



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique Et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

***Etude clinique de la CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE aux
Service de Gastro-Entérologie de CHU de Constantine***

Présenté par :

Le : 11/06/2024

Melle. Allouk Nourhane

Melle. Arouak Amani

Jury d'évaluation :

Président : SEMRA ILHEM (MCB- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : Dr TEBBANI FETHI (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examinatrice : RAMLI IMEN (MAA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire 2023-2024

REMERCIEMENTS

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

*Tout d'abord. Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Dr. TEBBANI FETHI**, On le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, Pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.*

*En premier lieu nos remerciements s'adressent aux **Dr FERMES** service d'hépto-gastro-entérologie de **CHU Ben Badis** et également nos remerciements s'adressent vivement au **Dr SADKI Aissa** responsable de Laboratoire Privé « **HIBA** » pour son aide pratique dans notre mémoire.*

*Nous tenons également à remercier **Pr. SEMRA Ilhem** et **Pr. RAMLI Imen** d'avoir accepté examiner notre travail.*

Nos remerciements s'adressent également à tous nos professeurs pour leur générosité et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charge académique et professionnelle.

Dédicace

Je dédie ce travail

À Mes chers parents

Ma mère « Ilhem » Vous m'avez donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir. Tout ce que je peux t'offrir ne pourra exprimer l'amour et la reconnaissance je vous porte. J'avoue vraiment que vous êtes pour moi la lumière qui me guide vers le chemin de ma réussite. C'est à vous que je dois mon succès En témoignage. Je vous offre ce modeste travail pour vous remercier de vos sacrifices consentis et pour l'affection dont vous m'avez toujours témoignée.

Mon père « wahid » L'épaule solide, l'œil attentif compréhensif et la plus digne de mon estime et de mon respect Merci pour chaque sourire, chaque conseil et chaque moment partagé Aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, qui dieu vous préserve et vous procure santé et longue vie,

À Mes chers frères « Achraf » et « Housseem » Mes complices de toujours, je vous envoie tout mon amour et ma gratitude No liens sont plus forts que les mots ne peuvent l'exprimer. Vous êtes mes piliers, vous aime plus que tout au monde.

À Mes meilleures copines « Nounou », « Nesrine », « Djihane », « Yasmine » , « Ryhem », Chaque souvenir est gravé dans mon cœur grâce à vous. Votre amitié, votre soutien et votre amour inconditionnel ont été une source inestimable de bonheur. Merci d'être à mes côtés à chaque étape de ce parcours.

À Ma chère binôme « Nourhane », Ton soutien indéfectible, ta patience et ta collaboration tout au long de cette année ont été inestimables. Tu as été plus qu'une partenaire de travail. Merci pour tous les moments partagés, les défis relevés ensemble et les souvenirs inoubliables.

Aux Membres de *Biology Club* avec qui j'ai partagé de merveilleux souvenirs tout au long de notre parcours universitaire. Merci pour tous les moments inoubliables que nous avons vécus ensemble.

À Mes chères cousines et tous les membres de ma famille.

À tous ceux que j'aime Merci Infiniment.

Amani

Dédicace

A ma très chère mère houda ; Quoi que je fasse ou que je dise ; je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre ; ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles ; ce n'est pas facile mais je me suis sacrifiée et je l'ai fait comme je te l'avais promis en fin je suis diplômé sois fier de moi.

A mon très cher père zouhir ; Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs je suis infiniment reconnaissante pour ta confiance en moi et ton amour.

A mon chère petit frère mimou ; Puisse dieu vous donne santé ; bonheur ; courage ; et surtout réussite.

A mon binôme amani ; Ma chère amie merci infiniment pour notre collaboration fructueuse et notre amitié précieuse tu as été une source d'inspiration et de motivation pour moi tout au long de ce parcours ; merci pour ton entente et ta sympathie ; merci pour tous les moments de joie et les souvenirs inoubliables

A ma chère sœur rayane ; tu as été a mes cotes ; offrant des paroles d'encouragement ; partageant des moments de joie et me remontant le moral dans les moments de doute : ta présence a été une véritable bénédiction et a rendu ce voyage académique plus agréable et supportable

A monsieur Zertal adlane et sa femme Nessma merci de m'avoir donné la confiance et l'opportunité de travailler et d'étudier pour atteindre mes objectifs ; merci de me soutenir dans ce parcours je suis vraiment reconnaissant.

A monsieur khalil zertal chère frère et collègue ; merci pour ton amitié sincère et ton soutien sans faille ; tu as été ma source d'énergie positive et réconfort ; ton encouragement et tes mots de réconfort ont été des éléments cruciaux pour la réussite de ce parcours

A mademoiselle sara ; merci pour ton entente et ta sympathie et ta gentillesse ; je te vois toujours comme une icône de succès ; tu as été une source d'espoir pour moi ; que dieu te protéger

A mes très chères collègues de physiopharme laboratoire Hadjer ; maya ;Hiba ; hanane ; ibtisseem ; anfel ;asma ; ilham ;malika ; amina ;somya ;nawal ; nerdjess ; mohamed ; chouaibe ; abdou merci d'avoir amélioré mes journées .

Nourhane

RESUMES

Résumé

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie auto-immune caractérisée par une destruction progressive des petits canaux biliaires. Elle est souvent associée à des symptômes tels que l'asthénie, l'ictère, le prurit et l'hépatomégalie. Elle peut également se dévoiler tardivement par des signes d'insuffisance hépato-cellulaire et d'hypertension portale

Une étude rétrospective menée au service de gastro-entérologie du CHU de Constantine, durant une période de 9 ans s'étalant de janvier 2015 à Décembre 2023 a examiné 31 cas de CBP.

Les patients, majoritairement des femmes (28 femmes) et seulement 3 hommes, avec un sexe ratio de 0.1, l'âge des patients varie de 20 ans à 55 ans ; La majorité des cas étudiés se situait dans la tranche 35 ans – 55 ans (24 patients). La plupart n'avaient pas d'antécédents particuliers (12 patients). Les principaux signes cliniques étaient l'asthénie (24 patients), l'ictère (21patients), le prurit (20patients), l'hépatomégalie (16), tandis que 5 patients étaient asymptomatiques au moment de diagnostic. Tous les patients présentaient un syndrome de cholestase avec une augmentation des phosphatases alcalines, et 22 avaient également une cytolyse ; Les anticorps anti-mitochondries de type 2 (AAM2) étaient positifs chez 27 patients.

Summary

Primary biliary cholangitis is an autoimmune disease characterized by progressive destruction of the small bile ducts. It is often associated with symptoms such as asthenia, jaundice, pruritus and hepatomegaly. It may also reveal itself late, with signs of hepatocellular insufficiency and portal hypertension.

A retrospective study conducted in the gastroenterology department of Constantine University Hospital, over a 9-year period from January 2015 to December 2023, examined 31 cases of PBC.

Patients were predominantly females (28 women) and only 3 males, with a sex ratio of 0.1. Patient age ranged from 20 to 55 years; the majority of cases studied were in the 35-55 age group (24 patients). Most had no previous history (12 patients). The main clinical signs were asthenia (24 patients), jaundice (21 patients), pruritus (20 patients) and hepatomegaly (16), while 5 patients were asymptomatic at the time of diagnosis. All patients presented a cholestasis syndrome with increased alkaline phosphatases, and 22 also had cytolysis; anti-mitochondria type 2 antibodies (AAM2) were positive in 27 patients.

ملخص

التهاب الأتنية الصفراوية الصفراوية الأولي هو مرض مناعي ذاتي يتميز بالتدمير التدريجي للقنوات الصفراوية الصغيرة. وغالباً ما يرتبط بأعراض مثل الوهن واليرقان والحكة وتضخم الكبد. كما قد يكشف عن نفسه في وقت متأخر، مع ظهور علامات قصور الخلايا الكبدية وارتفاع ضغط الدم البابي

أجريت دراسة بأثر رجعي في قسم أمراض الجهاز الهضمي في مستشفى قسنطينة الجامعي على مدى 9 سنوات من يناير 2015 إلى ديسمبر 2023، حيث تم فحص 31 حالة من حالات الإصابة بمرض كيس البنكرياس متعدد الكيسات

كان المرضى معظمهم من النساء (28 امرأة) و3 رجال فقط، بنسبة جنس 0.1، وتراوحت أعمار المرضى بين 20 و55 عاماً، وكانت غالبية الحالات التي تمت دراستها في الفئة العمرية 35-55 عاماً (24 مريضاً). لم يكن لدى معظمهم تاريخ سابق (12 مريضاً). كانت العلامات السريرية الرئيسية هي الوهن (24 مريضاً) واليرقان (21 مريضاً) والحكة (20 مريضاً) وتضخم الكبد (16 مريضاً)، بينما كان 5 مرضى لا تظهر عليهم أعراض وقت التشخيص. كان جميع المرضى يعانون من متلازمة الركود الصفراوي مع زيادة في الفوسفاتازات القلوية، وكان 22 مريضاً يعانون أيضاً من انحلال الخلايا. كانت الأجسام المضادة للميتوكوندريا من النوع 2 إيجابية لدى 27 مريضاً.

❖ Table des matières

Resumes.

Table des matières.

La liste des figures.

Liste des tableaux.

Liste des abréviations.

Introduction.....2

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1.Le Foie..... 5

1.1.Les fonctions de foie 5

1.1.1.Production de la bile..... 5

1.1.2 Un rôle clé dans la dégradation de molécules 5

1.1.3.Synthèse des protéines sanguines..... 5

1.2.L'anatomie du foie 6

1.3.Histologie 7

1.4.Les Voies biliaires 7

2.CHOLONGITE BILIAIRE PRIMITIVE 9

2.1.Définition de la CBP 9

2.2 Epidémiologie de la CBP 9

2.3.Facteurs de Risque 10

2.3.1.Facteurs génétiques 10

2.4.Physiopathologie 11

2.5.Diagnostic de la CBP 13

2.5.1.Diagnostic clinique..... 13

2.5.2.diagnostic Para-clinique 14

2.5.2.1.Biologie14

a-La cholestase.....	14
b-Les phosphatases alcalines.....	14
c-Les gamma-glutamyl-transférases.....	14
d-La bilirubine	15
e-Le cholestérol.....	15
f-La cytolyse	15
g-L'insuffisance hépatocellulaire.....	15
2.5.2.2.Tests immunologiques.....	16
2.5.2.3.Les immunoglobulines (taux des immunoglobulines).....	17
2.5.3.Critères diagnostics	17
2.6.HISTOPATHOLOGIE.....	19
2.7.Diagnostic différentiel :.....	22
2.8.Complication de la CBP.....	22
a-L'hypertension portale	22
b-Le carcinome hépatocellulaire (CHC)	22
c-Les déficits en vitamines A, D et K	23
d-Le prurit	23
e-L'ostéopénie.....	23
f-Des varices Œsophagiennes.....	23
g-Hépatomégalie	23
h-Une ascite.....	24
i-Insuffisance hépatocellulaire (ICH).....	24
j-Hémorragie digestive.....	24
k-La splénomégalie	24
2.9. Maladies Extra-Hépatiques associées à la Cholangite Biliaire Primitive.....	24
a-Le syndrome de Gougerot- sjogren (syndrome sec)	24
b-La Sclérodermie	25

c-Dysthyroïdie.....	25
d-L'atteinte pulmonaire.....	25
e-Les maladies cancéreuses.....	26
f-Grossesse et cholangite biliaire primitive.....	26
g-La fréquence de la lithiase biliaire.....	26
h-Les neuropathies et les affections neuropsychiatriques.....	26
i-Maladie cœliaque.....	27

MATERIELS ET METHODES

1.MATERIELS.....	29
1.1.Critères d'inclusion.....	29
1.2.Critères d'exclusion.....	29
1.3.Objectifs.....	29
2.MÉTHODES.....	29
2.1.Collecte des données.....	29
2.2.Analyse des données.....	29

RESULTATS

1.PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE.....	31
1.1.Fréquence générale.....	31
1.2.Répartition des patients selon les années de l'étude.....	31
1.3.Répartition selon l'âge.....	32
1.4.Répartition selon le sexe.....	32
2.Antécédents.....	33
2.1.ATCDs personnels.....	33
2.2.ATCDs familiaux.....	34
3.Diagnostic.....	34
3.1.Profil clinique.....	34
3.2.Profil paraclinique.....	36

3.2.1. Biologie.....	36
3.2.2. Immunologie :	36
3.2.3. Histologie :	37
3.3. Critères diagnostiques	39
4. Formes cliniques	39
4.1. La CBP séronégative	39
4.2. Le syndrome de chevauchement (Overlap syndrome)	39
5. Association aux maladies auto-immunes	40
6. Complications.....	41
6.1. Au moment du diagnostic	41
6.2. Durant l'évolution de la maladie	41

DISCUSSION

1. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	44
1.1. Age	44
1.2. Sexe.....	44
2. Diagnostic.....	45
2.1. Profil clinique :	45
2.2. Paraclinique:.....	47
2.2.1. Biologie:.....	47
a- La cholestase:	47
b- Les gammaglutamyl transférases:	48
c- La bilirubine	48
d- La cytolysé:.....	48
2.2.2 Immunologie :	48
a- Les anticorps anti-mitochondries	48
b- Les anticorps anti nucléaires	49
c- Les Immunoglobulines.....	49

2.2.3.Histologie:	50
Conclusion	52
Références.....	54

❖ La liste des figures

Figure 1: Schéma de l'anatomie de foie	6
Figure 2: Schéma d'une lobule hépatique.	7
Figure 3: Vascularisation et voies biliaires du foie	8
Figure 4: Mécanismes de blessure des BEC au cours de la CBP.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 5: Les 4 Stades histologiques de la CBP selon la classification de Scheuer.[10].....	21
Figure 6: Répartition des patients selon les années de l'étude.	31
Figure 7: Répartition des patients selon les tranches d'âge	32
Figure 8: Répartition des patients selon le sexe.....	33
Figure 9: Répartition des patients selon la présence ou non de symptômes au moment du diagnostic.	35
Figure 10: Symptômes les plus fréquemment retrouvés chez les patients.	35
Figure 11: Répartition des patients selon les signes biologiques.	36
Figure 12: Répartition des patients selon la présence des AAM.....	37
Figure 13: pourcentage des personnes chez les quelles la PHB a été pratiquée.	38
Figure 14: Répartition des patients selon le stade histologique de la CBP.	38
Figure 15: l'association de l'hépatite auto-immune a la CBP.....	39
Figure 16: Association de la CBP aux maladies auto-immunes.	40
Figure 17 : maladies auto-immunes les plus fréquemment associées à la CBP	40
Figure 18: Complications présentes au moment du Diagnostic de la CBP.....	41
Figure 19: Complications présentes Durant l'évolution de la maladie.	42

❖ Liste des tableaux

Tableau 1: Bilan initial à réaliser au diagnostic de CBP	16
Tableau 2 : tableau représentant les critères du diagnostic.	19
Tableau 3: Classification histologique de la CBP.	20
Tableau 4: ATCDS personnels des patients dans notre série.....	33
Tableau 5: Fréquence des anticorps spécifiques de la CBP dans notre série.....	37

❖ Liste des abréviations

AAM : Anticorps anti-mitochondries
AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases
AGA : American Gastroenterological Association
ALAT : alanines aminotransférases
Anti-gp 210 : Anti-glycoprotéine 210
Anti-M2:Anti-Mitochondrie de type 2
Anti-p 62 : Anti-nucléopore 62
Anti-sp 100 : Anti-speckled protein 100 Kd
ASAT : aspartates aminotransférases
BEC : Cellules épithéliales biliaires
CBP: Cholangite Biliaire Primitive
CHU: Centre Hospitalisation Universitaire
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
COADG : complexe de la oxo acide déshydrogénase
COGD : complexe de la oxo glutarate déshydrogénase
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
CSP : Cholangite Sclérosante Primitive
EASL: European Association for the Study of the Liver
HAI : Hépatite Auto-Immune
HDL: High-Density Lipoproteins
HLA : Human Leukocyte Antigen
IFI : Immuno-fluorescence indirecte
IgM: Immunoglobuline M
IL12 : interleukin12 receptor
LDL: Low-Density Lipoproteins
LED: Lupus Erythémateux Disséminé
LSN : Limite Supérieure de La Normale
MC : Maladie cœliaque
MMTV : Mouse mamalian tumor virus

NOD : Nonobese diabetic

PAL : phosphate alcaline sérique

PBH : Ponction- Biopsie Hépatique.

PDC : complexe pyruvate déshydrogénase

RSG : Régime sans gluten

SGS : Syndrome de Gougerot Sjogren

TGF- β : Transforming growth factor beta

TLR : Les récepteurs Toll-like

TNF- α : Tumor necrosis factor alpha

γ GT :gamma Glutamyl Transférase

INTRODUCTION

La maladie homéostatique du foie est une pathologie qui a pour origine une détérioration de la sécrétion de la bile ou du flux de la bile vers la vésicule biliaire et le duodénum. Cette maladie peut être due à une obstruction des voies biliaires intra-hépatiques ou à une altération des systèmes de transport au niveau de l'hépatocyte ou des canalicules biliaires. Les conséquences de la cholestase extra-hépatique peuvent inclure une dilatation des voies biliaires extra-hépatiques, des voies biliaires intra-hépatiques, une augmentation de la perméabilité canaliculaire et une inversion de la polarité de l'hépatocyte avec reflux des constituants de la bile dans le sang au lieu d'être sécrétés dans la bile. Les conséquences de la cholestase peuvent également inclure une rétention de la bilirubine, des sels biliaires et un prurit, ainsi que l'apparition d'urines mousseuses. La prolongation d'une cholestase peut donner lieu à une cirrhose dite cirrhose biliaire secondaire.

La cirrhose biliaire primitive (CBP), autrefois connue sous le nom de cholangite biliaire primitive, est une affection inflammatoire de nature auto-immune qui entraîne une dégradation progressive des petits et moyens canaux biliaires intra-hépatiques.

La détection des anticorps est un élément crucial pour diagnostiquer les diverses maladies auto-immunes du foie et les classer. Ces maladies comprennent l'hépatite auto-immune (HAI), la cholangite sclérosante primitive (CSP) et la cholangite biliaire primitive (CBP). Lorsque l'hépatite auto-immune est associée à l'une des deux autres (CSP ou CBP), cela donne lieu à un syndrome de chevauchement [2,3,4].

Cette maladie a été identifiée pour la première fois par Addison et Gull en 1851, avec Hanot qui a établi son origine hépatique en 1876. Un siècle plus tard, Mac Mahon et Tannhäuser l'ont nommée « cirrhose biliaire xanthomateuse » en raison de la destruction des petits canaux biliaires et de l'apparition de dépôts jaunâtres de cholestérol sous la peau (xanthomes), évoluant vers la cirrhose. Le terme de CBP est apparu en 1949 grâce à Dauphinee et al., tandis qu'Ahrens et al. en 1950 ont décrit un groupe de femmes âgées présentant des symptômes tels qu'un ictère progressif, un prurit et une hépatosplénomégalie. Popper a fourni une description histologique de la maladie en 1965, et S. Sherlock a découvert les anticorps anti-mitochondrie la même année [5,6].

Le public est encore peu informé de la Cholangite Biliaire Primitive (CBP). Ce trouble affecte généralement les femmes âgées de 40 à 60 ans, mais a été constaté chez des femmes d'autres tranches d'âge, ainsi que des hommes [7,8].

En ce qui concerne la clinique, cette maladie présente des similitudes avec d'autres

Pathologies hépatiques, ainsi que des cas de chevauchement entre les hépatopathies auto-immunes, y compris la cholangite biliaire primitive. Malgré une augmentation significative des incidence ces dernières années, cette augmentation peut être attribuée à l'amélioration des techniques d'exploration immunologique [9].

La Cholangite biliaire primitive est une maladie de début bénin alors qu'il est une pathologie grave. Leur étiologie, physiopathologie et leur traitement font l'objet de nombreuses études. Les manifestations et l'évolution de la maladie ne sont pas différentes chez la femme et chez l'homme. En l'absence de traitement elle évolue vers une phase terminale (complications de cholangite).

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif. Il fait l'objet de nombreuses études cliniques par le monde afin de préciser sa tolérance et son efficacité aussi que sa place dans la stratégie thérapeutique [10].

En s'appuyant sur les connaissances actuelles, nous tenterons de décrire la CBP, l'étiologie, la physiopathologie, l'histologie, diagnostique clinique et paraclinique. Dans un deuxième temps, nous présenterons notre étude rétrospective menée sur des patients atteints de CBP et traités aux CHU BENBADIS CONSTANTINE.

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Le Foie

Le foie est un organe central qui maintient de l'équilibre vital de l'organisme, tel que la synthèse, la dégradation et l'excrétion. Cet organe noble est exposé à diverses affections comme la cholangite biliaire primitive CBP [11].

1.1. Les fonctions de foie

1.1.1. Production de la bile

Les cellules du foie produisent régulièrement de la bile. La bile est un liquide jaunâtre qui renferme la bilirubine, les acides biliaires, le cholestérol, la lécithine et de nombreux autres éléments [12].

- Formation et excrétion de la bile en tant que composante du métabolisme de la bilirubine :

L'hémoglobine se dégrade et génère de la bilirubine (un produit insoluble qui se forme lors de cette dégradation) ainsi que d'autres pigments biliaires. L'excrétion de la bilirubine nécessite qu'elle soit soluble dans l'eau ; Cette transformation se produit en 5 étapes : formation, transport plasmatique, capture hépatique, conjugaison, et excrétion biliaire [13].

- Une aide précieuse pour le système digestif :

Le foie produit environ 0,6 litre de bile par jour, un liquide jaune-vert essentiel à la digestion. Cette bile est synthétisée par les hépatocytes (75 %) et les cholangiocytes (25%) du foie. Après sa production, la bile est acheminée hors du foie par les voies biliaires intra et extra-hépatiques, puis stockée dans la vésicule biliaire. Lors de la digestion, la vésicule biliaire se contracte pour libérer la bile dans le duodénum, la partie supérieure de l'intestin [14].

1.1.2. Un rôle clé dans la dégradation des molécules

C'est le principal organe impliqué dans la dégradation de certaines molécules formées par l'organisme (cholestérol, hémoglobine) mais aussi des molécules étrangères à l'organisme (toxines, médicaments) [14].

1.1.3. Synthèse des protéines sanguines

Les cellules du foie sont responsables de la synthèse de la plupart des protéines sanguines, telles que l'albumine, les globines (comme l'hémoglobine et les globulines), ainsi que les facteurs

de coagulation, à partir des protéines et acides aminés provenant de la digestion. En cas de dysfonctionnement hépatique, un déficit de ces protéines sanguines peut être observé, entraînant des complications telles que l'ascite due au manque d'albumine et des problèmes de coagulation pouvant provoquer des hémorragies [13].

1.2. L'anatomie du foie

Le foie, localisé dans la partie supérieure de l'abdomen, représente la plus grande glande du corps, à la fois endocrine et exocrine, pesant environ 1500 g chez les adultes, ce qui équivaut à environ 2-5% du poids total du corps. Il se compose de deux lobes principaux, un grand lobe droit et un lobe gauche plus petit (**Figure1**) , qui sont séparés par le ligament falciforme [15] .

Entre les deux lobes principaux du foie, on identifie le lobe carré et le lobe caudé. La vésicule biliaire se trouve attachée à la jonction du lobe carré et du lobe hépatique droit. Ces deux lobes sont séparés par une structure appelée le hile du foie. C'est à ce niveau que la veine porte et l'artère hépatique entrent dans le foie, accompagnées de canaux biliaires importants [16,12].

Le foie est composé de deux catégories de cellules : les cellules parenchymateuses, principalement les hépatocytes, qui représentent environ 80% du volume hépatique total, et les cellules non parenchymateuses, telles que les cellules de Kuppfer, les cellules endothéliales, les cellules de Ito et les cholangiocytes, qui occupent environ 5 à 8% de l'espace hépatique [17].

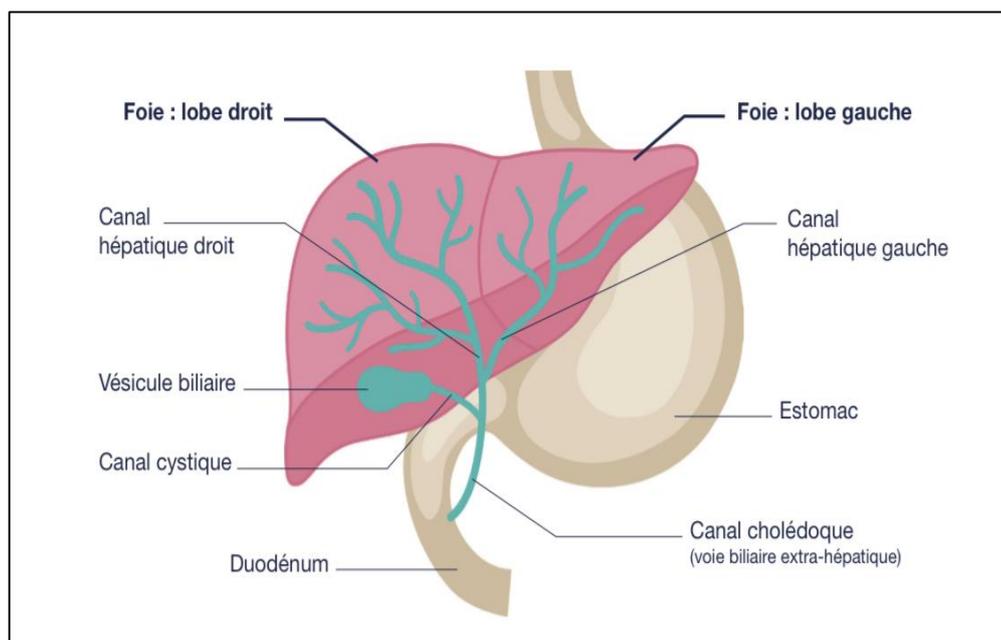


Figure 1: Schéma de l'anatomie de foie [16].

1.3. Histologie

Le foie est enveloppé par une capsule conjonctive appelée la capsule de Glisson, qui s'insère dans le tissu hépatique, définissant ainsi les lobes. Pour comprendre l'organisation générale du parenchyme hépatique, il est essentiel de d'abord comprendre la vascularisation du foie. Le foie est approvisionné par deux systèmes vasculaires :

- Une branche de la veine porte.
- Une ou deux branches de l'artère hépatique.

Les cellules hépatiques sont disposées en lobules (Figure 2), qui sont schématiquement hexagonaux et entourent une veine centrale appelée "centrolobulaire". Les espaces portes, situés entre les lobules, sont essentiels à la circulation sanguine et à l'élimination des substances produites par les cellules hépatiques, notamment la bile [18,16].

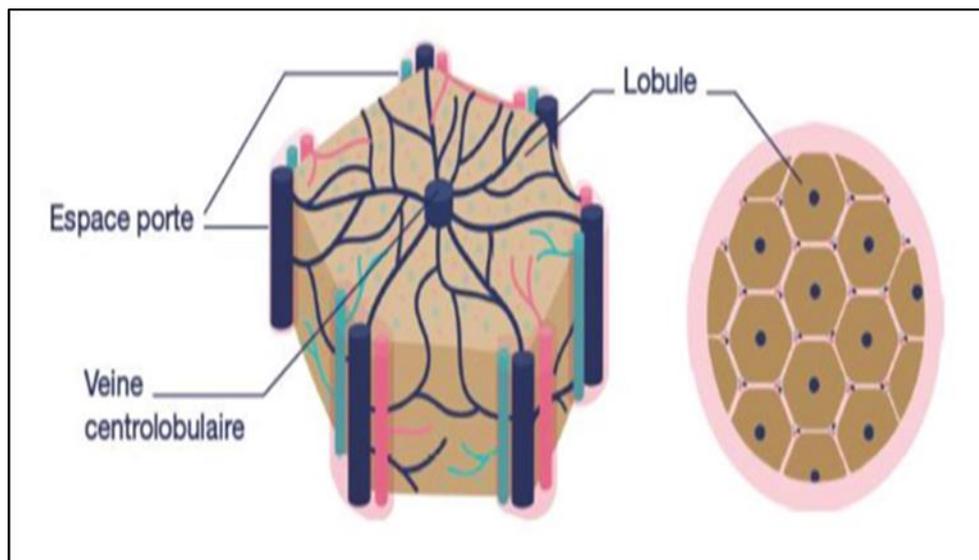


Figure 2: Schéma d'une lobule hépatique [16].

1.4. Les Voies biliaires

Les Voies biliaires sont ensemble des canaux assurant la collecte et le transport de la bile issue du foie et excrétée dans l'intestin grêle [19].

La bile est recueillie par les voies biliaires et transportée hors du foie par le canal cholédoque, qui se déverse dans le duodénum pour la digestion (**Figure 3**) . Une partie de la bile est stockée

dans la Vésicule biliaire, reliée au cholédoque par le canal cystique. L'épithélium biliaire est un réseau complexe de conduits tubulaires bordés de cholangiocytes des cellules épithéliales biliaires, qui forment les branches principales de l'arbre biliaire [20,12].

On distingue les voies biliaires intra-hépatiques (minuscules canaux qui se réunissent en canaux plus gros et qui forment le canal hépatique) et extra-hépatiques (les canaux qui émergent du foie pour rejoindre les intestins) [21].

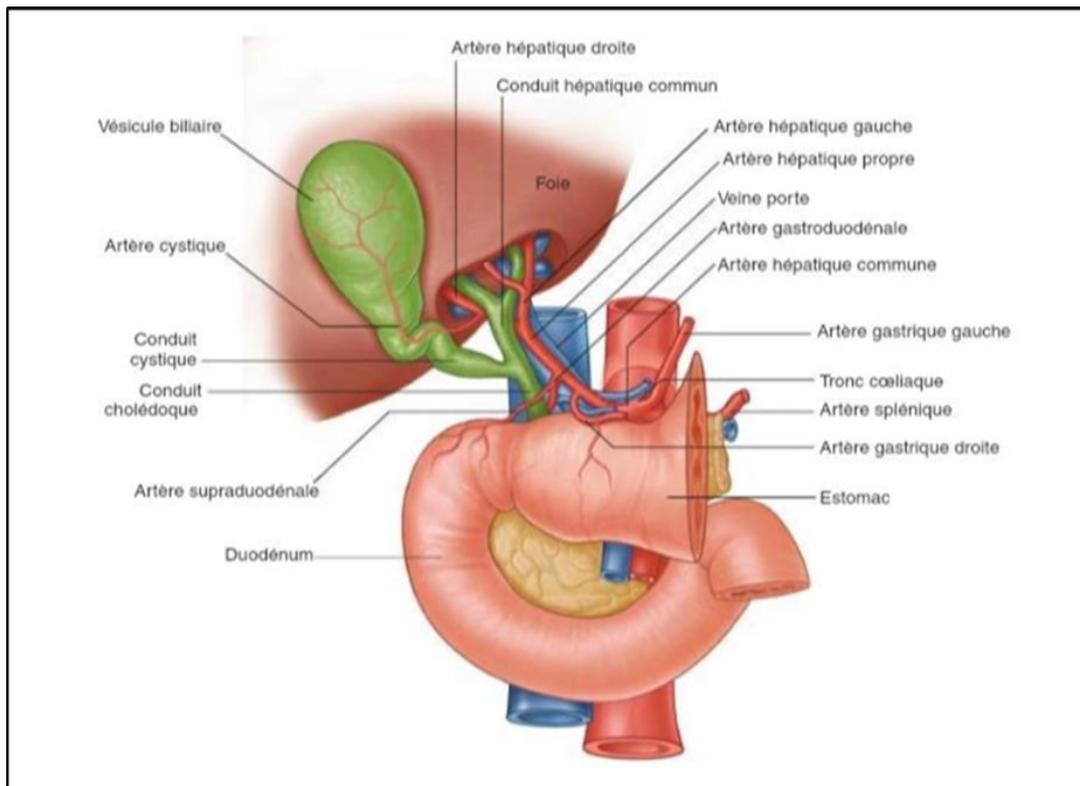


Figure 3: Vascularisation et voies biliaires du foie [22].

2. CHOLONGITE BILIAIRE PRIMITIVE

2.1. Définition de la CBP

Connue internationalement sous l'abréviation PCB (Primary Biliary Cholangite), est une maladie peu fréquente.

La cholangite biliaire primitive est une maladie hépatique chronique d'origine immunitaire. Elle se caractérise par la destruction graduelle des voies biliaires intra-hépatiques de petit calibre due à une infiltration lymphocytaire. Cette destruction conduit progressivement à la formation de fibrose hépatique, pouvant éventuellement évoluer vers la cirrhose. Cette maladie peut également être définie par une inflammation et une destruction des canaux biliaires inter lobulaires d'origine auto-immune, ce qui en fait la principale cause de cholestase intra-hépatique [23,24].

Le changement de nom de la cirrhose biliaire primitive en "cholangite biliaire primitive" a été validé par les instances de l'EASL en novembre 2014, de l'AASLD en avril 2015 et de l'American Gastroentérologique Association (AGA) en juillet 2015. Ce changement a été motivé par le souci de mieux refléter la réalité de la maladie, évitant ainsi l'association systématique des patients à une cirrhose, ce qui n'est pas toujours le cas. Malgré cette évolution, l'acronyme PBC demeure inchangé [25,26].

2.2. Epidémiologie de la CBP

La prévalence de la cholangite biliaire primitive (CBP) est de 400/million d'habitants aux États-Unis, de 200 à 250/million d'habitants en Europe du Nord, et de 20/million d'habitants en Afrique et en Asie. Cette disparité marquée dans les chiffres souligne un manque d'études épidémiologiques en Afrique et en Asie par rapport aux États-Unis et à l'Europe du Nord [27].

L'âge d'apparition serait entre 35 et 45 ans et L'âge médian du diagnostic est d'environ 50 ans, avec un large éventail de 20 à 90 ans, et 90% des patients sont des femmes [7,28,29,30].

La cholangite biliaire primitive affecte les hommes dans seulement 10% des cas, mais elle se manifeste de manière similaire chez les deux sexes. Cette maladie est rare chez les enfants et les adolescents, n'étant pratiquement jamais observée à ces âges [5].

Les facteurs génétiques et environnementaux tels que l'exposition au soleil, aux produits chimiques, aux toxines, aux bactéries, aux virus et la consommation du tabac peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse de la CBP [31].

Le syndrome de Sjogren, la dysthyroïdie auto-immune, la sclérodermie, la polyarthrite rhumatoïde, le Lupus érythémateux disséminé (LED), la maladie céliaque et le syndrome de « sicca » des glandes sèches, l'acidose tubulaire rénale et le syndrome de CREST sont souvent liés à la CBP. Près de la moitié des patients présentent des syndromes auto-immuns. On la trouve également liée à une hépatite auto-immune, ce qui entraîne un syndrome de chevauchement ou syndrome de chevauchement. Aucun cancer n'est lié à cette maladie, sauf le carcinome hépatocellulaire qui peut se développer dans la cirrhose de toute origine. Depuis toujours, les recherches épidémiologiques ont démontré une corrélation positive entre les antécédents de tabagisme et le CBP[30,29,32].

2.3. Facteurs de Risque

Jusqu'à présent, il est largement inconnu comment la CBP se développe, même si la répartition géographique, la susceptibilité génétique et les facteurs environnementaux peuvent être des facteurs de risque potentiels de la maladie. Les jumeaux monozygotes dont la séquence d'ADN est identique et le regroupement familial ont donné de solides preuves de la susceptibilité génétique et de la grande cohérence de la maladie. Le tabagisme, la toxicomanie et les complexités du microbiome peuvent être des facteurs environnementaux qui peuvent influencer la tolérance immunitaire des personnes ayant une susceptibilité génétique. Par ailleurs, de récentes hypothèses sur les déclencheurs environnementaux latents, comme les xénobiotiques chimiques, qui provoquent la rupture de l'autotolérance dans l'environnement immunologique inégalé du foie, ont été avancées [75].

2.3.1. Facteurs génétiques

La CBP affecte principalement les femmes, ce qui suggère que des facteurs tels que des défauts importants dans les chromosomes sexuels, une architecture génétique anormale et des anomalies épigénétiques ont un impact significatif sur le déclenchement et la perpétuation de l'agression auto-immune dans la CBP. Récemment, des études d'association à l'échelle du génome (GWAS) ont confirmé plusieurs loci de risque de l'antigène leucocytaire humain (HLA) qui fournissent des informations pronostiques, ainsi que quelques loci de risque non HLA liés au développement de la CBP. Selon ces recherches, les gènes HLA-DQB1 (*0402), HLA-DRB1 (*08, *14) et HLA-DPB1 (*03:01) ont été identifiés comme des allèles de risque contribuant à la prédisposition à la CBP (24,25). En plus du locus HLA, , un certain nombre de gènes non HLA, notamment IL-12A (rs6441286, rs574808), IL-12RB2 (rs3790567), STAT4, CD80, DENND1B,

CXCR5, IL-7R, TNFRSF1A, NFKB1 et CLEC16A, étaient également étroitement liés à la prédisposition à la CBP (24,26). Ces données démontrent non seulement qu'il existe des associations extraordinaires entre la CBP et les aberrations héréditaires habituelles au niveau des loci HLA de classe II, IL12A et IL12RB2, mais aussi que l'axe de signalisation immunorégulatrice IL-12 joue un rôle exceptionnel dans la physiopathologie de la CBP

Différentes recherches d'association pangénomique récentes ont démontré que certains gènes non HLA, comme les SNP STAT4 (rs10168266, rs11889341, rs7574865, rs8179673, rs10181656), l'allèle T ESR2 rs1256030, les gènes CLEC16A, SOCS1, SPIB et SIAE, peuvent également représenter des facteurs de risque importants pour le développement de la CBP. L'expression régulée à la baisse de l'IL-12A dans les lignées cellulaires lymphoblastoïdes obtenues chez les Chinois Han a été clairement liée aux allèles à risque de rs4679868 et rs6441286 (P = 0,0031 et 0,0073, respectivement). De plus, on observait une corrélation visible entre les allèles à risque des deux SNP et une réduction de l'expression du gène SCHIP1 de 91,5 kb, situé en amont de l'IL-12A et lié à la susceptibilité à la maladie.

L'acide aminé en position 1904 (NM_001037335) de la thréonine (ACG) a été substitué par la méthionine (ATG). Le locus de ce gène était extrêmement résistant chez les mammifères et a été évalué avec un score de risque potentiel de 0,469 par PolyPhen-2 (outils bioinformatiques). La corrélation entre les facteurs de transcription spécifiques des allèles et les variations génétiques courantes et rares était liée à la CBP et à l'activité génétique. L'analyse de l'ADN méthylé du chromosome X révèle une déméthylation anormale du promoteur de CXCR3 (CBP) [75].

2.3.2. Facteurs environnementaux

De plus, les maladies auto-immunes concomitantes, les facteurs liés au mode de vie (tabagisme), les infections urinaires, les infections vaginales et les influences environnementales (exposition toxique et chimique à des substances comme le vernis à ongles et les colorants capillaires) sont d'autres facteurs de risque associés. De manière générale, la corrélation étroite entre les facteurs environnementaux et la susceptibilité génétique peut être cruciale dans les mécanismes épigénétiques de la CBP [75].

2.4. Physiopathologie

La pathogenèse de la CBP est caractérisée par un processus auto immunitaire affectant les BEC (Cellules épithéliales biliaires) (Figure 4), la réponse immunitaire déclenchée aussi bien par les

cellules T que pas les cellules B est dirigée contre des autos antigènes spécifique PDC (complexe pyruvate déshydrogénase) provoquant ainsi une destruction progressive des voies biliaires.

Cette destruction peut se produire par l'un des 3 mécanismes suggérés qui peuvent être indépendants les uns des autres

a. Une blessure auto-immune via les actions de cellules T cytotoxiques réactives avec des épitopes PDC. Un mécanisme potentiel alternatif est par cytotoxicité cellulaire dépendante de la réactivité des anticorps contre les protéines PDC exprimées à la surface des BEC dans la CBP par médiation des cellules NK.

b. Les effets toxiques des acides biliaires hydrophobes capables d'induire l'apoptose des BEC en raison de la perte du « parapluie bicarbonate » de protection.

c. La plasticité des BEC résultant des actions locales de TGF- β converti à partir de la forme latente en active déclenché par le stress oxydatif résultant des actions de ROS [34].

Les BEC expriment les TLR et peptides antimicrobiens ; agissant comme des CPA en exprimant des molécules de CMH recrutant ainsi les leucocytes au site cible en exprimant des molécules d'adhésion, cytokines et chimiokines. Les BEC sont caractérisées par la diminution des marqueurs biliaires et épithéliaux, l'acquisition des marqueurs pro-inflammatoire, profibrotique et mésenchymateux et une dérégulation de l'autophagie suivie par une sénescence et enfin la necroptose [20].

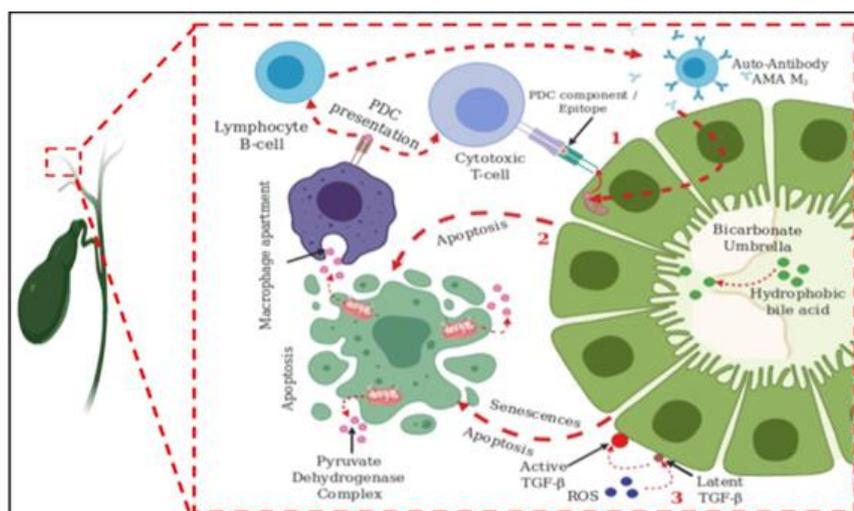


Figure 4 : Mécanismes de blessure des BEC au cours de la CBP [31].

2.5. Diagnostic de la CBP

On distingue trois phases à la CBP

- Une phase préclinique asymptomatique:

40% à 60% des patients atteints de CBP sont asymptomatiques au moment du diagnostic, cette phase peut durer jusqu'à 20 ans.

- Une phase clinique symptomatique:

La plupart des patients progresseront au fil du temps pour développer des symptômes de la CBP. Les malades deviendront symptomatiques dans les 5 années chez 50%.

- Une phase terminale :

À la fin de l'évolution de la maladie, des complications de la CBP peuvent être présents, notamment une ascite [35, 5].

2.5.1. Diagnostic clinique

La CBP, dans 90% des cas, concerne des femmes asymptomatiques, parfois avec prurit.

La maladie se présente sous trois formes majeures

- La forme typique ou classique est caractérisée par une diminution progressive du nombre des canaux biliaires inter-lobulaires et le développement progressif de la fibrose conduisant à une cirrhose biliaire sur une période de 10 à 20 ans.
- Une seconde forme affectant environ 15 % des patients est caractérisée constante ou fluctuante des signes de l'hépatite auto de la forme classique. Non reconnue, cette forme souvent appelée overlap syndrome a une évolution plus sévère, plus rapide vers la cirrhose et l'insuffisance hépatocellulaire.
- Une troisième forme affectant environ 5 % à 10 % des patients est caractérisée par une ductopénie sévère d'emblée (premature ductopenic variant), des signes de cholestase majeure et une progression vers la cirrhose en moins de 5 ans.

À l'examen clinique, les signes ayant une valeur pronostique sévérité de la maladie sont la présence d'un ictère, d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie, d'une ascite, des oedèmes et le xanthélasma [10].

2.5.2. diagnostic Paraclinique

2.5.2.1. Biologie

a- 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 [36].

b- Les phosphatases alcalines

Famille d'iso enzymes qui hydrolysent des esters de phosphate à pH alcalin, Cette famille d'enzymes comprend plusieurs iso enzymes qui sont toutes dépendantes du zinc.

Les phosphatases alcalines sont synthétisées dans le foie, l'os, l'intestin, le rein et le placenta.

Leur activité enzymatique permettrait d'assurer la détoxification des endotoxines. Dans le rôle, l'activité enzymatique a été identifiée dans la membrane plasmique (sinusoïdale et canaliculaire) et le cytosol des hépatocytes.

Les taux sériques élevés de phosphatase alcaline ont généralement une origine hépatique, mais peuvent être causés par une maladie osseuse ou provenir du placenta chez la femme enceinte. [35]

En pathologie hépatique, les PAL, étant éliminées par la bile, sont augmentées lors des obstructions biliaires. La CBP s'accompagne presque toujours d'une élévation marquée des PAL. Cette augmentation est généralement précoce dans l'évolution de la maladie, avant l'apparition de l'ictère [35].

c- Les gamma-glutamyl-transférases

La γ -glutamyl transférase (γ -GT) catalyse le transfert du groupement γ -glutamyl de peptides comme le glutathion, sur d'autres acides Amines .Elle est détectée dans de nombreux tissus. Dans le foie, l'enzyme est localisée dans les hépatocytes et tout le long de l'arbre biliaire. L'expression la plus importante est celle des canaux biliaires. En cas de cholestase, il existe une très bonne corrélation entre les activités sériques de γ -GT et de phosphatases alcalines. L'EASL définit la

cholestase biologique par une activité des PAL > 1,5 fois la LSN associée à une γ -GT > 3 fois la LSN. Les cholestases à γ -GT normales sont rares [35].

d- 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 [36,37].

e- Le cholestérol

S'accompagne d'une hypercholestérolémie en partie liée à une augmentation de synthèse de cholestérol. Il existe, à l'instar des autres cholestases chroniques, une hypercholestérolémie portant à la fois sur les lipoprotéines haute densité (HDL) et les lipoprotéines de basse densité (LDL) qui peut atteindre des valeurs dépassant 50 mmol/l. Le taux de cholestérol est plus souvent élevé dans les formes symptomatiques: 66% des cas contre 29% pour les formes asymptomatiques [35].

f- La cytolyse

Chez les patients symptomatiques 80% des malades ont une augmentation modérée des transaminases ainsi que 50 % des malades. 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 [36,38,39,40].

g- L'insuffisance hépatocellulaire

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 [36].

Tableau 1: Bilan initial à réaliser au diagnostic de CBP

But	Moyen
Évaluation de la fonction hépatique	<ul style="list-style-type: none"> • ASAT, ALAT, GGT, PAL • Bilirubine totale et conjuguée • TP, Facteur V, INR • Albumine • NFS, plaquettes • Urée, créatinine • Échographie hépatique
<p>Recherche de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carence en vitamine K • Carence en vitamine D et calcium • Ostéoporose • Dyslipidémie secondaire 	<ul style="list-style-type: none"> • TP, Facteur V • Vitamine D, Calcémie • Ostéodensitométrie • Cholestérol total, LDL, HDL, Triglycérides
Recherche de maladies auto-immunes Associées	TSH (+ autres examens selon signes cliniques)

2.5.2.2. Tests immunologiques

La CBP est caractérisée sérologiquement par des auto anticorps spécifiques pour les antigènes mitochondriaux, nucléaires. AMA de type M2 (anti corps anti mitochondriale) plus précisément anti composant E2 de l'enzyme PDH et ANA (anti corps anti nucléaires) anti protéines de la membrane nucléaire gp120 et sp 100. Les AMA sont les marqueurs les plus spécifiques, ils sont détectés chez > de 90% des patients atteints de la CBP.

L'anticorps fait partie d'une famille d'enzymes : Complexe Pyruvate Déshydrogénase (PDC), Complexe de la 2-Oxo-Glutarate Déshydrogénase (COGD) et Complexe de la Oxo Acide Déshydrogénase (COADG).

Ces enzymes catalysent la décarboxylation oxydative du substrat cétoacide et sont situés sur la membrane interne de la mitochondrie. Dans certains cas le patient est AMA négatifs, les ANA doivent être déterminés dans ce cas y compris les protéines (pg120 et sp100). Les AMA sont détectés dans les laboratoires cliniques par dosage immun enzymatique [31].

2.5.2.3. Les immunoglobulines (taux des immunoglobulines)

Une hypergammaglobulinémie polyclonale portant essentiellement sur les IGM est fréquemment associée à la CBP, mais non systématiquement retrouvée. 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.

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.

Le ratio IgM/IgG pourrait s'avérer être un outil intéressant pour distinguer entre ces entités en cas de difficultés diagnostiques ; un ratio > 1 orientant vers une CBP, un ratio < 1 orientant vers une autre pathologie hépatique isolée ou associée à la CBP [35].

2.5.3. Critères diagnostics

Le diagnostic de CBP peut être posé si deux des trois critères suivants sont présents :

- Signes biochimiques de cholestase (une élévation des phosphatases alcalines de plus de 6 mois phosphatases alcalines $> 1,5 \times N$, gamma GT $> 3 \times N$).
- Une sérologie positive pour les anticorps anti-mitochondries de type 2 (AAM2) supérieurs ou égaux à 1/40.

- Lésions histologiques caractéristiques de CBP (cholangite destructrice non suppurée avec destruction des petites ou moyennes voies biliaires) à la biopsie hépatique.

Les critères 1 et 2 ou 3 suffisent (Tableau 2)

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 ductopènie et une inflammation portale lympho-plasmocytaire. Il faudra alors confirmer le diagnostic en recherchant les anticorps antinucléaire anti GP-210, 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 **[36]**.

Tableau 2: tableau représentant les critères du diagnostic.

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
Bilirubine	↑			✓	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 antimitocondries ; AAN, anticorps antinucléaires ; INR, rapport normalisé international.

2.6. 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 [36,41].

La biopsie hépatique joue un rôle diagnostique clé si :

- L'AMA est négative.
- Un syndrome de chevauchement avec hépatite auto-immune est possible.
- S'il existe une incertitude diagnostique [35].

Le stade histologique prend en considération le degré d'inflammation et de fibrose (Classifications de Ludwig et de Scheuer)(Tableau 3) . Scheuer rajoute à ces deux paramètres la présence ou non d'une réaction du ctulaire ou de lésions biliaires Florides Dans tous les cas 4 catégories sont décrit [36,41].

Tableau 3: Classification histologique de la CBP [10].

	Scheuer (1967)	Popper & Schaffner (1970)	Ludwig et al. (1978)
Stade 1	Hépatite portale ou périportale avec lésions ductulaires florides sans prolifération ductulaire	Hépatite portale avec lésions ductulaires	Hépatite portale (avec ou sans lésions ductulaires)
Stade2	Hépatite périportale avec prolifération ductulaire sans fibrose septale	Idem stade 2 de Scheuer	Hépatite périportale (avec ou sans lésions ductulaires)
Stade3	Fibrose septale	Idem stade 3 de Scheuer	Fibrose septale et/ou nécrose en pont (avec ou sans lésions ductulaires)
Stade4	Cirrhose	Cirrhose	Cirrhose

- **Stade I**

Appelé stade « Floride » où il y a une atteinte portale focale, caractérisée par un granulome lymphocytaire avec des cellules épithéloïdes qui détruit les canaux biliaires de petit et moyen calibre. A ce stade il n'y a pas d'anomalies lobulaires ou périportales [5].

- **Stade II**

Appelé stade de prolifération ductulaire où les lésions inflammatoires s'atténuent, les espaces portes sont le siège d'une hyperplasie ductulaire, avec infiltrat lympho plasmocytaire. Une fibrose s'installe dans les espaces portes et peut s'insinuer dans les lobules au-delà de la lame bordante [5].

- **Stade III**

Appelé stade de fibrose ; les lésions inflammatoires régressent, une large fibrose portale et péri portale s'installe en septas voire des bridging, ceci sans cirrhose constituée [5].

- **Stade IV**

C'est seulement à ce stade que se développe une cirrhose [5].

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 [36].

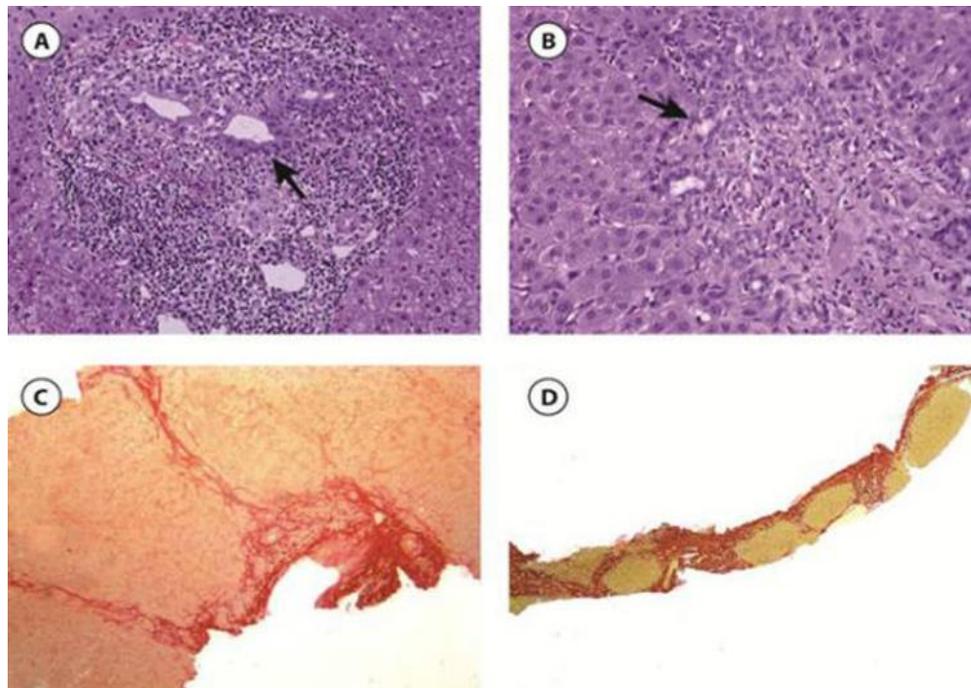


Figure 5: Les 4 Stades histologiques de la CBP selon la classification de Scheuer [10].

A : Stade 1 avec lésion de cholangite destructrice granulomateuse

B : Stade 2 avec réaction ductulaire périportale.

C : Stade 3 avec fibrose septale extensive sans cirrhose.

D : Stade 4 correspondant à la cirrhose.

2.7. Diagnostic différentiel :

La principale difficulté diagnostique est représentée par l'absence d'AAM en IFI qui est la technique habituellement utilisée. Il est alors intéressant de rechercher les AAM par le Western blot. Si le Western blot, dans la sensibilité est supérieure à celle de l'IFI, est négatif, il faut discuter les autres causes d'atteinte des canaux biliaires inter-lobulaires et septaux proximaux (petites voies biliaires) représentées par les cholangites médicamenteuses (phénothiazine, halopéridol, imipramine, amoxicilline-acide clavulanique...), éventuellement une ductopénie idiopathique ou une maladie de Hodgkin et enfin, de façon théorique, une réaction du greffon contre l'hôte ou un rejet de greffe hépatique [10].

2.8. Complication de la CBP

Vers la fin de l'évolution de la maladie, les complications majeures sont :

a- 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).

Les patients ayant une CBP et une hypertension portale compliquée d'hémorragie digestive doivent être traités en premier lieu par les betas bloquantes, 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 porto cave [36].

b- Le carcinome hépatocellulaire (CHC)

Peut se développer chez 6% des patients atteints de CBP de stade III ou IV.

Une fréquence accrue d'infections asymptomatiques des voies urinaires a été rapportée dans la CBP ; cependant, la signification de cette découverte n'est pas claire [35].

c- 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 [36].

d- Le prurit

Le prurit est présent chez environ 70% des patients atteints de CBP à un moment donné de leur maladie. Il est généralement modéré et intermittent, mais peut être sévère ou permanent dans 10% des cas. Sa physiopathologie est mal connue. Sa nature hautement subjective rend son évaluation difficile et l'utilisation d'une échelle visuelle analogique est nécessaire à sa quantification [10].

e- L'ostéopénie

Le risque de l'ostéoporose est multiplié par 3 au cours de la CBP [54]. L'ostéopénie peut être aggravée par l'utilisation de corticostéroïdes. Il est recommandé de réaliser une densitométrie osseuse au moment du diagnostic et tous les 2 ans [55]. Chez les femmes ménopausées, le traitement hormonal substitutif n'aggrave pas la maladie et diminue le risque d'ostéoporose.

Cette ostéodystrophie est due pour une grande part à une malabsorption de la vitamine D (absence d'acides biliaires dans l'intestin, insuffisance pancréatique) [10].

f- Des varices Œsophagiennes

Les varices œsophagiennes sont des dilatations veineuses de la sous- muqueuse se répartissant en quatre cordons sur la circonférence oesophagienne.

S'il existe un foie ferme, une splénomégalie, une thrombopénie, une bilirubinémie supérieure à 34 $\mu\text{mol/L}$. Chez ces patients, la recherche de varices œsophagiennes est impérative et le traitement mis en œuvre [10].

g- Hépatomégalie

Une hypertrophie modérée du foie est détectable dans 70% à 80% des cas. Le foie augmente lentement en taille pendant toute la période de la maladie. L'hépatomégalie

suggère une lésion du foie d'une part et la capacité régénératrice préservée de l'organe d'autre part [35].

h- Une ascite

On définit l'ascite comme la présence d'un liquide excessif dans la cavité péritonéale. se développe lorsque la pression portale dépasse 8 mm Hg [35].

i- Insuffisance hépatocellulaire (ICH)

La progression de la cirrhose entraîne une insuffisance hépatique responsable des signes cliniques (hépatomégalie à bord inférieur tranchant, angiomes stellaires, érythrose palmaire, ictère, hippocratisme digital, ongles blancs, astérix, foetor hépatique, hypogonadisme, gynécomastie) et de la perturbation des tests biologiques (Diminution du TP avec diminution du facteur V, bloc β - γ , hyperbilirubinémie type mixte) [10].

j- Hémorragie digestive

Les hémorragies digestives par rupture des varices oesophagiennes et/ou gastriques, une des complications redoutables des hépatopathies chroniques, sont de constatation fréquente [60]. Ces hémorragies digestives peuvent engager le pronostic vital du malade. D'importants progrès ont été faits dans leur prise en charge par les traitements endoscopiques et pharmacologiques. En l'absence de traitement, leur mortalité serait comprise entre 30 et 50%, surtout liée à la gravité d'une cirrhose sous-jacente et/ou à la récurrence précoce de l'hémorragie [10].

k- La splénomégalie

Peut être difficile à détecter et nécessite généralement une confirmation échographique [35].

2.9. Maladies Extra-Hépatiques associées à la Cholangite Biliaire Primitive

a- Le syndrome de Gougerot- Sjogren (syndrome sec)

Il est fréquent mais sous sa forme mineure (le syndrome sec oculaire et buccal) [36].

Le syndrome de Gougerot Sjögren maintenant appelé dans l'ensemble de la littérature syndrome de Sjögren (SS) est une maladie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphoïde des glandes salivaires et lacrymales responsable d'une sécheresse buccale et oculaire, et par la production de différents auto-anticorps.

Les anticorps anti-SSA sont souvent retrouvés au cours des CBP sans SGS défini, avec une fréquence de l'ordre de 40 % selon Hansen et al.

La présence d'anticorps anti-mitochondries de type M2 est un bon facteur prédictif du développement de CBP chez les patients suivis pour un SGS [74].

b- La Sclérodémie

La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie auto-immune et inflammatoire faisant partie du groupe des connectivites. Elle se caractérise par une fibrose généralisée ou localisée du tissu conjonctif associée à des altérations vasculaires et à des anomalies immunologiques.

L'association ScS limitée-CBP fut initialement décrite en 1970 par Murray-Lyon. Cette association est appelée syndrome de Reynolds.

La sclérodémie est la connectivite le plus fréquemment associée à la CBP. La présence d'anticorps anti-mitochondries spécifiques de la CBP est retrouvée dans environ 15 % des sclérodémies [10].

c- Dysthyroïdie

Environ 20 % des malades atteints de cirrhose biliaire primitive ont une hypothyroïdie dans l'évolution de la maladie. Celle-ci peut précéder la cirrhose biliaire primitive de plusieurs années. L'hyperthyroïdie est plus rare. Un dosage de la TSH doit être réalisé au moment du diagnostic puis tous les ans en l'absence de symptômes. Il faut penser à rechercher systématiquement une dysthyroïdie en cas d'aggravation inexplicée du prurit et de la cholestase [10].

d- 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 Sjogren.

Le syndrome hêpato-pulmonaire caractérisé par une hypoxémie et une dilatation vasculaire peuvent être observé 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 [36].

e- 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 [36].

f- Grossesse et cholangite 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 [36].

g- 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

h- 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 [36].

i- Maladie cœliaque :

On distingue deux formes d'atteinte hépatique liées à la MC. D'une part l'hypertransaminasémie d'origine cryptogénétique et, d'autre part, les hépatopathies d'origine auto-immune.

La seule manifestation d'une maladie coeliaque asymptomatique peut être une augmentation chronique inexplicée des transaminases. L'hypertransaminasémie est présente à environ 40% dans la maladie coeliaque. En 3 à 6 mois après l'introduction du traitement sans gluten, les transaminases sont normalisées. Si une hypertransaminasémie persiste, il est nécessaire de rechercher une mauvaise adhésion au traitement ou une maladie du foie associée telle qu'une cholangite biliaire primitive, une hépatite auto-immune ou une cholangite sclérosante.

Il est possible d'envisager une biopsie hépatique pour éliminer une maladie auto-immune hépatique associée. Par conséquent, lors de ces affections, il n'y a habituellement pas d'amélioration de la fonction hépatique lors de la RSG. .

Selon de nombreux auteurs, il est possible que l'association entre CBP et MC ne soit pas fortuite, et il est essentiel de dépister une CBP en cas de MC, et inversement de dépister une MC en cas de CBP confirmée. Par conséquent, certains patients atteints d'une CBP avancée et inscrits sur une liste de transplantation ont été exclus de cette liste en raison du diagnostic de MC, ce qui a permis de commencer un régime sans gluten et de stopper la détérioration des tests hépatiques. On ne s'étonne pas de l'association de ces deux maladies, car elles partagent des caractéristiques communes, notamment une réponse lymphocytaire T déficiente et une association à d'autres maladies auto-immunes [10].

MATERIELS ET METHODES

1. MATERIELS

Notre travail est une étude rétrospective ayant porté sur 31 patients atteints de cholangite biliaire primitive au service d'hépatogastroentérologie du CHU Benbadis de Constantine sur une période de 9 ans, s'étalant entre Janvier 2015 et Décembre 2023.

1.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude tous les patients atteints de CBP, quel que soit son stade, avec ou non à d'autres maladies.

1.2. Critères d'exclusion

Ont été exclus :

- Les patients chez lesquels le diagnostic de CBP incertain .

Objectifs

Cette étude a pour objectifs de : Rapporter les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et évolutives de cette affection et de les comparer avec les résultats d'autres travaux.

2. MÉTHODES

2.1. Collecte des données

Les sources de données étaient les registres d'hospitalisation du service d'hépatogastroentérologie du CHU Benbdis comprenant les renseignements sur des malades hospitalisés dans ce service, ainsi que les dossiers des patients atteints de CBP.

L'exploitation des dossiers médicaux s'est basée sur une fiche préétablie pour étudier les différentes données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et évolutives de nos patients.

2.2. Analyse des données

L'analyse des données a été réalisée avec le logiciel MICROSOFT WINDOWS OFFICE 365 EXCEL 2016. Nous avons calculé les moyennes, le minimum et le maximum pour les variables quantitatives et les pourcentages pour les variables qualitatives.

RESULTS

1. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

1.1. Fréquence générale

Sur une période de 9 ans s'étalant entre Janvier 2015 et Décembre 2023, le nombre total de patients hospitalisés au service d'hépatogastro-entérologie du CHU Benbadis était de 7645 patients. Parmi eux, 31 cas de cholangite biliaire primitive, soit 0.40% du total d'hospitalisations, ont été retenus selon nos critères d'inclusion.

1.2. Répartition des patients selon les années de l'étude

Le nombre maximal des cas de CBP a été noté en 2016 avec 13 cas, soit 41.93% du nombre total de cas. La moyenne annuelle était de 3.44 cas/ ans (figure 6).

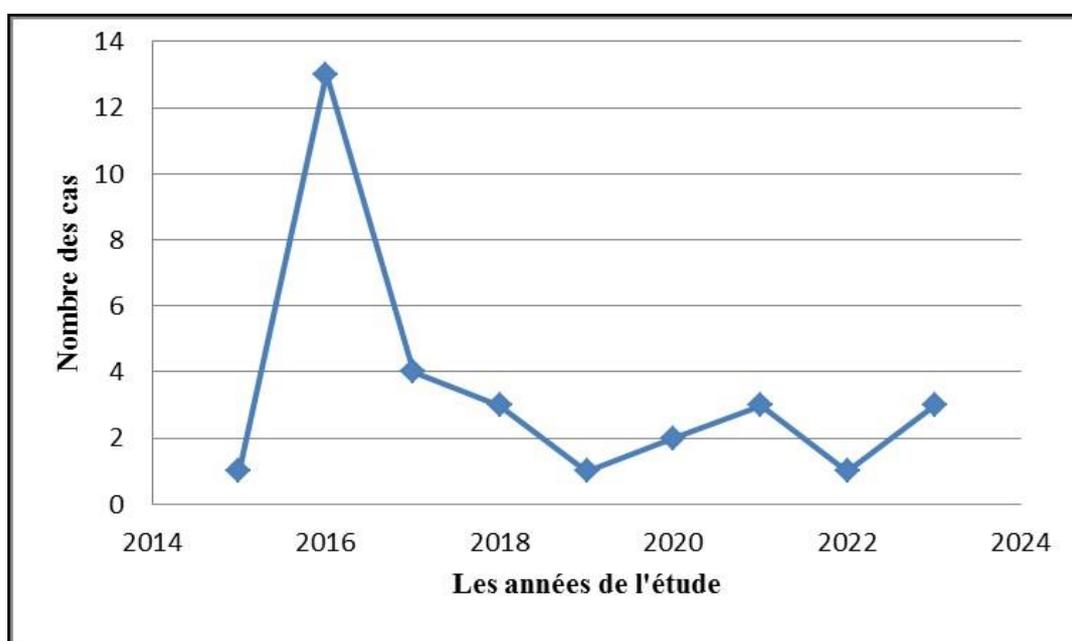


Figure 6: Répartition des patients selon les années de l'étude.

1.3. Répartition selon l'âge

Dans notre étude, l'âge des patients varie de 20 ans à 55 ans ; la moyenne d'âge étant de 42,4%. La majorité des cas étudiés se situait dans la tranche 35 ans – 55 ans, avec 24 patients soit 77,4 % des cas. Les patients âgés de 20 à 35 ans étaient la deuxième tranche d'âge la plus représentée avec 5 cas recensés, soit 16,12 % des cas. Les patients de plus de 55 ans venaient en dernier avec 2 cas qui représentaient 6,45 % des cas étudiés dans notre Travail.(figure 7)

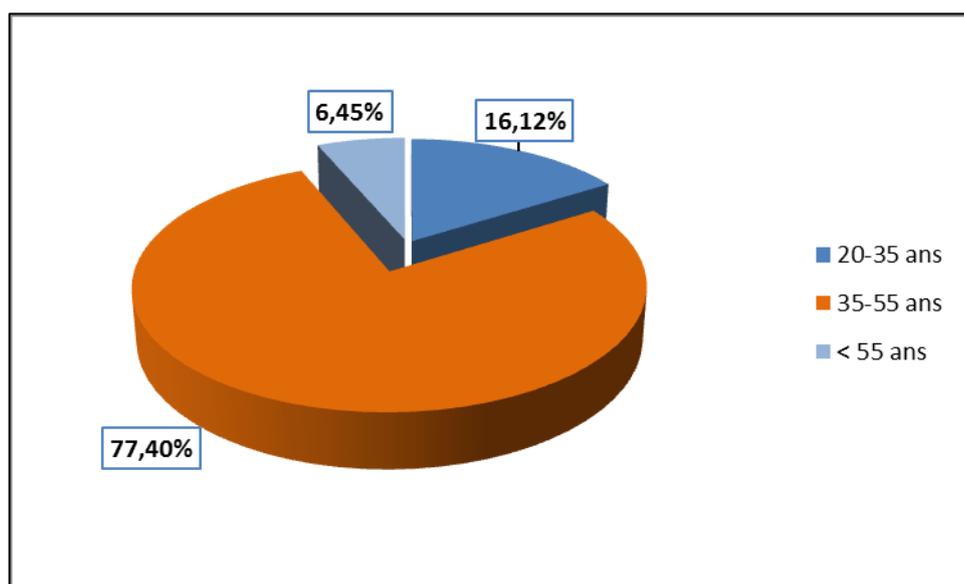


Figure 7: Répartition des patients selon les tranches d'âge

1.4. Répartition selon le sexe

Parmi les 31 cas de notre étude, 28 étaient de sexe féminin (90.32 % des cas) et uniquement 3 étaient de sexe masculin (9.67 % des cas). Le sexe ratio H/F était de 0.1 (figure 8).

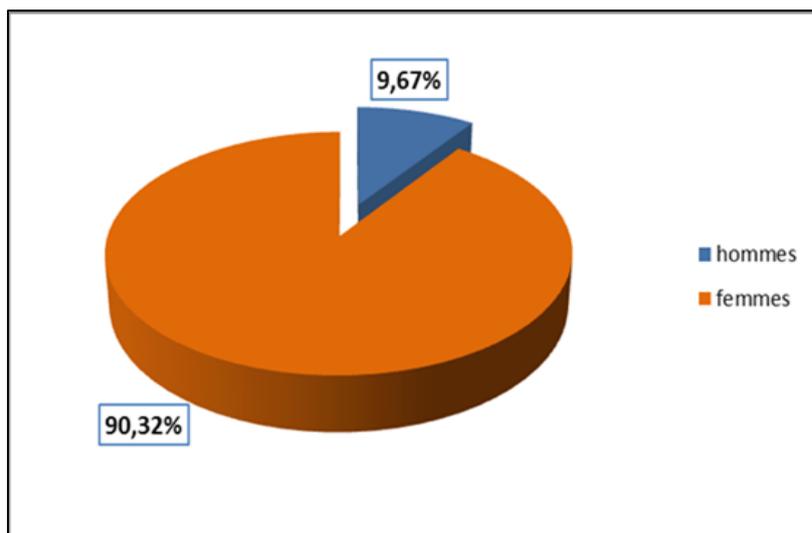


Figure 8: Répartition des patients selon le sexe

2. Antécédents

2.1. Les antécédents personnels

Les antécédents retrouvés chez les patients de cette étude ont été classés dans le tableau ci-dessous : **Tableau 4: ATCDS personnels des patients dans notre série**

Antécédents	Nombre	Pourcentage
DT2	4	12,90%
Cholécystectomie	3	9,67%
HTA	1	3,22%
Dyslipidémie	2	6,45%
Syndrome sec	1	3,22%
Polyarthrite rhumatoïde	2	6,45%
Dysthyroïde	1	3,22%

Cardiopathies	1	3,22%
Tabagisme	1	3,22%
Ethylisme	1	3,22%
Syphilis	1	3,22%
Sclérodermie	1	3,22%
Acune ATCD	12	38,70%

2.2. Les antécédents familiaux

Seulement 1 patient (3,22%) avaient un ATCD familial d'hépatopathie chronique.

3. Diagnostic

3.1. Profil clinique

Dans notre étude, 5 patients ; soit 16,12 % des cas étaient asymptomatiques au moment du diagnostic. 26 patients, soit 83,87% des cas, présentaient un ou plusieurs symptômes au moment du diagnostic (Figure 9). Les symptômes les plus fréquents étaient représentés par l'asthénie, retrouvée chez 24 patients 77,41% ; suivie de l'ictère, présent chez 21 patients (67,74%) et du prurit, présent chez 20 patients (64,51%). Une hépatomégalie a été retrouvée chez 16 patients (51,61%) ; des oedèmes des membres inférieurs chez 6 patients (19,35%) et une douleur abdominale chez 4 patients (12,90%). Les xanthélasmas et les xanthomes étaient présents chez un seul patient (3,22%). (Figure 10).

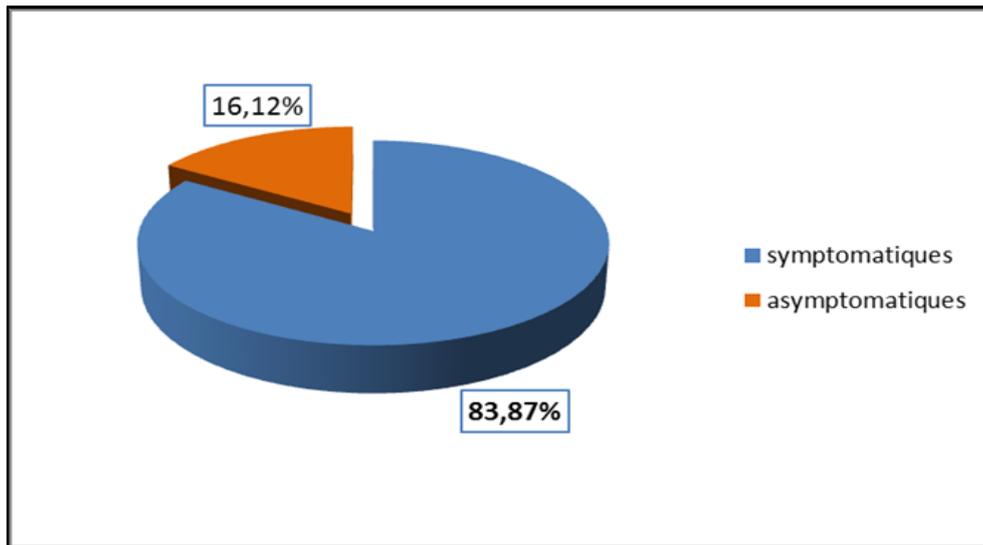


Figure9 :Répartition des patients selon la présence ou non de symptômes au moment du diagnostic.

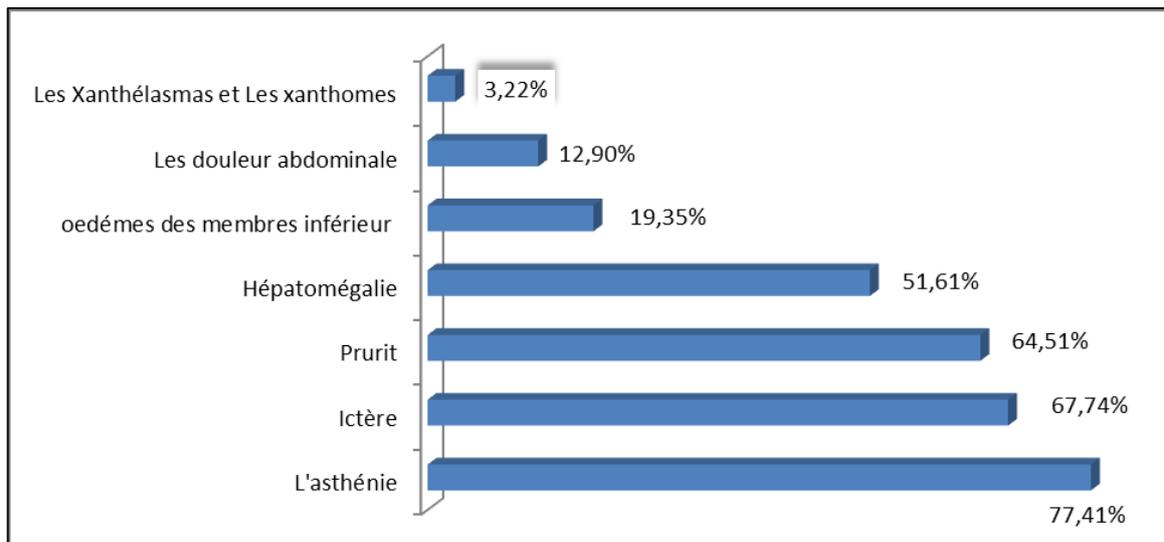


Figure 10: Symptômes les plus fréquemment retrouvés chez les patients.

3.2. Profil paraclinique

3.2.1. Biologie

Tous les patients de notre série présentaient une cholestase biologique, définie par une augmentation des PAL plus ou moins associée à une augmentation des Gamma-GT. 22 patients, soit 70,96% des cas, avaient une cytololyse associée, définie par une augmentation des ASAT et/ou des ALAT (Figure 11).

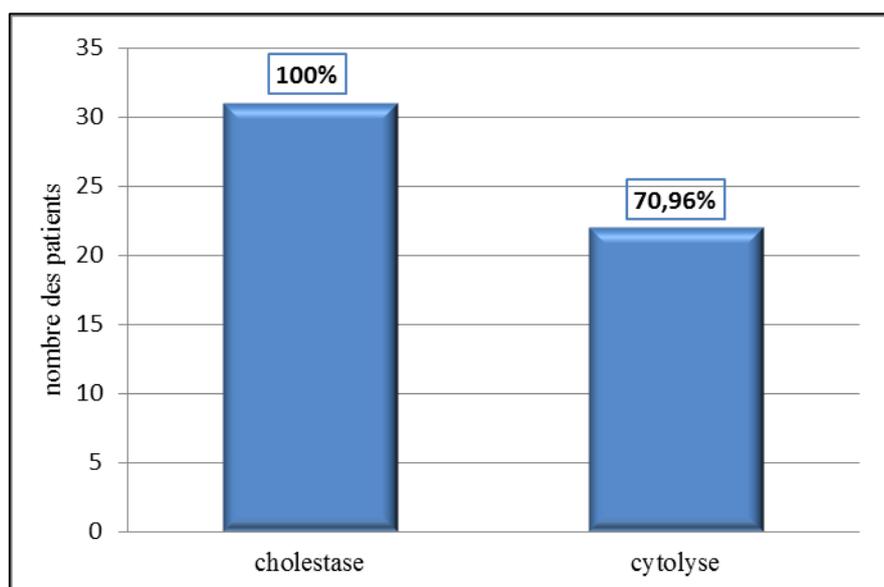


Figure 11: Répartition des patients selon les signes biologiques.

3.2.2. Immunologie :

Le dosage des AAM a été réalisé chez tous nos patients. Les AAM étaient présents à un titre significatif chez 27 patients, soit 87,09% des cas (Figure 12). Les Ac anti-nucléaires spécifiques de la CBP, à savoir les anti gp-210 et les anti sp-100, ont été recherchés chez 11 patients, et étaient présents chez 5 et 4 patients respectivement (45.45% et 36.36%). (Tableau 5). Le taux d'IgM a été dosé chez 9 patients (29,03%) et était élevé chez 6 d'entre eux (19,35%)

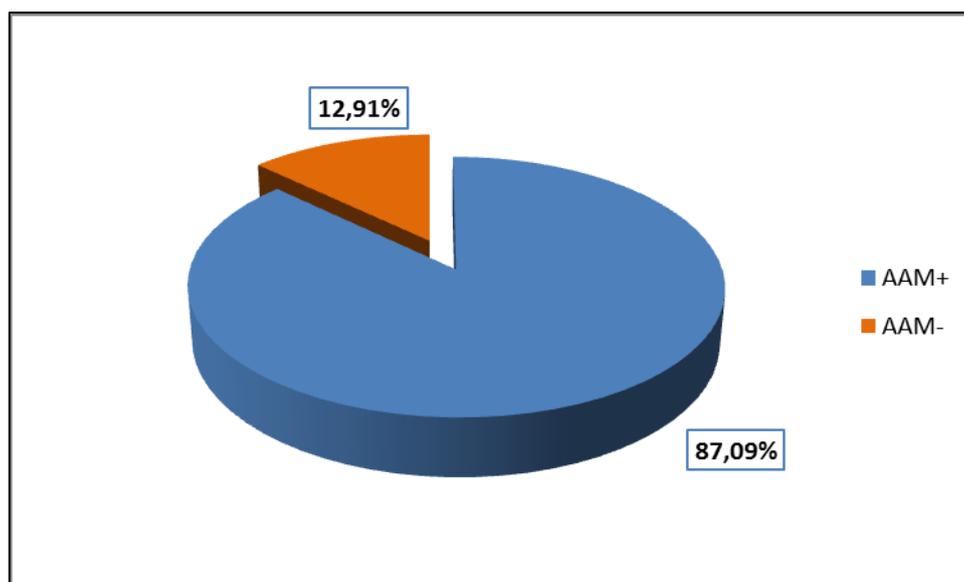


Figure 12 : Répartition des patients selon la présence des AAM.

Tableau 5: Fréquence des anticorps spécifiques de la CBP dans notre série.

Anticorps spécifiques	Nombre des patients	positive	Négative
AAM	31	28 (87.09%)	3 (12.91%)
anti gp-210	11	5 (45.45%)	6 (54.55%)
Antisp-100	11	4 (36.36%)	7 (63.64%)

3.2.3. Histologie :

La réalisation de la PBH n'est pas nécessaire en cas de cholestase biologique associée à une positivité des auto-anticorps spécifiques de la CBP. Elle devient nécessaire en cas d'absence d'auto-anticorps et/ou en cas de signes biologiques faisant suspecter une hépatite auto immune associée.

Dans notre série, la PBH a été pratiquée chez 16 patients, soit 51,61% des cas (Figure 13).

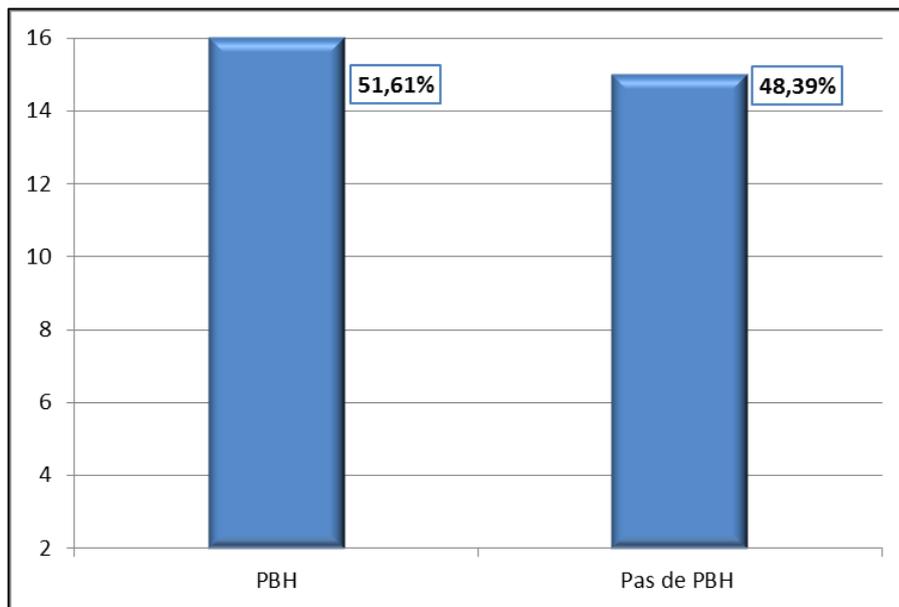


Figure13: pourcentage des personnes chez les quelles la PHB a été pratiquée.

Pour stadifier la CBP ; La classification de Scheuer a été utilisée. Le stade histologique le plus habituellement retrouvé dans notre série était le stade III de Scheuer, présent chez 8 patients ; suivi par le stade IV, présent chez 5 patients. Les stades I et II étaient présents chez 2 patients chacun (Figure 14).

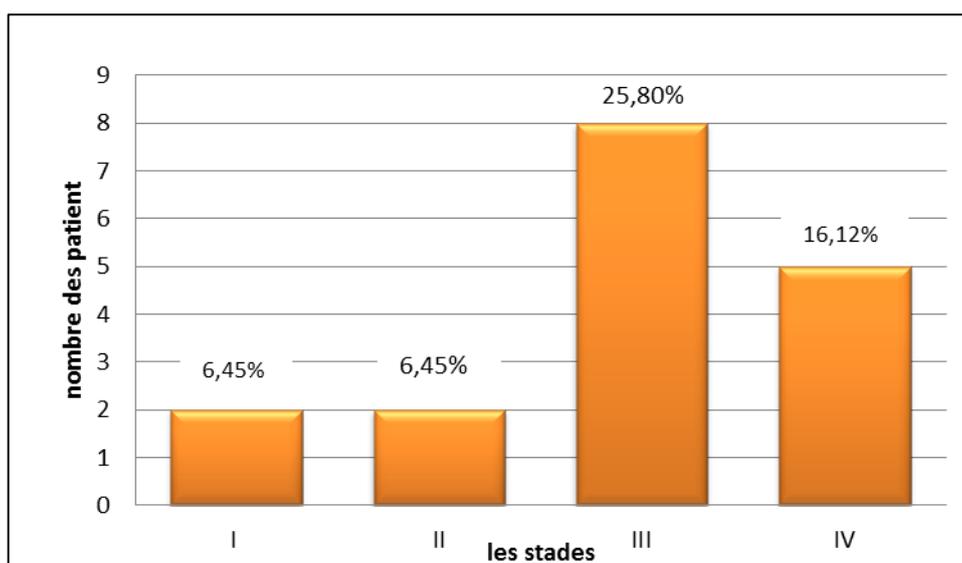


Figure 14: Répartition des patients selon le stade histologique de la CBP.

3.3. Critères diagnostiques

Le diagnostic de CBP a été retenu devant la présence d’au moins 2 des 3 critères suivants : La cholestase biologique, la positivité des anticorps spécifiques de la CBP et les lésions en faveur de la CBP à l’histologie.

4. Formes cliniques

4.1. La CBP séronégative

Le diagnostic de CBP séronégative a été gardé devant une cholestase biologique, une négativité des AAM et des anticorps anti-nucléaires spécifiques (anti gp-210 et anti sp-100) ; et des lésions évocatrices à l’histologie. Dans notre série, 1 patients, soit 3.33% des cas, avaient une CBP séronégative.

4.2. Le syndrome de chevauchement (Overlap syndrome)

Le diagnostic de syndrome de chevauchement a été retenu devant l’association d’au moins 2 critères de CBP à au moins 2 critères d’hépatite auto-immune. Dans notre étude, 13 patients, soit 41,93 % des cas, avaient un syndrome de chevauchement (Figure 15).

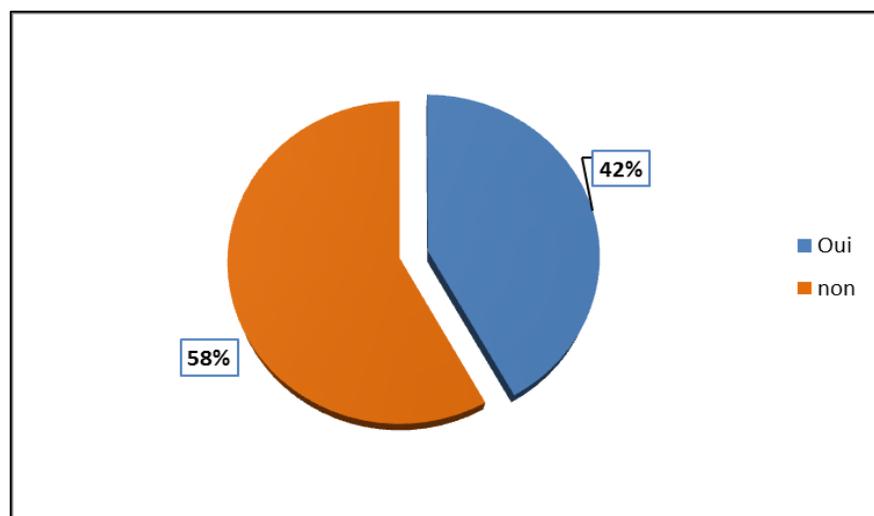


Figure 15: l’association de l’hépatite auto-immune a la CBP.

5. Association aux maladies auto-immunes :

Parmi les 31 patients de notre série, 16 patients, soit 51,61 % des cas, avaient une ou plusieurs maladies auto-immunes associées à leur CBP (Figure 16).

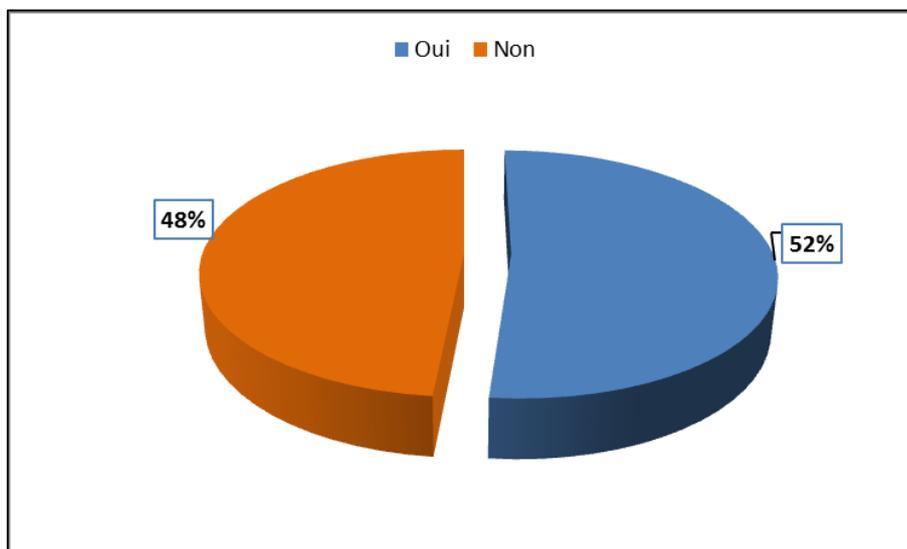


Figure 16: Association de la CBP aux maladies auto-immunes.

L'hépatite auto-immune était la plus habituelle de ces maladies, avec 14 patients atteints (45,16%) , suivie par le syndrome de Goujerot-Sjogren, la polyarthrite rhumatoïde et la dysthyroïdie, présents chez 2 patients chacun (6,45%) ; et enfin par la sclérodermie et le phénomène de Raynaud, présents chez 1 patient chacun (3,22 %). (Figure 17).

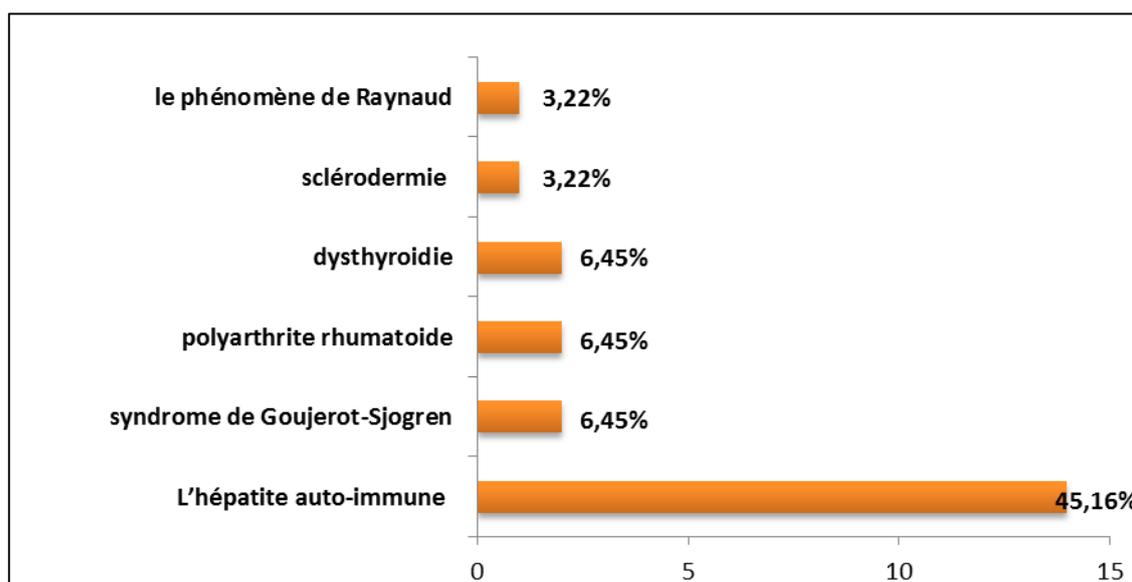


Figure 17: Maladies auto-immunes les plus fréquemment associées à la CBP

6. Complications

6.1. Au moment du diagnostic

La cirrhose et l'hypertension portale étaient les complications les plus fréquentes au moment du diagnostic, présentes chez 12 cas (38,70%) et 10 cas (32,25%) patients, respectivement. Des varices oesophagiennes étaient présentes chez 8 patients, soit 25,80 % des cas. Venaient ensuite les hémorragies digestives avec 4 cas (12,90%), l'insuffisance hépato-cellulaire avec 3 cas (9,67%) et l'ascite avec 1 cas (3,22%). (Figure 18).

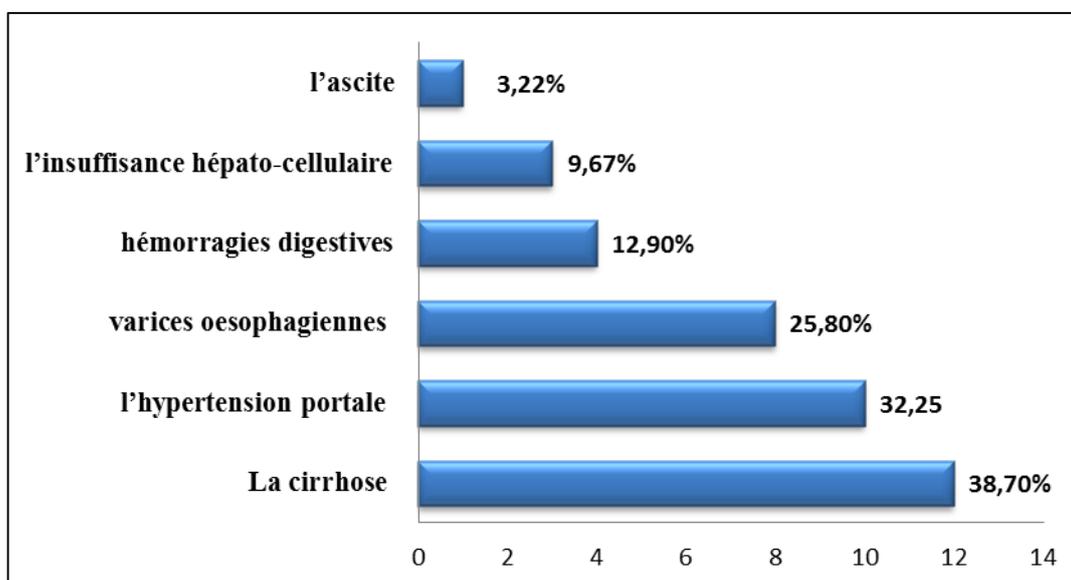


Figure 18: Complications présentes au moment du Diagnostic de la CBP.

6.2. Durant l'évolution de la maladie

La cirrhose et l'hypertension portale étaient les complications les plus fréquentes présentes chez 24 (77,41%) et 16 (51,61%) patients, respectivement.

Des varices oesophagiennes étaient présentes chez 12 patients, soit 38,70% des cas. Venaient ensuite les hémorragies digestives avec 7 cas (22,58%), l'ascite avec 5 cas (16,12%) et l'insuffisance hépato-cellulaire avec 4 cas (12,90%).

une encéphalopathie hépatique était présente chez un seul patient de notre série (3,22%) (Figure 19).

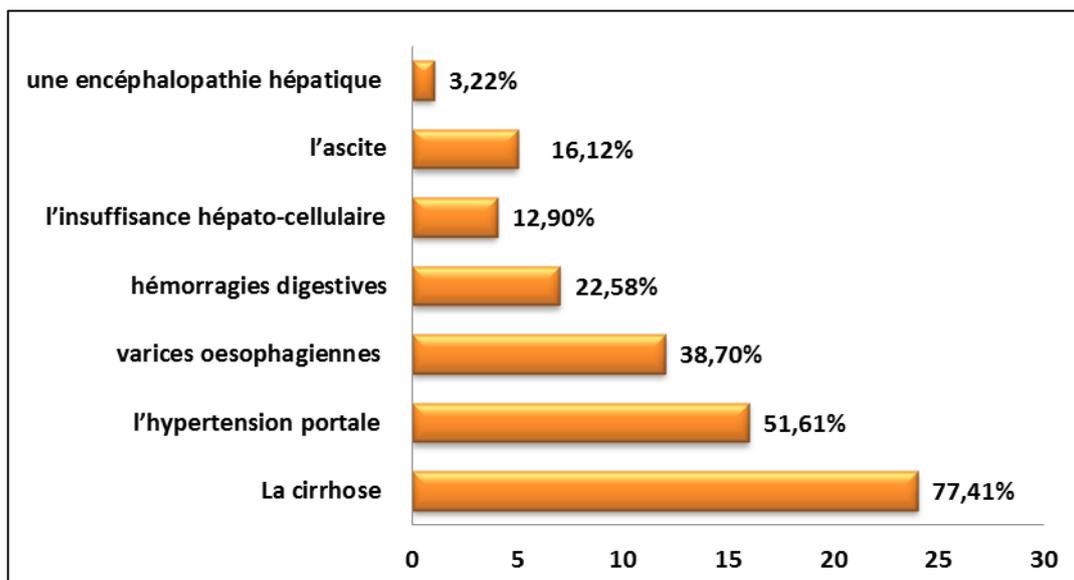


Figure19: Complications présentes Durant l'évolution de la maladie.

DISCUSSION

1. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

Les plus grandes prévalences de la CBP ont été rapportées aux Etats-Unis avec 405 cas par million d'habitants [44], en Angleterre 242 cas par million d'habitants [45], et les plus faibles prévalences ont été rapportées au Canada 20 cas par million) [46] et au Brunei 26 cas par million [47] D'autres études menées au pays d'Asie de l'Est portant sur de grands échantillons ont conclu à une prévalence inférieure que celle généralement observée dans les pays occidentaux [48,49].

Une large étude portant sur 31 études réalisée en 2012 par Boonstra et Al [43] ,a conclu à une répartition très variable de la CBP selon l'aire géographique, ainsi qu'à une nette augmentation de l'incidence de la maladie au cours des dernières années [43] .

Ainsi nos résultats se rapprochent de ceux de la canada et du Brunei avec 31 cas étalé sue une période de 9 ans.

1.1. Age :

Chez la femme âgée de 40 à 55ans La cholangite biliaire primitive est diagnostiquée généralement suite à des douleurs gastriques aiguës. Une étude suédoise de Marschall et al [51], a rapporté une moyenne d'âge de 64ans, contre 47 ans selon l'étude américaine réalisée par Kapel manetal [50].

En Tunisie, Maamouri et al [52] ont rapporté une moyenne d'âge de 52 ans. Cette étude a constaté une moyenne d'âge la plus proche de la nôtre qui est de 46 ans au moment du diagnostic.

La plupart des études faites sur ce sujet situent la moyenne d'âge au moment du diagnostic aux alentours de 50 ans [54,55], L'âge moyen des patients de notre série, étant de 35-43 ans, ce qui rejoint les données de la littérature.

1.2. Sexe :

La CBP se voit de manière sélective chez le sexe féminin comme la plupart des maladies auto-immunes, Ceci a été démontré par des études faites dans plusieurs pays occidentaux, au Canada, Kapelman et al [50] ont rapporté un sex ratio de 9,1. aux USA Remmel et al [57] ont rapporté un sexe ratio de 22 ,1 et en Estonie.

En Tunisie Maamouri et al [52] ont rapporté un sexe ratio de 9,1. Dans notre étude le sexe ratio était très différent unique et originale de l'ordre de 0,10, ce qui rejoint plusieurs données de la littérature rapportant une atteinte du sexe féminin principalement.

2. Diagnostic

2.1. Profil clinique

- **Asymptomatique**

Chez les malades de la CBP Le mode de déclaration de la pathologie est en général graduel. Un malade est considéré asymptomatique si aucun symptôme ne peut être accordé à sa pathologie lorsqu'elle est diagnostiquée, pendant une période allant jusqu'à 12 ans [42].

Plusieurs études sont conclues au fait que aucun prédicteur pour l'identification des patients qui allaient ultérieurement développer des symptômes n'a été déterminé. Une étude britannique de Mitchison et al. [59] a enregistré que 36% des patients avaient développé des symptômes après une période de suivi de 6ans. Dans une étude de la Mayo Clinique, [60] cette proportion était de 75% au bout de 7- 8 ans de suivi.

Ses études sont conclues également que les observations étaient similaires entre les patients symptomatiques et asymptomatiques et aucune différence d'âge n'a été retrouvée [61].

- **Symptomatique**

- L'asthénie**

Chez la majorité des patients atteints de CBP, l'asthénie constante représente un symptôme non spécifique et fréquent [63,65] Ce qui serait à l'origine d'une détérioration de la vie du malade, cette asthénie rendrait la maladie lourde et pénible à supporter[66].

Dans notre étude, 24 patients étaient asthéniques soit 77,41%. Ces résultats sont comparables à ceux de certains auteurs tels que Guel et al [64] avec 72,40%, Sullivan et al [60] avec 81%; mais demeurent considérablement supérieurs à ceux de Kapelman et al. [50] avec 13%.

L'étude tunisienne de Maamouri et al. [52] a retrouvé une proportion de 46% de patients asthéniques.

Le Prurit :

Le prurit au cours de la CBP évolue par poussées intermittentes de rémissions et serait étrangement moins marqué aux stades avancés de la maladie [69]. Dans la littérature un prurit sévère rebelle à toute tentative de traitement médicamenteux constitue une indication à la transplantation hépatique [56,70].

Uddenfeldt et al.[62] ont rapporté un pourcentage de 41% de patients avec un prurit. Même constat pour Kapelman et al. [50] avec 45,6%. En Tunisie, Maamouri et al. [52] ont rapporté un pourcentage de 49%.

Dans notre série, ce pourcentage était de 64,51%, soit 20 malades, un chiffre assez élevé par rapport à ceux retrouvés chez la plupart des auteurs.

L'ictère :

L'ictère est le premier symptôme chez environ 15% des patients, et n'est généralement présent que dans les stades avancés de la maladie.

Suite à la destruction des canaux biliaires intra- hépatiques. L'ictère s'aggrave progressivement en parallèle avec généralement d'autres manifestations cliniques telles que hémorragies digestives, l'encéphalopathie hépatique et notamment l'ascite, [68].

Kapelman et al. [50] rapportaient 9% de patients ictériques, contre 20% selon l'étude d'Uddenfeldt et al. (21). Par contre chez certains auteurs, comme Maamouri et al. [52], cette proportion rejoignait 75%.

Dans notre étude, 67,74% des patients présentaient un ictère, chiffre très semblable à celui qui rapporté par Gu et al. [64] 67,41%; mais nettement inférieur à celui qui rapporté par Dib et al. [67] 92,7%.

Les Douleurs abdominales :

Dans notre étude, 4 malades présentaient des douleurs abdominales, soit 12,86 % des patients. Chez beaucoup de patients, cette douleur disparaît spontanément. Son étiologie est inexpliquée.

Dans la série de Kapelman et al. [50] Seulement 1% des patients présentaient une douleur abdominale.

Maamouri et al. [52] ont rapporté une douleur abdominale chez 25% des patients.

L'hépatomégalie:

L'hépatomégalie est un Signe fréquemment retrouvé au cours de la CBP avec une hypertrophie hépatique indiquée par distance partageant le bord inférieur du foie de son sommet et qui mesure dans ce cas plus de 12cm chez l'adulte.

Dans notre travail , l'examen physique a retrouvé une hépatomégalie chez 16 patients soit 51,61% des patients. Ces résultats sont semblables à ceux de certains auteurs tels que Gu et al. [64] avec 43,6% .

Chouqui et al. [53] et Kapelman et al. [50] ont rapporté des chiffres légèrement plus élevés, avec 52% de patients présentant une hépatomégalie. Nos résultats étaient par contre sensiblement supérieurs à ceux de Rydning et al. [61] avec 20%, et de Maamouri et al. [52] avec 25,5% .

Les anomalies cutanées.

Dans notre travail nous avons noté la présence de manifestations dermatologiques comprenant, les xanthélasmas, et les xanthomes , qui sont des manifestations typiquement tardives de l'hyperlipidémie provoquée par la cholestase chronique. Les xanthomes dont l'apparition débiterait lorsque le taux de cholestérol dépasse 600 mg/dl [50]. Contrairement Pour les xanthélasmas ils ne seraient pas corrélés au taux de cholestérol sanguin et peuvent apparaître en l'absence d'hypercholestérolémie.

Uniquement 1 patient dans notre étude soit 3,22 % de nos malades présente des xanthélasmas et/ ou des xanthomes. Leur fréquence rapportée d'autres auteurs comme Kapelman et al. [50] était de 15% pour les xanthelesmas et 6% pour les xanthomes.

2.2. Paraclinique:

2.2.1. Biologie:

a- La cholestase:

Tous les patients de notre série présentaient une cholestase biologique. Ainsi la CBP se manifeste par une cholestase chronique, suite à l'obstruction des petites voies biliaires intra-hépatiques, qui serait cliniquement une cholestase évoluant depuis plus de 6 mois [56].

Tous les malades de notre série avaient des taux de PAL augmentés, ce qui est en accord avec les données de la littérature.

b- Les gammaglutamyl transférases:

Parallèlement à l'augmentation des PAL, on observe également une hausse des gammaglutamyl transférases, enzymes à localisation hépatobiliaire, mais qu'on peut aussi trouver dans d'autres tissus, comme le rein et le pancréas.

c- La bilirubine:

L'élévation de la bilirubine apparaît plus tardivement dans l'évolution de la maladie [56].

Le degré évolutif de l'atteinte hépatique est en relation de la concentration de bilirubine, généralement plus élevées dans les formes symptomatiques, [56,70].

Ainsi, une bilirubinémie augmentée au-delà de 17 $\mu\text{mol/l}$ signal l'existence d'une maladie active. Un taux situé entre 50 et 85 $\mu\text{mol/l}$ et augmentant progressivement annonce l'entrée dans la phase terminale de la maladie et demande une transplantation hépatique urgente [56].

d- La cytolysse:

Une augmentation modérée des transaminases (ASAT et ALAT) est observée chez près de la moitié des patients asymptomatiques et chez presque 80% des patients symptomatiques [71]. Dans notre étude, une cytolysse était présente chez 22 Patients soit 70,96 % ; contre 34,9% selon Maamouri et al. [52].

2.2.2. Immunologie :

a- Les anticorps anti-mitochondries

Pour le diagnostic de CBP Les AAM sont l'examen clef, avec une sensibilité et une spécificité qui sont de l'ordre de 97% [56].

Dans notre série, les AAM2 étaient positifs chez 27 patients soit 87,09%, ce qui est en accord avec les données retrouvées dans la littérature.

Une dizaine d'auto-anticorps dirigés contre des composants mitochondriaux ont été décrits au cours de certaines maladies, dont plusieurs associés à la CBP. Certains autres anticorps sont détectables en IFI (immunofluorescence), d'autres en technique ELISA. Seuls les AAM de type

2 sont recherchés en pratique habituelle. Ils sont retrouvés dans la CBP et sont parfois associés aux anti-M4, anti -M8 et anti-M9. Pour les anti-M10 ils apparaissent précocement dans la CBP mais sont souvent masqués par les anti-M2.

b- Les anticorps anti nucléaires

Des anticorps antinucléaires (AAN) sont présents chez 25 % à 70 % des patients atteints de CBP. Deux types d'AAN ont une forte spécificité (> 90 %) pour la CBP. On peut distinguer ces anticorps selon deux groupes :

- **Les anticorps anti-gp 210** : représentent le second marqueur immunologique de la CBP et sont actuellement les seuls Ac anti-membrane nucléaire qui peuvent être caractérisés en pratique courante. Dans notre série, ces anticorps étaient positifs chez 5 patients (16,12%), ce qui est en accord avec les données de la littérature. Ces résultats sont cependant à contextualiser, le fait étant que les Ac anti gp-210 n'ont été généralement demandés qu'en cas de négativité des AAM. Leur véritable prévalence chez les patients atteints de CBP dans notre série est donc inconnue.

- **Les anticorps anti sp-100**: Donnant par IFI un aspect à grains nucléaires multiples, les Ac anti-Sp100 sont retrouvés dans 10 à 30 % des CBP. Dans notre série, ces anticorps étaient présents chez 4 de nos patients soit 12,90%, ce qui est en accord avec les données de la littérature. Cependant, à l'instar des Ac anti gp-210, leur prévalence réelle chez les patients de notre série reste inconnue, étant donné qu'en pratique, ces Ac ne sont recherchés qu'en cas de négativité des AAM.

c- Les Immunoglobulines

Une grande partie des patients atteints de CBP présente une élévation significative du taux des IgM sériques environ 6 fois la valeur normale. Leur élévation serait moins marquée chez les patients ayant une CBP séronégative. Le mécanisme expliquant ce phénomène reste inconnu [58].

Pour la concentration des IgG l'élévation est moins fréquente au cours de la CBP, Le ratio IgM/IgG , est un outil intéressant pour distinguer entre ces entités en cas de difficultés diagnostiques ; un ratio > 1 orientant vers une CBP, un ratio < 1 orientant vers une autre pathologie hépatique isolée ou associée à la CBP [72].

2.2.3. Histologie:

La ponction-biospie hépatique(PBH) n'est pas nécessaire en présence de signes de cholestase chronique et de réactivité sérologique [73]. En revanche, elle demeure indispensable en cas de forme atypique , c'est-à-dire en cas de CBP séronegative ou d'augmentation inhabituelle des transaminases ($>5N$) ou des IgG sériques ($>20g/L$) pouvant suggérer un syndrome de chevauchement(CBP+HAI), ou de toute autre pathologie hépatique suspectée [73].

Dans notre série, la PBH a été réalisée chez 16 malades soit 51,61% . et la classification de Scheuer a été utilisée pour stadifier la CBP . 8 et 5 malades soit 25,80% et 16,12% étaient à un stade histologique avancé (stades III et IV de Scheuer), 2 patients soit 6,45% étaient à un stade histologique précoce (Stades I et II de Scheuer). Cette tendance est différente de la série de Maamouri et al. [52]: 54,8% étaient à un stade histologique précoce contre 45,2% à un stade histologique avancé.

CONCLUSION

La cholangite biliaire primitive est une hépatopathie cholestatique chronique. Qui se caractérise par une évolution brusque et sa morbidité est lourde.

C'est une maladie auto-immune, d'étiologie inconnue, caractérisée par la destruction progressive des canalicules biliaires.

La clinique est marquée essentiellement par le symptôme majeur qui est l'asthénie, l'ictère et le prurit.

Elle peut également se dévoiler tardivement par des signes d'insuffisance hépato-cellulaire et d'hypertension portale.

Du fait d'une meilleure perception de la maladie et de l'affinement des tests diagnostiques.

De plus en plus de CBP sont diagnostiquées au stade asymptomatique.

Les anticorps anti mitochondries de type II sont très spécifiques de la maladie et en sont de grande utilité, et un excellent marqueur. De temps plus que la CBP est souvent associée à d'autres maladies auto-immunes.

D'après nos investigations le traitement repose particulièrement sur l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique qui ralentit largement la progression de la maladie et améliore la survie sans transplantation.

La Cholangite biliaire primitive est une maladie de début bénin alors qu'il est une pathologie grave. Jusqu'à présent, il est largement inconnu comment la CBP se développe, il n'existe pas de traitement curatif ; seulement La transplantation hépatique au stade terminal de la maladie.

RÉFÉRENCES

- [1] : **Serge E, Benhamou JP.** La cirrhose biliaire primitive. Médecine/Sciences 1994; 10 :528-35.
- [2] : **Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, et al.** Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis.' Journal of Hepatology. 2015 Nov 1;63(5):1285–7.
- [3] : **Admou B K et Krati i,** 2014.Diagnostic biologique des hépatopathies auto-immunes»
- [4] : **Yann-Erick C et Luc M, 2013.**MALADIES RARES EN MEDECINE D'URGENCE, Définition et classification des maladies auto-immunes, pages 1-2-3.
- [5] : **DIB Fadel DjonidSeider,** 2015. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales: Données épidémiologiques, cliniques et évolutives des hépatopathies Chroniques non virales : Étude multicentrique dans l'Ouest Algérien.
- [6] : **Bouchireb H et Fenniche A,** 2018. l'Intérêt du diagnostic immunologique dans les hepatopathies auto-immunes. Thèse de Doctorat en Pharmacie faculté de Médecine.
- [7] : **Gross RG, Odin JA.** Recent advances in the epidemiology of primary biliary cirrhosis. Clin Liver Dis. 2008 May;12(2):289–303; viii
- [8] : **Lleo A, Colapietro F.** Changes in the Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis. Clinics in Liver Disease. 2018 Aug;22(3):429–41.
- [9]: **Mahmoudi M et al, 2014.** Maladies auto-immunes associées à la cirrhose biliaire primitive. La Revue de Médecine Interne, Volume 35, P A160.
- [10] : **Elkirat.Hanane.** L'acide ursodesoxycholique dans la cirrhose biliaire primitive. Memoire de fin des etudes. Tlemcen : universite abou bekr belkaïd faculte de medecine , 16 / 06 / 2015,104
- [11]: **Jakson.A., Tenhaken.RK., Roberston.JM., et al** (1995) Analysis of chemical complication data for radation hepatitis using a parallel architecture model, Int J Radiat Oncol 3oil phys, n°31: 833-91.
- [12] : **Oriana Ciacio, Denis Castaing.** Le Foie et les Voies biliaires : Anatomie, Centre Hépatobiliaire Paul Brousse, Mar. 24, 2015.

- [13] : **D. Tholey**, Structure et fonction du foie,” Édition professionnelle du Manuel MSD, Feb. 21, 2024.
- [14] : **MAYOLY ,SPINDREL**. CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE Comprendre et gérer son quotidien.ALBI.FRANCE. 07/10/2019 ,56.
- [15] : **Miayi K**. Structural organization of the liver. In: Hepatotoxicology. Robert GM, Steadman DH, Richard JB, (eds),Boca Raton, CRC Press, 1991; 1-66.
- [16] : **Mayoly S, 2019**. Livre Augmenté de Référence en Gastro-Entérologie; Cholangite biliaire primitive comprendre et gérer son quotidien.
- [17] : **Blouin A, Bolender RP, Weibel ER**. Distribution of organelles and membranes between hepatocytes and non-hepatocytes in the rat liver parenchyma. J Cell Biol 1977; 72:441-445
- [18] : **J. Poirier et J.M. André**.Cours d’Histologie. Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière ,23 juillet 2003.
- [19] : **É. LAROUSSE**, voies biliaires.
- [20] : **Lleo A, Leung PSC, Hirschfield GM, Gershwin EM**, (2020). The Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. Semin Liver Dis. 2020 Feb;40(1):34-48.
- [21] : **Bouchireb H et Fenniche A**, 2018. «l’Intérêt du diagnostic immunologique dans les hépatopathies auto-immunes». Thèse de Doctorat en Pharmacie faculté de Medcine
- [22] : **Laurinet B et Harry S**, 2014. Les fondamentaux de la pathologie digestive chapitre 6 : foie voies biliaires
- [23] : **Poupon R**. Cirrhose biliaire primitive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-015-A-60, 2010
- [24] : **Solange Bresson Hadni(Besançon),Bertrand Hanslik (Montpellier),Pierre Toulemonde (Toulouse)**. La Cholangite Biliaire Primitive (CBP) en pratique.
- [25] : **Ulrich B et al**, 2015.Changing nomenclature for PBC: From cirrhosis to cholangitis Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.
- [26] : **Mauss B, Rockstroh S, Wedemeyer H** . 2020. 10th Edition, « Hepatology A clinical textbook». Pages: 623-644 .

- [27] : **Treta et Mitchell**, 2015
- [28] : **Caroline C et al**, 2007. «Association polyarthrite rhumatoïde et cirrhose biliaire primitive». Revue du Rhumatisme 74. 4963499
- [29] : **James S P**, 2007. Primary Biliary Cirrhosis. In: Schiff, E R, Sorrell M F, Maddrey W
- [30] : **C.Schiff** . Diseases of the Liver», Lippincott Williams & Wilkins. 10th Edition; Chapter: 24, Pages: 680-695.
- [31] : **ARAAR , Meriem**. Etude transcriptomique de l'expression des micro-ARN dans la cirrhose biliaire primitive. Blida ; faculte des sciences de la nature et de la vie département de biologie et physiologie cellulaire, 2020-2021,65.
- [32] : **Rajender R K et Thomas F**, 2006. THE CLINICIAN'S GUIDE TO Liver Disease , page 90-91.
- [33] : **Gideon M. Hirschfield GM, Liu X, Xu C et al**. Primary Biliary Cirrhosis Associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 Variants , May 20, 2009.
- [34] : **Jessica,K., Dyson,M., Hirschfield,G., David,H., Adams., Beuers,H., Derek,A., Mann.,Keith,D., Lindor et Jones,EJ**, (2015) ; Novel therapeutic targets in primary biliary cirrhosis,Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology n°12, 147-158.
- [35] : **BOUADJEDIA.Ahlem , BEN MAHDJOUR. Khadidja**, L'intérêt de l'exploration immunologique dans le diagnostic de la cirrhose biliaire primitive, Mèdèa : Département des Sciences de la Nature et de la Vie , 2019/2020, 148.
- [36] : **Mazari.Ines Mejda, Maamria. Yasmine**. Cholangite biliaire primitive : aspects Épidémiologiques, cliniques, et immunologique , Blida ; Faculté de médecine Département de pharmacie, 15/09/2022 ,74.
- [37] : **Huang Y-Q**. Recent advances in the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. World J Hepatol. 2016 Nov 28;8(33):1419–41
- [38] : **Compston JE, Thompson RP**. Intestinal absorption of 25-hydroxyvitamin D and osteomalacia in primary biliary cirrhosis. Lancet. 1977 Apr .
- [39] : **Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB**. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. Hepatology. 2000 Jun;31.

- [40]: **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.
- [41]: **Tioura , Menni** Cirrhose Biliaire Primitive Diagnostic et traitement, XIVème Séminaire, Atelier National de formation en Hépatogastroentérologie ; Janvier,2011.
- [42] :**Corpechot C.** La cirrhose biliaire primitive. *Post'U* 2013; 147-154.
- [43] : **Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY.** Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *Journal of Hepatology*. 2012 May 1;56(5):1181–8.
- [44] : **Kim WR, Lindor KD, Locke GR, Therneau TM, Homburger HA, Batts KP, et al.** Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology*. 2000 Dec;119(6):1631–6.
- [45] : **Metcalf JV, Bhopal RS, Gray J, Howel D, James OF.** Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis in the city of Newcastle upon Tyne, England. *Int J Epidemiol*. 1997 Aug;26(4):830–6.
- [46] : **Witt-Sullivan H, Heathcote J, Cauch K, Blendis L, Ghent C, Katz A, et al.** The demography of primary biliary cirrhosis in Ontario, Canada. *Hepatology*. 1990 Jul;12(1):98–105.
- [47] : **Chong VH, Telisinghe PU, Jalihal A.** Primary biliary cirrhosis in Brunei Darussalam. *HBPD INT*. 2010 Dec;9(6):622–8.
- [48] : **Sakauchi F, Mori M, Zeniya M, Toda G.** A Cross-Sectional Study of Primary Biliary Cirrhosis in Japan: Utilization of Clinical Data When Patients Applied to Receive Public Financial Aid. *Journal of Epidemiology*. 2005;15(1):24–8.
- [49] : **Kim K-A, Ki M, Choi HY, Kim BH, Jang ES, Jeong S-H.** Population-based epidemiology of primary biliary cirrhosis in South Korea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan;43(1):154–62.
- [50] : **Kapelman B, Schaffner F.** The natural history of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 1981 Nov;1(4):273–81.

- [51] : **Marschall H-U, Henriksson I, Lindberg S, Söderdahl F, Thuresson M, Wahlin S, et al.** Incidence, prevalence, and outcome of primary biliary cholangitis in a nationwide Swedish population-based cohort. *Sci Rep*.
- [52] **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.
- [53] : **N. Chouqui, A. Boussaeden, I. Benelbarhdadi, O. Essamri, F. Ajana, R. Afifi, et al.** Profil épidémiologique et clinique de la cirrhose biliaire primitive au Maroc. 2009.
- [54] : **Griffiths L, Dyson JK, Jones DEJ.** The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2014 Aug;34(3):318–28.
- [55] : **Triger DR, Berg PA, Rodes J.** Epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Liver*. 1984 Jun;4(3):195–200.
- [56] : **Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, et al.** EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology*. 2017 Jul;67(1):145–72.
- [57] : **Rommel T, Rommel H, Uiho R, Salupere V.** Primary biliary cirrhosis in Estonia. With special reference to incidence, prevalence, clinical features, and outcome. *Scand J Gastroenterol*. 1995 Apr;30(4):367–71.
- [58]: **Reshetnyak VI.** Primary biliary cirrhosis : Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 7;21(25):7683–708.
- [59] : **Mitchison HC, Lucey MR, Kelly PJ, Neuberger JM, Williams R, James OF.** Symptom development and prognosis in primary biliary cirrhosis: a study in two centers. *Gastroenterology*. 1990 Sep;99(3):778–84.
- [60] : **Balasubramaniam K, Grambsch PM, Wiesner RH, Lindor KD, Dickson ER.** Diminished survival in asymptomatic primary biliary cirrhosis. A prospective study. *Gastroenterology*. 1990 Jun;98(6):1567–71.
- [61] : **Rydning A, Schrumpf E, Abdelnoor M, Elgjo K, Jenssen E.** Factors of prognostic importance in primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1990 Feb;25(2):119–26.

- [62] : **Uddenfeldt P, Danielsson A.** Primary biliary cirrhosis: survival of a cohort followed for 10 years. *J Intern Med.* 2000 Oct;248(4):292–8.
- [63] : **Gu E, Yao G.** The clinical characteristics of primary biliary cirrhosis in China: a systematic review. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2009 Nov;17(11):861–6.
- [64] : **Goldblatt J, Taylor PJS, Lipman T, Prince MI, Baragiotta A, Bassendine MF, et al.** The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. *Gastroenterology.* 2002 May;122(5):1235–41.
- [65] : **Prince MI, James OF, Holland NP, Jones DE.** Validation of a fatigue impact score in primary biliary cirrhosis: towards a standard for clinical and trial use. *J Hepatol.* 2000 Mar;32(3):368–73.
- [66] : **Huet PM, Deslauriers J, Tran A, Faucher C, Charbonneau J.** Impact of fatigue on the quality of life of patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2000 Mar;95(3):760–7.
- [67]: **F.Dib, H.Elkirat.** L'acide ursodésoxycholique dans la cirrhose biliaire primitive. 2015.
- [68] : **Christensen E, Crowe J, Doniach D, Popper H, Ranek L, Rodés J, et al.** Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 patients. *Gastroenterology.* 1980 Feb;78(2):236–46.
- [69] : **Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, Lindor KD.** Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003 Jul;1(4):297–302.
- [70] : **Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M.** Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018 Nov 6;hep.30145.
- [71] : **Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB.** Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. *Hepatology.* 2000 Jun;31(6):1231–8.
- [72] : **Moreira RK, Revetta F, Koehler E, Washington MK.** Diagnostic utility of IgG and IgM immunohistochemistry in autoimmune liver disease. *World J Gastroenterol.* 2010 Jan 28;16(4):453–7.
- [73] : **Zein CO, Angulo P, Lindor KD.** When is liver biopsy needed in the diagnosis of primary biliary cirrhosis? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003 Mar;1(2):89–95.

[74] : Tzioufas T., Youinou P., Moutsopoulos H.M. Sjögren's syndrome. In : Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN (eds) Oxford Textbook of Rheumatology. Oxford, Oxford Medical Publications. 2ème édition 1997 ; volume 2 :1301-17.

[75] : Huang YQ. novembre,28 2016. Recent advances in the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. page 1421-1422

Année universitaire : 2023-2024	Présenter par : Arouak Amani Allouk Nourhane
Etude Clinique de la Cholangite Biliaire Primitive aux service de gastro-entérologie de CHU de Constantine	
Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master en: Biochimie	
<p>Résumé:</p> <p>La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie auto-immune caractérisée par une destruction progressive des petits canaux biliaires. Elle est souvent associée à des symptômes tels que l'asthénie, l'ictère, le prurit et l'hépatomégalie. Elle peut également se dévoiler tardivement par des signes d'insuffisance hépato-cellulaire et d'hypertension portale.</p> <p>Une étude rétrospective menée au service de gastro-entérologie du CHU de Constantine, durant une période de 9 ans s'étalant de janvier 2015 à Décembre 2023 a examiné 31 cas de CBP.</p> <p>Les patients, majoritairement des femmes (28 femmes) et seulement 3 hommes , avec un sexe ratio de 0.1, , l'âge des patients varie de 20 ans à 55 ans ; La majorité des cas étudiés se situait dans la tranche 35 ans – 55 ans (24 patients). La plupart n'avaient pas d'antécédents particuliers (12 patients). Les principaux signes cliniques étaient l'asthénie (24 patients), l'ictère (21patients), le prurit (20patients), l'hépatomégalie (16), tandis que 5 patients étaient asymptomatiques au moment de diagnostic. Tous les patients présentaient un syndrome de cholestase avec une augmentation des phosphatases alcalines, et 22 avaient également une cytolyse ; Les anticorps anti-mitochondries de type 2 (AAM2) étaient positifs chez 27 patients.</p>	
Mots clés: cholangite biliaire primitive, anticorps anti mitochondrie M2, CBP, cholestase, PBH, l'ictère.	
Laboratoire de recherche : service gastro entérologie de CHU Ben Badis de Constantine	
<p>Jury d'évaluation :</p> <p>Président: SEMRA ILHEM (MCB Grade- UConstantine 1 Frères Mentouri).</p> <p>Encadrant : TEBBANI FETHI (MCA Grade- UConstantine 1 Frères Mentouri).</p> <p>Examinatrice : RAMLI IMEN (MAA Grade- U Constantine 1 Frères Mentouri).</p>	