

République Algérienne Démocratique et populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique Université de SAAD
DAHLAB Blida1

Faculté de médecine Département de pharmacie



Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de doctorat en pharmacie intitulé :

**Etude immuno clinique des patients atteints de
cholangite biliare primitive**

Présenté par :

-BOUMERZOUG Fethia Imen

-AISSAOUI Selma

-RAMOUL Imene

Jury d'évaluation :

-Président du jury : Dr. CHERGUELAIN KHALED Maitre –assistant en Immunologie

-Examineur : Dr.REZGUI IMENE Assistante en Immunologie

-Promoteur : Pr.BOUDJELLA MOHAMED LOTFI Professeur en Immunologie

-Co- promoteur : Pr.BENAZIZ OUARDA Professeur en pharmacie galénique

Année universitaire 2022/2023

Session juillet 2023

Remerciements

En premier et avant tout nous devons tous nos remerciements au grand seigneur tout puissant qui nous a guidés, protégé et accordé courage et volonté d'y croire et d'y arriver grâce à sa bénédiction.

<<Dieu Merci >>

Notre mémoire est l'aboutissement d'un parcours de persévérance et de recherches intensives il n'aurait été accompli sans les personnes au bon cœur qui nous ont été d'une aide précieuse.

Nous remercions en particulier nos parents, la raison de ce que nous sommes devenues aujourd'hui et toutes nos familles pour le soutien qu'ils nous ont apporté de près et de loin.

Nous avons la gratitude de remercier vivement Pr.Boujella Lotfi et pr . ben azziz warda de nous avoir accordés leur confiance en acceptant de nous encadrer et qui n'ont guère cessés de nous communiquer leurs conseils et leur savoir pour réaliser au mieux ce modeste pas de recherche

Nos sincères remerciements vont aux membres du jury de nous avoir honorés en acceptant de juger notre modeste travail.

Nous adressons également nous profondes reconnaissances à dr chadi youcef et l'équipe de l'unité de l'immunologie du CHU HASSIBA BENBOUALI-

BLIDA pour leur gentillesse, précieux soutien, générosité et leurs contribution dans la réalisation de ce mémoire

Dedicaces

A mes chers parents Boumerzoug Noureddine et Bentafet Bachira , leurs efforts et leurs sacrifices durant ma vie m'ont permis de vivre ce jour

A la mémoire de mon grand père Bentafet Said que dieu lui garde dans son vaste paradis

A ma sœur Meriem la lumière de mes jours , source d'espoir et d'amour qui sait toujours comment procurer la joie pour toute la famille

A mon frère Oussama pour l'aide qu'il ma toujours accordé

A mon marie Oussama Serier Abdellah source de joie et de bonheur qui n'a epargné aucun effort pour me rendre heureuse

A mon oncle Hocine BenTafet qui n'a jamais cessé de m'accompagner et de m'encourager

A ma belle mère Fatima Ben taiba pour ses prières et sa présence.

A mes chers amis selma ,imen , radja

Que dieu vos donne une longue et joyeuse vie

.. & enfin je dédie ce modeste travail fait avec tout mon amour pour la spécialité.

BOUMERZOUG IMEN

Dedicaces

A mes chers parents Ramoul M'hamed et Mahieddine Nadjat, aucune phrase ne saurait exprimer ce que vous représentez pour moi. Je vous dois tout ce que j'ai et tout ce que je suis. Je vous suis éternellement reconnaissant pour les sacrifices que vous avez consentis et mon amour pour vous ne s'éteindra qu'avec ma vie.

A mes frères : Mohamed , Nadjib et Mahmoud : source de joie et de bonheur, qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études .

A mon fiancé : boudali abdelkader pour son assistance morale et ses conseils

A la mémoire de mes grandes mères : Fatiha Hachemi et Malika benyoucef que dieu leur fasse miséricorde.

A tous mes amis particulièrement Imène, Selma ,Radjaa, Roumaïssa .

A mes chers oncles, mes tantes, mes cousins et mes cousines : aucune dédicace ne saurait vous témoigner l'affection et la gratitude que je vous porte. Puisse Dieu vous procurer bonheur et prospérité.

A tous ceux que j'aurai involontairement omis de citer.

Et enfin à tous ceux qui m'ont aidé à accomplir ce modeste travail de près ou de loin .

RAMOUL IMEN

Dedicaces

A MON TRES CHER PERE AISSAOUI KARIM

A celui qui m'a tout donné sans compter, à celui qui m'a soutenue toute ma vie, à celui à qui je dois ce que je suis et ce que je serai. Voici le jour que tu as attendu impatiemment. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être. Merci pour tes sacrifices le long de ces années. Merci pour ta présence rassurante. Merci pour tout l'amour que tu procures à notre petite famille. Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices. Sans toi, je ne saurais arriver où je suis. Avec toi, j'ai appris tout ce qu'il me faut pour y arriver à ce stade : la discipline, l'honnêteté, et beaucoup de valeurs qu'il me faut un ouvrage pour les citer. J'espère rester toujours digne de ton estime. Ta bonté et ta générosité sont sans limites. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études. Puisse Dieu tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime très fort, mon très cher papa, et j'espère que tu seras toujours fière de moi. Je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence.

A MA TRES CHERE ET ADORABLE MERE BENARBIA ZAKIA

Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de ma reconnaissance, parce que je te dois ce que je suis. Tu m'as donné la vie, tu m'as élevée, tu m'as comblée de ton amour et de ta tendresse. Il me faudra plus que les mots pour exprimer mon amour. Je t'aime, maman, plus que tout dans ce monde. C'est avec ta présence et ton soutien, que j'ai dû surmonter des longues années d'étude. Dans ce travail modeste que je te dédie, j'espère que tu trouveras le fruit de ton amour, de ta tendresse et de ta patience, et en ce jour, je souhaite réaliser l'un de tes rêves et que tu seras fière de moi. Ma très chère Maman, je t'aime très fort et je t'aimerai toujours. Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. J'espère que tu seras toujours fière de moi. Je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence.

A MES DOUCES SŒURS MERIEM, MANEL, MOUNIA, LINA ET NOUR AISSAOUI

Je vous suis toujours reconnaissante pour votre soutien moral que vous m'avez accordé tout au long de mon parcours. Vous avez toujours cherché mon plaisir et mon sourire dans les moments les plus difficiles de ma vie. Je vous dédie ce travail en témoignage de tout ce que je ressens pour vous, qu'aucun mot ne le saurait exprimer. Pussions-nous rester unies dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il vous apporte tout le bonheur et toute la réussite et vous aide à réaliser tous vos rêves. Je vous aime tellement.

A MON CHER MARI HAMDIS AYOUB

A qui je dédie aussi cette réussite. Source de joie perpétuelle. les mots m'ont toujours manqué pour exprimer toute l'admiration que j'ai pour toi. Tu m'as toujours donné le meilleur de toi-même. Merci pour ton aide immense, pour ta patience, merci pour ton soutien, pour tes encouragements dont ils ont fait preuve pendant toute la durée de ce travail. A notre avenir ensemble. Le mérite de ce travail te revient. Puisse Dieu le tout puissant t'accorder une longue et heureuse vie couronnée de santé.

A MES CHERS GRAND PARENTS BENARBIA DAHMANE ET KHELILI DALILA

Notre source de joie et de bonheur, Je vous suis reconnaissant pour l'amour inconditionnel dont vous m'avez baigné tout au long de ma vie. Merci pour vos encouragements, pour votre soutien, et grand merci pour vos sincères prières. Puisse le grand Dieu vous combler de santé et vous accorder une longue vie. Je vous aime !

A MES CHER ONCLES, MES CHERES TANTES

A MA CHERE COUSINE LAMIA

A TOUTE MA FAMILLE

Tout homme ne se sent réellement entier qu'auprès de sa famille. Aucune dédicace ne saurait vous témoigner l'affection et la gratitude que je vous porte. Puisse Dieu vous procurer bonheur et prospérité.

A MES BEAUX PARENTS

Chez qui j'ai reçu un soutien important et chez qui j'ai préparé une bonne partie de ce travail. Je vous dédie ce modeste travail. Puisse Dieu vous procure santé, bonheur et longue vie.

A MES AMIES ET COLLEGUES IMEN BOUMERZOUG , IMENE RAMOUL, RADJAA BOUKADER

Je vous suis profondément reconnaissant de m'avoir honoré de votre amitié. Nous avons partagé les bons et les mauvais moments des études médicales. Merci pour vos encouragements, votre soutien et votre aide. Je vous souhaite beaucoup de succès dans votre carrière. Puisse le grand Dieu vous procure bonheur et prospérité.

A tous ceux qui sont chers et que j'ai omi de les citer

A TOUS MES ENSEIGNANTS ET PROFESSEURS

Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous apporte de même que ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour ma formation et mon instruction. Durant toute mon existence je vous adresse l'expression profonde de ma gratitude. Je vous dédie ce modeste travail.

AISSAOUI SELMA

Table des matières :

I.	RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE	8
I.1	Définition	8
I.2	Historique.....	9
I.3	Epidémiologie.....	9
I.4	Physiopathologie.....	10
I.4.1	Les facteurs favorisants.....	10
I.4.2	Le mécanisme physiopathologique de la CBP	11
I.4.3	Le mécanisme immunologique de la CBP	11
I.5	Manifestations clinique.....	12
I.6	Bilan biologique.....	13
I.7	Diagnostic positif.....	14
I.8	Diagnostic différentiel	16
I.9	L'évolution.....	17
I.10	Pronostic	17
I.11	Traitement.....	18
I.11.1	Objectifs thérapeutiques	18
I.11.2	Traitement de fond	18
I.11.2.1	Traitement pharmacologique de 1ère intention: L'acide ursodésoxycholique (AUDC)	18
I.11.2.2	Traitement pharmacologique de 2ème intention.....	23
I.11.2.3	Acide obéticholique	23
I.11.2.4	Les fibrates	23
I.11.2.5	Le budésonide	23
I.11.2.6	Transplantation hépatique	24
I.11.2.7	Récapitulatif de la prise en charge de la CBP	24
I.11.3	Traitement des symptômes	25
I.11.3.1	Traitement du prurit	25
I.11.3.2	Traitement de l'asthénie	26
I.11.4	Traitement des comorbidités	26
I.11.4.1	Traitement de l'hypercholestérolémie	26
I.11.4.2	Traitement de la déficience vitaminique	26
I.11.4.3	Traitement de l'ostéoporose	27
I.11.4.4	Traitement de l'HTP et de ses complications	27
I.11.4.5	Traitement du syndrome de chevauchement: overlap syndrome	27

I.11.5	Surveillance:	27
I.12	Problématique	28
I.13	Objectif	28
II.	Partie pratique	35
II.1	Patients et méthode	35
II.1.1	Type d'étude	35
II.1.2	Patients	35
II.1.3	Collecte de données	35
II.1.4	Les critères d'inclusion.....	35
II.1.5	Les critères d'exclusion	35
II.1.6	Matériel.....	35
II.1.7	Méthodes	36
II.1.7.1	La recherche des anticorps anti-mitochondrie	36
A.	IFI surTriple substrat/Hep-2	40
B.	Mitochondrie-2 ELISA	43
II.1.8	Analyse des données	44
II.2	Résultats.....	45
II.2.1	Répartition des patients selon le type des MAI spécifiques d'organe	45
II.2.2	Répartition des patients atteints de CBP selon l'âge	46
II.2.3	Répartition des patients atteints de CBP selon le sexe	46
II.2.4	Répartition des patients selon le centre de recrutement	47
II.2.5	Répartition des patients atteints de CBP selon le profil clinique	48
II.2.6	Répartition des patients atteints de CBP selon le profil biologique	49
II.2.7	Répartition des patients atteints de CBP selon le profil immunologique	50
.....	54
II.2.8	Répartition des patients selon les types des MAI associées à la CBP.....	54
II.3	Discussion.....	55
II.3.1	Fréquence	55
II.3.2	Age	56
II.3.3	Sexe	56
II.3.4	Profil clinique	57
II.3.4.1	Asymptomatique	57
II.3.4.2	Symptomatique	57
II.3.5	Profil biologique/ cytolysé	58
II.3.6	La positivité des AAM2	59
II.3.7	MAI associées à la CBP	59
III.	Conclusion.....	61
V.	Références bibliographiques	65

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Prévalence de la CBP selon le pays.....	3
Tableau 2 : : Les maladies associées à la CBP.....	6
Tableau 3 : Score de Child-Pugh.....	15
Tableau 4 : les avantages et les inconvénients de l'IFI.....	23
Tableau 5 : les avantages et les inconvénients de l'ELISA.....	24
Tableau 6 : Répartition selon le type des MAI spécifiques d'organe.....	29
Tableau 7 : Répartition des patients atteints de CBP selon les tranches d'âge.....	29
Tableau 8 : Répartition des patients atteints de CBP selon le sexe.....	30
Tableau 9 : Répartition des patients atteints de CBP selon le profil clinique.....	31
Tableau 10 : Répartition des patients atteints de CBP selon les symptômes.....	32
Tableau 11 : Répartition des patients atteints de CBP selon les résultats de l'IFI Triple substrat.....	33
Tableau 12 : La répartition selon les titres de dilution par la technique IFI LKS.....	34
Tableau 13 : Nombre de malades et non-malades détecté par l'IFI LKS.....	34
Tableau 14: La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives de l'IFI LKS....	35
Tableau 15 : La répartition selon les titres de dilution, l'aspect, et la cible antigénique par la technique IFI Hep-2.....	35
Tableau 16 : Le nombre de malade et non-malades détecté par IFI-Hep-2.....	35
Tableau 17 : La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives de l'IFI Hep-2	36
Tableau 18 : Répartition des patients atteints de CBP selon le taux de positivité de la technique ELISA.....	36
Tableau 19 : Le nombre de malades et non-malades détecté par l'ELISA.....	36
Tableau 20 : La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives de l'ELISA.....	37
Tableau 21 : Prévalence de la CBP selon le pays.....	38
Tableau 22 : Age moyen au moment du diagnostic selon les séries.....	38
Tableau 23 : Sexe ratio selon les auteurs.....	38
Tableau 24 : Fréquences des patients asymptomatiques selon les auteurs.....	40
Tableau 25 : Pourcentages de patients présentant une asthénie selon les auteurs.....	40
Tableau 26 : Pourcentages des patients présentant un prurit selon les auteurs.....	41
Tableau 27 : Pourcentages de patients présentant un ictère selon les auteurs.....	41
Tableau 28 : Pourcentages des patients ayant une cytolyse selon les auteurs.....	41

Tableau 29 : Fréquences de la positivité des AAM2 selon les séries.....	42
Tableau 30 : Pourcentages de la sensibilité, spécificité, VPP, VPN des techniques IFI LKS et ELISA selon les études.....	42
Tableau 31 : Les fréquences des MAI associées à la CBP selon les séries.....	43

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Auto-anticorps retrouvés dans la CBP. A. Aspect anti-mitochondrie (fluorescence cytoplasmique et quelques dots nucléaire) sure cellule Hep-2. B. Aspect dot nucléaire (anti-sp100) sur cellule Hep-2. C. Aspect membrane nucléaire (anti-gp210) sur cellule Hep-2.....	7
Figure 2 : . Les 4 stades histologiques de la CBP selon la classification de Scheuer (A – B, HES x100 ; C, rouge sirius x50 ; D, rouge sirius x20).....	9
Figure 3 : Schéma représentant les critères du diagnostic biologique.....	10
Figure 4 : Structure chimique de l'AUDC.....	13
Figure 5 : Boîte des réactifs d'IFI sur triple substrat (foie,rein,estomac) de rat.....	20
Figure 6 : Microscope à fluorescence Scope.....	20
Figure 7 : Automate das AP22 IF BLOT ELITE (ELISA).....	21
Figure 8 : principe de la tectnique d'immunofluorescence indirecte sur Hep-2.....	22
Figure 9 : les lames d'IFI sur TS.....	22
Figure 10 : principe de la technique de ELISA.....	23
Figure 11 : Photo qui illustre l'exécution du test de l'ELISA.....	24
Figure 12 : Fluorescence du noyau cellules HEP-.....	25
Figure 13 : Aspect mitochondrie (AAM) sur TS (tissu du foie).....	25
Figure 14 : Aspect mitochondrie (AAM) sur TS (tissu de l'estomac).	26
Figure 15 : Aspect mitochondrie (AAM) sur TS (tissu du rien.....	26
Figure 16 : Répartition des patients selon les résultats de la recherche des auto-anticorps sur TS.....	28
Figure 17 : Répartition selon le diagnostic des MAI spécifiques d'organe retrouvées.....	28
Figure 18 : Répartition des patients atteints de CBP selon les tranche d'âge.....	29
Figure 19 : Répartition des patients atteints de CBP selon le sexe.....	30
Figure 20 : Répartition des patients selon le centre de recrutement.....	31
Figure 21 : La répartition des patients atteints de CBP selon le profil clinique.....	31
Figure 22 : : La répartition des patients atteints de CBP selon les symptômes.....	32
Figure 23 : Répartition des cas selon les syndromes.....	33
Figure 24 : Répartition des patients atteints de CBP selon les résultats de l'IFI Triple substrat.....	33
Figure 25 : Répartition des patients atteints de CBP selon le taux de positivité de la technique ELISA	36
Figure 26 : graphe contenant une comparaison entre les différents paramètres (spécificité, sensibilité, VPP, VPN) des techniques IFILKS, ELISA.....	37
Figure 27 : : Répartition des patients selon les types des MAI associées à la CBP.....	38

Liste des abréviations

AC : Anticorps

AAc : Auto-anticorps

AAM : Anticorps anti-mitochondries

AAN : Anticorps anti-nucléaires

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases

ALAT : Alanine aminotransférase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASAT : Aspartate aminotransférase

AUDC : Acide ursodésoxycholique

Bcl2 :B-CELL lymphoma 2

BEC : Cellules épithéliales biliaires

CBP : Cholangite biliaire primitive

CHC : Carcinome hépato-cellulaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CSP : Cholangite sclérosante primitive

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CBE : Concept biologique des espèces

DILI : Drug-induced liver injury

EVA : Echelle Visuelle Analogique

E.coli : Escherichia coli

EASL : European Association for the study of the liver

ELISA : Enzyme-linkedimmunosorbentassay

GGT : Gamma glutamyl transférases.

HAI : Hépatite auto-immune

HBs : Le virus de l'hépatite B

HCV : Le virus de l'hépatite C

HD : Hémorragie digestive

HDL : High density lipoproteins

HEP2 : Human epithelial cell line type 2

HTA : Hypertension artérielle

HTP : Hypertension portale

IFI : Immunofluorescence indirecte

IgA : Immunoglobuline de type A
IgG : Immunoglobuline de type G
IgM : Immunoglobuline de type M
IHC : Insuffisance hépato-cellulaire
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IL : interleukine
LDL : Low density lipoprotein
MAI : maladie auto-immune
MC : Maladie coeliaque
MELD : Model for End-Stage Liver Disease
NFS : Numération et formule sanguine
PAL : Phosphatases alcalines
PBH : Ponction-biopsie hépatique
PDC : Complexe pyruvate déshydrogénase
PR : Polyarthrite rhumatoïde
PBF : Produits de dégradation de la fibrine
SGS : Syndrome de Gougerot Sjogren.
SMA : Spinal muscular atrophy
SP 100 : Protéine spécifique
TH : Transplantation hépatique
TP : Taux de prothrombine
TSH : Thyroid Stimulating Hormone
TCD4 : Lymphocyte T CD4
TCD8 : Lymphocyte T CD8
TLS : Tertiary Lymphoid Structure
TH1 : Lymphocyte T helper 1
VBIH : Voies biliaires intra-hépatiques
VBEH : Voies biliaires extra-hépatiques
VO : Varices oesophagiennes

INTRODUCTION

La cholangite biliaire primitive (CBP), est la nouvelle dénomination de la cirrhose biliaire primitive, liée à un désordre auto-immun touchant le foie. La CBP est une hépatopathie caractérisée par une réponse immunitaire contre les constituants du foie, qui mène à la destruction progressive des canaux biliaires intra-hépatique, avec pour conséquence une cholestase, une insuffisance hépatique sévère, qui évolue vers une cirrhose [1].

Sur le plan épidémiologique, Il s'agit d'une maladie rare, elle est encore peu connue malgré une nette augmentation de son incidence au cours des dernières années, avec une prévalence allant de 10 à 40 pour 100000 habitants. Elle affecte préférentiellement la femme (dans 90 % des cas), avec une médiane d'âge de 55 ans au moment du diagnostic [2].

Sur le plan physiopathologique, la CBP est caractérisée par l'interaction complexe entre des facteurs environnementaux et une prédisposition génétique [1,5].

Sur le plan clinique, les patients atteints de CBP, sont habituellement asymptomatique au début, mais peuvent présenter une asthénie, des signes de cholestase hépatique (tels que, le prurit et une stéatorrhée) ou d'emblée des signes d'une cirrhose hépatique (hypertension portale et ascite) [1].

Sur le plan biologique, la CBP est caractérisée par l'installation d'un syndrome de cholestase (augmentation de SGPT-ALAT- et SGOT-ASAT-), une augmentation des IgM, et de façon caractéristique, la présence d'anticorps anti-mitochondries de type M2 (AM2) dans le sérum [3,4].

Sur le plan anatomopathologique, la biopsie hépatique demeure parfois nécessaire, afin de confirmer le diagnostic d'une part et de déterminer le stade évolutif de la maladie d'autre part [1].

La CBP est souvent associée à d'autres maladies auto-immunes, dont l'hépatite auto-immune. La coexistence d'une CBP et d'une HAI réalise le syndrome de chevauchement (Overlap syndrome).

L'acide ursodésoxycholique (AUDC) présente à l'heure actuelle le traitement standard de la cholangite biliaire primitive (CBP). Sa prescription à un stade précoce permet de ralentir la progression de la maladie et d'améliorer la survie. C'est ainsi que la réponse biologique à l'AUDC est considérée comme le principal facteur prédictif de survie sans transplantation hépatique [6].

La CBP pose un problème de santé publique, c'est une pathologie dont le pronostic sombre avec l'installation de l'insuffisance hépatocellulaire terminale à un stade avancé. La prise en charge thérapeutique à ce stade reste la greffe hépatique, et que sa réalisation reste difficile dans notre pays. Pour cela, le dépistage de la CBP demeure très intéressant, afin d'éviter la survenue d'une cirrhose hépatique terminale, en utilisant des paramètres de dépistage clinique, radiologique et immunologique. L'objectif de notre travail est de déterminer les éléments immunologiques de diagnostic permettant le dépistage précoce de la CBP, afin de prendre en charge précocement la maladie.

I. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

I.1 Définition

La cholangite biliaire primitive est une maladie hépatique inflammatoire chronique, caractérisée sur le plan clinique par un syndrome de cholestase intra-hépatique et sur le plan anatomopathologique par une destruction progressive des voies biliaires intra-hépatiques de petit calibre liée à une infiltration lymphocytaire. Cette destruction est responsable du développement progressif d'une fibrose hépatique, pouvant évoluer jusqu'à la cirrhose [7].

I.2 Historique

En 1851, fut la première description de la CBP, celle de THOMAS ADDISON (médecin et scientifique britannique du XIX^e siècle) et WILLIAM WITHEY GULL (médecin clinicien britannique), appelée maladie d'ADDISON-GULL ou maladie de HAYER, une affection caractérisée par des plaques cutanées (xanthome), un ictère et une hépato-splénomégalie [8,9].

En 1876, VICTOR HANOT (médecin et professeur français connu pour ses travaux dans le domaine de l'hépatologie, en particulier sur la cholangite biliaire primitive), a fourni une description de la cirrhose biliaire primitive (CBP), maladie parfois appelée syndrome de Hanot [10].

En 1949, la CBP reçoit une première appellation par Susanna Mc MAHON (médecin psychiatre et clinicienne américaine) et THANNHAUSER, pour désigner l'association de xanthomes cutanés à des taux de cholestérolémie élevés [11].

En 1950, AHRENS et le groupe de l'institut Rockefeller (fondation caritative privée, fondée par JOHN DAVISON ROCKEFELLER et FREDERICK T. GATES pour « promouvoir le bien-être de l'humanité dans le monde ») à New York firent la première description précise de la maladie qu'ils nommèrent cirrhose biliaire primitive [12].

En 1965, le rôle fondamental des anticorps anti-mitochondries dans le diagnostic ; a été mis en évidence [13].

En 2014, lors de l'international liver congress à Londres, il a été proposé de changer le nom de la maladie tout en conservant son acronyme (CBP/PCB), Le nom retenu et adopté par les associations savantes, The American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD, The European Association for the Study of the Liver, EASL, The International Association for the Study of the Liver, IASL, etc. est devenue: «Primary Biliary Cholangitis», et en français «cholangite biliaire primitive» [14].

I.3 Epidémiologie

C'est une maladie rare, son incidence est de 5-10 cas /million d'habitants, mais dans certaines régions, elle est en nette augmentation [15]. Sa prévalence est de l'ordre de 10-90/100.000 habitants .

Elle atteint les femmes dans 90% des cas, les hommes ne sont touchés que dans 10% des cas mais elle s'exprime de façon similaire dans les deux sexes. Elle ne touche que peu ou pas les enfants [16]. L'âge d'apparition serait entre 40-60 ans ; l'âge médian de 50 ans avec un éventail de 20-90 ans [17,18]. Cette maladie n'est jamais retrouvée à l'enfance ni à l'adolescence [19]. Dans 2% des cas on retrouve une CBP

chez la sœur, la mère ou la fille de la malade [20]. La prévalence est de 0,72% chez les parents du premier degré et de 1,2% chez la progéniture [21].

L'épidémiologie de la CBP a été étudiée extensivement dans les pays occidentaux, par opposition à l'Afrique où les données épidémiologiques sont limitées [22].

En Europe, en Amérique du Nord, en Asie et en Australie la prévalence se situe entre 19,1 et 402 cas/million d'habitants. L'incidence se situe entre 0,33 et 5,8/million d'habitants/année [23].

Les plus hautes prévalences ont été rapportées aux Etats-Unis (402 cas par million d'habitants) [24], en Grèce (365 cas par million d'habitants) [25] et en Angleterre (240 cas par million d'habitants) [26] tandis que les plus faibles prévalences ont été rapportées en Australie (19 cas par million d'habitants) [27], au Canada (22 cas par million) [28], et au Brunei (26 cas par million) [29]. Des études conduites au Japon, en Chine et en Corée du Sud et portant sur de larges échantillons ont conclu à une prévalence moindre que celle habituellement observée dans les pays occidentaux [30,31]. Ces données sont exposées dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Prévalence de la CBP selon le pays.

Pays	Prévalence (Par million d'habitants)
Etats-Unis (15)	402
Grèce (24)	365
Angleterre (17)	240
Australie (25)	19
Canada (19)	22
Brunei (20)	26
Chine (22)	56,4

Au Maroc, l'âge moyen des patients atteints de CBP varie entre 35 et 65 ans [32]. Mais, avec des extrêmes allant de 22 à 93 ans [33].

Quatre-vingt-dix pour cent des patients sont de sexe féminin dans leur quatrième ou cinquième décennie [34].

Dans l'ensemble, les études récentes indiquent une incidence et une prévalence plus élevées que les études anciennes, soit à cause d'une réelle augmentation, soit du fait d'une meilleure connaissance de la maladie et d'une meilleure détection des formes symptomatiques, ou des deux [35].

I.4 Physiopathologie

La CBP est considérée comme une MAI modèle en raison de l'homogénéité de ces manifestations cliniques, de sa prédominance féminine, de son association fréquente à d'autres maladies auto-immunes (dans 50% des cas environs), et la présence d'anticorps circulants anti-mitochondrie (AAM) ainsi l'atteinte spécifique des canaux biliaires. Cette pathologie est caractérisée par une perte spécifique de tolérance à un antigène mitochondrial omniprésent, le composant E2 du complexe pyruvate déshydrogénase (PDC-E2).

I.4.1 Les facteurs favorisants

La pathogénie de la CBP est multifactorielle, elle résulte de la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. La prédisposition génétique est attestée par la forte prévalence de la maladie chez les parents de premier degré, elle peut affecter la sœur, la mère, la fille ; le taux de concordance est estimé à 63 % chez les jumelles monozygotes et nul chez les hétérozygotes [36,37]. ; il y a une association avec certains gènes HLA de classe II (HLA DR8) et des gènes non HLA (IL12A et IL12RB2) [38].

Des études cas-témoins à grande échelle ont systématiquement établi un lien entre les infections des voies urinaires et le tabagisme, d'une part, et la CBP, d'autre part, en tant que facteurs environnementaux déclencheurs [39,40]. L'infection bactérienne peut avoir un impact sur l'étiologie de la CBP car la PDC-E2 présente un mimétisme moléculaire entre la PDC-E2 humaine et la PDC-E2 d'*Escherichia coli* (*E. coli*) et, par conséquent, l'infection par *E. coli* peut déclencher la rupture de la tolérance immunologique à l'égard de la PDC-E2 humaine. Des études cas-témoins montrent également que la modification xénobiotique de la PDC-E2 par des substances chimiques abondantes dans la vie quotidienne, telles que le rouge à lèvres, les teintures capillaires et le vernis à ongles, joue un rôle dans la génération de néoantigènes immunogènes et la rupture de la tolérance dans la CBP [41,42,43].

I.4.2 Le mécanisme physiopathologique de la CBP

On pourrait présenter de façon schématique un paradigme du mécanisme physiopathologique de la maladie: la phase préclinique initiale marquée par les désordres immunitaires, caractérisés par une réponse auto-immune médiée par des lymphocytes B et T auto-réactifs et dirigée contre les cholangiocytes des canaux biliaires intra-hépatique de petit et moyen calibre. Les épitopes du PDC mitochondriale (en particulier la sous-unité E2) sont les cibles antigéniques de cette réponse, et ces mêmes épitopes sont reconnus par les anticorps circulants anti-mitochondries (AAM).

Une dysfonction ou une déplétion acquise en glutathion dans les cholangiocytes des canaux biliaires interlobulaires, entraînant une réduction marquée de l'expression et de l'activité Bcl2 et du seuil de l'apoptose, est l'anomalie pathogénique de base de la CBP. La détection d'AAM (M2) est spécifique du domaine lipoyl de la S/u E2 du complexe 2-acide-oxo-déshydrogé nase. L'épitope M2 est détectable dans les cholangiocytes en apoptose et dans la lumière des petits canaux biliaires intra-hépatiques.

Dans les cholangiocytes apoptotiques, contrairement aux autres cellules, le glutathion ne se lie pas au résidu lysine-li- poyl de la déshydrogenase, ce qui entraîne l'échec de lyse des épitopes auto-réactifs et surexpression des épitopes M2. L'apoptose des cholangiocytes constitue la phase précoce de l'histoire naturelle et participe à l'initiation et à l'amplification du processus auto-immun. Ce modèle explique l'effet bénéfique de l'AUDC sur la réduction des acides biliaires, du titre des AAM et exerce des effets anti-apoptotiques dans les cholangiocytes à la phase précoce de l'histoire naturelle de la CBP.

La réaction inflammatoire péri-biliaire induite est à l'origine d'une apoptose cholangiocytaire excessive, compensée par une prolifération néocholangiocytaire. La cholestase s'installe progressivement, elle est d'abord ductulaire puis canaliculaire, avec accumulation intra-hépatique d'acides biliaires hydrophobes toxiques responsables des lésions hépatiques secondaire, marquant la deuxième phase évolutive de la maladie. Le mécanisme pathogène des acides biliaires est multiple: cytotoxicité directe en solubilisant la membrane cellulaire; surexpression hépatocytaire des CMH de la classe I augmentant ainsi leur vulnérabilité à la réponse immune; induction de l'apoptose par activation direct des récepteurs

transmembranaires FAs, recrutement des cellules mononucléées en stimulant la libération des cytokines pro-inflammatoires; libération des radicaux oxygénés libres à l'origine du stress oxydatif.

L'inflammation s'étend progressivement au-delà de l'espace porte vers le lobule hépatique; ces formes d'hépatite d'interface lymphocytaire, appelées par Popper «biliary piecemeal necrosis», sont généralement associées à une ductopénie plus marquée. Les lésions nécrotico-inflammatoires déclenchent le processus de fibrogénèse en activant les myofibroblastes (à partir des monocytes, cellules étoilées et des fibroblastes périductulaires). Ce phénomène est le signe de l'évolution vers la cirrhose.[44,45]

I.4.3 Le mécanisme immunologique de la CBP

Le signe pathologique distinctif de la CBP est la présence d'infiltrats inflammatoires portaux et périportaux denses entourant les petites et moyennes voies biliaires intra-hépatiques. Les cellules inflammatoires imprègnent l'épithélium biliaire, qui apparaît perturbé, avec des irrégularités de la lumière biliaire. L'infiltrat inflammatoire est composé principalement de lymphocytes T CD4+ et CD8+, de macrophages, de lymphocytes B, de plasmocytes, de cellules NK et NKT, avec une présence variable d'éosinophiles [46]. Les cellules T CD8+ infiltrantes exercent une attaque cytotoxique directe sur l'épithélium des voies biliaires, tandis que les cellules CD4+ sont des cellules T auxiliaires (Th) qui agissent en produisant des cytokines inflammatoires, qui stimulent les cellules T CD8+ cytotoxiques autoréactives et la production d'auto-anticorps par les cellules B [47,48]. Reflétant la perte de tolérance à la PDC-E2, les cellules T CD4+ et CD8+ réagissant contre cette protéine mitochondriale sont abondamment retrouvées dans le foie des patients atteints de CBP et, de façon intéressante, les épitopes des cellules B et T incluent le domaine lipoylé de l'E2 [49]. Les cellules T régulatrices (Treg) sont réduites dans le foie et le sang périphérique des patients atteints de CBP [50], un défaut qui facilite probablement les réponses auto-immunes.

Dans la CBP, des follicules de lymphocytes B sont fréquemment observés dans la voie portale, à proximité des canaux biliaires. Ces agrégats lymphocytaires - appelés structures lymphoïdes tertiaires (SLT) lorsqu'ils sont présents en dehors des organes lymphoïdes secondaires - se retrouvent dans les tissus cibles d'autres maladies auto-immunes. Elles se caractérisent par la présence de veinules à haute teneur en cellules endothéliales et par une disposition organisée des cellules B et T en liaison avec les cellules dendritiques folliculaires. Les TLS constituent un milieu riche en cytokines et en chimiokines, où les cellules B, les cellules dendritiques folliculaires et les cellules T interagissent, permettant la maturation par affinité des cellules immunitaires effectrices, ce qui favorise l'auto-immunité humorale et cellulaire [51]. Il convient de mentionner que la CBP précoce est caractérisée par une réponse immunitaire de type Th1 pilotée par l'IL-12, tandis que la réponse de type Th17 médiée par l'IL-23 prévaut dans les stades ultérieurs, favorisant la fibrose à un stade avancé de la maladie [52]. Bien que les AMA spécifiques de la CBP ne soient pas directement pathogènes, les immunocomplexes formés par les AMA et l'antigène correspondant peuvent activer les cellules dendritiques locales et régionales, renforçant ainsi l'immunité contre la sous-unité E2. En fait, il a été démontré que les macrophages de patients atteints de CBP, mais pas ceux d'individus normaux, produisent de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires, y compris IL-6, TNF α et IL-12, lorsqu'ils sont incubés avec des corps apoptotiques de BEC et d'AMA, reflétant probablement la polarisation M1 des cellules phagocytaires [48,53].

Notamment, le PDC-E2 est régulé à la hausse dans les CBE lésées et, en raison de son absence de glutathiolation, il peut rester intact dans les corps apoptotiques de ces cellules [54,55,56]. Les hématies apoptotiques des CBE endommagées peuvent être englouties par les cellules présentatrices d'antigènes pour stimuler l'immunité adaptative contre cet antigène mitochondrial, en particulier lorsque l'individu a un bagage génétique prédisposant à l'auto-immunité.

I.5 Manifestations clinique

La CBP passe par trois phases :

- Une phase asymptomatique : elle représente 40 à 60% des cas, et peut durer plus de 10 ans. La CBP est définie dans cette phase par la présence d'un syndrome de cholestase biologique avec une détection des AAM, sans signes cliniques [57].
- Une phase symptomatique : le prurit et l'asthénie sont des signes prédominants, souvent révélateurs de la maladie ; un prurit isolé présent dans la moitié des cas est un bon signe d'appel, mais son absence n'exclut pas le diagnostic [58,59]. L'asthénie est un signe peu spécifique mais fréquemment rapporté par les patients [60,61].

Les autres manifestations initiales de la maladie sont : une hépatomégalie (25%) ; splénomégalie (15%); hyperpigmentation (25%); xanthélasmas (10%); et ictère (10%) [62].

- Une phase terminale : elle est caractérisée par un ictère permanent associé à une altération de l'état général, à une cirrhose, à une HTP (hypertension portale), puis à une insuffisance hépatocellulaire conduisant au décès en 2 à 4 ans [63].

Des manifestations extra-hépatiques de type auto-immun ont été rapportées au cours de la CBP. Le tableau ci-dessous résume les maladies les plus fréquemment associées à la CBP :

Tableau 2 : Les maladies associées à la CBP [64]

Maladies	Fréquences (%)
Syndrome de Sjögren	7-34
Phénomène de Raynaud	9-13
Thyroïdite d'Hashimoto	11-13
Polyarthrite rhumatoïde	3-8
Psoriasis	6
Sclérodermie ou CREST	1-2
Maladie cœliaque	6
Maladies inflammatoires de l'intestin	1
Maladie de Biermer	15
Lupus érythémateux	2-5

I.6 Bilan biologique

- Bilan biochimique hépatique : il est caractérisé par un syndrome de cholestase avec une augmentation de l'activité sérique des phosphatases alcalines (PAL) >1,5N et de la γ -glutamyltranspeptidase (γ GT) >3N.

L'hyperbilirubinémie, présente chez un tiers seulement des patients, traduit souvent un stade évolué de la maladie. A l'instar des autres maladies cholestatiques chroniques, les taux de cholestérol sérique et sa fraction HDL sont souvent élevés.

Un syndrome de cytolyse minime à modéré pour les ALAT et les ASAT est fréquemment observé.

- Bilan immunologiques : Quant aux anomalies immunologiques, elles sont caractérisées par la présence d'AAM de type M2, marqueur immunologique spécifique de la CBP, observés dans plus de 90 % des cas.

Ils sont détectés par immunofluorescence indirecte (IFI), un titre $\geq 1/40e$ est considéré comme positif [65,66,67]. Les autres techniques de détection ELISA ou Western blot, sont plus sensibles, mais peu utilisées en routine en raison de leur coût élevé; elles sont réservées aux cas avec AAM négatifs.

D'autres auto-anticorps peuvent être observés, en particulier deux types d'anticorps anti-nucléaires (AAN) présents dans 20 à 30 % des cas: les anti-gp210 dirigés contre les protéines des pores nucléaires avec fluorescence périnucléaire cerclée et les anti-Sp100 dirigés contre les protéines constitutives des corps nucléaires avec fluorescence nucléaire mouchetée[68].

Ces derniers sont très spécifiques de la CBP (>95%), ils ont une valeur diagnostique égale aux AAM. Cependant leur sensibilité reste faible. Ils peuvent être utilisés comme marqueur immunologique dans les cas avec AAM négatifs. Enfin, une élévation des immunoglobulines sériques est observée, principalement aux dépens des IgM (2/3 des cas environ) et rarement une augmentation des IgG (<10% des cas).

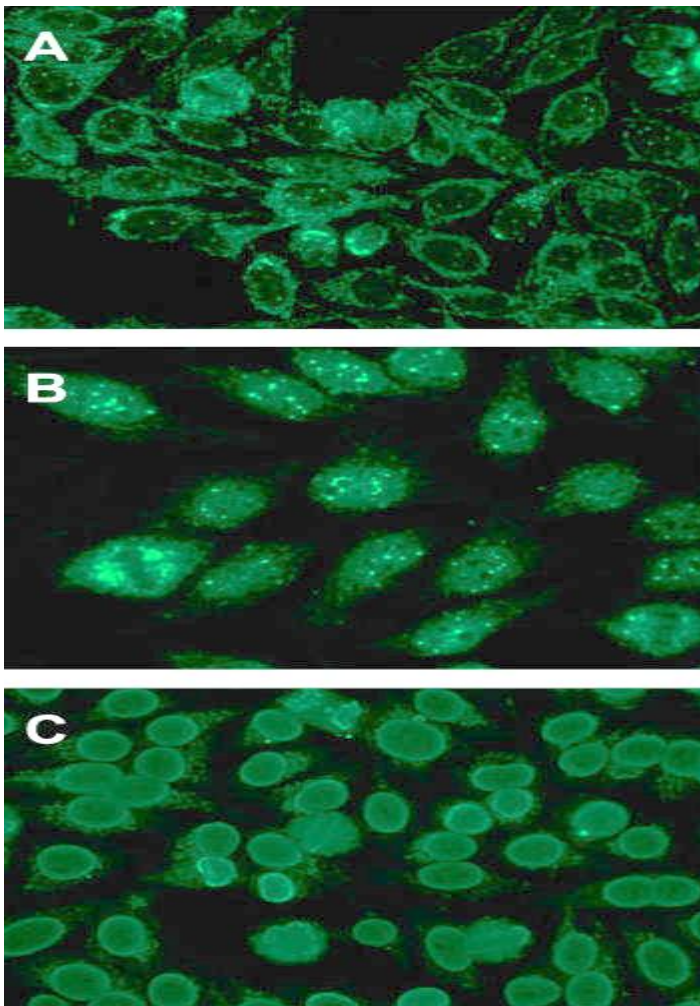


Figure 1 : Auto-anticorps retrouvés dans la CBP. A. Aspect anti-mitochondrie (fluorescence cytoplasmique et quelques dots nucléaire) sur cellule Hep-2. B. Aspect dot nucléaire (anti-sp100) sur cellule Hep-2. C. Aspect membrane nucléaire (anti-gp210) sur cellule Hep-2

I.7 Diagnostic positif

Le diagnostic de CBP est basé sur les trois critères suivants :

- Présence d'anomalies biologiques portant préférentiellement sur l'activité sérique des phosphatases alcalines (PAL) et des gammaglutamyltrans-peptidases (Transaminases : ASAT - ALAT) ;
- Présence d'AMA de type M2 en immunofluorescence indirecte (titre > 1/40) confirmé par ELISA ou western blot, ou en cas de absence, la présence d'ANA spécifique (anti-gp210 et anti-Sp100) ;
- Lésions histologiques caractéristiques (cholangite destructrice lymphocytaire) ou compatibles (inflammation portale, granulomes, prolifération ductulaire, ductopénie, cholestase histologique).

Le diagnostic de la CBP est posé lorsqu'au moins deux des trois critères sont présents [69].

La PBH (ponction biopsie hépatique) n'est pas utile au diagnostic dans les situations typiques (syndrome de cholestase avec AAM type M2 positif). La PBH est indiquée dans les formes séronégatives ou s'il y a doute sur un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune (HAI).

Classiquement elle permet de distinguer 4 stades, mais il se peut qu'ils existent simultanément dans le foie en même temps. Selon la classification de Scheuer [70], on distingue : (figure2)

A•Stade 1 : Lésions « Floride » de cholangite destructrice granulomateuse (flèche).

B• Stade 2 : Prolifération ductulaire périportale (flèche).

C• Stade 3 : Fibrose septale extensive sans cirrhose.

D• Stade 4 : Cirrhose.

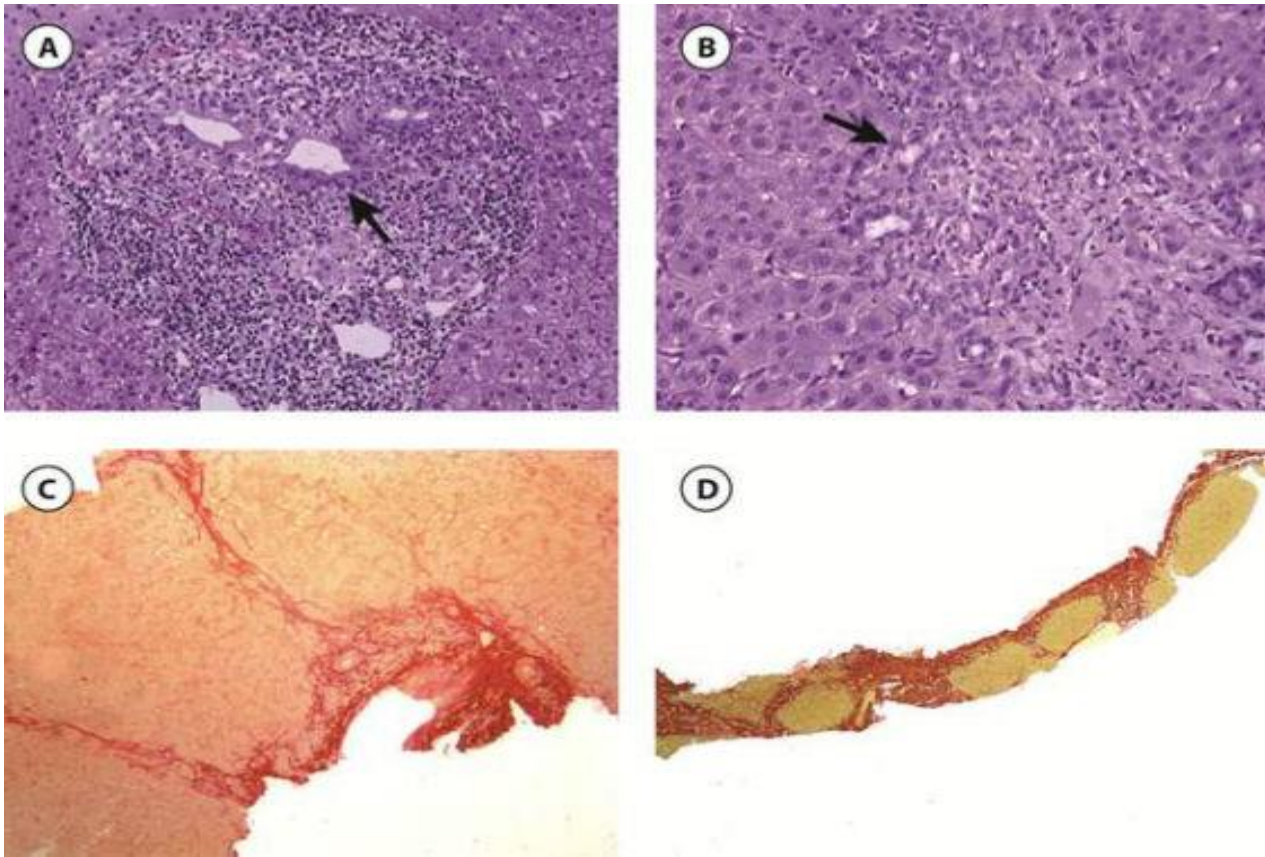


Figure 2. Les 4 stades histologiques de la CBP selon la classification de Scheuer (A – B, HES x100 ; C, rouge sirius x50 ; D, rouge sirius x20).

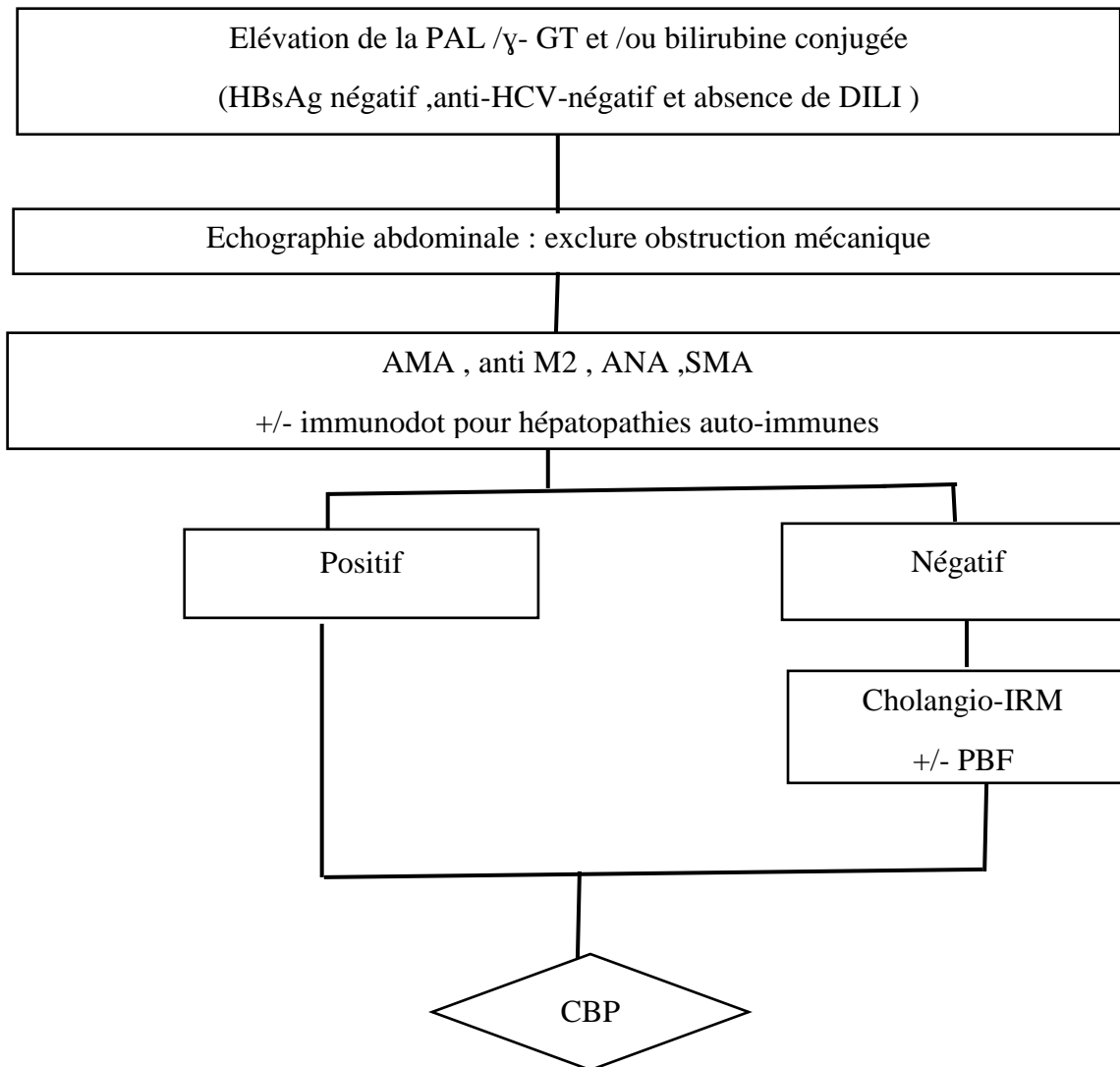


Figure 3 : Schéma représentant les critères du diagnostic biologique

I.8 Diagnostic différentiel

- Une cholestase extra hépatique: Il se fait par une échographie biliaire et pancréatique .
- Hépatites cholestatiques médicamenteuses: Avec une cholestase prolongée ressemblant à une CBP. Les médicaments les plus incriminés sont l'amoxicilline, l'acide clavulanique, l'allopéridol, l'imipramine, les phénothiazines. Les éléments permettant le diagnostic sont : L'absence d'AAM, Le prurit et les lésions disparaissent quelques semaines voire quelques mois après l'arrêt du médicament causal (l'amélioration de la cholestase à l'arrêt du médicament).
- Hépatite auto-immune: Le diagnostic est facile: Il n'y a pas d'AC anti mitochondries, les lésions anatomo-pathologiques sont différentes. La difficulté est observée s'il y a un overlap syndrome. La décision finale doit reposer sur l'interprétation des biopsies hépatiques.
- Cholangite sclérosante primitive (CSP):La cholestase chronique peut être similaire à la CBP avec fibrose, Mais la CSP: Elle peut toucher les voies biliaires intra et extra hépatiques, les AC sont négatifs, ainsi l'aspect cholangiographique est typique.

- La sarcoïdose: Elle peut donner une cholestase chronique qui ressemble à la CBP, mais dans certains cas elle peut s'associer à une vraie CBP ; Les caractéristiques distinctes des deux granulomatoses sont : Les manifestations extrahépatiques, les marqueurs d'auto-immunité (les AAM sont absents) , la présence d'un autre foyer de lésions granulomateuses est parfois nécessaire.
- La cirrhose biliaire secondaire: Provoquée par une obstruction permanente des voies biliaires généralement traumatique.
- La ductopénie idiopathique de l'adulte: Il n'y a pas de prise médicamenteuse, les AC anti Mitochondrie sont négatifs et la cholangiographie est normale.
- Le lymphome non hodgkinien: Exceptionnellement il peut se révéler par: Une cholestase, une inflammation portale, une ductopénie. Les AC anti mitochondrie sont négatifs. [71]

I.9 L'évolution

L'évolution se fait lentement et progressivement vers la destruction du parenchyme hépatique et l'IHC. Trois phases peuvent se voir :

- La première est la constitution de la cirrhose où 40% des malades développeront cette dernière dans 4 à 6 ans [72].
- La deuxième : une hyperbilirubinémie $> 100 \mu\text{mol/L}$, les complications hémorragiques et ascite.
- La troisième est l'IHC sévère : stade de la greffe.

I.10 Pronostic

La CBP est une maladie sévère évoluant sans traitement, vers la cirrhose biliaire et ses propres complications. La survie médiane sans transplantation est estimée à 10 ans [73].

Les facteurs de mauvais pronostic sont les suivants :

1. Un début précoce de la maladie (âge < 45 ans) est associé à une maladie plus sévère et symptomatique (forme ductopénisante rapide de la femme jeune) et à une moins bonne réponse à l'acide ursodésoxycholique (AUDC) [74]. Si l'asthénie n'a pas de valeur pronostique, l'intensité du prurit témoigne de la sévérité de la maladie et doit être quantifiée par EVA [75].
2. Le sexe masculin est associé à des formes plus sévères au diagnostic, à une moins bonne réponse à l'AUDC et à un risque plus important de carcinome hépatocellulaire [74,76]. Toutefois, ceci pourrait être dû à un âge au diagnostic plus élevé que chez la femme.
3. Une bilirubinémie élevée ($> 17 \mu\text{mol/l}$) à prédominance conjuguée, une albuminémie basse ($< 35 \text{ g/l}$) ou une numération plaquettaire basse ($< 150000 /\text{mm}^3$) au moment du diagnostic permettent de classer le patient dans un stade avancé (cirrhose ou fibrose sévère) de la maladie [77,78].
4. Le titre des AAM n'est pas lié au stade ou à la gravité de la maladie. Les anticorps anti-gp210 et anti-sp100 sont en revanche plus fréquemment observés aux stades avancés de la maladie [79].
5. Une dysmorphie hépatique et/ou des signes d'HTP en échographie au moment du diagnostic permettent de classer le patient dans un stade avancé (cirrhose ou fibrose sévère) de la maladie.
6. L'élastométrie impulsionnelle est recommandée pour l'évaluation initiale de la gravité de la maladie et doit remplacer la biopsie hépatique pour l'évaluation du stade à chaque fois que cela est possible. Une valeur $> 9,6 \text{ kPa}$ permet de classer le patient dans un stade avancé de la maladie. Une valeur $> 16,9 \text{ kPa}$ permet de porter un diagnostic de cirrhose [80,81].

7. La biopsie du foie pour l'évaluation initiale de la gravité de la maladie n'est recommandée qu'en cas d'échec, de non fiabilité ou de discordances répétées du résultat de l'élastométrie hépatique. Plusieurs classifications histologiques peuvent être utilisées pour évaluer le stade (classifications de Scheuer, Ludwig, et Nakanuma, score FBI)[82,83]. Malgré d'importantes sources d'erreur et de variabilité, le stade histologique a une valeur pronostique bien documentée [84].
8. Des varices œsophagiennes ou gastriques cliniquement significatives doivent être recherchées par endoscopie digestive haute si la numération plaquettaire est $< 150000/\text{mm}^3$ ou l'élastométrie > 20 kPa [85].
9. La réponse au traitement est un autre élément majeur qui conditionne le pronostic. Ainsi, les patients répondeurs au traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC) ont une survie sans transplantation identique à celle de la population générale [73].

Des scores continus complexes ont été récemment développés pour évaluer le pronostic à l'échelle individuelle : le GLOBE score et le UK-PBC score [86] . Ces scores tiennent compte de paramètres au diagnostic et à 1 an du traitement par AUDC.

I.11 Traitement

I.11.1 Objectifs thérapeutiques

Le traitement de la CBP doit viser plusieurs objectifs :

- a) empêcher la survenue des principales complications évolutives de la maladie: cirrhose, hypertension portale, insuffisance hépatique, cancer primitif du foie, nécessité de transplantation hépatique, décès de cause hépatique ; (traitement de fond)
- b) améliorer les symptômes associés à la maladie : prurit, fatigue, syndrome sec ; (traitement des symptômes)
- c) prendre en charge les complications et les comorbidités fréquemment associées à la maladie : ostéoporose, hypercholestérolémie, hypertension portale, maladies auto-immunes associées (dysthyroïdie, etc.).(traitement des comorbidités)

I.11.2 Traitement de fond

I.11.2.1 Traitement pharmacologique de 1ère intention: L'acide ursodésoxycholique (AUDC)

L'acide ursodésoxycholique est un acide biliaire hydrophile présent à l'état normal dans la bile humaine à de très faibles concentrations. C'est un épimère de l'acide chénodésoxycholique, représentant moins de 4% des acides biliaires totaux chez l'être humain [87].

Les mécanismes expliquant ses effets thérapeutiques au cours de la CBP sont les suivants:

- L'administration d'AUDC permet de diminuer la quantité des acides biliaires endogènes (acides chénodésoxycholique, cholique, déoxycholique, et lithocholique) dans le sang et la bile en favorisant d'une part leur excrétion biliaire et en inhibant d'autre part leur réabsorption intestinale [88,89]. Cet effet s'expliquerait en partie par une modification de l'expression des transporteurs des acides biliaires dans le foie [90]. L'ensemble aboutit à un enrichissement du sang et de la bile en acides biliaires hydrophiles peu cytotoxiques et à une déplétion des acides biliaires hydrophobes.

- In vitro, l'acide tauroursodésoxycholique (le métabolite actif de l'AUDC) exerce un effet cytoprotecteur en inhibant la toxicité cellulaire des acides biliaires hydrophobes par un effet stabilisateur de membrane [91].
- L'AUDC inhibe in vitro l'apoptose induite par les acides biliaires endogènes en modulant la perméabilité de transition membranaire mitochondriale et prévient in vivo l'apoptose et l'inflammation en inhibant l'activité des caspases [92].
- Enfin, l'AUDC pourrait exercer un effet immunomodulateur en diminuant notamment l'expression aberrante des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) de type I à la surface des cellules épithéliales biliaires [93].

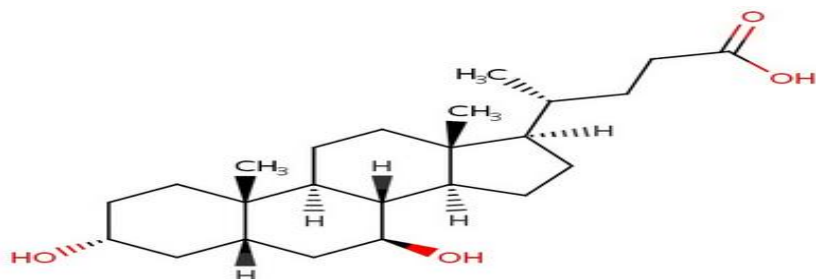


Figure 4 : Structure chimique de l'AUDC

Les recommandations de l'EASL et de l'AASLD sont de traiter par AUDC de manière prolongée tous les patients atteints de CBP, quels que soient le stade ou la présentation de leur maladie [94,95]. La posologie optimale se situe entre 13 et 15 mg/kg/j en une seule prise ou plusieurs en cas de mauvaise tolérance.

L'AUDC est administré le plus souvent en 2 (parfois 3) prises .

L'efficacité du traitement par AUDC est évaluée par la réponse biologique à 1 an du début du traitement. C'est l'un des facteurs les plus fortement liés au pronostic. En cas de réponse incomplète à l'AUDC, il est recommandé de rechercher de manière systématique les situations suivantes car elles peuvent déboucher sur des mesures thérapeutiques spécifiques efficaces :

- Posologie d'AUDC insuffisante ;
- Observance sous-optimale ;
- Syndrome de chevauchement (HAI) ;
- Dysthyroïdie ;
- Maladie coeliaque.

La recherche de signes d'HAI en cas de mauvaise réponse à l'AUDC est primordiale car les formes mixtes de CBP sont observées dans 10 % des cas et répondent le plus souvent à un traitement complémentaire par corticoïdes plus ou moins associés à l'azathioprine.

Les dysfonctionnements thyroïdiens doivent être recherchés car ils sont fréquents au cours de la CBP et pourraient participer aux anomalies de la biologie hépatique.

La maladie coeliaque qui est retrouvée chez < 1 % des patients atteints de CBP peut être une cause d'anomalies persistantes des tests hépatiques sous AUDC [96].

Dans beaucoup de cas, aucun de ces facteurs n'est retrouvé et la question posée est de savoir s'il est nécessaire d'optimiser le traitement par AUDC. Pour le moment, il n'existe pas de réponse évidente à ces questions. L'AASLD reconnaît que des essais thérapeutiques sont justifiés chez les patients ayant une réponse biochimique incomplète à l'AUDC [95].

I.11.2.2 Traitement pharmacologique de 2ème intention

I.11.2.2.1 Acide obéticholique

Jusqu'à très récemment, le seul traitement de la CBP était l'AUDC. En 2016 ; l'acide obéticholique (AOC) a eu l'AMM conditionnelle pour le traitement de la CBP en 2ème intention, soit en monothérapie en cas d'intolérance à l'AUDC, soit en association à l'AUDC en cas de non-réponse à celui-ci [97].

L'AOC, analogue de l'acide chénodésoxycholique et agoniste du récepteur nucléaire farnésoïde X, possède une activité anticholestatique, anti-inflammatoire et antifibrotique. Plusieurs études ont démontré une diminution significative des PAL et de la bilirubine chez des patients non répondeurs ou répondeurs partiels à l'AUDC, ainsi qu'une amélioration de l'élastométrie hépatique ; ceci toutefois au prix d'un prurit aggravé de manière dose-dépendante [98,99]. Il est généralement recommandé de débiter le traitement avec 5 mg/jour et d'augmenter la posologie jusqu'à un maximum de 10 mg/jour, selon la tolérance et la réponse biologique. A noter que chez les patients avec une cirrhose décompensée (Child-Pugh B et C), il y a un risque accru de décompensation hépatique et même de décès. En présence d'une cirrhose, il est donc judicieux de discuter de l'indication de l'AOC au cas par cas. L'acide obéticholique a pour principal effet secondaire une majoration du prurit qui conduirait à l'arrêt du traitement chez 1 à 10% des patients. L'augmentation progressive de la posologie permettrait de diminuer ce risque [100]. Nous ne disposons pas encore d'un recul suffisant pour savoir si l'AOC est capable d'améliorer la survie des patients atteints de CBP [97].

I.11.2.2.2 Les fibrates :

Les fibrates sont utilisés pour le traitement de l'hypertriglycémie et ont une action anticholestatique impliquant un effet anti-inflammatoire, une diminution de la synthèse des acides biliaires et une augmentation de la sécrétion des phospholipides [101].

De nombreuses études ont montré que les fibrates, associés à l'AUDC, étaient capables d'améliorer les tests hépatiques au cours de la CBP [102]. Ces résultats prometteurs ont été confirmés par un essai contrôlé randomisé multicentrique mené chez des patients avec CBP non répondeurs à l'AUDC [103]. Contrairement à l'AOC, les fibrates présentent l'avantage de pouvoir améliorer le prurit au cours de la CBP [104]. Toutefois, leur effet sur la fibrose n'a pas été démontré et leur impact sur la progression générale de la maladie et la survie reste à prouver. En outre, ils peuvent être responsables d'une toxicité rénale et hépatique. Par conséquent ; les fibrates n'ont pas l'AAM pour la CBP et l'EASL et l'AASLD ne recommandent pas leur utilisation comme traitement de seconde ligne [95,97].

I.11.2.2.3 Le budésone :

Un autre traitement prometteur pour la prise en charge des patients non répondeurs à l'AUDC est le budésone. Le budésone est un corticoïde à forte extraction hépatique avec moins d'effets secondaires que les corticoïdes classiques. Des données préliminaires ont montré son efficacité pour améliorer les tests hépatiques et l'histologie au cours de la CBP [105]. Le budésone fait actuellement l'objet d'une étude contrôlée randomisée dont les résultats sont en attente. Ce traitement est contre-indiqué chez les 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 [106]. Le budésone n'a pas l'AMM pour le traitement de la CBP ; l'EASL et l'AASLD ne recommandent pas son utilisation comme traitement de seconde ligne [95,97].

I.11.2.3 Transplantation hépatique :

Le recours à la transplantation hépatique (TH) dans le cadre de la CBP est en net recul sur les dernières décennies suite au développement de l'AUDC [107,108].

Elle reste cependant le seul traitement curatif de la CBP. Elle est indiquée en cas de cirrhose décompensée, d'ictère avec bilirubinémie supérieure à 50-85 µmol/l (3-5 mg/dl), ou exceptionnellement

en cas de prurit réfractaire. L'évaluation de l'indication à la TH au cours de la CBP ne diffère pas de celle des autres causes d'insuffisance hépatique et les règles établies sur les scores MELD et de Child-Pugh (Tableau 3) restent valides [97]. Le score de la Mayo Clinic, qui tient compte de plusieurs paramètres pronostiques (âge, bilirubine, albumine, temps de Quick, présence d'oedème ou d'une ascite) peut également participer à la décision mais son calcul peu aisé fait qu'il est rarement utilisé en pratique clinique [96]. Les taux de survie globale et du greffon après transplantation sont parmi les plus élevés enregistrés. La survie à 5 ans après transplantation hépatique pour CBP est estimée à 80% [109].

Le risque de récurrence de la CBP sur le greffon est de 50% et pourrait justifier un traitement préventif par AUCD au long cours à la même posologie que le traitement curatif [110].

Tableau (3) : Score de Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine(μmol/l)	<35	35-50	>50
Albumine(g/l)	>35	28-35	<28
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
TP	>50%	40-50%	<40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points :
Child-Pugh A (5-6 points): survie à 1 an de 100%
Child-Pugh B (7-9 points): survie à 1 an de 80%
Child-Pugh C (10-15 points): survie à 1 an de 45%

I.11.3 Traitement des symptômes :

I.11.3.1 Traitement du prurit :

Le prurit est l'un des symptômes caractéristiques de la cholestase au cours de la CBP et peut altérer significativement la qualité de vie des malades [111]. Il n'existe aucune preuve de l'efficacité de l'AUCD sur le prurit [112] et l'AOC à doses élevées peut l'aggraver. Il est recommandé d'éliminer une obstruction des voies biliaires extra-hépatiques en cas de prurit, vu le risque accru de lithiases biliaires au cours de la CBP [113]. En pratique, cette distinction ne pose généralement pas de difficultés.

Pour le traitement du prurit, les recommandations de l'EASL et de l'AASLD préconisent un traitement médicamenteux par paliers [94,95] :

La cholestyramine est indiquée en première intention. C'est une résine qui, en se liant aux sels biliaires dans la lumière digestive, entraîne leur élimination dans les matières fécales. Elle est administrée à la dose de 4 à 16g/j et doit être prise à distance (généralement 2 à 4 heures avant) de l'AUCD et de l'OAC, ses propriétés pouvant interférer avec l'absorption intestinale de ces médicaments [114]. La cholestyramine entraîne souvent des troubles digestifs et pourrait aggraver la stéatorrhée. En cas de prurit résistant à la cholestyramine, le traitement doit faire appel à la rifampicine (150- 600 mg/j) qui est souvent plus efficace [115], enfin si nécessaire à la naltrexone (25-50 mg/j) ou à la sertraline (25-100 mg/j) d'efficacité variable et souvent limitées par leurs effets secondaires [96]. Les antihistaminiques, bien que non recommandés de manière spécifique en raison de leur effet sédatif, sont assez largement

prescrits en pratique [116]. La photothérapie par UVB pourrait avoir un effet bénéfique. En cas de prurit réfractaire, il est nécessaire de recourir à des traitements invasifs comme les échanges plasmatiques, le système MARS (épuration extracorporelle sur colonne de charbon et gradient d'albumine) ou le drainage naso-biliaire avant d'envisager la TH[96]. L'EASL insiste sur l'importance, parallèlement au traitement médicamenteux, des règles hygiéniques : L'utilisation d'émollients, préférer l'eau froide pour les bains ou la douche, l'éviction des allergènes chez les patients ayant un terrain d'atopie, et enfin, le recours à la psychologie interventionnelle pour la prise en charge de la dépendance au grattage [94].

I.11.3.2 Traitement de l'asthénie :

L'asthénie est fréquemment rapportée au cours de la CBP et a un impact non négligeable sur la qualité de vie des malades. L'asthénie n'est pas corrélée à la sévérité de la maladie, sauf aux stades terminaux où elle est quasi-constante. L'AUDC et l'OAC n'ont aucun effet sur ce symptôme [99,117].

Aucun médicament n'est actuellement recommandé pour le traitement de l'asthénie au cours de la CBP. L'EASL et l'AASLD recommandent la recherche et le traitement d'autres causes qui pourraient contribuer à l'asthénie, en particulier l'anémie auto-immune et l'hypothyroïdie ; ainsi que les maladies non auto-immunes comme le diabète ou l'HTA [96]. Le Modafanil, un médicament approuvé pour le traitement de la narcolepsie, semble apporter un bénéfice chez les patients souffrant de l'asthénie et de somnolence diurne [118].

I.11.4 Traitement des comorbidités

I.11.4.1 Traitement de l'hypercholestérolémie :

L'hypercholestérolémie au cours de la CBP n'est pas associée à une augmentation démontrée du risque cardio-vasculaire et l'intérêt d'un traitement hypocholestérolémiant dans cette situation est discutable. Toutefois, en cas d'hypercholestérolémie familiale ou de maladie cardiovasculaire avérée une statine peut être prescrite sans risque particulier pour le foie [96]. L'AUDC induit une diminution de l'ordre de 15 à 20% du cholestérol total et du LDL cholestérol. Le mécanisme de cette diminution n'est pas clair : Elle pourrait être due à une régression de la cholestase ou à un effet direct de l'AUDC sur le métabolisme lipidique des patients [119].

I.11.4.2 Traitement de la déficience vitaminique :

Le traitement des patients a également pour objectif de corriger les déficits en vitamines liposolubles induits par la cholestase chronique, notamment le déficit en vitamine D. Cette déficience serait cependant peu fréquente dans le cadre de la CBP [120,121]. L'EASL ne recommande pas, par conséquent, une supplémentation systématique des patients atteints de CBP en vitamines liposolubles, préférant à cela une prise en charge adaptée à chaque individu. L'EASL souligne cependant l'importance du dosage de ces vitamines chez tous les patients, en particulier ceux ictériques, et la nécessité de l'administration prophylactique de vitamine K avant tout geste invasif en cas de cholestase sévère et en cas d'épisodes hémorragiques [94]. L'AASLD recommande le dosage annuel des vitamines liposolubles chez les patients ictériques [95].

I.11.4.3 Traitement de l'ostéoporose :

L'EASL et l'AASLD recommandent la réalisation d'une ostéodensitométrie dans le cadre du bilan initial de la CBP, puis régulièrement pour dépister l'ostéoporose [94,95]. Il est recommandé de suppléer tous les patients en calcium (1000 à 1500mg/j) et en vitamine D (1000UI/j) même si le bénéfice n'est pas formellement démontré [96]. Il n'existe pas de consensus concernant le T-score qui nécessite l'initiation du traitement par biphosphonates. L'EASL [94] estime raisonnable de situer ce seuil à un T-score < -1,5. D'autres auteurs préfèrent le réserver aux patients avec une ostéoporose avérée, c'est-à-dire avec un T-score < 2,5 [96]. Plusieurs études ont démontré que les biphosphonates, et en particulier l'alendronate, administrés de façon hebdomadaires, augmentent la masse osseuse chez les patients atteints de CBP. Il faut noter que les biphosphonates peuvent causer une gastrite et une oesophagite et doivent donc être utilisés avec précaution chez les patients ayant des varices oesophagiennes. Le traitement hormonal substitutif est efficace chez les femmes ménopausées. Par ailleurs, une alimentation adaptée et l'éviction d'éventuels facteurs de risque de l'ostéoporose, notamment le tabagisme, sont nécessaires [94,95].

I.11.4.4 Traitement de l'HTP et de ses complications :

La prise en charge de l'HTP n'est en général pas différente de celle de tous les patients avec une cirrhose, en dehors de quelques légères différences : En cas de varices oesophagiennes, l'EASL conseille d'appliquer les recommandations de Baveno-VI [122]. Les bêta-bloquants sont indiqués chez les patients ayant de larges varices oesophagiennes mais pourraient être mal tolérés par ceux qui présentent déjà une asthénie [94]. La ligature endoscopique est recommandée comme outil préventif chez tous les patients avec des varices oesophagiennes à haut risque de saignement [94]. De rares patients développent une hypertension pré-sinusoidale en l'absence de cirrhose [123]. Sa présence est associée à un moins bon pronostic [94].

I.11.4.5 Traitement du syndrome de chevauchement: overlap syndrome

Une cause fréquente de résistance à l'AUDC est la présence d'un syndrome de chevauchement associant une HAI à la CBP. Le traitement du syndrome de chevauchement consiste en l'association d'AUDC à la thérapie immunosuppressive habituellement préconisée pour l'HAI (corticostéroïdes et azathioprine).

L'AASLD recommande l'adaptation du traitement en fonction de la lésion histologique prédominante [95] ; l'EASL indique que le traitement immunosuppresseur devrait être instauré en cas d'hépatite d'interface sévère et discuté en cas d'hépatite d'interface modérée [94].

- Les corticoïdes :

La prédnisonne (Cortancyl®) ; la prédnisolone (Solupred®) : Ce sont des glucocorticoïdes de synthèse d'action brève, administrés par voie orale à la dose de 0,5 à 1 mg/Kg/j en début de traitement, avec diminution progressive de la dose.

- Les immunosuppresseurs :

L'Azathioprine (Imurel®) : C'est un anti-métabolite qui intervient au niveau enzymatique du métabolisme des purines en inhibant la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques. Elle est administrée à la dose de 50 à 100 mg/j par voie orale.

I.11.5 Surveillance:

Le suivi des patients atteints de CBP :[95]

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

En cas de cirrhose

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

I.12 Problématique

La CBP est une pathologie rare et grave lorsqu'elle n'est pas détectée précocement, elle provoque une détérioration lente du foie et conduit à la formation d'un tissu cicatriciel (fibrose). En absence de traitement, elle évolue vers un état fibreux du foie pouvant conduire à l'hypertension portale, à l'insuffisance hépatocellulaire, puis au décès.

Les études récentes indiquent une incidence plus élevée que les études plus anciennes. Cependant, La majorité des études publiées, ont été réalisées en Europe et aux USA, mais sous notre climat Africain et Algérien, elles sont rares.

I.13 Objectif

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'intérêt de la recherche des marqueurs immunologiques dans le diagnostic précoce de la cholangite biliaire primitive.

II. Partie pratique

II.1 Patients et méthode

II.1.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective de type descriptive, analytique et multicentrique ayant porté sur 1696 patients suspectés d'avoir une MAI spécifique d'organe, colligés sur une période s'étalant de décembre 2007 au mai 2023 , au niveau de l'unité d'immunologie CHU Blida HASSIBA BEN BOUALI ainsi le service de medecine interne de CHU IBN ZIRI Bainem.

II.1.2 Patients

Notre étude a porté sur 344 patients dont 78 patients atteints de CBP, 178 patients atteints d'HAI, 76 patients atteints de maladie de Biermer et 11 patients ayant le syndrome d'Overlap ainsi 1 patient atteint de CSP selon les critères de diagnostic de l'European Association for the study of the liver (EASL, 2018).

II.1.3 Collecte de données

Le recueil des données a été effectué à partir des registres des maladies auto immunes au niveau de l'unité d'immunologie HASSIBA BEN BOUALI de Blida, ainsi des fiches de renseignements pour les patients au niveau du service de médecine interne de CHU IBN ZIRI Bainam (voir Annexe1), puis regroupés et intégrés dans une base des données informatique : Excel.

II.1.4 Les critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients présentant le diagnostic d'une cholangite biliaire primitive confirmé selon les critères de diagnostic de l'European Association for the study of the liver (EASL, 2018).

II.1.5 Les critères d'exclusion

Ont été exclus :

- Les dossiers incomplets
- Les patients chez lesquels le diagnostic de CBP était incertain

II.1.6 Matériel

- **Tubes de prélèvement** : Tube sec.
- **Réactifs** :
 - A. Technique de dépistage:**
 - NOVA lite Rat fois, rein, estomac de rat.
 - Quanta lite Hep-2 ANA

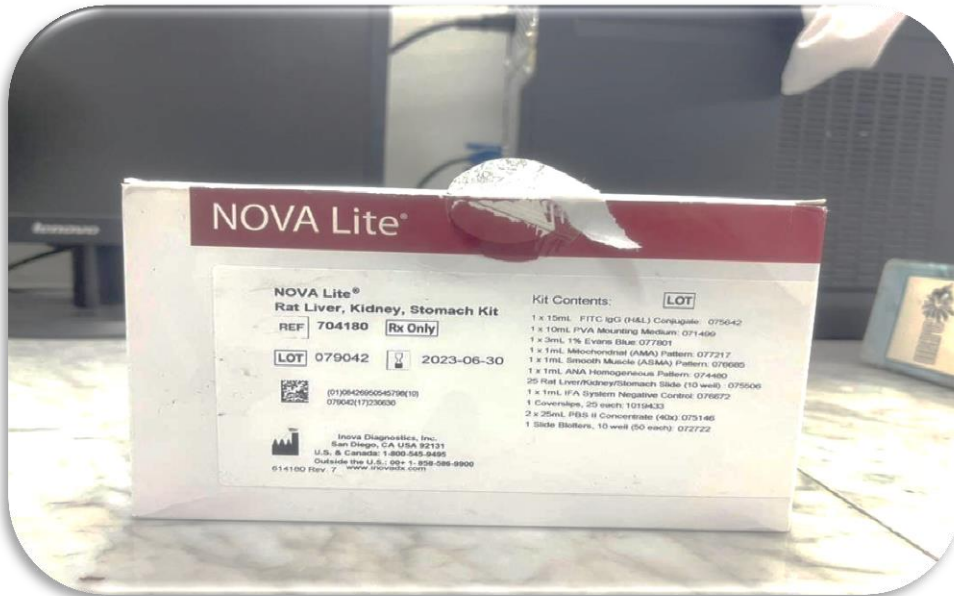


Figure 5 : Boite des réactifs d'IFI sur triple substrat (foie, rein, estomac) de rat

B. Technique d'identification:

- Quanta lite M2 EP(MIT3) ELISA : qui utilise les antigènes recombinants purifiés : PDC-E2, BCOADC-E2, OGDC-E-2.

➤ Appareillage

- Microscope a fluorescence (Figure 8).
- Automate das AP22 IF BLOT ELITE (ELISA) (Figure 15)
- centrifugeuse Jouan de type BR 3.11
- Congélateur Jouan (-80 ° C)
- Bain marie
- Micro pipettes Sul, 10 μ l, 100 μ l , 500 μ l , 1000 μ l.
- les Embouts.
- Agitateur magnétique.



Figure 6: Microscope à fluorescence Scope



Figure 7: Automate das AP22 IF BLOT ELITE (ELISA)

II.1.7 Méthodes

Notre laboratoire a opté pour la stratégie suivante :

➤ Prélèvement et préparation des échantillons sanguins Veiller à :

- ⇒ Etiqueter le tube sans additif dit « Tube sec » (Bouchon rouge et jaune), compléter le bon de prescription si nécessaire.
- ⇒ Poser le garrot et repérer le site de ponction en moins d'une minute car risque d'hémolyse, d'activation plaquettaire...
- ⇒ Le prélèvement sanguin est réalisé par ponction veineuse au pli du coude.
- ⇒ Remplir le sang dans un tube sec.
- ⇒ Homogénéiser le tube par 3 retournements.
- ⇒ L'échantillon est centrifugé à 3000-5000 tours/min pour récupérer le sérum, puis utilisé le jour même ou conservé à moins de 5 °C pendant 5 jours au maximum.

II.1.7.1 La recherche des anticorps anti-mitochondrie :

- La recherche d'anticorps a été effectuée chez tous les patients
- Les anticorps anti-mitochondries ont été détectés au laboratoire en deux étapes : Un screening initial par IFI sur triple substrat (foie, rein, estomac de rat) suivis par ELISA-M2.

A. Par Immunofluorescence indirecte (IFI): triple substrat/Hep-2:

Principe : Elle consiste à visualiser un complexe antigène - anticorps sur des cellules Hep-2/ triple substrat (foie, rein, estomac de rat) à l'aide d'une immunoglobuline rendue fluorescente à l'aide d'un

fluorochrome, colorant fluorescent comme l'isothiocyanate de fluorescéine, qui se fixe sur l'immunoglobuline sans en modifier les caractères immunologiques. On parlera d'immunofluorescence directe lorsque l'antigène incubé avec l'anticorps fluorescent, forme un complexe antigène - anticorps fluorescent. On parlera d'immunofluorescence indirecte lorsque l'anticorps fluorescent n'est pas spécifique de l'antigène mais d'une immunoglobuline anti - antigène. (figure 8)

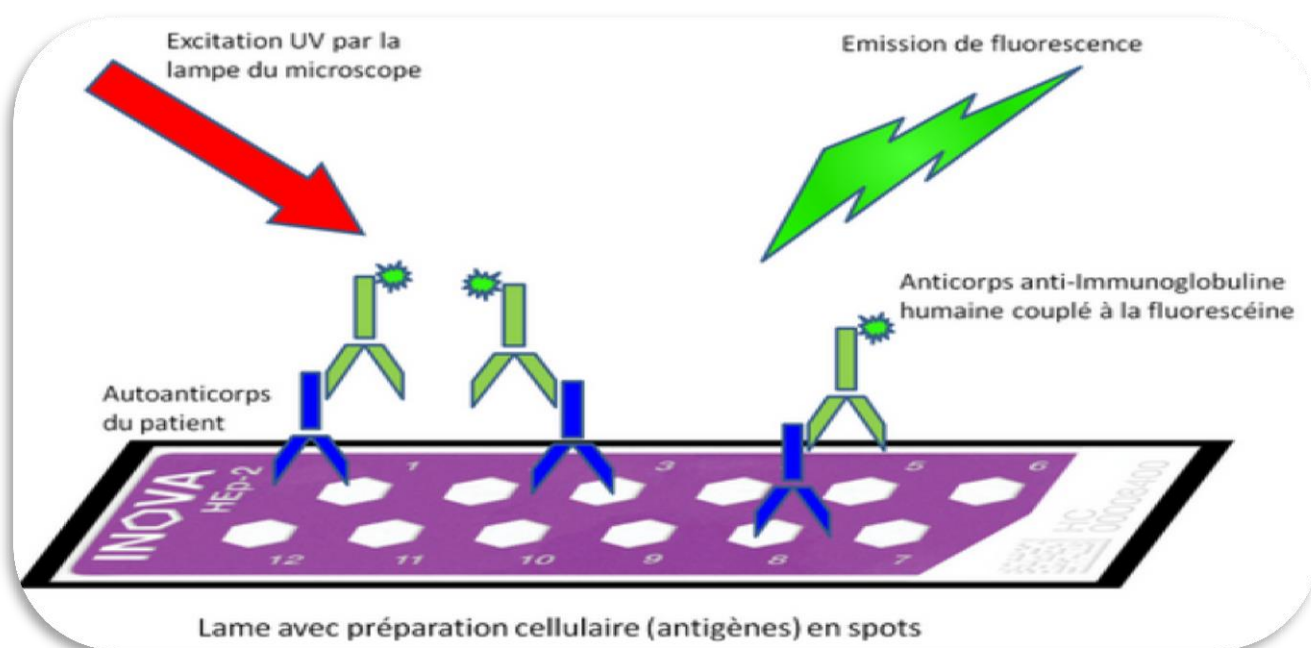


Figure 8 : principe de la technique d'immunofluorescence indirecte sur Hep-2.

Protocole : (voir annexe 2)

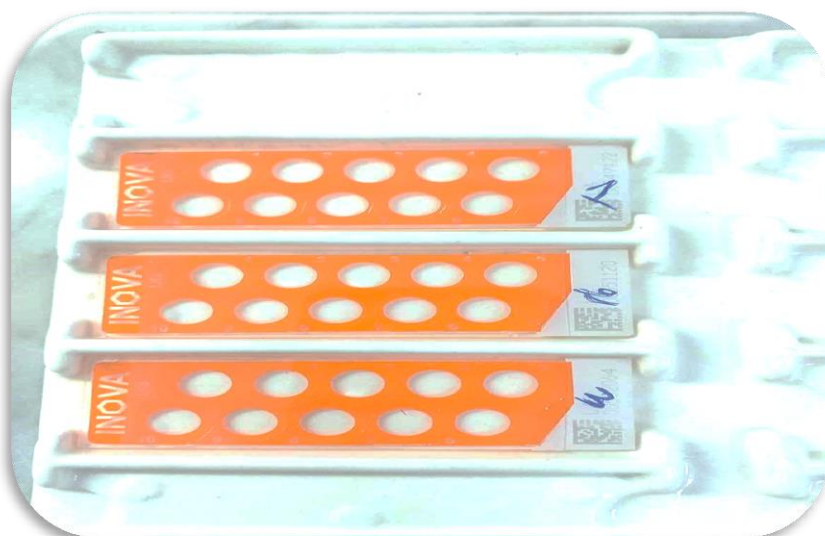


Figure 9 : les lames d'IFI sur TS

Avantages et inconvénients :

Tableau 4 : les avantages et les inconvénients de l'IFI

TEST D'Immunofluorescence Indirecte	
Avantages	Inconvénients
Sensible	Peu spécifique
Dépistage simultané de plusieurs Ac	Lecture parfois très délicate
Peu onéreux	

B. Par ELISA:

Principe : Le test ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) est un test immuno- enzymatique présentant une très forte sensibilité associée à une faible spécificité. Il possède aussi l'avantage d'avoir un faible coût de revient. C'est une technique utilisant un ou deux anticorps. L'un de ceux -ci est spécifique de l'antigène, tandis que l'autre réagit aux complexes immuns (antigène anticorps) et est couplé à une enzyme. Cet anticorps secondaire, responsable du nom de la technique, peut aussi causer l'émission d'un signal par un substrat chromogène ou flurogène.(Figure)

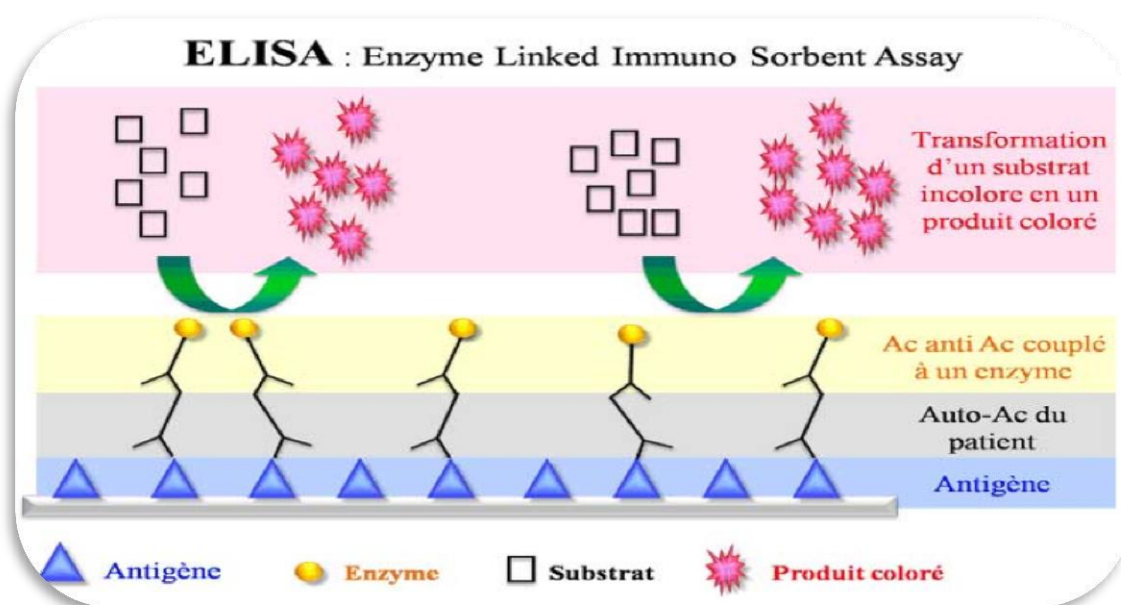


Figure 10: principe de la technique de ELISA.

Protocole : (voir annexe 2)

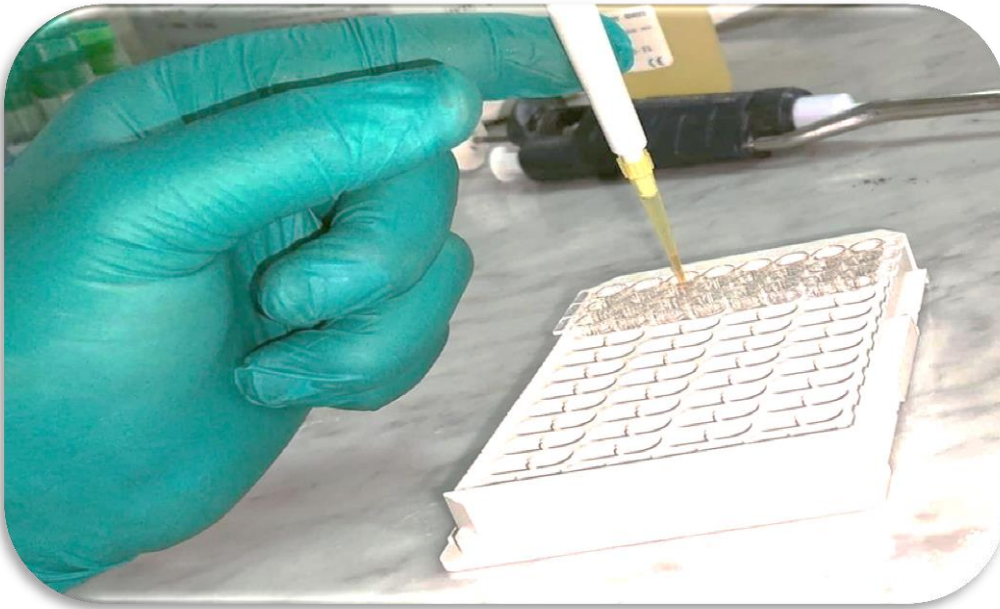


Figure 11: Photo qui illustre l'exécution du test de l'ELISA

Avantages et inconvénients :

Tableau 5 : les avantages et les inconvénients de l'ELISA

Test ELISA	
AVANTAGES	INCOVENIANTS
Spécifique	Sensibilité relative
Adaptation aux tests en grandes séries	Temps d'exécution long
Facilité d'utilisation	

Interprétation:

A. IFI surTriple substrat/Hep-2 :

A.1.Hep-2

- Réaction négative : Un échantillon est considéré négatif si le marquage nucléaire est équivalent ou inférieur à celui obtenu avec le contrôle négatif.
- Réaction positive : Un échantillon est considéré positif lorsque le marquage nucléaire est supérieur à celui du contrôle négatif et que l'aspect est clairement visible sur la plupart des cellules HEP - 2. Les différents aspects observés dépendent du type et de la quantité des auto - anticorps présents dans l'échantillon.

Les aspects suivants peuvent être observés : (figure)

A. HOMOGENÈ (DIFFUS) : Le noyau se colore uniformément de façon homogène. Dans les cellules mitotiques, la coloration intense des chromosomes prend l'aspect d'une masse de forme irrégulière. Cette combinaison d'aspects indique la présence d'auto - anticorps anti - ADNn ,anti histones ou anti DNP

B. MOUCHETÉ : Les aspects mouchetés indiquent la présence d'auto - anticorps anti antigènes Sm , RNP , Scl - 70 , SSA , SSB ou contre d'autres antigènes non définis

C. NUCLÉOLAIRE : Coloration homogène intense des nucléoles souvent associés à une fluorescence homogène diffuse du reste du noyau. On peut observer des réactions de coloration cytoplasmique qui suggèrent la présence d'autoanticorps anti - mitochondries (AMA), anti - muscles lisses (ASMA) ou autres.

D.CYTOPLASMIQUE :évoquant notamment des auto-anticorps dirigés contre l'actine, les mitochondries, les ribosomes, les aminoacyl-ARNt synthétases ou les SRP (particules de reconnaissance de signal).

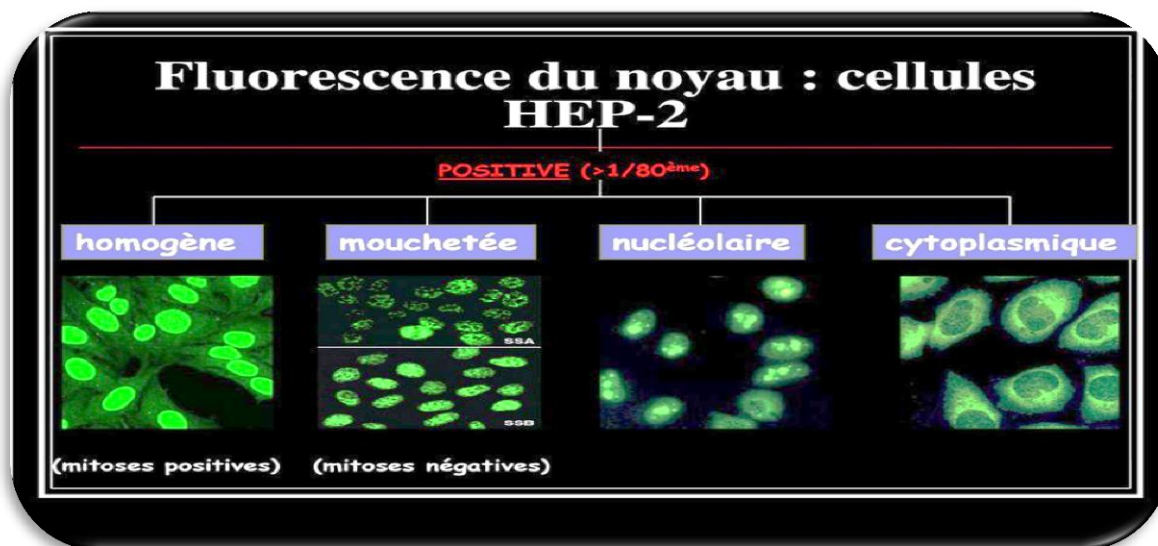


Figure 12 : Fluorescence du noyau cellules HEP-2

A.2.Triple substrat

- Résultats négatifs : Le contrôle négatif peut présenter un très léger bruit de fond vert pâle sur toutes les coupes de tissu, mais en aucun cas une fluorescence franche.
- Résultats positifs: Une fluorescence significative apparaît dans les organelles des tissus spécifiques.

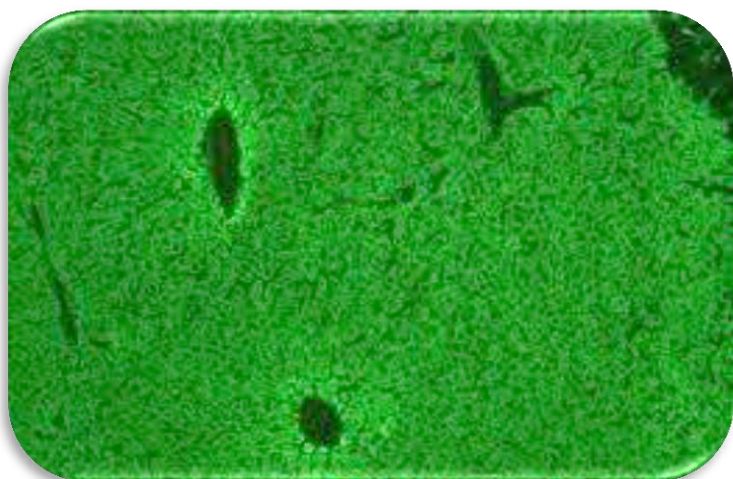


Figure13 : Aspect mitochondrie (AAM) sur TS (tissu du foie)

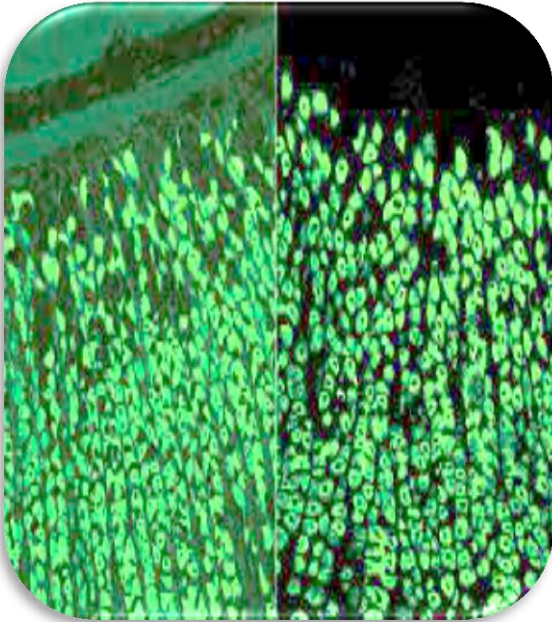


Figure 14: Aspect mitochondrie (AAM) sur TS (tissu de l'estomac).

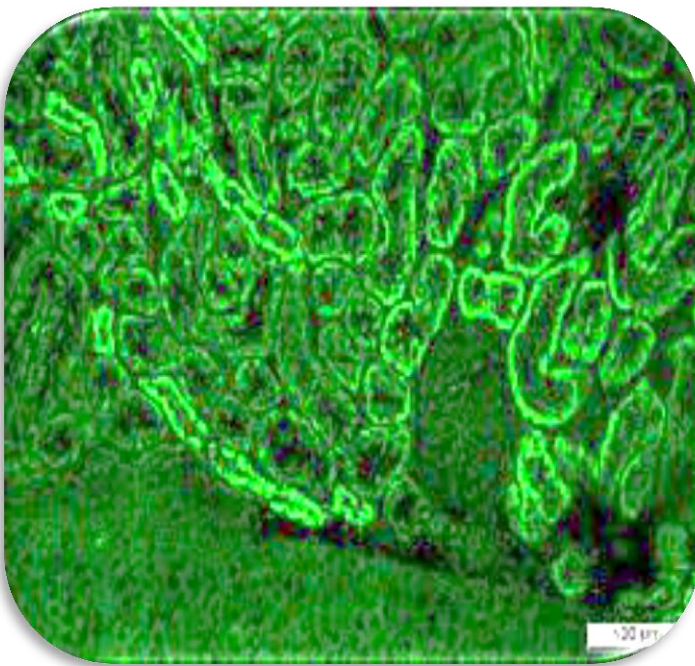


Figure 15: Aspect mitochondrie (AAM) sur TS (tissu du rien).

B. Mitochondrie-2 ELISA :

La limite de positivité était de 24.9 UI selon le fabricant.

✓ Negatif \leq 20UI

✓ Douteux

0-29.9UI

✓ Positif \geq 30

UI

II.1.8 Analyse des données :

L'analyse des données est effectuée sur logiciel GraphPad 8 et par Excel 2016.

II.2 Résultats

II.2.1 Répartition de la population générale

II.2.1.1 Répartition des patients selon les résultats de la recherche des auto-anticorps sur TS

Dans notre étude nous avons exploré 1696 patients suspectés d'avoir une MAI spécifique d'organe ayant bénéficiés d'une recherche d'auto-anticorps dont 331 patients résultants comme positif et 1365 patients négatifs.

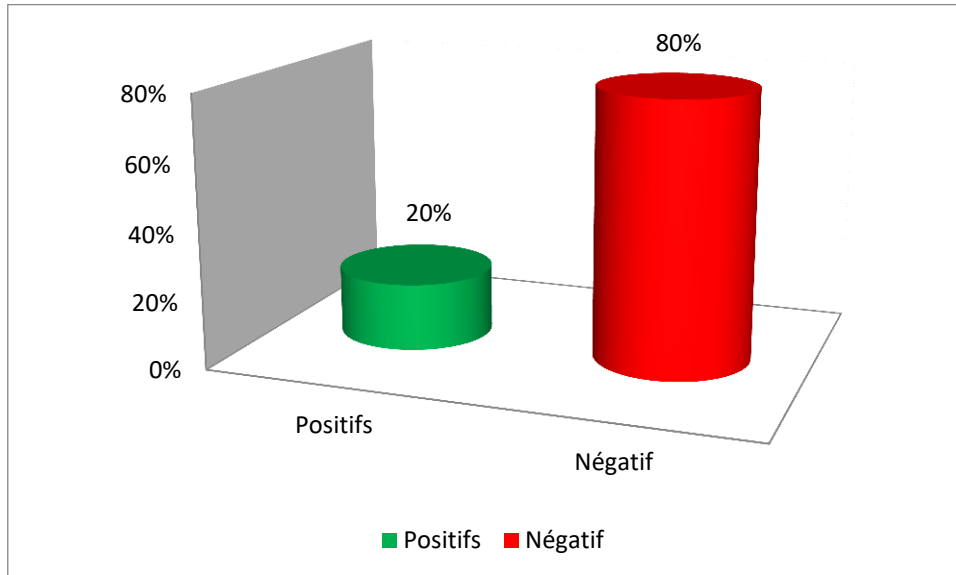


Figure 16 : Répartition des patients selon les résultats de la recherche des auto-anticorps sur TS

II.2.1.2 Répartition des patients selon le diagnostic des MAI spécifiques d'organe retrouvées

Notre étude a porté sur 344 patients diagnostiqués comme suit : 78 patients atteints de CBP, 178 patients atteints d'HAI, 76 patients atteints de maladie biermer, 11 patients ayant le syndrome d'Overlop, et 1 patient atteint de CSP, selon les critères de diagnostic.

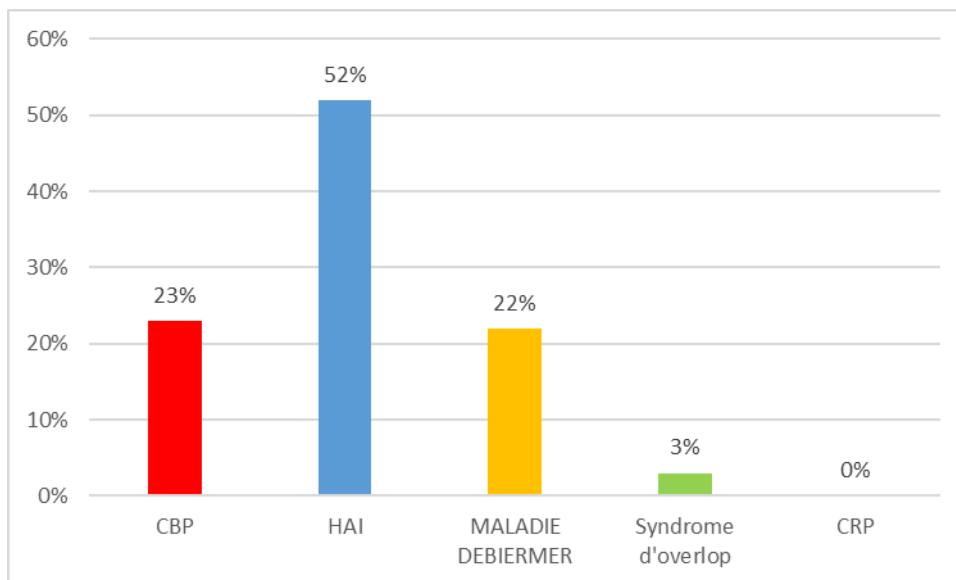


Figure 17: Répartition selon le diagnostic des MAI spécifiques d'organe retrouvées

Tableau6 : Répartition selon le type des MAI spécifiques d'organe

MAI spécifiques d'organe	Nombre	Pourcentage
CBP	78	23%
HAI	178	52%
Maladie de Biermer	76	22%
Syndrome d'Overlop	11	3%
CSP	1	0%
TOTAL	344	100%

II.2.2 Répartition des patients atteints de CBP

II.2.2.1 La prévalence de la CBP

La prévalence de la CBP a été calculée à 20 cas pour 1 million d'habitants (selon la population de Blida). Sachant qu'il n'existe pas un registre national qui donne les chiffres réels de l'atteinte hépatique. D'autant plus, il n'y a pas un service d'hépatogastroentérologie au niveau de CHU de Blida.

II.2.2.2 Selon l'âge :

La moyenne d'âge des 78 patients atteints de CBP est de 45 ans avec des extrêmes allant de 12 à 81 ans, la médiane de la série est de 45 ans. La majorité des cas se situaient dans la tranche 40-59 ans avec 45% soit 35 patients, ensuite vient la tranche de 12-39 ans avec 33% patients soit 26 patients, après la tranche de 60-79 avec 18% soit 14 patients, et enfin on a la tranche de 80-99 avec 4% soit 3 patients.

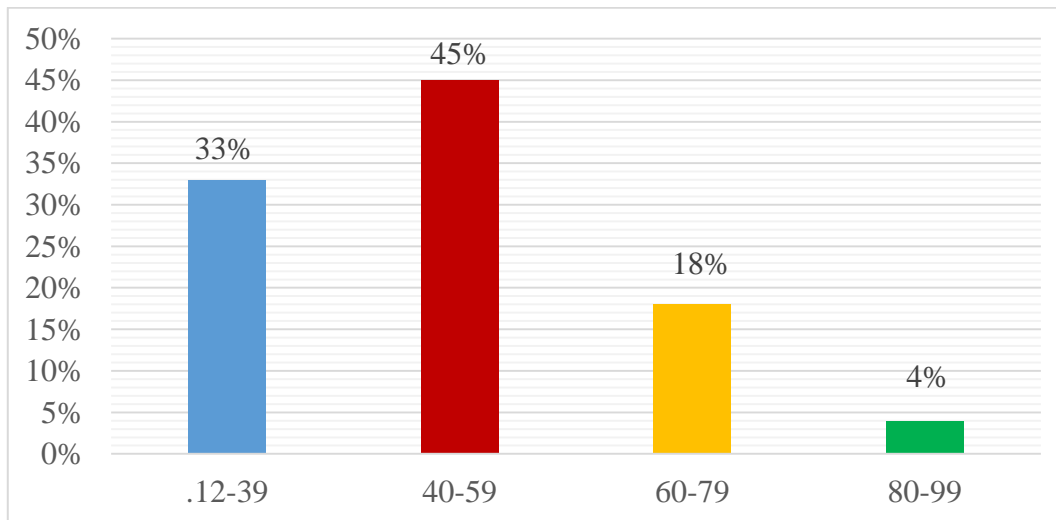


Figure 18 : Répartition des patients atteints de CBP selon les tranches d'âge

Tableau 7 : Répartition des patients atteints de CBP selon les tranches d'âge

Les tranches d'âge (ans)	Nombre	Pourcentage (%)
12-39	26	33%
40-59	35	45%
60-79	14	18%
80-99	3	4%
Total	78	100%

II.2.2.3 Selon le sexe :

On a noté une prédominance du sexe féminin dans notre série avec un pourcentage de 83% soit 65 patients de sexe féminin et 17% soit 13 patients de sexe masculin.

Formule du sexe ratio = Nombre d'hommes / nombre de femmes

Dans notre série : sexe ratio = $13/65=0.2$ soit de 5 femmes pour un homme 5 :1 .

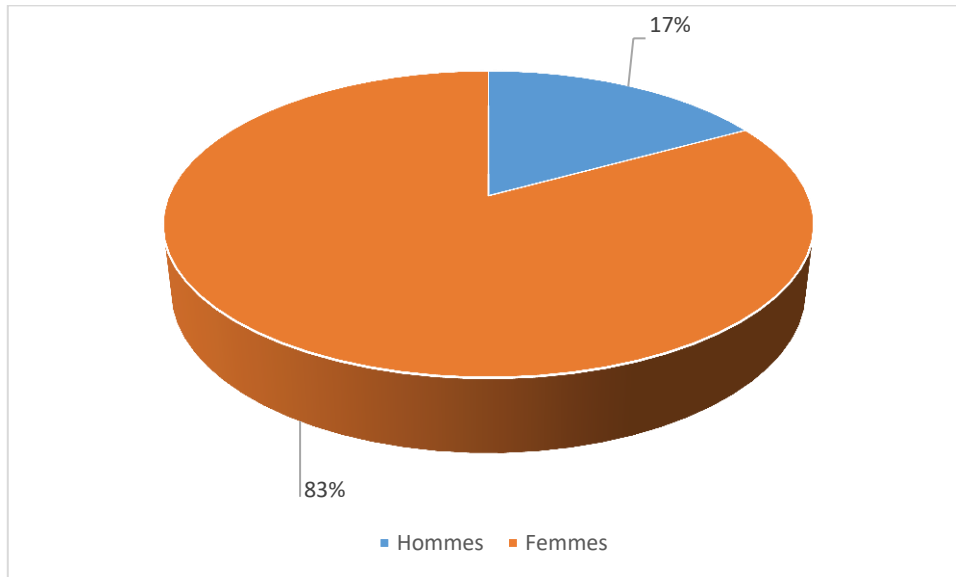


Figure 19: Répartition des patients atteints de CBP selon le sexe

Tableau 8 : Répartition des patients atteints de CBP selon le sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage %
Féminin	65	83%
Masculin	13	17%
Total	78	100%

II.2.2.4 Selon le centre de recrutement :

Dans notre série d'étude, le diagnostic a été posé à titre externe sur 72 patients et 6 patients à titre interne au niveau CHU Bainem .

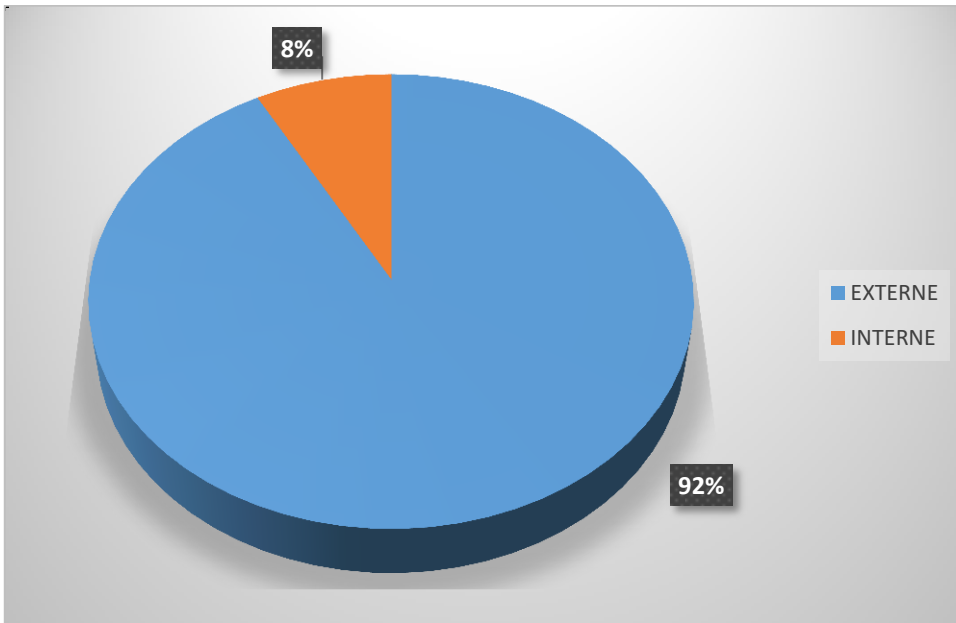


Figure 20: Répartition des patients selon le centre de recrutement

II.2.2.5 Selon le profil clinique :

Dans notre série d'étude 37 patients soit 47% étaient asymptomatiques au moment du diagnostic ; et 41 patients soit 53% présentaient des symptômes .

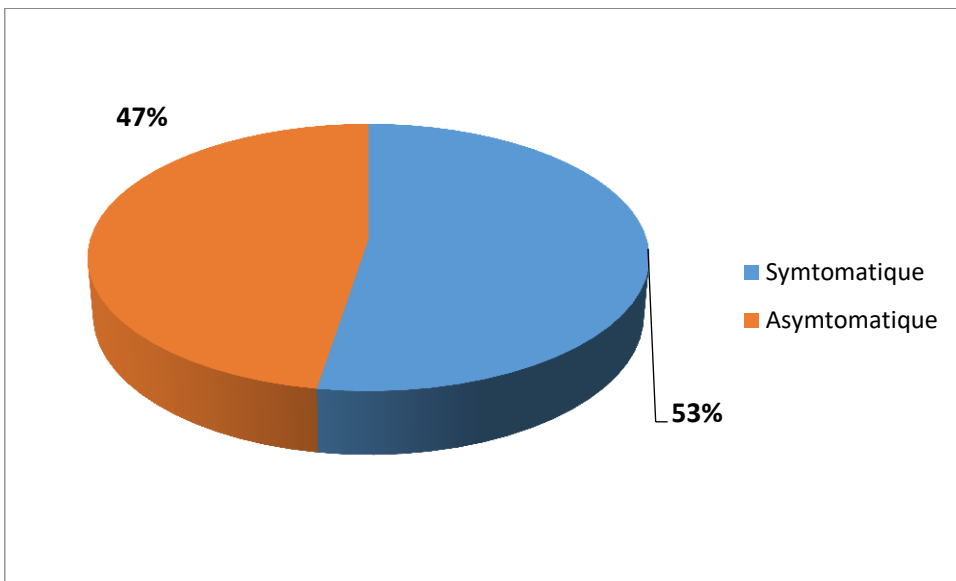


Figure 21: La répartition des patients atteints de CBP selon le profil clinique

Tableau 9 : Répartition des patients atteints de CBP selon le profil clinique

Profil clinique	Nombre	Pourcentage %
Symptomatique	41	53%
Asymptomatique	37	47%
Total	78	100%

Les symptômes les plus fréquents étaient représentés par l'asthénie, retrouvée chez 26 patients (65%) ; suivie de l'ictère, présent chez 20 patients (50%) et du prurit, présent chez 18 patients (45%). Une anémie a été retrouvée chez 12 patients (30%), des varices œsophagiennes chez 8 patients (20%) et une douleur abdominale chez 4 patients (10%), enfin une ascite chez 4 patients aussi (10%). Les symptômes fréquents au cours du diagnostic sont présentés dans le graphe ci-dessous :

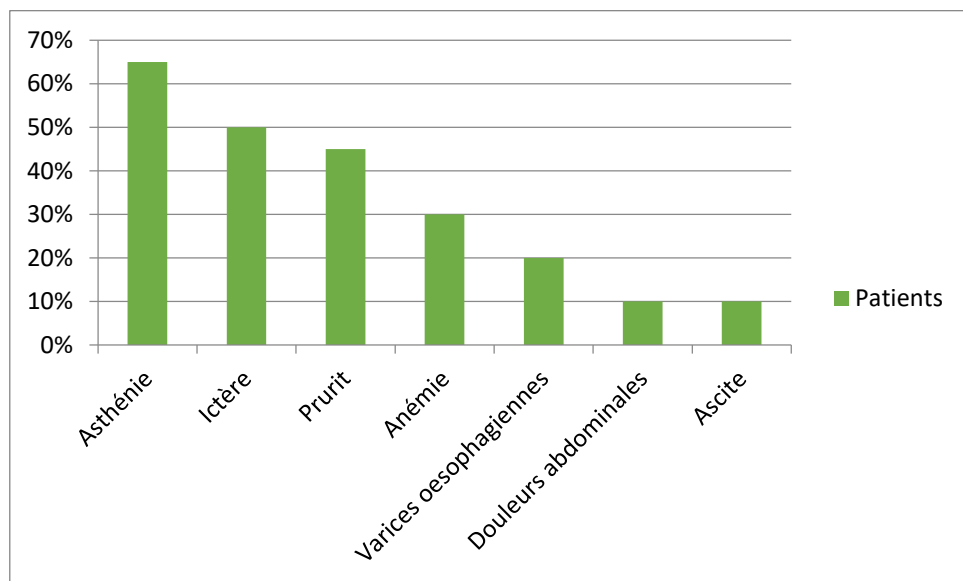


Figure 22: La répartition des patients atteints de CBP selon les symptômes

Tableau 10 : Répartition des patients atteints de CBP selon les symptômes

Symptômes	Nombre de cas	Pourcentages (%)
Asthénie	26	65%
Ictère	20	50%
Prurit	18	45%
Anémie	12	30%
Varices œsophagiennes	8	20%
Douleurs abdominales	4	10%
Ascite	4	10%

II.2.2.6 Selon le profil biologique

La cholestase est le syndrome fréquent chez tous nos patients (100%), tandis que 31 cas présentaient une cytolyse (soit 40%).

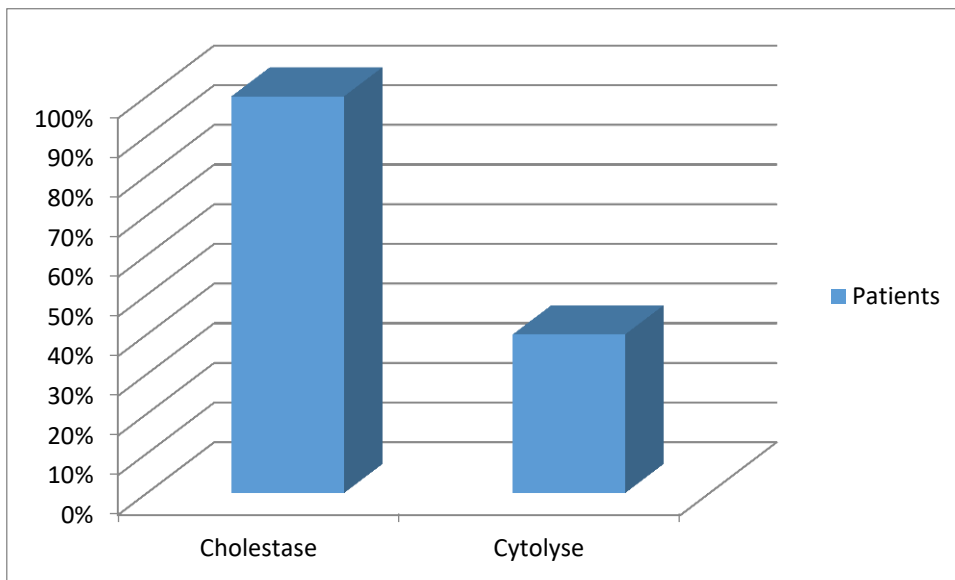


Figure 23: Répartition des cas selon les syndromes

II.2.2.7 Selon le profil immunologique :

➤ Anticorps anti-mitochondrie 2

A-Technique de recherche des anticorps anti-mitochondrie par triple substrat foie/rein/estomac de rat(LKS) :

La technique de dépistage triple substrat foie/rein/estomac de rat (LKS) a été réalisée chez tous nos patients, 65 patients étaient séropositifs soit 83 % des cas contre 13 patients séronégatifs soit 17 %.

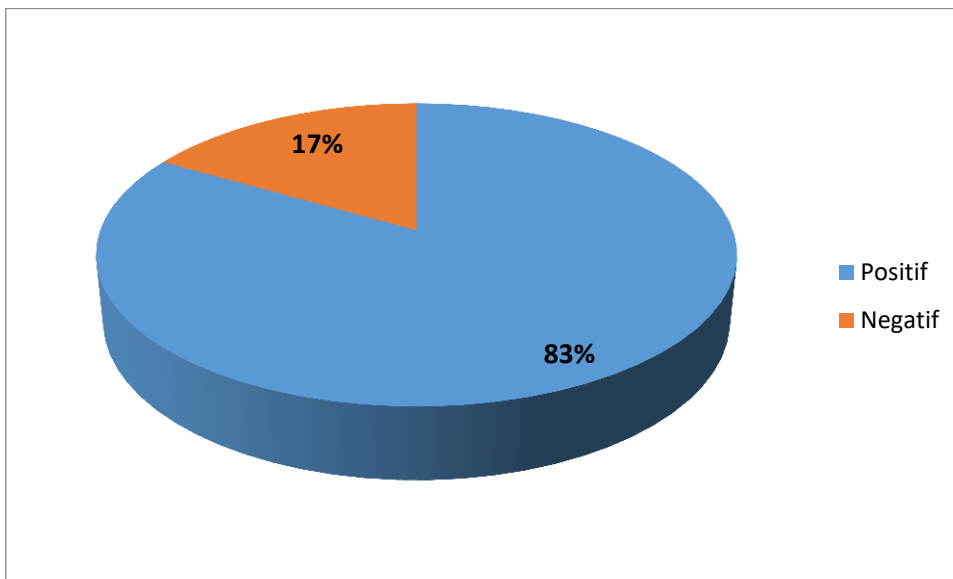


Figure 24: Répartition des patients atteints de CBP selon les résultats de l'IFI Triple substrat

Tableau 11 : Répartition des patients atteints de CBP selon les résultats de l'IFI Triple substrat

IFI sur TS	Nombre de cas	Pourcentage %
Séropositifs	65	83%
Séronégatifs	13	17%
Total	78	100%

Le titre de l'IFI LKS le plus trouvé était de 1/100 chez 27 patients, soit 42% des cas. Suivi de 1/80 pour 19 patients soit 29% , 1/60 chez 12 patients soit 18% des cas et 1/40 chez 7 patients soit 11%.

Tableau 12 : La répartition selon les titres de dilution par la technique IFI LKS

Le titre	Le pourcentage	Le nombre
1/100	42%	27
1/80	29%	19
1/60	18%	12
1/40	11%	7

Par conséquent, la performance de la technique IFI LKS dans la recherche des anticorps anti-mitochondrie étaient faite comme suit :

Tableau 13 : Nombre de malades et non-malades détecté par l'IFI LKS

Technique	Malade	Non-malade	Total
IFILKS+	65	8	73
IFILKS-	13	78	83
Total	78	78	156

Sachant que:

- La sensibilité = $Se = VP / (VP + FN) * 100$.

la sensibilité est définie comme la capacité du test à correctement identifier les individus qui ont la maladie.

- La spécificité = $Sp = VN / (VN + FP) * 100$.

la spécificité est définie comme la capacité du test à correctement identifier les individus qui n'ont pas la maladie.

- La valeur prédictive positive = $VPP = VP / (VP + FP) * 100$.

La valeur prédictive positive représente la capacité pour affirmer la présence de la maladie.

- La valeur prédictive négative = $VPN = VN / (VN + FN) * 100$.

La valeur prédictive négative représente la capacité pour affirmer l'absence de la maladie.

D'après le tableau précédent et les calculs, nous avons trouvé les résultats suivants:

- Sensibilité de la technique IFI LKS est de : 83.33%
- Spécificité de la technique IFI LKS est de : 90%
- Valeur prédictive positive IFI LKS est de : 89%
- Valeur prédictive négative IFI LKS est de: 84.33%

Tableau 14: La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives de l'IFI LKS

Paramètres	Pourcentage%
Sensibilité	83.33%
Spécificité	90%
Valeur predictive positive	89%
Valeur predictive négative	84.33%

B-Technique de recherche des anticorps anti-mitochondrie par IFI Hep2:

Cette technique est seulement utiliser pour s'approfondir dans l'exploration et n'est pas une technique d'indentification (de screening) c'est pour cela que seulement 4 de nos patients ont effectué ce test et qui été positif pour nos 4 patients

Tableau 15 : La réparation selon les titres de dilution, l'aspect, et la cible antigénique par la technique IFI Hep-2

Titre	Aspect	Nombre de patients	Cibles antigéniques
1/60	Cytoplasmique	2	Mitochondries
1/80	Moucheté	1	SSA
1/320	Moucheté	1	SSA,SSB,CNEPB

Concernant les témoins, cette technique a été utilisée chez 13 patients, et les résultats sont représentés dans le tableau suivant:

Tableau 16 : Le nombre de malade et non-malades détecté par IFI-Hep-2

Technique	Malades	Non-malades	Total
IFIHep-2 +	4	5	9
IFIHep-2 -	0	8	8
Total	4	13	17

D'après le tableau précédent et les calculs, nous avons trouvé les résultats suivants:

- Sensibilité de la technique IFI Hep-2 est de : 100%
- Spécificité de la technique IFI Hep-2 est de : 61.53%
- Valeur prédictive positive IFI Hep-2 est de : 44.44%
- Valeur prédictive négative IFI Hep-2 est de : 100 %

Tableau 17 : La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives de l'IFI Hep-2

Paramètres	Pourcentage %
Sensibilité	100%
Spécificité	61.53%
Valeur prédictive positive	44.44%
Valeur prédictive négative	100%

C-Technique de recherche des anticorps anti-mitochondrie-2 par ELISA :

La deuxième technique utilisée après l'IFI est l'ELISA, cette dernière a été effectuée chez 65 patients, 59 patients soit 91% sont positifs, 6 patients soit 9% sont négatifs.

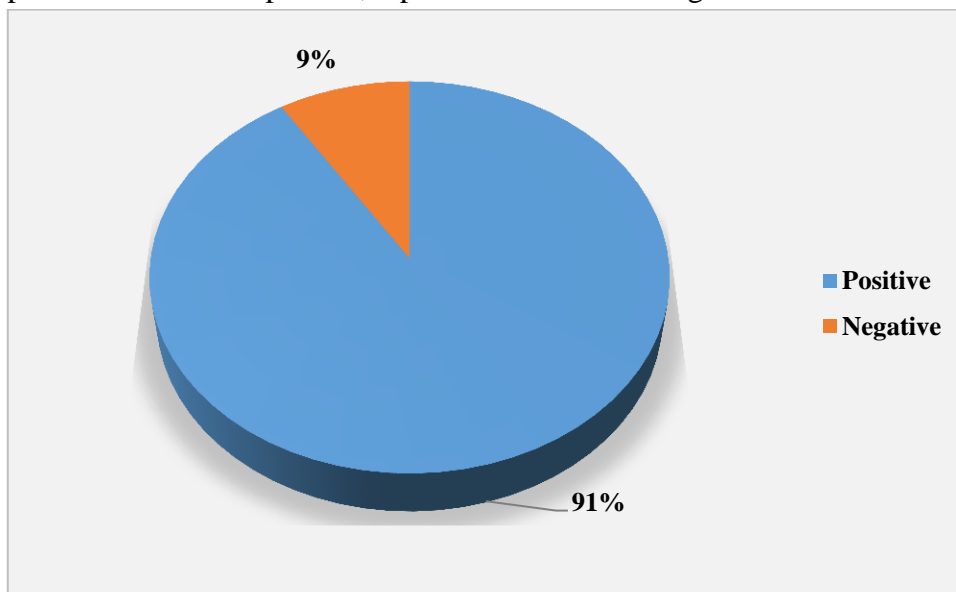


Figure 25: Répartition des patients atteints de CBP selon le taux de positivité de la technique ELISA

Tableau 18 : Répartition des patients atteints de CBP selon le taux de positivité de la technique ELISA

Technique ELISA	Nombre	Pourcentage %
Séropositifs	59	91%
Séronégatifs	6	9%

La performance de cette technique est calculée dans le tableau suivant :

Tableau 19: Le nombre de malades et non-malades détecté par l'ELISA

Technique	Malades	Non-malades	Total
ELISA+	52	10	69
ELISA-	13	85	91
Totale	65	95	160

D'après le tableau précédent et les calculs, nous avons trouvé les résultats suivants :

- Sensibilité de la technique ELISA est de : 80%
- Spécificité de la technique ELISA est de : 89.47%
- Valeur prédictive positive ELISA est de : 75.36%
- Valeur prédictive négative ELISA est de : 93.4%

Tableau 20 : La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives de l'ELISA.

Paramètres	Pourcentage%
Sensibilité	80%
Spécificité	89.47%
VPP	75.36%
VPN	93.4%

- La sensibilité de la technique IFI (83.33%) est supérieure à celle de la technique Elisa (80%).
- La spécificité des techniques IFI et Elisa est de 90% et 89.47% respectivement.
- La VPP des techniques IFI et Elisa est 89 et 75.36% respectivement.
- La VPN est de 84.33 % pour la technique IFI, 93.40 % pour L'Elisa

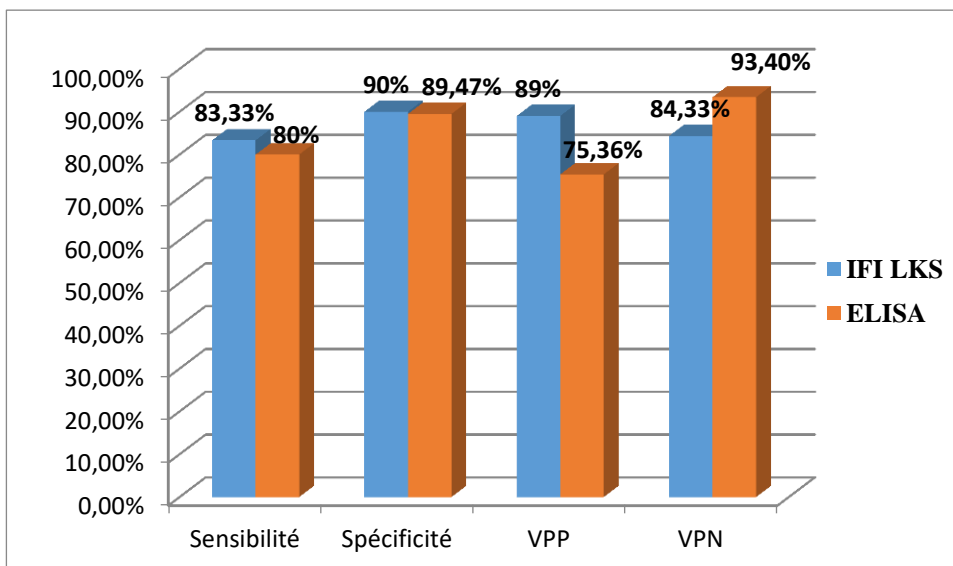


Figure 26: graphe contenant une comparaison entre les différents paramètres (spécificité, sensibilité, VPP, VPN) des techniques IFILKS, ELISA.

II.2.2.8 Selon les types des MAI associées à la CBP

L'hépatite auto-immune était de loin la plus fréquente de ces maladies, avec 11 patients atteints soit 14% ; suivie par la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Biermer, présents chez 3 patients chacun soit 4% ; ainsi la maladie

ceiliaque chez 2 patients soit 3% , et enfin par la connectivite et le syndrome sec, présents chez 1 patient chacun (1%).

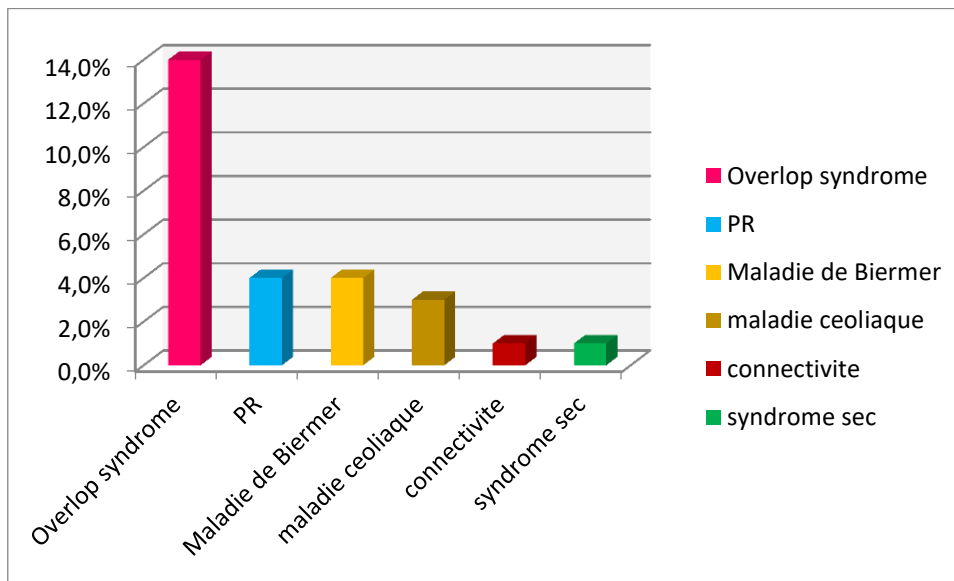


Figure 27: Répartition des patients selon les types des MAI associées à la CBP

II.3 Discussion

II.3.1 La prévalence de la CBP :

L'épidémiologie de la CBP a été étudiée extensivement dans les pays occidentaux, par opposition à l'Afrique où les données épidémiologiques sont limitées [124]. Les plus hautes prévalences ont été rapportées aux Etats-Unis (402 cas par million d'habitants) [125], en Grèce (365 cas par million d'habitants) [126] et en Angleterre (240 cas par million d'habitants) [127] tandis que les plus faibles prévalences ont été rapportées en Australie (19 cas par million d'habitants) [128], au Canada (22 cas par million) [129], et au Brunei (26 cas par million) [130] , en Italy (27 cas par million), en Espagne et France (20 cas par million). Des études conduites , en Chine et en Corée du Sud et portant sur de larges échantillons ont conclu à une prévalence moindre que celle habituellement observée dans les pays occidentaux [131–133]. Dans notre étude, on a noté une prévalence de 20 cas par 1 millions d'habitants concordant avec les études faites en France, en Espagne ainsi l'Italie, et éloignée pour les populations phylogénétiquement loin.

Tableau 21 : Prévalence de la CBP selon le pays

Pays	Prévalence (Par million d'habitants)
Etats-Unis [125]	402
Grèce [134]	365
Angleterre [127]	240
Chine [132]	
Australie [135]	19
Canada [129]	22
Brunei [130]	26
Italy [159]	27
Espagne [161]	20
France [160]	20
Notre étude	20

II.3.2 Age :

Selon une étude américaine réalisée par Lu et al. [136] a rapporté une moyenne d'âge de 60 ans, contre 64 ans selon une étude suédoise de Marschall et al. [137]. En revanche, une étude tunisienne de Bradai et al.[138] ont rapporté une moyenne d'âge de 48 ans de même une étude marocaine de Semlali R [139] et algérienne de Merzougui et al.[140] ont constaté respectivement une moyenne d'âge de 46 ans,47 ans au moment du diagnostic (Tableau).

L'âge moyen des patients de notre série, est de 45 ans, rejoint les résultats du Maroc et la Tunisie et cela peut être dû à la similarité des caractéristiques génétiques et environnementaux.

Tableau 22 : Age moyen au moment du diagnostic selon les séries.

Etude	Année	Pays	Age moyen au moment du Dc
Kim et al. [141]	2016	Corée du Sud	57 ans
Lu et al. [136]	2017	Etats-Unis	60 ans
Marschall et al. [137]	2019	Suède	64 ans
Semlali R [139]	2020	Maroc	46 ans
Bradai et al.[138]	2021	Tunisie	48 ans
Merzougui et al.[140]	2022	Algérie	47 ans
Notre étude .	2023	Algérie	45 ans

II.3.3 Sexe :

La CBP affecte préférentiellement la femme, et cela a été démontré par différentes études.

Parmi elles, celle de Lu et al.[136] qui ont rapporté un sexe ratio de 4 :1 aux USA similaire à l'étude suédoise faite par Marschall et al.[137]. En Asie, l'étude conduite au Japon par Sakauchi et al. [142] a constaté un sexe ratio de 9 :1 et autre au Corée du sud de Kim et al. [141] a rapporté un sexe ratio de 6 :1.

En Afrique, une étude tunisienne faite par Harbi et al. [143] a rapporté un sexe ratio de 10 :1, par ailleurs, Semlali R a constaté un sexe ratio de 40 :1 au Maroc. En Algérie, une étude faite par Merzougui et al.[140] a rapporté un sexe ratio de 7 :1 et dans notre étude, il est représenté par 5 :1, ce qui rejoint les données de la littérature. (Tableau 23)

Tableau 23: Sexe ratio selon les auteurs.

Etude	Année	Pays	Sex ratio Femme/Homme
Witt-Sullivan et al.[144]	1990	Canada	13 : 1
Rommel et al.[145]	1995	Estonie	22 : 1
Sakauchi et al.[142]	2005	Japon	9 : 1
Kim et al.[141]	2016	Corée du Sud	6 : 1
Lu et al.[136]	2017	Etats-Unis	4 : 1
Marschall et al.[137]	2019	Suède	4 : 1
Harbi et al [143]	2019	Tunisie	10 : 1
Semlali R [139]	2020	Maroc	40 : 1
Merzougui et al.[140]	2022	Algérie	7 : 1
Notre étude	2023	Algérie	5 : 1

Donc on pense que l'influence du dérèglement hormonal pendant le cycle menstruel, la grossesse, l'aménorrhée et la ménopause peut être considéré comme un facteur de risque chez le sexe féminin, cependant aucune étude le prouve.

II.3.4 Profil clinique :

II.3.4.1 Asymptomatique :

Le mode de révélation de la CBP est en général progressif et insidieux. Un malade est considéré asymptomatique si aucun symptôme ne peut être attribué à sa pathologie lorsqu'elle est diagnostiquée. La durée de cette phase varie et peut dépasser 10 ans [146] ou le diagnostic est purement biologique immunologique.

Le tableau ci-dessous résume la proportion des patients asymptomatiques dans différentes séries de la littérature.

Tableau 24: Fréquences des patients asymptomatiques selon les auteurs.

Série	Année	Pays	Fréquences des patients asymptomatiques
Invernizzi et al.[147]	1997	Italie	60%
Uddenfeldt et al.[148]	2000	Suède	10%
Prince et al.[149]	2004	Royaume-Uni	61%
Gu et al.[150]	2009	Chine	20%
Harbi et al. [143]	2019	Tunisie	5,7%
Semlali R [139]	2020	Maroc	15%
Notre étude	2023	Algérie	47%

On peut expliquer les variations de fréquence des patients asymptomatiques par la phase des patients auquel ils ont été diagnostiqués.

II.3.4.2 Symptomatique

A. Asthénie :

Dans notre étude, 65% des patients étaient asthéniques, le symptôme le plus fréquent, résultat concordant avec l'étude marocaine et tunisienne qui ont rapporté des fréquences de 78% et 46 % respectivement (Tableau).

Tableau 25 : Pourcentages de patients présentant une asthénie selon les auteurs.

Série	Année	Pays	Pourcentages
Sullivan et al.[151]	1990	Canada	81%
Gu et al.[150]	2009	Chine	72, 4%
Harbi et al. [143]	2019	Tunisie	46%
Semlali R [139]	2020	Maroc	78%
Notre étude	2023	Algérie	65%

Cela est du fait que l'asthénie est considérée comme une manifestation spécifique de la CBP et plus prononcée que celle des autres maladies chroniques du foie [152].

B. Prurit :

La fréquence observée du prurit dans notre étude corrèle avec celles des autres études faites en Algérie, au Maroc, Tunisie, Chine..., présentées dans le tableau suivant :

Tableau 26 : Pourcentages des patients présentant un prurit selon les auteurs.

Série	Année	Pays	Pourcentage
Kapelman et al. [153]	1981	Etats-Unis	39%
Uddenfeldt et al.[148]	2000	Suède	41%
Gu et al. [150]	2009	Chine	39%
Harbi et al. [143]	2019	Tunisie	65%
Semlali R [139]	2020	Maroc	63%
Merzougui et al.[140]	2022	Algérie	43%
Notre étude	2023	Algérie	45%

On conclue que le prurit est retrouvé chez presque la moitié des patients atteints de CBP.

C. L'ictère :

L'ictère n'est généralement présent que dans les stades avancés mais peut être le premier symptôme chez environ 10% des patients et il s'aggrave progressivement en parallèle avec la destruction des canaux biliaires intra-hépatiques et précède généralement d'autres manifestations cliniques telles que l'ascite, les hémorragies digestives ou encore l'encéphalopathie hépatique [154].

Dans notre étude 50% des patients présentaient un ictère, Fréquence très similaire à celle rapporté par Merzougui et al.[140], Harbi et al. [143] ,et présente une petite différence comparant à celle de Semlali R [139] (Tableau).

Tableau27 : Pourcentages de patients présentant un ictère selon les auteurs.

Série	Année	Pays	Pourcentage
Kapelman et al. [153]	1981	Etats-Unis	9%
Uddenfeldt et al.[148]	2000	Suède	20%
Gu et al. [150]	2009	Chine	67,41%
Harbi et al. [143]	2019	Tunisie	51%
Semlali R [139]	2020	Maroc	68%
Merzougui et al.[140]	2022	Algérie	54%
Notre étude	2023	Algérie	50%

II.3.5 Profil biologique/ cytolyse :

Dans notre étude, une cytolyse était présente chez 40% des patients ; contre 52% selon Merzougui et al.[140] et 58% selon Semlali R [139].

Tableau 28 : Pourcentages des patients ayant une cytolyse selon les auteurs.

Série	Année	Pays	Pourcentage
Semlali R [139]	2020	Maroc	58%
Merzougui et al.[140]	2022	Algérie	52%
Notre étude	2023	Algérie	40%

Une augmentation modérée des transaminases (ASAT et ALAT) est observée chez près de la moitié des patients. Dans certains cas, la CBP est associée à une HAI, réalisant alors le syndrome de chevauchement (overlap syndrome), dans cette forme particulière, la biologie montre une élévation importante de l'activité des transaminases (supérieure à 5 fois la normale).[155]

II.3.6 La positivité des AAM2 :

Kapelman et al. [153] rapportaient un taux de 85% de patients avec des AAM positifs. En Chine, Gu et al. [150] ont rapporté un taux de 89% et en Italie, Floreani et al. [156] ont rapporté un taux de 81%.

Selon l'étude de Semlali R [139], ce taux était de 80% et de seulement 73% selon l'étude de Harbi et al. [143]. Dans notre série, les AAM2 étaient positifs chez 65 patients (83%), ce qui est en accord avec les données retrouvées dans la littérature. (Tableau 29)

Tableau 29 : Fréquences de la positivité des AAM2 selon les séries.

Série	Année	Pays	AAM2 positifs
Kapelman et al.[153]	1981	Etats-Unis	85%
Gu et al.[150]	2009	Chine	89%
Floreani et al.[156]	2015	Italie	81%
Harbi et al. [143]	2019	Tunisie	73%
Semlali R [139]	2020	Maroc	80%
Merzougui et al.[140]	2022	Algérie	71%
Notre série	2023	Algérie	83%

Cet anticorps constitue la pierre angulaire du diagnostic de la CBP ; 95 % des patients atteints d'une CBP ont généralement des AMA positifs.[157]

II.3.7 La sensibilité, spécificité, VPP, VPN des techniques IFI et ELISA

Dans notre étude, la sensibilité et la spécificité de la technique IFI sont supérieures à celles d'ELISA, concordant avec les études faites en Tunisie[162] et aux Etats unis[163]. Mais elles restent indispensables du fait que l'une complète l'autre et demeurent les techniques de référence pour la recherche des AMA .

Tableau 30: Pourcentages de la sensibilité, spécificité, VPP, VPN des techniques IFI LKS et ELISA selon les études

Etudes	Notre étude		Bargou et al.[162]		Patrick S.C. Leung et al.[163]	
	IFI LKS	ELISA	IFI LKS	ELISA	IFI LKS	ELISA
Année	2023		2007		2016	
Pays	Algérie		Tunisie		Etats unis	
Sensibilité	83.33%	80%	98%	93%	100%	91.3%
Spécificité	90%	89,47%	100%	92%	100%	98.8%
VPP	89%	75,36%	100%	93%
VPN	84.33%	93,40%	98%	92%

II.3.8 Les MAI associées à la CBP

La CBP est caractérisée par l'association à un ensemble de pathologies auto-immunes. Cependant, L'association la plus commune était l'hépatite auto-immune (Overlop syndrome), soit 14%, résultat concordant avec les études de Semlali R [139], Bradai et al [158] et enfin Merzougui et al [140] donnant les fréquences suivantes respectivement : 37%, 10%, 28%.

Tableau31 : Les fréquences des MAI associées à la CBP selon les séries

Année MAI associée	Séries			
	2020 Semlali R [139]	2021 Bradai et al [158]	2022 Merzougui et al.[140]	2023 Notre série
HAI (Overlop syndrome)	37%	10%	28%	14%
PR	9%	6%	2%	4%
Maladie ceolique	-----	9%	4%	3%
Syndrome sec	9%	6%	2%	1%

Donc on pense que la probabilité d'avoir des atteintes hépatiques associées entre eux sont plus fréquentes que des maladies extra-hépatiques.

III. Conclusion

La cholangite biliaire primitive est une hépatopathie auto-immune rare, caractérisée par la destruction progressive des petits canaux biliaires intra-hépatique.

Elle est diagnostiquée plus souvent chez la femme mais n'exclut pas le sexe masculin. La CBP résulte d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux.

Sur le plan clinique est marquée essentiellement par l'asthénie, l'ictère et le prurit. Dans un stade tardif de la maladie, on marque une altération de l'état générale, une hypertension portale, une cirrhose conduisant à une insuffisance hépatocellulaire et au décès en 2 à 4 ans.

Le patient est parfois asymptomatique, le diagnostic sera alors porté devant des anomalies du bilan biologique.

Les anticorps anti-mitochondries de type M2 sont l'examen clé pour le diagnostic de CBP (90 % des cas). L'association d'une cholestase intra-hépatique et de la positivité des anticorps spécifiques (anti-mitochondrie ou anti gp-210 et anti-sp100) suffit pour poser le diagnostic de CBP.

La PBH n'est pas nécessaire pour poser le diagnostic, tandis qu'elle est recommandée dans les formes séronégatives. Dans certains cas, la CBP est associée à une hépatite auto-immune, réalisant alors un syndrome de chevauchement (Overlap syndrome). L'histologie hépatique est indispensable pour poser le diagnostic d'overlap syndrome.

Le traitement repose essentiellement sur l'acide ursodésoxycholique qui ralentit considérablement la progression de la maladie et améliore la survie sans transplantation. D'autres traitements ont récemment démontré leur efficacité pour le traitement de la CBP, notamment l'acide obéticholique qui est maintenant le traitement de seconde ligne. La transplantation hépatique reste le seul traitement curatif au stade terminal de la maladie.

Annexe 1

FICHE DE RENSEIGNEMENTS

Unité d'Immunologie
Unité hassiba benbouali

NOM : Sexe :
.....
Prénom : Numéro de tel :
.....
Date de naissance : Profession :
.....
CHU Hospitalisé externe
..... service Médecin traitant
.....

Antécédents :
.....
.....

Symptomatologie
.....
.....

Date de début de la symptomatologie :
Signes révélateurs :
.....
.....

Manifestations cliniques :
.....
.....

Bilan Anapath :
.....

Echographie :
.....

TDM :
.....

Pathologies associés :
HTA diabète obésité MAI
Diagnostic :

Traitements :

.....

.....

- Vaccination :
- Alcoolisme :
- Tabagisme :
- Médicaments hépatotoxique :
- ATBS :

Bilan rénal : urée..... créatinine

Bilan hépatique : ASAT ALAT Phosphatase alcaline

.....

Bilirubine Gamma

GT :.....

Bilan hématologique : TP : TCK : Hb :

Sérologies virale : VIH HAV

Hbs HCV

BW.....

Bilan demandé :

Annexe 2

Techniques de recherche des anticorps anti-mitochondrie

1. Par Immunofluorescence indirecte (IFI)

- Sur triple substrat (foie, rein, estomac) de rat:

➤ Mode opératoire

1. Diluer le PBS concentré dans de l'eau distillée.
2. Diluer les échantillons au 1/20 pour le dépistage ou faire une gamme de dilution du sérum en PBS (1/40, 1/80, 1/160, 1/320, ...) pour le titrage.
3. Ramener les lames à température ambiante. Les marquer puis les déposer dans la chambre humide avant le dépôt des contrôles positifs et négatifs (1 goutte) dans les puits 1 et 2. Déposer 50µl d'échantillons dilués dans les autres puits.
4. Incuber les lames pendant 20 mn en chambre humide à température ambiante.
5. Sortir les lames et les rincer rapidement à l'aide d'une pissette contenant le tampon PBS. Mettre les lames sur un portoir et les immerger en PBS sous agitation lente pendant 5 à 10 minutes.
6. Éliminer l'excès de PBS et sécher le pourtour des puits à l'aide de papier absorbant. Remettre les lames en chambre humide et couvrir immédiatement chaque puits avec une goutte de conjugué fluorescent approprié.
7. Incuber les lames pendant 20 mn en chambre humide à température ambiante.
8. Laver en PBS contenant 2 à 3 gouttes de bleu d'Evans à 1%.
9. Sécher rapidement le pourtour des puits puis déposer une goutte de milieu de montage dans chaque puits.
10. Lecture des lames: la lecture se fait à l'aide d'un microscope à fluorescence le plus rapidement possible.

➤ Contrôles de qualité

Les contrôles positifs : L'aspect homogène d'AAN doit présenter une fluorescence verte dans les noyaux des cellules. L'aspect mitochondrie (AAM) doit présenter une fluorescence verte des tubules rénaux et des cellules pariétales gastriques. L'aspect de Muscle lisse (anti-ML) doit présenter une fluorescence verte dans la couche musculaire de l'estomac.

Le contrôle négatif : peut présenter un très léger bruit de fond vers pâles sur toutes les coupes de tissus, mais en aucun cas d'une fluorescence franche.

- **Sur Hep-2**

- **Préparation du test**

1. Amener tous les réactifs et les échantillons à la température ambiante (20-26°C) et bien les mélanger avant de les utiliser.
2. Diluer le concentré PBS: diluer le concentré PBS 1/40 en ajoutant le PBS à 975 ml d'eau distillée ou déionisée et bien mélanger.
3. Diluer les échantillons des patients :
 - Dépistage initial: diluer les échantillons des patients 1/40 avec la solution tampon PBS diluée (c'est-à-dire, ajouter 50µl de sérum à 1.95 ml de la solution tampon PBS).
 - Titration: diluer en série en double à partir de la dilution de dépistage initiale pour tous les échantillons positifs en utilisant la solution tampon PBS.

- **Exécution du test**

1. Préparation de la lame substrat: laisser la lame atteindre la température ambiante avant de la retirer de sa pochette. Etiqueter la lame à l'aide d'un crayon et la placer dans une chambre humide adéquate. Ajouter une goutte du contrôle positif non dilué et du contrôle négatif respectivement sur les puits 1 et 2. Ajouter une goutte de l'échantillon du patient sur les puits restants.
2. Incubation de la lame substrat : incuber la lame pendant 30 ± 5 minutes dans une chambre humide.
3. Lavage de la lame substrat: utiliser une pipette pour éliminer le sérum en rinçant délicatement avec la solution tampon PBS dilué. Orienter la lame et le flot de solution tampon PBS II de façon à minimiser le débordement des échantillons entre les puits. Si désirer, placer les lames dans une fiole de Coplin d'amortisseur dilué de PBS pendant jusqu'à 5 minutes.
4. Addition du conjugué fluorescent: Replacer la lame dans la chambre humide et recouvrir immédiatement chaque puits d'une goutte de conjugué fluorescent. Incuber la lame pendant 30 ± 5 minutes.
5. Lavage de la lame substrat : répéter l'étape 3.
 - Montage de la lame substrat :
 - Placer une lamelle couvre-objet sur un essuie-tout.
 - Appliquer le milieu de montage en une ligne continue sur le bord inférieur de la lamelle couvre-objet.
 - Eliminer l'excès de la solution tampon PBS et placer le bord inférieur de la lame contre le bord de la lamelle couvre-objet. Abaisser avec précaution la lame sur la lamelle couvre-objet de façon à ce que le milieu de montage coule vers le bord supérieur de la lame sans former de bulles d'air.

- **Contrôles de qualité**

Le contrôle positif : AAN titrable et le contrôle négatif du système IFI devraient être testés sur chaque lame afin d'être certain que tous les réactifs et toutes les procédures ont été exécutés de façon appropriée.

2. ELISA-M2

➤ Mode opératoire

Préparation du test

1. Diluer la totalité de la solution de lavage (25 ml) avec 975 ml d'eau distillée (1/40).
2. Préparer les sérums des patients en les diluants au 1/101 dans le diluant d'échantillon (5 µl dans 500 µl).
3. La détermination de la présence ou de l'absence de la M2 (MIT3) en unités arbitraires nécessitent deux puits pour chacun des trois contrôles et un ou deux puits pour chacun des sérums de patients. Il est recommandé de tester les échantillons en double.

Exécution du test

1. Distribuer 100 µl de chacun des contrôles ELISA fortement, faiblement positif en M2 EP (MIT3) et négatif pré-dilués et de sérums des dilués patients dans les puits. Recouvrir les barrettes et laisser incuber pendant 30 minutes à température ambiante. (Figure originale 13) (Figure originale 14)
2. Lavage: aspirer le contenu de tous les puits ajouter 200-300 µl de tampon dilué dans tous les puits et l'aspirer ensuite complètement. Répéter cette opération 2 supplémentaires pour un total de 3 lavages. Après le dernier lavage, retourner la plaque en la tapotant sur du papier absorbant, pour enlever tout le liquide de lavage résiduel.
3. Distribuer 100 µl de conjugué HRP IgG dans chaque puits. Recouvrir les barrettes et incuber pendant 30 minutes à température ambiante, comme décrit à l'étape 2.
4. Lavage : Répéter la procédure décrite à l'étape 3.
5. Distribuer 100 µl de chromogène TMB dans chaque puits et laisser incuber à l'obscurité 30 minutes à température ambiante.
6. Ajouter 100 µl de solution d'arrêt HRP dans chaque puits.
7. Lire la DO de chaque puits à 450 nm dans l'heure qui suit l'arrêt de la réaction.

Contrôle de qualité

Les contrôles ELISA fortement positifs M2 EP (MIT3), faiblement positifs en M2 EP (MIT3) et négatifs doivent être inclus à chaque série de tests afin de s'assurer du bon fonctionnement des réactifs et du bon déroulement de la procédure.

La DO du contrôle ELISA fortement positif en M2 EP (MIT3) pré-dilué doit être $>$ à celle du contrôle ELISA faiblement positif en M2 EP (MIT3) pré-dilué. D'autre part, la DO du contrôle faiblement positif en M2 EP (MIT3) pré-dilué doit être $>$ à celle du contrôle négatif pré-dilué.

La DO du contrôle ELISA fortement positif en M2 EP (MIT3) pré-dilué doit être $>$ à 1,0. Celle du contrôle négatif pré-dilué doit être $<$ à 0,2.

L'absorbance du contrôle ELISA faiblement positif en M2 EP (MIT3) doit être 2 $>$ à celle du contrôle négatif d'ELISA ou $>$ à 0,25.

Calcul des résultats

Déterminer d'abord la valeur moyenne des duplicates. La réactivité de chaque échantillon est calculée en divisant la DO moyenne de l'échantillon par la DO moyenne du contrôle faible et multiplier le résultat obtenu par la valeur (en unités) affectée au contrôle faible. La valeur en unités est indiquée sur l'étiquette du flacon de contrôle ELISA positif faible en M2 EP (MIT3).

IV. références bibliographiques

1. Par Tae Hoon Lee , MD, James J. Peters VA Medical Center Examen médical janv. 2022
2. Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int* 2014;34:e31-8.
3. European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-172.
4. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines:primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291-308.
5. Griffiths L, Dyson JK, Jones DE. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014;34:318-328.
6. European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-172.
7. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2011;377:1600-9.
8. Ulrich Beuers et al., « Changing nomenclature for PBC: From ‘cirrhosis’ to ‘cholangitis’ », *Journal of Hepatology*, vol. 63, no 5,1287-septembre 2015, p. 1285 14
9. T. Addison et W. Gull, « On a certain affection of the skin, Vitiligoidea— α plana, β tuberosa. With remarks and plates », *Guys Hosp Rep*, no 7,.276-p. 265 ,1851
10. « CBP – cholangite biliaire primitive – finalement le changement du nom ! » [archive], sur albi-france.org, Association albi, 31 octobre 2015 (consulté le 20 décembre 2020).
11. J. G. Walker, D. Doniach, I. M. Roitt et S. Sherlock, « Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis », *Lancet*, no 285,.831-p. 827 ,1965
12. J. G. Walker, D. Doniach, I. M. Roitt et S. Sherlock, « Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis », *Lancet*, no 285,.831-p. 827 ,1965
13. C. Selmi, C. L. Bowlus, M. E. Gershwin et R. L. Coppel, « Primary biliary cirrhosis », *Lancet*, no 377,pr ,4-61965(10)6736-PMID 21529926, DOI 10.1016/S0140) .9-p. 1600 ,2011ésentation en ligne
14. M. M. Kaplan et M. E. Gershwin, « Primary biliary cirrhosis », *N Engl J Med*, no 353,-p. 1261 ,2005 .([lire en ligne [archive]) 1273
15. Borman M, Swain M G. Changing epidemiology and natural history of Primary Biliary Cirrhosis. In: Lucey M. *Clinical Liver Disease*. AASLD. 2014.
16. Gross RG, Odin JA. Recent advances in the epidemiology of Primary Biliary Cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008;12:289-303; viii.
17. James S P. Primary Biliary Cirrhosis. In : Schiff, E R, Sorrell M F, Maddrey W C. *Schiff's Diseases of the Liver*, Lippincott Williams & Wilkins. 10th Edition. 2007 ; 24 :680-695.
18. Lindor K D, Levy C. Primary Biliary Cirrhosis. In : Boyer TD, Manns M P, Sanyal A J. *Zakim and Boyer's Hepatology A textbook of Liver Disease*. ELSERVIER. 2012 ; 41 : 738-753.
19. Poupon R. Cirrhose Biliaire Primitive. In : Chazouilleres O, Regimbeau J M. *Maladies des Voies Biliaires*. Douin editeur. 2009 ; 11:137-147.
20. Mells GF. Primary Biliary Cirrhosis: Family, genes, and bugs. In: Lucey M. *Clinical Liver Disease*. AASLD. 2014.

21. Campbell M S, Faust T. Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. In : Reddy K R, Faust T. *The Clinician's Guide To Liver Disease*. SLACK Incorporated. 2006 ; 4 : 87-103.
22. Corpechot C. La cirrhose biliaire primitive. *Post'U* 2013; 147-154.
23. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *Journal of Hepatology*. 2012 May 1;56(5):1181–8.
24. Kim WR, Lindor KD, Locke GR, Therneau TM, Homburger HA, Batts KP, et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community *Gastroenterology*. 2000 Dec;119(6):1631–6.
25. Koulentaki M, Mantaka A, Sifaki-Pistolla D, Thalassinos E, Tzanakis N, Kouroumalis E. Geoepidemiology and space-time analysis of Primary biliary cirrhosis in Crete, Greece. *Liver Int*. 2014 Aug;34(7):e200-207.
26. Metcalf JV, Bhopal RS, Gray J, Howel D, James OF. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis in the city of Newcastle upon Tyne, England. *Int J Epidemiol*. 1997 Aug;26(4):830–6.
27. Watson RG, Angus PW, Dewar M, Goss B, Sewell RB, Smallwood RA. Low prevalence of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia. *Melbourne Liver Group Gut*. 1995 Jun;36(6):927–30.
28. Witt-Sullivan H, Heathcote J, Cauch K, Blendis L, Ghent C, Katz A, et al. The demography of primary biliary cirrhosis in Ontario, Canada. *Hepatology*. 1990 Jul;12(1):98–105.
29. Chong VH, Telisinghe PU, Jalihal A. Primary biliary cirrhosis in Brunei Darussalam. *HBPD INT*. 2010 Dec;9(6):622–8.
30. Sakauchi F, Mori M, Zeniya M, Toda G. A Cross-Sectional Study of Primary Biliary Cirrhosis in Japan: Utilization of Clinical Data When Patients Applied to Receive Public Financial Aid. *Journal of Epidemiology*. 2005;15(1):24–8.
31. Kim K-A, Ki M, Choi HY, Kim BH, Jang ES, Jeong S-H. Population-based epidemiology of primary biliary cirrhosis in South Korea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan;43(1):154–62.
32. « CBP – cholangite biliaire primitive – finalement le changement du nom ! » [archive], sur albi-france.org, Association albi, 31 octobre 2015 (consulté le 20 décembre 2020).
33. Ulrich Beuers et al., « Changing nomenclature for PBC: From ‘cirrhosis’ to ‘cholangitis’ », *Journal of Hepatology*, vol. 63, no 5, 14 septembre 2015, p. 1285-1287 (présentation en ligne [archive]).
34. T. Addison et W. Gull, « On a certain affection of the skin, Vitiligoidea— α plana, β tuberosa. With remarks and plates », *Guys Hosp Rep*, no 7, 1851 ,p .265-276.
35. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *Journal of Hepatology*. 2012 May 1;56(5):1181–8
36. Jones DEJ, Watt FE, Metcalf JV, Bassendine MF, James OF. Familial primary biliary cirrhosis reassessed: a geographically-based population study. *J Hepatol* 1999;30:402-407.
37. Selmi C, Mayo MJ, Bach N, Ishibashi H, Invernizzi P, Gish RG, et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology* 2004; 127:485-492.
38. Invernizzi P, Ransom M, Raychaudhuri S, Kosoy R, Lleo A, Shigeta R, Franke A, Bossa F, Amos CI, Gregersen PK, Siminovitch KA, Cusi D, Bakker PIW, Podda M, Gershwin ME, Seldin MF. Classical HLA-DRB1 and DPB1 alleles account for HLA associations with Primary Biliary Cirrhosis. European Network for Genetic Epidemiological Studies HEALTH. 2012 doi: 10.1038/gene.201217 Burroughs AK, Rosenstein IJ, Epstein O, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W, Sherlock S. Bacteriuria and primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1984;25:133–137.
39. Howel D, Fischbacher CM, Bhopal RS, Gray J, Metcalf JV, James OF. An exploratory population-based case-control study of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2000;31:1055–1060.

40. 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. *Hepatology*. 2005;42:1194–1202.
41. Ala A, Stanca CM, Bu-Ghanim M, Ahmado I, Branch AD, Schiano TD, et al. Increased prevalence of primary biliary cirrhosis near superfund toxic waste s
42. Rieger R, Leung PS, Jeddeloh MR, Kurth MJ, Nantz MH, Lam KS, et al. Identification of 2-nonynoic acid, a cosmetic component, as a potential trigger of primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun*. 2006;27:7–16. ites. *Hepatology*. 2006;43:525–531.
43. Hani Mousa et Al. Advances in pharmacotherapy for primary biliary cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 April; 16(5): 633-643.
44. Talwalkar JA, Lindor KD: Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003, 362:53-61
45. Tsuneyama K, Baba H, Morimoto Y, et al. Primary biliary cholangitis: its pathological characteristics and immunopathological mechanisms. *J Med Invest* 2017; 64:7–13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Tsuda M, Ambrosini YM, Zhang W, et al. Fine phenotypic and functional characterization of effector cluster of differentiation 8 positive T cells in human patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54:1293–1302. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Lleo A, Leung PS, Hirschfield GM, Gershwin EM. The pathogenesis of primary biliary cholangitis: a comprehensive review. *Semin Liver Dis* 2020; 40:34–48. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]An updated review of the pathogenic mechanisms causing PBC.
48. Kita H, Matsumura S, He XS, et al. Quantitative and functional analysis of PDC-E2-specific autoreactive cytotoxic T lymphocytes in primary biliary cirrhosis. *J Clin Invest* 2002; 109:1231–1240. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Lan RY, Cheng C, Lian ZX, et al. Liver-targeted and peripheral blood alterations of regulatory T cells in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43:729–737. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Papi E, Nayar S, Gardner DH, et al. Tertiary lymphoid structures: autoimmunity goes local. *Front Immunol* 2018; 9:1952. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Yang CY, Ma X, Tsuneyama K, et al. IL-12/Th1 and IL-23/Th17 biliary microenvironment in primary biliary cirrhosis: implications for therapy. *Hepatology* 2014; 59:1944–1953. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Lleo A, Bowlus CL, Yang GX, et al. Biliary apoptoses and antimitochondrial antibodies activate innate immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2010; 52:987–998. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Odin JA, Huebert RC, Casciola-Rosen L, et al. Bcl-2-dependent oxidation of pyruvate dehydrogenase-E2, a primary biliary cirrhosis autoantigen, during apoptosis. *J Clin Invest* 2001; 108:223–232. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Lleo A, Selmi C, Invernizzi P, et al. Apoptoses and the biliary specificity of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 49:871–879. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Erice O, Munoz-Garrido P, Vaquero J, et al. MicroRNA-506 promotes primary biliary cholangitis-like features in cholangiocytes and immune activation. *Hepatology* 2018; 67:1420–1440. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]An important article showing that upregulation of miR-506 sensitizes cholangiocytes to proapoptotic stimuli, induces PDC-E2 overexpression and causes impaired energy metabolism in mitochondria leading to oxidative and ER stress in these cells.
56. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OF. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004; 53: 865-870

57. Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, Lindor KD. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 297-302.
58. Bergasa NV, Jones EA. The pruritus of cholestasis. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 319-327
59. Milkiewicz P, Heathcote EJ. Fatigue in chronic cholestasis. *Gut* 2004; 53: 475-477.
60. Bjornsson E, Simren M, Olsson R, Chapman RW. Fatigue is not a specific symptom in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 351-357.
61. Par Tae Hoon Lee , MD, James J. Peters VA Medical Center Examen médical janv. 2022
62. Lindor K D. Cholestatic Liver Disease: Primary Biliary Cirrhosis, Primary Sclerosing Cholangitis. In : Hauser S C, Pardi D S, Poterucha J J. *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. MAYO Clinic Scientific Press, Second Edition. 2006 ; 35 :333-336.*
63. Cholangite biliaire primitive Joana Vieira Barbosa Julien Vionnet Amedeo Sciarra Christine Sempoux Vincent Aubert Darius Moradpour Montserrat Fraga Christinet 29 août 2018
64. Kaplan MM, Gerschwin ME: Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005, 353:1261-1273. 24. Talwalkar JA, Lindor KD: Primary biliary cirrhosis.
65. Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis* 2007;27:161-172.
66. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41:677-683.
67. Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *HEPATOLOGY* 2007;45:118-127.
68. Critères de l'AASLD publiés en 2018
69. Scheuer P. Cirrhose biliaire primitive. *Proc R Soc Med* 1967;60:1257-1260
70. Bouchireb H et Fenniche A, 2018. «l'Intérêt du diagnostic immunologique dans les hépatopathies auto-immunes». Thèse de Doctorat en Pharmacie faculté de Médecine
71. Devulder B, Hatron PY, Hachulla E. *Medecine interne Masson. 2002.*
72. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol* 2017;67:145-72.
73. Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, Neuberger JM, Day DB, Ducker SJ, The UK PBC Consortium, Sandford RN, Alexander GJ, Jones DEJ, «Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic Acid.,» *Gastroenterology*, vol. 144, pp. 560-9, 2013.
74. Quarneri C, Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, «Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis.,» *Liver Int*, vol. 35, pp. 636-41., 2015.
75. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Parés A , Floreani A , Janssen HLA , Invernizzi P , Battezzati PM , Ponsioen CY , Corpechot C , Poupon R , Mayo MJ , Burroughs AK , Nevens F, Mason PNDS CBP - CRMR coordonnateur MIVBH - Novembre 2021 54 AL, Kowdley KV , Lleo A, Caballeria L , Lindor KD , Hansen BE , Hir, «Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study.,» *Gut*, vol. 65, pp. 321-9, 2016.
76. ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, Van Buuren HR, Dutch PBC Study Group, «Prognosis of ursodeoxycholic Acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients.,» *Am J Gastroenterol*, vol. 101, pp. 2044-50., 2006.
77. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D , Spiess K , Adgey C , Griffiths L, Lim R, Trembling P , Williamson K , Wareham NJ, Aldersley M , Bathgate A , Burroughs AK , Heneghan MA , Neuberger

- JM, Thorburn D , Hirschfield GM , Cordell HJ , Alexander GJ , J, «The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis.» *Hepatology*, vol. 63, pp. 930-50., 2016.
78. Wesierska-Gadek J, Penner E, Battezzati PM, Selmi C, Zuin M, Hitchman E, Worman HJ, Gershwin ME, Podda M, Invernizzi P, «Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis.» *Hepatology*, vol. 43, pp. 1135-44., 2006.
 79. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, Poupon R, «Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis.» *Hepatology*, vol. 56, pp. 198-208., 2012.
 80. «EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis.» *J Hepatol*, vol. 63, pp. 237-64., 2015.
 81. Scheuer P. , «Primary biliary cirrhosis.» *Proc R Soc Med*, vol. 60, pp. 1257-60, 1967
 82. Wendum D, Boelle PY, Bedossa P, Zafrani ES, Charlotte F, Saint-Paul MC, Michalak S, Chazouillères O, Corpechot C, «Primary biliary cirrhosis: proposal for a new simple histological scoring system.» *Liver Int*, vol. 35, pp. 652-9, 2015.
 83. Kakuda Y, Harada K, Sawada-Kitamura S, Ikeda H, Sato Y, Sasaki M, Okafuji H, Mizukoshi E, Terasaki S, Ohta H, Kasashima S, Kawashima A, Kaizaki Y, Kaneko S, Nakanuma Y, «Evaluation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems.» *Hum Pathol*, vol. 44, pp. 1107-17., 2013.
 84. «EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis.» *J Hepatol* , vol. 67, pp. 145-72, 2017.
 85. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, 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.
 86. Berg CL, Gollan JL. Primary biliary cirrhosis: new therapeutic directions. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1992;192:43-9.
 87. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid “mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders.” *J Hepatol.* 2001 Jul;35(1):134-46.
 88. Jazrawi RP, de Caestecker JS, Goggin PM, Britten AJ, Joseph AE, Maxwell JD, et al. Kinetics of hepatic bile acid handling in cholestatic liver disease: effect of ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 1994 Jan;106(1):134-42.
 89. Stiehl A, Raedsch R, Rudolph G. Acute effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acid on the small intestinal absorption of bile acids. *Gastroenterology.* 1990 Feb;98(2):424-8.
 90. Fickert P, Zollner G, Fuchsbichler A, Stumtner C, Pojer C, Zenz R, et al. Effects of ursodeoxycholic and cholic acid feeding on hepatocellular transporter expression in mouse liver. *Gastroenterology.* 2001 Jul;121(1):170-83.
 91. Heuman DM, Bajaj R. Ursodeoxycholate conjugates protect against disruption of cholesterol-rich membranes by bile salts. *Gastroenterology.* 1994 May;106(5):1333-41.
 92. Fiorucci S, Mencarelli A, Palazzetti B, Del Soldato P, Morelli A, Ignarro LJ. An NO derivative of ursodeoxycholic acid protects against Fas-mediated liver injury by inhibiting caspase activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001 Feb 27;98(5):2652-7.
 93. Calmus Y, Gane P, Rouger P, Poupon R. Hepatic expression of class I and class II major histocompatibility complex molecules in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 1990 Jan;11(1):12-5.
 94. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology.* 2017 Jul;67(1):145-72.

95. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Nov 6;hep.30145.
96. Corpechot C. La cirrhose biliaire primitive. *Post'U* 2013; 147-154.
97. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology*. 2009 Aug;51(2):237–67.
98. Manne V, Kowdley KV. Obeticholic acid in primary biliary cholangitis: where we stand. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019 May;35(3):191–6.
99. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016 Aug 18;375(7):631–43.
100. 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 Apr;148(4):751-761.e8.
101. Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology*. 2015 Aug;62(2):635–43.
102. Levy C, Peter JA, Nelson DR, Keach J, Petz J, Cabrera R, et al. Pilot study: fenofibrate for patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jan;33(2):235–42.
103. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Guyader D, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A 2-year multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of bezafibrate for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate biochemical response to ursodeoxycholic acid therapy (Bezurso). *Journal of Hepatology*. 2017 Jan 1;66(1):S89.
104. Reig A, Sesé P, Parés A. Effects of Bezafibrate on Outcome and Pruritus in Primary Biliary Cholangitis With Suboptimal Ursodeoxycholic Acid Response. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(1):49–55.
105. 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. *Hepatology*. 2005 Apr;41(4):747–52.
106. S.Lemoinne. Cholangite biliaire primitive. *Service d'Hépatologie, Hôpital Saint-Antoine, Post'U* 2018, p 235-239.
107. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012 Sep;57(3):675–88.
108. Singal AK, Guturu P, Hmoud B, Kuo Y-F, Salameh H, Wiesner RH. Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation*. 2013 Mar 15;95(5):755–60.
109. Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology*. 2001 Jan;33(1):22–7.
110. Bosch A, Dumortier J, Maucort-Boulch D, Scoazec J-Y, Wendum D, Conti F, et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol*. 2015 Dec;63(6):1449–58.
111. . Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink RPJO. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology*. 2014 Jul;60(1):399–407.
112. . Gong Y, Huang Z, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1799–807.
113. Summerfield JA, Elias E, Hungerford GD, Nikapota VL, Dick R, Sherlock S.

- The biliary system in primary biliary cirrhosis. A study by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*. 1976 Feb;70(2):240–3.
114. Rust C, Sauter GH, Oswald M, Büttner J, Kullak-Ublick GA, Paumgartner G, et al. Effect of cholestyramine on bile acid pattern and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest*. 2000 Feb;30(2):135–9.
 115. Ghent CN, Carruthers SG. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. *Gastroenterology*. 1988 Feb;94(2):488–93.
 116. Rishe E, Azarm A, Bergasa NV. Itch in primary biliary cirrhosis: a patients' perspective. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(1):34–7.
 117. Carbone M, Mellis 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*. 2013 Mar;144(3):560-569.e7; quiz e13-14.
 118. Ian Gan S, de Jongh M, Kaplan MM. Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience. *Dig Dis Sci*. 2009 Oct;54(10):2242–6.
 119. Balan V, Dickson ER, Jorgensen RA, Lindor KD. Effect of ursodeoxycholic acid on serum lipids of patients with primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc*. 1994 Oct;69(10):923–9.
 120. Phillips JR, Angulo P, Petterson T, Lindor KD. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Sep;96(9):2745–50
 121. Kaplan MM, Elta GH, Furie B, Sadowski JA, Russell RM. Fat-soluble vitamin nutriture in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988 Sep;95(3):787–92.
 122. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743–52.
 123. Abraham SC, Kamath PS, Egtesad B, Demetris AJ, Krasinskas AM. Liver transplantation in precirrhotic biliary tract disease: Portal hypertension is frequently associated with nodular regenerative hyperplasia and obliterative portal venopathy. *Am J Surg Pathol*. 2006 Nov;30(11):1454–61
 124. Lleo A, Colapietro F. Changes in the Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis. *Clinics in Liver Disease*. 2018 Aug;22(3):429–41.
 125. Kim WR, Lindor KD, Locke GR, Therneau TM, Homburger HA, Batts KP, et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology*. 2000 Dec;119(6):1631–6.
 126. Koulentaki M, Mantaka A, Sifaki-Pistolla D, Thalassinou E, Tzanakis N, Kouroumalis E. Geoepidemiology and space-time analysis of Primary biliary cirrhosis in Crete, Greece. *Liver Int*. 2014 Aug;34(7):e200-207.
 127. Metcalf JV, Bhopal RS, Gray J, Howel D, James OF. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis in the city of Newcastle upon Tyne, England. *Int J Epidemiol*. 1997 Aug;26(4):830–6.
 128. Watson RG, Angus PW, Dewar M, Goss B, Sewell RB, Smallwood RA. Low prevalence of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia. Melbourne Liver Group. *Gut*. 1995 Jun;36(6):927–30.
 129. Witt-Sullivan H, Heathcote J, Cauch K, Blendis L, Ghent C, Katz A, et al. The demography of primary biliary cirrhosis in Ontario, Canada. *Hepatology*. 1990 Jul;12(1):98–105.
 130. Chong VH, Telisinghe PU, Jalihal A. Primary biliary cirrhosis in Brunei Darussalam. *HBPD INT*. 2010 Dec;9(6):622–8.
 131. Sakauchi F, Mori M, Zeniya M, Toda G.

- A Cross-Sectional Study of Primary Biliary Cirrhosis in Japan: Utilization of Clinical Data When Patients Applied to Receive Public Financial Aid. *Journal of Epidemiology*. 2005;15(1):24–8.
132. Cheung K-S, Seto W-K, Fung J, Lai C-L, Yuen M-F. Epidemiology and Natural History of Primary Biliary Cholangitis in the Chinese: A Territory-Based Study in Hong Kong between 2000 and 2015. *Clinical and Translational Gastroenterology* [Internet]. 2017 Aug [cited 2019 Nov 22];8(8). Available from: insights.ovid.com
133. Kim K-A, Ki M, Choi HY, Kim BH, Jang ES, Jeong S-H. Population-based epidemiology of primary biliary cirrhosis in South Korea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan;43(1):154–62.
134. Geoepidemiology and space–time analysis of Primary biliary cirrhosis in Crete, Greece - Koulentaki - 2014 - *Liver International* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2019 Nov 22]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.12479>
135. Low prevalence of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia. Melbourne Liver Group. | *Gut* [Internet]. [cited 2019 Nov 22]. Available from: <https://gut.bmj.com/content/36/6/927>
136. Lu M, Li J, Haller IV, Romanelli RJ, VanWormer JJ, Rodriguez CV, et al. Factors Associated With Prevalence and Treatment of Primary Biliary Cholangitis in United States Health Systems. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018 Aug 1;16(8):1333-1341.e6.
137. Marschall H-U, Henriksson I, Lindberg S, Söderdahl F, Thuresson M, Wahlin S, et al. Incidence, prevalence, and outcome of primary biliary cholangitis in a nationwide Swedish population-based cohort. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Aug 8 [cited 2019 Nov 23];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6687809/>
138. Profil épidémio-clinique et évolutif des hépatopathies auto-immunes - 24/11/21 Doi : 10.1016/j.revmed.2021.10.021 S. Bradai 1, * , A. Khsiba 2, S. Nasr 3, M. Mahmoudi 4, A. Ben Mohamed 5, M. Medhioub 6, M.L. Hamzaoui 6, M.M. Azzouz 7 1 Hépatogastro-entérologie, CHU de Bizerte, Bizerte, Tunisie 2 Gastroentérologie, hôpital universitaire Mohamed Taher Maamouri, Nabeul, Tunisie 3 Gastroentérologie, hôpital régional Mohamed Taher El Maamouri, Mrezga, Tunisie 4 Gastroentérologie a, CHU La Rabta, Tunis, Gouvernorat de Tunis, Tunisie, Tunis, Tunisie 5 Gastroentérologie, service gastroentérologie Nabeul, Nabeul, Tunisie 6 Gastroentérologie, hôpital Mohamed Taher Maamouri, Nabeul, Tunisie 7 Gastroentérologie, hôpital Mohamed Tahar Maamouri - Nabeul, Nabeul, Tunisie
139. Semlali R, 2020. « La cholangite biliaire primitive : Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques ». thèse de doctorat
140. La cholangite biliaire primitive : étude rétrospective clinico-biologique d’une série Algérienne ; Meroua MERZOUGUI a, *, Hacene MERICHE a, Amina ALLIOUCH-KERBOUA a, Sabiha GADIRI a Service d’Immunologie, Clinique Sainte Thérèse, CHU Annaba, 23000 Annaba, Algérie
141. Kim K-A, Ki M, Choi HY, Kim BH, Jang ES, Jeong S-H. Population-based epidemiology of primary biliary cirrhosis in South Korea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan;43(1):154–62.
142. Sakauchi F, Mori M, Zeniya M, Toda G. A Cross-Sectional Study of Primary Biliary Cirrhosis in Japan: Utilization of Clinical Data When Patients Applied to Receive Public Financial Aid. *Journal of Epidemiology*. 2005;15(1):24–8.
143. La cholangite biliaire primitive : étude rétrospective d’une série tunisienne - 17/05/19. Doi : 10.1016/j.revmed.2019.03.275.R. Harbi * , N. Elleuch Gastro-entérologie, hôpital universitaire Sahloul, CHU Sahloul, Sousse, Tunisie
144. Witt-Sullivan H, Heathcote J, Cauch K, Blendis L, Ghent C, Katz A, et al. The demography of primary biliary cirrhosis in Ontario, Canada. *Hepatology*. 1990 Jul;12(1):98–105

145. Remmel T, Remmel H, Uibo R, Salupere V. Primary biliary cirrhosis in Estonia. With special reference to incidence, prevalence, clinical features, and outcome. *Scand J Gastroenterol.* 1995 Apr;30(4):367–71.
146. Corpechot C. La cirrhose biliaire primitive. *Post'U* 2013; 147-154.
147. Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM, Covini G, De Valle G, Larghi A, et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1997 May;25(5):1090–5.
148. Uddenfeldt P, Danielsson A. Primary biliary cirrhosis: survival of a cohort followed for 10 years. *J Intern Med.* 2000 Oct;248(4):292–8.
149. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OFW. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut.* 2004 Jun;53(6):865–70.
150. Gu E, Yao G. [The clinical characteristics of primary biliary cirrhosis in China: a systematic review]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2009 Nov;17(11):861–6.
151. Witt-Sullivan H, Heathcote J, Cauch K, Blendis L, Ghent C, Katz A, et al. The demography of primary biliary cirrhosis in Ontario, Canada. *Hepatology.* 1990 Jul;12(1):98–105.
152. Vasily I, 2015. « Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis », Review, *World J Gastroenterol* 21(25): 7683-77
153. Kapelman B, Schaffner F. The natural history of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 1981 Nov;1(4):273–81.
154. Christensen E, Crowe J, Doniach D, Popper H, Ranek L, Rodés J, et al. Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 patients. *Gastroenterology.* 1980 Feb;78(2):236–46.
155. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology.* 1998 Aug;28(2):296–301.
156. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, Spinazzè A, Buja A, Furlan P, et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015 Jun;48(2–3):192–7.
157. Vieira Barbosa J, Vionnet J, Sciarra A, Sempoux C, Aubert V, Moradpour D, C Montserrat Fraga. Cholangite biliaire primitive : mise à jour .*Rev Med Suisse* 2018; 14: 1489-94
158. Profil épidémiologique et évolutif des hépatopathies auto-immunes - 24/11/21
Doi : 10.1016/j.revmed.2021.10.021
S. Bradai ¹, A. Khsiba ², S. Nasr ³, M. Mahmoudi ⁴, A. Ben Mohamed ⁵, M. Medhioub ⁶, M.L. Hamzaoui ⁶, M.M. Azzouz ⁷
¹ Hépatogastro-entérologie, CHU de Bizerte, Bizerte, Tunisie
² Gastroentérologie, hôpital universitaire Mohamed Taher Maamouri, Nabeul, Tunisie
³ Gastroentérologie, hôpital régional Mohamed Taher El Maamouri, Mrezga, Tunisie
⁴ Gastroentérologie a, CHU La Rabta, Tunis, Gouvernorat de Tunis, Tunisie, Tunisie, Tunisie
⁵ Gastroentérologie, service gastroentérologie Nabeul, Nabeul, Tunisie
⁶ Gastroentérologie, hôpital Mohamed Taher Maamouri, Nabeul, Tunisie
⁷ Gastroentérologie, hôpital Mohamed Taher Maamouri - Nabeul, Nabeul, Tunisie
159. Epidemiology of primary biliary cholangitis in Italy: Evidence from a real-world database. Marco Marziani, Chiara Bassanelli, Claudio Ripellino, Duccio Urbinati, Domenico Alvaro 019 May;51(5):724-729.doi: 10.1016/j.dld.2018.11.008. Epub 2018 Nov 17.

160. Cholangite biliaire primitive Pierre-Antoine Soret' Olivier Chazouillères' Christophe Corpechot' La Revue du Praticien, Publié le 22 Octobre 2021, 71(8);885-91
161. Primary biliary cholangitis in Spain. Results of a Delphi study of epidemiology, diagnosis, follow-up and treatment
Albert Parés¹, Agustín Albillos², Raúl-J. Andrade³, Marina Berenguer⁴, Javier Crespo⁵, Manuel Romero-Gómez⁶, Mercè Vergara⁷, Belén Vendrell⁸, Alicia Gil⁹
¹Unidad de Hepatología. Hospital Clínic. IDIBAPS, CIBERehd. Universidad de Barcelona. Barcelona. Spain
²Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS, CIBERehd. Universidad de Alcalá. Madrid. Spain
³Unidad de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Especialidades Virgen de la Victoria. Málaga. Spain
⁴Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari i Politècnic la Fe. Universidad de Valencia. CIBEREHD. Valencia. Spain
⁵Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Spain
⁶UGC de Aparato Digestivo. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. Spain

⁷Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Parc Taulí Sabadell. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona. Spain
⁸Departamento Médico. Intercept Pharmaceuticals. Madrid. Spain
⁹Departamento Market Access. Omakase Consulting. Barcelona. Spain
162. La technique dot blot est plus spécifique que la technique Elisa pour la détection des anticorps antimitochondries.
I. Bargou^a, A. Mankai^a, A. Jamaa^b, I. BenJazia^c, K. Skandrani^c, H. Sfar^d, A. Baccouche^e, S. Ajmi^b, A. Letaief^c, N. Fabien^f, M. Jeddi^a, I. Ghedira

Received 26 February 2007, Accepted 9 May 2007, Available online 28 June 2007.

163. A contemporary perspective on the molecular characteristics of mitochondrial autoantigens and diagnosis in primary biliary cholangitis. March 2016. Expert Review of Molecular Diagnostics 16(6). DOI:[10.1586/14737159.2016.1164038](https://doi.org/10.1586/14737159.2016.1164038)
Patrick S C Leung, Jinjung Choi, Guo-Xiang Yang, Elena Woo. University of California,

Résumé

La CBP est une maladie cholestatique auto-immune, se caractérise par une destruction des canaux biliaires intra-hépatique de petite calibre liée à une infiltration lymphocytaire.

Nous avons effectué une étude rétrospective de type descriptive, analytique sur 1696 patients suspectés d'avoir une MAI spécifique d'organe, dont on a diagnostiqué 78 patients atteints de CBP, colligés sur une période s'étalant de décembre 2007 au mai 2023, et réalisée au niveau de l'unité HASSIBA BENBOUALI laboratoire d'immunologie de Blida .

L'objectif de notre travail est de déterminer les éléments immunologiques de diagnostic permettant le dépistage précoce de la CBP, afin de prendre en charge précocement la maladie.

Il s'agissait de 65 femmes (83%) et 13 hommes (17%) avec un sexe ratio de 5: 1 . L'âge moyen au moment du diagnostic était de 45 ans. La plupart des patients étaient symptomatiques n=41 (53%). Les principaux signes cliniques étaient: l'asthénie (n=26), suivie de l'ictère (n=20) et de prurit (n=18). La biologie a retrouvé un syndrome de cholestase chez tous les patients (n=78) et une cytolyse (n=31). Les AAM2 étaient le plus souvent positifs (n=65).

La recherche des AAM a été réalisé par IFI sur triple substrat (rein, foie, estomac) de rat, complété par la technique d'identification ELISA-M2 .

L'hépatite auto-immune (HAI) était de loin la plus fréquente des MAI retrouvées en association avec la CBP donnant le syndrome de chevauchement (n=11).

En fin de compte, notre étude montre l'importance de la recherche et l'identification des anticorps anti-mitochondrie type 2 qui sont des marqueurs très sensibles et très spécifiques de la CBP, ces anticorps sont impliqués non seulement dans le bilan immunologique mais aussi comme outil de diagnostic faisant partie des critères consensuels et de classification.

Mots clés : Hépatite auto-immune, Cholangite biliaire primitive, auto- anticorps anti-mitochondrie de type 2, maladie auto-immune spécifique d'organe.

Abstract

PBC is an autoimmune cholestatic disease characterized by the destruction of small-caliber intrahepatic bile ducts due to lymphocytic infiltration.

We carried out a retrospective, descriptive, analytical study on 1,696 patients suspected of having an organ-specific autoimmune disease, of whom 78 were diagnosed with PBC, collected over a period extending from December 2007 to May 2023, and carried out at the HASSIBA BENBOUALI immunology laboratory in Blida .

The aim of our work is to determine the immunological diagnostic elements for early detection of PBC, in order to manage the disease at an early stage.

The patients were 65 women (83%) and 13 men (17%), with a sex ratio of 1:5. The mean age at diagnosis was 45 years. Most patients were symptomatic n=41 (53%). The main clinical signs were asthenia (n=26), followed by jaundice (n=20) and pruritus (n=18). Biology revealed a cholestasis syndrome in all patients (n=78) and cytolysis (n=31). AAM2 was most frequently positive (n=65).

Testing for AAMs was performed by IFI on rat triple substrate (kidney, liver, stomach), supplemented by the ELISA-M2 identification technique.

Autoimmune hepatitis (HAI) was by far the most frequent AAM found in association with PBC giving the overlap syndrome (n=11).

Ultimately, our study shows the importance of searching for and identifying anti-mitochondria type 2 antibodies during PBC, which are highly sensitive and very specific markers of PBC. These antibodies are involved not only in the immunological work-up but also as a diagnostic tool forming part of the consensus and classification criteria.

Key words: Autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, anti-mitochondria type 2 autoantibodies, organ-specific autoimmune disease.