'hétérogénéité et la complexité diagnostique, le syndrome de chevauchement constitue une réalité clinique qui doit être acceptée, définie et étudiée.

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer les concordances inter-observateurs et intra-observateurs du diagnostic de syndrome de chevauchement chez les patients chez qui un syndrome de chevauchement a été identifié en consultation dans le service des Maladies de l'Appareil Digestif au CHU de Lille entre le 01/01/2019 et le 16/05/2024.

MÉTHODE

I. POPULATION D'ÉTUDE

Les patients identifiés comme bénéficiant d'un suivi pour un syndrome de chevauchement à partir d'une fiche de codification remplie lors des consultations d'hépatologie au CHU de Lille entre le 01/01//2019 et le 16/05/2024 ont été inclus de façon rétrospective. Les variables recueillies pour chaque patient étaient : date de première évaluation à la possibilité d'un syndrome de chevauchement au CHU de Lille, âge lors de la première évaluation, sexe, présence d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), sous-type de MICI (MC, RCH ou colite indéterminée), date de diagnostic de MICI, paramètres biochimiques (ASAT, ALAT, PAL, GGT, bilirubine), paramètres sérologiques (positivité et/ou taux d'AAM, d'AML, d'anticorps anti-LKM, d'AAN, d'anticorps anti-SLA), taux d'IgG, histologie hépatique, résultats d'examens morphologiques, traitement par corticoïdes, immunosuppresseurs ou AUCD antérieurs ou en cours.

II. RECUEIL DES DONNÉES

Une revue des dossiers était réalisée à partir des données disponibles depuis la date de première évaluation au CHU de Lille jusqu'au 31/05/2025 par un investigateur (investigateur A : Corentin Brice) qui attribuait alors un diagnostic à chaque patient. Les diagnostics possibles étaient : HAI, CBP, CSP, cholangite indéterminée, chevauchement CBP-HAI, chevauchement CSP-HAI, chevauchement cholangite indéterminée-HAI, absence de diagnostic. Lorsque posé, le diagnostic de syndrome de chevauchement était estimé « probable » ou « certain » et il était noté le mode de présentation : présentation concomitante (HAI concomitante à la maladie cholestatique auto-immune) ou présentation séquentielle (HAI de présentation première ou secondaire à la maladie cholestatique auto-immune).

Il était ensuite constitué un premier fichier « données initiales » dans lequel pour chaque patient anonymisé il était résumé les données histologiques, biochimiques, sérologiques et thérapeutiques connues lors de la première année d'évaluation au CHU de Lille avec l'année d'évaluation et les dates des examens histologiques. Les données histologiques disponibles

étaient fournies (lorsque possible) en version non résumée. Dans les cas où les données étaient manquantes dans le dossier patient informatisé ou dans le dossier papier du CHU de Lille, il était possible de récupérer les données à partir d'autres hôpitaux. De la même façon, un second fichier « données finales » était constitué et comprenait un résumé de l'évolution de chaque patient de la première évaluation au CHU de Lille jusqu'au 31/05/2025.

On constituait ensuite un jury d'attribution diagnostique, de 4 investigateurs (investigateur B = Dr NINGARHARI, C = Dr NTANDJA WANDJI, D = Dr LEMAITRE et E = Pr LOUVET) à qui on demandait à partir du fichier « données initiales » puis dans un second temps à partir du fichier « données finales » d'identifier pour chaque patient les possibilités de diagnostic suivant : HAI, CBP, CSP, cholangite indéterminée, absence de diagnostic et de retenir ou non le syndrome de chevauchement en précisant « syndrome de chevauchement certain » ou « syndrome de chevauchement probable ». On obtenait ainsi au maximum 11 diagnostics possibles, permettant d'évaluer la concordance inter et intra-observateur (**Tableau 1**).

SdC	HAI	CSP	CBP	CI	Code	Nom du diagnostic « complet »
0	0	0	0	0	0	Autre diagnostic
1	1	1	0	0	1	SdC certain CSP-HAI
2	1	1	0	0	2	SdC probable CSP-HAI
1	1	0	1	0	3	SdC certain CBP-HAI
2	1	0	1	0	4	SdC probable CBP-HAI
1	1	0	0	1	5	SdC certain cholangite indéterminée-HAI
2	1	0	0	1	6	SdC probable cholangite indéterminée-HAI
0	1	0	0	0	7	HAI
0	0	1	0	0	8	CSP
0	0	0	1	0	9	CBP
0	0	0	0	1	10	Cholangite indéterminée

1 = oui ; 0 = non ; pour le diagnostic de chevauchement 1 = certain et 2 = probable

SdC = syndrome de chevauchement ; CI = cholangiopathie indéterminée

Tableau 1 : Diagnostics possibles renseignés par le jury d'attribution diagnostique

On proposait de retenir les diagnostics de syndromes de chevauchement dit « certain » selon le respect des critères de l'EASL qu'on rappelait ainsi :

Critères EASL 2017 pour le diagnostic du syndrome de chevauchement CBP-HAI de présentation concomitante (critères de Paris) :

≥ 2 critères parmi :

- PAL > 2 x LSN (limite supérieure de la normale) ou GGT > 5 x LSN
- AAM > 1/40
- Lésions florides biliaires en histologie

+ ≥ 2 critères parmi :

- ALAT > 5N
- IgG > 2 LSN ou anticorps anti-muscle lisse positifs
- Hépatite d'interface modérée ou sévère en histologie

+ examen histologique indispensable

Critères EASL 2022 pour le diagnostic du syndrome de chevauchement CSP-HAI : Critères histologiques d'HAI et critères cholangiographiques de CSP.

Pour le diagnostic de syndrome de chevauchement CBP-HAI de présentation non concomitante (ou présentation « séquentielle »), l'EASL ne retient pas de critères diagnostiques précis et on utilisait donc les critères usuels de chaque maladie auto-immune hépatique.

Ces critères étaient communiqués à chaque membre du jury afin de l'aider dans la classification diagnostique. Chaque membre du jury d'attribution diagnostique donnait un diagnostic initial et final, de façon indépendante et en aveugle des 3 autres membres.

III. ANALYSE DES DONNÉES

Nous avons étudié les taux de concordance inter-observateur entre les diagnostics retenus par l'évaluateur A et ceux retenus par les membres du jury d'attribution diagnostique à partir des données initiales. On étudiait de la même façon le taux de concordance entre les diagnostics retenus par l'évaluateur A et ceux retenus par les membres du jury d'attribution diagnostique à partir des données finales.

Nous avons également étudié les taux de concordance intra-observateur entre les diagnostics retenus par chaque membre du jury d'attribution diagnostique à partir des données initiales et ceux retenus à partir des données finales.

L'analyse portait sur la cohorte de 85 patients et sur les sous-groupes suivants :

- Les syndromes de chevauchement CBP-HAI identifiés par la codification ;
- Les syndromes de chevauchement CSP-HAI identifiés par la codification ;
- Les syndromes de chevauchement identifiés par l'évaluateur A (n = 40) ;
- Les patients dont le syndrome de chevauchement n'était pas retenu par l'évaluateur A (n = 45) ;
- Les syndromes de chevauchement CBP-HAI identifiés par l'évaluateur A et dans les sous-groupes syndrome de chevauchement CBP-HAI « certain » et « probable » ;
- Les syndromes de chevauchement CSP-HAI identifiés par l'évaluateur A et dans les sous-groupes syndrome de chevauchement CSP-HAI « certain » et « probable » ;
- Les CBP identifiées par l'évaluateur A ;
- Les CSP identifiées par l'évaluateur A ;

L'analyse des taux de concordance entre chaque paire d'évaluateurs était réalisée par l'utilisation du test Kappa de Cohen, test non paramétrique qui permet d'estimer l'accord entre des jugements catégoriels en prenant en compte la concordance aléatoire. On présentait pour cela les résultats sous la forme de tableaux de contingences permettant de calculer les effectifs attendus à partir des effectifs marginaux et d'en déduire la concordance observée et la concordance aléatoire à partir desquelles le coefficient kappa (k) était calculé. Pour l'analyse des taux de concordances entre plus de 2 évaluateurs, on utilisait le coefficient Kappa (K) de Fleiss.

RÉSULTATS

I. CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

La population d'étude était constituée de 90 patients dont 5 ont été exclus pour les raisons suivantes : 1 patient suivi pour une hépatite B, 3 patients suivis pour une cholangite à IgG4 et 1 patient suivi pour une fibrose hépatique congénitale. Au total, 85 patients ont donc été inclus dans notre étude.

Parmi ces 85 patients, l'examen des dossiers par l'évaluateur A ne retenait que 40 syndromes de chevauchement (dont 15 syndromes de chevauchement CBP-HAI, 19 syndromes de chevauchement CSP-HAI et 6 syndromes de chevauchement cholangite indéterminée-HAI). Les 45 patients pour lesquels le diagnostic de syndrome de chevauchement n'était pas retenu lors de la réévaluation se répartissaient entre : 11 CBP, 12 CSP, 9 HAI, 4 cholangiopathies indéterminées, et 9 autres diagnostics (1 cholangiopathie granulomateuse associée à une sarcoïdose, 1 cholangite à IgG4, 6 perturbations du bilan hépatique non étiquetées, 1 cirrhose sans argument pour une auto-immunité). Ces données sont résumées dans le diagramme de flux ci-dessous (**Figure 1**).

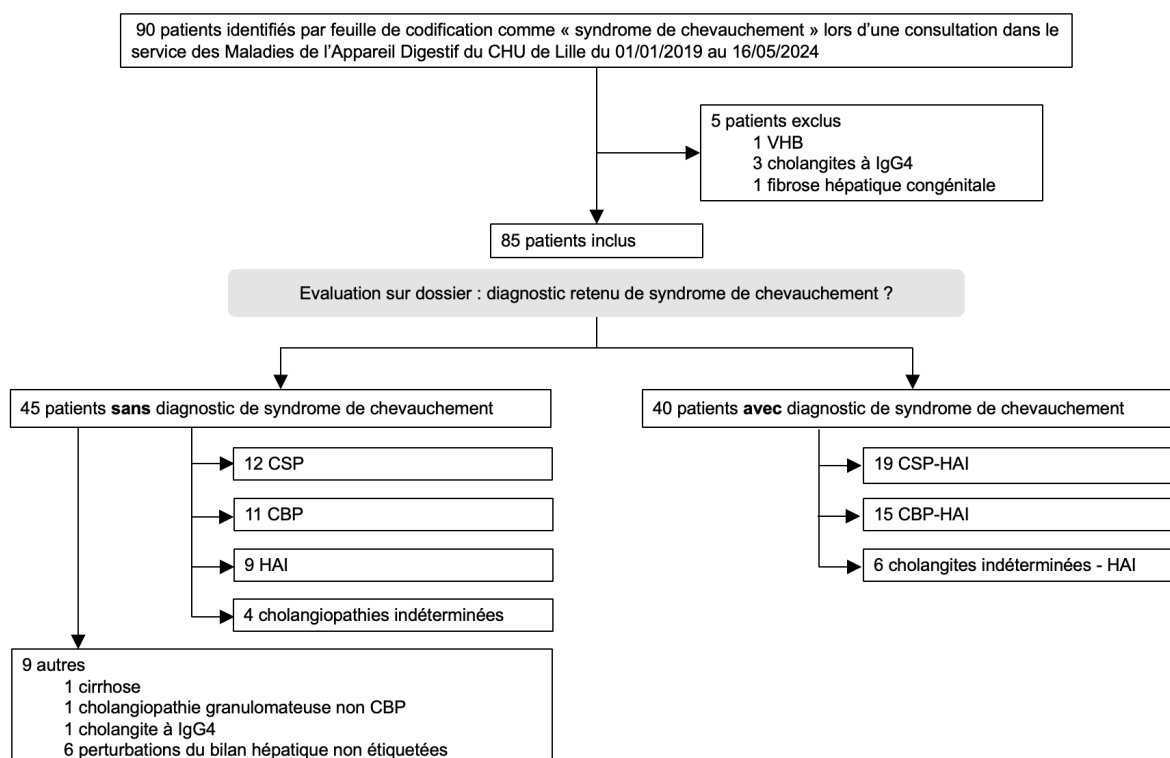


Figure 1 : Diagramme de flux

Notre population d'étude comportait, sur notre cohorte, majoritairement des femmes (69,41%). L'âge médian était de 39 ans. Une MICI était présente chez 23 patients soit 27,05% de la cohorte dont une majorité de RCH (16 patients). Selon les sous-groupes diagnostiques, les caractéristiques différaient. Comme attendu, alors qu'on observait une majorité de femmes (93,3%) d'un âge médian de 57 ans sans association à une MICI pour le syndrome de chevauchement CBP-HAI, on retrouvait une prédominance masculine (57,9%) chez des patients plus jeunes (âge médian de 20 ans) majoritairement suivis pour une MICI (63,16%) pour le syndrome de chevauchement CSP-HAI. Les caractéristiques des patients à l'inclusion et selon le sous-groupe diagnostique sont présentées dans le **Tableau 2**.

	Cohorte	Pas de syndrome de chevauchement	CSP + HAI	CBP + HAI	Cholangite indéterminée + HAI
N	85	45	19	15	6
Femme, n (%)	59 (69,41)	33 (73,33)	8 (42,10)	14 (93,30)	4 (66,60)
Age moyen (années)	41,30	43,71	22,63	54,66	49,00
MICI, n (%)	23 (27,05)	10 (22,22)	12 (63,16)	0 (0)	1 (16,6)
MC, n (%)	4 (4,7)	1 (2,22)	3 (15,79)	0 (0)	0 (0)
RCH, n (%)	16 (18,82)	9 (20)	6 (31,58)	0 (0)	1 (16,6)
Colite indéterminée, n (%)	3 (3,52)	0 (0)	3 (15,79)	0 (0)	0 (0)
Mode de présentation du syndrome de chevauchement					
Concomitante, n (%)			13 (68,42)	9 (60,00)	4 (66,67)
HAI première, n (%)			5 (26,31)	1 (6,67)	2 (33,33)
HAI secondaire, n (%)			1 (5,26)	5 (33,33)	0 (0)

Tableau 2 : Caractéristiques de la population

Chez les patients chez qui le diagnostic de syndrome de chevauchement n'était pas retenu par l'investigateur A, les caractéristiques étaient les suivantes (**Tableau 3**), conformes aux données cliniques des patients présentant une HAI, une CBP, une CSP.

	CBP	CSP	HAI	Cholangite indéterminée	Autres
N	11	12	9	4	9
Femme, n (%)	11 (100)	4 (33,3)	7 (77,8)	3 (75)	8 (88,89)
Age moyen à la 1 ^e évaluation (années)	49,82	25,17	44,67	53	55,89
MICI, n (%)	0 (0)	7 (58,33)	1 (11,1)	1 (25)	1 (11,1)
MC, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)
RCH, n (%)	0 (0)	7 (58,33)	1 (11,1)	1 (25)	0 (0)
Colite indéterminée, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tableau 3 : Caractéristiques de la population (sous-groupe « absence de chevauchement »)

II. CONCORDANCE GLOBALE ET EN ABSENCE DE CHEVAUCHEMENT

Concernant le diagnostic de syndrome de chevauchement porté sur les données initiales, le pourcentage d'accord entre l'investigateur A et les 4 autres investigateurs était bon, globalement de 75% (A-B : 81,18% ; A-C : 76,47% ; A-D : 75,29% ; A-E : 72,94%).

Concernant le diagnostic de syndrome de chevauchement porté sur les données finales, le pourcentage d'accord entre l'investigateur A et les 4 autres investigateurs était globalement de 80% (A-B : 83,53% ; A-C : 80% ; A-D : 81,18% ; A-E : 72,94%) soit un bon accord (**Tableau 4**).

Entre les membres du jury, la concordance sur le diagnostic de syndrome de chevauchement était bonne (de l'ordre de 80%) pour le diagnostic posé à partir des données initiales et pour le diagnostic posé à partir des données finales (**Tableau 4**).

Tout comme l'investigateur A qui ne confirmait le diagnostic de syndrome de chevauchement que chez 40/85 patients, les 4 investigateurs du jury confirmaient donc que la plupart des diagnostics de chevauchement identifiés par la codification n'en étaient pas (B : 32/85, C : 44/85, D : 39/85, E : 30/85).

Dans le sous-groupe de 45 patients chez qui le syndrome de chevauchement n'était pas retenu, le taux d'accord sur l'absence de diagnostic « syndrome de chevauchement » entre l'évaluateur A et les 4 évaluateurs du jury posant le diagnostic à partir des données finales était globalement très bon, de 85% (A-B : 93,33% ; A-C : 77,78% ; A-D : 84,44% ; A-E : 86,67%). Entre les membres du jury, le taux d'accord était alors de 80% (B-C : 80% ; B-D : 86,67% ; B-E : 84,44% ; C-D : 80% ; C-E : 73,33% ; D-E : 80%).

	A	B	C	D	E
B	83,53%*				
C	80%*	82,35%*			
D	81,18%*	85,88%*	82,35%*		
E	72,94%**	77,65%**	71,76%**	77,64%*	

Tableau 4 : Concordance inter-observateurs sur le diagnostic de syndrome de chevauchement (données finales ; sur la cohorte n = 85)

* $0,8 < k > 0,6$ ** $0,6 < k > 0,4$ $K = 0,59$

k = kappa de Cohen ; K = kappa de Fleiss

La concordance intra-évaluateur entre le diagnostic complet (sur les 11 possibilités de diagnostic) posé à partir des données initiales et le diagnostic complet posé sur les données finales était très bonne (**Tableau 5**). Cela démontre que les membres du jury diagnostique changeaient peu de diagnostics avec l'apport des données évolutives.

Observateur	Taux de concordance	Kappa de Cohen
B	84,71%	0,83
C	71,76%	0,69
D	76,47%	0,74
E	90,59%	0,9

Tableau 5 : Concordance intra-observateur sur le diagnostic complet (sur la cohorte n = 85)

La concordance intra-évaluateur entre le diagnostic de syndrome de chevauchement posé à partir des données initiales et celui posé sur les données finales était très bonne, démontrant ainsi que majoritairement, l'ajout de données complémentaires ne modifiait que peu le diagnostic de syndrome de chevauchement (**Tableau 6**). Ceci suggère donc que le diagnostic est peu modifié entre une première consultation au CHU et les données ultérieures, notamment histologiques.

Observateur	Taux de concordance	Kappa de Cohen
B	92,94%	0,85
C	83,53%	0,68
D	87,06%	0,68
E	94,12%	0,88

Tableau 6 : Concordance intra-observateur sur le diagnostic de syndrome de chevauchement (sur la cohorte n = 85)

III. ÉVALUATION DE LA CONCORDANCE POUR LE SYNDROME DE CHEVAUchement CBP-HAI

On analysait ensuite la concordance pour le sous-groupe « syndrome de chevauchement CBP-HAI identifié par la codification ». Dans ce sous-groupe de 28 patients, le taux d'accord sur le diagnostic « syndrome de chevauchement » était bon, globalement de 76% entre l'évaluateur A et les membres du jury et de 79% entre les membres du jury (**Tableau 7**).

	A	B	C	D	E
B	78,57%**				
C	78,57%**	78,57%**			
D	71,43%**	78,57%**	85,71%*		
E	75%**	75%**	75%**	82,15%*	

Tableau 7 : Concordance inter-observateurs sur le diagnostic de syndrome de chevauchement dans le sous-groupe « syndrome de chevauchement HAI-CBP identifié par la codification » (données finales)

* $0,8 < k > 0,6$ ** $0,6 < k > 0,4$ K : 0,58

k = kappa de Cohen ; K = kappa de Fleiss

Dans le sous-groupe de 15 patients identifiés comme syndrome de chevauchement CBP-HAI par l'évaluateur A, le taux d'accord sur le diagnostic « syndrome de chevauchement » entre l'évaluateur A et les 4 évaluateurs du jury posant le diagnostic à partir des données finales était globalement de 70% (A-B : 60% ; A-C : 80% ; A-D : 66,67% ; A-E : 73,33%). Entre les membres du jury, le taux d'accord était légèrement meilleur, de l'ordre de 80% (B-C : 80% ; B-D : 80% ; B-E : 73,33% ; C-D : 86,67% ; C-E : 80% ; D-E : 93,33%).

En se concentrant sur les 9 patients identifiés par l'évaluateur A comme « syndrome de chevauchement HAI-CBP certain », ce taux de concordance était plus élevé (77% entre l'évaluateur A et les membres du jury et 88,8% entre les membres du jury), confirmant ainsi l'utilité des critères EASL dans l'identification des syndromes de chevauchement.

Pour les 11 patients identifiés avec CBP seule par l'évaluateur A, le taux d'accord sur l'absence de diagnostic de syndrome de chevauchement était globalement très bon voire excellent, de 87% avec les 4 évaluateurs du jury et de 83% entre les membres du jury. L'absence de diagnostic de syndrome de chevauchement est retenue par l'ensemble des évaluateurs pour 8 patients. Chez 5 de ces 11 patients, la concordance sur le diagnostic complet est parfaite (diagnostic de CBP posé par l'ensemble des évaluateurs), et pour 3 patients la discordance ne repose que sur un diagnostic de cholangite indéterminée posé par un unique évaluateur.

Lorsqu'on s'intéresse aux paramètres biologiques et histologiques des patients dont le diagnostic retenu par l'évaluateur A était une CBP seule, on peut relever les éléments qui ont pu faire évoquer une HAI associée et qui sont résumés ci-dessous (**Tableau 8**) :

Patient	Cytolyse (nb × LSN)	IgG 1–2N	Anticorps	Inflammation portale ou lobulaire	Nécrose périportale discrète	Nombre de membre du jury diagnostiquant un syndrome de chevauchement (sur 4)
1	1–5	ND	SLA négatif	oui	oui	0
2	5–10	oui	ASMA = 1/40^e	oui	oui	2
3	1–5	oui	ASMA + (sans seuil précisé)	oui	oui	1
4	>10	oui	SLA +	oui	non	2
5	1–5	non	ASMA négatif	oui	non	0
6	1–5	oui	ND	oui	oui	0
7	1–5	ND	ASMA > 1/40^e	ND	ND	0
8	1–5	non	ASMA négatif	non	non	0
9	absence	oui	ASMA + (sans seuil précisé)	oui	non	0
10	1–5	ND	négatifs	oui	oui	0
11	>10	ND	ND	oui	oui	0

ND : non disponible

Tableau 8 : Caractéristiques biologiques et histologiques des patients du sous-groupe CBP

Ainsi, les diagnostics de syndrome de chevauchement CBP-HAI identifiés par la codification dont le diagnostic de syndrome de chevauchement n'était pas retenu par l'évaluateur A et par une large majorité du jury d'attribution diagnostique semblent être principalement représentés par des CBP se présentant sous une forme cytolytique parfois importante. Il s'y associe fréquemment la présence d'une inflammation portale ou lobulaire principalement minime éventuellement associée à des foyers de nécrose périportale (d'intensité toujours minime). La positivité des auto-anticorps, notamment des anticorps anti-muscle lisse, semble également pouvoir participer à poser un diagnostic erroné de syndrome de chevauchement alors même que le taux n'est pas toujours important et que la spécificité de ces anticorps n'est pas optimale. Enfin, on retrouve fréquemment chez ces patients une hypergammaglobulinémie qui reste cependant $< 2 \times \text{LSN}$.

Au regard des bons accords dans les sous-groupes CBP-HAI certain et CBP seule, les discordances diagnostiques chez les patients ayant une HAI et/ou une CBP semblent reposer principalement sur les 6 diagnostics de syndrome de chevauchement « probable » chez qui on ne retrouve effectivement des taux de concordance globale que de 58% entre l'évaluateur A et les membres du jury et de 72% entre les membres du jury. Ceci confirme donc le caractère vague des recommandations de l'EASL sur le syndrome de chevauchement « probable ».

IV. ÉVALUATION DE LA CONCORDANCE POUR LE SYNDROME DE CHEVAUchement CSP-HAI

On analysait ensuite la concordance pour le sous-groupe « syndrome de chevauchement CSP-HAI identifié par la codification ». Dans ce sous-groupe de 32 patients, le taux d'accord sur le diagnostic « syndrome de chevauchement » était très bon, globalement de 85% entre l'évaluateur A et les membres du jury. Entre les membres du jury, le taux d'accord était bon, globalement de 80% avec toutefois de l'hétérogénéité selon les comparaisons deux à deux (**Tableau 9**). A l'exception d'un membre du jury, les concordances étaient meilleures que pour le syndrome de chevauchement CBP-HAI.

	A	B	C	D	E
B	90,63%*				
C	87,5%*	90,63%*			
D	90,63%*	87,5%*	84,38%*		
E	68,75%**	78,12%**	68,75%***	65,63%***	

Tableau 9 : Concordance inter-observateurs sur le diagnostic de syndrome de chevauchement dans le sous-groupe « syndrome de chevauchement HAI-CSP identifié par la codification » (données finales)

* $0,8 < k < 0,6$ ** $0,6 < k < 0,4$ *** $0,4 < k < 0,2$ K : 0,54

K = kappa de Cohen

K = kappa de Fleiss (concordance inter-observateurs)

Dans le sous-groupe des 19 patients identifiés comme syndrome de chevauchement CSP-HAI, le taux d'accord sur le diagnostic « syndrome de chevauchement » entre l'évaluateur A et les 4 évaluateurs du jury posant le diagnostic à partir des données finales était globalement de 85% (A-B : 84,21% ; A-C : 89,47% ; A-D : 94,73% ; A-E : 52,63%). Entre les membres du jury, le taux d'accord était alors de 78% (B-C : 94,74% ; B-D : 89,47% ; B-E : 68,42% ; C-D : 94,73% ; C-E : 63,16% ; D-E : 57,89%).

Les taux de concordance, chez les 12 patients identifiés par l'évaluateur A comme syndrome de chevauchement HAI-CSP « certain » et pour les 12 patients identifiés comme CSP seule étaient inchangés. La concordance globale est donc meilleure pour le chevauchement CSP-HAI que pour le chevauchement CBP-HAI, soulignant la grande reproductibilité du diagnostic de CSP, probablement expliquée par les données objectives de l'IRM. La concordance sur le diagnostic complet chez les patients CSP était parfaite pour 7 patients (diagnostic de CSP par les 5 évaluateurs). La discordance reposait sur 5 diagnostics de syndrome de chevauchement HAI-CSP (4 probables, 1 certain) posés pour 5 patients par un seul évaluateur. Chez ces 12 patients, les éléments biologiques et histologiques qui ont pu faire évoquer une HAI associée sont résumés dans le **Tableau 10**.

Patient	Cytolyse (en nb × LSN)	IgG (g/L)	Anticorps	Inflammation portale ou lobulaire	Nécrose périportale discrète	Nombre de membre du jury diagnostiquant un syndrome de chevauchement (sur 4)
1	>10	14	ASMA négatif ; LKM négatif	ND	ND	1
2	5–10	17	ASMA 1/80^e (spécificité anti-actine inconnue)	non	oui	0
3	1-5	17,5	négatif	oui	oui	1
4	1-5	ND	négatif	oui	non	0
5	>10	17,2	négatif	oui	oui	0
6	1–5	ND	négatif	oui	non	1
7	>10	ND	ASMA + (seuil et spécificité anti-actine inconnus)	non	non	0
8	>10	17,5	négatif	non	non	1
9	1-5	ND	négatif	oui	non	1
10	1–5	11	négatifs	oui	oui	0
11	1-5	ND	négatif	oui	non	0
12	1-5	normaux	ASMA 1/80^e (spécificité anti-actine inconnue)	oui	non	0

ND = non disponible

Tableau 10 : Caractéristiques biologiques et histologiques des patients du sous-groupe CSP

Ainsi, les diagnostics de syndrome de chevauchement CSP-HAI identifiés par la codification dont le diagnostic de syndrome de chevauchement n'était pas retenu par l'évaluateur A et par une large majorité du jury d'attribution diagnostique semblent être principalement représentés par des CSP se présentant sous une forme cytolytique parfois très importante (1/3 des patients ont une cytolyse >10xLSN). Il peut s'y associer une inflammation portale et/ou lobulaire, une nécrose périportale minime ou la positivité d'anticorps anti-muscle lisse.

DISCUSSION

Au regard des résultats de notre étude, il semble donc que le diagnostic de syndrome de chevauchement soit souvent posé par excès. Il convient pourtant de procéder avec prudence dans l'identification de ces syndromes de chevauchement, l'exposition aux traitements immunosuppresseurs n'étant pas dénuée de risque.

La validité des réattributions des diagnostics de notre étude est étayée par la grande similitude épidémiologique (âge, sex-ratio, association à une MICI) des groupes CSP, CBP, CBP-HAI et CSP-HAI avec la littérature, ce qui corrobore le taux d'exclusion de diagnostic important de près de 55% de la cohorte par les 5 observateurs (8,33,36,46,48,67).

Pour le syndrome de chevauchement CBP-HAI, la prévalence dans la population de CBP varie de 2,1 à 19,3% selon les critères diagnostiques utilisés (36,48,57). À partir des données de codification de consultation dans le service des Maladies de l'Appareil Digestif du CHU de Lille, la prévalence des syndromes de chevauchements parmi les patients CBP sur la même période d'étude au CHU de Lille était de 9,72%. Notre étude suggère ainsi une prévalence plus faible des syndromes de chevauchement CBP-HAI parmi les CBP, de l'ordre de 4,3%. De la même façon, pour les syndromes de chevauchement CSP-HAI, dans la littérature la prévalence dans la population de CSP varie de 7 à 14% (54,61). Au CHU de Lille, celle-ci était de 15,4% sur la période d'étude alors que nos travaux suggèrent une prévalence plus faible de 9,1%.

Dans la littérature, les études de concordance pour le diagnostic de syndrome de chevauchement portent soit sur le diagnostic de CSP sur Bili-IRM, soit sur l'interprétation d'examen histologiques. Les cohortes de validation, notamment des critères de Paris, rendent compte de la validité de critères prédéfinis par un évaluateur ou un groupe d'évaluateurs sans comparer les différences d'application entre plusieurs évaluateurs (61). Une étude suédoise rétrospective multicentrique portant sur 61 patients identifiés comme ayant une « forme variante de CBP » définis par une CBP-HAI, une cholangite auto-immune ou une CBP-AMA négative ne retenait le diagnostic de forme variante, après réévaluation par un groupe d'experts, que chez 35 patients soit 5% de la cohorte des patients CBP (62). Ces résultats sont donc similaires à ceux de notre étude sur le taux d'exclusion du diagnostic et sur la prévalence de forme variante. A notre connaissance, il n'existe pas d'autres études

évaluant la concordance diagnostique inter-observateurs. Cette méthode permet pourtant de rendre compte de la variabilité de l'application en vie réelle des critères diagnostiques.

Les critères EASL proposés pour le diagnostic de syndrome de chevauchement CSP-HAI bien que robustes, ne semblent pas performants pour identifier un sous-groupe de diagnostic de syndromes dans lequel l'accord serait plus important entre les évaluateurs. Selon ces critères, l'HAI est évaluée uniquement par son retentissement histologique alors même que la biopsie peut être contre-indiquée en cas de dilatation des voies biliaires consécutive à la CSP et que l'hépatite d'interface peut être observée dans d'authentiques cas de CSP, bien qu'elle soit alors majoritairement d'intensité minime. De plus, le critère « anomalies histologiques d'HAI » est ici laissé à la libre interprétation du praticien exposant ainsi à une variabilité inter-évaluateur (34,61). Les recommandations américaines suggèrent ainsi de considérer le diagnostic de syndrome de chevauchement CSP-HAI en présence de caractéristiques cliniques, biochimiques et sérologiques d'HAI et des critères cholangiographiques de CSP et de considérer la réalisation d'une biopsie hépatique dans les cas de suspicion de syndrome de chevauchement (68). Enfin, les cas de syndromes de chevauchement d'une HAI avec une CSP des petits canaux ne sont par définition pas identifiés par l'utilisation de ces critères, et l'examen histologique qui pourrait redresser le diagnostic par l'identification de lésions typiques (fibrose concentrique péri-biliaire) est sujet à un biais d'échantillonnage.

Malgré ces limites, la concordance des diagnostics de syndrome de chevauchement HAI-CSP semble meilleure que la concordance des diagnostics de syndromes de chevauchement CBP-HAI. Cela pourrait s'expliquer par un diagnostic plus uniforme de la maladie cholestatique CSP permise par le critère facilement reproductible « anomalies cholangiographiques de CSP » et par la présence fréquente d'une RCH qui peut influencer le diagnostic. Cela tend à être confirmé par la concordance très bonne qu'on observe également dans le groupe CSP.

Les critères EASL (ou critères de Paris) proposés pour le syndrome de chevauchement CBP-HAI de présentation concomitante permettent d'individualiser un groupe dans lequel la concordance des diagnostics est plus importante, confirmant l'efficacité de ces critères anciens et bien établis (8,36). Ces critères restent cependant imparfaits et peuvent être critiqués : quel seuil de positivité faut-il considérer pour les anticorps anti-muscle lisse et faut-il ne tenir compte que d'anticorps de spécificité anti-actine ? De plus, certaines recommandations rendent compte de critères similaires mais discrètement différents pouvant

participer à une certaine confusion ($AMA \geq 1/40$ ou absence de seuil précisé ; $IgG > 1,5N$, retrait du critère de positivité des anticorps anti-muscle lisse) (19,48,69,70). Dans l'étude de validation des critères de Paris de 2010, le taux d'AMA retenu était $\geq 1/20$, différent du seuil de $> 1/40$ (57). La considération des AAN spécifiques de CBP (sp100 et gp210) pourrait permettre d'améliorer la performance diagnostique. Concernant les critères histologiques, une hépatite d'interface d'intensité sévère peut être retrouvée dans près d'un quart des CBP et la cholangite destructrice peut être identifiée dans des cas d'HAI alors qu'elle ne l'ait que dans moins d'un tiers des cas de CBP (48,55,61). Enfin, ces critères n'étant validés que pour les présentations dites « concomitantes », on peut se demander quelle doit être la limite chronologique à adopter entre les présentations « séquentielles » et « concomitantes » chez des patients dont les anomalies biologiques peuvent préexister selon une cinétique variable avant le diagnostic.

De façon surprenante, dans notre étude, l'apport de données évolutives sur la modification des diagnostics par les évaluateurs est faible. L'exemple de l'évolution de l'entité critiquée de la cholangite sclérosante auto-immune aurait pu suggérer que l'évolutivité de la maladie permettrait chez certains patients de corriger le diagnostic (54,64). On peut donc se demander si, plus que la répétition d'examens (éventuellement histologiques), ce n'est pas la discussion entre hépatologues qui pourrait permettre d'affiner les diagnostics.

Nos données suggèrent donc que des diagnostics de syndrome de chevauchement sont posés par excès en raison de caractéristiques communes entre HAI et maladie cholestatique auto-immune (CBP ou CSP). L'intégralité des diagnostics de CSP et 10 diagnostics de CBP sur 11 que nous ne retenions pas comme syndrome de chevauchement présentaient une cytolysse d'intensité variable, parfois $>10 \times LSN$. Ces situations de CBP et de CSP présentant des poussées cytolytiques ne sont pas rares, et peuvent être dues à un événement intercurrent (infection, cause médicamenteuse) qu'il faut d'abord éliminer, mais également à la maladie auto-immune elle-même (6). Ainsi, alors que des auteurs proposaient l'individualisation de l'entité « cholangite sclérosante auto-immune » chez l'enfant, plusieurs experts considèrent qu'elle n'est pas distincte de certains syndromes de chevauchement CSP-HAI et qu'elle n'est qu'une phase « inflammatoire » qui évolue avec l'âge vers une CSP « classique ». La progression de la maladie, à l'instar de celles des MICI qui y sont souvent associées, ne serait cependant pas linéaire et pourrait être émaillée de « poussées

inflammatoires » expliquant, comme conforté par nos travaux, certains diagnostics de syndrome de chevauchement portés par excès (54).

De la même façon, nous avons observé des cas de CBP dont le diagnostic initialement retenu de syndrome de chevauchement a pu être guidé en partie par la présence d'une cytolyse lors du diagnostic. Cette élévation des transaminases reste de faible intensité, mais son association à une inflammation lobulaire ou portale, à une hépatite d'interface minimale ou à une discrète élévation des IgG peut mener à un diagnostic de syndrome de chevauchement qui, selon nous, pourrait être erroné.

Les taux de concordances observés pour le diagnostic de syndrome de chevauchement dans les sous-groupes de syndrome de chevauchement CBP-HAI, CBP-HAI certain, CBP-HAI probable et CBP sont meilleurs entre les 4 membres du jury diagnostique qu'entre l'évaluateur A et les membres du jury. Cela pourrait s'expliquer en partie par une différence d'expérience entre l'évaluateur A et les membres du jury diagnostique. Ce dernier étant constitué de 4 hépatologues du même centre tertiaire et qui ont l'habitude de discuter de façon collégiale de dossiers de maladies auto-immunes, il est possible qu'une partie de cette différence soit expliquée par un biais d'entraînement et par une méthode diagnostique rendue similaire.

Les forces de notre étude sont représentées par son originalité, la participation de 5 évaluateurs différents, et par la liberté laissée aux évaluateurs pour poser les diagnostics qui permet de refléter la pratique clinique.

La principale limite à l'interprétation des données de notre étude est son caractère rétrospectif qui conduit à des données manquantes dont la gestion pouvait être différente entre chaque évaluateur. Ainsi, sur les 85 patients de notre cohorte, on ne disposait pas d'examen histologique pour 13 patients dont 7 patients chez qui le diagnostic retenu par l'évaluateur A était « autre diagnostic » avec cependant un très bon accord avec les membres du jury. De plus, on peut regretter le faible effectif qui conduit, principalement pour les analyses en sous-groupes, à une variation rapide des taux de concordance. Cette limite est cependant inhérente à la réalisation d'études sur les maladies auto-immunes hépatiques et a fortiori sur les syndromes de chevauchement. Enfin, il aurait pu être intéressant de stratifier l'analyse selon le clinicien prenant en charge le patient lors de la codification du syndrome de chevauchement.

CONCLUSION

Les syndromes de chevauchement sont des maladies hépatiques auto-immunes rares et dont le diagnostic complexe semble souvent posé avec excès. Des phénotypes de CBP et de CSP s'exprimant par des « poussées inflammatoires » peuvent participer à ce phénomène : il serait intéressant de pouvoir mieux les isoler. La discussion collégiale doit permettre de mieux identifier les authentiques syndromes de chevauchement, afin de participer à une homogénéisation des diagnostics indispensable à une meilleure étude des maladies hépatiques auto-immunes.

1. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: Incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol*. 1 mars 2014;60(3):612-7.
2. Hahn JW, Yang HR, Moon JS, Chang JY, Lee K, Kim GA, et al. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970–2022: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 1 nov 2023;65:102280.
3. Lv T, Li M, Zeng N, Zhang J, Li S, Chen S, et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(10):1676-84.
4. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Geary RB, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: A disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(10):1681-6.
5. Ngu JH, Geary RB, Frampton CM, Stedman CAM. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: A population-based study. *Hepatology*. 2013;57(6):2399-406.
6. Gatselis N, Drenth JP, Heneghan M, Jørgensen M, Lohse AW, Londoño M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 10 mai 2025 [cité 14 mai 2025]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827825001734>
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. sept 2022;77(3):761-806.
8. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marziani M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. juill 2017;67(1):145-72.
9. Lleo A, Jepsen P, Morenghi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati PM, et al. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis. *Sci Rep*. 19 mai 2016;6:25906.
10. Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, Tuynman HA, Poen AC, van Nieuwkerk KMJ, et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. juill 2014;34(6):e31-38.
11. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BWM, Poen AC, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatol Baltim Md*. déc 2013;58(6):2045-55.
12. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol*. mai 2012;56(5):1181-8.
13. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. Ingelfinger JR, éditeur. *N Engl J Med*. 22 sept 2016;375(12):1161-70.

14. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *The Lancet*. 23 juin 2018;391(10139):2547-59.
15. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671-722.
16. Heneghan MA, Lohse AW. Update in clinical science: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 24 janv 2025 [cité 2 avr 2025];0(0). Disponible sur: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(24\)02832-0/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(24)02832-0/fulltext)
17. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: A nationwide study: *Scandinavian Journal of Gastroenterology*: Vol 43 , No 10 - Get Access [Internet]. [cité 5 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365520802130183>
18. Lohse AW, Sebode M, Bhathal PS, Clouston AD, Dienes HP, Jain D, et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. mai 2022;42(5):1058-69.
19. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1 oct 2015;63(4):971-1004.
20. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatol Baltim Md*. juill 2008;48(1):169-76.
21. Trivella J, John BV, Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatol Commun*. 2 juin 2023;7(6):e0179.
22. Tanaka A, Ma X, Takahashi A, Vierling JM. Primary biliary cholangitis. *Lancet Lond Engl*. 14 sept 2024;404(10457):1053-66.
23. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison EM. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. mai 2015;110(5):646-59.
24. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet Lond Engl*. 26 oct 2013;382(9902):1433-44.
25. Kirk AP, Jain S, Pocock S, Thomas HC, Sherlock S. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut*. janv 1980;21(1):78-83.
26. Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. mars 2013;144(3):560-569.e7; quiz e13-14.

27. Trivedi PJ, Corpechot C, Pares A, Hirschfield GM. Risk stratification in autoimmune cholestatic liver diseases: Opportunities for clinicians and trialists. *Hepatology*. févr 2016;63(2):644.
28. Gatselis NK, Goet JC, Zachou K, Lammers WJ, Janssen HLA, Hirschfield G, et al. Factors Associated With Progression and Outcomes of Early Stage Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1 mars 2020;18(3):684-692.e6.
29. 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*. 1 août 2019;71(2):357-65.
30. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. sept 2008;48(3):871.
31. 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*. 7 juin 2018;378(23):2171-81.
32. Brice C, Louvet A. [New therapeutic approaches for the treatment of primary biliary cholangitis]. *Med Sci MS*. 2025;41(8-9):693-700.
33. Czaja AJ. Overlap syndromes. *Clin Liver Dis*. janv 2014;3(1):2-5.
34. Chazouillères O. Overlap Syndromes. *Dig Dis*. 7 déc 2015;33(Suppl. 2):181-7.
35. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune Hepatitis Overlap Syndromes and Liver Pathology. *Gastroenterol Clin North Am*. juin 2017;46(2):345-64.
36. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: Clinical features and response to therapy. *Hepatology*. août 1998;28(2):296.
37. Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatol Baltim Md*. févr 2002;35(2):409-13.
38. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease - PubMed [Internet]. [cité 27 juin 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17273128/>
39. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol*. 1 févr 2011;54(2):374-85.
40. Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, Enders F, Silveira M, Talwalkar J, et al. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am J Gastroenterol*. févr 2010;105(2):345-53.

41. Park Y, Cho Y, Cho EJ, Kim YJ. Retrospective analysis of autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome in Korea: characteristics, treatments, and outcomes. *Clin Mol Hepatol*. juin 2015;21(2):150-7.
42. Jiang Y, Xu BH, Rodgers B, Pysopoulos N. Characteristics and Inpatient Outcomes of Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. *J Clin Transl Hepatol*. 28 juin 2021;9(3):392-8.
43. Yang F, Wang Q, Wang Z, Miao Q, Xiao X, Tang R, et al. The Natural History and Prognosis of Primary Biliary Cirrhosis with Clinical Features of Autoimmune Hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1 févr 2016;50(1):114-23.
44. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis—autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol*. févr 2006;44(2):400-6.
45. Ballotin VR, Bigarella LG, Riva F, Onzi G, Balbinot RA, Balbinot SS, et al. Primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis overlap syndrome associated with inflammatory bowel disease: A case report and systematic review. *World J Clin Cases*. 26 sept 2020;8(18):4075-93.
46. Abdalian R, Dhar P, Jhaveri K, Haider M, Guindi M, Heathcote EJ. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: evaluating the role of routine magnetic resonance imaging. *Hepatol Baltim Md*. mars 2008;47(3):949-57.
47. Deneau MR, El-Matary W, Valentino PL, Abdou R, Alqoaer K, Amin M, et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatol Baltim Md*. août 2017;66(2):518-27.
48. Sohal A, Nikzad N, Kowdley KV. Overlap syndromes in autoimmune liver disease: a review. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 15 avr 2025;10:33.
49. Perdigoto R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1 mars 1992;14(2):325-31.
50. Liver EA for the S of the. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 1 août 2009;51(2):237-67.
51. Weismüller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H, Ponsioen CY, et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. juin 2017;152(8):1975-1984.e8.
52. Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, Carderi I, Caroli D, Blasone L, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol*. juill 2005;100(7):1516-22.
53. Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther*. juill 2008;28(2):209-20.

54. Ricciuto A, Kamath BM, Hirschfield GM, Trivedi PJ. Primary sclerosing cholangitis and overlap features of autoimmune hepatitis: A coming of age or an age-ist problem? *J Hepatol.* août 2023;79(2):567-75.
55. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatol Baltim Md.* oct 2001;34(4 Pt 1):659-65.
56. Czaja AJ, Muratori P, Muratori L, Carpenter HA, Bianchi FB. Diagnostic and therapeutic implications of bile duct injury in autoimmune hepatitis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* août 2004;24(4):322-9.
57. Kuiper EMM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* juin 2010;8(6):530-4.
58. Lewin M, Vilgrain V, Ozenne V, Lemoine M, Wendum D, Paradis V, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatol Baltim Md.* août 2009;50(2):528-37.
59. O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, Guindi M, Dienes HP, Heathcote EJ. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatol Baltim Md.* août 2008;48(2):550-6.
60. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency, behavior, and prognostic implications of antimitochondrial antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* oct 2008;42(9):1047-53.
61. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol.* févr 2011;54(2):374-85.
62. Lindgren S, Glaumann H, Almer S, Bergquist A, Björnsson E, Broomé U, et al. Transitions between variant forms of primary biliary cirrhosis during long-term follow-up. *Eur J Intern Med.* juill 2009;20(4):398-402.
63. Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* févr 2013;58(2):326-43.
64. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatol Baltim Md.* mars 2001;33(3):544-53.
65. Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol.* mai 2002;97(5):1191-7.
66. Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, Suzuki F, et al. Clinical and pathological characteristics of the autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* juin 2004;19(6):699-706.

67. Silveira MG, Talwalkar JA, Angulo P, Lindor KD. Overlap of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cirrhosis: Long-Term Outcomes. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. juin 2007;102(6):1244.
68. Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, Deneau M, Forman L, Ilyas SI, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology*. févr 2023;77(2):659-702.
69. Lemoine S, Wendum D, Corpechot C, Chazouillères O. Hépatites auto-immunes : aspects diagnostiques et thérapeutiques. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1 sept 2016;23(7):637-52.
70. Hépatites auto-immunes : situations difficiles [Internet]. FMC-HGE. [cité 20 août 2025]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/hepatites-auto-immunes-situations-difficiles/>

Auteur : BRICE Corentin

Date de soutenance : 16 octobre 2025

Titre de la thèse : Évaluation des concordances inter-observateurs et intra-observateurs des diagnostics de syndromes de chevauchement posés au CHU de Lille entre le 01/01/2019 et le 16/05/2024

Thèse - Médecine - Lille - 2025

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : Hépato-gastro-entérologie

Mots-clés : Syndrome de chevauchement, hépatite auto-immune, cholangite biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive.

Résumé :

Introduction : Les syndromes de chevauchement sont des maladies rares et de présentations hétérogènes rendant les diagnostics complexes. Nous disposons de peu de données sur les concordances des diagnostics des syndromes de chevauchement.

Objectif : L'objectif de notre étude était d'évaluer les concordances intra-observateurs et inter-observateurs des diagnostics posés par 5 évaluateurs sur une cohorte rétrospective de syndromes de chevauchement.

Méthode : Les patients identifiés comme présentant un syndrome de chevauchement par codification en consultation du 01/01/2019 au 16/05/2024 étaient inclus dans notre étude. Un évaluateur effectuait une réattribution de diagnostics et constituait deux fichiers : « initial » à partir des données initiales et « final » résumant les données évolutives. Ces fichiers étaient remis à un jury d'attribution diagnostique de 4 évaluateurs à qui on demandait d'attribuer un diagnostic à partir des données initiales puis à partir des données finales.

Résultats : La cohorte rétrospective comportait 85 patients analysés dont 40 patients chez qui l'évaluateur A retenait le diagnostic de syndrome de chevauchement. Le taux d'exclusion de diagnostic était similaire (de 54 à 64%) pour les autres évaluateurs. Le taux d'accord entre les évaluateurs sur le diagnostic de syndrome de chevauchement à partir des données finales était globalement de 80%. Ces bonnes concordances étaient confirmées dans les sous-groupes CBP-HAI (particulièrement dans le sous-groupe CBP-HAI « certain » : 88,8% entre les membres du jury) et CSP-HAI (80% entre les membres du jury). Les patients chez qui le syndrome de chevauchement n'était pas retenu présentaient souvent une CBP ou une CSP de phénotype « inflammatoire » s'exprimant par une cytolysse d'intensité variable.

Conclusion : Le diagnostic de syndrome de chevauchement est posé par excès dans près de 55% des cas, potentiellement en raison de phénotypes « inflammatoires » de maladies cholestatiques. Une discussion collégiale pourrait permettre d'améliorer la validité des diagnostics posés.

Composition du Jury :

Président : Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs : Docteur Line Carolle NTANDJA WANDJA, Docteur Massih NINGARHARI

Directeur de thèse : Professeur Alexandre LOUVET