

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 de fin d'études: EN VUE DE L'OBTENTION DE DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Cholangite biliaire primitive : aspects  
épidémiologiques, cliniques, et immunologique**

**Présenté par :**

**le :** 15/09/2022

Mazari Ines Mejda

Maamria yasmine

**Encadré par :**

Dr.Chergalain Khaled

Pr.Boudjella Lotfi

**Devant le jury :**

**-Présidente du jury :** Pr.Benaziz Ouarda

**-Les examinateurs :** Pr.Boudjella Lotfi

Dr.Saleh Khadija

Dr.Dermouche Imen

*Année universitaire 2021/2022*

## **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 Dr. Chergalain khaled et Pr. Boujella Lotfi 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 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 la mémoire des martyrs de la famille Mazari sans qui rien n'aurait été possible.*

*à mes chers parents Mazari Benyoucef et Ykrelef Zineb qui ont combattu toute leur vie pour que j'en arrive là.*

*à mon cher frère Tahar qui n'a jamais cessé de m'accompagner et de m'encourager durant ces six années d'études.*

*à ma cher sœur qui a toujours su partager son savoir avec moi .*

*à mes chats pour l'énergie positive qu'ils dégagent à chaque instant de ma vie.*

*à mes très chers neveux Rafi, Selma, Abdellah, et Amira pour leurs prières et leur présence.*

*à mes chers amis Ikram, Fella, Dalila, Yasmine, et Zineb pour leur soutien.*

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

*Ines Mejda*

## *Dedicaces*

*A Toute la famille Maamria.*

*à mes chers parents Maamria Benzaiane , et Abdelouhab Rbauha  
qui ont combattu toute leur vie pour que je suis devenu la personne que je  
suis aujourd'hui.*

*à tous mes frères et sœurs qui ont toujours étaient là pour moi  
ces six années d'études.*

*à mes petits neveux pour leur amour.*

*à ma très cher amis Zineb pour son très grand soutien*

*& enfin je dédié ce travail à tous les gens qui ont contribués de près  
ou de loin dans cette étude*

*Yasmine*

## Table des matières :

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE THEORIQUE</b>	
<b>I-Définition</b> .....	<b>5</b>
<b>II-Epidemiologie</b> .....	<b>5</b>
<b>III-Etiologies</b> .....	<b>5</b>
<b>IV-Physiopathologie</b> .....	<b>5</b>
1-Phase préclinique.....	5
2-Phase Clinique.....	7
A-Inflammation .....	7
B-Cholestase .....	7
<b>V-Diagnostic positif</b> .....	<b>8</b>
1-Clinique .....	8
2-Paraclinique .....	8
A-Biologie .....	9
B-Immunologie .....	11
C-Imagerie .....	12
3-Criteres diagnostics.....	13
<b>VI-Histopathologie</b> .....	<b>14</b>
1- Stade I : stade Floride .....	14
2- Stade II: stade de prolifération ductulaire .....	15
3- Stade III: stade de fibrose.....	15
4- Stade IV : stade de cirrhose .....	15
<b>VII-Diagnostic différentiel</b> .....	<b>17</b>
1-Cholangite sclérosante primitive .....	17
2-Hépatite auto-immune .....	17
3-Sarcoidose à localisation hépatique .....	17
4-Les hépatites médicamenteuses .....	17
5-Lymphome Hodgkinien .....	17
<b>VIII-Formes atypiques</b> .....	<b>17</b>
1-CBP a PAL normales .....	17
2-CBP AMA négative (cholangite auto immune) .....	18
3-Overlap sd .....	18
<b>IX- Complications</b> .....	<b>19</b>
1-Le prurit .....	19
2-L'ostéopénie .....	19
3-Les déficits en vitamines A, D et K .....	19
4-L'hypertension portale .....	19
5-Le carcinome hépatocellulaire .....	19
<b>X-MALADIES EXTRA-HEPATIQUES ASSOCIEES A LA CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE</b> .....	<b>20</b>
1-Le syndrome de Gougerôt-Sjögren (syndrome sec) .....	20
2-La sclérodermie .....	20
3-Les atteintes auto-immunes de la thyroïde .....	20
4-L'atrophie villositaire .....	20
5-La fréquence de la lithiase biliaire .....	20
6-L'atteinte pulmonaire .....	20

7-Les néphropathies .....	21
8-Les neuropathies et les affections neuropsychiatriques .....	21
9-Les maladies cancéreuses .....	21
10-Grossesse et cirrhose biliaire primitive .....	21
<b>XI-Traitement .....</b>	<b>21</b>
<b>XI.1-Traitement pharmacologique de 1ere ligne .....</b>	<b>21</b>
<b>A-MODALITES D'ADMINISTRATION .....</b>	<b>22</b>
<b>B-FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC AVANT INITIATION AUDC .....</b>	<b>22</b>
<b>C-FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC SOUS AUDC .....</b>	<b>22</b>
<b>D-CONDUITE A TENIR EN CAS DE NON REPONSE A L'AUDC .....</b>	<b>23</b>
<b>XI.2-Traitement pharmacologique de 2eme ligne.....</b>	<b>23</b>
<b>A-Acide obéticholique .....</b>	<b>23</b>
<b>B-Lesfibrates .....</b>	<b>24</b>
<b>C-Lebudésouide .....</b>	<b>24</b>
<b>XI.3-Cas particuliers .....</b>	<b>24</b>
<b>A-Prurit .....</b>	<b>24</b>
<b>B-Grossesse .....</b>	<b>25</b>
<b>XI.4-Traitement de 3eme ligne .....</b>	<b>25</b>
<b>XI.5-La transplantation hépatique .....</b>	<b>25</b>
<b>Buts de notre travail .....</b>	<b>27</b>
<b>PARTIE PRATIQUE</b>	
<b>I-Matériel et méthodes.....</b>	<b>29</b>
<b>I.1- Patients.....</b>	<b>29</b>
<b>I.1.1- Les patients.....</b>	<b>29</b>
<b>I.1.2-Les témoins .....</b>	<b>30</b>
<b>I.1.3-Les données collectées .....</b>	<b>30</b>
<b>I.1.4-Criteres d'inclusion .....</b>	<b>30</b>
<b>I.1.5-Criteres d'exclusion .....</b>	<b>30</b>
<b>I.1.6-Reactifs .....</b>	<b>30</b>
<b>A-Techniques de dépistage .....</b>	<b>30</b>
<b>B-Techniques d'identification .....</b>	<b>30</b>
<b>C-Appareillage .....</b>	<b>31</b>
<b>I.2-Methodes .....</b>	<b>31</b>
<b>I.2.1-Collecte de données .....</b>	<b>31</b>
<b>I.2.2-Detection des anticorps anti-mitochondrie 2 .....</b>	<b>31</b>
<b>I.2.3-Mode opératoire .....</b>	<b>31</b>
<b>A-IFI .....</b>	<b>31</b>
<b>A.1-Preparation du test .....</b>	<b>31</b>
<b>A.2-Execution du test .....</b>	<b>31</b>
<b>A.3-Avantages et inconvénients .....</b>	<b>32</b>
<b>B-ELISA .....</b>	<b>32</b>
<b>B.1-Preparation du test .....</b>	<b>32</b>
<b>B.2-Execution du test .....</b>	<b>32</b>
<b>B.3-Avantages et inconvénients .....</b>	<b>33</b>
<b>I.2.4-Interpretation des donnés.....</b>	<b>34</b>
<b>A-IFI sur Triple substrat/Hep-2 .....</b>	<b>34</b>
<b>B- Mitochondrie-2 ELISA .....</b>	<b>34</b>
<b>C-ENA-6 .....</b>	<b>35</b>
<b>D-ENA-PROFILE .....</b>	<b>35</b>

I.2.5-Analyse des données .....	35
<b>PARTIE REULTATS ET DISSCUSION</b>	
<b>I-Résultats .....</b>	<b>37</b>
<b>I.1-Profile épidémiologique .....</b>	<b>37</b>
I.1.1-Repartition selon l'âge .....	37
I.1.2-Repartition selon le sexe .....	37
I.1.3-Repartition selon le sens recruteur .....	38
<b>I.2-Diagnostic .....</b>	<b>39</b>
I.2.1-Profile clinique .....	39
I.2.2-Profile biologique .....	40
I.2.3-Profile immunologique .....	40
<b>A-Anticorps Anti-M2 .....</b>	<b>40</b>
A.a- Technique de dépistage des anticorps anti-mitochondrie-2 par triple substrat fois/rein/estomac (LKS) .....	40
A.b- Technique de dépistage des anticorps anti-mitochondrie-2 par IFI Hep-2 .....	43
A.c- Technique de dépistage des anticorps anti-mitochondrie-2 par ELISA .....	44
A.d- Comparaison statique entre les deux techniques IFI LKS et ELISA dans la détection des anticorps anti-M2.....	46
<b>II-Histologie .....</b>	<b>46</b>
<b>III-Maladies associées .....</b>	<b>47</b>
<b>IV-Discussion.....</b>	<b>48</b>
<b>CONCUSION .....</b>	<b>52</b>
<b>ANNEXE I .....</b>	<b>54</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>56</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Aperçu des marqueurs de la CBP .....	12
Tableau 2 : Classification histologique de la CBP .....	15
Tableau 3 : Evaluation de la repense biologie à l'AUDC au cours de la CBP.....	22
Tableau 4 : Scores de PARIS .....	23
Tableau 5 : les avantages et les inconvénients de l'IFI .....	32
Tableau 6 : les avantages et les inconvénients de l'ELISA .....	33
Tableau 7 : les degrés d'accord du coefficient de Cohen K selon le Test Kappa.....	35
Tableau 8 : Répartition des patients selon le type d'anticorps identifié par IFI LKS .....	41
Tableau 9 : La répartition selon les titres de dilution par la technique IFI LKS .....	42
Tableau 10 : Le nombre de malades et non-malades détecté par l'IFI LKS.....	42
Tableau 11 : La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives de l'IFI LKS .....	43
Tableau 12 : La répartition selon les titres de dilution, l'aspect, et la cible antigénique par la technique IFI Hep-2 .....	43
Tableau 13 : Le nombre de malades et non-malades détecté par l'IFI Hep-2 .....	44
Tableau 14: La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives de l'IFI Hep-2 .....	44
Tableau 15 : Le nombre de malades et non-malades détecté par l'ELISA.....	45
Tableau 16 :La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives de l'ELISA.....	45
Tableau 17 : Comparaison entre les techniques ELISA M2 et IFI LKS.....	46
Tableau 18 : Répartition selon les maladies associées .....	47
Tableau 19 : Prévalence de la maladie selon les pays .....	48



Tableau 20 : l'âge moyen des patients au moment du diagnostic dans différents études réalisées dans plusieurs pays .....48

Tableau 21 : Le sexe ratio des patients dans différents études réalisées dans plusieurs pays.....49

Tableau 22 : La fréquence des patients asymptomatique au moment du diagnostic dans différents études réalisées dans plusieurs pays.....49

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Photo qui représente physiopathologie de la CBP .....	6
Figure 2 : Schéma qui représente les facteurs déclenchant la CBP.....	6
Figure 3 : Schéma qui représente la progression des lésions hépatiques au cours de la CBP .....	8
Figure 4 : Aspect anti mitochondrie cytoplasmique et quelque dot nucléaire sur cellules Hep-2 .....	11
Figure 5 : Aspect membrane nucléaire (anti-GP210) sur cellules Hep-2.....	11
Figure 6 : Schéma représentant les critères du diagnostic biologique .....	13
Figure 7 : Schéma représentant les stades histologiques selon la classification de Ludwig et de Scheuer.....	14
Figure 8 : Photo qui représente le tableau histologique de la CBP .....	16
Figure 9 : photo qui représente les 4 stades histologique de la CBP selon Scheuer .....	16
Figure 10 : Les critères de Paris pour le diagnostic du syndrome de chevauchement .....	19
Figure 11 : Schéma représentant le mécanisme d'action de l'AUDC .....	21
Figure 12 : Schéma représentant la prise en charge de la maladie (du diagnostic jusqu'au traitement) .....	26
Figure 13 : Schéma représentant les populations d'étude .....	29
Figure 14 : Photo qui illustre l'exécution du test de l'ELISA.....	33
Figure 15 : Photo qui illustre la lecture et l'interprétation de l'ELISA.....	34
Figure 16 : Répartition des patients selon la tranche d'âge .....	37
Figure 17 : Répartition des patients selon le sexe .....	38
Figure 18 : Répartition des patients selon le sens recteur .....	38
Figure 19 : Répartition des patients selon le profile clinique .....	39
Figure 20 : Répartition des patients selon les symptômes .....	39
Figure 21 : Répartition des cas selon les syndromes .....	40

Figure 22 : Répartition des malades selon les résultats de l'IFI Triple substrat .....	41
Figure 23 : Répartition des patients selon le type d'anticorps identifié par IFI LKS .....	42
Figure 24 : Répartition des patients selon le taux de positivité de la technique ELISA .....	45
Figure 25 : Graphe contenant une comparaison entre les différents paramètres (spécificité, sensibilité, VPP, VPN) des techniques IFI LKS, ELISA, IFI Hep-2 .....	46
Figure 26 : Répartition selon la présence ou l'absence du syndrome de chevauchement .....	47

# **INTRODUCTION**

Notre système immunitaire sensé nous protéger contre tout agent pathogène peut parfois déraper, et ce de deux façons différentes :

- Soit en réagissant à certains constituants exogènes supposés non nocifs et déclencher ainsi des allergies
- ou bien contre des constituants du soi, favorisant l'apparition de maladies auto immunes

Ces maladies auto immunes (MAI) sont définies toutes comme étant des maladies chroniques déclenchées par la perte de tolérance immunologique de l'organisme face à ses propres constituants. il apparait alors un effecteur a l'origine de lésions cellulaires ou tissulaires causant les symptômes de telle ou telle maladie, qui peut être spécifique d'organe ou pas.

L'une de ces maladies auto immunes souvent négligée et qui prend pourtant de l'ampleur ; dénommée cirrhose biliaire primitive jusqu'en 2017 ou elle prend le nom de cholangite biliaire primitive après concertation internationale en permettant de garder l'acronyme CBP tout en précisant que l'évolution vers la cirrhose n'est pas systématique puisque moins de la moitié des patients en sont atteints.

Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique auto-immune spécifique d'organe qu'est le foie, caractérisée par la destruction progressive des petites voies biliaires intra-hépatique.

Elle touche généralement les femmes entre 40 et 50 ans bien que ça ne soit pas un dogme car des cas d'atteintes de femmes et d'hommes d'âges différents ont été observés.

Sa pathogenèse encore non élucidée elle parait comme étant la résultante d'un cumule de facteurs environnementaux et génétiques.

Son diagnostic repose sur au moins deux de ces trois critères à savoir l'existence d'une cholestase biologique, la positivité des anticorps anti-mitochondries de type 2 (AAM2) ou d'anticorps antinucléaires spécifiques (AAN) et enfin la présence de lésions évocatrices à l'histologie.

Il a été observé très souvent son association d'autres maladies auto-immunes, la plus importante étant l'hépatite auto-immune (HAI), ce cas de figure constitue le syndrome de chevauchement ou overlap syndrome.

Le but de notre travail est d'établir l'intérêt des examens immunologiques dans le diagnostic et le suivi des patients atteints d'une cholangite biliaire primitive auto-immune.

L'évolution naturelle de la maladie se fait vers la cirrhose et ses complications pouvant causer le décès en l'absence de greffe hépatique d'où l'importance d'un diagnostic précoce car l'efficacité du traitement médical dépend en grande partie du stade auquel il est débuté.

L'acide ursodéoxycholique (AUDC) fut une révolution dans la prise en charge de CBP, il s'agit du traitement référent dont l'efficacité est prouvée sur la biochimie et l'histologie mais également le taux de survie, ceci dit comme pour tout traitement il y'a des non-répondeurs, pour cela des associations à l'AUDC ont été proposées, certaines ont eu l'AMM (L'acide obéticholique en 2016) d'autres pas encore, la transplantation hépatique reste à ce jour le traitement curatif de la maladie à son stade finale.

# **PARTIE THEORIQUE**

## **I-DEFINITION**

La cholangite biliaire primitive, se définit comme étant une maladie hépatique chronique à médiation immune. Qui se caractérise par la destruction progressive des voies biliaires intra-hépatiques de petit calibre liée à une infiltration lymphocytaire, cette destruction est elle-même responsable du développement progressif d'une fibrose hépatique, pouvant évoluer jusqu'à la cirrhose. [23]

Peut également être définie par une inflammation et une destruction des canaux biliaires interlobulaires d'origine auto-immune qui représente la première cause de cholestase intra-hépatique. [33]

## **II-EPIDEMIOLOGIE**

Les études épidémiologiques faites en Europe, aux USA et au Japon retrouvent une incidence se situant respectivement entre 2 et 4 et 20 à 40 cas /100 000 habitants, 13000 cas ont également été estimés en France entre le premier juin 2006 et le 31 mai 2007

Il a été noté une augmentation nette de cette incidence au cours des dernières années pouvant être due soit à une réelle augmentation de la maladie soit à une meilleure connaissance et maîtrise du diagnostic immunologique (auto-anticorps) [33].

La maladie toucherait environ une femme de plus de 40ans sur mille [32].

## **III-ETIOLOGIE**

L'interaction de facteurs environnementaux et génétiques est fortement suspectée dans la genèse de la CBP. L'IL12 a fortement été incriminé en 2009 dans une analyse de polymorphisme génétique lors d'un travail nord-américain rapporté dans le Des cas familiaux et des cas au sein d'une fratrie de jumeaux laissent à penser à l'existence de prédisposition génétique [15]

Quant aux facteurs environnementaux, des études épidémiologiques impliqueraient Les infections, surtout urinaires et l'exposition au tabac. Et la possibilité d'un rôle important des produits chimiques (cosmétiques, pesticides et détergents) [33]

## **VI-PHYSIOPATHOLOGIE**

Les mécanismes physiopathologiques conduisant aux lésions hépatiques observées peuvent être résumés en deux phases :

-phase préclinique

-phase clinique (inflammation et cholestase) [33]

### **VI.1-Phase préclinique :**

Où on note l'apparition de signes d'auto-immunité avec dérèglement de l'homéostasie du cholangiocyte des petits canaux biliaires, les cholangiocytes étant les cellules qui tapissent les voies biliaires et qui sont responsables d'importantes modifications de la bile sécrétée par les hépatocytes.



l'épitope reconnu par les AMA est détecté au pôle luminal des cholangiocytes en apoptose, ce dernier n'a pas le pouvoir de cliver l'épitope auto-réactif car –contrairement aux autres types de cellules- il ne fixe pas le glutathion sur la lysine couplée de l'acide lipoïque de PDC E2.

Les cholangiocytes de voisinage sont capables de phagocytent alors les corps apoptotiques en exprimant l'antigène à leur surface. [33]

il n'a pas encore été déterminé si c'est l'auto-immunité qui provoquerait l'apoptose cholangiocytaire ou l'inverse. [33]

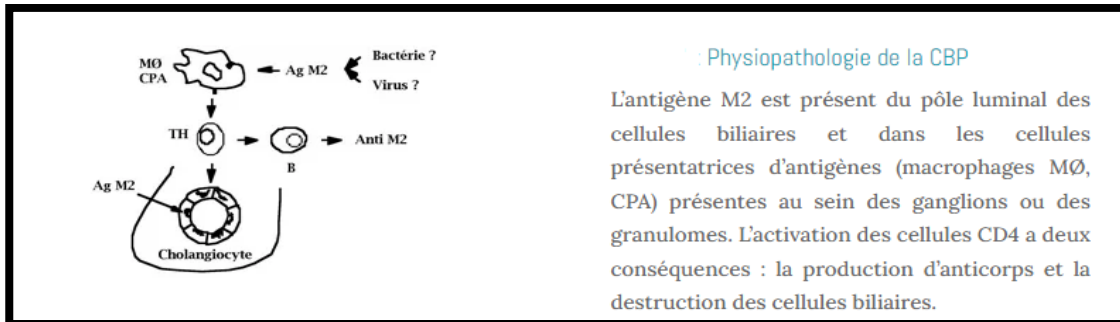


Figure 1 : Photo qui représente physiopathologie de la CBP

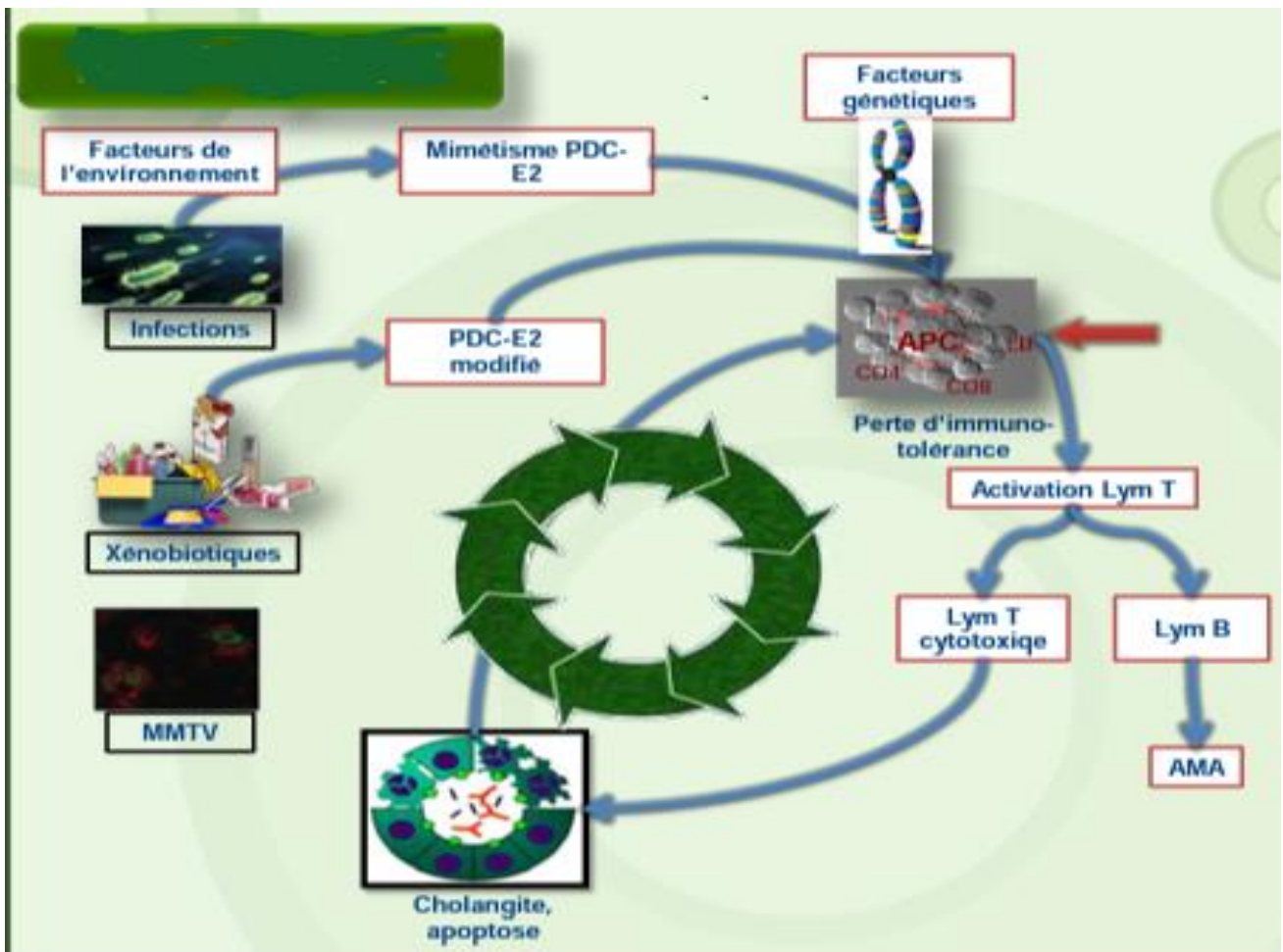


Figure 2 : Schéma qui représente les facteurs déclenchant la CBP

## **IV.2-Phase clinique : inflammation et cholestase**

### **A-L'inflammation**

#### **1-Phase précoce, non ductopénique :**

On note une réaction inflammatoire péri biliaire qui s'accompagne d'une apoptose exagérée avec une prolifération cholangiocytaire. [33]

#### **2-Phase ductopénique :**

Chez un grand nombre de patients l'inflammation s'étend au-delà de l'espace porte. L'extension de l'inflammation au lobule ou hépatite d'interface peut se faire sous deux formes. [33]

-L'hépatite d'interface lymphocytaire : des cellules lympho-histiocytaires détruisent un groupe important d'hépatocytes.

- Biliary piecemeal necrosis : une prolifération de ductules associés à un oedème, des polynucléaires neutrophiles (PNN), une fibrogenèse périductulaire, des hépatocytes en apoptose et en nécrose avec des signes de « cholestasis ». Cette forme s'associe généralement à un ductopénie sévère.

La mort hépatocytaire générée par ces deux processus fait place aux dépôts de collagène. [33]

L'hépatite d'interface est un tournant dans l'histoire naturelle de la maladie. Sa sévérité est le signal qui annonce l'évolution vers la cirrhose. [33]

### **B-La cholestase**

La cholestase est ductulaire au début puis devient canaliculaire. Les canaux biliaires expriment anormalement autour d'elles-mêmes une série de médiateurs et cytokines (NO, TNF, IL beta, IFN gamma, IL6...) qui inhibent les voies de signalisation de la cholérèse (l'écoulement de la bile). [33]

L'expression d'AE2 (un échangeur anionique iso-forme) est fortement réduite dans le foie des CBP. L'administration d'AUDC restaure l'activité d'AE2 et la cholérèse. Suite à cette cholestase définie par la diminution de la formation de la bile (ou cholérèse) des endotoxines (LPS) s'accumulent avec du PAMPs dans les voies biliaires de petit calibre par diminution de l'activité inhibitrice des phosphatases alcalines biliaire vis-à-vis des LPS. L'administration d'AUDC diminue fortement l'accumulation d'endotoxines dans les cellules biliaires. Cette propriété pourrait en partie expliquer l'activité anti-inflammatoire et anti-cholestatique de l'AUDC. [33]

## Progression des lésions hépatiques au cours de la CBP.

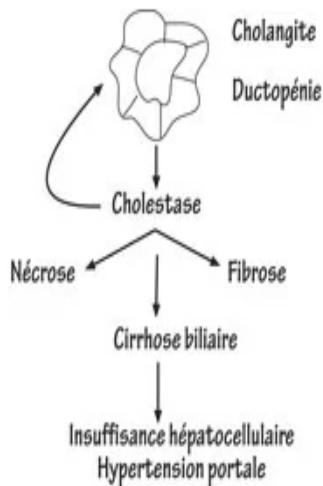


Figure 3 : Schéma qui représente la progression des lésions hépatiques au cours de la CBP

## V-DIAGNOSTIC POSITIF

### V.1-Clinique

L'asthénie ou la fatigue retrouvée fréquemment dans les stades avancés de la CBP (cirrhose) mais ne reflète en aucun cas la sévérité de la maladie

L'évaluation de ce symptôme reste difficile à reproduire ; il n'est donc pas de pratique standard, D'ailleurs Des échelles telles le (PBC-40) ou (NHP, SF36) ont été utilisées en vain [28]

Le prurit, lorsqu'il est significatif (prurit  $\geq 4/10$  en EVA), il devient un bon marqueur de la gravité de la CBP avec une reponse mediocre l'AUDC [35]

Parmi ses caractéristiques sa variabilité dans le temps chez le même patient, plus marquée la nuit, les lésions de grattage témoignent de son importance, et enfin il peut retentir sur l'état général conduisant à une dépression, des insomnies et même une perte d'appétit avec perte de poids. [31]

Un subictère (parfois un ictère), des xanthomes périorbitaires ou une hépatomégalie sont des signes témoignant d'une maladie avancée.

Les signes cliniques de cirrhose doivent être recherchés : bord inférieur du foie ferme et tranchant, angiomes stellaires, circulation veineuse collatérale, érythrose palmaire, ascite [31]

1. Un début précoce de la maladie (âge < 45 ans) est associé à une maladie plus sévère et symptomatique.
2. Si l'asthénie n'a pas de valeur pronostique, l'intensité du prurit témoigne de la sévérité de la maladie et doit être quantifiée au minimum par EVA.

[31]

## V.2-Para-clinique

### A-Biologie

#### 1-La cholestase

Conséquence principale de l'obstruction des petites voies biliaires intra-hépatiques, définie par l'EASL comme toute cholestase évoluant depuis plus de 6 mois [4]

#### 2-Les phosphatases alcalines :

Le taux moyen des PAL est à 4,7 fois la normale, avec des valeurs extrêmes qui peuvent atteindre 10 fois la limite supérieure des concentrations habituelles.

Ceci dit des valeurs normales n'excluent pas le diagnostic. [4]

#### 3-Les gamma-glutamyl-transferases :

L'EASL définit la cholestase biologique par une activité des PAL > 1,5 fois la limite supérieure normale associée à une GGT > 3 fois la LSN L'AASLD ne donne pas d'indications. [17]

#### 4-La bilirubine :

L'élévation de la bilirubine apparaît plus tardivement dans l'évolution de la maladie. Ses concentrations, généralement plus élevées dans les formes symptomatiques, ont une valeur pronostique et témoignent du degré évolutif de l'atteinte hépatique. Ainsi, une bilirubinémie augmentée au-delà de 17  $\mu\text{mol/l}$  signe l'existence d'une maladie active. Un taux situé entre 50 et 85  $\mu\text{mol/l}$  et augmentant progressivement signe l'entrée dans la phase terminale de la maladie et doit faire discuter une transplantation hépatique si aucune autre cause à l'origine de cette élévation de la bilirubinémie n'est retrouvée. [18]

#### 5-Le cholestérol

Il existe, à l'instar des autres cholestases chroniques, une hypercholestérolémie portant à la fois sur les high density-lipoproteins (HDL) et les low-density-lipoproteins (LDL) qui peut atteindre des valeurs dépassant 50 mmol/l [32]

Le taux de cholestérol est plus souvent élevé dans les formes symptomatiques : 66% des cas contre 29% pour les formes asymptomatiques [36]

#### 6 La cytolyse

Chez les patients symptomatiques 80% des malades ont une augmentation modérée des transaminases ainsi que 50 % des malades [5]

Au cours du syndrome de chevauchement (CBP+HAI) on retrouve une élévation importante de l'activité des transaminases (supérieure à 5 fois la normale). L'histologie hépatique devient, dans ce cas, indispensable. [6]

## 7-L'insuffisance hépato-cellulaire

Le taux d'albuminémie et le taux de prothrombine (TP) ainsi que le facteur V sont normaux en dehors des stades avancés de la maladie. Ces tests ont donc une grande valeur pronostique. [19]

## B-Immunologie

### 1-Anticorps anti mitochondries

Avant tout il faut savoir que jusqu'à ce jour neuf AMA ont été identifiés et classés de M1 à M9 selon leur spécificité antigénique et la maladie associée. Parmi eux, seul le type M2 est retrouvé en cas de CBP. En effet, (95% des patients), d'ailleurs ils sont détectés avant même la révélation de la maladie, ils ont une valeur diagnostique considérable mais leur titre n'a pas de valeur pronostique. Les cibles des anti-M2 sont les membres de la famille des 2-oxoacidesdéshydrogénasesde la membrane interne des mitochondries. [33]

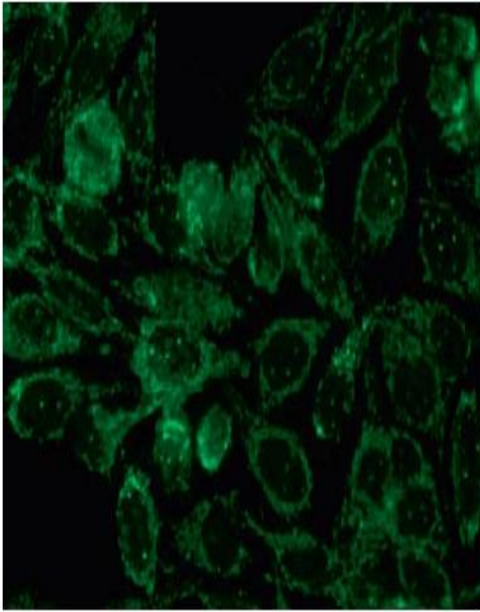
Les sous-unités E2 du complexe de la pyruvate-déshydrogénase(PDC E2) sont les sites le plus souvent reconnus par les AMA. [33]

L'épitope dominant se situe dans le domaine de liaison à l'acide-lipoïque. Les lymphocytes T des espaces portes au cours de la CBP sont spécifiques de la PDC E2.

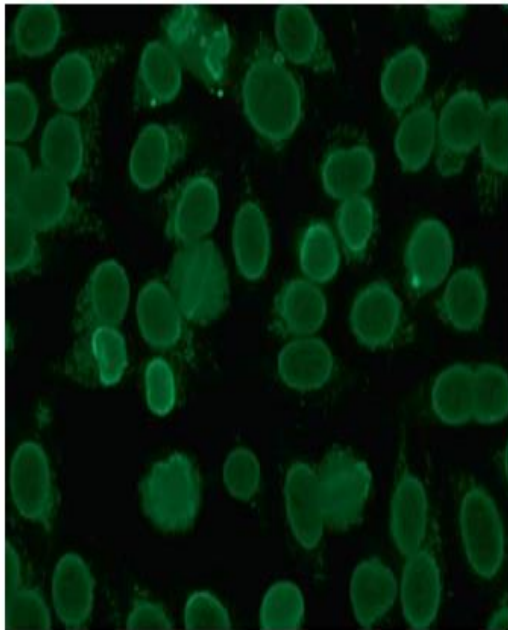
Le foie, au cours de la CBP, contient un très grand nombre de cellules T, CD4+, CD8+, *natural killer T* (NKT) et des cellules B, toutes réactives vis-à-visde PDC E2 et du domaine de l'acide lipoïque. Les cellules biliaires expriment à leur pôle luminal l'épitope antigénique de PDC E2, que les patients aient ou non des AMA. [33]

### 2-Anticorps antinucléaires

Des autoanticorps dirigés contre des antigènes nucléaires sont présents chez plus de la moitié des patients. Outre les anticorps anti-centromères observés dans 10 % des cas, certains sont spécifiques de la maladie telle que ceux dirigés contre les protéines du pore nucléaire (GP210, nucléoporine 62), donnant un aspect cerclé en immunofluorescence indirecte, ou de la protéine sp100 du corps nucléaire, donnant un aspect de *nuclear dots* en immunofluorescence. Leur valeur pronostique est controversée. [33]



Aspect antimitochondrie (fluorescence cytoplasmique et quelques dots nucléaires)  
sur cellule Hep -2.



Aspect membrane nucléaire (anti-gp210) sur cellules Hep-2.

### **3-Les Immunoglobulines :**

Une grande partie des patients atteints de CBP présente une élévation significative du taux des IgM sériques (environ 3 à 6 fois la valeur normale). Leur élévation serait moins marquée chez les patients ayant une CBP séronégative. Le mécanisme expliquant ce phénomène reste inconnu (40). Il faut noter que, bien que fréquemment observée, l'augmentation de la concentration sérique des IgM ne fait pas officiellement partie des critères diagnostiques de l'EASL et de l'AASLD. L'élévation des IgG est moins fréquente au cours de la CBP, et est notamment retrouvée en cas d'HAI associée, de CSP ou d'hépatite virale chronique [8]

### Aperçu des marqueurs de la CBP

Test	Résultat	Suspicion	Diagnostic	Pronostic	Remarques
PAL	↑	✓	✓	✓	Valeurs associées à une progression de la maladie
ASAT/ALAT	↑	✓		✓	Une forte élévation peut suggérer une CBP accompagnée de caractéristiques de l'hépatite auto-Immune
GGT	↑	✓			Reflète la cholestase
IgM	↑	✓			Des valeurs élevées sont observés dans la CBP
AAM (> 1/40)	+		✓		Caractéristique diagnostique chez plus de 90 % des patients dans un contexte clinique typique de la maladie.
AAN spécifiques	+		✓		Anticorps anti-nucléaires, présents dans ou autour du noyau des cellules, visualisés par la technique d'immunofluorescence présents dans 30 % des cas
anti-gp210	+		✓	✓	Technique spécifique disponible
anti-sp100	+		✓		Technique spécifique disponible
Anti-centromère	+			✓	Associé à la présence d'une hypertension portale
Billrubine	↑			✓	Élévation aux stades avancés ; signe fréquemment indicatif de cirrhose sauf chez les patients qui n'ont plus qu'un petit nombre de canaux biliaires
Plaquettes	↓			✓	Indicateur de cirrhose ou de moins bon fonctionnement du foie
INR	↑			✓	Indicateur de cirrhose ou de moins bon fonctionnement du foie
Albumine	↓			✓	Indicateur de cirrhose ou de moins bon fonctionnement du foie

PAL, phosphatases alcalines ; ASAT, aspartate aminotransférase ; ALAT, alanine aminotransférase ; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase ; IgM, Immunoglobuline M ; AAM, anticorps antimitochondries ; AAN, anticorps antinucléaires ; INR, rapport normalisé International.

## C-Imagerie

### 1-une échographie abdominale

Elle est faite devant un syndrome cholestatique pour éliminer les autres causes possibles.

### 2-UNFIBROSCAN

Les examens d'imagerie du foie sont également utiles pour détecter les signes d'une CBP avancée, lesquels sont semblables à ceux des maladies hépatiques chroniques. [10]

Une fois le diagnostic de CBP posé, la gravité de l'atteinte hépatique devra être évaluée, en particulier en dépistant une fibrose avancée. La mesure de l'élastométrie hépatique par le Fibroscan est une méthode validée pour le diagnostic non invasif de la fibrose au cours de la CBP. Le seuil de 9,6 kPa a été retenu pour différencier une CBP débutante ( $\leq 9,6$  kPa) d'une CBP avancée ( $> 9,6$  kPa). [10]

### V.3-Critères diagnostics

Le diagnostic de CBP est généralement facile. Il est basé sur les trois critères suivants :

1. présence d'anomalies biologiques portant préférentiellement sur l'activité sérique des phosphatases alcalines et des gammaglutamyltrans-peptidases ;
2. présence d'AMA de type M2 en immunofluorescence indirecte (titre > 1/40) confirmé par ELISA ou western blot ;
3. Lésions histologiques caractéristiques (cholangite destructrice non suppurée) ou compatibles (inflammation portale, granulomes, prolifération ductulaire, ductopénie, cholestase histologique)

Les critères 1 et 2 ou 3 suffisent. [11]

Les patients séropositifs (AAM2) et une biochimie négative sont des sujets à risque.

Les patients séronégatifs ayant des tests biochimiques hépatiques perturbés, et pas de lésions de cholangite destructrice ont sont fortement suspects si la biopsie montre une ductopénie et une inflammation portale lympho-plasmocytaire. Il faudra alors confirmer le diagnostic en recherchant les anticorps antinucléaire anti GP-210, nucléoporine 62 ou sp100.

Il faut savoir que La cholangite destructrice n'est pas pathognomonique de la CBP .on la retrouve également au cours de l'hépatite auto-immune, de la cholangite sclérosante et des hépatites C et E. un 2eme critère est donc essentiel au diagnostic. [23]

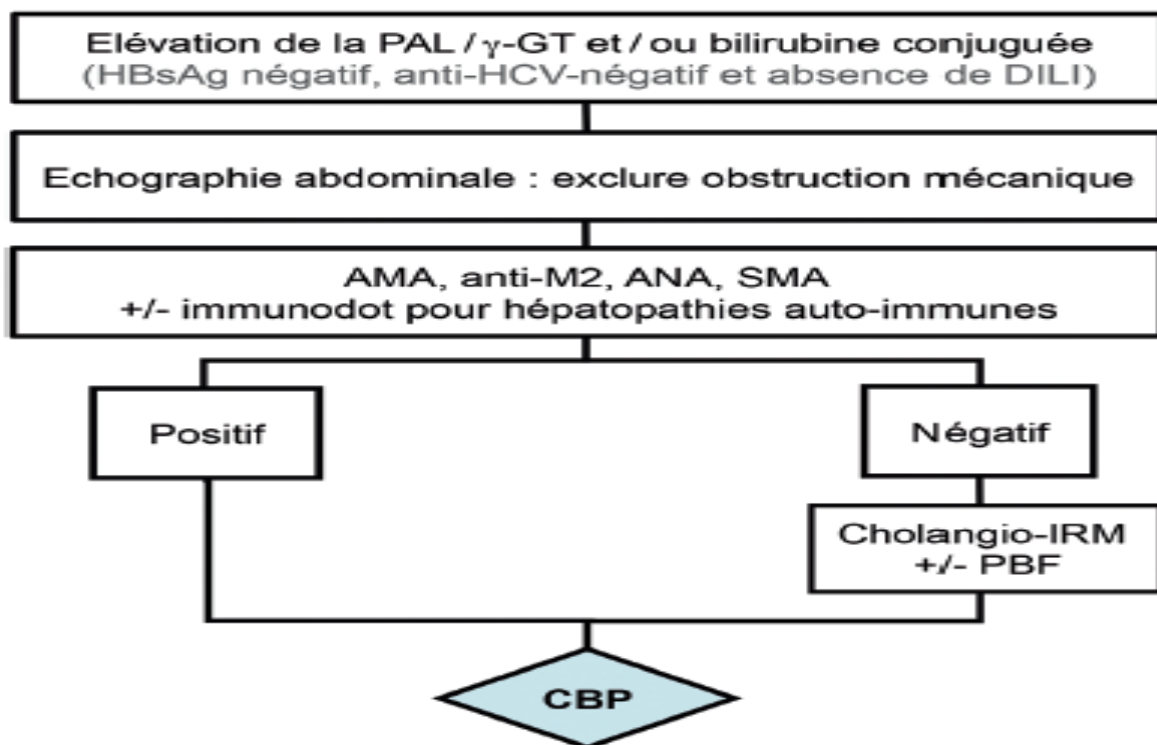


Figure 6 : Schéma représentant les critères du diagnostic biologique



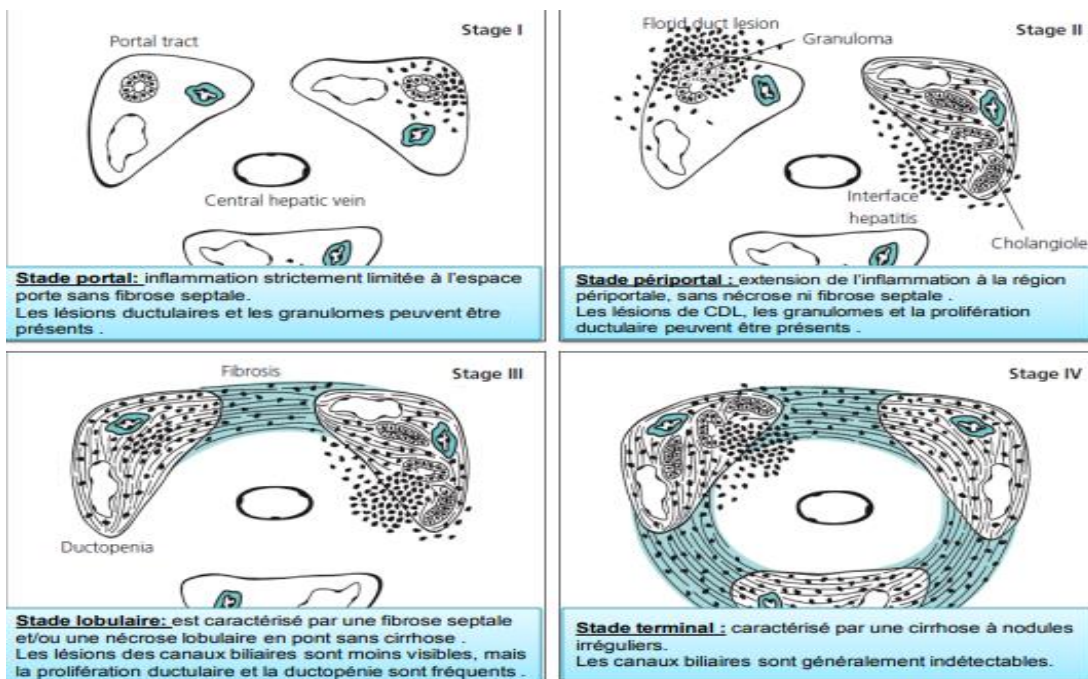
## VI-HISTOPATHOLOGIE

L'histologie est bien évidemment découverte suite à une ponction-biopsie hépatique (PBH) ceci dit elle n'est pas indispensable au diagnostic et en général effectuée en cas de formes atypiques vu son caractère invasif. [41]

La PBH est donc pratiquée dans la CBP séronégative, la suspicion d'un overlap syndrome ou en cas de forte suspicion d'un diagnostic différentiel. [41]

La PBH garde toute sa place dans l'évaluation de la sévérité de la maladie et en particulier du degré d'activité inflammatoire, de la fibrose et de la paucité biliaire. [41]

Le stade histologique prend en considération le degré d'inflammation et de fibrose (Classifications de Ludwig et de Scheuer). Scheuer rajoute à ces deux paramètres la présence ou non d'une réaction ductulaire ou de lésions biliaires florides. Dans tous les cas 4 catégories sont décrites : [41]



La classification de SCHAFFNER et POPPER revue par SCHEUER qui est la plus communément utilisée :

### **Stade I : stade Floride**

L'épithélium des canaux biliaires de petit calibre est altéré, ses cellules changent en devenant gonflée irrégulières et plus éosinophiles. La membrane basale est alors fragmentée, d'où rupture des canaux biliaires.

Un infiltrat inflammatoire lymphocytaire s'agglomère autour de ces canaux endommagés.

A ce stade on note que les hépatocytes sont indemnes et il n'existe aucun signe de cholestase histologique. [3]

### **Stade II: stade de prolifération ductulaire**

L'inflammation se dissipe en même temps que les canaux biliaires lésés avec développement dans les espaces portes de néo-ductules (canalicules biliaires dont l'épithélium est infiltré par des lympho-plasmocytes) mais également de fibrose qui s'étale vers les lobules.

On note la présence d'hépatocytes nécrosés et des signes de cholestase

Histologique péri-portale surcharge en cuivre dans les hépatocytes péri-portaux). [3]

### **Stade III: stade de fibrose**

Il n'y a presque plus de signes d'inflammation ni de canaux biliaires mais la fibrose est en progression spectaculaire dans les espaces portes et péri-portaux. [3]

### **Stade IV : stade de cirrhose**

L'évolution vers la cirrhose n'est pas un élément constant de la CBP

Il y'a perturbation de l'architecture du foie mais il existe des éléments qui orientent vers le diagnostic à savoir :

-Paucité biliaire ou Rareté des canaux biliaires portaux dont certains sont remplacés par des zones fibreuses cicatricielles.

- Importante surcharge hépatocellulaire en cuivre.

- Aspect clarifié des hépatocytes péri-portaux ou à proximité des nodules de régénération.

L'ensemble des lésions engendrées par la cholangite destructive se développe progressivement, à vitesses différentes dans diverses parties du foie ;

On peut ainsi observer des lésions différentes sur des zones portales adjacentes. [3]

D'autres classifications décrites dans le tableau suivant sont également intéressantes. [31]

Classifications histologiques de la CBP.

Nom	Année	Stades
Scheuer	1967	Stade 1 : Inflammation portale ou périportale avec lésions ductulaires florides sans prolifération ductulaire. Stade 2 : Inflammation périportale avec prolifération ductulaire sans fibrose septale. Stade 3 : Fibrose septale. Stade 4 : Cirrhose.
Popper et Schaffner	1970	Stade 1 : Inflammation portale avec lésions ductulaires. Stade 2 : Idem stade 2 de Scheuer. Stade 3 : Idem stade 3 de Scheuer. Stade 4 : Cirrhose.
Ludwig	1978	Stade 1 : Inflammation portale avec ou sans lésions ductulaires. Stade 2 : Inflammation périportale avec ou sans lésions ductulaires. Stade 3 : Fibrose septale et/ou nécrose en pont avec ou sans lésions ductulaires. Stade 4 : Cirrhose.
Classification japonaise	2010	-Score de fibrose (0-3) -Score de Ductopénie (0-3) -Score de dépôts de granules orcéine positifs (0-3) -Grade d'activité de la cholangite (0-3) -Grade d'activité de l'hépatite (0-3)
Classification française	2015	-Fibrose (0-4) -Bile Duct Ratio : espace porte avec canal biliaire/nombre total d'espace portes. -Inflammation (hépatite d'interface) (0-3)

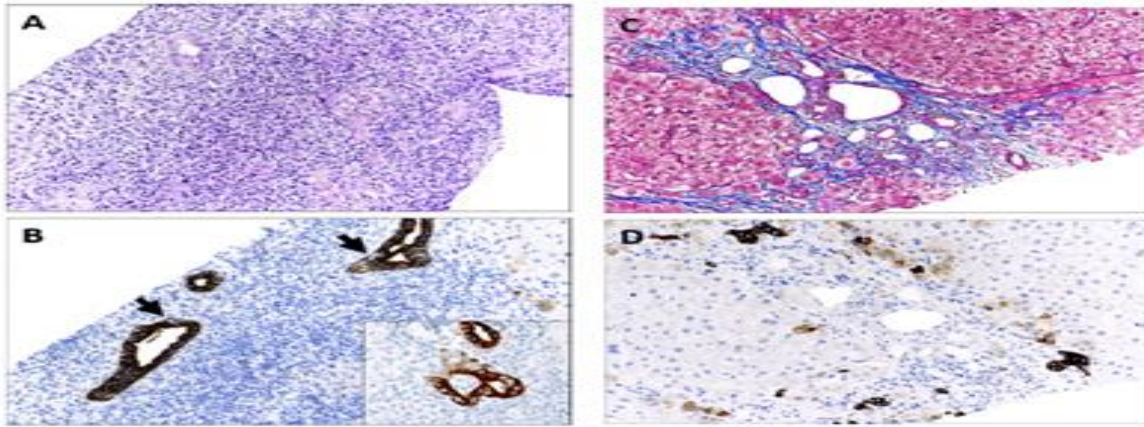
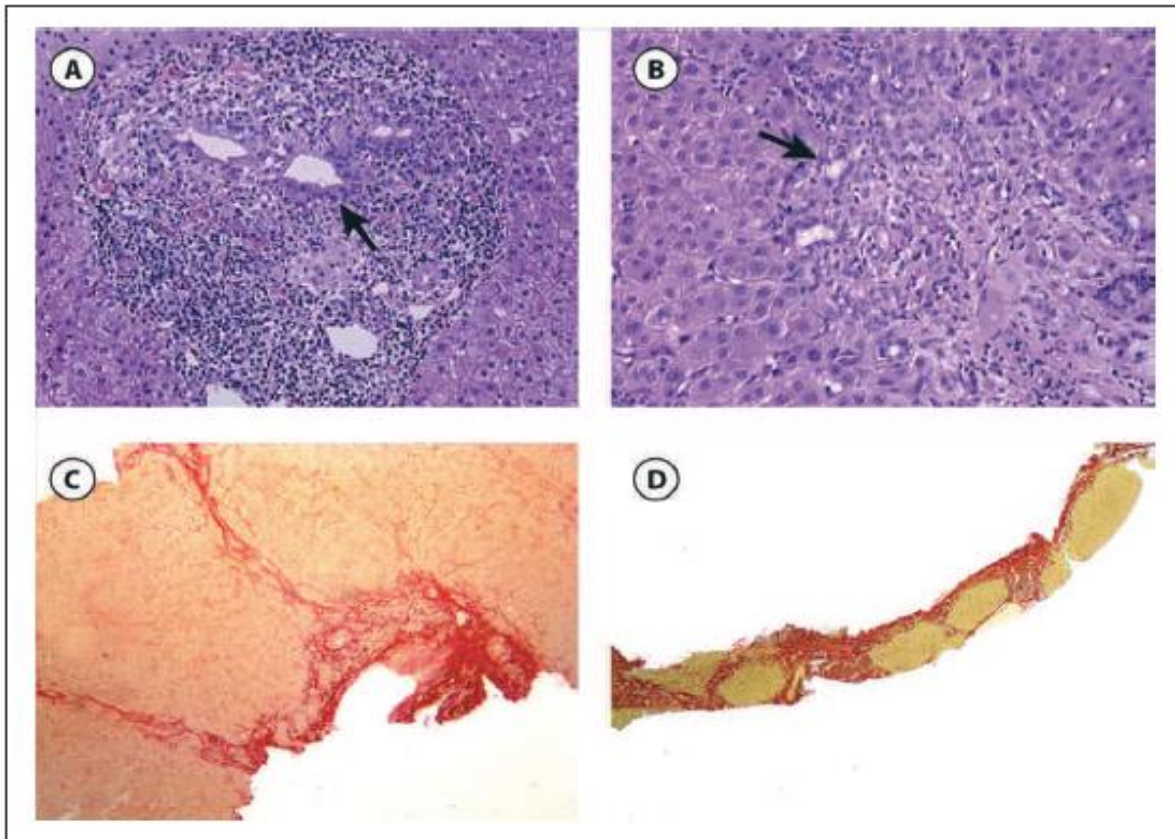


Tableau histopathologique de la CBP

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

[12]



Les 4 stades histologiques de la CBP selon la classification de Scheuer :

- A. Stade 1 avec lésion de cholangite destructrice granulomateuse (flèche).
- B. Stade 2 avec réaction ductulaire périportale (flèche).
- C. Stade 3 avec fibrose septale extensive sans cirrhose.
- D. Stade 4 correspondant à la cirrhose

(A - B, HES  $\times 100$  ; C, rouge sirius  $\times 50$  ; D, rouge sirius  $\times 20$ )

## **VII-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

### **1. La cholangite sclérosante primitive (CSP) :**

Il s'agit d'une inflammation chronique et une fibrose qui peut toucher tout aussi bien les voies biliaires intra qu'extra-hépatiques ; les AMA sont négatifs mais la cholangiographie fait le diagnostic car l'aspect est très caractéristique quant à la biopsie elle retrouve une fibrose péri-canales concentrique avec atrophie progressive voire même une disparition des canaux biliaires. [21]

### **2. Les hépatites auto-immunes :**

Les HAI présentent des lésions nécrotico-inflammatoires lobulaires, portales et péri-portales dont l'intensité (nécrose en pont, parfois multilobulaire) et la présence d'hépatite d'interface sont particulièrement évocatrices de l'auto-immunité. 10 à 15% des patients ayant soit une cholangite biliaire primitive, soit une cholangite sclérosante primitive présentent une hépatite auto-immune. [21]

### **3. La sarcoïdose à localisation hépatique:**

La sarcoïdose et CBP ont chacune des particularités distinctes qui permettent de faire la part des choses or la sarcoïdose peut être compliquée de cholestase chronique sévère et d'hypertension portale, mimant ainsi la CBP. Sans oublier que les deux affections peuvent coexister chez un même patient. [21]

### **4. Les hépatites médicamenteuses**

Une cholestase peut être induite par certains médicaments ainsi qu'une cholangite et une ductopénie. Parmi ces substances on retrouve souvent les phénothiazines, l'allopéridol, l'imipramine, l'amoxicilline et l'acide clavulanique. [21]

Généralement la cholestase et le prurit disparaissent quelques mois après arrêt du traitement mais l'évolution peut se faire vers la fibrose voir même la cirrhose. [21]

### **5. Lymphome hodgkinien**

La cholestase dans les LH reste exceptionnelle, dans ce cas on retrouve une inflammation portale et une ductopénie. Les AMA sont négatifs. [21]

## **VIII-FORMES ATYPIQUES**

### **1-CBP a PAL normales**

Cette forme est en général de découverte fortuite, on retrouve les AMA sans la moindre cholestase biologique, par contre la biopsie hépatique –si pratiquée- met en évidence des lésions typiques de la CBP sans fibrose extensive associée. [7]

Cette forme est de bon pronostic, la cholestase n'apparaît qu'au bout de 18 ans, la cirrhose est introuvable et le décès par CBP est écarté. [7]

## **2-CBP AMA négative (cholangite auto immune)**

Pour cette forme les AMA ne sont détectés ni par IFI ni par western Blot /ELISA (cette dernière technique étant connue pour sa sensibilité supérieure à la précédente). [7]

Il est donc indispensable de rechercher des AC antinucléaires spécifiques de la CBP : les anticorps anti- gp210 et anti-sp100 dont la positivité associée à une cholestase intra-hépatique suffit pour poser le diagnostic [7]

Mais il se pourrait qu'ils soient négatifs ( 10 % des cas), rendant la PBH indispensable. Au delà d'une histologie négative il faudra discuter les diagnostics différentiels (une cholangite médicamenteuse, une cholangite sclérosante primitive, une sarcoïdose, une ductopénie idiopathique ou une maladie de Hodgkin) et si toutes ces maladies sont éliminées le diagnostic de CBP séronégative peut être proposé. Il s'agit d'une forme rare (environ 5% de l'ensemble des CBP) [14]

## **3-Overlap**

Il est actuellement connu que la CBP et l'HAI peuvent coexister chez un même patient soit simultanément, soit consécutivement. [9]

Cette association est connue sous le nom du syndrome de chevauchement ou Overlap Syndrome. [9]

En effet, ces patients présentent des caractéristiques typiques conjointes pour la CBP et l'HAI lors du diagnostic. Néanmoins, celles-ci peuvent aussi se manifester des années. Après le diagnostic de CBP. Le syndrome est obligatoirement évoqué en cas de réponse partielle ou absente à l'AUDC. [9]

L'European Association for the Study of the Liver (EASL) recommande l'utilisation des critères de Paris. [13]

<b>Critères de Paris pour le diagnostic du syndrome de chevauchement CBP-HAI</b>	
Le diagnostic de syndrome de chevauchement est retenu en présence d'au moins deux critères de CBP (cholangite biliaire primitive) et deux critères d'HAI (hépatite auto-immune).	
<b>Cholangite biliaire primitive (CBP)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phosphatase alcaline &gt; 2 x la norme</li> <li>• AMA &gt; 1:40</li> <li>• Lésions ductulaires biliaires à l'histologie</li> </ul>	
<b>Hépatite auto-immune (HAI)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alanine aminotransférase (ALAT) &gt; 5 x la norme</li> <li>• Taux IgG &gt; 2 x la norme ou anticorps antimuscle lisse positifs</li> <li>• Hépatite de l'interface modérée à sévère à l'histologie</li> </ul>	

## IX-COMPLICATIONS

### 1-Le prurit

Retrouvé chez près de la moitié des patients, parfois il est sévère ou très gênant La pathogénie du prurit reste non résolue. Un rôle possible des endorphines reste probable. [1]

### 2-L'ostéopénie

Un élément présent chez 10 à 35 % des patients, due le plus souvent à l'ostéoporose plutôt qu'à l'ostéomalacie. [1]

### 3-Les déficits en vitamines A, D et K

Expliqué par la malabsorption ; il ne se manifeste cliniquement que rarement, ceci dit la correction doit se faire mais avec prudence en particulier pour la vit A dont le surdosage risque d'engendrer un cercle vicieux aggravant l'atteinte hépatique. [1]

### 4-L'hypertension portale

Connue pour être secondaire à la cirrhose, il arrive qu'elle soit découverte en son absence, parfois elle peut même être une manifestation initiale avec la rupture des varices œsophagiennes (moins de 5% des cas). En l'absence de cirrhose, elle s'explique par une hypertension pré-sinusoidale (peut-être secondaire à l'inflammation portale et à la compression des petites veinules portales). [1]

Les patients ayant une CBP et une hypertension portale compliquée d'hémorragie digestive doivent être traités en premier lieu par les  $\beta$  bloquants, et en cas d'échec par la sclérose ou la ligature de varices. Si ces mesures sont un échec, une transplantation hépatique doit être préférée au shunt portocave. [1]

### 5-Le carcinome hépatocellulaire

Complication très rare. Il survient sur un foie est cirrhotique. Mais il reste de faible incidence pour cette pathologie. [1]

## **X-MALADIES EXTRA-HEPATIQUES ASSOCIEES A LA CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE**

Leurs fréquences varient selon les auteurs de 15% [36] à 84 [42]. Leur symptomatologie peut se révéler bien avant le diagnostic de [3].

### **1-Le syndrome de Gougerôt-Sjögren (syndrome sec)**

Il est fréquent mais sous sa forme mineure (le sd sec oculaire et buccal) [2]

### **2-La sclérodermie**

On retrouve chez la majorité des patients présentant une association CBP+sclérodermie (3 à 17% des cholangites biliaires primitives) un syndrome CREST (Dépôts de calcium dans la peau et dans tout l'organisme, phénomène de Raynaud, dysfonctionnement œsophagien, Sclérodactylie (resserrement de la peau des doigts) et Téliangiectasie (vaisseaux sanguins dilatés ou veines en toile d'araignée). [2]

### **3-Les atteintes auto-immunes de la thyroïde**

Sont présentes chez environ 15% des patients. L'hyperthyroïdie peut donner lieu à une hyperbilirubinémie et une aggravation du syndrome de cholestase réversible. [2]

### **4-L'atrophie villositaire**

Due à une intolérance au gluten a été quelquefois rapportée au cours de la CBP (1 à 3 % des cas). la CBP doit être suspectée chez un patient ayant une maladie coéliqua et ayant des tests hépatiques anormaux, a fortiori un syndrome de cholestase. [2]

### **5-La fréquence de la lithiase biliaire**

A été estimée entre 30 et 40%. Elle est plus fréquente lorsque les patients ont une cirrhose. La migration des calculs peut donner lieu à une aggravation de la cholestase et un ictère. [2]

### **6-L'atteinte pulmonaire**

L'atteinte pulmonaire peut être retrouvée dans plusieurs cas ; et même si elle n'est pas rare elle reste généralement infra clinique.

Une fibrose pulmonaire peut être observée chez les patients ayant un CREST syndrome ou un syndrome de Sjögren.

Le syndrome hépato-pulmonaire caractérisé par une hypoxémie et une dilatation vasculaire peuvent être observés en cas de CBP avancée.

Une hypertension artérielle pulmonaire peut se développer chez les patients ayant une CBP comme dans d'autres formes de cirrhose.

L'atteinte pulmonaire peut poser le problème d'une sarcoïdose. [2]

## 7-Les néphropathies.

Une acidose tubulaire rénale est classiquement observée à l'état latent. Une susceptibilité anormale aux infections urinaires a été rapportée mais non confirmée par certaines études. [2]

## 8-Les neuropathies et les affections neuropsychiatriques.

Certaines études suggèrent que les neuropathies touchent à la fois le système nerveux périphérique et autonome. Dans la plupart des cas, les manifestations (anxiété, fatigue, dépression) sont infra cliniques et s'observeraient lorsqu'il existe un syndrome de Sjögren. [2]

## 9-Les maladies cancéreuses.

Le cancer du sein serait plus fréquent au cours de la CBP. Cependant l'incidence des autres cancers ne diffère pas des fréquences attendues. [2]

## 10-Grossesse et cirrhose biliaire primitive.

La survenue de manifestations cliniques et biologiques de cholestase au cours d'une grossesse peut témoigner d'une CBP latente.

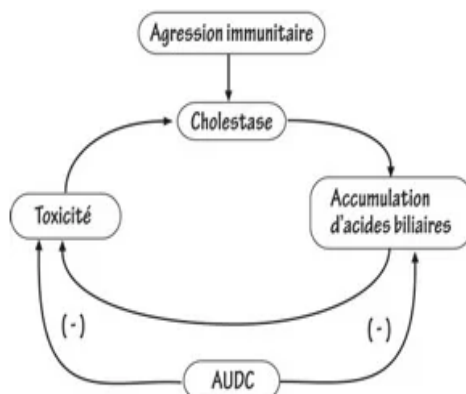
Une aggravation du syndrome de cholestase est fréquemment mais non constamment observée en cas de grossesse chez les femmes atteintes de CBP. [2]

## XI-TRAITEMENT

### XI.1-Traitement pharmacologique de 1ere ligne MONOTHERAPIE

Le traitement référent de première ligne est l'acide ursodésoxycholique (AUDC) au long cours à la posologie de 13 à 15mg/kg/j pour tous les patients atteints de CBP quel que soit le stade, même s'ils sont asymptomatiques. (Recommandé par l'ensemble des sociétés savantes européennes et américaines). [34]

L'AUDC est naturellement présent et très minoritaire (1-3%) dans la bile mais devient l'acide biliaire majoritaire sous traitement. Ses mécanismes d'action sont multiples et associent des effets cholérétiques, cytoprotecteurs, anti-inflammatoires et immuno-modulateurs. [34]



### Mécanisme d'action de l'acide ursodésoxycholique (AUDC).

L'AUDC diminue l'accumulation des acides biliaires dans le foie en augmentant leur sécrétion canaliculaire et en diminuant leur réabsorption intestinale. L'AUDC a en outre un effet cytoprotecteur direct et antiapoptotique.

L'AUDC ralentit la progression histologique et ce d'autant qu'il est débuté aux stades précoces de la maladie. Il améliore la survie à long terme et la survie sans transplantation. [34]



## **A-MODALITES D'ADMINISTRATION**

- L'administration se fait en 2 (parfois 3) prises orales.
- Si un traitement du prurit par chélateur des acides biliaires (cholestyramine) est nécessaire, espacer d'au moins 2 à 4 h les prises d'AUDC par rapport à celles du chélateur.
- Une introduction progressive de l'AUDC est recommandée en cas de maladie sévère ou très symptomatique (200-250 mg/j en augmentant de 200-250 mg toutes les semaines jusqu'à la posologie optimale, en surveillant la bilirubinémie).
- **L'AUDC a peu d'effets secondaires** : prurit, diarrhée transitoire au début du traitement (< 5%), brûlures épigastriques occasionnelles, prise de poids de 1 à 2 kg durant la 1ère année. [23]

: Évaluation de la réponse biologique à l'AUDC au cours de la CBP

Scores qualitatifs	Délai d'évaluation	Critères d'échec du traitement
Barcelone	12 mois	Diminution des PAL $\leq$ 40 % et PAL $\geq$ 1N
Paris-1	12 mois	PAL $\geq$ 3N ou ASAT $\geq$ 2N ou bilirubine > 1mg/dl
Rotterdam	12 mois	Bilirubine > 1N et/ou albumine < 1N
Toronto modifié	12 mois	PAL > 1.67N ou bilirubine > 1mg/dl
Paris-2	12 mois	PAL $\geq$ 1.5N ou ASAT $\geq$ 1.5N ou bilirubine >1mg/dl
Scores quantitatifs	Délai d'évaluation	Variables prises en compte
UK-PBC risk score	12 mois	Bilirubine, PAL et ASAT (ou ALAT) à 12 mois ; albumine et numération plaquettaire à l'initiation du traitement
GLOBE score	12 mois	Bilirubine, PAL, albumine, numération plaquettaire à 12 mois ; âge à l'initiation du traitement

PNDS CBP - CRMR coordonnateur MIVBH - Novembre 2021

## **B-FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC AVANT INITIATION AUDC**

- Bilirubinémie totale >17 $\mu$ mol/L.
- Stade histopathologique de Scheuer  $\geq$  3.
- Élasticité hépatique > 9,6 kPa au Fibroscan.
- Hépatite d'interface significative à la PBH. [23]

## **C-FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC SOUS AUDC : ÉVALUATION DE LA RÉPONSE BIOCHIMIQUE À 1 AN**

Scores de Paris : permet de définir une non réponse à l'AUDC après 6 à 12 mois

Scores de Paris : permet de définir une non réponse à l'AUDC après 6 à 12 mois.

Critères de non-réponse :	PAL	<u>ou</u> Bilirubine	<u>ou</u> ASAT
Paris I	≥ 3 xN	≥ 17 µmol/L	AST ≥ 2 x N
Paris II*	≥ 1.5 x N	≥ 17 µmol/L	AST ≥ 1.5 x N

\*Paris II ne s'adresse qu'aux stades précoces 1 et 2 de Scheuer.

En cas de réponse biochimique à l'AUDC : la survie n'est pas différente de celle d'une population témoin appariée.

-• En cas de non réponse biochimique (20 à 40% des cas) : la survie des patients est fortement inférieure à celle des patients répondeurs et superposable à la survie

Spontanée sans AUDC prédite par le score Mayo. [23]

-• Une augmentation des valeurs d'élastométrie (> 2,1 kPa/an, *Corpechot et al, Hepatology 2012*), au cours de la maladie est associée à une moindre survie sans complication. [23]

### **D-CONDUITE A TENIR EN CAS DE NON REPONSE A L'AUDC (20 À 40% DES CAS)**

✓ • Vérifier la posologie (AUDC < 10 mg/kg ?).

✓ Vérifier l'observance.

✓ Vérifier le diagnostic et rechercher d'autres facteurs

D'agression hépatique : obésité et alcool.

✓ Eliminer un overlap syndrome (CBP – HAI) dans 15% des cas.

✓ Rechercher un CHC.

✓ Rechercher une hypothyroïdie (10%), doser les Ac anti-TPO (10-34%).

✓ Rechercher une maladie coeliaque (1%). [23]

### **XI.2-Traitement pharmacologique de 2eme ligne (BITHERAPIE)**

Il s'agit de l'association d'une deuxième molécule en cas de non réponse documentée à l'AUDC [39]

- **A-Acide obéticholique**

(5 à 10 mg/j) : acide biliaire synthétique agoniste du récepteur nucléaire FXR. (AMM obtenue en 2016).

- Limite l'accumulation d'acides biliaires dans l'hépatocyte.

- Possède également une action anti-inflammatoire et anti fibrosante (*in vitro* dans la CBP).
- Diminue les PAL de façon significative et durable par rapport au placebo. Réduit la bilirubinémie totale par rapport au placebo (Étude Poise de phase 3, NEJM 2016).
- Initiation à 5 mg/j. Peu d'effets indésirables en dehors d'un prurit. Augmentation de la dose à 10mg à 6 mois, si la tolérance est bonne, afin d'obtenir une réponse optimale. (Délivrance par une pharmacie hospitalière publique ou privée).
- 
- Si un traitement du prurit par chélateur des acides biliaires est nécessaire, espacer d'au moins 4 à 6 heures les prises d'acide obéticholique par rapport à celles du chélateur.
- La posologie est à adapter chez l'insuffisant hépatique modéré à sévère (Child B et C). [39]

- **B-Lesfibrates**

(bézafibrate et fénofibrate) sont également anticholestatiques, ce sont des agonistes PPAR alpha, récepteur membranaire de l'hépatocyte.

- Possèdent une action anti-inflammatoire, diminuent la synthèse des acides biliaires. (Pas d'AMM dans cette indication actuellement).
- Un essai randomisé (bézafibrate 400 mg/j *versus* placebo) montre une diminution des PAL de façon significative et durable sous bézafibrate par rapport au placebo. (Étude Bezurso de phase 3, EASL 2017). (Pas d'AMM dans cette indication actuellement). [39]

- **C-LeBudésoude**

aurait peut-être sa place en cas de syndrome de chevauchement (overlap) *après avis d'experts*. (Pas d'AMM dans cette indication). [39]

## XI.3-CAS PARTICULIERS

### 1-PRURIT

- N'est présent que chez 30 à 50% des patients.
- Peut également survenir en début de traitement par AUDC ou acide obéticholique.
- En cas de prurit réfractaire, plusieurs options thérapeutiques :
  - Cholestyramine : 16g/j en 4 prises à distance de l'AUDC (>2h), et de l'acide obéticholique (>4h).
  - Rifampicine : 150 – 600 mg/j. (Pas d'AMM dans cette indication).
  - Antagonistes opioïdes : Naltrexone : 50 à 100 mg/j. (Pas d'AMM dans cette indication).
  - Sertraline : 75 – 100 mg/j. (Pas d'AMM dans cette indication).
  - Système MARS (dialysesur colonne d'albumine), UVB, plasmaphérèses, transplantation. [39]

## 2-GROSSESSE ET CBP

- Grossesse possible en l'absence de cirrhose ou en cas de cirrhose compensée. Un suivi rapproché, maternel et fœtal, est nécessaire.
- En l'absence de cirrhose, la grossesse se déroule souvent normalement, en particulier si la patiente est traitée par AUC, mais risque de poussée évolutive de la CBP dans les mois et années qui suivent la grossesse.
- L'AUC est en principe contre-indiqué au cours du 1er trimestre de la grossesse et au cours de l'allaitement mais aucune toxicité pour le fœtus ou le nouveau-né n'a été rapportée chez les patientes ayant conçu, mené leur grossesse et allaité sous AUC. Il peut donc être poursuivi pendant la grossesse [39]

### XI.4-Traitement pharmacologique de 3eme ligne (TRITHERAPIE)

Chez les patients mauvais répondeurs à un traitement de 2ème ligne, il n'y a actuellement aucune option thérapeutique d'efficacité démontrée hormis la transplantation hépatique (TH) chez les patients relevant de cette indication. [38]

Néanmoins, des études pilotes récentes, suggèrent qu'un traitement de 3ème ligne associant AUC, acide obéticholique et fibrates (trithérapie) améliore la réponse biologique et augmente les chances de normalisation des PAL des patients mauvais répondeurs à une bithérapie préalable

En outre, l'association acide obéticholique-fibrates permet d'améliorer la tolérance à l'acide obéticholique en diminuant le prurit induit. [38]

Ces résultats préliminaires nécessitent d'être confirmés dans des essais contrôlés. Ils suggèrent que des traitements combinés multiples pourraient permettre de traiter plus efficacement les formes les plus sévères de la CBP. [38]

### XI.5-La transplantation hépatique

Le pronostic des formes terminales de CBP a carrément été bouleversé par la transplantation hépatique avec une survie à 5 ans dépassant les 85 % .ses indications sont les mêmes que pour toute pathologie du foie avec insuffisance hépatique (scores MELD ou de Child-Pugh) [22]

Les patients qui doivent être orientés vers un centre de transplantation hépatiques :

\*Les patients dont la bilirubine approche 100 mol/L (~ 6 mg/dL)

\*Les patients avec un Le score critique de la Mayo Clinic (scoretres difficile à calculer)

\*Les patients souffrant d'une, forme ductopénique rapide se manifestantpar un ictère et un prurit sévère non réversibles même en l'absencede signe clinique ou histologique de cirrhose. [22]

L'arrêt des corticoïdes n'est pas conseillé car le risque de rejet est élevé. Les récives sur le greffon sont généralement peu sévères et répondent souvent de manière favorable à la réintroduction de l'AUC. Les cas de re-transplantations pour récive sévère de la maladie sur le greffon sont rares. [22]

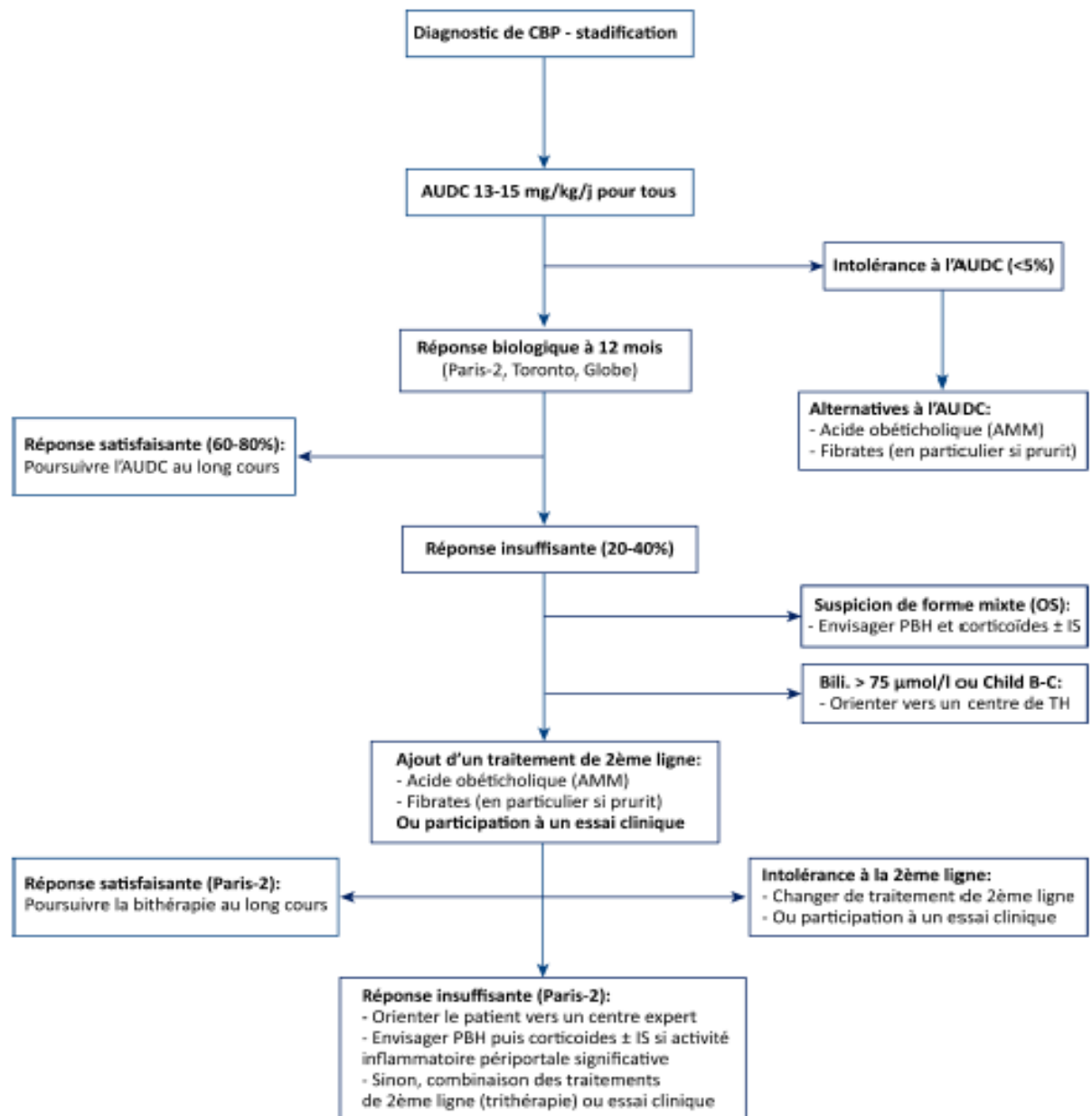


Figure 12 : Schéma représentant la prise en charge de la maladie (du diagnostic jusqu'au traitement)

## **BUTS DE NOTRE TRAVAIL :**

1-Etablir l'intérêt des examens immunologiques dans le diagnostic et le suivi des patients atteints d'une cholangite biliaire primitive auto-immune.

2- Mettre en évidence cette maladie qui prend de l'ampleur et qui n'est plus aussi rare, et rapporter une mise-à-jour aux anciennes informations courantes.

3-Montrer l'efficacité des techniques de diagnostic biologique utilisées actuellement.

# **PARTIE PRATIQUE**

## I. Matériel et méthodes

### I.1-Patients

C'est une étude rétrospective, épidémiologique et analytique, réalisée au niveau de l'unité HASSIBA BENBOUALI laboratoire d'immunologie de BLIDA durant la période Janvier 2020 au Mai 2022 ayant porté sur 543 malades suspects d'avoir une Cholangite Biliaire Primitive.

L'analyse des sérums des 543 malades été réalisée par les techniques IFI sur triple substrat (foie, rein, estomac) comme technique de screening, complétée par des techniques d'identifications ELISA.

Cette étude a pour objectifs de : Rappporter les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, et immunologiques de cette affection et de les comparer avec les résultats des données de la littérature

Le schéma ci-dessous représente les échantillons de notre étude :

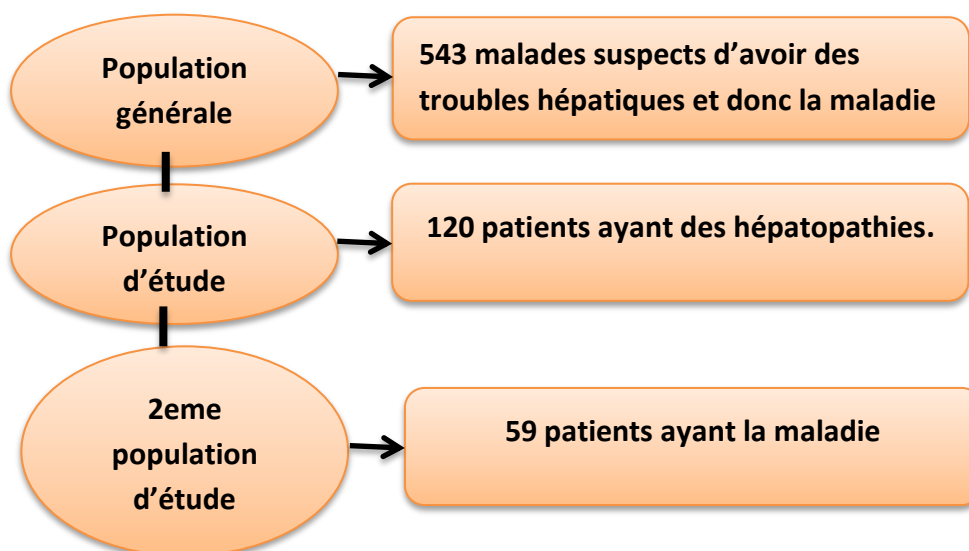


Figure 13 : Schéma qui représente la population d'étude

#### I.1.1-Les patients :

L'effectif des patients comprend 59 adultes, dont l'âge varie entre 20 et 86 ans avec une moyenne de 54 ans. La répartition des patients selon le sexe montre que 41 patients soit 68.42% sont des femmes et 18 patients soit 31.57% sont des hommes, soit un sexe ratio de 0.46.



### **I.1.2- Les témoins :**

L'effectif des témoins comprend 59 adultes, adressé pour perturbation du bilan hépatique, mais n'ayant pas la maladie. Leur âge varie entre 20 et 83 ans avec une moyenne d'âge de 50 ans

### **I.1.3- les données collectées : comprennent les paramètres suivants**

- Le nom et le prénom
- Age
- Période d'hospitalisation
- Le sexe
- Service
- Bilan biologie
- Bilan immunologique
- Maladies associées

### **I.1.4-Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans notre étude tous les malades ayant un diagnostic certain de CBP, retenu sur : la présence de cholestase biologique associé au critère suivant :

- Anticorps anti-mitochondrie type M2 positive (>1/40)

### **I.1.5- Critères d'exclusion :**

Ont été exclus :

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

### **I.1.6- Réactifs :**

#### **A. Technique de dépistage :**

-NOVA lite Rat fois, rein, estomac

#### **B. Technique d'identification :**

- Quanta lite Hep-2 ANA

-Quanta lite M2 EP(MIT3) ELISA : qui utilise les antigènes recombinants purifiés :

PDC-E2, BCOADC-E2, OGDC-E-2.

-QUANTA lite ENA screen ELISA

-QUANTA lite ENA profile

### **C. Appareillage :**

- Microscope a fluorescence

-Lecteur ELISA avec filtre de 450nm

## **I.2. Méthodes :**

### **I.2.1 Collecte des données :**

Les renseignements des patients ont été recueillis d'abord à l'aide de la fiche de renseignements cités dans l'annexe I. Après les résultats du dosage immunologique et biologique, en prenant en considération aussi les données cliniques, le diagnostic de la CBP a été posé. La recherche des données plus détaillées sur les cas retenus a été faite à travers les registres de renseignements du laboratoire d'immunologie.

### **I.2.2 Détection des anticorps anti-mitochondrie 2 :**

-La recherche d'anticorps a été effectuée chez tous les malades et les témoins

-Les anticorps anti-mitochondrie sont détectés au laboratoire en deux étapes : Un screening initial par IFI sur triple substrat foie, rein, estomac suivis par ELISA-M2.

-L'identification des spécificités antigéniques anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP, anti-SM, anti-Scl70, anti-Jo1 ont aussi été réalisés en cas de présence de maladies associées.

### **I.2.3 Mode opératoire :**

#### **A. IFI : triple substrat /Hep-2 :**

##### **A.1 Préparation du test :**

-Tous les échantillons et les réactifs sont amenés à une température ambiante (20-25°C).

-Préparation de la solution de dilution en diluant avec l'eau distillé.

-Préparation des échantillons des patients en diluant à 1/80 par solution pour les Hep-2 et 1/40 pour le triple substrat.

##### **A.2 EXECUTION DU TEST :**

- Etiquetage des lames.

-Addition d'une goutte de contrôle positif, négatif non dilué et les dilutions des échantillons des patients respectivement sur les puits.

- Incubation pendant 30 minutes dans la chambre humide à température ambiante.

- Rinçage des lames à l'aide d'une pissette remplie avec une solution de lavage, placés ensuite dans une fiole de Coplin d'amortisseur dilué jusqu'à 5 minutes.

- Addition du conjugué fluorescent après élimination de l'excès de solution de lavage en secouant la lame et ré-incubation des lames pendant 30 minutes.

- Laver, puis placer les lames dans une fiole de Coplin remplie par une solution de lavage diluée, deux fois 5 minutes, séparées par une fois dans une fiole de Coplin remplie cette fois par une solution de lavage additionnée de contre-colorant (Bleu d'Evans) pendant 5 minutes.

- Montage de la lame

- Lecture : à l'aide d'un microscope fluorescent

### A.3. Avantages et inconvénients :

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

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

### B. ELISA :

#### B.1. Préparation du test :

- Tous les réactifs et échantillons étaient portés à température ambiante et bien mélangés

- Dilution de la solution de lavage.

- Préparation des sérums en diluant dans le diluant échantillon ANA HRP.

- Placement du nombre nécessaire de micro-puits sur le portoir.

#### B.2. EXECUTION DU TEST :

- Distribution des contrôles ELISA fortement, faiblement positifs en AAN et négatifs pré-dilués des patients.

- incubation 30 minutes à température ambiante.

- Lavage : versement du contenu des puits et ajout du tampon dilué dans tous les puits qui est ensuite renversé, répéter l'opération 3 à 5 fois puis retourner la plaque en la tapotant sur du papier absorbant pour enlever le liquide de lavage résiduel.

- Distribution du conjugué HS HRP IgG dans chaque puits.
- Incubation 30 minute à température ambiante.
- Lavage.
- Distribution de chromogène téramethylbenzidine (TMB) dans chaque puits et incubation dans l'obscurité pendant 30 minute à température ambiante.
- Ajout de la solution d'arrêt HRP (acide sulfurique) dans chaque puits.
- Lecture : lire la densité optique (DO) à 450 nm

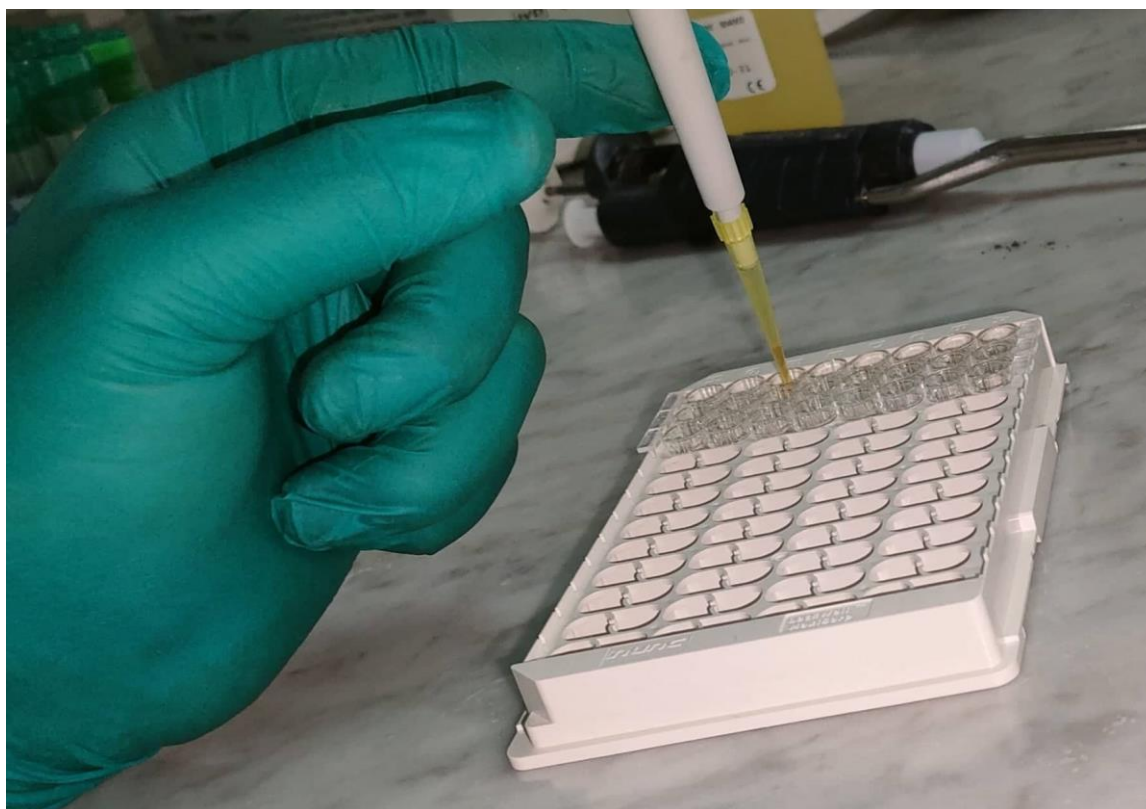


Figure 14 : Photo qui illustre l'exécution du test de l'ELISA

### B.3. Avantages et inconvénients :

Tableau 6 : les avantages et les inconvénients de l'ELISA

Test ELISA	
AVANTAGES	INCOVENIANTS
-Adaptation aux tests en grandes séries -Facilité d'utilisation	-Sensibilité relative -Temps de prélèvement parfois long -Résultats rarement quantitatifs (nom de la maladie)

### I.2.4 Interprétation :

**A. IFI sur Triple substrat/Hep-2 :**

La limite de la positivité était une dilution de 1/40. Les lames sont lues après validation du test selon l'aspect des témoins positifs et négatifs. Les différents aspects de fluorescence observés étaient : pariétal, muscles lisses, mitochondrie...

**B. Mitochondrie-2 ELISA :**

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

Negatif ≤ 20 UI

Douteux 20-24.9 UI

Positif ≥ 10 UA

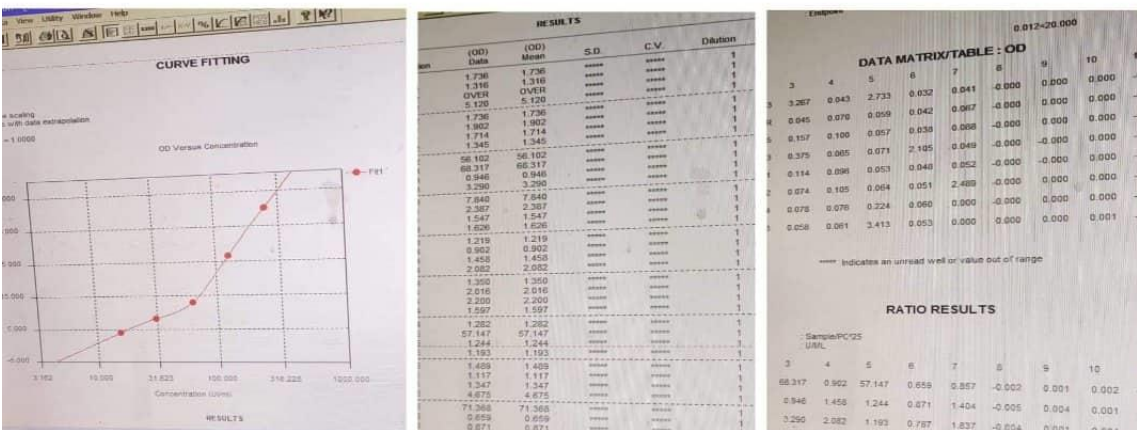


Figure 15 : Photo qui illustre la lecture et l'interprétation de l'ELISA

**C. ENA 6 ELISA :**

Les recommandations du fabricant du fabricant étaient suivies pour un seuil de positivité de 20 UI.

Negatif < 20 UI

Faiblement positif 20-39 UI

Modérément positif 40-80 UI

Fortement positif > 80 UI

#### D. ENA profile :

La limite de positivité était de 12 UI selon le fabricant.

Negatif < 8 UI

Douteux 8-12 UI

Positif > 12 UI

#### I.2.5 Analyse des données :

L'analyse des données a été réalisée avec le logiciel EXCEL 2010.

Les différents tests utilisés pour l'étude des comparaisons statistiques et les corrélations entre les différents paramètres étudiés, ainsi que l'existence de différence entre eux sont :

- les tests Kappa : test de comparaison statistique, il mesure le degré d'accord entre deux variables en faisant appel aux cordonnées observées et théoriques. Pour effectuer ce test, il faut calculer le coefficient de Cohen K, et le comparer dans le tableau suivant

Tableau 7 : les degrés d'accord du coefficient de Cohen K selon le

Test Kappa.

<b>Fiabilité inter-examineurs. Interprétation du kappa selon Piette 2016 (Landis &amp; Koch 1977)</b>	
Accord léger	De 0 à 0,2
Accord faible	De 0,21 à 0,4
Accord modéré	De 0,41 à 0,6
Accord bon	De 0,61 à 0,8
Accord très bon ou presque parfait	De 0,81 à 1

**PARTIE**  
**RESULTATS**  
**ET DISCUSSION**

## I-Résultat :

### I.1. Profile épidémiologique :

#### I.1.1 Répartition des patients selon l'âge :

Dans notre étude, l'âge des patients varie entre 20 et 86 ans, la moyenne d'âge étant de 54 ans et une médiane de 58 ans. La majorité des cas se situaient dans la tranche 60 ans à 79 ans avec 42.68% soit 24 patients. Ensuite vient la tranche de 40 ans à 59 ans avec 37.29% soit 22 patients, suivis de la tranche d'âge de 20 à 39 ans avec 16.94%, soit 10 patients. Et en dernier on a la tranche qui varie entre 80 et 99 ans, avec 5.08% des cas soit 3 patients.

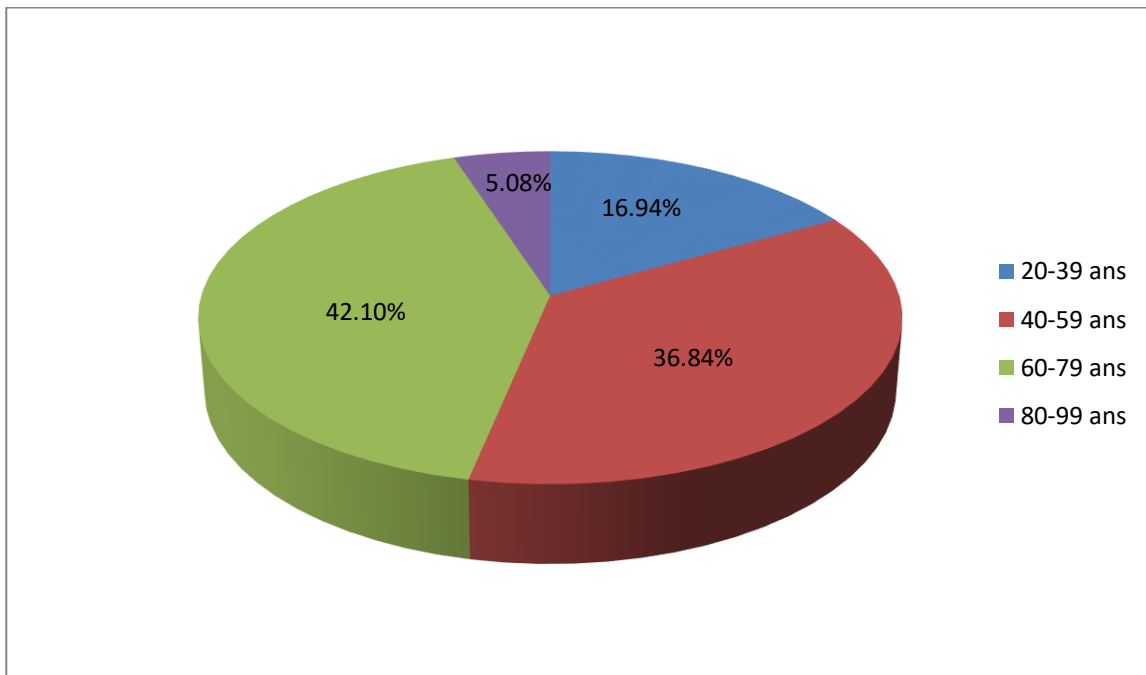


Figure16 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

#### I.1.2 Répartitions des patients selon le sexe :

Parmi les 56 cas de notre étude, 41 patients étaient de sexe féminin (69.49% des cas) et 18 patients étaient de sexe masculin (30.50% des cas). Le sexe ratio F/H était de 0.43



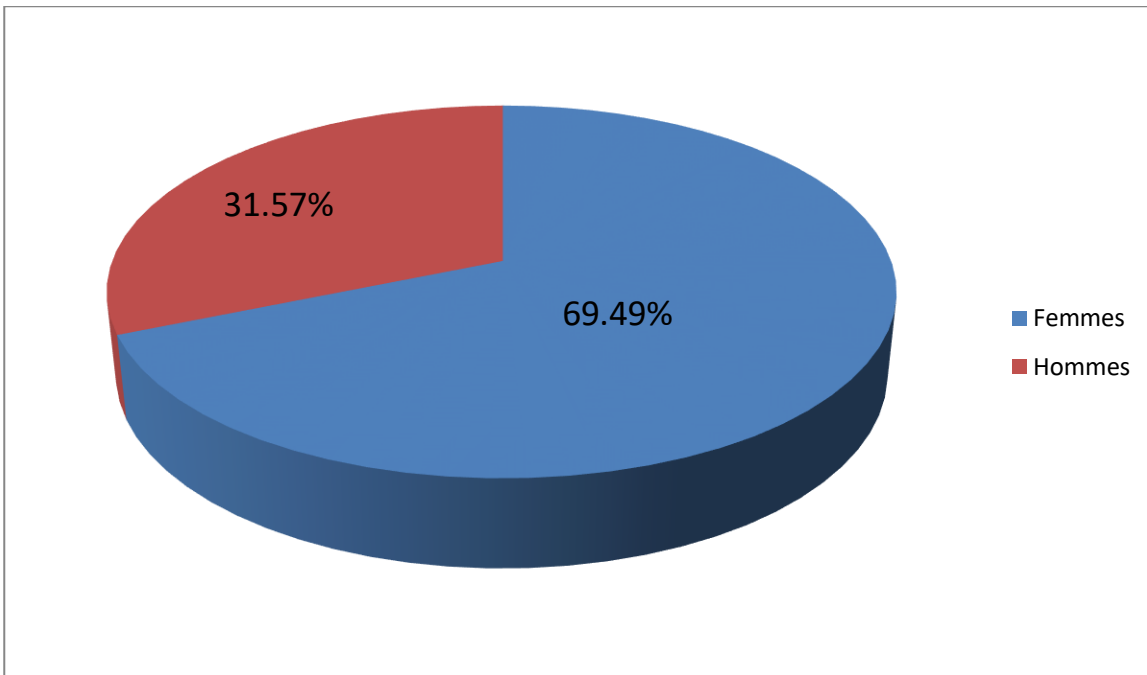


Figure 17 : Répartition des patients selon le sexe

### I.1.3 Répartition selon le sens recruteur :

Dans notre série d'étude, le diagnostic a été posé à titre externe pour tous nos malades

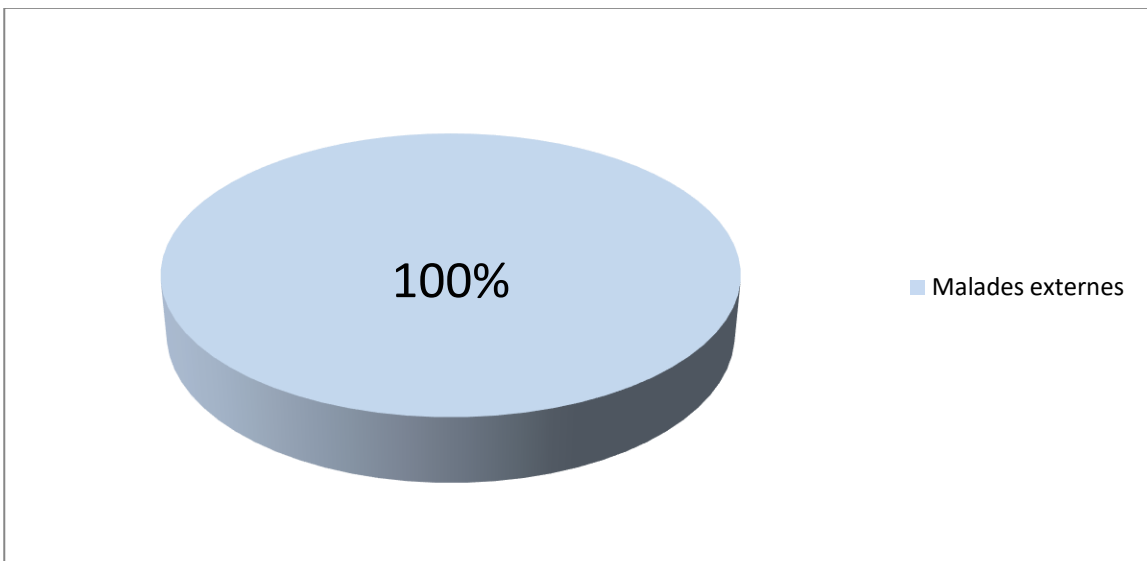


Figure 18 : Répartition des patients selon le sens recruteur

## I.2. Diagnostic :

### I.2.1 Profile clinique :

Dans notre étude 25 patients soit 42.37% des cas étaient asymptomatique au moment du diagnostic. Et 34 patients soit 57.62% présentaient des symptômes.

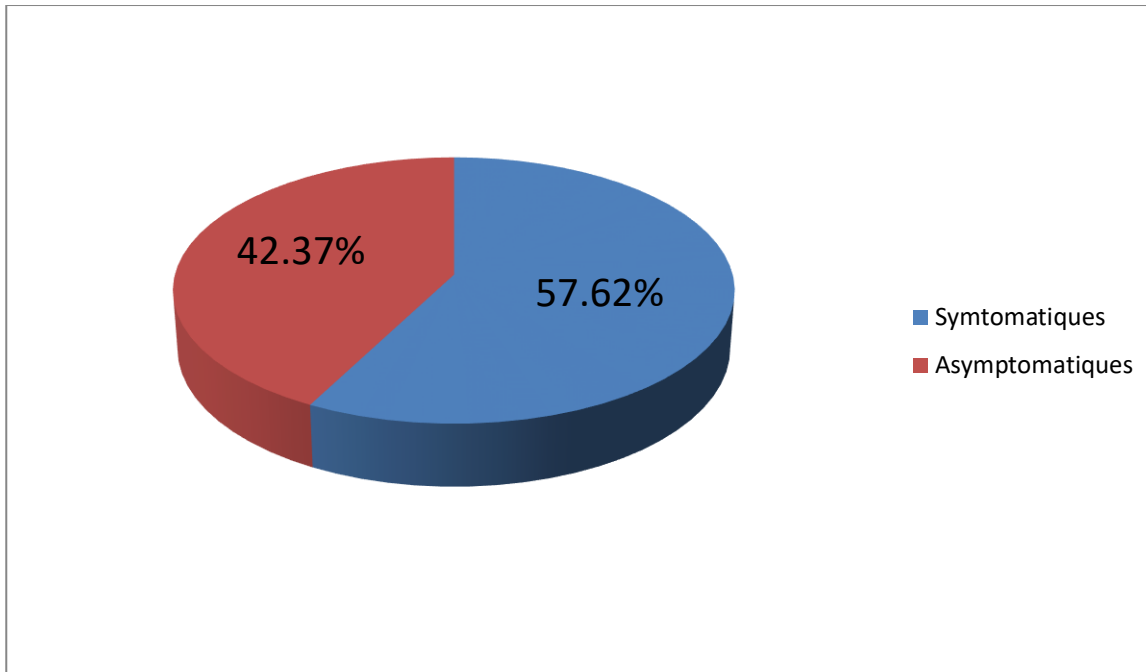


Figure 19 : La répartition des patients selon le profil clinique

Les symptômes retrouvés chez les patients symptomatiques sont dans le graphe ci –dessous :

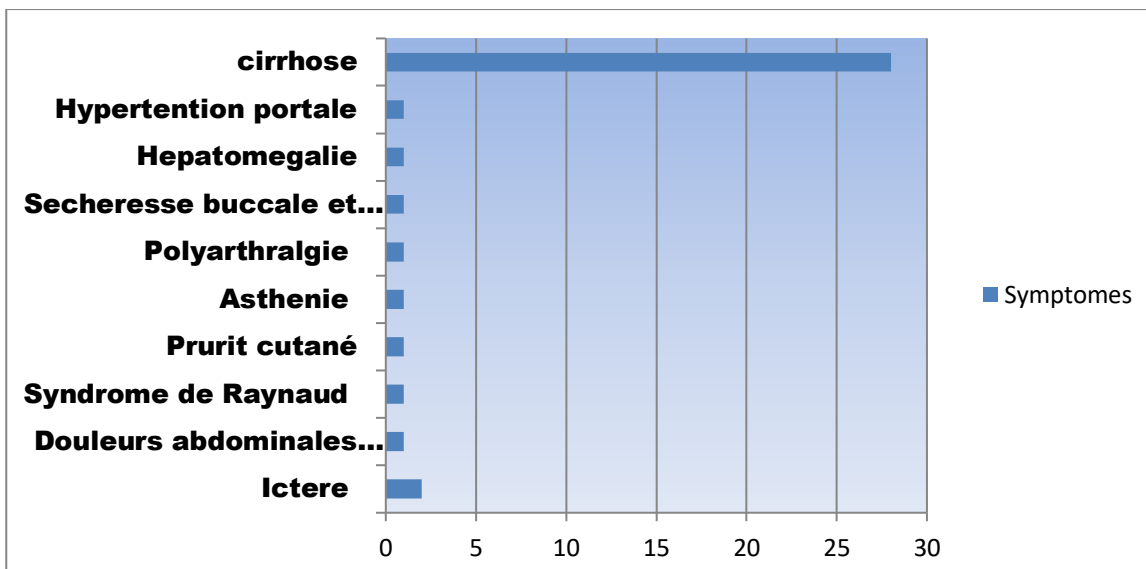


Figure 20 : La répartition des patients selon les symptômes

Concernant les patients asymptomatiques, la découverte fortuite de leur atteinte était faite par un bilan biologique.

## I.2.2 Profile biologique :

Le profile biologique représente le critère de diagnostic le plus fréquent chez les patients. 18 cas présentaient une cholestase biologique (seul, ou associé à d'autres signes tel que la cytolyse...).

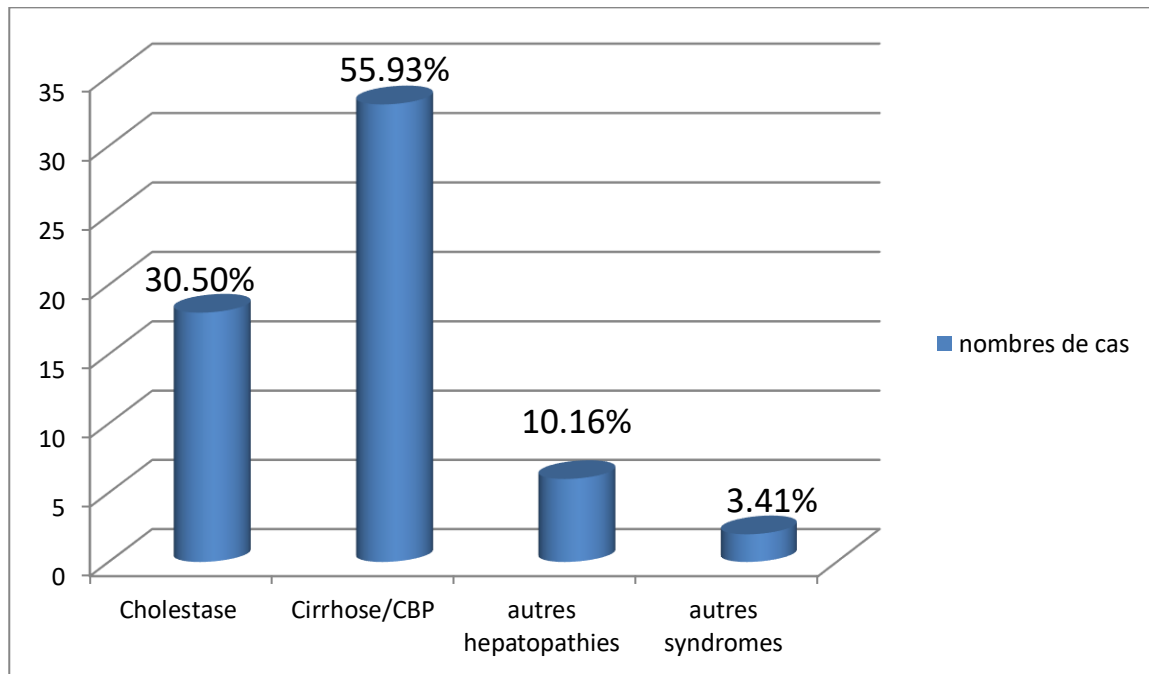


Figure 21 : Répartition des cas selon les syndromes

Parmi les 18 cas de cholestase, 3 cas sont associé à une cytolyse, un cas associé à une cholangite, et un cas associé à une hépatite.

## I.2.3 Profile immunologique :

### A- Anticorps anti-mitochondrie 2

#### a. Technique de dépistage des anticorps anti-mitochondrie-2 par triple substrat foie/rein/estomac (LKS) :

La technique de dépistage triple substrat foie/rein/estomac (LKS) a été réalisé chez tous nos patients, 49 patients étaient positifs soit 83.05 % des cas contre 10 patients seulement soit 16.94% qui avaient des résultats négatifs.

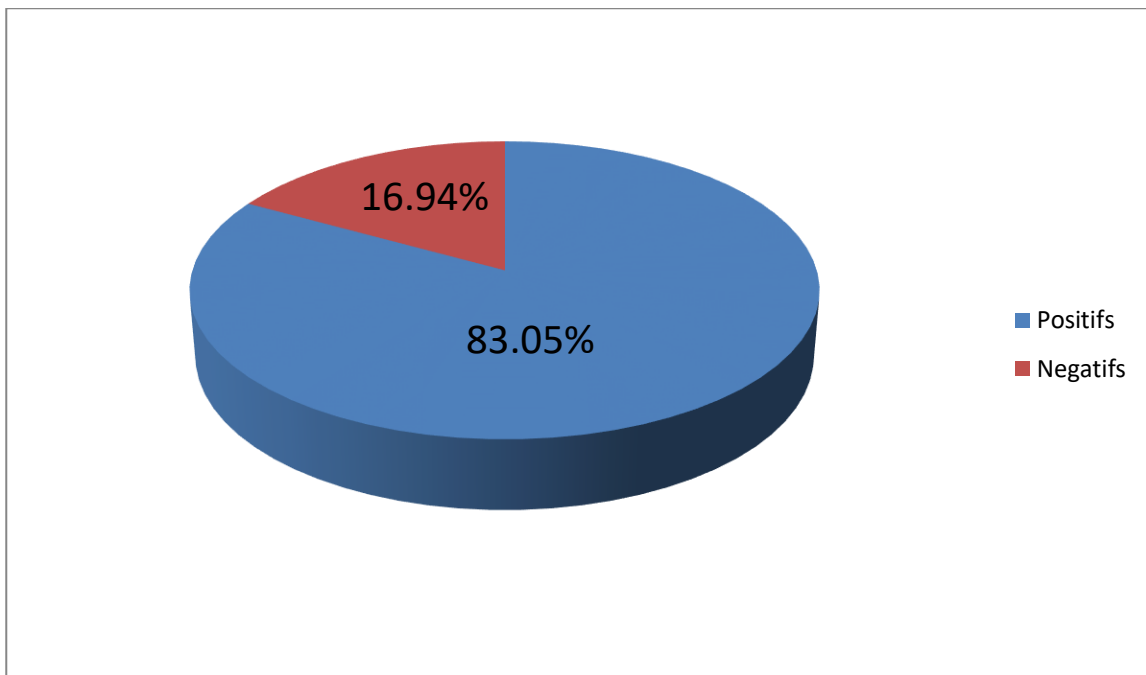


Figure 22 : Répartition des malades selon les résultats de l'IFI Triple substrat

Les résultats ont montrés que les anticorps les plus retrouvées sont les anticorps anti-mitochondriales (AMA), chez 16 patients soit 27.11% des cas, puis viennent en deuxième position les anticorps anti-membranaires (MB), chez 12 patients soit 20.33% des cas, ensuite les anticorps anti-muscles lisses (ASMA), chez 7 malades soit 12.28% des malades, et en dernier les anticorps anti-nucléaires (FAN) chez 4 patients, soit 5.26%.

Tableau 8 : Répartition des patients selon le type d'anticorps identifié par IFI LKS

Le type d'AC identifié	Le nombre	Le pourcentage
AMA	16	27.11%
MB	12	20.33%
ASMA	7	11.86%
FAN	4	6.77%

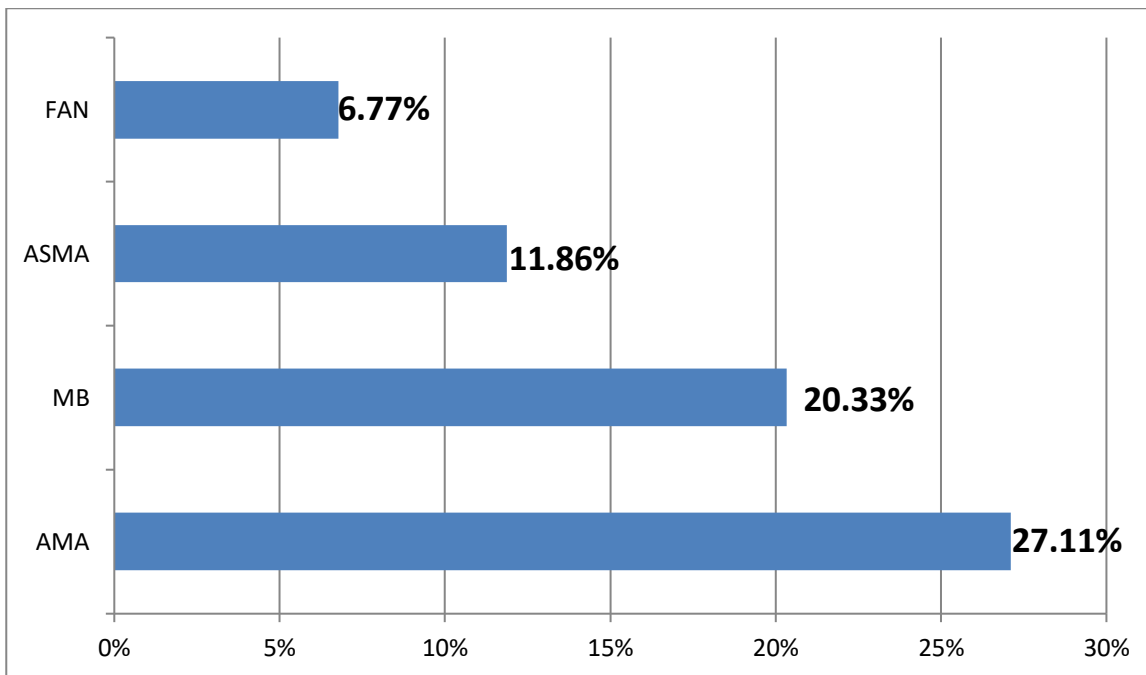


Figure23 : Répartition des patients selon le type d'anticorps identifié par IFI LKS

Dans notre étude, nous nous intéressant aux auto-anticorps anti-mitochondrie AMA, qui sont les anticorps spécifique de la CBP. Leurs taux sont représentés dans la figure. Le titre de l'IFI LKS le plus trouvé était de 1/100 chez 26 patients, soit 44.06.85% des cas. Suivi de 1/60 pour 21 patients soit 35.59% et 1/40 chez 12 patients soit 21.05% des cas.

Tableau 9 : La répartition selon les titres de dilution par la technique IFI LKS

Le titre	Le pourcentage	Le nombre
1/100	44.06%	26
1/60	35.08%	21
1/40	20.33%	12

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

Tableau 10 : nombre de malades et non-malades détecté par l'IFI LKS

Technique	Malade	Non-malade	Totale
IFI LKS+	49	08	57
IFI LKS-	10	51	61
Totale	59	59	118

Sachant que :

-La sensibilité ( $S_b$ ) =  $\frac{vp}{vp+fn} * 100$  ; la sensibilité représente la capacité à identifier correctement les individus qui ont la maladie.

-La spécificité (Sp)= $\frac{vn}{vn+fn} * 100$  ; la spécificité représente la capacité du test à correctement identifier les individus qui n'ont pas la maladie.

-La valeur prédictive positive (Vpp)= $\frac{vp}{vp+fp} * 100$  ; la valeur prédictive positive représente la capacité pour affirmer la présence de la maladie.

-La valeur prédictive négative (Vpn)= $\frac{vn}{vn+fn} * 100$  ; 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 : 83.05%

-Spécificité de la technique IFI LKS est de : 83.60%

-Valeur prédictive positive IFI LKS est de : 85.59%

-Valeur prédictive négative IFI LKS est de : 83.60%

Tableau 11 : La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives de l'IFI LKS

Paramètres	Pourcentage %
Sensibilité	83.05%
Spécificité	83.60%
Valeur prédictive positive	85.59%
Valeur prédictive négative	83.60%

#### **b. Technique de dépistage des anticorps anti-mitochondrie-2 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 3 de nos patients soit 0.05% ont effectué ce test et qui été positif pour nos trois patients

Tableau 12 : 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 13 : Le nombre de malade et non-malades détecté par IFI-Hep-2

Technique	Malades	Non-malades	Totale
IFI Hep-2+	4	5	9
IFI Hep-2 -	0	8	8
Totale	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 14 : 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 dépistage des anticorps anti-mitochondrie-2 par ELISA :

La deuxième technique utilisé après l'IFI est l'ELISA, cette dernière a été effectuée chez 29 malades soit 49.15%, 21 patients soit 35.59% sont positifs, 8 patients soit 13.56% sont négatifs, et enfin 30 patients soit 50.85% n'ont pas effectués le test.

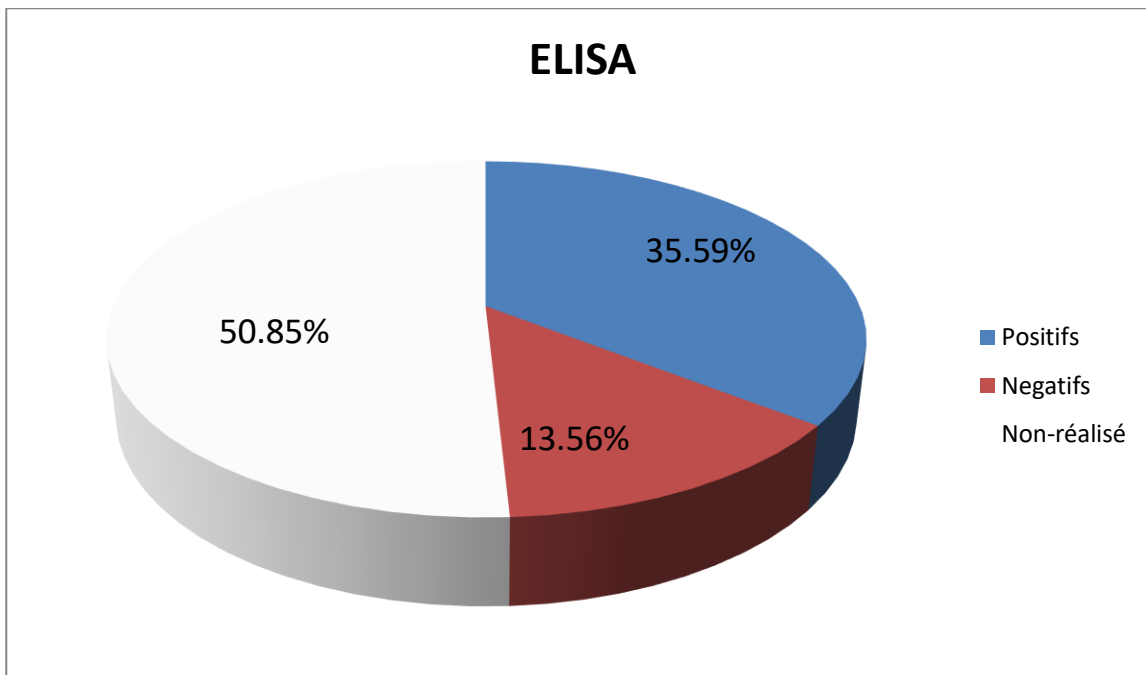


Figure 24 : Répartition des patients selon le taux de positivité de la technique ELISA

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

Tableau 15 : Le nombre de malades et non-malades détecté par l'ELISA

Technique	Malades	Non-malades	Totale
ELISA+	21	7	28
ELISA-	8	15	23
Totale	29	22	51

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

-Sensibilité de la technique ELISA est de : 72.41%

-Spécificité de la technique ELISA est de : 68.18%

-Valeur prédictive positive ELISA est de : 75.00%

-Valeur prédictive négative ELISA est de : 65.21 %

Tableau 16 : La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives de l'ELISA.

Paramètres	Pourcentage %
Sensibilité	72.41%
Spécificité	68.18%
Valeur prédictive positive	75.00%



Valeur prédictive négative	65.21%
----------------------------	--------

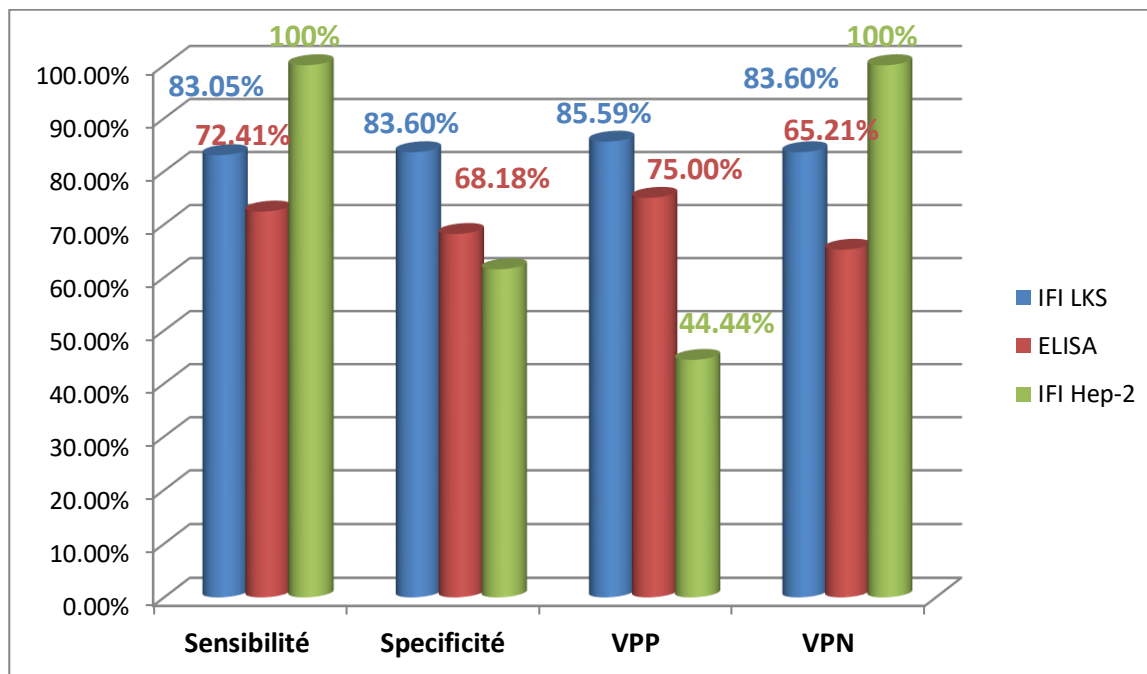


Figure 25 : graphe contenant une comparaison entre les différents paramètres (spécificité, sensibilité, VPP, VPN) des techniques IFI LKS, ELISA, IFI Hep-2.

**d-Comparaison statique entre les deux techniques ELISA et IFI LKS pour la détection des anticorps anti-mitochondrie M2 :**

Nous avons effectué une comparaison statique entre les deux techniques ELISA et IFI LKS pour la détection des anticorps anti-mitochondrie M2 en utilisant le test Kappa, nous avons calculé le coefficient de Cohen pour mesurer le degré d'accord entre ces deux techniques.

Tableau 17 : Comparaison entre les techniques ELISA M2 et IFI LKS

Tableau croisé ELISA M2 * IFI LKS				
		IFI LKS		Totale
		positif	Negatif	
ELISA M2	Positif	19	2	21
	Negatif	1	7	8
Totale		20	9	29

On sachant que  $K = \frac{p_{accord} - p_{hasard}}{1 - p_{hasard}}$

Cette comparaison à montrer des résultats significatifs, ces deux techniques semblent avoir un accord fort avec un  $K = 0.75$ .

## II-HISTOLOGIE :

La réalisation du PBH n'a pas été réalisé car notre étude a été faite dans un laboratoire d'immunologie et non pas dans un service.

### Autres formes cloniques : syndrome de chevauchement (Overlapsyndrome) :

Le diagnostic du syndrome de chevauchement a été retenu devant l'association d'une cholangite biliaire primitive avec une hépatite auto-immune. Dans notre étude 4 patients soit 6.78%, avaient un syndrome de chevauchement.

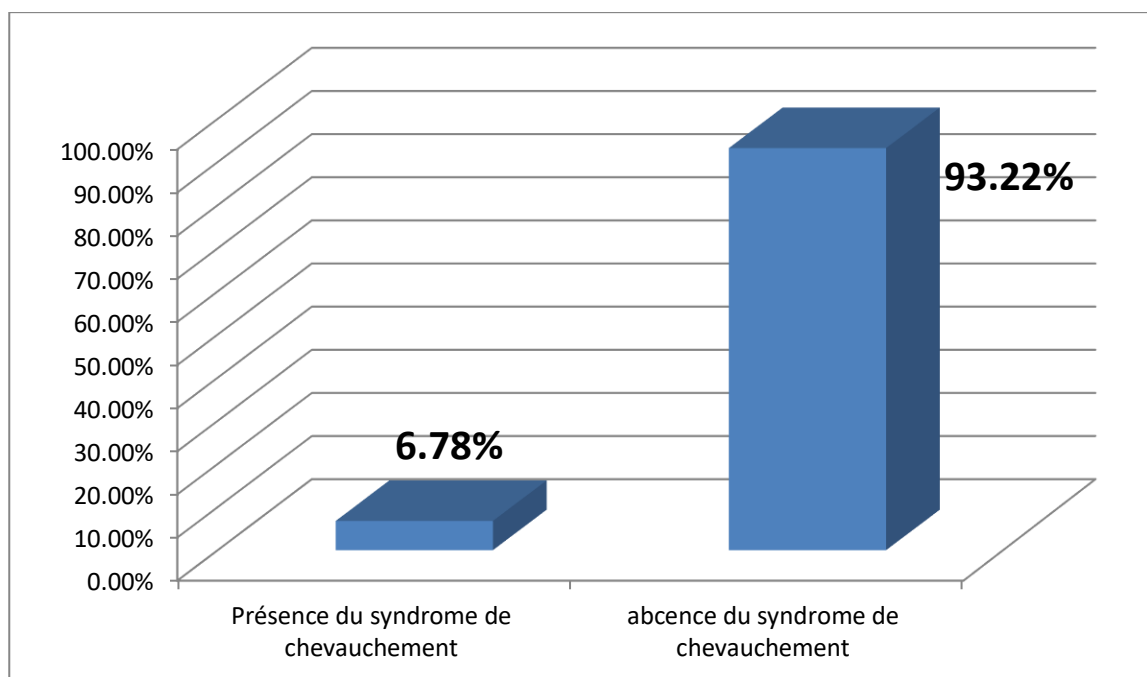


Figure 26 : Répartition selon la présence ou l'absence de l'overlapsd

## III-Maladies associées :

Tableau 18 : Répartition selon les maladies associées

Maladie	Spécificité d'organe	Nombre	Pourcentage
HAI	Spécifique	4	6.78%
Lupus	Non-spécifique	1	1.69%
Polyarthrite	Spécifique	1	1.69%
Diabète type I	Spécifique	2	3.38%
Thyroïdite d'Hashimoto	Spécifique	2	3.38%
Syndrome de sjogren	Non-Spécifique	2	3.38%

#### IV-Discussion

\*Les études épidémiologiques faite en Europe, aux USA et au Japon retrouvent une incidence se situant respectivement entre 2 et 4 et 20 à 40 cas /100 000 habitants \*13000 cas ont également été estimés en France entre le premier juin 2006 et le 31 mai 2007(**Poupon R. Cirrhose biliaire primitive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-015-A-60, 2010.**

Tableau 19 : Prévalence de la maladie selon les pays

Pays	Prévalence / 100000 habitants
Europe	2
Usa	4
Japon	20-40

\*Il a été noté une augmentation nette de cette incidence au cours des dernières années pouvant être dues soit à une réelle augmentation de la maladie soit à une meilleure connaissance et maîtrise du diagnostic immunologique (auto-anticorps) (**Poupon R. Cirrhose biliaire primitive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-015-A-60, 2010.**

La CBP touche généralement les **femmes entre 40 et 50 ans** bien que ça ne soit pas un dogme car des cas d'atteintes de femmes et d'hommes d'âges différents ont été observés.

Dans notre étude l'âge des patients varie entre 20 et 86 ans avec une moyenne d'âge de 54 ans.

Le tableau suivant va représenter l'âge moyen des patients au moment du diagnostic dans différents études réalisées dans plusieurs pays comparé à notre étude.

Tableau 20 : l'âge moyen des patients au moment du diagnostic selon les pays

Etude	Année	Pays	Age moyen au moment du Dg
Chouqui et all	2009	Maroc	46
Kim et all	2016	Coré du nord	57
Lu et all	2017	Usa	60
Marschall et all	2019	Suède	64
Notre etude	2022	Algérie	54

Sachant que la CBP atteint préférentiellement les femmes que les hommes, 41 femmes soit 69.49% des patients étaient des femmes contre 18 hommes soit 30.51% des patients, avec un sexe ratio de 0.43

Et cela a été démontré par différents études ; En revanche des études récentes dans Suède et les Etats-Unis ont présenté un sexe ratio plus élevé qui été de 4 femmes pour un homme.

Tableau 21 : le sexe ratio des patients dans différentes études

Etude	Année	Pays	Sexe ratio
Maamouri et all	2008	Tunisie	0.11
Chouqui et all	2009	Maroc	0.02
Lu et all	2017	États-Unis	0.25
Marschal et all	2019	Suède	0.25
Notre étude	2022	Algérie	0.43

Toutes les études s'accordent sur le fait que la CBP soit une maladie à prévalence féminine, cependant les variations du sexe ratio entre les différents pays n'est pas encore claire, la cause peut donc être une simple coïncidence ou la conséquence du de la qualité et du biais d'étude.

Boonstra k, Beuers U, ponsioenCY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis a systematic review. Journal of hepatology. 2012 May

Le mode de révélation de la CBP est en générale progressive et insidieux. UN malade est considéré asymptomatique si aucun symptôme ne peut être attribué a ca pathologie au moment du diagnostic. La durée de cette phase asymptomatique peut durer une dizaine d'année. La découverte de leur atteinte ce fait donc grâce à leur profile biologique et immunologique (Ch. Corpechot. Paris 2013 la cirrhose biliaire primitive : actualités service d'hépatologie, centre de références des maladies inflammatoires des voies biliaires. Hopitale Saint-Antoine 184, rue du faubourg Saint-Antoine p 147-148-149 ).

Tableau 22 : la fréquence des patients asymptomatiques au moment du diagnostic dans différentes études

SERIE	Année	Pays	Fréquence des patients asymptomatique
Invernizzi et all	1997	Italie	60%
Uddenfeldt et all	2000	Suède	10%
Prince et all	2004	Angleterre	61%
Gu et all	2009	Chine	20%
Notre étude	2022	Algérie	42.37%

**Note importante** : *Notre étude qui est une étude rétrospective qui a été réalisée dans un laboratoire et non pas un service, ce pourquoi sur les registres seules les complications ont été mentionnées et dans certain cas les symptômes aussi, quant aux tests biologiques, immunologiques ou biochimiques, seuls ceux réalisés au sein de notre laboratoire ont été mentionnés ;*

*Pour que notre étude soit bel et bien crédible nous avons décidé de ne pas détailler les paramètres manquants (dont le suivi, l'évolution et le traitement des patients...)*

# CONCLUSION

La CBP est une maladie cholestatique chronique rare mais dont le diagnostic est aisé dès lorsqu'il est évoqué, le plus souvent diagnostiquée chez les femmes d'âge mûr. La symptomatologie clinique est marquée par un ictère et un prurit associés à des signes généraux tels l'asthénie et l'amaigrissement. Mais, la maladie peut également se révéler tardivement par des signes d'hypertension portale. Les anticorps anti-mitochondries type M2 sont très caractéristiques de la Maladie.

Son diagnostic ne nécessite pas de PBH dans 90% des cas  
Le traitement de la CBP repose essentiellement sur l'acide ursodésoxycholique 13-15mg/Kg/jour qui réduisent considérablement la progression de la maladie et permet d'améliorer la survie sans transplantation hépatique.  
La survie sans transplantation hépatique est corrélée à la réponse biochimique sous AUCD.  
Le pronostic repose sur l'évaluation de la fibrose et sur la réponse biologique au traitement par AUCD.

L'acide obéticholique a maintenant l'AMM en 2eme intention soit en cas D'intolérance à l'AUCD soit en cas d'absence de réponse biologique à l'AUCD.  
Chez les patients ayant atteint le stade terminal, la transplantation hépatique Reste la seule option thérapeutique.  
Actuellement, une meilleure connaissance de la CBP et l'affinement des tests diagnostiques permettent d'en faire le diagnostic précoce et de découvrir de plus en plus de formes pauci ou asymptomatiques.

# **ANNEXE**



**Signes généraux :** oui  non

Fiebre  asthénie  amaigrissement  essouffement  retard staturo-pondéral  tabagisme

Alcoolisme  anorexie

**Signes ostéo-articulaires et musculaires**

Arthralgies  localisation : \_\_\_\_\_

Arthrite  localisation : \_\_\_\_\_

Douleurs musculaires

Ostéopénie

**Signes cutané-muqueux :** oui  non

Phénomène de Raynaud  sécheresse muqueuse  photosensibilité  vespetilio

Alopecie  durcissement cutané  nodules rhumatoïdes

Télangiectasies  dermatite herpétiforme  prurit  ictère  purpura  aphtose buccale

Erythème  localisation : \_\_\_\_\_

Œdèmes  localisation : \_\_\_\_\_

ulcérations cutanées  localisation : \_\_\_\_\_

**Signes digestifs :** oui  non

Douleurs abdominales  diarrhées  chronique  troubles du transit  ballonnement abdominal

Régime sans gluten  dysphagie

**Signes cardiovasculaires et pulmonaires**

Tachycardie  HTA  péricardite  thrombose  pleurésie  TAP  embolie pulmonaire

Syndrome interstitiel  Autres : \_\_\_\_\_

**Signes neuropsychiatriques :** oui  non

Neuropathies périphériques  ataxie  psychose aiguë  troubles visuels

**Signes gynécologiques :** oui  non

ABRT  nombre  précoce  tardif  infertilité  thrombose  localisation : \_\_\_\_\_

Autres : \_\_\_\_\_

**Signes hématologiques :** oui  non

Anémie  leucopénie  thrombopénie  test de coombs direct positif

Tsypcr - eosinophilie  VS accélérée  1<sup>re</sup> heure

**Signes radiologiques :** oui  non

**Signes néphrologiques :** oui  non

Hématurie  protéinurie  syndrome néphrotique  syndrome néphrotique  Autres : \_\_\_\_\_

**Antécédents personnels et familiaux :**

Diabète  insulino-dépendants  insulino-indépendants  dysthyroïdes  maladie auto-

immunes  types : \_\_\_\_\_

Autres : \_\_\_\_\_

**Histoire de maladie :**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

NB :

➔ Une fiche de renseignement qui n'est pas dûment remplie ne sera pas acceptée

➔ La demande de bilan auto-immun de dysthyroïdie doit impérativement être justifiée par un résultat de dosage des hormones thyroïdiennes.

# **BIBLIOGRAPHIE**

## A

**(1)** Association Albi Adresse postale : ALBI 3 rue Louis Le Vau – 78000 Versailles Site internet : [www.albi-france.org](http://www.albi-france.org).

## B

**(2)** BENHAMOU J.P. Cirrhose biliaire primitive. Rev. Prat. 1977; 27, 53 : 3695-3701.)

**(3)** BERNUAU D. Cirrhose biliaire primitive : un puzzle immunologique. Gastroenterol. Clin. Biol., 1984 ; 8 : 829-32

**(4)** Brenard R., Degos F., Degott C., Lassoued K., Benhamou J.P. La cirrhose biliaire primitive: Modes actuels de présentation. Gastroenterol Clin Biol ; 14: 307-312. 1990

## C

**(5)** Compston JE, Thompson RP. Intestinal absorption of 25-hydroxyvitamin D and osteomalacia in primary biliary cirrhosis. Lancet. 1977 Apr 2;1(8014):721-4) (Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. Hepatology. 2000 Jun;31(6):1231-8.

**(6)** 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).

**(7)** CHAZOUILLERES O. Maladies auto-immunes des voies biliaires. Gastroenterol. Clin. Biol., 2001; 25 : B113-B116

**(8)** Comité scientifique de l'EASL (European Association for the Study of Liver)

**(9)** cholangite biliaire primitive : mise à jour Drs JOANA VIEIRA BARBOSA , JULIEN VIONNET , AMEDEO SCIARRA c, CHRISTINE SEMPOUX , VINCENT AUBERT, Pr DARIUS MORADPOUR Dr MONTSERRAT FRAGA CHRISTINET *Rev Med Suisse 2018 ; 14 : 1489-94*

**(10)** Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198-208

**(11)** Critères de l'AASLD publiés en 2018

## D

**(12)** Drs JOANA VIEIRA BARBOSA a, JULIEN VIONNET a,b, AMEDEO SCIARRA c, CHRISTINE SEMPOUX c, VINCENT AUBERT d, Pr DARIUS MORADPOUR a, Dr MONTSERRAT FRAGA CHRISTINET a *Rev Med Suisse 2018 ; 14 : 1489-94*

## E

**(13)** European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-72

## G

**(14)** GALULA G., JOHANET C., CHAZOILLERES O., et al. Quelle est la fréquence réelle des CBP séronégatives (abstract) ? *Gastroenterol.Clin. Biol.*, 1999; 23: 947A.

**(15)** Gideon M. Hirschfield GM, Liu X, Xu C et al. Published at [www.nejm.org](http://www.nejm.org) May 20, 2009 (10.1056/NEJMoa0810440).

**(16)** Gu E, Yao G. (The Clinical Characteristics of Primary Biliary Cirrhosis in China: a systematic review). *Zgonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2009 Nov; 17(11):861-6.

## H

**(17)** Hirschfield GM, Beuers U, Caprochet C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M et al. EASL Clinical Practice Guideline : The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of hepatology*. 2017 Jul;67(1):145-72

**(18)** Huang Y-Q. Recent advances in the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. *World J Hepatol*. 2016 Nov 28;8(33):1419-41

## J

**(19)** Jung HE, Jang JY, Jeong SW, Kim JN, Jang HY, Cho YJ, et al. Prognostic indicators in primary biliary cirrhosis: significance of revised IAHG (International Autoimmune Hepatitis Group) score. *Clin Mol Hepatol*. 2012 Dec;18(4):375-82.)

## K

**(20)** Kim K-A, Ki M, Choi HI, 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

## L

**(21)** La cirrhose biliaire primitive : actualités /Dr Christophe Corpechot/ Service d'Hépatogastro-entérologie Hôpital Saint-Antoine-paris.

**(22)** La cirrhose biliaire primitive : actualités Christophe Corpechot Post'U (2013) 147-154

**(23)** La Cholangite Biliaire Primitive (CBP) en pratique /Solange Bresson Hadni (Besançon), Bertrand Hanslik (Montpellier), Pierre Toulemonde (Toulouse)

**(24)** Lu M, Li J, Haller IV, Romanelli RJ, Van Wormer 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.

## M

**(25)** Marschall H-U, Henriksson I, Lindberg S, Stiderdahl 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.gov/pmc/article/PMC6687809/>

**(26)** M I Prince, A Chetwynd, W L Craig, J V Metcalf, O F W James Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort

## N

**(27)** N.Chouqui, A.Boussaeden, I.Benelbarhadi, O.Essamri, F.Ajana, R.Afifi, et al. profile épidémiologique et Clinique de la cirrhose biliaire primitive au Maroc. 2009.

**(28)** Newton J, Jones DE. , «Variability of perceived fatigue in primary biliary cirrhosis: implications for symptom assessment.» *Liver Int* , vol. 30, pp. 333-4, 2010.

**(29)** N.Maamouri, S.Chouaib, L.Abbes, H.Ouerghi, F. Ben Hriz, N. Belkahia, et al. La cirrhose biliaire primitive en Tunisie : à propos de 43 cas. *Gastro-entérologie B, hôpital La Rabta, Tunis* 2008.

## O

**(30)** O, Silvain C, Bureau C, Anty R, Larrey D, Levy C, Pares A, Schramm C, Nevens F , Chazouillères O, Corpechot C «Combinaison de fibrates avec l'acide obéticholique permet de normaliser les tests biochimiques du foie chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive difficile à traiter.» *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 53, pp. 1138-1146, 2021..)

## P

**(31)** PNDS CBP - CRMR coordonnateur MIVBH - Novembre 2021 Comité rédactionnel :

Dr. Christophe CORPECHOT, hépato-gastroentérologue, Paris

Dr. Bertrand HANSLIK, hépato-gastroentérologue, Montpellier

Dr. Alexandra HUERGUE, hépato-gastroentérologue

Pr. Vincent LEROY, hépato-gastroentérologue, Créteil

Dr. Pascal POTIER, hépato-gastroentérologue, Orléans

Dr. Florence TANNÉ, hépato-gastroentérologue, Brest.

**(32)** Poupon R. Cirrhose biliaire primitive. /data/traites/fo/07-46408/ [Internet]. 2010 Aug 26 [cited 2019 Nov 23]; Available from: <http://emvmsa1a.jouve-hdi.com/article/260239#N101CD>.

**(33)** Poupon R. Cirrhose biliaire primitive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-015-A-60, 2010.

**(34)** Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Cholangite Biliaire Primitive (HAS novembre 2021)

## Q

**(35)** Quarneti C, Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, «Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis.,» *LiverInt*, vol. 35, pp. 636-41., 2015.

## R

**(36)** Roll J, Boyer JL, Barry D, Klatskin G. The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 1983 Jan 6;308(1):1-7

## S

**(37)** Smets L, Verbeek J, Korf H, Van der Merwe S, Frederik Nevens F, «Improved markers of cholestatic liver injury in patients with primary biliary cholangitis treated with obeticholic acid and bezafibrate.,» *Hepatology*, vol. 73, pp. 2598-2600, 2021.)

**(38)** Soret PA, Lam L, Carrat F, Smets L, Berg T, Carbone M, Invernizzi P, Leroy V, Trivedi P, Cazzagon N, Weiler-Normann C, Alric L, Rosa-Hezode I, Heurgué A, Cervoni JP, Dumortier J, Potier P, Roux O, Silvain C, Bureau C, Anty R, Larrey D, Levy C, Pares A, Schramm C, Nevens F, Chazouillères O, Corpechot C «Combination of fibrates with obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult-to-treat primary biliary cholangitis.,» *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 53, pp. 1138-1146, 2021..

## T

**(39)** The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines*.

Soret PA, Lam L, Carrat F, Smets L, Berg T, Carbone M, Invernizzi P, Leroy V, Trivedi P, Cazzagon N, Weiler-Normann C, Alric L, Rosa-Hezode I, Heurgué A, Cervoni JP, Dumortier J, Potier P, Roux

## U

**(40)** Uddenfelt P, Danielsson A. Primary Biliary Cirrhosis : survival of a cohort followed for 10 years . *J Intern Med* 2000 Oct;248(4):292-8.

## X

**(41)** XIVème Séminaire- Atelier National de formation en Hépatogastroentérologie Janvier 2011 CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE diagnostic et traitement Dr. TIOURA Dr. MENNI

## **W**

**(42)** WEISS P., SHOENFELD Y. Primary biliary cirrhosis is a multisystem disorder. *Ann. Med. Int.*, 1991; 142 (4) : 283-7)

# RESUME



**Résumé :**

*La CBP est un cholangite non-suppuré destructive des petits canaux biliaires d'origine auto-immune. Le but du travail est de rapporter les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, et immunologiques de cette affection et de les comparer avec les résultats des données de la littérature. Cette étude a été réalisée au niveau de l'unité HASSIBA BENBOUALI laboratoire d'immunologie de BLIDA durant la période Janvier 2020 au Mai 2022. Ayant porté sur 59 malades, dont 41 femmes et 18 hommes, atteint de CBP durant cette période.*

*L'âge moyen au diagnostic était de 54 ans. La plupart des patients étaient symptomatiques au moment du diagnostic n=34 (57.62%). La biologie a retrouvé un syndrome de cholestase n=18 et un syndrome de cytolysse n=3.*

*L'analyse des sérums des 59 patients a été réalisé par IFI triple substrat (rein, foie, poumon) comme technique de screen, complété par les techniques d'investigations IFI Hep-2, ELISA afin d'approfondir l'exploration.*

*Les anticorps anti-M2 ont été positifs chez 16 malades (27%) ; La CBP était associée à d'autres maladies auto-immunes spécifique d'organes ou pas , dont l'hépatite auto-immune n=4 (overlapsd), diabète I n=2, thyroïdite d'Hashimoto n=2, syndrome de Sjogre n=2, lupus n=1, et enfin la polyarthrite n=1.*

**MOTS CLEES :** *cholangite biliaire primitive, cirrhose auto-immune, auto-anticorps anti-mitochondrie M2, CBP, maladies auto-immunes spécifiques d'organes MAISO.*

**Abstract :**

*PBC is a non-supplied cholangitis destructive of small bile ducts of autoimmune origin. The purpose of this work is to report epidemiological, clinical, biological, and immunological data of this disease and compare them with the results of the literature. This study was carried out at HASSIBA BENBOUALI immunology laboratory of BLIDA during the period January 2020 to May 2022. During this period, 59 patients, including 41 women and 18 men, were diagnosed with PBC.*

*The mean age at diagnosis was 54 years. Most patients were symptomatic at the time of diagnosis n=34 (57.62%). Biology found a cholestase syndrome n=18 and a cytolysis syndrome n=3.*

*The analysis of the serums of the 59 patients was carried out by IFI triple substrate (kidney, liver, lung) as a screen technic, supplemented by IFI Hep-2, ELISA investigation technics to deepen the exploration.*

*Anti-M2 antibodies were positive in 16 patients (27%); PBC was associated with other autoimmune diseases , including autoimmune hepatitis n=4 (overlap sd), diabetes I n=2, Hashimoto thyroiditis n=2, Sjogre syndrome n=2, lupus n=1, and finally polyarthritits n=1.*

**KEYS WORDS:** Primary biliary cholangitis, auto-immune cirrhosis, mitochondrial auto-antibodies M2, PBC, organ-specific autoimmune diseases.

