



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2020

Thèse N° 011

La cholangite biliaire primitive : Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques.

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/01/2020

PAR

Mr. Riad SEMLALI

Né le 29 Juillet 1994 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Cholangite biliaire primitive - Cholestase - Anticorps antimitochondries -
Ductopénie - Acide ursodésoxycholique.

JURY

Mme.	L. ESSAADOUNI Professeur de Médecine Interne	PRESIDENT
Mme.	K. KRATI Professeur de Gastro-entérologie	RAPPORTEUR
Mme.	H. RAIS Professeur d'Anatomie Pathologique	} JUGES
Mme.	Z. SAMLANI Professeur de Gastro-entérologie	
Mme.	S. OUBAHA Professeur agrégée en Physiologie	



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration de Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. BadieAzzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI EI Ouafi EI Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICH I Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie

ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nistrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabihrabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUS Aicha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie

DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirmaxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo facial	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie -Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique ethygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale

BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardiovasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie

BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie–réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio–organnique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 24/09/2019



DÉDICACES





Je dédie cette thèse à...

A mes parents : ELKALDI Farah et SEMLALI Youssef.

Aucune phrase ne saurait exprimer ce que vous représentez pour moi. Je vous dois tout ce que j'ai et tout ce que je suis. Je vous suis éternellement reconnaissant pour les sacrifices que vous avez consentis et mon amour pour vous ne s'éteindra qu'avec ma vie.

A mes frères et à ma sœur : Noamane, Soulaïmane et Rîm SEMLALI :

La distance qui nous sépare ne saurait entamer les liens qui nous unissent. Je remercie Dieu de m'avoir accordé la grâce de vivre et de grandir parmi vous, puisse-il nous garder éternellement unis.

A la mémoire de ma très chère Tata, GOUNDAFI Khadija :

Tout en écrivant ces mots, je ne puis prétendre que le passage du temps ait dilué le chagrin éprouvé à notre séparation. Tu as été pour moi une deuxième mère et m'as comblé d'amour, de tendresse et d'égards. J'aime à croire que tu serais fière de ce que ton fils est devenu. A notre prochaine rencontre, si telle est la volonté de Dieu.

A ma grand-mère Nana, GOUNDAFI Oumelgheit:

Je te suis reconnaissant pour l'amour inconditionnel dont tu m'as baigné tout au long de ma vie. Puisse Dieu te préserver du mal et te combler de bienfaits.

A mon grand-père maternel ELKALDI Mohamed Fathallah :

Je te dédie ce travail en témoignage de l'affection et du respect que je te porte. Puisse Dieu te procurer santé, bonheur et longue vie.

A mes défunts grand-parents paternels: GOUNDAFI Mina et SEMLALI

Ahmed :

Je n'ai hélas guère eu la chance de vous connaître dans cette vie et ne peux qu'espérer vous rencontrer dans l'autre. Que Dieu ait votre âme en sa sainte garde.

A la mémoire de mon troisième grand-père, Nadifi Bachir :

Tu m'as accueilli à bras ouverts et comblé d'égards et de bienfaits. Ton humilité et ta sagesse sont un idéal que je tâcherai de suivre toute ma vie. Que Dieu t'accorde son infinie miséricorde et t'accueille dans son éternel paradis.

A mes tantes, mes oncles, mes cousins et mes cousines :

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

A mes chers amis et collègues, en particulier : SALAMI Abdelmouine, RISSALI Mohammed, NOUIDI Nizar, BELBARK Younes, BENRABIAA Imane, SOUSSI Souleïmane, SOUSSI Salma, SARDA Zineb, ainsi qu'à toutes leurs familles.

Je vous suis profondément reconnaissant de m'avoir honoré de votre amitié.

Que ce travail soit le témoignage de mon estime et de mon affection.

A toute l'équipe d'hépto-gastro-entérologie du CHU Med VI de Marrakech.

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



REMERCIEMENTS



J'ai longuement hésité à choisir des mots dont la sémantique se hisse au niveau des sentiments de remerciement, de reconnaissance et de gratitude que je désire exprimer à votre intention. Ayez l'amabilité, vous prie-je, de combler ces mots de leur sens le plus fort et le plus profond.

A notre maître et présidente de thèse :

Madame ESSAADOUNI Lamia

Professeur et chef de service de médecine interne

au CHU Mohamed VI de Marrakech

Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider mon jury de thèse. J'ai eu le privilège de passer par votre service durant ma formation et ai été témoin de vos qualités humaines et professionnelles. Je vous remercie également pour l'amabilité et l'affabilité avec lesquelles vous m'avez reçu.

Veillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et de mon respect.

A notre maître et rapporteur de thèse :

Madame KRATI Khadija

Professeur et chef de service d'hépatogastro-entérologie

au CHU Mohamed VI de Marrakech

C'est durant mon passage dans votre service que j'ai eu le grand plaisir et l'indiscible honneur de m'adresser à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement. Permettez-moi de vous remercier encore une fois pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé et pour le temps que vous m'avez octroyé en dépit de vos responsabilités et de vos engagements. Force est de reconnaître cher professeur, que votre encadrement était d'une qualité rare.

A notre maître et juge de thèse :

Madame RAIS Hanane

Professeur et chef de service d'anatomie pathologique

au CHU Mohamed VI de Marrakech

C'est pour moi un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi cet honorable jury. Permettez-moi de vous remercier pour votre disponibilité et votre amabilité et veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de mon profond respect.

A notre maître et juge de thèse :

Madame SAMLANI Zouhour

Professeur d'enseignement supérieur au service d'hépto-gastro-

entérologie au CHU Mohamed VI de Marrakech

Votre bienveillance, l'intérêt que vous avez accordé à ce travail et le temps que vous avez investi pour l'examiner sont autant de raisons de vous témoigner ma gratitude et mes remerciements les plus sincères.

A notre maître et juge de thèse :

Madame OUBAHA Sofia

Professeur de physiologie au service d'hépto-gastro-entérologie

au CHU Mohamed VI de Marrakech

L'honneur que vous m'avez accordé en acceptant généreusement de siéger parmi ce jury et vos remarques qui vont certainement enrichir ce travail m'incitent à vous exprimer ma reconnaissance et mes sentiments les plus dévoués.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations :

AAc	: Auto-anticorps
AAM	: Anticorps anti-mitochondries
AAN	: Anticorps anti-nucléaires
AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
Ac anti CCP	: Anticorps anti-peptides citrullinés
Ac anti-HVC	: Anticorps anti-hépatite virale C
Ag Hbs	: Antigène de surface de l'hépatite virale B
ALAT	: Alanine aminotransférase
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
Anti-Ssa	: Anti-Sjogren syndrome Antigen A
Anti-Ssb	: Anti-Sjogren syndrome Antigen B
AOC	: Acide obéticholique
ASAT	: Aspartate aminotransférase
AUDC	: Acide ursodésoxycholique
CBP	: Cholangite biliaire primitive
CHC	: Carcinome hépato-cellulaire
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CSP	: Cholangite sclérosante primitive
EASL	: European Association for the study of the liver
EH	: Encéphalopathie hépatique
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
GGT	: Gamma glutamyl transférases.
HAI	: Hépatite auto-immune
HD	: Hémorragie digestive
HDL	: High density lipoproteins
HEP2	: Human epithelial cell line type 2
HTA	: Hypertension artérielle

HTP	: Hypertension portale
IFI	: Immunofluorescence indirecte
IgA	: Immunoglobuline de type A
IgG	: Immunoglobuline de type G
IgM	: Immunoglobuline de type M
IHC	: Insuffisance hépato-cellulaire
INR	: International Normalized Ratio
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LDL	: Low density lipoprotein
MC	: Maladie coeliaque
MELD	: Model for End-Stage Liver Disease
NFS	: Numération et formule sanguine
PAL	: Phosphatases alcalines
PBH	: Ponction-biopsie hépatique
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
RSG	: Régime sans gluten
SGS	: Syndrome de Gougerot Sjogren.
TH	: Transplantation hépatique
TP	: Taux de prothrombine
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone
VBIH	: Voies biliaires intra-hépatiques
VBEH	: Voies biliaires extra-hépatiques
VO	: Varices oesophagiennes



PLAN



INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	4
I. MATÉRIELS :	5
1. Critères d'inclusion :	5
2. Critères d'exclusion :	5
3. Objectifs :	5
II. MÉTHODES :	5
1. Collecte des données :	5
2. Analyse des données :	6
RÉSULTATS	7
I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	8
1. Fréquence générale:	8
2. Répartition des patients selon les années de l'étude :	8
3. Répartition selon l'âge :	8
4. Répartition selon le sexe :	9
II. Antécédents :	10
1. ATCDs personnels :	10
2. ATCDs familiaux :	11
III. Diagnostic :	11
1. Profil clinique :	11
2. Profil paraclinique :	12
3. Critères diagnostiques :	15
IV. Formes cliniques :	16
1. La CBP séronégative :	16
2. Le syndrome de chevauchement (Overlap syndrome) :	16
V. Association aux maladies auto-immunes :	16
VI. Complications :	18
1. Au moment du diagnostic :	18
2. Durant l'évolution de la maladie :	18
VII. Profil thérapeutique :	19
1. Moyens	19
2. Indications	20
VIII. Profil évolutif :	21
DISCUSSION	22
I. Rappel :	23
1. Rappel anatomique :	23
2. Rappel physiologique :	27
3. Physiopathologie du syndrome de cholestase :	28
II. Epidémiologie :	30
1. Fréquence :	30
2. Age :	32

3. Sexe :	33
III. Etiopathogénie :	34
1. Facteurs génétiques :	35
2. Facteurs environnementaux :	36
3. Troubles immunologiques :	37
4. Agents infectieux :	38
IV. Diagnostic positif :	39
1. Présentation clinique :	39
2. Paraclinique :	47
3. Critères diagnostiques :	60
4. Bilan initial à réaliser dans le cadre d'une CBP :	61
V. Diagnostics différentiels :	61
1. La cholestase extra-hépatique :	63
2. La cholangite sclérosante primitive (CSP) :	64
3. Les hépatites auto-immunes :	65
4. La sarcoïdose à localisation hépatique:	66
5. Les hépatites médicamenteuses :	67
VI. Formes particulières :	67
1. La CBP séronégative :	67
2. Syndrome de chevauchement CBP-HAI (overlap syndrome) :	68
3. CBP cholestase négative :	69
VII. Association aux maladies auto-immunes:	69
1. Le syndrome de Gougerot-Sjogren :	70
2. La dysthyroïdie :	71
3. La polyarthrite rhumatoïde :	72
4. La maladie cœliaque :	73
5. La sclérodermie :	74
6. Le phénomène de Raynaud :	75
7. La maladie de Biermer :	75
8. Le Lupus :	76
9. Autres :	77
VIII. Complications :	77
1. La cirrhose et ses complications:	77
2. Le carcinome hépato-cellulaire :	82
3. Le déficit en vitamines liposolubles :	83
4. La stéatorrhée:	83
5. L'ostéoprose :	84
IX. Traitement spécifique	84
1. L'acide ursodésoxycholique.	84
2. L'acide obéticholique :	93
3. Les fibrates :	93
4. Le budésonide :	94
5. La transplantation hépatique :	94
6. Récapitulatif de la prise en charge de la CBP :	95

X. Traitement du syndrome de chevauchement :	96
1. Les corticoïdes :	97
2. Les immunosuppresseurs :	97
XI. Traitement des symptômes et des complications :	97
1. Traitement du prurit :	97
2. Traitement de l'asthénie :	98
3. Traitement de l'hypercholestérolémie :	99
4. Traitement de la déficience vitaminique :	99
5. Traitement de l'ostéoporose :	100
6. Traitement de l'hypertension portale et de ses complications :	100
XII. Evolution et pronostic :	101
XIII. Surveillance:	102
CONCLUSION	103
ANNEXES	105
RECOMMANDATIONS	112
RESUMES	115
BIBLIOGRAPHIE	120



INTRODUCTION



La cholangite biliaire primitive (CBP) , anciennement nommée cirrhose biliaire primitive (1), est une maladie inflammatoire chronique du foie, de mécanisme auto-immun, qui détruit progressivement les petits et moyens canaux biliaires intra-hépatiques.

Maladie rare, elle est encore peu connue du grand public malgré une nette augmentation de son incidence au cours des dernières années (2,3).

Cette pathologie touche en général les femmes âgées de 40 à 60 ans, mais a été observée chez des femmes d'âges différents, ainsi que chez des hommes.

Quoique la pathogénèse de la CBP soit encore mal connue, elle est caractérisée par l'interaction complexe entre des facteurs environnementaux et une prédisposition génétique (3).

Le diagnostic de la CBP repose sur l'existence d'une cholestase biologique, la positivité des anticorps anti-mitochondries de type 2 (AAM2) ou d'anticorps antinucléaires spécifiques et la présence de lésions évocatrices à l'histologie.

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

Sans traitement, la CBP évolue vers la cirrhose et ses complications (hypertension portale, hémorragies digestives, insuffisance hépato-cellulaire), conduisant au décès si une transplantation hépatique n'est pas envisageable.

Le diagnostic précoce est important car l'efficacité du traitement médical dépend en grande partie du stade auquel il est débuté.

L'avènement de l'acide ursodéoxycholique (AUDC) a révolutionné la prise en charge de la maladie ; c'est maintenant le traitement de référence avec une efficacité prouvée sur la biochimie hépatique, les lésions histologiques et la survie des patients (4,5). Cependant, environ un tiers des patients sont non-répondeurs ou présentent une réponse incomplète à ce médicament (6).

L'acide obéticholique, ayant récemment été approuvé pour le traitement de la CBP en 2016, est aujourd'hui une alternative pour les patients non-répondeurs à l'AUDC (7).

La transplantation hépatique est encore le seul traitement curatif de la maladie (8).

D'autres moyens thérapeutiques, dont l'efficacité est encore controversée, sont utilisés dans le traitement des cas résistants aux méthodes thérapeutiques conventionnelles.

Pour mieux approcher les particularités de la CBP, nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du service d'hépto-gastro-entérologie du CHU Med VI de Marrakech, dont les objectifs étaient de faire le point sur les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de cette pathologie ainsi que d'analyser son profil évolutif.



*MATÉRIELS ET
MÉTHODES*



I. MATERIELS :

Notre travail est une étude rétrospective ayant porté sur 41 patients atteints de cholangite biliaire primitive au service d'hépatogastroentérologie du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 7 ans, s'étalant entre Janvier 2012 et Décembre 2018.

1. Critères d'inclusion :

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

2. Critères d'exclusion :

Ont été exclus :

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

3. Objectifs :

Cette étude s'est fixé pour objectifs de :

Rapporter les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives de cette affection et de les comparer avec les résultats des données de la littérature.

II. METHODES :

1. Collecte des données :

Les sources de données étaient les registres d'hospitalisation du service d'hépatogastroentérologie du CHU Med VI comportant les renseignements à propos 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, thérapeutiques et évolutives de nos patients (Annexe I).

2. Analyse des données :

L'analyse des données a été réalisée avec le logiciel EXCEL 2016.

Nous avons calculé les moyennes, le minimum et le maximum pour les variables quantitatives et les pourcentages pour les variables qualitatives.



RÉSULTATS



I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

1. Fréquence générale:

Sur une période de 7 ans s'étalant entre Janvier 2012 et Décembre 2018, le nombre total de patients hospitalisés au service d'hépatogastroentérologie du CHU Med VI était de 8935 patients. Parmi eux, 41 cas de cholangite biliaire primitive, soit 0,45% du total d'hospitalisations, ont été retenus selon nos critères d'inclusion.

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

Le nombre maximal des cas de CBP a été noté en 2017 avec 9 cas, soit 21,9% du nombre total de cas. La moyenne annuelle était de 5,85 cas/ an. (Figure 1).

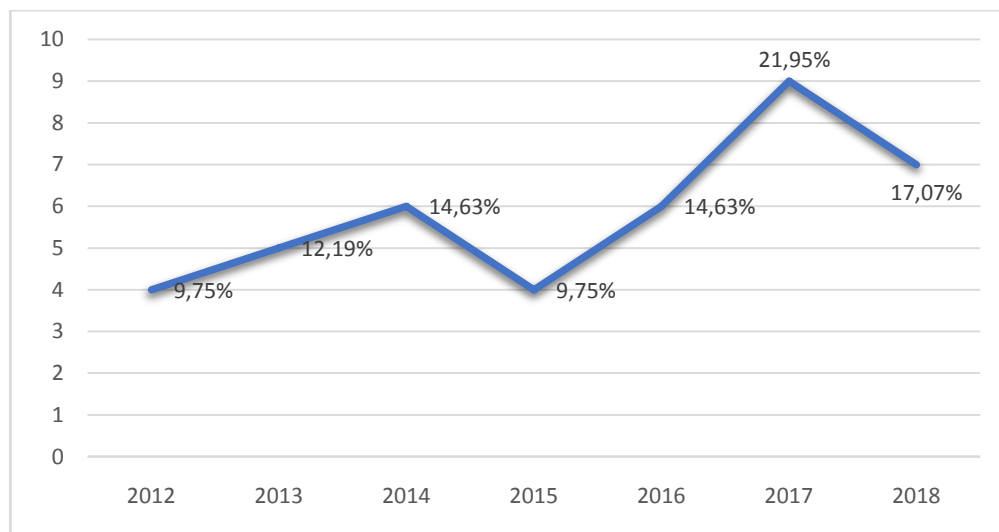


Figure 1 : Répartition des patients selon les années de l'étude.

3. Répartition selon l'âge :

Dans notre étude, l'âge des patients variait de 25 ans à 70 ans ; la moyenne d'âge étant de 46,4 ans. La majorité des cas étudiés se situait dans la tranche 40 ans - 60 ans, avec 24 patients soit

58,53% des cas. Les patients âgés de 20 à 40 ans étaient la deuxième tranche d'âge la plus représentée avec 13 cas recensés, soit 31,7% des cas. Les patients de plus de 60 ans venaient en dernier avec 4 cas qui représentaient 9,75% des cas étudiés dans notre travail (Figure 2).

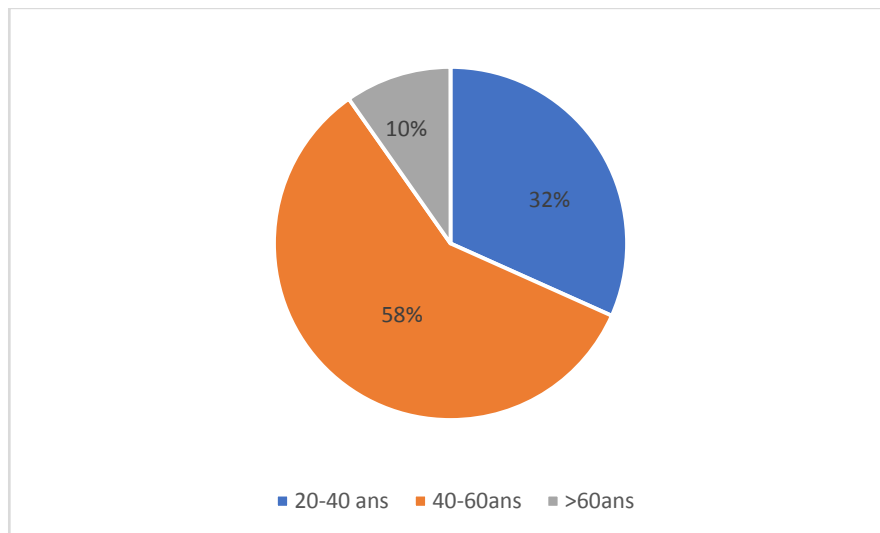


Figure 2 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

4. Répartition selon le sexe :

Parmi les 41 cas de notre étude, 40 étaient de sexe féminin (97,56 % des cas) et seulement 1 était de sexe masculin (2,44% des cas). Le sexe ratio F/H était de 40 : 1 (Figure 3).

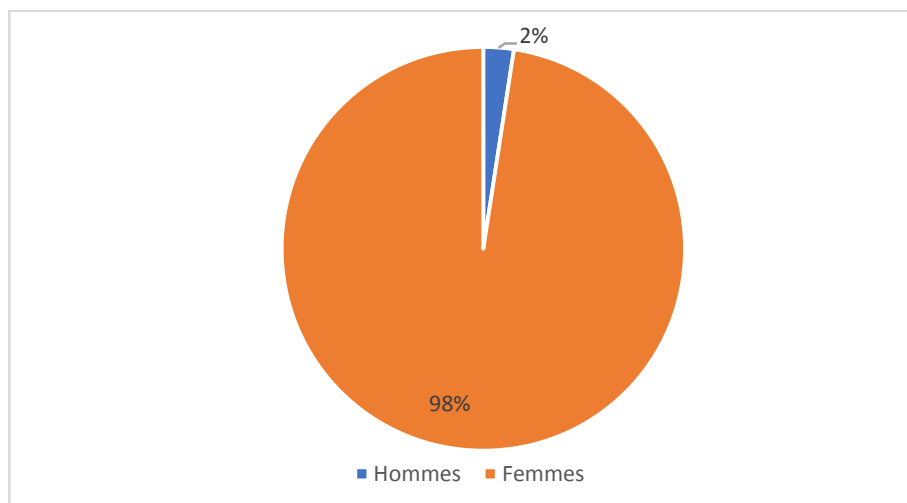


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe.

II. Antécédents :

1. ATCDs personnels :

Les antécédents retrouvés chez les patients de cette étude ont été classés dans le tableau ci-dessous :

Tableau I : ATCDs personnels des patients dans notre série.

Antécédents	Nombre	Pourcentage
DT2	5	12,19%
Cholecystectomie	4	9,75%
HTA	3	7,31%
Dyslipidémie	3	7,31%
Syndrome sec	3	7,31%
Polyarthrite rhumatoïde	2	4,87%
Dysthyroïdie	2	4,87%
Cardiopathies	2	4,87%
Tabagisme	1	2,43%
Ethylisme	1	2,43%
Syphilis	1	2,43%
Sclérodermie	1	2,43%
Aucun ATCD	27	65,85%

Un ou plusieurs antécédents ont été retrouvés chez 14 patients, soit 34,14% des cas. La majorité des patients de notre série (65,85%) n'avaient pas d'antécédents particuliers (Figure 4).

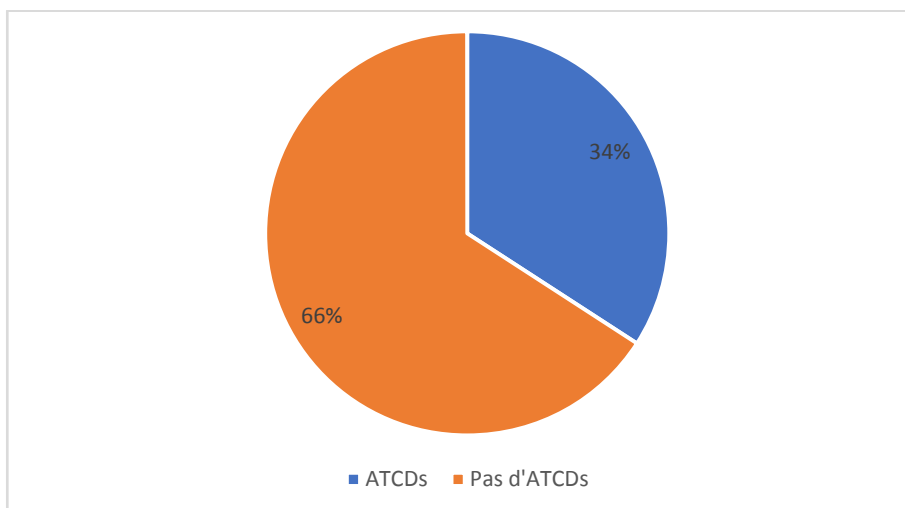


Figure 4 : Répartition des patients selon la présence d'ATCDs personnels.

2. ATCDs familiaux :

Seulement 2 patients (4,87%) avaient un ATCD familial (mères) d'hépatopathie chronique, dont la nature n'a pas été déterminée.

III. Diagnostic :

1. Profil clinique :

Dans notre étude, 6 patients, soit 14,63% des cas, étaient asymptomatiques au moment du diagnostic. 35 patients, soit 85,36% des cas, présentaient un ou plusieurs symptômes au moment du diagnostic (Figure 5).

Les symptômes les plus fréquents étaient représentés par l'asthénie, retrouvée chez 32 patients (78%) ; suivie de l'ictère, présent chez 28 patients (68,2%) et du prurit, présent chez 26 patients (63,4%). Une hépatomégalie a été retrouvée chez 18 patients (43,9%) ; des oedèmes des membres inférieurs chez 8 patients (19,51%) et une douleur abdominale chez 6 patients (14,6%). Les xanthélasmas et les xanthomes étaient présents chez un seul patient (2,43%). (Figure 6).

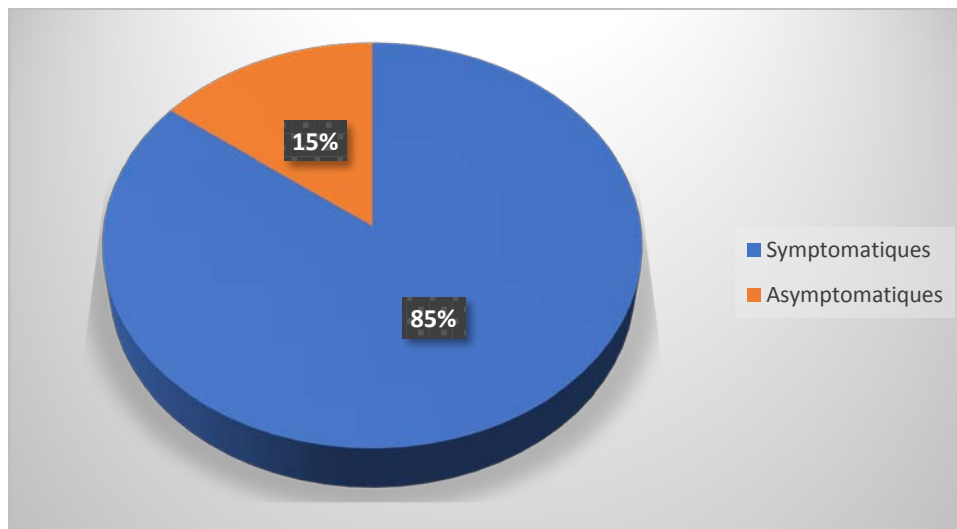


Figure 5 : Répartition des patients selon la présence ou non de symptômes au moment du diagnostic.

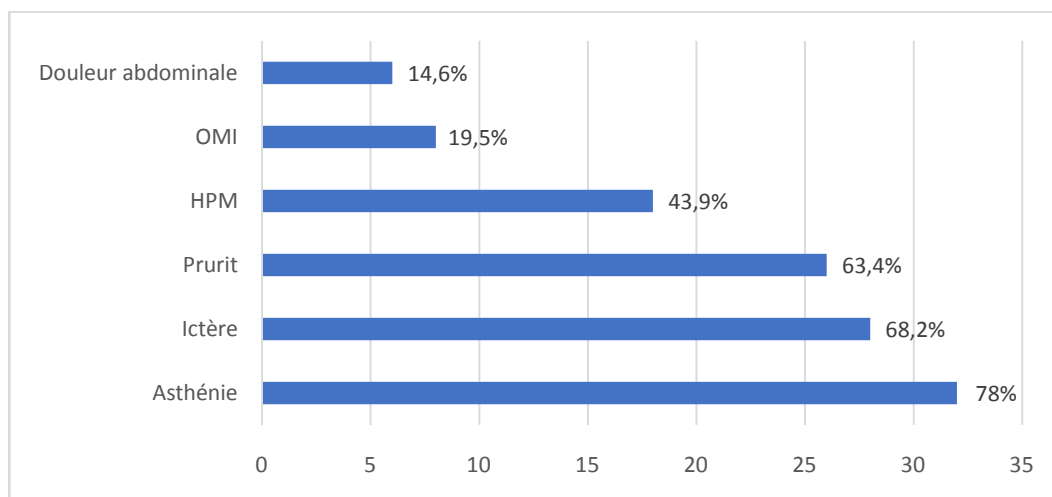


Figure 6 : Symptômes les plus fréquemment retrouvés chez nos patients.

2. Profil paraclinique :

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. 24 patients, soit 58,53% des cas, avaient une cytololyse associée, définie par une augmentation des ASAT et/ou des ALAT (Figure 7).

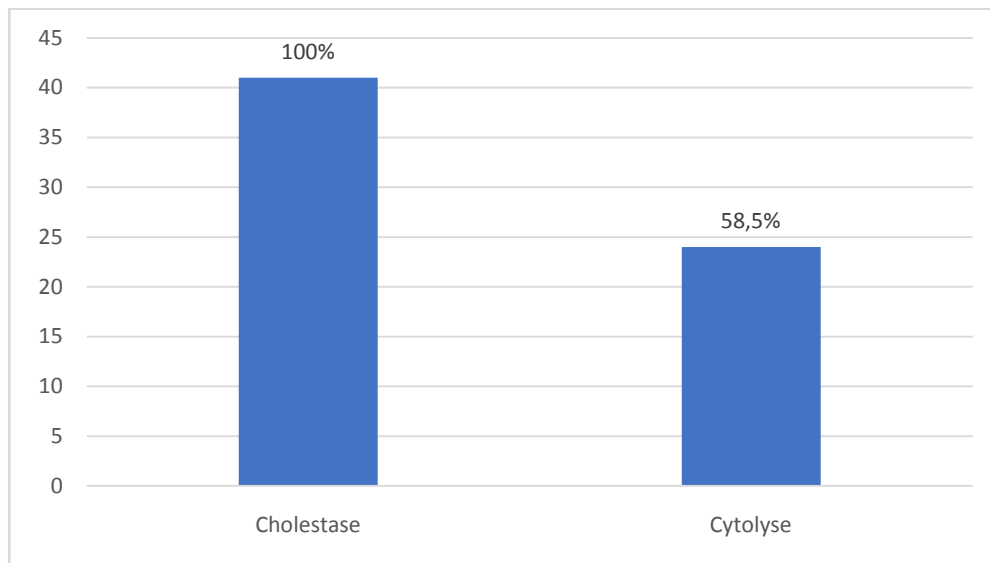


Figure 7 : Répartition des patients selon les signes biologiques.

2.2. Immunologie :

Le dosage des AAM a été réalisé chez tous nos patients. Les AAM étaient présents à un titre significatif chez 33 patients, soit 80,48% des cas (Figure 8). Les Ac anti-nucléaires spécifiques de la CBP, à savoir les anti gp-210 et les anti sp-100, ont été recherchés chez 10 patients, et étaient présents chez 5 et 4 patients respectivement (50% et 40%). (Tableau II).

Le taux d'IgM a été dosé chez 8 patients (19,51%) et était élevé chez 6 d'entre eux (75%).

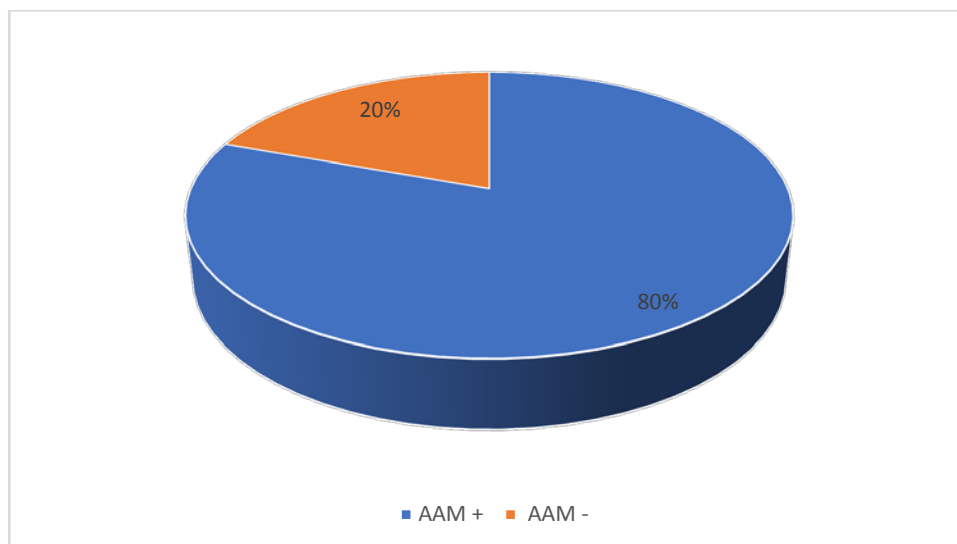


Figure 8 : Répartition des patients selon la positivité des AAM.

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

Auto anticorps	Nombre de patients	Positif	Négatif
AAM	41	33 (80,48%)	8 (19,51%)
Anti gp-210	10	5 (50%)	5 (50%)
Anti sp-100	10	4 (40%)	6 (60%)

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 20 patients, soit 48,78% des cas (Figure 9).

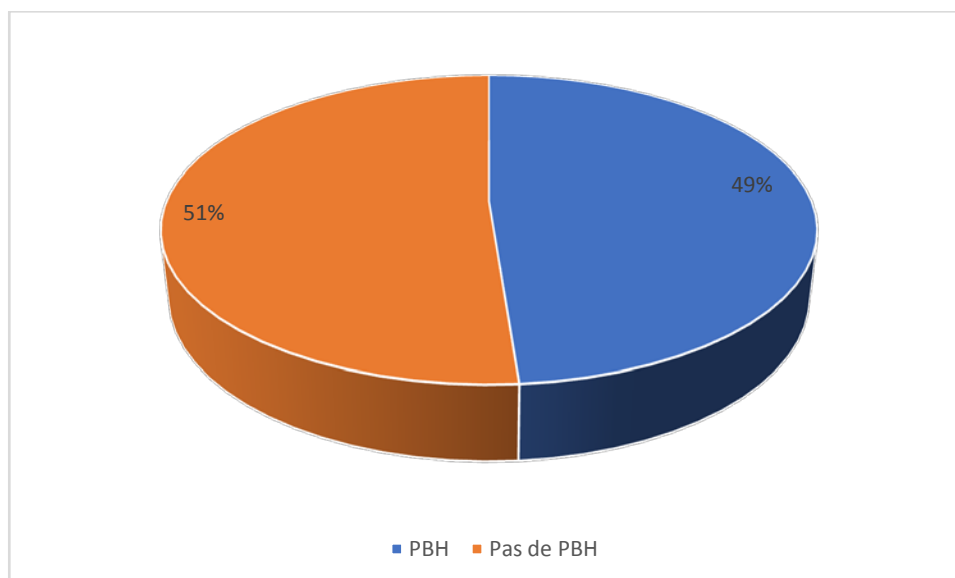


Figure 9 : Pourcentage de patients chez lesquels la PBH a été pratiquée.

La classification de Scheuer (Annexe III) a été utilisée pour stadifier la CBP. Le stade histologique le plus fréquemment retrouvé dans notre série était le stade III de Scheuer, présent chez 6 patients ; suivi par le stade IV, présent chez 5 patients. Les stades I et II étaient présents chez 3 patients chacun (Figure 10).

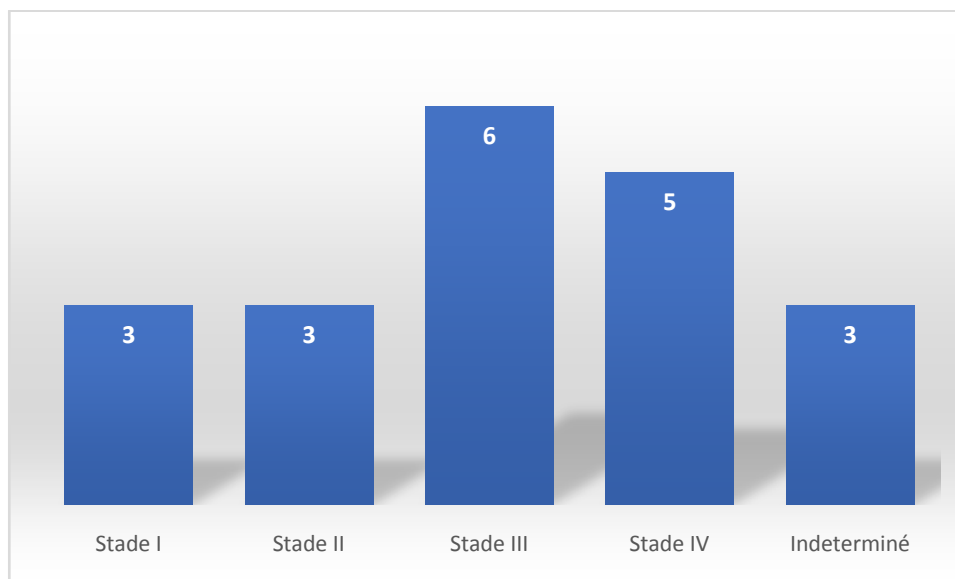


Figure 10 : Répartition des patients selon le stade histologique de la CBP.

2.4. Imagerie :

Une échographie abdominale a été réalisée chez tous les patients afin d'éliminer une cholestase extra-hépatique. L'échographie était normale chez 17 patients et avait retrouvé des signes d'hépatopathie chronique chez 24 patients.

L'élastométrie hépatique (Fibroscan) a été réalisée chez tous nos patients, que ce soit dans le cadre du bilan initial ou lors du suivi.

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. (Voir critères diagnostiques de la CBP).

Tableau III : Éléments sur lesquels le diagnostic de CBP a été établi dans notre série.

Éléments diagnostiques	Nombre de cas	Pourcentage
Cholestase+Auto-anticorps	25	60,97%
Cholestase + PBH	4	9,75%
Cholestase+Auto-anticorps+PBH	12	29,2%

IV. Formes cliniques :

1. La CBP séronégative :

Le diagnostic de CBP séronégative a été retenu 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, 4 patients, soit 9,75% des cas, avaient une CBP séronégative.

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 (Voir critères de Paris, annexe II). Dans notre étude, 15 patients, soit 36, 58% des cas, avaient un syndrome de chevauchement (Figure 11).

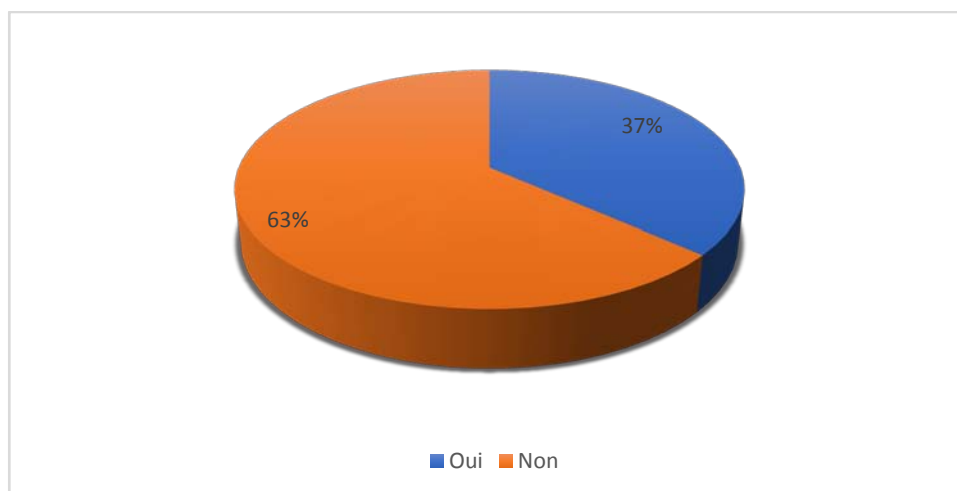


Figure 11 : Association de l'HAI à la CBP dans notre série.

V. Association aux maladies auto-immunes :

Parmi les 41 patients de notre série, 25 patients, soit 60,97% des cas, avaient une ou plusieurs maladies auto-immunes associées à leur CBP (Figure 12).

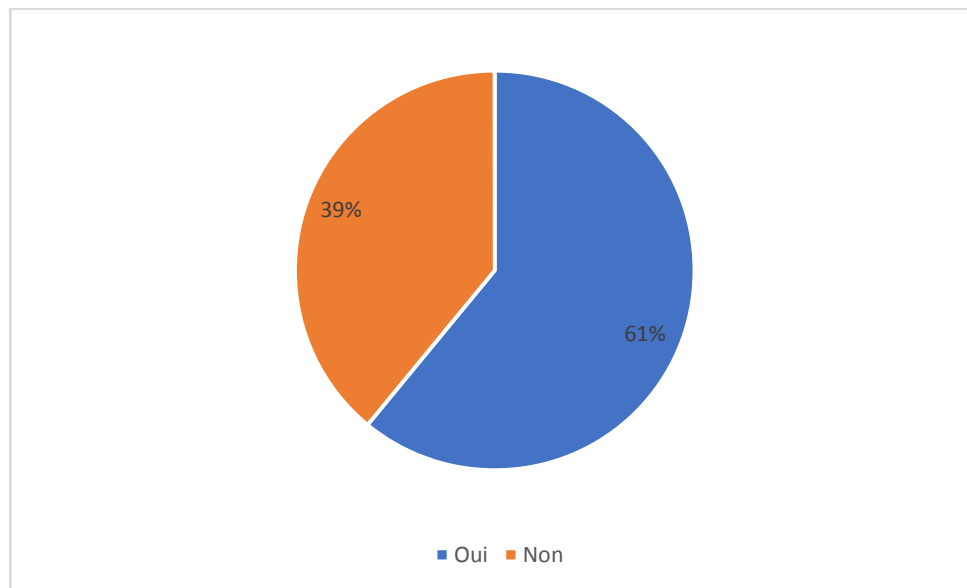


Figure 12 : Association de la CBP aux maladies auto-immunes.

L'hépatite auto-immune était de loin la plus fréquente de ces maladies, avec 15 patients atteints (36,58%) ; suivie par le syndrome de Goujerot-Sjogren, la polyarthrite rhumatoïde et la dysthyroïdie, présents chez 4 patients chacun (9,75%) ; et enfin par la sclérodémie et le phénomène de Raynaud, présents chez 1 patient chacun (2,43%). (Figure 13).

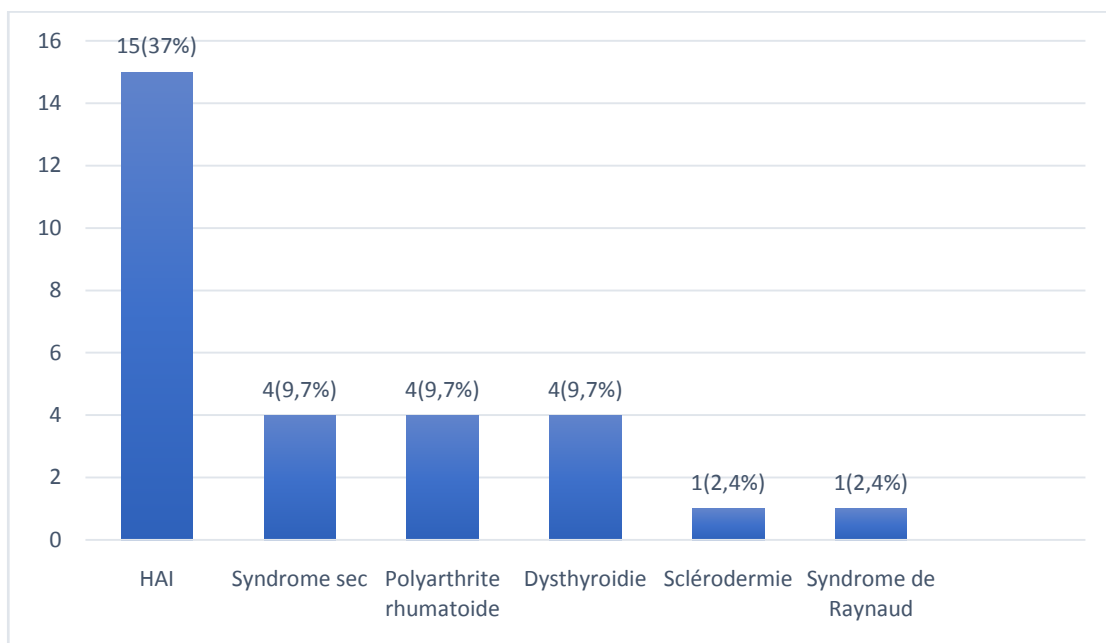


Figure 13 : Maladies auto-immunes les plus fréquemment associées à la CBP dans notre série.

VI. Complications :

1. Au moment du diagnostic :

La cirrhose et l'hypertension portale étaient les complications les plus fréquentes au moment du diagnostic, présentes chez 15 (36,58%) et 12 (29,26%) patients, respectivement.

Des varices oesophagiennes étaient présentes chez 11 patients, soit 26,82% des cas. Venaient ensuite les hémorragies digestives avec 6 cas (14,63%), l'insuffisance hépato-cellulaire avec 4 cas (9,75%) et l'ascite avec 3 cas (7,31%). (Figure 14).

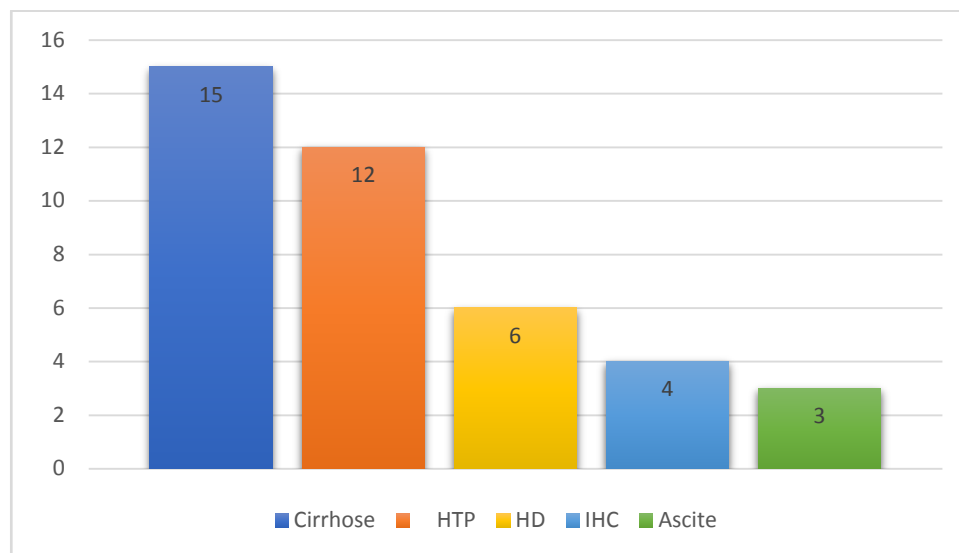


Figure 14 : Complications présentes au moment du Dc de la CBP dans notre série.

2. Durant l'évolution de la maladie :

La cirrhose et l'hypertension portale étaient les complications les plus fréquentes présentes chez 22 (53,65%) et 17 (41,46%) patients, respectivement.

Des varices oesophagiennes étaient présentes chez 16 patients, soit 39% des cas. Venaient ensuite les hémorragies digestives avec 10 cas (24,39%), l'ascite avec 9 cas (21,9%) et l'insuffisance hépato-cellulaire avec 8 cas (19,5%).

Un seul patient de notre série (2,43%) a présenté une encéphalopathie hépatique. Aucun cas de carcinome hépato-cellulaire n'a été recensé (Figure 15).

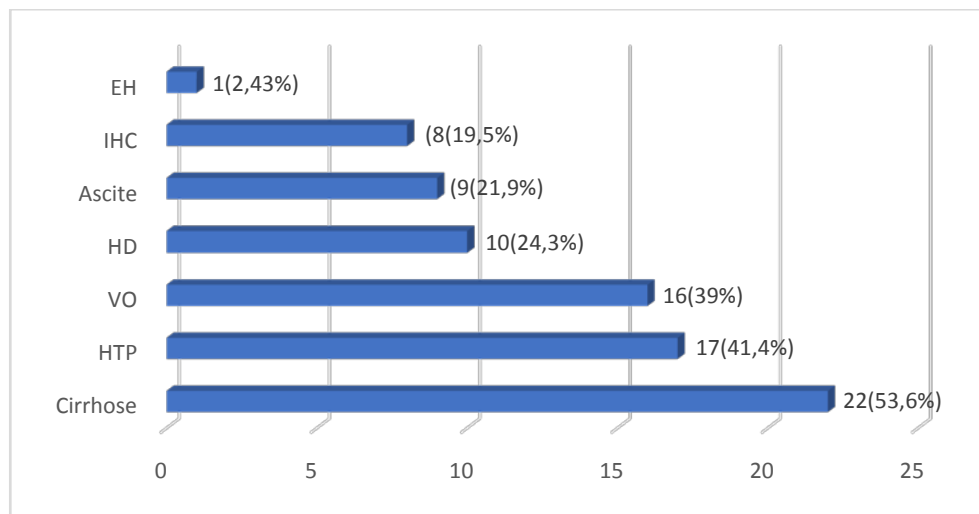


Figure 15 : Complications de la CBP dans notre série.

VII. Profil thérapeutique :

1. Moyens:

1.1. L'acide ursodésoxycholique :

A la dose de 13 à 15mg/kg/j. Ce traitement a été prescrit chez tous les patients de notre série ; seul ou en association à d'autres traitements (Figure 16).

1.2. Le budésonide :

A la dose de 9mg/j. A été prescrit chez 1 seul patient, soit 2,43% des cas.

1.3. Corticothérapie conventionnelle et immunosuppresseurs :

La corticothérapie orale (Prednisone) à une dose de 1mg/kg/j a été associée à l'AUDC chez 19 patients, soit 46,34% des cas. Une adjonction d'immunosuppresseurs à la corticothérapie a été nécessaire chez 13 patients, soit 31,7% des cas. Les molécules utilisées étaient l'azathioprine (50 à 100mg/j) et le méthotrexate. (Figure 16)

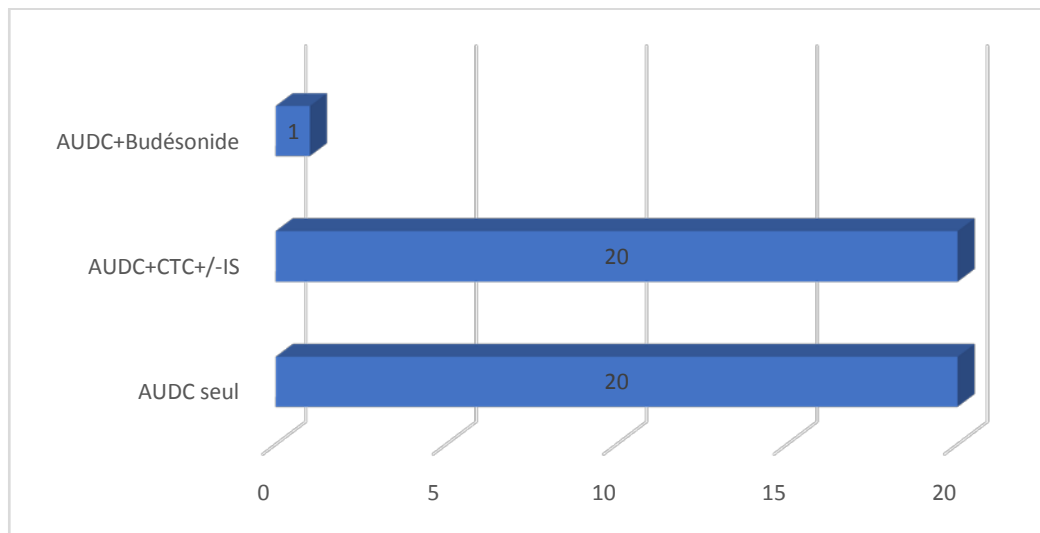


Figure 16 : Répartition des patients selon le schéma thérapeutique utilisé.

1.4. Traitement symptomatique :

Un traitement symptomatique a été instauré chez 8 patients, soit 19, 51% des cas. La cholestyramine a été indiquée chez 6 patients, soit 14,63% des cas. Les anti-histaminiques ont été prescrits chez 2 patients, soit 4,87% des cas.

2. Indications :

2.1. L'acide ursodésoxycholique :

L'acide ursodésoxycholique a été indiqué chez tous les patients de notre série, dès que le diagnostic de CBP a été posé, et quel que soit le stade de la maladie.

2.2. Le budésionide :

A été prescrit en deuxième intention, en association avec l'AUCD, après non réponse à celui-ci et après avoir éliminé une mauvaise observance, un syndrome de chevauchement ou toute autre pathologie qui pourrait expliquer la non réponse à l'AUCD.

2.3. Corticothérapie conventionnelle et immunosuppresseurs :

Ont été utilisés en association avec l'AUCD chez les patients présentant un syndrome de chevauchement ou une autre maladie auto-immune associée à la CBP.

2.4. Traitement symptomatique :

Le prurit était l'indication principale du traitement symptomatique : La cholestyramine a été utilisée en 1ère intention. Les anti-histaminiques ont été utilisés en cas de non réponse ou d'intolérance à la cholestyramine.

VIII. Profil évolutif :

Les critères de Paris I et II (voir Annexe IV) ont été utilisés pour déterminer la qualité de la réponse à l'acide ursodésoxycholique. Dans notre série, 21 patients, soit 51,21% des cas, présentaient une réponse complète à l'AUDC. La réponse à l'AUDC était incomplète chez 17 patients, soit 41,46% des cas. 3 patients (7,31%) ont été perdus de vue et l'évolution de leur maladie n'a donc pas pu être déterminée (Figure 17). Parmi les patients non-répondeurs à l'AUDC, 4 cas de non-réponse (9,75%) étaient dus à une mauvaise observance du traitement et 2 cas (4,87%) à une dysthyroïdie. Chez ces deux patients, la cholestase et la cytolyse avaient complètement régressé après la prise en charge de leur dysthyroïdie.

Par ailleurs, on a noté le décès de 2 patients (4,87%), suite à une encéphalopathie hépatique (1 cas) et une hémorragie digestive (1 cas).

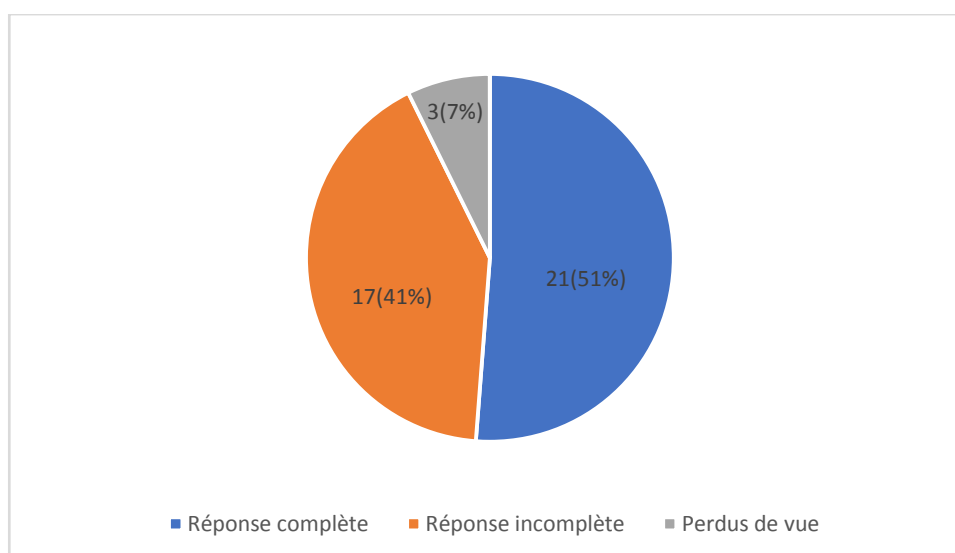


Figure 17 : Répartition des patients selon leur profil évolutif.



DISCUSSION



I. Rappel :

1. Rappel anatomique :

Les voies biliaires constituent l'ensemble des conduits excréteurs de la bile élaborée et déversée dans le tube digestif. On distingue deux types de voies biliaires : Intrahépatiques et extrahépatiques.

1.1. Les voies biliaires intra-hépatiques :

Les canalicules biliaires se jettent dans les canaux biliaires périlobulaires par l'intermédiaire des passages de Hering.

A leur tour, les canaux biliaires périlobulaires débouchent dans les canaux biliaires interlobulaires qui sont situés dans les espaces de Kiernan. Ceux-ci drainent la bile des canaux interlobulaires dans les grands canaux hépatiques droit et gauche.

Les canaux biliaires périlobulaires et interlobulaires de petite taille ont un épithélium cubique. Les canaux interlobulaires de plus grand diamètre sont bordés par un épithélium prismatique simple, dont le pôle apical possède un plateau strié. Cet épithélium renferme des gouttelettes de graisse et parfois, des cristaux de cholestérol. Il est admis que ces cellules sont capables de concentrer la bile grâce à un processus d'absorption.

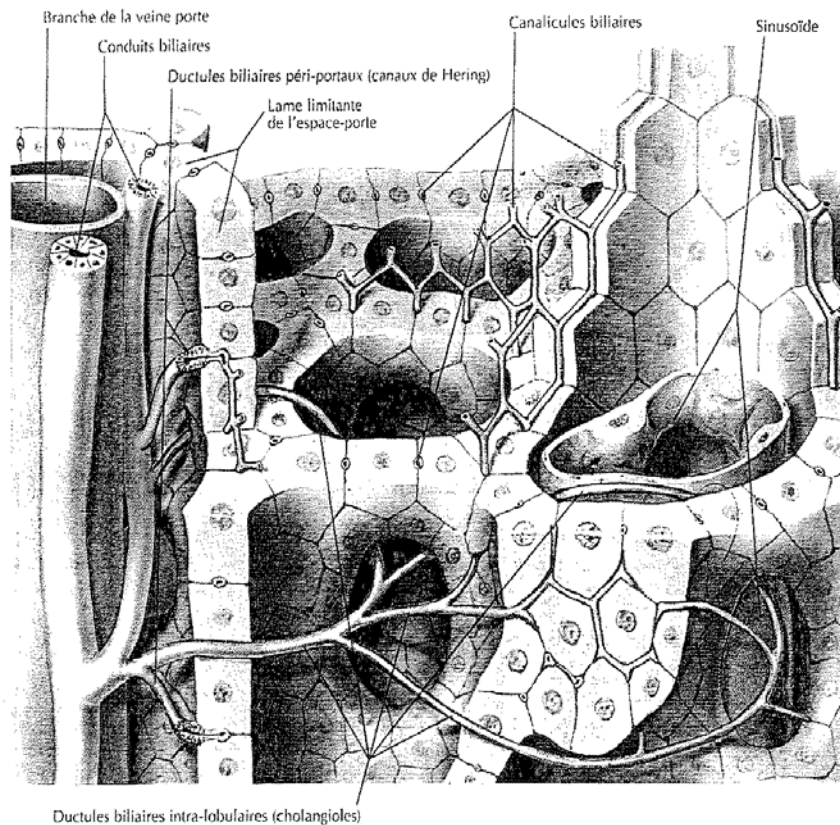


Figure 18 (9) : Vue schématique du système biliaire intra-hépatique.

1.2. Les voies biliaires extra-hépatiques :

Les voies biliaires extra-hépatiques sont composées d'une voie biliaire principale et d'une voie accessoire. La jonction entre ces deux voies se fait par la confluence entre les canaux cystique et hépatique commun, formant le canal cholédoque.

a. **La voie biliaire principale**, disposée entre le hile du foie et la deuxième portion duodénale où elle se déverse, comprend :

- Les deux canaux hépatiques droit et gauche,
- Le canal hépatique commun,
- Le canal cholédoque.

a.1. *Le canal hépatique commun :*

Le canal hépatique commun a pour branches d'origine le canal hépatique droit et le canal hépatique gauche qui émergent du hile. Il est situé le long du bord libre du petit épiploon, et fait

suite au confluent de ses deux branches d'origine. Il a une longueur de 4 à 6 cm et un calibre de 5mm. Il reçoit à angle aigu le canal cystique, long de 3 à 4 cm, provenant de la vésicule biliaire. De cette réunion naît le canal cholédoque d'une longueur de 6 à 8 cm.

a.2. Le canal cholédoque :

Au point de jonction du canal hépatique avec le canal cystique, commence le canal cholédoque. Ce dernier descend le long du bord libre du petit épiploon, puis passe en arrière de la première portion du duodénum d'abord, de la tête du pancréas ensuite, et s'ouvre enfin dans la deuxième portion du duodénum, au niveau de la grande caroncule soit directement, soit par l'intermédiaire de l'ampoule de Water ou ampoule hépato-pancréatique.

Sa longueur est de 6 à 8 cm environ ; son calibre est de 5 à 6mm. L'entrée ampulaire de chaque canal est fermée par un sphincter.

L'ampoule pancréatique est fermée par un sphincter propre : Le sphincter de l'ampoule hépato-pancréatique ou sphincter d'Oddi. Le relâchement du sphincter ampulaire et la vidange de la vésicule sont commandés par le système neuro-végétatif.

b. La voie biliaire accessoire, placée en dérivation sur la voie principale, a une fonction de stockage et de concentration de la bile et comporte :

- La vésicule biliaire,
- Le canal cystique.

b.1. La vésicule biliaire :

La vésicule biliaire est un réservoir membraneux, allongé et piriforme, appliqué sur la face inférieure du foie. Elle est maintenue en place par une adhérence conjonctive qui la fixe solidement à l'organe. La vésicule biliaire a une longueur de 8 à 10 cm et une largeur de 4 à 5 cm. On lui distingue un fond, un corps et un col. Elle peut contenir de 30 à 50ml de liquide biliaire. La vésicule est logée dans une fossette du foie. Son fond dépasse le bord inférieur du foie, son corps est dirigé vers le haut et en arrière et sa face inférieure est recouverte de péritoine.

b.2. Le canal cystique :

Le canal cystique fait communiquer la vésicule biliaire avec le canal hépatocholédoque. Dans sa moitié supérieure, il présente des renflements auxquels correspondent, sur la face inférieure, des dépressions et des plis muqueux dessinant une crête spiralée appelée valvule de Heister.

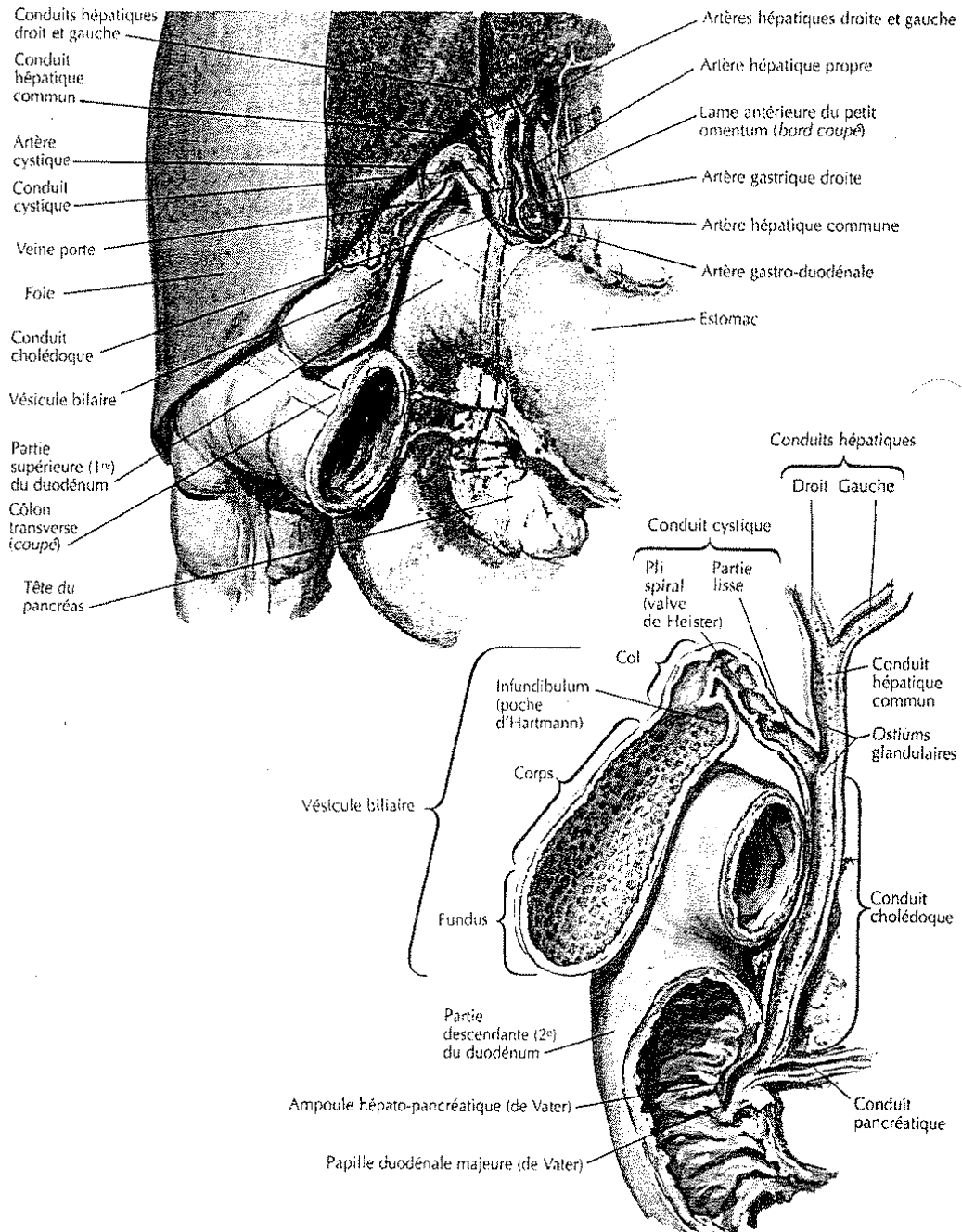


Figure 19(9) : Vue schématique des voies biliaires extra-hépatiques.

2. Rappel physiologique(10):

Le foie est un « réservoir de sang » Il reçoit environ 1500 ml/min (veine porte = 1100 ml/min et artère hépatique= 400 ml/min). Il contient en permanence 450 ml (10% du volume sanguin). Et peut s'expandre en cas d'insuffisance cardiaque. Il s'agit du plus gros organe abdominal et assure plusieurs fonctions vitales, notamment les suivantes :

2.1. Fonction métabolique :

a. **Maintien de l'équilibre glycémique :**

- Stockage de glucose sous forme de glycogène (Glycogénogenèse).
- Libération de glucose à partir du glycogène (glycogénolyse).
- Synthèse de glucose à partir d'acides aminés et d'acides gras (néoglucogenèse).

b. **Métabolisme lipidique:**

- Oxydation des acides gras (production d'énergie).
- Synthèse des lipoprotéines (transport des lipides).
- Synthèse du cholestérol (hormones surrénaliennes, ovariennes et testiculaires).
- Transformation du glucose et des protéines en graisse (stockage).

c. **Métabolisme protidique:**

- Désamination et transamination.
- Synthèse de l'urée (élimination de l'ammoniaque).
- Synthèse de près de 90% des protéines plasmatiques (albumine,...).
- Stockage de certaines vitamines : vitamine A, D, B12.

- Synthèse de certains facteurs de la coagulation :
 - Dépendants de la vitamine K : II, VII, IX, X.
 - Indépendants de la vitamine K : V. (facteur de coagulation le plus utilisé pour explorer l'intégrité de la fonction hépatique)
- Stockage du fer non contenu dans l'hémoglobine (lié à la ferritine).

d. Métabolisme de certains médicaments et hormones.

2.2. Sécrétion biliaire :

La bile est sécrétée de façon continue par le foie et est stockée dans la vésicule biliaire qui normalement l'envoie dans le duodénum de façon intermittente et pendant la digestion. La commande de la vésicule biliaire est nerveuse et humorale. La bile se compose d'eau, de mucine, de sels minéraux, de cholestérol et de pigments biliaires. Son rôle est d'aider à la digestion des corps gras en plus de son rôle d'alcalinisation du chyme.

2.3. Détoxification:

Des toxines endogènes (hormones) et exogènes (alcool et médicaments).

3. Physiopathologie du syndrome de cholestase (11) :

La cholestase correspond à l'ensemble des manifestations correspondant à une diminution ou à un arrêt de la sécrétion biliaire. La cause peut être une obstruction mécanique des voies biliaires ou la diminution primitive de la production de bile par les hépatocytes.

La cholestase extrahépatique résulte de l'obstruction de la voie biliaire principale. Cette obstruction est le plus souvent la conséquence de la migration d'un calcul de la vésicule biliaire vers le canal cholédoque ou d'un cancer de la tête du pancréas. Plus rarement, il peut s'agir d'une adénopathie infectieuse ou tumorale du pédicule hépatique, d'une plaie chirurgicale de la voie biliaire ou d'une pancréatite aiguë.

La cholestase intrahépatique peut résulter d'une obstruction des voies biliaires intrahépatiques ou d'une réduction de la production de bile par les hépatocytes. L'obstruction des voies biliaires intrahépatiques peut être la conséquence d'une maladie primitive auto-immune des voies biliaires (cholangite sclérosante primitive ou cholangite biliaire primitive), d'une ischémie des voies biliaires (cholangite ischémique) ou d'un cancer. Si l'atteinte des voies biliaires intrahépatiques est localisée avec des secteurs préservés, il existe une élévation de la concentration des enzymes de cholestase dans le sang, mais pas de la bilirubine. Une réduction de la production de bile par les hépatocytes peut être la conséquence d'une anomalie génétique des transporteurs biliaires, d'une hépatite médicamenteuse, d'une hépatite aiguë ou chronique non médicamenteuse (en particulier infectieuse ou alcoolique) ou d'un syndrome inflammatoire.

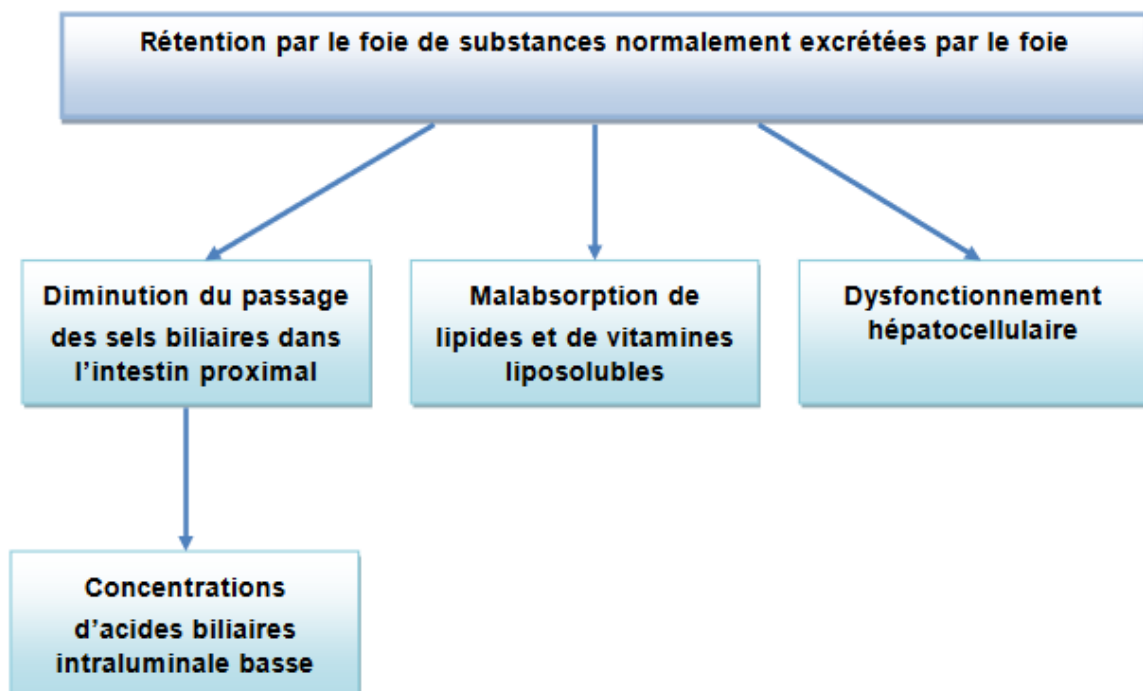


Figure 20 : Mécanismes à l'origine des principales conséquences cliniques de la cholestase.

Tableau IV : Corrélation clinico-biologique de la cholestase prolongée (11)

ANOMALIE	Effet
Défaut d'excrétion biliaire:	
Bilirubine	Ictère
Sels biliaires	Prurit
Cholestérol	Xanthelasma.
Diminution des sels biliaires dans l'intestin:	
Malabsorption des triglycérides à chaînes longues	Trouble du développement et/ou de la croissance - malnutrition - diarrhée
Malabsorption VitD	Ostéoporose Rachitisme et ostéomalacie.
Malabsorption VitK	Syndrome hémorragique.
Malabsorption Vit A	Cécité nocturne
Malabsorption VitE	Anémie hémolytique Dégénérescence neuromusculaire
Dysfonctionnement hépatocellulaire	
Cirrhose Hypertension portale Insuffisance hépatique Susceptibilité aux infections	

II. Epidémiologie :

1. Fréquence :

La CBP est une maladie rare (définie par une prévalence <50/100 000habitants) (12). Sa prévalence est cependant largement sous-estimée du fait des formes mineures asymptomatiques. Rapportée à la population à risque, la maladie toucherait à peu près une femme de plus de 40 ans/mille (13).

L'épidémiologie de la CBP a été étudiée extensivement dans les pays occidentaux, par opposition à l'Afrique où les données épidémiologiques sont limitées (3).

La prévalence en Europe, en Amérique du Nord, en Asie et en Australie se situe entre 19,1 et 402 cas/million d'habitants. L'incidence se situe entre 0,33 et 5,8/million d'habitants/année (14).

Les plus hautes prévalences ont été rapportées aux Etats-Unis (402 cas par million d'habitants) (15), en Grèce (365 cas par million d'habitants) (16) et en Angleterre (240 cas par million d'habitants) (17) tandis que les plus faibles prévalences ont été rapportées en Australie (19 cas par million d'habitants) (18), au Canada (22 cas par million) (19), et au Brunei (26 cas par million) (20). Des études conduites au Japon, en Chine et en Corée du Sud et portant sur de larges échantillons ont conclu à une prévalence moindre que celle habituellement observée dans les pays occidentaux (21-23). Ces données sont exposées dans le tableau V.

Une large méta-analyse réalisée en 2012 par Boonstra et Al (14) et portant sur 31 études intéressant des échantillons d'au moins 100 000 habitants, a conclu à une répartition très variable de la CBP selon l'aire géographique, ainsi qu'à une nette augmentation de la prévalence et de l'incidence de la maladie au cours des dernières années (14) (Figure 21).

Tableau V : Prévalence de la CBP selon le pays.

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

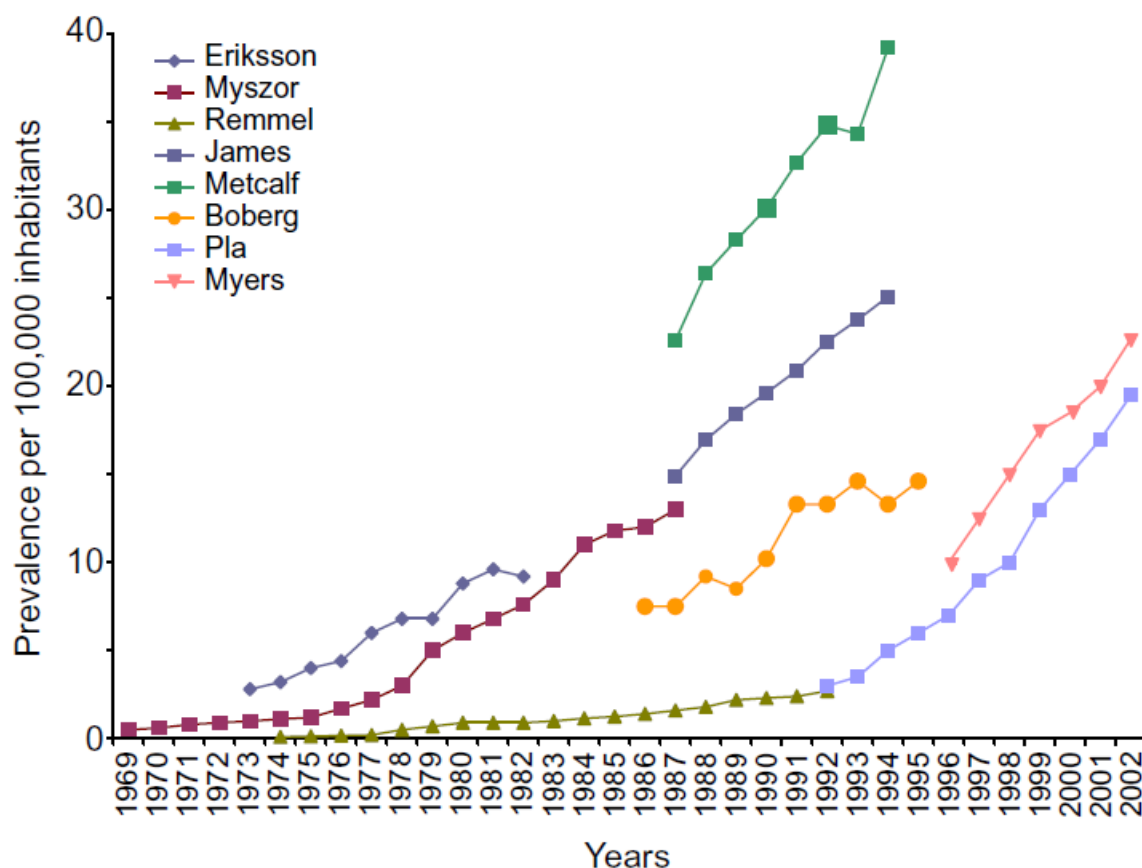


Figure 21 : Evolution de la prévalence de la CBP au cours des dernières années (14).

Dans l'ensemble, les études récentes indiquent une incidence et une prévalence plus élevées que les études anciennes, soit à cause d'une réelle augmentation, soit du fait d'une meilleure connaissance de la maladie et d'une meilleure détection des formes asymptomatiques, ou des deux (14).

2. Age :

La cholangite biliaire primitive est diagnostiquée généralement chez la femme âgée de 40 à 65 ans. Une étude américaine réalisée par Kapelman et al. (26) a rapporté une moyenne d'âge de 47 ans, contre 64 ans selon l'étude suédoise de Marschall et al. (27). En Tunisie, Maamouri et al. (28) ont rapporté une moyenne d'âge de 52 ans. L'étude marocaine de Chouqui et al. (29) a constaté la moyenne d'âge la plus proche de la nôtre : 46 ans au moment du diagnostic (Tableau VI).

La plupart des études faites sur ce sujet situent la moyenne d'âge au moment du diagnostic aux alentours de 50 ans(30-32).

L'âge moyen des patients de notre série, étant de 46,43 ans, rejoint les données de la littérature.

Cependant, la CBP peut atteindre d'autres tranches d'âge, les deux plus jeunes personnes atteintes de CBP avaient 12 et 15 ans(33,34). L'atteinte de la population pédiatrique reste exceptionnelle (35).

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

Etude	Année	Pays	Age moyen au moment du Dc
Kapelman et al. (26)	1981	Etats-Unis	47 ans
Maamouri et al. (28)	2008	Tunisie	52 ans
Chouqui et al. (29)	2009	Maroc	46 ans
Kim et al. (23)	2016	Corée du Sud	57 ans
Lu et al. (36)	2017	Etats-Unis	60 ans
Marschall et al. (27)	2019	Suède	64 ans
Notre étude.	2018	Maroc	46,43 ans.

3. Sexe :

A l'instar de la plupart des autres maladies auto-immunes, la CBP se voit de manière préférentielle chez la femme. Ceci a été démontré par les études faites dans plusieurs pays occidentaux : Witt-Sullivan et al. (19) ont rapporté un sex ratio de 13 :1 au Canada, Kapelman et al. (26) ont rapporté un sex ratio de 9 :1 aux USA et Rimmel et al. (37) ont rapporté un sex ratio de 22 :1 en Estonie.

En Asie, l'étude conduite au Japon par Sakauchi et al. (21) a constaté un sex ratio de 9 :1.

Maamouri et al. (28) ont rapporté un sex ratio de 9 :1 et Chouqui et al. (29) ont rapporté un sex ratio de 39 :1. Dans notre étude, il était de 40 : 1, ce qui rejoint les données de la littérature rapportant une atteinte du sexe féminin principalement. (Tableau VII)

En revanche, des études plus récentes ont constaté que cette différence pourrait être moindre que ce qui était auparavant admis. Ainsi, une étude conduite en 2017 aux Etats-Unis par Lu et al. a rapporté un sex ratio de 4 :1(36). Même sex ratio en Suède selon Marschall et al. (27) en 2019. Il était de 6 :1 d'après une étude sud-coréenne de Kim et al. datant de 2016 (23).

Tableau VII : Sex ratio selon les auteurs.

Etude	Année	Pays	Sex ratio Femme/Homme
Kapelman et al.(26)	1981	Etats-Unis	9 : 1
Witt-Sullivan et al.(19)	1990	Canada	13 : 1
Remmel et al.(37)	1995	Estonie	22 : 1
Sakauchi et al.(21)	2005	Japon	9 : 1
Maamouri et al.(28)	2008	Tunisie	9 : 1
Chouqui et al.(29)	2009	Maroc	39 : 1
Kim et al.(23)	2016	Corée du Sud	6 : 1
Lu et al.(36)	2017	Etats-Unis	4 : 1
Marschall et al.(27)	2019	Suède	4 : 1
Notre série	2018	Maroc	40 : 1

Il n'est pas clair s'il existe une véritable variation du sex ratio entre les différents pays ou si cette différence est une conséquence de la qualité et des biais de chaque étude(14). Toujours est-il que toutes les études s'accordent sur le fait que la CBP est une maladie qui atteint essentiellement le sexe féminin.

III. Etiopathogénie :

L'étiologie de la CBP demeure énigmatique. Il s'avère cependant que des processus auto-immuns sur un terrain immunologique particulier jouent un rôle important dans le développement et la progression de la maladie. Ces considérations ne sont néanmoins pas, à elles seules, suffisantes pour expliquer son déclenchement. D'autres facteurs semblent nécessaires pour que se déclare la CBP : Agents génétiques, hormonaux, infectieux et environnementaux jouent un rôle dans la pathogénie de cette maladie manifestement multifactorielle (38).

1. Facteurs génétiques :

La contribution des facteurs génétiques dans le développement de la CBP est attestée par les faits suivants :

- La prévalence de la maladie chez les personnes ayant des ATCDS familiaux de 1^{er} degré est 100 fois plus élevée que dans la population générale, avec un taux se situant entre 1% et 7,1% (Tableau VIII) (39).
- Contrairement à d'autres maladies auto-immunes, l'association à des allèles spécifiques du complexe majeur d'histocompatibilité est relativement faible. Les variantes telles que DRB1*08,03 et 04 ont été trouvées comme variantes de susceptibilité alors que les variantes DRB1*11 et 13 pourraient être protectrices. Récemment, des associations significatives avec 13 loci du human leukocyte antigen (HLA) classe II dont HLA-DBQ I ont été mises en évidence (40).

Les variations alléliques de plusieurs composants du système immunitaire inné (C4A*Q0, C4B*2, natural resistance-associated macrophage protein one[NRAMP1], mannose-binding lectin [MBL], vitamine D receptor [VDR]) ont été trouvées associées à la susceptibilité à la maladie (40).

Tableau VIII : Prévalence familiale de la CBP

Pays	Année	Nombre de patients	Prévalence familiale (%)	Référence
Etats-Unis	1994	396	4.3	Bach et al(41)
Angleterre	1983	117	1	Hamlyn et al(42)
Angleterre	1990	347	2.4	Myszor et al(43)
Angleterre	1995	736	1.33	Brind et al(44)
Angleterre	1999	157	6.4	Jones et al(45)
Suède	1990	111	4.5	Danielsson et al(46)
Italie	1997	156	3.8	Floreani et al(47)
Japon	1999	156	5.1	Tsuji et al(48)
Islande	2004	14	7.1	Olafsson et al(49)

2. Facteurs environnementaux :

Quoique les facteurs génétiques soient importants dans le développement de la CBP, il est aujourd'hui devenu évident que les facteurs environnementaux le sont tout autant. Ceci est corroboré par les faits suivants :

- Une prévalence très variable de la maladie selon l'aire géographique (14).
- Des différences saisonnières au niveau de l'incidence (42,50).
- L'existence d'une concentration géographique des cas de CBP dans certaines études (51,52).

Concernant ce dernier paramètre, une étude anglaise (53) réalisée en 1980 dans la ville de Sheffield avait retrouvé une prévalence beaucoup plus élevée des cas de CBP que dans la population anglaise. Presque tous les patients de cette étude dépendaient du même réservoir d'eau. L'analyse chimique de cette eau n'avait pourtant pas identifié d'agent qui pourrait expliquer cette découverte.

Selon une autre étude, cette fois à New York (52), une association significative entre une concentration de la maladie et la présence d'un site de déchets toxiques contaminés par des hydrocarbures aromatiques volatiles avait été identifiée et décrite.

Plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées au cours des dernières décennies et ont identifié le tabagisme et les infections urinaires comme facteurs de risque probables de la CBP (54-58).

Des agents infectieux qui pourraient conduire à la perte de l'immunotolérance aux antigènes mitochondriaux par différents mécanismes chez des individus génétiquement prédisposés, des produits chimiques contenus en particulier dans les cosmétiques, les pesticides et les détergents ont été incriminés et leur rôle dans le développement de la maladie reste encore à déterminer (59).

3. Troubles immunologiques (40) :

La CBP est associée à de profondes perturbations immunologiques, marquées conjointement par des troubles de l'immunité humorale (anticorps antimitochondries, hypergammaglobulinémie, autres anticorps sériques, complexes immuns circulants, produits d'activation du complément) et par des troubles de l'immunité cellulaire (présence de follicules lymphoïdes, granulomes hépatiques et extra-hépatiques, anergie aux tests cutanés d'hypersensibilité).

Une réponse immunitaire normale s'appuie sur un équilibre fondé tout d'abord sur la reconnaissance du soi à travers les antigènes HLA de la classe II et d'autre part sur des phénomènes d'interaction cellulaires qui vont moduler cette réponse immunitaire : c'est le cas plus particulièrement des lymphocytes T suppresseurs qui exercent un freinage de la production d'anticorps en présence d'antigènes non spécifiques.

3.1. Fonction T suppressive altérée :

Chez les patients atteints de CBP, un déficit fonctionnel des lymphocytes T suppresseurs, manifestement dû à l'absence de leur stimulation par les lymphocytes T inhibiteurs a été démontré. Certains auteurs (60,61) avancent l'hypothèse que cette anomalie pourrait être à l'origine d'une réaction auto-immune dirigée contre les canaux biliaires avec hyperstimulation immunitaire (hypergammaglobulinémie, augmentation des IgM, activation du complément, formation d'anticorps).

3.2. Expression antigénique HLA classe II et lymphocytes T4 :

Les cellules épithéliales des canalicules biliaires expriment de façon habituelle des antigènes de surface de HLA classe II.

Ballardini et al. (62) ont montré dans leur étude que les patients atteints de CBP présentaient une expression aberrante d'antigènes de type HLA classe II au niveau de leur épithélium biliaire avec par ailleurs une prédominance des lymphocytes T4 activés autour des canaux biliaires altérés.

Ces constatations laissent à penser que les lésions tissulaires observées au cours de la CBP seraient en partie liées à l'action des cellules T4 activées, dirigée contre des auto ou allo-antigènes portés par les cellules de l'épithélium biliaire devenues cellules cibles.

3.3. Cytotoxicité par les lymphocytes T8 :

Dans l'infiltrat inflammatoire péricanalaire, avec les cellules T4 activées, sont également retrouvés des lymphocytes T8 cytotoxiques, intervenant probablement dans le mécanisme lésionnel hépatique après stimulation par les lymphocytes T4 auxiliaires (63).

3.4. Complexes immuns et complément :

La CBP serait associée à une activation chronique du système complément, en partie liée à l'importance des complexes immuns circulants fixant ce complément.

Ces complexes immuns seraient majoritairement composés d'IgM, ainsi que d'autres éléments antigéniques d'origine variée, en premier lieu biliaire et mitochondriale.

4. Agents infectieux :

4.1. Virus :

Plusieurs arguments plaident en faveur de l'intervention d'agents viraux dans le déclenchement de la CBP :

- Le caractère pathogène de certains virus (virus de l'hépatite, cytomégalovirus) vis-à-vis des cellules biliaires ainsi que la présence de leurs marqueurs sérologiques chez les patients atteints de CBP (64,65).
- L'effet stimulateur qu'exerceraient les bêtarétrovirus sur l'expression des autoantigènes mitochondriaux sur la surface des cellules épithéliales biliaires, ainsi que la présence d'un bêtarétrovirus humain au niveau de l'épithélium biliaire des patients atteints de CBP (66).

- Des exemples de contagion probable chez les proches de patients atteints de CBP et chez des techniciens de laboratoires ayant manipulé le sérum de ces malades : dans ces deux situations, un agent contagieux aurait été transmis occasionnant l'apparition d'AAM9, généralement présents dans les CBP débutantes ou peu symptomatiques (63).

4.2. Bactéries :

Certains microorganismes possédant des déterminants antigéniques croisés avec le complexe mitochondrial pourraient également intervenir dans le déclenchement de la maladie. C'est le cas de formes mutantes d'entérobactéries, plus spécialement d'Escherichia coli, capables d'induire des anticorps anti-mitochondriaux, particulièrement ceux réagissant avec les protéines de 50 et 70 KD (composante E2 du complexe des déshydrogénases). Autrement dit, c'est la théorie du mimétisme moléculaire déclenché par un agent infectieux. En effet, certains composants des antigènes des entérobactéries pourraient être trappés dans le foie, excrétés dans les canaux biliaires, conduisant à l'expression anormale de protéines ou d'autres composants sur l'épithélium biliaire. Ces composants pourraient être la cible de la réaction immune et expliquer la production d'AAM par un mécanisme mimétique. (67,68)

L'association entre les infections urinaires et la CBP est bien connue. Ces infections précéderaient de plusieurs années l'apparition de la maladie, suggérant un lien causal (38,69).

IV. Diagnostic positif :

1. Présentation clinique :

1.1. Asymptomatique :

Le mode de révélation de la CBP est en général progressif et insidieux. Un malade est considéré asymptomatique si aucun symptôme ne peut être attribué à sa pathologie lorsqu'elle est diagnostiquée. La durée de cette phase varie et peut dépasser 10 ans (13).

Une étude britannique de Mitchison et al. (70) a constaté que 36% des patients avaient développé des symptômes après une période de suivi de 6 ans. Dans une étude de la Mayo Clinic. (71), cette proportion était de 75% au bout de 7,8 ans de suivi. Aucun prédicteur pour l'identification des patients qui allaient ultérieurement développer des symptômes n'a été déterminé.

Le sex-ratio était similaire entre les patients symptomatiques et asymptomatiques et aucune différence d'âge n'a été retrouvée (72).

Selon Metcalf et al. (17), les lésions histologiques de la CBP seraient déjà présentes chez une proportion non négligeable de patients asymptomatiques ayant des AAM positifs.

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

Tableau IX : Fréquence des patients asymptomatiques selon les auteurs.

Série	Année	Pays	Fréquence des patients asymptomatiques
Mitchison et al.(70)	1990	Royaume-Uni	26%
Invernizzi et al.(73)	1997	Italie	60%
Uddenfeldt et al.(74)	2000	Suède	10%
Prince et al.(75)	2004	Royaume-Uni	61%
Gu et al.(76)	2009	Chine	20%
Notre série	2018	Maroc	14,6%

1.2. L'asthénie :

L'asthénie persistante est un symptôme non spécifique fréquent. Elle est retrouvée chez la majorité des patients atteints de CBP (77,78) et peut significativement altérer la qualité de vie du malade(79,80). Selon Huet et al. (81), cette asthénie interférerait avec les activités quotidiennes au même degré que chez des malades au stade d'insuffisance rénale terminale.

Aucune corrélation ne semble exister entre le degré d'asthénie et l'âge, le sexe, la fonction hépatique et le stade histologique de la maladie (77,82).

Dans notre étude, 78% des patients étaient asthéniques. Ces résultats sont comparables à ceux de certains auteurs tels que Sullivan et al. (19) avec 81% ; Gu El et al. (76) avec 72,40%, et

Dib et al. (83) avec 80,5% ; mais restent sensiblement supérieurs à ceux de Kapelman et al. (26) avec 12%. L'étude tunisienne de Maamouri et al. (28) a retrouvé une proportion de 46% de patients asthéniques. Dans l'étude marocaine réalisée par Chouqui et al. (29), cette proportion n'était que de 12,5%. (Tableau X). La prévalence réelle de l'asthénie au cours de la CBP reste incertaine du fait de la nature subjective de ce symptôme (84,85).

L'utilisation d'un test standardisé d'évaluation de la fatigue pourrait aider à résoudre ce problème.

Tableau X : Pourcentage de patients présentant une asthénie selon les auteurs.

Série	Année	Pays	Pourcentages
Kapelman et al.(26)	1981	Etats-Unis	12%
Sullivan et al.(19)	1990	Royaume-Uni	81%
Maamouri et al.(28)	2008	Tunisie	46%
Gu et al.(76)	2009	Chine	72, 4%
Chouqui et al.(29)	2009	Maroc	12,5%
Dib et al. (83)	2015	Algérie	80,5%
Notre série	2018	Maroc	78%

1.3. Le Prurit :

Les premières études rapportaient un prurit chez 20 à 70% des patients atteints de CBP. Ce symptôme serait aujourd'hui moins fréquent du fait de la détection plus précoce de la maladie, au stade asymptomatique (86,87). Il peut être localisé ou généralisé et est souvent à prédominance nocturne, exacerbé par le contact avec les vêtements, la chaleur et la grossesse. Le prurit au cours de la CBP évolue par poussées entrecoupées de rémissions et serait paradoxalement moins marqué aux stades avancés de la maladie (87). Un prurit sévère résistant au traitement médicamenteux constitue une indication à la transplantation hépatique (35,88).

Uddenfeldt et al.(74) ont rapporté 41% de patients avec un prurit. Même constat pour Kapelman et al. (26) et Gu et al. (76) avec 39% et 45,6%, respectivement. En Tunisie, Maamouri et al. (28) ont rapporté un pourcentage de 49%. On note quand même une proportion nettement inférieure au Maroc où Chouqui et al.(29) n'ont rapporté que 10% de patients présentant un

prurit. Dans notre série, ce pourcentage était de 63,4%, un chiffre assez élevé par rapport à ceux retrouvés chez la plupart des auteurs. Par contre, en Algérie, Dib et al. (83) ont rapporté un pourcentage de 85,4% de patients présentant un prurit. (Tableau XI)

Tableau XI : Pourcentage des patients présentant un prurit selon les auteurs.

Série	Année	Pays	Pourcentage
Kapelman et al. (26)	1981	Etats-Unis	39%
Uddenfeldt et al. (74)	2000	Suède	41%
Maamouri et al. (28)	2008	Tunisie	42%
Gu et al. (76)	2009	Chine	39%
Chouqui et al. (29)	2009	Maroc	10%
Dib et al. (83)	2015	Algérie	85,4%
Notre série	2018	Maroc	63,4%

1.4. L'ictère :

L'ictère n'est généralement présent que dans les stades avancés mais peut être le premier symptôme chez environ 10% des patients, généralement synchrone avec une grossesse, l'usage de contraceptifs ou de médicaments à base d'oestrogènes (26,89,90).

L'ictère s'aggrave progressivement en parallèle avec la destruction des canaux biliaires intra-hépatiques et précède généralement d'autres manifestations cliniques telles que l'ascite, les hémorragies digestives ou encore l'encéphalopathie hépatique (84).

Kapelman et al. (26) rapportaient 9% de patients ictériques, contre 20% selon l'étude d'Uddenfeldt et al. (74). Par contre chez certains auteurs, comme Maamouri et al. (28) et Chouqui et al. (29), cette proportion atteignait 45 et 75%, respectivement. Dans notre étude, 68,2% des patients présentaient un ictère, chiffre très similaire à celui rapporté par Gu et al. (76) : 67,41% ; mais nettement inférieur à celui rapporté par Dib et al. (83) : 92,7% (Tableau XII).

Tableau XII : Pourcentage de patients présentant un ictère selon les auteurs.

Série	Année	Pays	Pourcentage
Kapelman et al. (26)	1981	Etats-Unis	9%
Uddenfeldt et al. (74)	2000	Suède	20%
Maamouri et al. (28)	2008	Tunisie	45%
Gu et al. (76)	2009	Chine	67,41%
Chouqui et al. (29)	2009	Maroc	75%
Dib et al. (83)	2015	Algérie	92,7%
Notre série.	2018	Maroc	68,2%

1.5. Les Douleurs abdominales :

A l'instar des autres hépatopathies chroniques, une douleur de l'hypocondre droit est un symptôme non spécifique présent chez une proportion non négligeable de patients avec une CBP (84,90,91). Chez beaucoup de patients, cette douleur disparaît spontanément. Son étiologie est inconnue.

Cependant, des calculs biliaires ont été décrits chez environ 30% des patients atteints de CBP et pourraient être à l'origine de ce symptôme (93). La plupart de ces calculs sont toutefois asymptomatiques.

Seulement 1% des patients présentaient une douleur abdominale dans la série de Kapelman et al. (26). Cette proportion était de 45% selon Rydning et al. (72) et de 33,7% selon Sullivan et al. (19). Maamouri et al. (28) ont rapporté une douleur abdominale chez 25% des patients. Chouqui et al. (29) n'ont pas avancé de chiffres.

Dans notre étude, 14,6% des patients présentaient des douleurs abdominales. (Tableau XIII)

Tableau XIII : Pourcentage de patients présentant des douleurs abdominales selon les auteurs.

Série	Année	Pays	Pourcentage
Kapelman et al.(26)	1981	Etats-Unis	1%
Sullivan et al.(19)	1990	Canada	33,7%
Rydning et al.(72)	1990	Norvège	45%
Maamouri et al.(28)	2008	Tunisie	25%
Notre étude.	2018	Maroc	14,6%

1.6. L'hépatomégalie :

L'hépatomégalie est une hypertrophie du foie définie par une flèche hépatique (distance séparant le bord inférieur du foie de son sommet) mesurant plus de 12cm chez l'adulte.

Signe fréquemment retrouvé au cours de la CBP, sa prévalence au cours de la maladie est variable. Dans notre série, l'examen physique a retrouvé une hépatomégalie chez 43,9% des patients. Ces résultats sont comparables à ceux de certains auteurs tels que Gu et al. (76) avec 43,6% .

Kapelman et al. (26) et Chouqui et al. (29) 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. (72) avec 20%, et de Maamouri et al. (28) avec 25,5% (Tableau XIV).

Tableau XIV : Pourcentage des patients présentant une hépatomégalie selon les auteurs.

Série	Année	Pays	Pourcentages
Kapelman et al. (26)	1981	Etats-Unis	52%
Rydning et al. (72)	1990	Norvège	20%
Maamouri et al. (28)	2008	Tunisie	25,5%
Gu et al. (76)	2009	Chine	43,6%
Chouqui et al.(29)	2009	Maroc	52%
Notre série	2018	Maroc	43,9%

1.7. Les anomalies cutanées.

D'autres manifestations dermatologiques incluent : les xanthélasmas, les xanthomes, le syndrome de Raynaud, la mélanodermie et la xérose.

– Les xanthélasmas et les xanthomes (Photos 1 et 2) sont des manifestations typiquement tardives de l'hyperlipidémie causée par la cholestase chronique. Les xanthélasmas ne seraient pas corrélés au taux de cholestérol sanguin et peuvent apparaître en l'absence d'hypercholestérolémie, contrairement aux xanthomes dont l'apparition débiterait lorsque le taux de cholestérol dépasse 600 mg/dl (26).

La localisation des xanthomes est variée : xanthomes plans au niveau du dos et de la poitrine, xanthomes tendineux au niveau des genoux et des coudes. Ils peuvent également se situer sur le nez, au coin des lèvres ou sur la muqueuse buccale (94).

Par ailleurs, une neuropathie xanthomateuse périphérique, conséquence d'un dépôt de cholestérol dans les gaines nerveuses, peut se développer et provoquer des douleurs des extrémités (doigts et orteils plus particulièrement) (95).

Seulement 2 patients dans notre étude (4,87%) présentaient des xanthélesmas et/ ou des xanthomes. Leur fréquence rapportée par Kapelman et al. (26) était de 15% pour les xanthelesmas et 6% pour les xanthomes.

– La mélanodermie ne semble pas être en rapport direct avec l'intensité de l'ictère. En effet, elle est en grande partie provoquée et accentuée par les lésions de grattage occasionnées par le prurit. Plus discrète dans les zones à l'abri de ces lésions de grattage, elle prend parfois dans la région dorsale un aspect d'ailes de papillon : The butterfly sign (96).

Sa présence est assez rare au cours de la CBP : 10% selon Kapelman et al. (26) et 4,6% selon Maamouri et al. (28). Aucun patient ne présentait de mélanodermie dans notre série.

– Pour ce qui est du phénomène de Raynaud et de la xérose, ils sont le plus souvent liés aux maladies auto-immunes souvent associées à la CBP et dont il sera traité au cours des chapitres suivants.

Ces signes dermatologiques peuvent apparaître précocément et sont parfois le premier signe d'appel faisant suspecter la CBP. Ainsi, une étude prospective réalisée en Grèce a trouvé que chez un tiers des patients atteints de CBP, une lésion dermatologique était le premier signe d'appel sur lequel le diagnostic a été évoqué puis posé (97).



Photo 1 (98) : Xanthélasmas au niveau des paupières.



Photo 2(98) : Xanthomes au niveau du coude.

1.8. Autres Symptômes liés à la cirrhose et à ses complications :

Les œdèmes des membres inférieurs, l'ascite, la circulation collatérale, les angiomes stellaires et la splénomégalie peuvent se manifester chez les patients aux stades avancés de la maladie. Grâce aux progrès des moyens diagnostiques et de l'arsenal thérapeutique, ces cas sont devenus moins fréquents (88).

2. Paraclinique :

2.1. Biologie :

a. La cholestase :

Sur le plan biologique, la CBP se manifeste par une cholestase chronique, conséquence principale de l'obstruction des petites voies biliaires intra-hépatiques, définie par l'EASL comme toute cholestase évoluant depuis plus de 6 mois (35). Tous les patients de notre série présentaient une cholestase biologique.

a.1. *Les phosphatases alcalines* :

Les phosphatases alcalines sont des enzymes très répandues dans de nombreux tissus et plus particulièrement au niveau du foie et des os. Intracellulaires, ces enzymes peuvent dans certaines conditions physiologiques (croissance, grossesse, allaitement) ou pathologiques, diffuser dans la circulation sanguine. En pathologie hépatique, les PAL, étant éliminées par la bile, sont augmentées lors des obstructions biliaires. Par ailleurs, les obstructions biliaires avec foyers nécrotiques secondaires peuvent, par cytolyse, entraîner une augmentation de synthèse des PAL (99).

Les CBP s'accompagnent 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.

Selon le travail de Brenard et al. (96), le taux moyen des PAL est à 4,7 fois la normale, avec des valeurs extrêmes qui peuvent atteindre 10 fois la limite supérieure des concentrations habituelles. Cependant, un taux normal est rencontré chez 4% des patients et un taux modérément élevé (1 à 1,5 fois la normale) chez 11% des malades.

Bien qu'une valeur normale des phosphatases alcalines représente un argument de poids contre la CBP, elle ne permet pas d'exclure le diagnostic (96).

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

a.2. 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, notamment le rein et le pancréas. Une élévation de la concentration sérique isolée des γ GT est peu spécifique de la cholestase et peut être due à l'induction enzymatique produite par la consommation d'alcool ou de drogues (100).

Il faut noter qu'il n'existe pas de consensus concernant le seuil critique d'activité des enzymes hépatiques à partir duquel le diagnostic de CBP doit être évoqué. L'EASL définit la cholestase biologique par une activité des PAL > 1,5 fois la LSN associée à une GGT > 3 fois la LSN (35). L'AASLD ne donne pas d'indications.

a.3. La bilirubine :

L'élévation de la bilirubine apparaît plus tardivement dans l'évolution de la maladie (35). Ses concentrations, généralement plus élevées dans les formes symptomatiques, ont une valeur pronostique et témoignent du degré évolutif de l'atteinte hépatique (35,88).

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 (35).

a.4. Le cholestérol :

Il existe, à l'instar des autres cholestases chroniques, une hypercholestérolémie portant à la fois sur les high density lipoproteins (HDL) et les low density lipoproteins (LDL) qui peut atteindre des valeurs dépassant 50 mmol/l (101).

Le taux de cholestérol est plus souvent élevé dans les formes symptomatiques : 66% des cas contre 29% pour les formes asymptomatiques (93).

b. La cytolyse :

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 (102,103). Dans notre étude, une cytolyse était présente chez 58,5% des patients ; contre 34,9% selon Maamouri et al. (28) et 92,5% selon Chouqui et al. (29). Dans certains cas, la CBP est associée à une HAI, réalisant alors le syndrome de chevauchement (overlap syndrome). Dans cette forme particulière, la biologie montre une élévation importante de l'activité des transaminases (supérieure à 5 fois la normale). L'histologie hépatique devient, dans ce cas, indispensable (104).

c. L'insuffisance hépato-cellulaire :

Le taux d'albuminémie et le taux de prothrombine (TP) sont normaux en dehors des stades avancés de la maladie. Ces tests ont donc une grande valeur pronostique (105).

c.1. L'albuminémie :

Souvent normal en début de maladie, le taux d'albumine baisse durant les phases terminales de l'insuffisance hépato-cellulaire. D'après Roll et al. (93), l'hypoalbuminémie serait plus fréquente dans les formes symptomatiques (30%) que dans les formes asymptomatiques (3%).

c.2. Le taux de prothrombine et le facteur V :

Tout comme la précédente, ils ne sont fortement perturbés, en règle générale, que dans les stades avancés de la maladie.

2.2. Immunologie :

a. Les anticorps anti-mitochondries (106):

Les AAM sont l'examen clef pour le diagnostic de CBP avec , d'après l'EASL, une sensibilité et une spécificité qui sont de 90% et 97% respectivement (35).

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 sont

déTECTABLES en IFI, d'autres en technique ELISA. **Seuls les AAM de type 2 sont recherchés en pratique courante.** Ils sont retrouvés dans la CBP et sont parfois associés aux anti-M4, anti M-8 et anti-M9. Les anti-M10 apparaissent précocement dans la CBP (incidence 2,2% dans la CBP) mais sont souvent masqués par les anti-M2. Cette classification est controversée (tableau XV).

L'antigène M2 est un système antigénique situé dans la membrane mitochondriale interne, correspondant à trois complexes enzymatiques impliqués dans le métabolisme des acides cétoniques à chaînes ramifiées :

- La pyruvate déshydrogénase (PDH) de 78 kDa, principale cible antigénique ;
- La 2-oxo glutaratedéhydrogénase (OGDH) de 48kDa ;
- La branchedchain 2-oxo aciddehydrogenase de 52kDa.

Ces complexes sont constitués d'une répétition de sous unités E2 majoritairement (dihydrolipoamideacétyltransférase), et de sous-unités E1 α , E1 β et E3. La fréquence des auto-anticorps contre les sous unités E2 au cours des CBP est la suivante :

- o PDH-E2: 90-95 %;
- o BCO-ADH-E2: 30-45 %;
- o OGDH-E2: 20 %.

Dans 5 à 10 % des CBP positives en IFI sur triple substrat mais négatives en anti-PDH-E2 en immunodot ou ELISA, on peut retrouver des anti-BCOADH-E2, OGDH-E2 ou PDH- E1 α et/ou PDH- E1 β par immunotransfert.

Parmi les différents types d'anticorps anti-mitochondries, seuls les AAM2 marquent les cellules Hep-2 : la fluorescence est cytoplasmique, de type filamentogranulaire à renforcement périnucléaire, s'effilochant vers la périphérie (Photo 3). Il peut exister des images typiques d'AAM2 sur Hep-2 mais négatives sur triple substrat, ce qui oblige à utiliser la technique de référence : le triple substrat rein-foie-estomac de rat (IFI). Le dépistage est effectué avec du sérum dilué au 1/40. Le conjugué peut être une anti-IgG ou un polyvalent anti-GAM.

Pour les anti-M2, la fluorescence granulaire des mitochondries est objectivée dans le cytoplasme des cellules pariétales gastriques, des cellules de Küpffer, des hépatocytes (fluorescence faible habituellement) et des cellules tubulaires rénales (tubules distaux > tubules proximaux). Une fluorescence supérieure à 1/100 a une valeur diagnostique pour la CBP ; une confirmation du type M2 doit alors être effectuée (immunodot, ELISA, immunotransfert, western blot). Les titres des AAM ne sont pas corrélés à l'intensité de la maladie ni à son pronostic. Notons qu'après transplantation hépatique, des AAM2 (en typage) peuvent persister, mais être négatifs en IFI. À l'inverse, des AAM2 détectés en IFI et négatifs en typage M2 correspondent souvent à des hépatites virales C.

Les anti-M1 ont un aspect très voisin des anti-M2, mais la fluorescence des cellules pariétales est moins nette.

Les anti-M5 sont caractérisés par une fluorescence des tubules proximaux P1>P2>P3. Les tubules distaux sont négatifs. Au niveau de l'estomac, les cellules du collet sont positives.

Les anti-M10 donnent sur triple substrat de rat un marquage exclusif des tubules distaux du rein et des canaux biliaires du foie. L'estomac est négatif.

Tableau XV : Les différentes classes d'AAM et les maladies qui leur sont associées.

AMA	Maladies associées
M1 Cardioline	Syphilis hépatique
M2 Pyruvate déshydrogénase-E2	CBP et autres atteintes hépatiques chroniques, sclérodémie
M3	Pseudo-lupus (induit par la pyrazolone...)
M4 Sulfite oxydase	CBP (toujours en association avec les M2)
M5 Phospholipides	Lupus avec anticorps anti-phospholipides
M6 Mono-amino oxydases	Hépatite médicamenteuse (Iproniazide)
M7	Myocardite aiguë
M8	CBP
M9 Glycogène phosphorylase	CBP, hépatites virales aiguës et chroniques
M10	CBP (formes précoces)

Kapelman et al. (26) rapportaient un taux de 85,4% de patients avec des AAM positifs. Selon l'étude de Maamouri et al. (28), ce taux était de 90,6% et de seulement 75% selon l'étude de Chouqui et al. (29). En Chine, Gu et al. (76) ont rapporté un taux de 88,98% et en Italie, Floreani et al. (107) ont rapporté un taux de 80,5%.

Dans notre série, les AAM2 étaient positifs chez 33 patients (80,5%), ce qui est en accord avec les données retrouvées dans la littérature. (Tableau XVI)

Tableau XVI : Fréquence de la positivité des AAM2 selon les séries.

Série	Année	Pays	AAM2 positifs
Kapelman et al.(26)	1981	Etats-Unis	85,4%
Maamouri et al.(28)	2008	Tunisie	90,6%
Chouqui et al.(29)	2009	Maroc	75%
Gu et al.(76)	2009	Chine	88,98%
Floreani et al.(107)	2015	Italie	81,7%
Notre série	2018	Maroc	80,5%

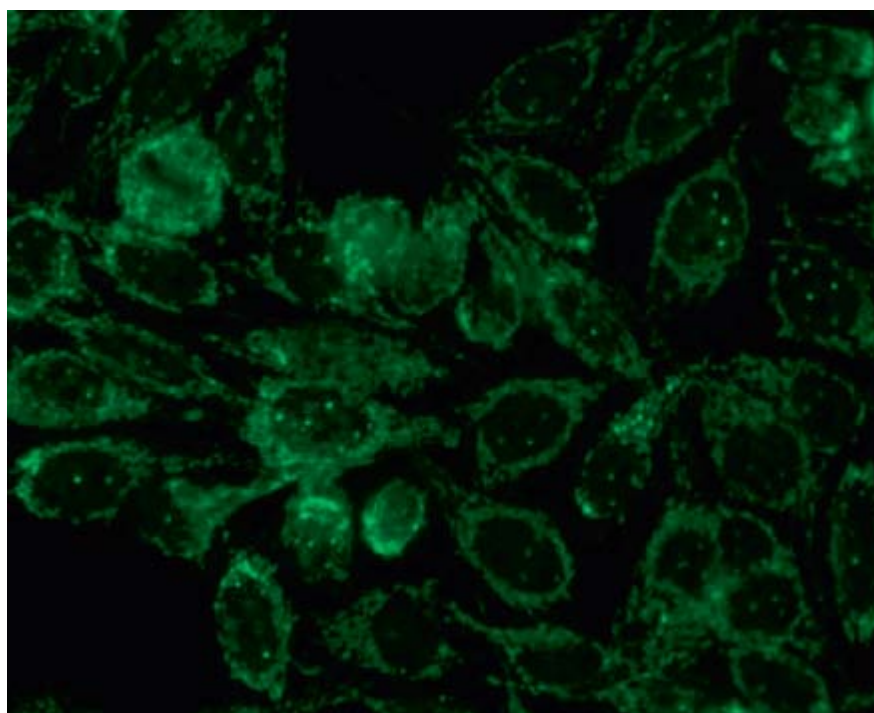


Photo 3 : Aspect antimitochondrie (fluorescence cytoplasmique et quelques dots nucléaires) sur cellule Hep -2.

b. Anti-gp210 et anti-sp100 :

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. Ces Ac ont d'abord été observés par IFI (sur foie de rat : aspect cerclé du noyau sans fluorescence nucléaire (photo 4), ou sur cellules Hep-2 : marquage de la membrane nucléaire d'aspect ponctué) puis par immunoblot à partir d'une protéine d'enveloppe nucléaire, une glycoprotéine de 210 kD, localisée à la jonction des membranes interne et externe en regard des pores nucléaires. Ces AAC sont actuellement mis en évidence par ELISA avec une protéine recombinante ou un peptide synthétique comprenant l'épitope dominant. La sensibilité des Ac anti-gp210 au cours de la CBP est de 12 à 43 % avec une spécificité excellente (99 %). Par ailleurs, ces AAC présentent un réel intérêt dans les CBP séronégatives où ils sont retrouvés dans 50 % des cas. Leur mise en évidence affirme donc le diagnostic, même en l'absence d'AAM2. Il semble établi que ces AAC soient des marqueurs de mauvais pronostic. En effet, une mortalité plus importante a été observée dans le groupe de CBP avec Ac anti-gp210. La plupart des études s'accordent sur le fait que la positivité des AAC anti-gp210 est un facteur de risque de progression vers l'insuffisance hépatique, augmentant ainsi le risque de transplantation et de décès (108,109).

Dans notre série, ces anticorps étaient positifs chez 5 patients (12,2%), 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.

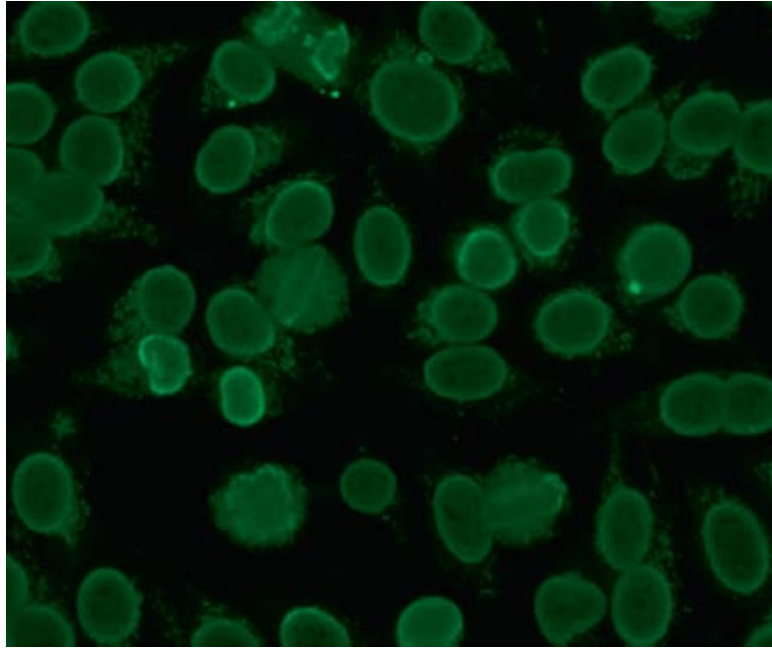


Photo 4 : Aspect membrane nucléaire (anti-gp210) sur cellules Hep-2.

– **Les anticorps anti sp-100** : Donnant par IFI un aspect à grains nucléaires multiples (« anti-nuclear dots antibodies » ou NMD) (Photo 5), les Ac anti-Sp100 sont retrouvés dans 10 à 30 % des CBP. Les Ac anti-PML (« promyelocyticleukemia ») ne seraient présents sans Ac anti-Sp100 associés que dans moins de 4% des CBP. Une autre variété d'Ac, dits anti-Sp140 seraient également présents dans la CBP à une fréquence d'environ 15 %. Ces derniers seraient surreprésentés chez les patients AAM2 négatifs et seraient redondants avec les anti-Sp100 dans 95 % des cas. Le statut sérologique des Ac anti- Sp100 ne varie généralement pas au cours de la maladie. Le suivi du titre de ces Ac pourrait toutefois avoir un intérêt : sa diminution serait corrélée à celle du "Mayo risk score" et à une meilleure réponse au traitement par l'acide ursodésoxycholique. Ces Ac seraient également associés à une progression histologique plus rapide de la maladie et à une fréquence plus grande d'infection urinaire. Une étude récente a montré que la positivité des Ac anti-Sp100 n'a pas d'influence significative sur le risque de décès, de transplantation hépatique, de décompensation oedémato-ascitique ou d'hypertension (109,110).

Dans notre série, ces anticorps étaient présents chez 4 de nos patients (9,7%), 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.

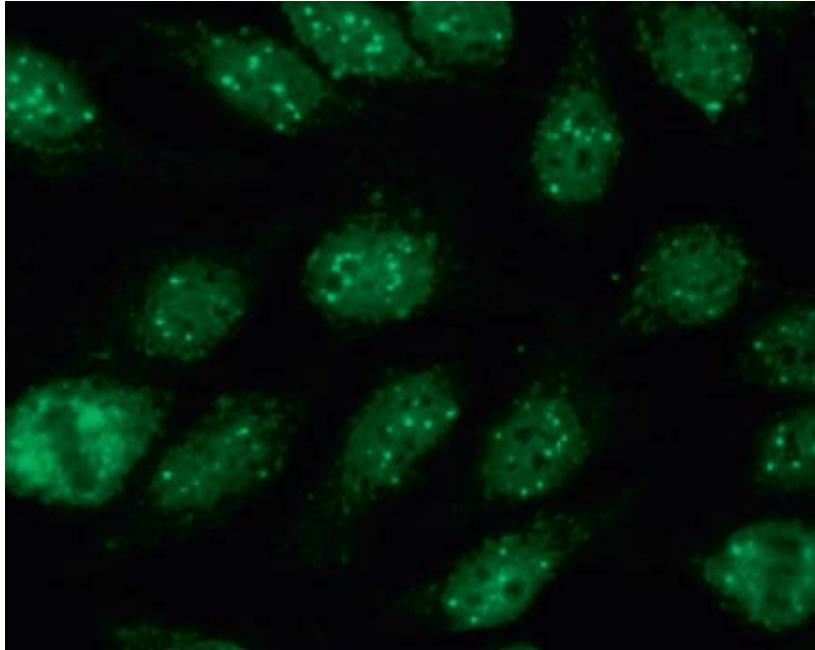


Photo 5 : Aspect dot nucléaire (anti-sp100) sur cellules Hep-2.

c. Les Immunoglobulines :

Une grande partie des patients atteints de CBP présente une élévation significative du taux des IgM sériques (environ 3 à 6 fois la valeur normale). Leur élévation serait moins marquée chez les patients ayant une CBP séronégative. Le mécanisme expliquant ce phénomène reste inconnu (40).

Il faut noter que, bien que fréquemment observée, l'augmentation de la concentration sérique des IgM ne fait pas officiellement partie des critères diagnostiques de l'EASL et de l'AASLD.

L'élévation des IgG est moins fréquente au cours de la CBP, et est notamment retrouvée en cas d'HAI associée, de CSP ou d'hépatite virale chronique (111).

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 (111).

2.3. Histologie :

La ponction-biopsie hépatique (PBH) n'est pas nécessaire en présence de signes de cholestase chronique et de réactivité sérologique (112). 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 (88).

La PBH garde toute sa place dans l'évaluation de la sévérité de la maladie et en particulier du degré de l'activité inflammatoire, de la fibrose et de la paucité biliaire. La taille de la PBH est essentielle. L'atteinte étant segmentaire, l'EASL fixe à onze le nombre minimum d'espaces portes qu'une PBH doit contenir afin d'être valide (35).

La lésion caractéristique de la CBP est la cholangite destructrice granulomateuse non suppurée (dite lésion biliaire floride). La cholangite destructrice lymphocytaire non granulomateuse est une variante moins spécifique. Les lésions de cholangite destructrice non suppurée sont très évocatrices de CBP sans être totalement pathognomoniques.

La biopsie hépatique a également pour but d'évaluer la sévérité de la maladie par l'appréciation de la fibrose hépatique et par la recherche d'une ductopénie définie par un ratio d'espaces portes inférieur à 50% (88). La fibrose hépatique et la présence d'une ductopénie constituent 2 facteurs pronostiques importants. Plusieurs classifications histologiques ont été proposées pour la CBP (Tableau XVII).

Dans notre série, la PBH a été réalisée chez 48,78% des patients et la classification de Scheuer a été utilisée pour stadifier la CBP (Photo 6). 55% des patients étaient à un stade histologique avancé (stades III et IV de Scheuer), 30% étaient à un stade histologique précoce (Stades I et II de Scheuer). Cette tendance était inversée dans la série de Maamouri et al. (28): 54,8% étaient à un stade histologique précoce contre 45,2% à un stade histologique avancé.

Tableau XVII : Classifications histologiques de la CBP.

Nom	Année	Stades
Scheuer (113)	1967	Stade1 : Inflammation portale ou périportale avec lésions ductulaires florides sans prolifération ductulaire. Stade 2 : Inflammation périportale avec prolifération ductulaire sans fibrose septale. Stade 3 : Fibrose septale. Stade 4 : Cirrhose.
Popper et Schaffner (114)	1970	Stade 1 : Inflammation portale avec lésions ductulaires. Stade 2 : Idem stade 2 de Scheuer. Stade 3 : Idem stade 3 de Scheuer. Stade 4 : Cirrhose.
Ludwig (115)	1978	Stade1 : Inflammation portale avec ou sans lésions ductulaires. Stade2 : Inflammation périportale avec ou sans lésions ductulaires. Stade3 : Fibrose septale et/ou nécrose en pont avec ou sans lésions ductulaires. Stade 4 : Cirrhose.
Classification japonaise (116)	2010	-Score de fibrose (0-3) -Score de Ductopénie (0-3) -Score de dépôts de granules orcéine positifs (0-3) -Grade d'activité de la cholangite (0-3) -Grade d'activité de l'hépatite (0-3)
Classification française (117)	2015	-Fibrose (0-4) -Bile Duct Ratio : espace porte avec canal biliaire/nombre total d'espace portes. -Inflammation (hépatite d'interface) (0-3)

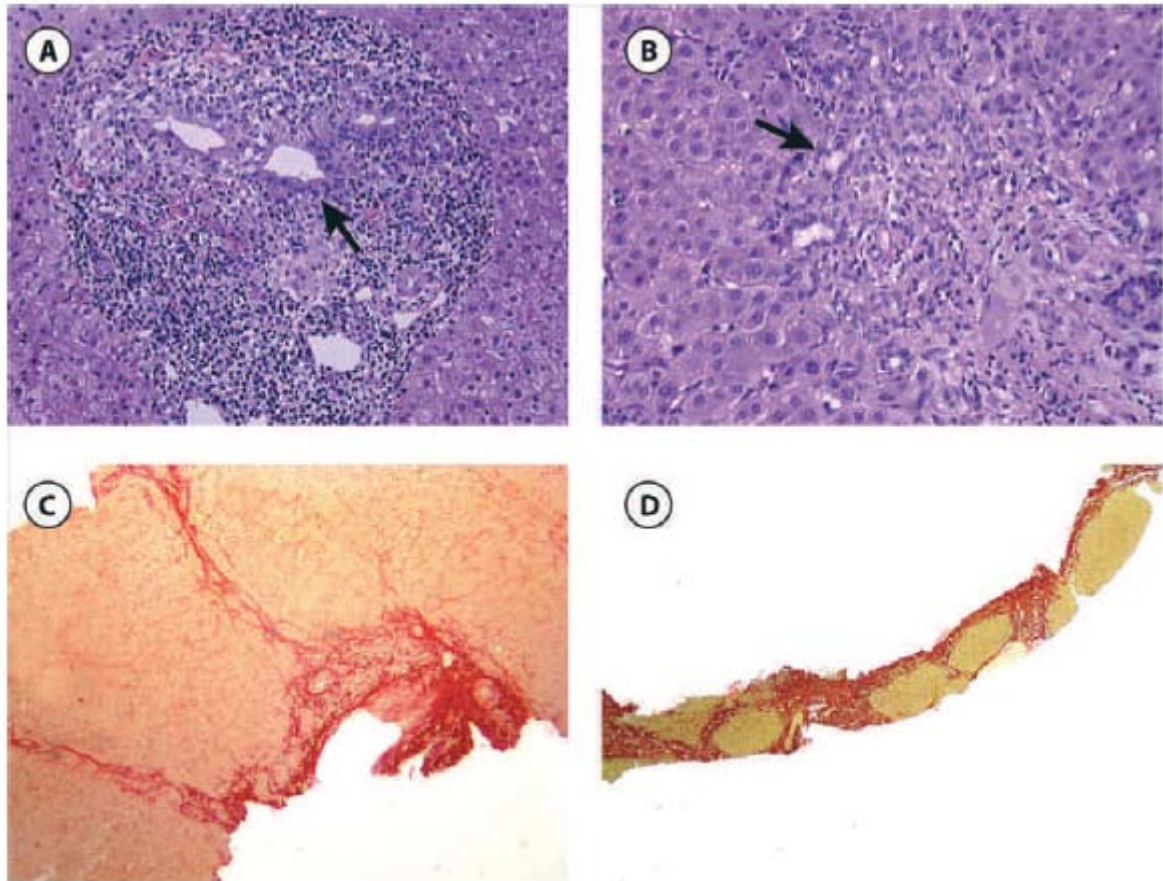


Photo 6 : Classification de Scheuer(113) :

A : Stade 1 avec lésion de cholangite destructrice granulomateuse (flèche).

B : Stade 2 avec réaction ductulaire périportale (flèche).

C : Stade 3 avec fibrose septale extensive sans cirrhose.

D : Stade 4 correspondant à la cirrhose.

(A – B, HES x 100 ; C, rouge sirius x 50 ; D, rouge sirius x 20)

2.4. L'élastométrie (Fibroscan) :

L'élastométrie hépatique ne devrait pas, selon l'EASL et l'ASSLD, être utilisée à visée diagnostique dans la CBP (35,88).

Néanmoins, c'est une méthode concurrentielle, simple et non-invasive d'évaluation du stade de la CBP pour les patients chez lesquels la PBH n'a pas été réalisée. Elle a d'excellentes valeurs prédictives positives et négatives pour la détection ou l'exclusion d'une fibrose sévère ($\geq F3$) ou d'une cirrhose (88).

L'EASL et l'AASLD recommandent donc l'élastométrie hépatique pour l'évaluation du stade de la PBC chez ces patients, ainsi que comme moyen de suivi de la maladie et de son évolution (35,88).

Plusieurs tests sériques de fibrose ont été évalués mais ces marqueurs n'ont pas fait l'objet d'études extensives de sorte que leur utilisation ne peut être recommandée en pratique clinique (118,119).

2.5. Rôle de l'imagerie :

L'imagerie hépatique est une étape indispensable chez tout patient présentant une cholestase biologique. Une échographie abdominale constitue généralement la première étape qui permet d'exclure une dilatation des voies biliaires intra et extra-hépatiques, et des lésions expansives en raison de son caractère sensible, spécifique, non invasif, et relativement peu coûteux. Parmi les inconvénients, il y a le fait que ses résultats sont dépendants de l'opérateur et que, par conséquent, les anomalies des canaux biliaires, telles que celles observées en cas de cholangite sclérosante, peuvent ne pas être détectées. De plus, le canal cholédoque inférieur et le pancréas ne peuvent généralement pas être examinés de manière satisfaisante. La tomodensitométrie de l'abdomen est moins dépendante de l'opérateur, bien qu'elle soit associée à la radioexposition et puisse ne pas être aussi performante qu'une échographie pour examiner l'arbre biliaire. Si des anomalies des canaux biliaires sont constatées, des examens supplémentaires devront être réalisés en fonction des causes présumées. Dans une perspective diagnostique, la cholangiopancréatographie par résonance magnétique (CPRM) constitue le meilleur examen pour explorer l'arbre biliaire. Sa précision pour détecter l'obstruction du tractus biliaire se rapproche de celle de la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) lorsqu'elle est effectuée dans des centres expérimentés. L'échographie endoscopique (EUS) est similaire à la CPRM concernant la détection de calculs et de lésions au niveau du canal cholédoque, à l'origine d'une obstruction extra-hépatique. Les unités d'endoscopie ont tendance à privilégier son utilisation plutôt que de recourir à la CPRM.

Une obstruction biliaire extra-hépatique peut être due à des calculs, des tumeurs, des kystes ou des sténoses. La CPRE est la référence absolue pour visualiser le tractus biliaire et

traiter une obstruction biliaire extra-hépatique, bien qu'elle présente un taux de complications important, même si elle est réalisée par des opérateurs expérimentés. Par conséquent, lorsqu'une obstruction biliaire extra-hépatique est constatée et que la nécessité d'une intervention endoscopique n'est pas déterminée, une CPRM ou une EUS doivent être réalisées en vue d'éviter une CPRE si celle-ci n'est pas nécessaire. Lorsqu'une obstruction extra-hépatique a été raisonnablement exclue, des examens supplémentaires doivent être effectués en fonction des conditions cliniques, afin de préciser le diagnostic de cholestase intra-hépatique (100).

L'échographie au cours de la CBP, en l'absence de cirrhose, est normale ou montre une hépatomégalie régulière. On observe parfois des adénopathies dans le pédicule hépatique. Une lithiase vésiculaire est assez fréquemment retrouvée et ne doit pas égarer le diagnostic. Le fait que beaucoup de cliniciens imputent la symptomatologie de la CBP à ces lithiases pourrait être l'une des causes qui expliqueraient le sous-diagnostic de la maladie (12).

3. Critères diagnostiques :

Selon les dernières recommandations de l'AASLD publiées en 2018 (88), le diagnostic de cholangite biliaire primitive peut être établi si au moins 2 des critères suivants sont présents :

- 1) Des signes biologiques de cholestase, reposant principalement sur l'activité sérique des phosphatases alcalines (PAL),
- 2) La présence d'AAM ou d'autres auto-anticorps spécifiques de la CBP (anti gp-210 et anti sp-100) si les AAM sont négatifs,
- 3) Une lésion de cholangite destructive non suppurée des canaux biliaires interlobulaires à l'histologie.

Les dernières recommandations de l'EASL publiées en 2017 (35), indiquent que le diagnostic de CBP peut être formellement porté chez un adulte présentant une élévation inexplicée des PAL et une recherche d'AAM (ou d'autres auto-anticorps spécifiques de la pathologie) positive.

La biopsie n'est indiquée qu'en cas d'absence des anticorps spécifiques de la CBP, ou en cas d'hépatite auto-immune (HAI) ou autres comorbidités qui pourraient la justifier.

L'association des 3 critères est observée chez les formes typiques classiques. Cependant, un critère peut manquer, en particulier la cholangite destructrice lymphocytaire qui n'est présente que chez environ 50% des malades (120). Dans tous les cas, il est admis que le diagnostic peut être retenu si 2 de ces 3 critères sont présents, en l'absence d'autre cause identifiable.

4. Bilan initial à réaliser dans le cadre d'une CBP :

Le tableau XVIII résume le bilan initial à réaliser une fois que le diagnostic de cholangite biliaire primitive a été retenu :

Tableau XVIII (121) : Bilan initial à réaliser dans le cadre d'une CBP.

But	Moyen
Évaluation de la fonction hépatique	– ASAT, ALAT, GGT, PAL – Bilirubine totale et conjuguée – TP, Facteur V, INR – Albumine – NFS, plaquettes – Urée, créatinine Échographie hépatique*
Marqueurs non invasifs de fibrose	Élastométrie hépatique (Fibroscan)
Recherche de complications : – Carence en vitamine K – Carence en vitamine D et calcium – Ostéoporose – Dyslipidémie secondaire	– TP, Facteur V – Vitamine D, Calcémie – Ostéodensitométrie – Cholestérol total, LDL, HDL, Triglycérides
Recherche de maladies auto-immunes associées	TSH (+ autres examens selon signes cliniques)

* Si l'échographie n'a pas été faite lors de la démarche diagnostique de la cholestase chronique, il faudra la réaliser lors du bilan initial pour rechercher des signes de maladie hépatique avancée : dysmorphie, signes d'hypertension portale.

V. Diagnostiques différentiels :

Le problème de diagnostic différentiel ne se pose généralement pas dans la CBP du fait des excellentes sensibilités et spécificités des auto-anticorps qui lui sont associés (122).

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, dont la sensibilité est supérieure à celle de l'IFI, est négatif, il faut discuter les autres causes de cholestase intra-hépatique, les plus probables étant la CSP, l'HAI, la sarcoïdose et les hépatites virales ou médicamenteuses, éventuellement une ductopénie idiopathique, une maladie de Hodgkin, ou enfin, de façon théorique, une réaction du greffon contre l'hôte ou un rejet de greffe hépatique (123,124). Plusieurs de ces affections peuvent être responsables d'une cholangite destructrice non suppurée très évocatrice de CBP mais non pathognomonique (Figure 22). D'autres étiologies sont possibles.

Cirrhose biliaire primitive
Cholangite sclérosante primitive ou secondaire
Sarcoïdose
Hépatite auto-immune
Cholangite médicamenteuse
Cholangite néoplasique (lymphome, mastocytose, hystiocytose)
Hépatite C, B, E
Réaction du greffon contre l'hôte (allogreffe de moelle)

Figure 22 : Causes de cholangite destructrice non suppurée des canaux interlobulaires.

Concernant les hépatites virales, quoique leur tableau clinique soit généralement différent de celui de la CBP, l'EASL et l'AASLD recommandent, en cas de suspicion de CBP, de rechercher l'Ag HBs et l'Ac anti-HVC afin d'éliminer les hépatites B et C avant de doser les AAM (35,88).

D'autres auteurs préconisent, en cas de présentation clinico-biologique en faveur d'une CBP, la recherche des AAM en premier lieu puis, en cas de négativité, de rechercher une hépatite virale (123,125).

1. La cholestase extra-hépatique :

La lithiase de la voie biliaire principale est le plus souvent en cause.

La démarche diagnostique est bien codifiée et repose principalement sur l'imagerie. Elle commence par l'échographie pour repérer des anomalies des voies biliaires. Celles-ci seront alors précisées par une cholangiopancréatographie par IRM. L'échoendoscopie permet parfois de préciser des points particuliers. Le cathétérisme rétrograde endoscopique des voies biliaires est un outil principalement thérapeutique. Quel que soit le siège de l'obstacle, une dilatation harmonieuse des voies biliaires est habituellement observée dans tout le territoire en amont de l'obstacle. Cependant, la dilatation peut manquer lorsque l'examen est fait peu après une obstruction récente (comme la migration d'un calcul dans la voie biliaire principale) ; ou lorsque les voies biliaires en amont ne peuvent se dilater, parce que leur paroi est scléreuse ; ou que le parenchyme hépatique est anormalement rigide (par exemple du fait d'une cirrhose). Une dilatation de la vésicule biliaire indique à la fois que l'obstacle est cholédocien (en aval de la convergence du canal cystique et du canal hépatique commun) et que la vésicule est saine (non lithiasique) (126).

D'autres causes peuvent également entraîner une cholestase extra-hépatique :

- Le cancer de la tête du pancréas qui survient particulièrement chez le sujet âgé, et s'exprime cliniquement par un ictère progressif, apyrétique, une altération de l'état général et une grosse vésicule. L'échographie, le scanner et la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) permettent d'établir le diagnostic (127).
- Le cancer du hile du foie et le cancer du cholédoque présentent des tableaux proches du précédent.
- La pancréatite oedémateuse , une parasitose biliaire (douve, ascaris), une compression par adénopathie tuberculeuse (127).
- Les lymphomes compressifs peuvent se révéler exceptionnellement par un syndrome de cholestase.

Par ailleurs, les anticorps antimitochondriaux sont absents et les lésions histologiques de cholangite chronique destructrice ne sont pas retrouvées (101,128).

2. La cholangite sclérosante primitive (CSP) :

La cholangite sclérosante primitive est une affection rare mais grave, d'étiologie inconnue. Elle a été décrite pour la première fois en 1924 par Delbet (129). Elle atteint avec prédilection l'homme jeune, mais elle peut survenir à tout âge. La CSP est considérée comme une maladie rare environ 3 fois moins fréquente que la CBP. (14,130)

La lésion la plus évocatrice, la cholangite fibreuse et oblitérante, est absente dans plus de 2/3 des cas du fait de la répartition hétérogène des lésions à l'intérieur du foie. Le plus souvent, sont donc observées des lésions simplement «compatibles» avec le diagnostic de maladie des voies biliaires: inflammation portale péribiliaire, aspect discrètement atrophique des canaux biliaires sans fibrose péri-canalaire, réaction (prolifération) ductulaire ou encore ductopénie. 5 à 10% des biopsies sont normales. En conséquence, une biopsie hépatique sans anomalies particulières voire normale ne doit pas faire éliminer le diagnostic de CSP si le contexte est évocateur (131).

Certains aspects lésionnels peuvent se rencontrer dans les deux maladies, en dehors des aspects en rapport avec la cholestase. Dans la CBP, il existe des lésions des cellules biliaires de type irrégularité, vacuolisation ou éosinophilie du cytoplasme avec noyaux irrégulièrement disposés et pycnotiques (caractère « destructeur » de la cholangite). Ces aspects sont aussi observés dans la CSP, mais dans la CBP ces phénomènes ont lieu dans un contexte d'infiltration inflammatoire du canal biliaire alors que ceux décrits dans la CSP le sont au sein des lésions fibreuses péricanalaires, peu ou pas inflammatoires. Des images de cholangite lymphocytaire (destructrice ou non) sont cependant possibles dans la CSP (132).

La CSP détermine un tableau de cholestase progressive similaire à celui réalisé par la CBP mais s'en différencie par:

- Sa survenue généralement chez l'homme jeune ;
- L'existence d'une colite ulcéreuse (RCH) souvent peu symptomatique ;
- L'absence d'anticorps anti-mitochondries ;
- Les données de la cholangiographie (les lésions touchent les VBIH mais aussi les VBEH contrairement à la CBP) permettant dans la majorité des cas d'établir le diagnostic (133).

3. Les hépatites auto-immunes :

L'hépatite auto-immune est une maladie nécrotico-inflammatoire du foie caractérisée par : la présence d'auto-anticorps sériques, une hypergammaglobulinémie polyclonale type IgG, et une infiltration périportale lymphoplasmocytaire constituée principalement de cellules mononuclées qui n'est pas due à une autre cause (médicamenteuse, virale, toxique ou métabolique) (134,135).

Le diagnostic d'hépatite auto-immune est évoqué en présence d'une hypertransaminasémie chronique devant l'association d'une hypergammaglobulinémie polyclonale et la mise en évidence d'anticorps anti-tissu de type anti-muscle de spécificité actine ou de type anti-noyau à un titre significatif (134).

Il n'y a généralement pas de problème pour le diagnostic différentiel de ces deux affections. Cependant, une difficulté peut apparaître chez des patients qui présentent certains traits communs aux deux pathologies. La présence ou l'absence d'anticorps antimitochondries est souvent sans grand intérêt dans les cas difficiles et la décision finale doit reposer sur l'interprétation des biopsies hépatiques effectuées éventuellement à différents moments par un anatomopathologiste expérimenté. Ces biopsies montrent des lésions inflammatoires et des granulomes portaux ou parenchymateux (135,136).

4. La sarcoïdose à localisation hépatique:

La sarcoïdose et la cholangite biliaire primitive sont considérées comme deux entités distinctes d'origine indéterminée. Elles constituent les causes les plus fréquentes d'hépatites granulomateuses. Leurs manifestations hépatiques peuvent être semblables rendant la distinction entre elles parfois difficile (137). Cependant, l'absence des anticorps antimitochondriaux et la présence de lésions granulomateuses extra-hépatiques, particulièrement broncho-pulmonaires, peuvent orienter le diagnostic.

Le tableau XIX regroupe les principales caractéristiques des 2 pathologies :

Tableau XIX (137) : Caractéristiques principales de la sarcoïdose et de la CBP.

	Sarcoïdose	CBP
Clinique		
Sexe (F/H)	1/1	9/1
Âge (ans)	20-40	35-55
Symptômes respiratoires	Oui	Rare
Prurit	Rare	Oui
Ictère	Rare	Oui
Hépatomégalie	20-30%	100%
Splénomégalie	10%	50%
Test cutané Kveim Siltzbach	Positif	Négatif
Biologie		
Augmentation des phosphatases alcalines	Occasionnelle	Oui
Augmentation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sérique	40-50%	<20%
Taux des IgM	Normal	Elevé
Anticorps antimitochondries	Négatifs	Positifs (>90%)
Histologie		
Granulomes hépatiques	75-90%	40-50%
	Très nombreux, bien limités	Peu nombreux, mal définis
	Portaux et périportaux	Adjacents aux canalicules biliaires détruits
Ductopénie	Non	Oui
Granulomes extrahépatiques	Présents	Absents
Effet de la corticothérapie	Amélioration rapide	Réponse lente

5. Les hépatites médicamenteuses :

Elles sont assez fréquentes, surtout chez les sujets âgés, et surviennent habituellement après administration de médicaments transformés en métabolites réactifs tels que la Chlorpromazine, l'Erythromycine ou l'Imipramine.

Les éléments permettant le diagnostic seront :

- L'amélioration de la cholestase à l'arrêt du médicament (cependant, dans certains cas, l'évolution peut être très longue et le diagnostic difficile) ;
- L'absence d'anticorps anti-mitochondries (133).

VI. Formes particulières :

1. La CBP séronégative :

L'association d'une cholestase intra-hépatique et de la positivité des anticorps spécifiques (anti-mitochondries ou anti gp-210 ou anti sp-100) suffit pour poser le diagnostic de CBP. Néanmoins, dans environ 10% des cas, les anticorps spécifiques sont négatifs et la réalisation d'une ponction biopsie hépatique est alors indiquée pour le diagnostic de CBP alors qualifiée de séronégative (121).

Dans notre série, 9,75% des patients avaient une CBP séronégative, ce qui rejoint les données de la littérature.

Ces CBP séronégatives, en dehors du cas particulier de l'association à une authentique HAI, ont le même profil clinique, biologique, histologique et évolutif, y compris sous AUDC, que les CBP avec AAM (138).

2. Syndrome de chevauchement CBP-HAI (overlap syndrome) :

Habituellement, CBP et HAI sont facilement distinguables. Cependant, les éléments caractéristiques des deux maladies peuvent être présents chez un même sujet. Il est en effet désormais bien établi qu'une HAI peut s'associer à une CBP soit simultanément, soit consécutivement.

Il est important de noter qu'il n'existe pas de critères consensuels pour le diagnostic de syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI. Du fait des implications thérapeutiques potentielles, il est cependant recommandé d'éliminer ce diagnostic dès que celui de CBP a été établi. Les scores diagnostiques de l'HAI dans leur version originale, révisée (139) ou simplifiée (140) ne sont pas adaptés. Les critères diagnostiques de Paris (104) basés sur la présence d'au moins 2 critères d'HAI ont été recommandés par l'EASL (35) et l'AASLD (88). (Tableau XX)

Tableau XX : Critères de Paris pour le diagnostic de syndrome de chevauchement entre CBP et HAI.

Le diagnostic de syndrome de chevauchement est retenu en présence d'au moins deux critères de CBP (cholangite biliaire primitive) et deux critères d'HAI (hépatite auto-immune).

Cholangite biliaire primitive (CBP)

- Phosphatase alcaline > 2 x la norme
- AMA > 1:40
- Lésions ductulaires biliaires à l'histologie

Hépatite auto-immune (HAI)

- Alanine aminotransférase (ALAT) > 5 x la norme
 - Taux IgG > 2 x la norme ou anticorps antimuscle lisse positifs
 - Hépatite de l'interface modérée à sévère à l'histologie
-

En pratique clinique, la biopsie hépatique est cependant nécessaire pour poser le diagnostic de syndrome de chevauchement (35).

Dans notre série, plus de 36% avaient une hépatite auto-immune associée à leur CBP, chiffre comparable à celui rapporté par Dib et al. (83) (31, 7%), mais qui reste quelque peu élevé par rapport aux données de la littérature. Ainsi, ce taux était de 23% selon l'étude de Maamouri et al. (28); et de seulement 10% selon l'étude de Chouqui et al.(29). La plupart des auteurs situent ce taux aux alentours de 10% (121). Cette différence pourrait être expliquée par la petite taille de notre échantillon.

3. CBP cholestase négative(138):

Une dernière situation particulière est la découverte fortuite d'AAM en l'absence de cholestase biologique. La biopsie hépatique, si elle est réalisée, montre alors le plus souvent des lésions biliaires typiques ou compatibles avec une CBP sans fibrose extensive. L'évolution est très lente sur le plan histologique sans constitution de cirrhose. Cette forme pourrait correspondre soit à un stade très précoce de l'ensemble des CBP, soit à un sous-groupe ayant une histoire naturelle différente. La présence d'anticorps anti-mitochondries est donc quasi-spécifique de la CBP. Des AAM ont cependant été observés dans des hépatites chroniques C et des pathologies immunitaires variées, essentiellement hématologiques (Hodgkin, anémie hémolytique auto-immune).

Une étude récente (141) a montré que parmi ces patients, seulement 1 sur 6 développera une CBP après 5 ans. Il est donc recommandé de surveiller ces patients par un bilan hépatique annuel. Aucun cas de CBP sans cholestase n'a été retenu dans notre série.

VII. Association aux maladies auto-immunes:

En dehors des HAI, d'autres affections d'origine auto-immune sont fréquemment associées à la CBP.

Ces manifestations systémiques peuvent précéder la symptomatologie propre de la CBP, et conduire à sa découverte (142).

La fréquence de ces pathologies auto-immunes au cours de la CBP varie selon les auteurs de 15% (93) à 84% (143).

Au Japon, Takagi et al. (144) rapportaient une prévalence de 63%. Même constat en Italie, où Floreani et al. (107) situaient ce pourcentage à 61,2%. Ceci est en accord avec les résultats de notre étude où 60,9% des patients présentaient une affection auto-immune associée à leur CBP.

Par contre, Chouqui et al. (29) et Maamouri et al. (28) rapportaient une prévalence de seulement 32,5% et 48,8%, respectivement.

Tableau XXI : Pourcentages de l'association d'autres maladies auto-immunes à la CBP selon les auteurs.

Série	Année	Pays	Pourcentage
Takagi et al. (144)	1994	Japon	63%
Maamouri et al.(28)	2008	Tunisie	48, 8%
Chouqui et al.(29)	2009	Maroc	32,5%
Floreaniet al. (107)	2015	Italie	61,2%
Notre série	2018	Maroc	60,9%

L'évolution générale et la survie des cas associant une maladie auto-immune à leur CBP serait identique à celle de ceux ayant une CBP isolée (107).

Les affections les plus rencontrées sont :

1. Le syndrome de Gougerot-Sjogren :

Le syndrome de Gougerot-Sjogren (SGS) est une maladie auto-immune fréquente des glandes exocrines, caractérisée sérologiquement par la présence d'anti-Ssa, d'anti-Ssb ou d'anticorps anti-nucléaires ; et histologiquement par des infiltrats lymphocytaires des glandes atteintes. Les symptômes les plus fréquents du SGS sont la xérophtalmie et la xérostomie. Une dysphagie et une sécheresse vaginale sont possibles. Ces manifestations sont fréquemment retrouvées chez les patients atteints de CBP (35).

Plusieurs études ont démontré la grande fréquence de l'association entre ces deux syndromes, avec, selon Floreani et al. (107) et Takagi et al. (144), une prévalence de 34% et de 37% de l'ensemble des CBP, respectivement. En Tunisie, Maamouri et al. (28) ont rapporté le chiffre suivant :23,2%. Pourtant, au Maroc, Chouqui et al. (29) n'ont rapporté que 5% de cas d'association entre ces 2 pathologies. Carey et al. (145) ont situé cette prévalence entre 7 et 34%.

Dans notre étude, 9,7% des patients avaient un SGS associé à leur CBP, résultats très comparables à ceux retrouvés chez Gu et al. (76) avec 9,14% (Tableau XXII).

Tableau XXII : Fréquence du SGS au cours de la CBP selon les auteurs.

Série	Année	Pays	Pourcentage
Takagi et al. (144)	1994	Japon	37%
Maamouri et al. (28)	2008	Tunisie	23,2%
Gu et al. (76)	2009	Chine	9,14%
Chouqui et al. (29)	2009	Maroc	5%
Floreani et al. (107)	2015	Italie	34%
Notre série.	2018	Maroc	9,7%

Il semblerait, selon Nyberg et al. (90), que le SGS serait plus fréquent dans les formes symptomatiques que dans les formes asymptomatiques de la CBP.

2. La dysthyroïdie :

Selon Kaplan et al. (146), environ 1/5 des malades atteints de CBP présenteraient une hypothyroïdie au cours de l'évolution de leur maladie. Celle-ci peut précéder la CBP de plusieurs années. L'hyperthyroïdie est plus rare.

Crowe et al. (147) ont recherché de façon systématique les anomalies thyroïdiennes chez 95 patients atteints de CBP. 7% étaient cliniquement hypothyroïdiens et une diminution de la T4 libre avec une augmentation de la TSH a été notée chez 13% des patients. Dans 26% des cas les anticorps anti-thyroïdiens de type anti-microsomes étaient retrouvés. Fait intéressant, dans cette même étude, les auteurs ont noté que 81% des patients ayant des anticorps anti-thyroïdiens avaient un test de SCHIRMER positif. Ceci montrerait la grande fréquence de l'association d'une dysthyroïdie auto-immune avec un syndrome sec.

Floreani et al. (107) ont rapporté 12,5% de patients ayant développé une thyroïdite de Hashimoto au cours de l'évolution de leur CBP, contre 1,9% ayant développé une maladie de Basedow ; pour un total de 14,4%. Selon la série japonaise de Takagi et al. (144), ce chiffre était de 3,4% seulement. Maamouri et al. (28) ont rapporté une fréquence de 13,9% et la série marocaine de Chouqui et al. (29) ont rapporté un résultat comparable au nôtre, avec 7,5% de malades.

Dans notre série, 9,7% des patients ont présenté une dysthyroïdie, ce qui est en accord avec les données de la littérature révélant donc la fréquence relativement élevée de la dysthyroïdie au cours de la CBP, et évoquant ainsi un facteur étiologique commun entre les 2 pathologies (Tableau XXIII).

Tableau XXIII : Fréquence de la dysthyroïdie au cours de la CBP selon les auteurs.

Série	Année	Pays	Pourcentage
Takagi et al. (144)	1994	Japon	3,4%
Maamouri et al. (28)	2008	Tunisie	13 ,9%
Chouqui et al. (29)	2009	Maroc	7,5%
Floreani et al. (107)	2015	Italie	12,5%
Notre série.	2018	Maroc	9,7%

3. La polyarthrite rhumatoïde (PR) :

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie systémique qui produit des atteintes articulaires et extra-articulaires. C'est le rhumatisme inflammatoire de l'adulte le plus fréquent. Sur le plan clinique, elle se manifeste par des douleurs qui réveillent le patient la nuit, non soulagées par le repos, et un dérouillage matinal. Les anticorps anti-protéines citrullinées (Ac anti-CCP) sont spécifiques de la PR (148).

La PR existerait chez 1,8 à 5,6% des patients atteints de CBP (149) mais les données appuyant ces associations sont rares. Les cas rapportés concernaient des polyarthrites qui ne s'inscrivaient pas nécessairement dans le cadre de la PR et qui pouvaient être en rapport avec un syndrome sec ou d'autres manifestations articulaires présentes au cours de la CBP.

6,1% des CBP étaient associées à une PR selon l'étude de Floreani et al. (107), contre 5,5% selon l'étude de Takagi et al. (144); 4,6% selon Maamouri et al. (28); et seulement 2,5% selon l'étude de Chouqui et al. (29). Dans notre série, 9,7% des patients avaient une PR, proportion quelque peu élevée par rapport à celles rapportées dans la littérature, possiblement à cause de la petite taille de notre échantillon. (Tableau XXIV)

Tableau XXIV : Fréquence de la PR au cours de la CBP selon les auteurs :

Série	Année	Pays	Pourcentages
Takagi et al.(144)	1994	Japon	5,5%
Maamouri et al.(28)	2008	Tunisie	4,6%
Gu et al.(76)	2009	Chine	3,9%
Chouqui et al.(29)	2009	Maroc	2,5%
Floreani et al.(107)	2015	Italie	6,1%
Notre série.	2018	Maroc	9,7%

4. La maladie cœliaque :

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune génétique causée par une réaction immunitaire au gluten. Habituellement, la MC se présente sous forme de diarrhée chronique, de douleurs abdominales et de malabsorption. L'intestin grêle subit une atrophie et une inflammation de la muqueuse, qui s'améliorent lorsque la personne adopte un régime sans gluten (RSG) (150).

On distingue deux formes d'atteinte hépatique liées à la maladie cœliaque (MC). D'une part, l'hypertransaminasémie d'origine cryptogénétique et d'autre part les hépatopathies d'origine auto-immune (151).

Une élévation chronique inexplicée des transaminases peut être la seule manifestation d'une maladie cœliaque asymptomatique. La prévalence de l'hypertransaminasémie dans la maladie cœliaque est aux alentours de 40%. Les transaminases se normalisent en 3 à 6 mois après la mise en route du traitement sans gluten ; la persistance d'une hypertransaminasémie doit faire rechercher une mauvaise adhésion au traitement ou maladie du foie associée : CBP, HAI et CSP (152).

Seah et al. (153) rapportaient en 1971 pour la première fois, la présence d'anticorps anti-mitochondries chez 2 malades dans une série de 31 malades avec MC. Ce n'est qu'en 1978 que Logan et al. (154) décrivaient 4 malades atteints de MC et d'une CBP histologiquement prouvée ; le RSG permettait dans ces 4 cas une amélioration symptomatique sans toutefois faire disparaître la cholestase biologique. Depuis, beaucoup d'autres associations entre ces 2 entités ont été rapportées (155-157).

Toutefois, cette liaison CBP-MC ne pourrait être que fortuite du fait d'une prévalence relativement importante de la MC dans les pays occidentaux. Plusieurs études se sont attachées à estimer la prévalence de la MC chez les malades atteints de CBP. Olsson et al. (158) ont ainsi retrouvé une atrophie villositaire chez 19% des malades avec CBP. Dickey et al. (159). ont retrouvé dans leur population de malades avec CBP, une prévalence de MC 10 fois supérieure à celle de la population générale en Irlande. Inversement, des données des registres nationaux danois et suédois n'ont montré aucune association entre ces 2 pathologies (142). Nous ne rapportons aucun cas de maladie cœliaque dans notre étude.

De nombreux auteurs estiment qu'il est important de dépister une CBP en cas de MC et inversement. Certains malades ayant une CBP avancée et mis sur une liste de pré-transplantation se sont même vu retirer de cette liste lorsque le diagnostic de MC fut porté, permettant de débiter le RSG et de stopper la dégradation des tests hépatiques (160).

L'EASL et l'AASLD ne recommandent pas la recherche d'une maladie coeliaque associée dans le bilan initial de la CBP (35,88).

5. La sclérodermie :

La sclérodermie systémique est l'une des affections pouvant être associées à la CBP. En 1970, Murray-Lyon et al. (161) ont rapporté pour la première fois deux cas d'association de CBP et de syndrome CREST (Calcinose sous-cutanée, phénomène de Raynaud, atteinte oesophagienne, sclérodactylie, télangiectasies). L'année suivante, Reynolds et al. (162) ont rapporté six nouveaux cas de CBP associée à un syndrome CREST.

Cependant, dans la littérature, peu d'études sont spécifiquement consacrées à cette association rare. La fréquence de la sclérodermie se situerait entre 1,4% et 17% des CBP, selon une récente méta-analyse (142) réalisée en 2017.

Aucun cas d'association sclérodermie-CBP n'a été retrouvé dans l'étude de Chouqui et al. (29) ; et un seul cas a été rapporté dans notre étude et dans celle de Maamouri et al (28).

Ceci vient corroborer les résultats de la littérature d'après lesquels cette association reste rare et est très peu fréquemment retrouvée en pratique clinique.

6. Le phénomène de Raynaud :

Avec une fréquence rapportée de 5 à 30% (107,143,163), c'est l'une des atteintes extra-hépatiques les plus fréquentes au cours de la CBP. Il peut être isolé ou associé à une calcinose sous-cutanée, une sclérodactylie, des télangiectasies et une atteinte oesophagienne ; réalisant ainsi le tableau du CREST syndrome.

Dans notre étude, un seul malade (2,43%) présentait un phénomène de Raynaud isolé, ce qui se rapproche des résultats de la série tunisienne de Maamouri et al. (28), selon laquelle un seul patient (2,3%) présentait un phénomène de Raynaud ; dans le cadre du CREST syndrome. Aucun cas de phénomène de Raynaud n'a été rapporté dans la série marocaine de Chouqui et al.(29) .Par contre, 18% des patients atteints de CBP avaient un syndrome de Raynaud associé, selon l'étude de Floreani et al (107).

7. La maladie de Biermer :

La maladie de Biermer est une gastrite atrophique auto-immune prédominant sur le fundus. La destruction des cellules pariétales se traduit par une absence totale de facteur intrinsèque (FI), élément indispensable au transport, puis à l'absorption de la vitamine B12 au niveau de l'iléon terminal (164).

Les deux affections sont fréquemment associées à d'autres pathologies auto-immunes, mais l'association CBP et anémie de Biermer a été rarement décrite dans la littérature.

Culp et al. (165) n'ont rapporté que deux cas dans une série de 113 patients atteints de CBP. D'autres cas isolés d'association de ces deux pathologies ont été rapportés (166,167). Aucun cas n'a été retrouvé dans notre série.

Habituellement, l'évolution des deux affections est indépendante, et la physiopathologie de cette association demeure incertaine.

L'association entre la CBP et la maladie de Biermer, quoique rare et de mécanisme encore mal élucidé, doit être gardée à l'esprit, puisque chaque affection dans cette association a son propre profil évolutif et thérapeutique. Le déficit en vitamine B12 doit être recherché devant une anémie ou une gastrite atrophique (164).

Toujours est-il que la recherche systématique de la maladie de Biermer ne peut être recommandée à la lumière des données actuelles(164) ; l'EASL et l'AASLD se contentant d'évoquer l'intérêt, en cas de CBP avérée, de rechercher une anémie chez tout patient présentant une asthénie marquée (35,88).

Aucun cas de maladie de Biermer n'a été rapporté dans notre série.

8. Le Lupus :

Bien que le lupus érythémateux systémique (LES) puisse s'associer à plusieurs maladies auto-immunes, son association à la CBP est rare. En effet, peu de cas ont été rapportés dans la littérature. Parmi les 361 cas de CBP de la série de Floreani et al. (107), seulement 8(2,2%) avaient un lupus associé. Même constat au Japon où Takagi et al. (144) rapportaient un taux de 1,8% de patients lupiques. Dans notre série, nous ne rapportons aucun cas d'association lupus-CBP, à l'instar de Chouqui et al. (29) et Maamouri et al. (28) ; ce qui rejoint les données de la littérature témoignant de la rareté de cette association.

9. Autres :

D'autres pathologies auto-immunes peuvent-être associées de façon exceptionnelle à la CBP, parmi lesquelles : La polymyosite (168), la pemphigoïde bulleuse (169), le vitiligo (170), le diabète insulino-dépendant (171), le purpura thrombopénique auto-immun (172) (PTI), etc ; et il n'est pas clair si leur prévalence chez les personnes atteintes de CBP est plus élevée que dans la population générale.

Nous ne rapportons aucun cas d'association de ces pathologies avec la CBP dans notre série.

VIII. Complications :

1. Cirrhose et ses complications:

1.1. La Cirrhose :

La cirrhose se caractérise par une fibrose diffuse du parenchyme hépatique qui cause des nodules structurellement anormaux au foie (173).

La Cholangite biliaire primitive était, jusqu'à très récemment, dénommée cirrhose biliaire primitive (1). Cette appellation est tombée en désuétude, du fait de l'amélioration des moyens de dépistage et de traitement. Ainsi, de plus en plus de patients sont aujourd'hui diagnostiqués aux stades précoces de la maladie et la véritable cirrhose est moins fréquente.

Ainsi, en 1990, Rydning et al. (72) rapportaient plus de 50% de patients cirrhotiques, contre seulement 18% en 2017, selon Kanth et al. (174).

Chouqui et al. (29) rapportaient 42,5% de patients cirrhotiques. Dans notre étude, ce chiffre était de 53,6% ; chiffre relativement élevé et qui pourrait être expliqué par le retard de consultation et donc de prise en charge. En effet, une grande partie des patients de notre série (55%) ont été diagnostiqués à un stade avancé de leur maladie. (Tableau XXV)

Tableau XXV : Fréquence de la cirrhose au cours de la CBP selon les auteurs

Série	Année	Pays	Fréquence
Rydning et al.(72)	1990	Norvège	50%
Chouqui et al.(29)	2009	Maroc	42,5%
Kanth et al.(174)	2017	Etats-Unis	18%
Notre série.	2018	Maroc	53,6%

1.2. L'hypertension portale est ses complications :

a. L'hypertension portale :

L'hypertension portale (HTP) est l'une des principales complications de la cirrhose. Elle est définie par une augmentation de la pression dans le système porte. Elle se manifeste par une ascite, une circulation collatérale et une splénomégalie. Elle est estimée indirectement par un gradient de pression portocave ou hépatique supérieur à 5 mmHg (175).

L'indication d'une fibroscopie pourrait se discuter même si le malade ne présente aucun signe clinique, biologique ou échographique évocateur d'hypertension portale. On sait que certains malades peuvent développer une hypertension portale pré-sinusoidale en l'absence de cirrhose constituée. Le mécanisme principal de cette HTP est l'hyperplasie nodulaire régénérative (176).

La prévalence de cette complication n'est pas bien connue. Elle était de 58,5% dans la série de Dib et al. (83), contre 34,9% selon Huet et al. (177). Au Maroc, Chouqui et al. (29) rapportaient une incidence de l'HTP au cours de la CBP de l'ordre de 42,5%. 41,4% des patients de notre étude présentaient une HTP, ce qui rejoint les données de la littérature. (Tableau XXVI)

Tableau XXVI : Fréquence de l'HTP au cours de la CBP selon les auteurs.

Etude	Année	Pays	Pourcentage
Huet et al.(177)	2008	Canada	34,9%
Chouqui et al.(29)	2009	Maroc	42,5%
Dib et al.(83)	2015	Algérie	58,5%
Notre série	2018	Maroc	41,4%

b. Les Varices oesophagiennes et les hémorragies digestives :

Les hémorragies digestives par rupture des varices œsophagiennes, une des complications redoutables des hépatopathies chroniques, sont de constatation fréquente au cours de la CBP. 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.

L'AASLD recommande la recherche systématique de varices œsophagiennes dans le bilan initial de la maladie, quelque soit son stade (88).

L'étude de Gores et al. (178) portant sur 266 patients atteints de CBP dont 70% étaient à des stades histologiques avancés (stade III et IV), suivis sur une moyenne de 6,3 années, rapporte que 31% des patients avaient développé des varices œsophagiennes et que 15% avaient saigné une ou plusieurs fois. Dans l'étude de Christensen et al. (84) regroupant 236 malades atteints de CBP, on note que 46% des patients ont eu au moins un épisode hémorragique digestif sur 5 années de suivi. Une étude chinoise datant de 2017 et réalisée par Gao et al. (179) a rapporté un chiffre de 50,9% de patients présentant des VO au cours de l'évolution de leur maladie. 68,3% des patients de l'étude de Dib et al. (83) présentaient des varices œsophagiennes, et 22% ont eu un ou plusieurs épisodes d'HD. Dans notre série, 39% des patients avaient des VO et 24,39% ont eu un ou plusieurs épisodes d'HD. Ces données rejoignent celles de la littérature et montrent la grande fréquence des VO et des HD au cours de la CBP (Tableau XXVII).

Tableau XXVII : Fréquence des V.O. et des H.D. selon les auteurs.

Série	Année	Pays	Pourcentages	
			V.O.	H.D.
Gores et al. (178)	1989	Etats-Unis	31%	15%
Chouqui et al. (29)	2009	Maroc	----	15%
Dib et al. (83)	2015	Algérie	68,3%	22%
Gao et al. (179)	2017	Chine	50,9%	----
Notre série	2018	Maroc	39%	24,39%

1.3. L'ascite :

On définit l'ascite comme la présence d'un liquide excessif dans la cavité péritonéale. La formation de l'ascite dans la cirrhose repose fondamentalement sur l'hypertension portale qui

cause une vasodilatation splanchnique et l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, provoquant ainsi une plus grande rétention rénale de sodium (180).

Durant la phase terminale de la cirrhose, l'ascite cause des symptômes tels que la distension abdominale, la nausée et les vomissements, la satiété précoce et la dyspnée, ainsi que l'œdème aux extrémités inférieures (OMI) et une mobilité réduite. Cliniquement, à l'investigation d'un abdomen plein et rebondi, la percussion des flancs et la vérification d'une matité mouvante peuvent détecter l'ascite. Sur le plan de l'imagerie, l'échographie abdominale est utile pour déterminer l'ampleur de l'ascite dans les cas qui viennent de se déclarer ou qui s'aggravent. La paracentèse abdominale, l'analyse du liquide ascitique et l'utilisation du dosage du gradient albumine sérum/ascite sont les méthodes les plus rentables et rapides pour diagnostiquer les causes de l'ascite et orienter sa prise en charge (180).

Kapelman et al. (26) rapportaient 1,9% de patients ascitiques au cours de la CBP. Ces résultats sont sensiblement inférieurs à ceux rapportés dans les autres séries, notamment celles de Chouqui et al. (29) (17,5%) et Maamouri et al.(28) (13,9%). Plus de 34% des patients de la série de Dib et al. (83) présentaient une ascite. Dans notre étude, 21,9% des patients ont présenté une ascite au cours de l'évolution de leur maladie, ce qui rejoint les données de la littérature (Tableau XXVIII).

Tableau XXVIII : Fréquence de l'ascite au cours de la CBP selon les auteurs

Série	Année	Pays	Pourcentages
Kapelman et al.(26)	1981	Etats-Unis	1,9%
Maamouri et al.(28)	2008	Tunisie	13,9%
Chouqui et al.(29)	2009	Maroc	17,5%
Dib et al.(83)	2015	Algérie	34%
Notre série	2018	Maroc	21,9%

1.4. L'insuffisance hépato-cellulaire :

L'insuffisance hépatocellulaire est un syndrome clinique et biologique qui traduit l'altération des fonctions de synthèse et de dégradation du foie.

On distingue :

- l'insuffisance hépatocellulaire aiguë, pouvant être observée par exemple au cours d'une hépatite fulminante ;
- l'insuffisance hépatocellulaire chronique, pouvant être observée au cours des maladies chroniques du foie, par exemple de la cirrhose.

Dans la grande majorité des cas, l'insuffisance hépatocellulaire chronique traduit la présence d'une cirrhose. On observe dans ce cas des signes directs de cirrhose, avec la mise en évidence d'un foie dur, à bord inférieur tranchant, dont on perçoit parfois le caractère nodulaire à la palpation. Le foie peut ne pas être perçu à l'examen s'il est atrophique.

Les signes d'insuffisance hépatocellulaire chronique sont :

- les angiomes stellaires, qui traduisent un défaut de catabolisme des oestrogènes. Ce sont des malformations capillaires cutanées en forme d'étoile, dont le centre est la dilatation en tête d'épingle d'une artériole sous-cutanée, qui disparaissent à la vitropression et qui se recolorent du centre vers la périphérie ;
- les ongles blancs (ou leuconychie) ;
- l'hippocratisme digital ;
- l'érythrose (ou érythème) palmaire, secondaire à une vasodilatation capillaire. C'est une rougeur pommelée de l'éminence thénar et de l'éminence hypothénar ;
- l'atrophie des organes génitaux externes, l'impuissance, l'aménorrhée ;
- la dépilation.

D'un point de vue biologique, on peut observer :

- Une baisse des taux sanguins de facteurs de coagulation, en particulier le facteur VII (dont le taux baisse le plus rapidement) et des facteurs indépendants de la vitamine K (facteur V par exemple) ;
- une baisse des taux sanguins d'albumine et de protéines plasmatiques ;

- une hyperammoniémie (souvent contemporaine de l'encéphalopathie hépatique) qui traduit le fait qu'une partie du sang portal court-circuite le foie et va directement dans la veine cave (effet shunt) ;
- une hyperbilirubinémie.

19,5% des patients présentaient une IHC dans notre étude, pourcentage proche de celui de la série de Dib et al. (83), avec 24%. Par contre, Gu et al. (76) rapportaient des chiffres beaucoup plus élevés, avec 41% de patients développant une IHC durant le suivi de leur maladie.

1.5. L'encéphalopathie hépatique :

Les deux facteurs les plus importants qui contribuent au développement de l'encéphalopathie sont le degré d'insuffisance hépatocellulaire et celui des shunts porto-systémiques(181).

La plupart des épisodes d'EH sont déclenchés par des facteurs intercurrents comme une hémorragie digestive, une infection bactérienne, une insuffisance rénale, une hyponatrémie ou un médicament (diurétique, neurosédatif)(181).

Malgré une meilleure compréhension de l'EH, de ses facteurs déclenchants et de sa prise en charge, sa mortalité reste élevée.

Dans notre série, un seul patient (2,43%) a présenté une encéphalopathie hépatique au cours de l'évolution de sa maladie. Un seul cas (2,5%) a été également noté dans l'étude de Chouqui et al. (29) et 7,3% des patients ont développé une E.H selon l'étude de Dib et al. (83).

2. Le carcinome hépato-cellulaire :

Le CHC est une complication considérée comme rare au cours de la CBP. Cependant, les études sont discordantes et l'incidence exacte du CHC au cours de cette maladie est encore mal connue. Certaines études suggèrent que le CHC pourrait être aussi fréquent au cours de la CBP que dans les autres causes de cirrhose.. Son incidence au stade tardif de la maladie n'est pas loin

d'égaliser celle observée au cours de la cirrhose virale C ; elle dépend néanmoins de différents facteurs comme l'âge supérieur à 50 ans, le sexe masculin et le degré de sévérité de la cirrhose. Par conséquent, il est nécessaire d'appliquer aux malades ayant atteint un stade tardif de la CBP les mêmes procédures de surveillance et de dépistage du carcinome hépatocellulaire que celles préconisées au cours des cirrhoses de cause virale. Le carcinome hépatocellulaire est recherché par dépistage échographique et dosage de l' α -foetoprotéine tous les 6 mois (182).

Chouqui et al. (29) ont rapporté un seul cas (2,5%) de CHC dans leur série ; Maamouri et al. (28) n'en ont rapporté aucun. Cela est en accord avec nos résultats (0%) et ceux de la littérature, selon laquelle le CHC est une complication rare de la CBP.

3. Le déficit en vitamines liposolubles :

Un déficit en vitamines A, D, E et K peut survenir au cours de la CBP, en particulier dans les formes tardives de la maladie. Il est dû principalement à la malabsorption intestinale secondaire à la diminution des acides biliaires intra-luminaux. Il peut être aggravé par la cholestyramine. Les manifestations cliniques de ce déficit sont rares. Selon une étude de Phillips et al. (183), ce déficit porterait surtout sur la vitamine A (33,5% des patients), suivie par la vitamine D (13,2%), la vitamine K (7,8%) et en dernier lieu par la vitamine E (1,9%).

4. La stéatorrhée (101):

Elle est expliquée en partie par une diminution de la concentration intraluminale des acides biliaires par le foie et de ce fait une diminution de leur concentration dans l'intestin. Chez quelques malades, cette stéatorrhée est importante et peut atteindre 30 à 40g/j, s'accompagnant ainsi d'une malabsorption des vitamines liposolubles et d'un amaigrissement.

Chez ces patients, une insuffisance pancréatique surajoutée est habituellement retrouvée. Cette insuffisance pancréatique pourrait être liée à une atteinte des canaux excréteurs pancréatiques.

En résumé, la stéatorrhée a deux origines possibles : l'insuffisance de sécrétion biliaire et l'atteinte de la fonction pancréatique, plus rare, concourant toutes les deux à une malabsorption des graisses alimentaires.

5. L'ostéoporose :(184)

L'ostéoporose, caractérisée par une diminution de la densité de l'os (T score < 2,5) et une altération de son architecture, est une complication fréquente au cours de la PBC. Sa prévalence se situerait autour de 30% et serait plus élevée aux stades avancés de la maladie, atteignant 44% chez les patients inscrits sur une liste de transplantation hépatique. L'incidence des fractures au cours de la PBC serait de 0 à 14% sur 2 ans et leur prévalence serait de 10 à 20%.

Selon Guanabens et al. (185), l'ostéoporose serait 3 fois plus fréquente chez les patients atteints de CBP (32,4%) que dans la population générale. L'étude de Liao et al. (186) est arrivée à la même conclusion, notant que l'ostéoporose était 3,3 fois plus fréquente (6%) chez une cohorte de patients atteints de CBP que chez la cohorte témoin. Sur les 40 patients de la série marocaine de Chouqui et al. (29), 11 (27,5%) avaient une ostéoporose et 13 autres (31,7%) avaient une ostéopénie (définie par un T score situé entre -1 et -2.5).

La prise en charge de l'ostéoporose au cours de la PBC est limitée par le fait que sa physiopathologie ne soit pas encore bien comprise. Elle serait principalement due à une diminution de la formation osseuse ; cependant, une augmentation de la résorption osseuse jouerait aussi un rôle dans certains cas.

IX. Traitement spécifique

1. L'acide ursodésoxycholique.

La CBP ayant longtemps été considérée exclusivement comme la conséquence d'une agression immunologique, divers traitements par des médicaments immunosuppresseurs et

anti-inflammatoires (corticoïdes, azathioprine, D-pénicillamine, chlorambucil, méthotrexate, colchicine, ciclosporine) ont fait l'objet d'études contrôlées : aucune d'entre elles n'a montré de bénéfice significatif sur l'évolution clinique ou histopathologique de la maladie (187).

En 1987 (188), l'acide ursodésoxycholique fut proposé comme nouvelle approche thérapeutique, fondée sur l'hypothèse que les lésions hépatiques de la cholangite biliaire primitive pourraient être en partie secondaires à l'accumulation intracellulaire d'acides biliaires endogènes toxiques. Les résultats préliminaires d'une étude contrôlée publiés par R.E. Poupon ont fortifié cette hypothèse (5), confirmée par la suite par un grand nombre d'études à grande échelle. L'AUDC est aujourd'hui le traitement de référence avec une efficacité prouvée sur la biochimie hépatique, les lésions histologiques et la survie des patients (4,5). La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que l'AUDC a des effets thérapeutiques plus bénéfiques aux stades précoces (I et II) de la maladie (189,190).

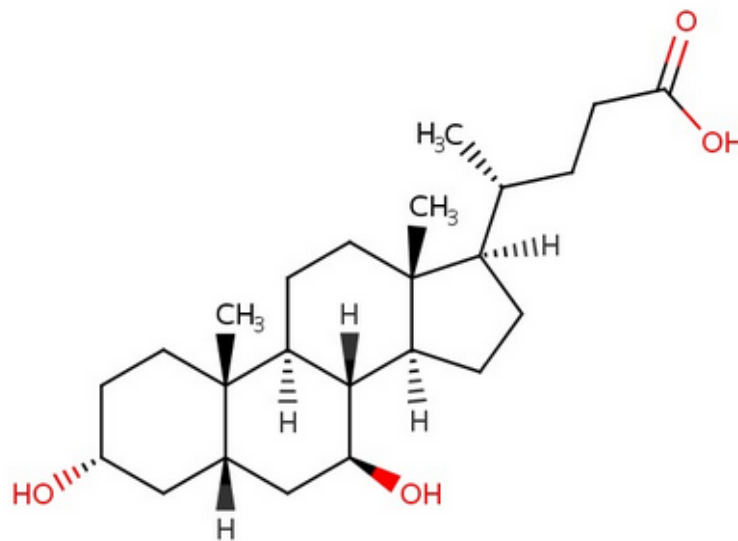


Figure 23 : Structure chimique de l'AUDC

1.1. Mécanismes d'action :

L'acide ursodésoxycholique est un acide biliaire hydrophile présent à l'état normal dans la bile humaine à de très faibles concentrations. C'est un épimère de l'acide chénodésoxycholique, représentant moins de 4% des acides biliaires totaux chez l'être humain (191).

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

- L'administration d'AUDC permet de diminuer la quantité des acides biliaires endogènes (acides chénodésoxycholique, cholique, déoxycholique, et lithocholique) dans le sang et la bile en favorisant d'une part leur excrétion biliaire et en inhibant d'autre part leur réabsorption intestinale (192,193). Cet effet s'expliquerait en partie par une modification de l'expression des transporteurs des acides biliaires dans le foie (194). L'ensemble aboutit à un enrichissement du sang et de la bile en acides biliaires hydrophiles peu cytotoxiques et à une déplétion des acides biliaires hydrophobes.
- In vitro, l'acide tauroursodésoxycholique (le métabolite actif de l'AUDC) exerce un effet cytoprotecteur en inhibant la toxicité cellulaire des acides biliaires hydrophobes par un effet stabilisateur de membrane (195).
- L'AUDC inhibe in vitro l'apoptose induite par les acides biliaires endogènes en modulant la perméabilité de transition membranaire mitochondriale et prévient in vivo l'apoptose et l'inflammation en inhibant l'activité des caspases (196).
- Enfin, l'AUDC pourrait exercer un effet immunomodulateur en diminuant notamment l'expression aberrante des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) de type I à la surface des cellules épithéliales biliaires (197).

1.2. Effets thérapeutiques :

a. Effet sur la survie :

L'analyse des données combinées des 3 premiers essais (198) effectués contre placebo (Figure 24) avait montré que la survie sans TH des patients traités par AUDC pendant 4 ans était supérieure à celle des patients ayant reçu un placebo pendant 4 ans ou un placebo pendant 2 ans suivi d'un traitement par AUDC pendant 2 ans. Une méta-analyse effectuée à partir de l'ensemble des essais ayant testé l'AUDC à une posologie $> 11\text{mg/kg/j}$ pendant une période d'au moins 2 ans a confirmé l'existence d'un bénéfice thérapeutique sur la survie sans TH (4).

Lammert et al. (199) ont systématiquement comparé le taux de survie sans TH après 5, 10 et 15 ans chez les patients sous AUCD et chez les patients non traités par AUCD et ont constaté une différence marquée entre les 2 groupes. Les résultats de cette étude sont exposés dans le tableau XXIX.

Une large étude internationale portant sur 3902 patients (200), dont les résultats ont été récemment publiés, a démontré que les patients sous AUCD avaient une survie sans TH significativement supérieure par rapport au contrôle, et ceci quel que soit le sexe, l'âge ou le stade histologique de la maladie.

Les données de la littérature ne laissent pas de doute quant à l'efficacité de l'AUCD sur la survie des patients atteints de CBP.

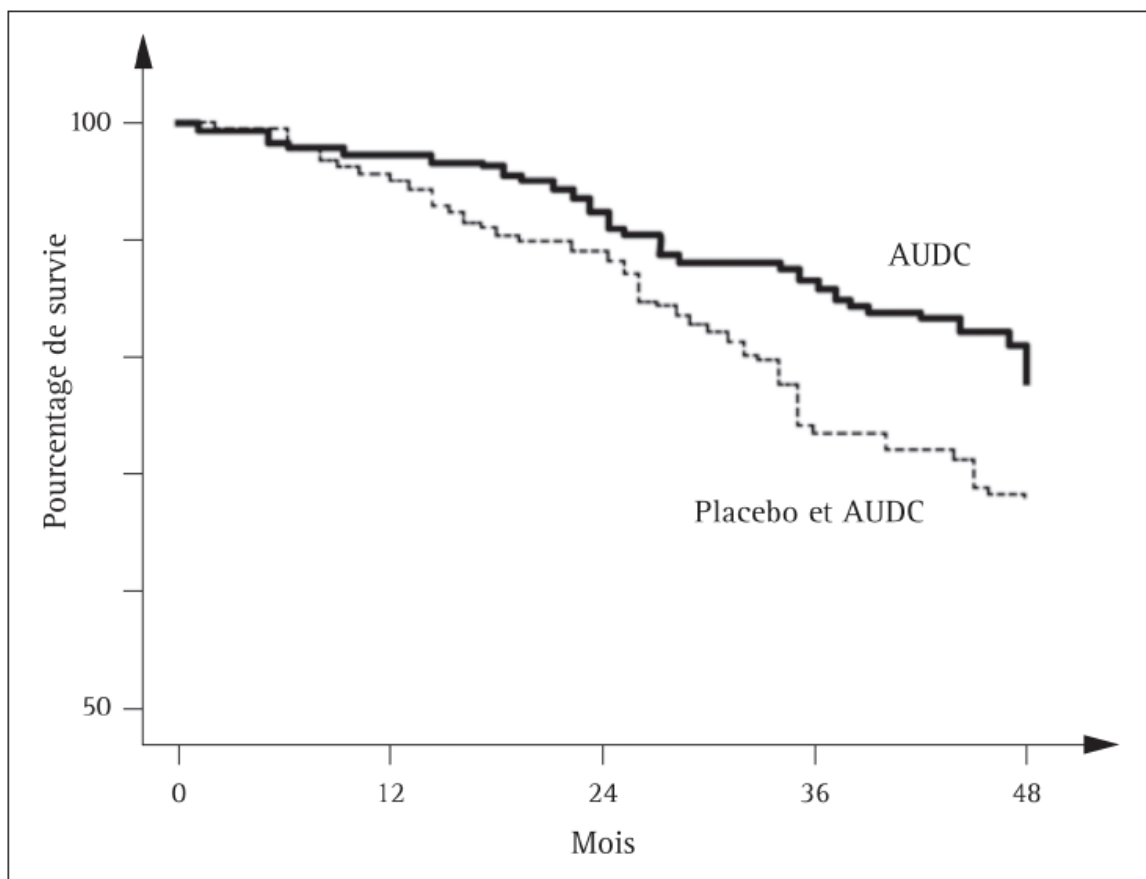


Figure 24(198) : Taux de survie sans transplantation hépatique évalué chez des patients sous AUCD (13-15 mg/ kg/ j) et chez des patients sous placebo puis AUCD.

Tableau XXIX (199) : Survie sans TH chez des patients traités par AUCD et des patients non traités par AUCD.

Survie sans TH	Patients traités par AUCD	Patients non traités par AUCD
A 5 ans	90%	79%
A 10 ans	78%	59%
A 15 ans	66%	32%

b. Effet sur la progression histologique :

La progression vers le stade de cirrhose ou de fibrose extensive est considérablement ralentie sous l'AUCD. Ainsi, selon Angulo et al. (201), 13% des patients mis sous AUCD avaient atteint le stade cirrhose après 6 ans, contre 49% dans le groupe de contrôle. De plus, une amélioration marquée de la biochimie hépatique a été notée chez les patients sous AUCD. D'autres études viennent corroborer ces résultats notamment celle menée par Corpechot et al. (190) qui a constaté que 59% des patients sous AUCD avaient le même stade histologique après 10 de suivi. Les auteurs ont quand même noté une moindre efficacité de l'AUCD aux stades évolués de la maladie, expliquant cela par les mécanismes d'action de cette molécule ; qui serait plus bénéfique aux stades précoces. L'étude conclut en insistant, une fois le diagnostic de CBP établi, sur l'intérêt de la mise en route rapide du traitement ; la survie des patients traités par AUCD aux stades précoces de leur maladie étant identique à celle de la population générale.

c. Effet sur la biochimie hépatique :

L'AUCD a un effet bénéfique bien établi sur le taux de la bilirubine, du cholestérol, des IgM et des enzymes hépatiques, en particulier les PAL (202).

Le but du traitement est d'obtenir la meilleure réponse biochimique possible, l'idéal étant la normalisation de la bilirubinémie, des PAL, des GGT et des transaminases. Ces paramètres doivent être évalués au minimum tous les 3 mois pendant la première année. En effet, la réponse biochimique obtenue pendant la première année est fortement corrélée au pronostic (35).

L'amélioration des PAL et des GGT s'observe dès le premier mois et 90% de la réponse biochimique est atteint en 6 à 9 mois (203). L'effet maximal est observé après 2 à 3 ans de traitement (199).

Toutefois, une étude réalisée par Kuiper et al. (203) a constaté une réascension des taux de bilirubine et d'ALAT et une diminution du taux t'albumine après 6 ans de traitement sans pour autant atteindre leur valeur pré-thérapeutique. Les taux des ASAT, des PAL et des IgM sont demeurés stables même après 10 ans. Les résultats de cette étude suggèrent une possible diminution de l'efficacité de l'AUDC administré au long cours.

1.3. Modalités d'utilisation :

Les recommandations de l'EASL et de l'AASLD sont de traiter par AUDC de manière prolongée tous les patients atteints de CBP, quels que soient le stade ou la présentation de leur maladie (35,88). La posologie optimale se situe entre 13 et 15 mg/kg/j en une seule prise ou plusieurs en cas de mauvaise tolérance. L'AUDC est administré le plus souvent en 2 (parfois 3) prises orales. Une posologie ≤ 10 mg/kg/j est sous -optimale et une posologie > 20 mg/kg/j n'a pas d'intérêt démontré (35,88).

En cas d'administration parallèle d'un chélateur des acides biliaires pour le traitement du prurit (cholestyramine), les prises d'AUDC doivent être espacées d'au moins 2 à 4 heures par rapport à la prise du chélateur (13).

En cas de maladie sévère ou très fortement symptomatique (cirrhose, HTP, ictère, prurit intense), il est recommandé de débiter l'AUDC à faible dose (200-250 mg/j) et d'augmenter de 200-250 mg toutes les semaines jusqu'à la dose optimale sous surveillance du taux de bilirubine (13).

Il n'est pas recommandé d'ajuster la dose de l'AUDC en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

Tous les patients de notre série ont été traités par AUDC à une dose comprise entre 13 et 15 mg/Kg/j.

1.4. Contre-indications :

L'AUDC a un excellent profil d'efficacité et d'innocuité. Certains auteurs (13) préfèrent éviter l'administration d'AUDC au cours du 1^{er} trimestre de grossesse et de l'allaitement, mais aucune toxicité pour le fœtus ou le nouveau-né n'a été rapportée chez les patientes ayant conçu

et mené leur grossesse et leur allaitement sous AUDC (205). L'EASL affirme que l'AUDC ne présente aucun danger pour le fœtus et le nourrisson et ne recommande donc pas aux mères enceintes ou allaitantes de l'arrêter (35).

1.5. Effets secondaires :(35,88)

La tolérance de l'AUDC est excellente, les effets secondaires sont rares et généralement bénins :

- Une prise de poids, en moyenne de 3kg, peut être observée au cours des 12 premiers mois.
- Une diarrhée sans retentissement peut être observée.
- Une raréfaction des cheveux est possible.
- Chez les patients ayant une cholestase franche et un prurit, l'AUDC peut majorer transitoirement le prurit. Il est recommandé dans cette circonstance de débiter le traitement avec des doses de 4 à 6 mg/kg/j et de les augmenter progressivement.

Dans notre série, seulement 2 patients (4,87%) ont présenté des effets secondaires à l'AUDC, à type de diarrhées. L'intensité de ces E.S. était modérée.

1.6. Réponse à l'AUDC :

L'efficacité du traitement par AUDC est évaluée par la réponse biologique à 1 an du début du traitement. C'est l'un des facteurs les plus fortement liés au pronostic. La définition exacte de la réponse biologique est un sujet de controverse et plusieurs sont décrits dans la littérature (Tableau XXX) (13). Les critères de Paris I et II, qui ont été validés dans différentes populations, sont recommandés par l'EASL et l'AASLD dans le but de déterminer la qualité de la réponse à l'AUDC (35,88). Cependant, environ 40 % des patients atteints de CBP sont non-répondeurs (réponse incomplète) à l'AUDC et il a été démontré que leur survie sans transplantation était significativement inférieure à celle des patients répondeurs (206).

En cas de réponse incomplète à l'AUDC, il est recommandé de rechercher de manière systématique les situations suivantes car elles peuvent déboucher sur des mesures thérapeutiques spécifiques efficaces (13):

- 1) posologie d'AUDC insuffisante ;
- 2) observance sous-optimale ;
- 3) syndrome de chevauchement (HAI) ;
- 4) dysthyroïdie ;
- 5) maladie coeliaque.

La recherche de signes d'HAI en cas de mauvaise réponse à l'AUDC (voir Annexe II) est primordiale car les formes mixtes de CBP sont observées dans 10 % des cas et répondent le plus souvent à un traitement complémentaire par corticoïdes plus ou moins associés à l'azathioprine. Les dysfonctionnements thyroïdiens doivent être recherchés car ils sont fréquents au cours de la CBP et pourraient participer aux anomalies de la biologie hépatique. La maladie coeliaque qui est retrouvée chez < 1 % des patients atteints de CBP peut être une cause d'anomalies persistantes des tests hépatiques sous AUDC (13).

Dans beaucoup de cas, aucun de ces facteurs n'est retrouvé et la question posée est de savoir s'il est nécessaire d'optimiser le traitement par AUDC. Pour le moment, il n'existe pas de réponse évidente à ces questions. L'AASLD reconnaît que des essais thérapeutiques sont justifiés chez les patients ayant une réponse biochimique incomplète à l'AUDC (88).

Tableau XXX (13) : Critères de réponse biochimique incomplète à l'AUDC.

Désignation	Durée de traitement	Critères
Rochester	6 mois	PAL $\geq 2 \times N$ ou score de la Mayo $\geq 4,5$
Barcelone	12 mois	Diminution des PAL $\leq 40 \%$
Paris (I)	12 mois	PAL $\geq 3 \times N$ ou AST $\geq 2 \times N$ ou Bili. Tot. $> 17 \mu\text{mole/L}$
Paris (II)*	12 mois	PAL $\geq 1,5 \times N$ ou AST $\geq 1,5 \times N$ ou Bil. Tot. $> 17 \mu\text{mole/L}$
Rotterdam	12 mois	Bilirubine totale et/ou albumine anormale
Toronto**	24 mois	PAL $> 1,67 \times N$
Ehime	6 mois	Diminution de la GGT $\leq 70 \%$
* Spécifiques des stades histologiques précoces [1-2].		
** Défini sur la base d'une progression histologique d'au moins 1 stade (tous les autres critères ont été définis sur la base de la survie sans TH).		

Dans notre série, 51% des patients ont eu une réponse complète à l'AUDC, avec une régression des signes cliniques et une normalisation des paramètres biologiques. La réponse à l'AUDC était incomplète chez 41% des patients, résultat très proche de ce qui est généralement décrit dans la littérature. Il faut cependant noter que 9,75% des patients étaient non observants et que 4,87% avaient une dysthyroïdie qui perturbait les résultats de la biochimie hépatique.

Ces résultats concordent avec ceux de certains auteurs, comme Dib et al. (83) et Chouqui et al. (29) selon lesquels 36,6% et 45% des patients présentaient une réponse sous-optimale à l'AUDC, respectivement. Même constat au Royaume-Uni où Storan et al. (207) rapportaient 45% de patients non répondeurs ou ayant une réponse partielle à l'AUDC. (Tableau XXXI)

Tableau XXXI : Pourcentage de patients non-répondeurs à l'AUDC selon les séries.

Série	Année	Pays	Pourcentage
Chouqui et al.(29)	2009	Maroc	45%
Dib et al.(83)	2015	Algérie	36,6%
Storan et al.(207)	2015	Royaume-Uni	45%
Notre série.	2018	Maroc	41%

2. Acide obéticholique :

Jusqu'à très récemment, le seul traitement de la CBP était l'AUDC. En 2016 ; l'acide obéticholique (AOC) a eu l'AMM conditionnelle pour le traitement de la CBP en 2^{ème} intention, soit en monothérapie en cas d'intolérance à l'AUDC, soit en association à l'AUDC en cas de non-réponse à celui-ci (100).

L'AOC, analogue de l'acide chénodésoxycholique et agoniste du récepteur nucléaire farnésioïde X, possède une activité anticholestatique, anti-inflammatoire et antifibrotique.

Plusieurs études ont démontré une diminution significative des PAL et de la bilirubine chez des patients non répondeurs ou répondeurs partiels à l'AUDC, ainsi qu'une amélioration de l'élastométrie hépatique ; ceci toutefois au prix d'un prurit aggravé de manière dose-dépendante (7,208).

Il est généralement recommandé de débiter le traitement avec 5 mg/jour et d'augmenter la posologie jusqu'à un maximum de 10 mg/jour, selon la tolérance et la réponse biologique. A noter que chez les patients avec une cirrhose décompensée (Child-Pugh B et C), il y a un risque accru de décompensation hépatique et même de décès. En présence d'une cirrhose, il est donc judicieux de discuter de l'indication de l'AOC au cas par cas.

L'acide obéticholique a pour principal effet secondaire une majoration du prurit qui conduirait à l'arrêt du traitement chez 1 à 10% des patients. L'augmentation progressive de la posologie permettrait de diminuer ce risque (209).

Nous ne disposons pas encore d'un recul suffisant pour savoir si l'AOC est capable d'améliorer la survie des patients atteints de CBP (100).

3. Les fibrates :

Les fibrates sont utilisés pour le traitement de l'hypertriglycéridémie et ont une action anticholestatique impliquant un effet anti-inflammatoire, une diminution de la synthèse des acides biliaires et une augmentation de la sécrétion des phospholipides (210).

De nombreuses études ont montré que les fibrates, associés à l'AUDC, étaient capables d'améliorer les tests hépatiques au cours de la CBP (211). Ces résultats prometteurs ont été confirmés par un essai contrôlé randomisé multicentrique mené chez des patients avec CBP non répondeurs à l'AUDC (212). Contrairement à l'AOC, les fibrates présentent l'avantage de pouvoir améliorer le prurit au cours de la CBP (213).

Toutefois, leur effet sur la fibrose n'a pas été démontré et leur impact sur la progression générale de la maladie et la survie reste à prouver. En outre, ils peuvent être responsables d'une toxicité rénale et hépatique. Par conséquent ; les fibrates n'ont pas l'AAM pour la CBP et l'EASL et l'AASLD ne recommandent pas leur utilisation comme traitement de seconde ligne (88,100).

4. Le budésonide :

Un autre traitement prometteur pour la prise en charge des patients non répondeurs à l'AUDC est le budésonide. Le budésonide est un corticoïde à forte extraction hépatique avec moins d'effets secondaires que les corticoïdes classiques. Des données préliminaires ont montré son efficacité pour améliorer les tests hépatiques et l'histologie au cours de la CBP (214). Le budésonide fait actuellement l'objet d'une étude contrôlée randomisée dont les résultats sont en attente. Ce traitement est contre-indiqué chez les cirrhotiques en raison d'un passage systémique accru augmentant le risque de complications métaboliques et osseuses et d'un risque rapporté de thrombose de la veine porte (121).

Le budésonide n'a pas l'AMM pour le traitement de la CBP ; l'EASL et l'AASLD ne recommandent pas son utilisation comme traitement de seconde ligne (88,100).

5. Transplantation hépatique :

Le recours à la transplantation hépatique (TH) dans le cadre de la CBP est en net recul sur les dernières décennies suite au développement de l'AUDC (215,216).

Elle reste cependant le seul traitement curatif de la CBP. Elle est indiquée en cas de cirrhose décompensée, d'ictère avec bilirubinémie supérieure à 50–85 $\mu\text{mol/l}$ (3–5 mg/dl), ou exceptionnellement en cas de prurit réfractaire. L'évaluation de l'indication à la TH au cours de la CBP ne diffère pas de celle des autres causes d'insuffisance hépatique et les règles établies sur les scores MELD et de Child–Pugh (Tableau XXXII) restent valides (100). Le score de la Mayo Clinic, qui tient compte de plusieurs paramètres pronostiques (âge, bilirubine, albumine, temps de Quick, présence d'oedème ou d'une ascite) peut également participer à la décision mais son calcul peu aisé fait qu'il est rarement utilisé en pratique clinique (13).

Les taux de survie globale et du greffon après transplantation sont parmi les plus élevés enregistrés. La survie à 5 ans après transplantation hépatique pour CBP est estimée à 80% (217). Le risque de récurrence de la CBP sur le greffon est de 50% et pourrait justifier un traitement préventif par AUDC au long cours à la même posologie que le traitement curatif (218).

Tableau XXXII (219) : Score de Child–Pugh

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

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

6. Récapitulatif de la prise en charge de la CBP :

La stratégie de prise en charge de la CBP est résumée dans la figure 25 :

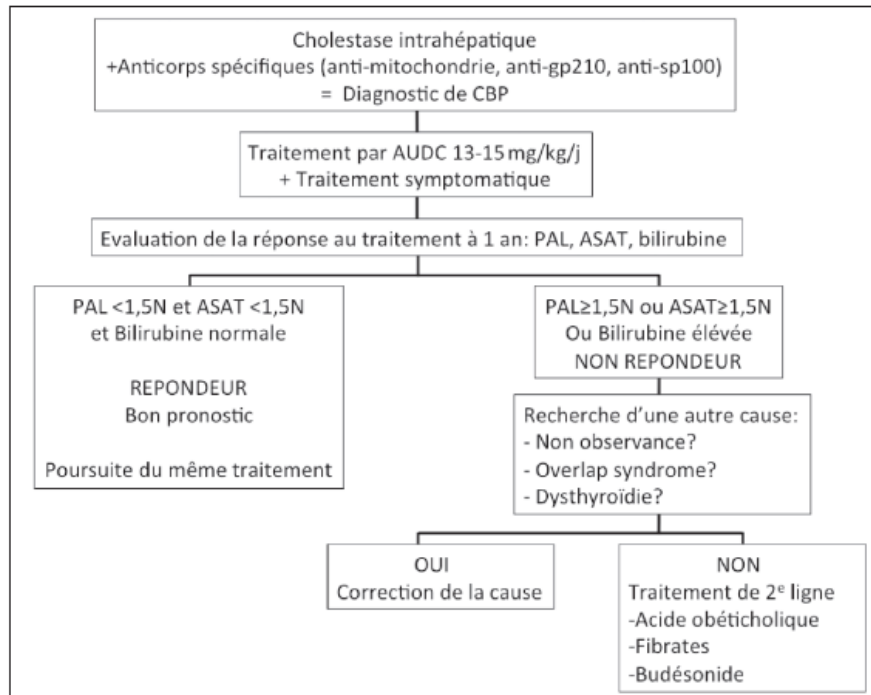


Figure 25 (121) : Prise en charge thérapeutique de la CBP.

X. Traitement du syndrome de chevauchement :

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

Il est à noter qu’il n’existe pas de consensus quant à la prise en charge exacte des patients présentant un syndrome de chevauchement. L’AASLD recommande l’adaptation du traitement en fonction de la lésion histologique prédominante (88) ; l’EASL indique que le traitement immunosuppresseur devrait être instauré en cas d’hépatite d’interface sévère et discuté en cas d’hépatite d’interface modérée (35).

1. Les corticoïdes :

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

Dans notre étude, l'adjonction de corticoïdes à l'AUDC a été nécessaire chez 20 patients (48,7%), contre 39% selon Dib et al. (83) et 23, 2% selon Maamouri et al. (28). Cette différence peut être expliquée par la proportion relativement élevée de syndromes de chevauchement dans notre série.

2. Les immunosuppresseurs :

L'Azathioprine (Imurel®) : C'est un anti-métabolite qui intervient au niveau enzymatique du métabolisme des purines en inhibant la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques. Elle est administrée à la dose de 50 à 100 mg/j par voie orale. Dans notre étude, l'azathioprine a été utilisée chez 19,5% des patients, tous ayant un syndrome de chevauchement.

XI. Traitement des symptômes et des complications :

1. Traitement du prurit :

Le prurit est l'un des symptômes caractéristiques de la cholestase au cours de la PBC et peut altérer significativement la qualité de vie des malades (220). Il n'existe aucune preuve de l'efficacité de l'AUDC sur le prurit (189) et l'AOC à doses élevées peut l'aggraver.

Il est recommandé d'éliminer une obstruction des voies biliaires extra-hépatiques en cas de prurit, vu le risque accru de lithiases biliaires au cours de la CBP (221). En pratique, cette distinction ne pose généralement pas de difficultés.

Pour le traitement du prurit, les recommandations de l'EASL et de l'AASLD préconisent un traitement médicamenteux par paliers (35,88) :

La cholestyramine est indiquée en première intention. C'est une résine qui, en se liant aux sels biliaires dans la lumière digestive, entraîne leur élimination dans les matières fécales. Elle est administrée à la dose de 4 à 16g/j et doit être prise à distance (généralement 2 à 4 heures avant) de l'AUDC et de l'OAC, ses propriétés pouvant interférer avec l'absorption intestinale de ces médicaments (222). La cholestyramine entraîne souvent des troubles digestifs et pourrait aggraver la stéatorrhée.

En cas de prurit résistant à la cholestyramine, le traitement doit faire appel à la rifampicine (150– 600 mg/j) qui est souvent plus efficace (223), enfin si nécessaire à la naltrexone (25–50 mg/j) ou à la sertraline (25–100 mg/j) d'efficacité variable et souvent limitées par leurs effets secondaires (13).

Les antihistaminiques, bien que non recommandés de manière spécifique en raison de leur effet sédatif, sont assez largement prescrits en pratique (224). La photothérapie par UVB pourrait avoir un effet bénéfique. En cas de prurit réfractaire, il est nécessaire de recourir à des traitements invasifs comme les échanges plasmatiques, le système MARS (épuration extracorporelle sur colonne de charbon et gradient d'albumine) ou le drainage naso-biliaire avant d'envisager la TH(13).

L'EASL insiste sur l'importance, parallèlement au traitement médicamenteux, des règles hygiéniques : L'utilisation d'émollients, préférer l'eau froide pour les bains ou la douche, l'éviction des allergènes chez les patients ayant un terrain d'atopie, et enfin, le recours à la psychologie interventionnelle pour la prise en charge de la dépendance au grattage (35).

2. Traitement de l'asthénie :

L'asthénie est fréquemment rapportée au cours de la CBP et a un impact non négligeable sur la qualité de vie des malades. L'asthénie n'est pas corrélée à la sévérité de la maladie, sauf

aux stades terminaux où elle est quasi-constante. L'AUDC et l'OAC n'ont aucun effet sur ce symptôme (208,225).

Aucun médicament n'est actuellement recommandé pour le traitement de la fatigue au cours de la CBP. L'EASL et l'AASLD recommandent la recherche et le traitement d'autres causes qui pourraient contribuer à l'asthénie, en particulier l'anémie auto-immune et l'hypothyroïdie ; ainsi que les maladies non auto-immunes comme le diabète ou l'HTA (35).

Le Modafanil, un médicament approuvé pour le traitement de la narcolepsie, semble apporter un bénéfice chez les patients souffrant de fatigue et de somnolence diurne (226).

3. Traitement de l'hypercholestérolémie :

L'hypercholestérolémie au cours de la CBP n'est pas associée à une augmentation démontrée du risque cardio-vasculaire et l'intérêt d'un traitement hypocholestérolémiant dans cette situation est discutable. Toutefois, en cas d'hypercholestérolémie familiale ou de maladie cardiovasculaire avérée une statine peut être prescrite sans risque particulier pour le foie (13).

L'AUDC induit une diminution de l'ordre de 15 à 20% du cholestérol total et du LDL cholestérol. Le mécanisme de cette diminution n'est pas clair : Elle pourrait être due à une régression de la cholestase ou à un effet direct de l'AUDC sur le métabolisme lipidique des patients (227).

4. Traitement de la déficience vitaminique :

Le traitement des patients a également pour objectif de corriger les déficits en vitamines liposolubles induits par la cholestase chronique, notamment le déficit en vitamine D. Cette déficience serait cependant peu fréquente dans le cadre de la CBP (183,228). L'EASL ne recommande pas, par conséquent, une supplémentation systématique des patients atteints de CBP en vitamines liposolubles, préférant à cela une prise en charge adaptée à chaque individu. L'EASL souligne cependant l'importance du dosage de ces vitamines chez tous les patients, en

particulier ceux ictériques, et la nécessité de l'administration prophylactique de vitamine K avant tout geste invasif en cas de cholestase sévère et en cas d'épisodes hémorragiques (35).

L'AASLD recommande le dosage annuel des vitamines liposolubles chez les patients ictériques (88).

5. Traitement de l'ostéoporose :

L'EASL et l'AASLD recommandent la réalisation d'une ostéodensitométrie dans le cadre du bilan initial de la CBP, puis régulièrement pour dépister l'ostéoporose (35,88).

Il est recommandé de suppléer tous les patients en calcium (1000 à 1500mg/j) et en vitamine D (1000UI/j) même si le bénéfice n'est pas formellement démontré (13).

Il n'existe pas de consensus concernant le T-score qui nécessite l'initiation du traitement par biphosphonates. L'EASL (35) estime raisonnable de situer ce seuil à un T-score < -1,5. D'autres auteurs préfèrent le réserver aux patients avec une ostéoporose avérée, c'est-à-dire avec un T-score < 2,5 (13).

Plusieurs études ont démontré que les biphosphonates, et en particulier l'alendronate, administrés de façon hebdomadaires, augmentent la masse osseuse chez les patients atteints de CBP. Il faut noter que les biphosphonates peuvent causer une gastrite et une oesophagite et doivent donc être utilisés avec précaution chez les patients ayant des varices oesophagiennes.

Le traitement hormonal substitutif est efficace chez les femmes ménopausées. Par ailleurs, une alimentation adaptée et l'éviction d'éventuels facteurs de risque de l'ostéoporose, notamment le tabagisme, sont nécessaires (35,88).

6. Traitement de l'HTP et de ses complications :

La prise en charge de l'HTP n'est en général pas différente de celle de tous les patients avec une cirrhose, en dehors de quelques légères différences : En cas de varices oesophagiennes, l'EASL conseille d'appliquer les recommandations de Baveno-VI (229). Les bêta-bloquants sont

indiqués chez les patients ayant de larges varices oesophagiennes mais pourraient être mal tolérés par ceux qui présentent déjà une asthénie (35).

La ligature endoscopique est recommandée comme outil préventif chez tous les patients avec des varices oesophagiennes à haut risque de saignement (35).

De rares patients développent une hypertension pré-sinusoïdale en l'absence de cirrhose (230). Sa présence est associée à un moins bon pronostic (35).

XII. Evolution et pronostic :

La CBP est une maladie sévère évoluant vers la cirrhose et ses complications. Sans traitement, la survie médiane sans transplantation hépatique est estimée à 10 ans (35).

Les premiers modèles pronostiques ont fait leur apparition avant l'avènement de l'AUDC. Le premier était celui de Roll et al. (93) publié en 1983 et basé sur une étude rétrospective portant sur 280 patients suivis pendant 19 ans. L'âge, la bilirubine, l'hépatomégalie, la fibrose avancée et la cirrhose étaient des facteurs indépendants de mauvais pronostic. Cependant, ce modèle nécessitait le recours à la PBH, ce qui limitait son intérêt. Ce problème fut résolu avec l'introduction du modèle de Mayo (231), qui ne nécessitait pas de PBH pour évaluer le pronostic des malades.

- La fibrose hépatique est un élément fondamental pour le pronostic qu'elle soit évaluée par l'histologie ou bien par des méthodes non invasives telles que le score de fibrose ELF (232) ou l'élastométrie hépatique par le Fibroscan (119).
- La réponse au traitement est un autre élément majeur qui conditionne le pronostic (35). Ainsi, les patients répondeurs au traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC) ont une survie sans transplantation identique à celle de la population générale (35).

Après l'introduction de l'AUDC, plusieurs scores ont été proposés, pour la plupart basés sur le taux des PAL après traitement.

Les deux scores les plus récents sont basés sur de larges échantillons multicentriques : le GLOBE score (233) et le UK-PBC score (234) (Tableau XXXIII). Ces scores tiennent compte de paramètres au diagnostic et à 1 an du traitement par AUDC et ont prouvé leur supériorité dans la prédiction du décès et de la transplantation hépatique par rapport aux autres modèles, dont les critères de Paris I (35). Les indicateurs pronostiques non spécifiques (dont les scores de Child-Pugh et MELD) sont valides au stade de cirrhose.

Tableau XXXIII : Paramètres du GLOBE score et de l'UK-PBC score.

	Paramètres au début du traitement par AUDC	Paramètres à un an de traitement par AUDC
GLOBE score(233)	-Age.	-Bilirubine totale. -Phosphatases alcalines. -Albumine. -Plaquettes
UK-PBC score(234)	-Albumine. -Plaquettes	-Bilirubine. -Phosphatases alcalines. -ASAT ou ALAT.

XIII. Surveillance:

Le suivi des patients atteints de CBP est résumé dans la figure ci-dessous:

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

En cas de cirrhose

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

Figure 26 (88) : Recommandations de suivi à long terme de la CBP.



CONCLUSION



La cholangite biliaire primitive est une maladie cholestatique auto-immune, d'étiologie inconnue, caractérisée par la destruction progressive des canalicules biliaires.

Elle est en général l'apanage de la femme d'âge mur mais n'exclut pas le sexe masculin.

La symptomatologie clinique est marquée essentiellement par l'asthénie, l'ictère et le prurit. Elle peut également se révéler tardivement par des signes d'hypertension portale et d'insuffisance hépato-cellulaire. De plus en plus de CBP sont diagnostiquées au stade pauci ou asymptomatique du fait d'une meilleure connaissance de la maladie et de l'affinement des tests diagnostiques.

Les anticorps antimitochondries de type II sont très spécifiques de la maladie et en sont un excellent marqueur.

La CBP est souvent associée à d'autres maladies auto-immunes.

Le traitement repose essentiellement sur l'acide ursodésoxycholique qui ralentit considérablement la progression de la maladie et améliore la survie sans transplantation.

D'autres traitements ont récemment démontré leur efficacité pour le traitement de la CBP, notamment l'acide obéticholique qui est maintenant le traitement de seconde ligne.

La transplantation hépatique reste le seul traitement curatif au stade terminal de la maladie.



ANNEXES



Annexe I : Fiche d'exploitation :

Grille de recueil des données des patients atteints de CBP :

Patient numéro :
Nom : Prénom :
Age : Sexe :
Poids : Syndrome métabolique :
Ethylisme : Tabagisme :
Autres ATCDs personnels : ATCDs familiaux :

I. Profil du patient :

1- Age au moment du diagnostic :
2- Asymptomatique : Symptomatique :
Ictère :
Asthénie :
Prurit :
Hépatomégalie :
Douleurs abdominales :
OMI :
Mélanodermie :
Xanthélesmas :
Xanthomes :
Autres :
3- Diagnostic :
A- Signes paracliniques :
Cholestase chronique : Oui / Non PAL : Taux (x N) :
GGT : Taux (x N) :
Cytolse : Oui / Non ASAT : Taux (x N) :
ALAT : Taux (x N) :
B- Diagnostic immunologique :
AAM : Positifs : Négatifs : Taux :
Anti-gp 210 : Positifs : Négatifs : Taux :
Anti-sp 100 : Positifs : Négatifs : Taux :
Dosage des IgM :
Autres auto-anticorps : Oui : Non :
Lesquels :
C- Fibroscan au moment du diagnostic :
Elasticité :
Fibrose :

- D- PBH :
- 4- Association à d'autres maladies auto-immunes :
- | | | |
|----------------------------------|-------|-------|
| HAI (OS) : | Oui : | Non : |
| Si oui, critères diagnostiques : | | |
| Syndrome sec : | Oui : | Non : |
| Dysthyroïdie : | Oui : | Non : |
| Polyarthrite rhumatoïde : | Oui : | Non : |
| Sclérodermie : | Oui : | Non : |
| Phénomène de Raynaud : | Oui : | Non : |
| Maladie coéliquaue : | Oui : | Non : |
| Lupus : | Oui : | Non : |
| Diabète type I : | Oui : | Non : |
| Autres : | | |

II. Traitement :

- 1- Initiation du traitement :
- Date de début du traitement :
- Stade de la maladie au début du traitement :
- Moyens thérapeutiques :
- | | | |
|----------------------------|-------|-------|
| Acide ursodésoxycholique : | Oui : | Non : |
| Acide obéticholique : | Oui : | Non : |
| Budésouide : | Oui : | Non : |
| Fénofibrates : | Oui : | Non : |
| Autres : | | |
- 2- Association à d'autres traitements :
- | | | |
|----------------------|-------|-------|
| Corticoides : | Oui : | Non : |
| Immunosuppresseurs : | Oui : | Non : |
- 3- Traitement symptomatique :
- | | |
|----------|-----|
| Oui | Non |
| Lequel : | |
- 4- Indications du traitement :
- 5- Evolution/ Réponse au traitement :

Date						
Asthénie						
Prurit						
Ictère						
Bilirubine Totale						
Bilirubine conjuguée						
PAL						
GGT						
ASAT						
ALAT						
TP						
Plaquettes						
Ostéo TDM						

Qualité de la réponse : Bonne réponse : Réponse incomplète :
6- Effets indésirables : Oui : Non :
7- Bilan étiologique en cas de résistance :
 Overlap syndrome : Dysthyroïdie : Maladie cœliaque :
8- Durée du follow-up :

Annexe II : Critères de Paris pour le diagnostic de syndrome de chevauchement entre HAI et CBP :

Le diagnostic de syndrome de chevauchement est retenu en présence d'au moins deux critères de CBP (cholangite biliaire primitive) et deux critères d'HAI (hépatite auto-immune).

Cholangite biliaire primitive (CBP)

- Phosphatase alcaline > 2 x la norme
- AMA > 1:40
- Lésions ductulaires biliaires à l'histologie

Hépatite auto-immune (HAI)

- Alanine aminotransférase (ALAT) > 5 x la norme
 - Taux IgG > 2 x la norme ou anticorps antimuscle lisse positifs
 - Hépatite de l'interface modérée à sévère à l'histologie
-

Annexe III : Classification histologique de Scheuer :

Stade	Histologie
Stade I	Inflammation portale ou périportale avec lésions ductulaires florides sans prolifération ductulaire.
Stade II	Inflammation périportale avec prolifération ductulaire sans fibrose septale.
Stade III	Fibrose septale
Stade IV	Cirrhose

Annexe IV : Critères de réponse biochimique incomplète à l'AUDC :

Désignation	Durée de traitement	Critères
Rochester	6 mois	PAL $\geq 2 \times N$ ou score de la Mayo $\geq 4,5$
Barcelone	12 mois	Diminution des PAL $\leq 40 \%$
Paris (I)	12 mois	PAL $\geq 3 \times N$ ou AST $\geq 2 \times N$ ou Bili. Tot. $> 17 \mu\text{mole/L}$
Paris (II)*	12 mois	PAL $\geq 1,5 \times N$ ou AST $\geq 1,5 \times N$ ou Bil. Tot. $> 17 \mu\text{mole/L}$
Rotterdam	12 mois	Bilirubine totale et/ou albumine anormale
Toronto**	24 mois	PAL $> 1,67 \times N$
Ehime	6 mois	Diminution de la GGT $\leq 70 \%$

* Spécifiques des stades histologiques précoces [1-2].
** Défini sur la base d'une progression histologique d'au moins 1 stade (tous les autres critères ont été définis sur la base de la survie sans TH).



RECOMMANDATIONS



La CBP est encore mal connue du grand public, en dépit d'une augmentation notable de son incidence. Nous soulignons le rôle primordial que doivent jouer les autorités politiques et sanitaires eu égard à la sensibilisation de la population vis-à-vis de cette pathologie.

D'autre part, la CBP étant une maladie complexe et multifactorielle, il nous est difficile d'émettre des recommandations concernant les mesures préventives à adopter. Rappelons tout de même que plusieurs études épidémiologiques ont identifié le tabac et les infections urinaires récurrentes comme facteurs de risque probables de la CBP. L'arrêt du tabac ainsi que le dépistage et le traitement efficace des infections urinaires, en particulier chez une population à risque, nous paraissent donc revêtir une importance particulière.

La prévalence de la CBP étant environ 100 fois plus élevée chez les personnes ayant des ATCDS familiaux de 1er degré, il nous paraît licite de recommander chez cette population un dépistage annuel, consistant en un bilan hépatique, éventuellement complété par une recherche des AAM en cas d'anomalies sans cause décelable.

Le diagnostic de CBP peut être établi en toute confiance en présence d'une cholestase associée à une positivité des anticorps spécifiques de la CBP chez un adulte. La PBH n'est plus systématique et ne doit être pratiquée qu'en cas de négativité des anticorps ou de suspicion d'un syndrome de chevauchement.

Une positivité des AAM2 en absence de cholestase doit amener à pratiquer un suivi régulier portant sur les marqueurs biochimiques de cholestase chez ces patients : Environ 1/6 d'entre eux développeront une CBP par la suite.

La CBP est souvent associée à d'autres maladies auto-immunes ; un interrogatoire minutieux, un examen clinique complet et des examens complémentaires orientés sont nécessaires pour le diagnostic de ces maladies qui peuvent parfois passer inaperçues.

L'AUDC a prouvé son efficacité sur la biochimie hépatique, l'histologie et la survie sans transplantation des patients atteints de CBP. Le traitement est plus efficace lorsqu'il est débuté aux stades précoces de la maladie. Nous recommandons donc de débiter le traitement par

AUDC (13 à 15 mg/kg/j) dès que le diagnostic de CBP a été établi et quels que soient le stade ou la présentation de la maladie.

Nous recommandons, en cas de réponse sous-optimale à l'AUDC, d'éliminer une posologie inadaptée, une mauvaise observance du traitement, un syndrome de chevauchement, une dysthyroïdie et une maladie cœliaque avant de conclure à une véritable non réponse et de débiter un traitement de seconde ligne.

Les symptômes associés à la CBP, notamment le prurit et l'asthénie, peuvent avoir un impact significatif sur la qualité de vie des malades. Nous recommandons une prise en charge multidisciplinaire et adaptée de ces manifestations. En ce qui concerne le prurit, le traitement doit se faire par paliers, le premier étant la cholestyramine et le dernier étant la transplantation hépatique. Pour ce qui est de l'asthénie, aucune molécule n'est validée et nous recommandons en premier lieu d'éliminer une dysthyroïdie, une anémie, une dépression ou une prise médicamenteuse pouvant causer ou aggraver ce symptôme. Un soutien psychologique doit également être envisagé.

La transplantation hépatique doit être recommandée aux patients présentant une CBP à un stade avancé, avec une bilirubine sérique très élevée ou une cirrhose décompensée.

Nous soulignons en dernier lieu l'intérêt d'un suivi régulier des malades selon les recommandations de l'EASL et l'AASLD, afin d'évaluer l'évolution de la maladie et de dépister et de prendre en charge ses complications de manière précoce.



RESUMES



Résumé :

La CBP est une cholangite destructive non suppurée d'origine auto-immune caractérisée par une destruction des petites voies biliaires. Différents aspects cliniques et biologiques de la maladie ont été rapportés. Les données nord-africaines concernant la CBP sont rares. Le but de ce travail est d'étudier le profil épidémiologique, clinicobiologique, histologique et évolutif des malades atteints de CBP au service d'hépatogastro-entérologie du CHU Med VI de Marrakech.

C'est une étude rétrospective de 41 cas de CBP colligés au service d'hépatogastro-entérologie du CHU Med VI de Marrakech, durant une période de 7 ans, s'étalant de janvier 2012 à décembre 2018. Les syndromes de chevauchement (CBP-HAI) ont été inclus.

41 cas de CBP ont été colligés. Il s'agissait de 40 femmes et d'1 homme. L'âge moyen au diagnostic était de 46 ans (25-70ans). La plupart des patients (n=27) n'avaient pas d'antécédents particuliers. Les principaux signes cliniques étaient : l'asthénie (n=32), l'ictère (n=28), le prurit (n=26) et l'hépatomégalie (n=18). Des OMI et des douleurs abdominales ont été observés chez 8 et 6 patients, respectivement. 6 patients étaient asymptomatiques au moment du diagnostic. La biologie a retrouvé un syndrome de cholestase (n=41) et une cytolyse (n=24). Les AAM2 étaient le plus souvent positifs (n=33). D'autres anticorps ont été retrouvés chez 22 patients. La biopsie hépatique (n=20) a conclu à un stade histologique : I (n=3), II (n=3), III (n=6), IV (n=5) selon la classification de Scheuer. La CBP était associée à une autre maladie auto-immune dans 25 cas : Hépatite auto-immune (n=15), syndrome de Gougerot-Sjogren (n=4), dysthyroïdie (n=4), polyarthrite rhumatoïde (n=4), sclérodermie (n=1), phénomène de Raynaud (n=1). Tous les patients (n=41) ont été mis sous acide ursodésoxycholique, avec une association aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs (n=20). Le budésonide a été utilisé chez 1 seul patient, après non réponse à l'AUDC. L'évolution était marquée par une réponse complète (n=21) ou incomplète (n=17). 3 patients ont été perdus de vue. Les complications les plus fréquentes étaient la cirrhose (n=22), l'HTP (n=17), les varices oesophagiennes (n=16) et les hémorragies digestives (n=10). 2 décès suite à ces complications ont été notés.

Summary :

PBC is an auto-immune non-suppurative destructive cholangitis characterized by the destruction of the small bile ducts. Different clinical and biological aspects of this disease have been reported. North African data on PBC is lacking.

This work's aim was to study the epidemiological, clinical, biological and therapeutic features of patients with PBC patients in the hepato-gastroenterology department of Mohammed VI University Hospital of Marrakech.

41 patients were included in this study. The average age was 46 years (25-70), with a sex ratio of 40 females to 1 male. The most common symptoms were fatigue (n=32), jaundice (n=28), pruritus (n=26) and hepatomegaly (n=18). Lower extremity edemas and abdominal pain were found in 8 and 6 patients, respectively. 6 patients were asymptomatic at onset. Biologically, cholestasis was present in all 41 cases, while cytolysis was present in 24 cases. Liver biopsy (n=20) concluded to the following histological stages: I (n=3), II (n=3), III (n=6), IV (n=5) of the grading system.

PBC was associated to other auto-immune conditions in 25 cases: 15 patients had auto-immune hepatitis, 4 had Sjogren's syndrome, 4 had dysthyroidia, 4 had rheumatoid arthritis, 1 had scleroderma and one had Raynaud's phenomenon. All patients were treated with ursodesoxycholic acid (UDCA). Cortico and immunosuppressive therapies were associated in 20 cases. 1 patient was treated with budesonide following non-response to UDCA. UDCA response was complete in 21 cases and incomplete in 17 cases. 3 patients were lost to follow-up. The most common complications were cirrhosis (n=22), portal hypertension (n=17), oesophageal varices (n=16) and gastrointestinal bleeding (n=10). 2 patients died following these complications.

ملخص

مرض التهاب الأقنية الصفراوية الأولي هو التهاب غير مقيح مناعي ذاتي يتميز بإتلاف مسالك المرارة. وقد نقلت الدراسات تجليات سريرية وبيولوجية مختلفة له ذا المرض. لكن تندر المعطيات عن ه ذا المرض في بلدان شمال إفريقيا. ولعل الهدف من ه ذا العمل هو دراسة الجانب الوبائي، السريري، البيولوجي، الهستولوجي وك ذا تطور حالات المصابين به ذا المرض، في مصلحة أمراض الجهاز الهضمي بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش . وهي دراسة استيعادية شملت 41 حالة مصابة به ذا المرض، تجمعت كلها في ه ذه المصلحة، واستغرقت سبع سنوات بدء من يناير 2012 حتى دجنبر 2018. كما اهتمت ه ذه الدراسة بكل المتلازمات المتداخلة له ذا الداء.

ومن بين الحالات 41 التي تجمعت بالمصلحة، هناك 40 امرأة ورجل واحد، تتراوح أعمارهم ما بين 25 و70 سنة، بمعدل 46 سنة. لم تكن لدى أغلبهم (ع = 27) سوابق مرضية خاصة.

أما أهم الإشارات التي ظهرت على المرضى فهي الوهن (ع = 32) واليرقان (ع = 28) والحكة (ع = 26) والتضخم الكبدى (ع = 18)، مع ظهور ودمة الرجلين وآلام بطنية على التوالي لدى 8 و6 مرضى. ولم تظهر على ستة فيهم أية أعراض عند التشخيص.

وقد أبان البحث البيولوجي عن متلازمة ركود صفراوي همت 41 مصابا وعن تحلل كبدى خلوي هم 24 مريضا في حين أبان البحث المناعي أن مضادات المتقدرات كانت موجبة في أغلب الأحيان (ع = 33)، كما ظهرت أجسام مضادة أخرى عند 22 مريض، بينما أفادت خزعة الكبد (ع = 20) أن تطور الحالات قد بلغ المرحلة الهستولوجية: الأولى (ع = 3) والثانية (ع = 3) والثالثة (ع = 6) والرابعة (ع = 5)، حسب تصنيف شوپر.

وقد تزامن مرض التهاب الأقنية الصفراوية الأولي مع مرض مناعي ذاتي آخر في 25 حالة: التهاب كبدى مناعي ذاتي (ع = 15) ومتلازمة شوغرن (ع = 4) واضطراب الغدة الدرقية (ع = 4) والتهاب المفاصل الروماتويدي (ع = 4) وتصلب الجلد (ع = 1) وظاهرة رينو (ع = 1).

وقد وضع جميع المرضى (ع = 41) تحت العلاج بحمض اليورسوديوكسكوليك، موازنة مع الكورتيكويد وأدوية كبت المناعة (ع = 20) في حين أن مصابا واحدا خضع لعلاج البوديزونيد بعد عدم تجاوبه مع حمض اليورسوديوكسكوليك.

أما تطور الحالات المرضية فقد اتسم بالإيجابية التامة (ع = 20) او غير تامة (ع = 17) بينما اختفى ثلاثة مصابين.

وفيما يخص التعقيدات الأكثر ورودا، فكانت التشمع الكبدي (ع = 22) وفرط ضغط الدم البابي (ع = 17) والدوالي المرئية (ع = 16) ونزيف الجهاز الهضمي (ع = 10). وقد نتجت عن ه ذه التعقيدات وفاتان اثنتان.



BIBLIOGRAPHIE



1. **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.
2. **Gross RG, Odin JA.**
Recent advances in the epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2008 May;12(2):289–303; viii.
3. **Lleo A, Colapietro F.**
Changes in the Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis. *Clinics in Liver Disease*. 2018 Aug;22(3):429–41.
4. **Shi J, Wu C, Lin Y, Chen Y-X, Zhu L, Xie W.**
Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1529–38.
5. **Poupon RE, Balkau B, Eschwège E, Poupon R.**
A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA–PBC Study Group. *N Engl J Med*. 1991 May 30;324(22):1548–54.
6. **Zimmer V, Lammert F.**
Looking Into the Crystal Ball: Predicting Non-response to Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *EBioMedicine*. 2016 Dec 15;15:10–1.
7. **Manne V, Kowdley KV.**
Obeticholic acid in primary biliary cholangitis: where we stand. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019 May;35(3):191–6.
8. **Cecere A, Caiazzo R, Romano C, Gattoni A.**
[Primary biliary cirrhosis]. *Clin Ter*. 1998 Apr;149(2):143–50.
9. **D. Ghafir, M. A. Kouskous. L**
a cirrhose biliaire primitive : A propos de 8 observations et revue de la littérature. Thèse 2005, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.
10. **Boudjema K., Odeh M., Wolf P., Jeak D., Cinqlabr J.**
Technique de la transplantation hépatique. *Techniques chirurgicales appareil digestif*. 1993;352–63.
11. **Tomar BS.**
Infantile cholestasis—advances in its understanding: new concepts. *Acta Paediatr Taiwan*. 2000 Feb;41(1):6–12.

12. **Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, et al.**
The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1568–94.
13. **Corpechot C.**
La cirrhose biliaire primitive. *Post'U* 2013; 147–154.
14. **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.
15. **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.
16. **Koulentaki M, Mantaka A, Sifaki-Pistolla D, Thalassinou E, Tzanakis N, Kouroumalis E.**
Geoepidemiology and space-time analysis of Primary biliary cirrhosis in Crete, Greece. *Liver Int*. 2014 Aug;34(7):e200–207.
17. **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.
18. **Watson RG, Angus PW, Dewar M, Goss B, Sewell RB, Smallwood RA.**
Low prevalence of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia. *Melbourne Liver Group. Gut*. 1995 Jun;36(6):927–30.
19. **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.
20. **Chong VH, Telisinghe PU, Jalihal A.**
Primary biliary cirrhosis in Brunei Darussalam. *HBPD INT*. 2010 Dec;9(6):622–8.
21. **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.
22. **Cheung K-S, Seto W-K, Fung J, Lai C-L, Yuen M-F.**
Epidemiology and Natural History of Primary Biliary Cholangitis in the Chinese: A Territory-Based Study in Hong Kong between 2000 and 2015. *Clinical and Translational Gastroenterology [Internet]*. 2017 Aug [cited 2019 Nov 22];8(8). Available from: insights.ovid.com

23. **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.
24. **Geoeidemiology and space-time analysis of Primary biliary cirrhosis in Crete, Greece – Koulentaki – 2014 – Liver International – Wiley Online Library [Internet].**
[cited 2019 Nov 22].
Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.12479>
25. **Low prevalence of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia.**
Melbourne Liver Group. | *Gut* [Internet]. [cited 2019 Nov 22]. Available from: <https://gut.bmj.com/content/36/6/927>
26. **Kapelman B, Schaffner F.**
The natural history of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 1981 Nov;1(4):273-81.
27. **Marschall H-U, Henriksson I, Lindberg S, Söderdahl F, Thuresson M, Wahlin S, et al.**
Incidence, prevalence, and outcome of primary biliary cholangitis in a nationwide Swedish population-based cohort. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Aug 8 [cited 2019 Nov 23];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6687809/>
28. **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.
29. **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.
30. **Griffiths L, Dyson JK, Jones DEJ.**
The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2014 Aug;34(3):318-28.
31. **Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, Podda M, Wesierska-Gadek J.**
Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2005 Aug;25(3):298-310.
32. **Triger DR, Berg PA, Rodes J.**
Epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Liver.* 1984 Jun;4(3):195-200.
33. **Kitic I, Boskovic A, Stankovic I, Prokic D.**
Twelve-year-old girl with primary biliary cirrhosis. *Case Rep Pediatr.* 2012;2012:937150.

34. **Dahlan Y, Smith L, Simmonds D, Jewell LD, Wanless I, Heathcote EJ, et al.**
Pediatric-onset primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003 Nov 1;125(5):1476-9.
35. **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.
36. **Lu M, Li J, Haller IV, Romanelli RJ, VanWormer JJ, Rodriguez CV, et al.**
Factors Associated With Prevalence and Treatment of Primary Biliary Cholangitis in United States Health Systems. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018 Aug 1;16(8):1333-1341.e6.
37. **Rommel T, Rommel H, Uibo R, Salupere V.**
Primary biliary cirrhosis in Estonia. With special reference to incidence, prevalence, clinical features, and outcome. *Scand J Gastroenterol*. 1995 Apr;30(4):367-71.
38. **Huang Y-Q.**
Recent advances in the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. *World J Hepatol*. 2016 Nov 28;8(33):1419-41.
39. **Selmi C, Invernizzi P, Zuin M, Podda M, Seldin MF, Gershwin ME.**
Genes and (auto)immunity in primary biliary cirrhosis. *Genes Immun*. 2005 Oct;6(7):543-56.
40. **Reshetnyak VI.**
Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 7;21(25):7683-708.
41. **Bach N, Schaffner F.**
Familial primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 1994 Jun;20(6):698-701.
42. **Hamlyn AN, Macklon AF, James O.**
Primary biliary cirrhosis: geographical clustering and symptomatic onset seasonality. *Gut*. 1983 Oct;24(10):940-5.
43. **Myszor M, James OF.**
The epidemiology of primary biliary cirrhosis in north-east England: an increasingly common disease? *Q J Med*. 1990 Apr;75(276):377-85.
44. **Brind AM, Bray GP, Portmann BC, Williams R.**
Prevalence and pattern of familial disease in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1995 Apr;36(4):615-7.

45. **Jones DE, Watt FE, Metcalf JV, Bassendine MF, James OF.**
Familial primary biliary cirrhosis reassessed: a geographically-based population study. *J Hepatol.* 1999 Mar;30(3):402-7.
46. **Danielsson A, Boqvist L, Uddenfeldt P.**
Epidemiology of primary biliary cirrhosis in a defined rural population in the northern part of Sweden. *Hepatology.* 1990 Mar;11(3):458-64.
47. **Floreani A, Naccarato R, Chiaramonte M.**
Prevalence of familial disease in primary biliary cirrhosis in Italy. *J Hepatol.* 1997 Mar;26(3):737-8.
48. **Tsuji K, Watanabe Y, Van De Water J, Nakanishi T, Kajiyama G, Parikh-Patel A, et al.**
Familial primary biliary cirrhosis in Hiroshima. *J Autoimmun.* 1999 Aug;13(1):171-8.
49. **Olafsson S, Gudjonsson H, Selmi C, Amano K, Invernizzi P, Podda M, et al.**
Antimitochondrial antibodies and reactivity to *N. aromaticivorans* proteins in Icelandic patients with primary biliary cirrhosis and their relatives. *Am J Gastroenterol.* 2004 Nov;99(11):2143-6.
50. **McNally RJQ, James PW, Ducker S, James OFW.**
Seasonal variation in the patient diagnosis of primary biliary cirrhosis: further evidence for an environmental component to etiology. *Hepatology.* 2011 Dec;54(6):2099-103.
51. **Abu-Mouch S, Selmi C, Benson GD, Kenny TP, Invernizzi P, Zuin M, et al.**
Geographic clusters of primary biliary cirrhosis. *Clin Dev Immunol.* 2003 Dec;10(2-4):127-31.
52. **Ala A, Stanca CM, Bu-Ghanim M, Ahmado I, Branch AD, Schiano TD, et al.**
Increased prevalence of primary biliary cirrhosis near Superfund toxic waste sites. *Hepatology.* 2006 Mar;43(3):525-31.
53. **Triger DR.**
Primary biliary cirrhosis: an epidemiological study. *Br Med J.* 1980 Sep 20;281(6243):772-5.
54. **Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, et al.**
Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology.* 2005 Nov;42(5):1194-202.

55. **Howel D, Fischbacher CM, Bhopal RS, Gray J, Metcalf JV, James OF.**
An exploratory population-based case-control study of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2000 May;31(5):1055-60.
56. **Lammert C, Nguyen DL, Juran BD, Schlicht E, Larson JJ, Atkinson EJ, et al.**
Questionnaire based assessment of risk factors for primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2013 Jul;45(7):589-94.
57. **Liang Y, Yang Z, Zhong R.**
Smoking, family history and urinary tract infection are associated with primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. *Hepatol Res*. 2011 Jun;41(6):572-8.
58. **Parikh-Patel A, Gold EB, Worman H, Krivy KE, Gershwin ME.**
Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the united states. *Hepatology*. 2001 Jan;33(1):16-21.
59. **Juran BD, Lazaridis KN.**
Environmental Factors in Primary Biliary Cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2014 Aug;34(3):265-72.
60. **Ishibashi H, Nakamura M, Shimoda S, Gershwin ME.**
T cell immunity and primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev*. 2003 Jan;2(1):19-24.
61. **Shimoda S, Ishikawa F, Kamihira T, Komori A, Niuro H, Baba E, et al.**
Autoreactive T-cell responses in primary biliary cirrhosis are proinflammatory whereas those of controls are regulatory. *Gastroenterology*. 2006 Aug;131(2):606-18.
62. **Ballardini G, Mirakian R, Bianchi FB, Pisi E, Doniach D, Bottazzo GF.**
Aberrant expression of HLA-DR antigens on bileduct epithelium in primary biliary cirrhosis: relevance to pathogenesis. *Lancet*. 1984 Nov 3;2(8410):1009-13.
63. **Poupon R.**
La cirrhose biliaire primitive en 1990. *Gastroenterol Clin Biol* ; 14: 303-306.
64. **Toyoda-Akui M, Yokomori H, Kaneko F, Shimizu Y, Takeuchi H, Tahara K, et al.**
Association of an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis with cytomegalovirus infection. *Int J Gen Med*. 2011 May 24;4:397-402.
65. **Shapira Y, Agmon-Levin N, Renaudineau Y, Porat-Katz BS, Barzilai O, Ram M, et al.**
Serum markers of infections in patients with primary biliary cirrhosis: evidence of infection burden. *Exp Mol Pathol*. 2012 Dec;93(3):386-90.

66. **Mason AL.**
Is PBC a viral infectious disease? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018 Aug;34-35:27-39.
67. **Koutsoumpas AL, Smyk DS, Bogdanos DP.**
E. coli Induced Experimental Model of Primary Biliary Cirrhosis: At Last [Internet]. *International Journal of Hepatology.* 2014 [cited 2019 Dec 27]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijh/2014/848373/abs/>
68. **Bogdanos DP, Vergani D.**
Bacteria and primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009 Feb;36(1):30-9.
69. **Varyani FK, West J, Card TR.**
An increased risk of urinary tract infection precedes development of primary biliary cirrhosis. *BMC Gastroenterol.* 2011 Aug 26;11:95.
70. **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.
71. **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.
72. **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.
73. **Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM, Covini G, De Valle G, Larghi A, et al.**
Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1997 May;25(5):1090-5.
74. **Uddenfeldt P, Danielsson A.**
Primary biliary cirrhosis: survival of a cohort followed for 10 years. *J Intern Med.* 2000 Oct;248(4):292-8.
75. **Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OFW.**
Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut.* 2004 Jun;53(6):865-70.
76. **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.

77. **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.
78. **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.
79. **Newton JL, Gibson GJ, Tomlinson M, Wilton K, Jones D.**
Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology*. 2006 Jul;44(1):91-8.
80. **Poupon RE, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon R, Chwalow J.**
Quality of life in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2004 Aug;40(2):489-94.
81. **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.
82. **Cauch-Dudek K, Abbey S, Stewart DE, Heathcote EJ.**
Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1998 Nov;43(5):705-10.
83. **F.Dib, H.Elkirat.**
L'acide ursodésoxycholique dans la cirrhose biliaire primitive. 2015;
84. **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.
85. **Crowe J, Christensen E, Doniach D, Popper H, Tygstrup N, Williams R.**
Early features of primary biliary cirrhosis: an analysis of 85 patients. *Am J Gastroenterol*. 1985 Jun;80(6):466-8.
86. **Parés A, Rodés J.**
Natural history of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2003 Nov;7(4):779-94.
87. **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.

88. **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.
89. **Tornay AS.**
Primary biliary cirrhosis: natural history. *Am J Gastroenterol*. 1980 Mar;73(3):223-6.
90. **Nyberg A, Lööf L.**
Primary biliary cirrhosis: clinical features and outcome, with special reference to asymptomatic disease. *Scand J Gastroenterol*. 1989 Jan;24(1):57-64.
91. **Sherlock S, Scheuer PJ.**
The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 1973 Sep 27;289(13):674-8.
92. **Laurin JM, DeSotel CK, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD.**
The natural history of abdominal pain associated with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1994 Oct;89(10):1840-3.
93. **Roll J, Boyer JL, Barry D, Klatskin G.**
The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 1983 Jan 6;308(1):1-7.
94. **Klöppel G, Kirchoff M, Berg PA.**
Natural course of primary biliary cirrhosis. I. A morphological, clinical and serological analysis of 103 cases. *Liver*. 1982 Jun;2(2):141-51.
95. **Triger DR.**
Diseases of the liver and biliary system. *Gut*. 1990 Apr;31(4):485.
96. **Brenard R., Degos F., Degott C., Lassoued K., Benhamou J.P.**
La cirrhose biliaire primitive: Modes actuels de présentation. *Gastroenterol Clin Biol* ; 14: 307-312. 1990;
97. **Koulentaki M, Ioannidou D, Stefanidou M, Maraki S, Drigiannakis I, Dimoulios P, et al.**
Dermatological manifestations in primary biliary cirrhosis patients: a case control study. *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):541-6.
98. **Hans Van Vlierberghe., Xavier Verhelst, Tim Claes.**
Characterizing patients with primary biliary cirrhosis in the University Hospital of Ghent. Academic year 2015-2016.

99. **Boizard F., Hirsch J.F.**
Les phosphatases alcalines. Mises à jour d'hépto-gastro-entérologie. 1979;VI, 1: 5-15.
100. **European Association for the Study of the Liver.**
EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology. 2009 Aug;51(2):237-67.
101. **Poupon R.**
Cirrhose biliaire primitive. /data/traites/fo/07-46408/ [Internet]. 2010 Aug 26 [cited 2019 Nov 23]; Available from: <http://emvmsa1a.jouve-hdi.com/article/260239#N101CD>
102. **Compston JE, Thompson RP.**
Intestinal absorption of 25-hydroxyvitamin D and osteomalacia in primary biliary cirrhosis. Lancet. 1977 Apr 2;1(8014):721-4.
103. **Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB.**
Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. Hepatology. 2000 Jun;31(6):1231-8.
104. **Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R.**
Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. Hepatology. 1998 Aug;28(2):296-301.
105. **Jung HE, Jang JY, Jeong SW, Kim JN, Jang HY, Cho YJ, et al.**
Prognostic indicators in primary biliary cirrhosis: significance of revised IAHG (International Autoimmune Hepatitis Group) score. Clin Mol Hepatol. 2012 Dec;18(4):375-82.
106. **Johanet C, Huguet Jacquot S, Eyraud V, Ballot E.**
Auto-anticorps et pathologies hépatiques. Rev Fr Lab 2006 ; 36/387 : 25-33.
107. **Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, Spinazzè A, Buja A, Furlan P, et al.**
Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2015 Jun;48(2-3):192-7.
108. **Valour F, Durupt S, Khenifer S, Durieu I.**
Diagnostic value of anti-gp210 antibodies in primary biliary cirrhosis: a case-based review. BMJ Case Rep [Internet]. 2013 Jun 26 [cited 2019 Dec 4];2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3702913/>

109. **Yamagiwa S, Kamimura H, Takamura M, Aoyagi Y.**
Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: Recent progress in research on the pathogenetic and clinical significance. *World J Gastroenterol.* 2014 Mar 14;20(10):2606–12.
110. **Worman HJ, Courvalin JC.**
Autoantibodies against nuclear envelope proteins in liver disease. *Hepatology.* 1991 Dec;14(6):1269–79.
111. **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.
112. **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.
113. **Scheuer P.**
Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med.* 1967 Dec;60(12):1257–60.
114. **Rubin E, Schaffner F, Popper H.**
PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS. CHRONIC NON-SUPPURATIVE DESTRUCTIVE CHOLANGITIS. *Am J Pathol.* 1965 Mar;46:387–407.
115. **Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS.**
Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1978 Aug 22;379(2):103–12.
116. **Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Nonomura A, Uehara T, et al.**
Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int.* 2010 Mar;60(3):167–74.
117. **Wendum D, Boëlle P-Y, Bedossa P, Zafrani E-S, Charlotte F, Saint-Paul M-C, et al.**
Primary biliary cirrhosis: proposal for a new simple histological scoring system. *Liver Int.* 2015 Feb;35(2):652–9.
118. **Floreani A, Cazzagon N, Martines D, Cavalletto L, Baldo V, Chemello L.**
Performance and utility of transient elastography and noninvasive markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Digestive and Liver Disease.* 2011 Nov 1;43(11):887–92.
119. **Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, et al.**
Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2012;56(1):198–208.

120. **Degott C, Zafrani ES, Callard P, Balkau B, Poupon RE, Poupon R.**
Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression. *Hepatology*. 1999 Apr;29(4):1007–12.
121. **S.Lemoinne.**
Cholangite biliaire primitive. Service d'Hépatologie, Hôpital Saint-Antoine, Post'U 2018, p 235–239.
122. **Hirschfield GM.**
Diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Dec;25(6):701–12.
123. **Bowlus CL, Gershwin ME.**
The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev*. 2014 May;13(4–5):441–4.
124. **Maladies auto-immunes des voies biliaires.**
/data/revues/03998320/0025SUP4/113/ [Internet]. 2008 Feb 29 [cited 2019 Nov 25]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/98889>
125. **Trivedi PJ, Hirschfield GM.**
Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Sep;36(6):517–33.
126. **Dominique-Charles Valla.**
Conduite à tenir devant une cholestase chronique. Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Post'U 2019 pages 117–124.
127. **Brissot P.**
Métabolisme de la bilirubine. Cholestase. *Hépatologie*, Ed Ellipses. 1991;137–41.
128. **Godeau P., Herson P., Piette J.C.**
Cirrhose biliaire primitive. *Traité de Médecine*,. 1987;Médecine sciences Flammarion:1521–4.
129. **Portincasa P, Vacca M, Moschetta A, Petruzzelli M, Palasciano G, van Erpecum KJ, et al.**
Primary sclerosing cholangitis: Updates in diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol*. 2005 Jan 7;11(1):7–16.
130. **Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, et al.**
Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology*. 2003 Nov;125(5):1364–9.

131. **Olivier Chazouillères.**
Cholangite sclérosante. Hôpital Saint-Antoine, Post'U 2008 pages 143-152.
132. **Chapman RW.**
Update on primary sclerosing cholangitis. *Clinical Liver Disease.* 2017;9(5):107-10.
133. **William Berrebi.**
Hépatologie gastro-entérologie. *Med-line.* 2003;(16):149-53.
134. **Linzay CD, Sharma B, Pandit S.**
Autoimmune Hepatitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 Nov 25].
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459186/>
135. **Gurung A, Assis DN, McCarty TR, Mitchell KA, Boyer JL, Jain D.**
Histologic features of autoimmune hepatitis: a critical appraisal. *Hum Pathol.* 2018;82:51-60.
136. **Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, Ferrell LD, Alshak N, Kakar S.**
Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. *Mod Pathol.* 2017;30(5):773-83.
137. **Elloumi H, Marzouk S, Kaddour N, Boudawara T, Bahloul Z.**
Nouveau cas d'association sarcoïdose et cirrhose biliaire primitive. *J Afr Hepato Gastroenterol.* 2012 Dec;6(4):320-3.
138. **Sternsdorf T, Guldner HH, Szostecki C, Grötzinger T, Will H.**
Two nuclear dot-associated proteins, PML and Sp100, are often co-autoimmunogenic in patients with primary biliary cirrhosis. *Scand J Immunol.* 1995 Aug;42(2):257-68.
139. **Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al.**
International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999 Nov;31(5):929-38.
140. **Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al.**
Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008 Jul;48(1):169-76.
141. **Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, Meurisse S, Chazouillères O, Poupon R, et al.**
Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology.* 2017;65(1):152-63.

142. **Chalifoux SL, Konyn PG, Choi G, Saab S.**
Extrahepatic Manifestations of Primary Biliary Cholangitis. *Gut Liver*. 2017 Nov 15;11(6):771–80.
143. **Weiss P, Shoenfeld Y.**
Primary biliary cirrhosis is a multisystem disorder. *Ann Med Interne (Paris)*. 1991;142(4):283–7.
144. **Takagi T, Kasukawa R.**
[Association of autoimmune disease in primary biliary cirrhosis]. *Nippon Rinsho*. 1994 Jan;52(1):251–5.
145. **Carey EJ, Ali AH, Lindor KD.**
Primary biliary cirrhosis. *The Lancet*. 2015 Oct;386(10003):1565–75.
146. **Kaplan MM.**
Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Nov 21;335(21):1570–80.
147. **Crowe JP, Christensen E, Butler J, Wheeler P, Doniach D, Keenan J, et al.**
Primary biliary cirrhosis: the prevalence of hypothyroidism and its relationship to thyroid autoantibodies and sicca syndrome. *Gastroenterology*. 1980 Jun;78(6):1437–41.
148. **Pillon F, Michiels Y.**
Manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*. 2013 Dec;52(531):3–5.
149. **Caramella C, Avouac J, Sogni P, Puéchal X, Kahan A, Allanore Y.**
Association between rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *Joint Bone Spine*. 2007 May;74(3):279–81.
150. **Green PHR, Jabri B.**
Celiac disease. *Annu Rev Med*. 2006;57:207–21.
151. **Cosnes J, Nion-Larmurier I.**
[Complications of celiac disease]. *Pathol Biol*. 2013 Apr;61(2):e21–26.
152. **Thevenot T, Mathurin P, Martino VD, Nguyen-Khac E, Canva-Delcambre V, Campin G, et al.**
Maladie coeliaque et atteinte hépatique. /data/revues/03998320/00270001/28/ [Internet]. 2008 Feb 29 [cited 2019 Nov 28]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/99333>

153. **Seah PP, Fry L, Hoffbrand AV, Holborow EJ.**
Tissue antibodies in dermatitis herpetiformis and adult coeliac disease. *Lancet*. 1971 Apr 24;1(7704):834-6.
154. **Logan RF, Ferguson A, Finlayson ND, Weir DG.**
Primary biliary cirrhosis and coeliac disease: an association? *Lancet*. 1978 Feb 4;1(8058):230-3.
155. **Shanahan F, O'Regan PF, Crowe JP.**
Primary Biliary Cirrhosis associated with Coeliac Disease. *Ir Med J*. 1983 Jun;76(6):282.
156. **Löfgren J, Järnerot G, Danielsson D, Hemdal I.**
Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis in a defined population in Sweden. *Scand J Gastroenterol*. 1985 Jun;20(5):647-50.
157. **Gabrielsen TO, Hoel PS.**
Primary biliary cirrhosis associated with coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Dermatologica*. 1985;170(1):31-4.
158. **Olsson R, Kagevi I, Rydberg L.**
On the concurrence of primary biliary cirrhosis and intestinal villous atrophy. *Scand J Gastroenterol*. 1982 Aug;17(5):625-8.
159. **Dickey W, McMillan SA, Callender ME.**
High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 1997 Jul;25(1):328-9.
160. **Neuberger J.**
PBC and the gut: the villi atrophy, the plot thickens. *Gut*. 1999 May;44(5):594-5.
161. **Murray-Lyon IM, Thompson RPH, Ansell ID, Williams R.**
Scleroderma and Primary Biliary Cirrhosis. *Br Med J*. 1970 Aug 1;3(5717):258-9.
162. **Reynolds TB, Denison EK, Frankl HD, Lieberman FL, Peters RL.**
Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynaud's phenomenon and telangiectasia. New syndrome. *Am J Med*. 1971 Mar;50(3):302-12.
163. **Watt FE, James OFW, Jones DEJ.**
Attenuation of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *QJM*. 2004 Jul 1;97(7):397-406.

164. **Kharrasse G, Errabih I, Krami H-E, Benzoubeir N, Ouazzani L, Jahid A, et al.**
Association cirrrose biliaire primitive et maladie de Biermer. À propos d'une nouvelle observation. *J Afr Hepato Gastroenterol*. 2011 Mar;5(1):46-50.
165. **Culp K, Fleming C, Duffy J, Baldus W, Dickson E.**
Autoimmune associations in Primary Biliary Cirrhosis. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 1982 Jul 1;57:365-70.
166. **Jazia EB, Khalifa M, Abdelkader AB, Kaabia N, Ghannouchi N, Braham A, et al.**
A case of primary biliary cirrhosis associated with pernicious anemia: a case report. *Cases J*. 2010 Jan 8;3:11.
167. **Chung C-S, Hsu Y-C, Huang S-Y, Jeng Y-M, Chen C-H.**
Primary biliary cirrhosis associated with pernicious anemia. *Can Fam Physician*. 2010 Sep;56(9):889-91.
168. **Pamfil C, Candrea E, Berki E, Popov HI, Radu PI, Rednic S.**
Primary biliary cirrhosis--autoimmune hepatitis overlap syndrome associated with dermatomyositis, autoimmune thyroiditis and antiphospholipid syndrome. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2015 Mar;24(1):101-4.
169. **Guerra-Urbe NB, González-Huezo MS.**
Bullous pemphigoid and primary biliary cirrhosis, an infrequent association: A case report. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016 Sep;81(3):174-6.
170. **Abdo-Aguiar LS, Silva de Castro CC.**
Association between three autoimmune diseases: vitiligo, primary biliary cirrhosis, and Sjögren's syndrome. *An Bras Dermatol*. 2019 Dec;94(6):710-2.
171. **Nakasone H, Kinjo K, Yamashiro M, Kamiyama T, Kamiyama S, Miyazato H, et al.**
A patient with primary biliary cirrhosis complicated with slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus. *Intern Med*. 2003 Jun;42(6):496-9.
172. **Toshikuni N, Yamato R, Kobashi H, Nishino K, Inada N, Sakanoue R, et al.**
Association of primary biliary cirrhosis with idiopathic thrombocytopenic purpura. *World J Gastroenterol*. 2008 Apr 21;14(15):2451-3.
173. **Perri G-A.**
L'ascite chez les patients atteints de cirrrose. *Can Fam Physician*. 2013 Dec;59(12):e538-40.

174. **Kanth R, Shrestha RB, Rai I, VanWormer JJ, Roy PK.**
Incidence of Primary Biliary Cholangitis in a Rural Midwestern Population. *Clin Med Res.* 2017 Jun;15(1-2):13-8.
175. **de Franchis R.**
Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol.* 2000 Nov;33(5):846-52.
176. **Nakanuma Y, Ohta G.**
Nodular hyperplasia of the liver in primary biliary cirrhosis of early histological stages. *Am J Gastroenterol.* 1987 Jan;82(1):8-10.
177. **Huet P-M, Vincent C, Deslaurier J, Coté J, Matsutami S, Boileau R, et al.**
Portal hypertension and primary biliary cirrhosis: effect of long-term ursodeoxycholic acid treatment. *Gastroenterology.* 2008 Nov;135(5):1552-60.
178. **Gores GJ, Wiesner RH, Dickson ER, Zinsmeister AR, Jorgensen RA, Langworthy A.**
Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history, and influence on survival. *Gastroenterology.* 1989 Jun;96(6):1552-9.
179. **Gao L, Meng F, Cheng J, Li H, Han J, Zhang W.**
Prediction of oesophageal varices in patients with primary biliary cirrhosis by non-invasive markers. *Arch Med Sci.* 2017 Mar 1;13(2):370-6.
180. **European Association for the Study of the Liver.**
EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010 Sep;53(3):397-417.
181. **R.Moirand, Y.Deugnier.**
Prise en charge et surveillance de la cirrhose. *EMC* 2000 7-034-B-1.
182. **Caballería L, Parés A, Castells A, Ginés A, Bru C, Rodés J.**
Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2001 Apr;96(4):1160-3.
183. **Phillips JR, Angulo P, Petterson T, Lindor KD.**
Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2001 Sep;96(9):2745-50.

184. **Danford CJ, Trivedi HD, Papamichael K, Tapper EB, Bonder A.**
Osteoporosis in primary biliary cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2018 Aug 21;24(31):3513–20.
185. **Guañabens N, Parés A, Ros I, Caballería L, Pons F, Vidal S, et al.**
Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2005 Apr;42(4):573–7.
186. **Liao C–Y, Chung C–H, Chu P, Wei K, Feng T–M, Lin F–H, et al.**
Increased risk of osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *PLoS One* [Internet]. 2018 Mar 15 [cited 2019 Nov 30];13(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5854410/>
187. **Berg CL, Gollan JL.**
Primary biliary cirrhosis: new therapeutic directions. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1992;192:43–9.
188. **Bartolomei MS, Zemel S, Tilghman SM.**
Parental imprinting of the mouse H19 gene. *Nature.* 1991 May 9;351(6322):153–5.
189. **Gong Y, Huang Z, Christensen E, Glud C.**
Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol.* 2007 Aug;102(8):1799–807.
190. **Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chrétien Y, Poupon R–E, Poupon R.**
The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 2005 Feb 1;128(2):297–303.
191. **Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD.**
Ursodeoxycholic acid “mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders.” *J Hepatol.* 2001 Jul;35(1):134–46.
192. **Jazrawi RP, de Caestecker JS, Goggin PM, Britten AJ, Joseph AE, Maxwell JD, et al.**
Kinetics of hepatic bile acid handling in cholestatic liver disease: effect of ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 1994 Jan;106(1):134–42.
193. **Stiehl A, Raedsch R, Rudolph G.**
Acute effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acid on the small intestinal absorption of bile acids. *Gastroenterology.* 1990 Feb;98(2):424–8.

194. **Fickert P, Zollner G, Fuchsbichler A, Stumtner C, Pojer C, Zenz R, et al.**
Effects of ursodeoxycholic and cholic acid feeding on hepatocellular transporter expression in mouse liver. *Gastroenterology*. 2001 Jul;121(1):170–83.
195. **Heuman DM, Bajaj R.**
Ursodeoxycholate conjugates protect against disruption of cholesterol-rich membranes by bile salts. *Gastroenterology*. 1994 May;106(5):1333–41.
196. **Fiorucci S, Mencarelli A, Palazzetti B, Del Soldato P, Morelli A, Ignarro LJ.**
An NO derivative of ursodeoxycholic acid protects against Fas-mediated liver injury by inhibiting caspase activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 Feb 27;98(5):2652–7.
197. **Calmus Y, Gane P, Rouger P, Poupon R.**
Hepatic expression of class I and class II major histocompatibility complex molecules in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 1990 Jan;11(1):12–5.
198. **Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ.**
Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997 Sep;113(3):884–90.
199. **Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HLA, Invernizzi P, Mason AL, et al.**
Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology*. 2014 Dec;147(6):1338–1349.e5; quiz e15.
200. **Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA, Lindor KD, et al.**
Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2019 Aug;71(2):357–65.
201. **Angulo P, Batts KP, Therneau TM, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD.**
Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1999 Mar;29(3):644–7.
202. **Lindor K.**
Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 2007 Oct 11;357(15):1524–9.
203. **Kuiper EMM, Hansen BE, Lesterhuis W, Robijn RJ, Thijs JC, Engels LGJB, et al.**
The long-term effect of ursodeoxycholic acid on laboratory liver parameters in biochemically non-advanced primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011 Jan;35(1):29–33.

204. **Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, et al.**
Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2008 Sep;48(3):871-7.
205. **Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L.**
Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology*. 2005 Sep;129(3):894-901.
206. **Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R.**
Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol*. 2011 Dec;55(6):1361-7.
207. **Storan D, Abu Shanab A, Walsh J, Kiat C, Stewart S.**
Response Rate to Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cirrhosis. 2015.
208. **Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al.**
A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016 Aug 18;375(7):631-43.
209. **Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon SC, Mayo M, et al.**
Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2015 Apr;148(4):751-761.e8.
210. **Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL.**
Fibrates and cholestasis. *Hepatology*. 2015 Aug;62(2):635-43.
211. **Levy C, Peter JA, Nelson DR, Keach J, Petz J, Cabrera R, et al.**
Pilot study: fenofibrate for patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jan;33(2):235-42.
212. **Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Guyader D, Habersetzer F, Mathurin P, et al.**
A 2-year multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of bezafibrate for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate biochemical response to ursodeoxycholic acid therapy (Bezurso). *Journal of Hepatology*. 2017 Jan 1;66(1):S89.
213. **Reig A, Sesé P, Parés A.**
Effects of Bezafibrate on Outcome and Pruritus in Primary Biliary Cholangitis With Suboptimal Ursodeoxycholic Acid Response. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(1):49-55.

214. **Rautiainen H, Kärkkäinen P, Karvonen A-L, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H, et al.**
Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology*. 2005 Apr;41(4):747-52.
215. **Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al.**
Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012 Sep;57(3):675-88.
216. **Singal AK, Guturu P, Hmoud B, Kuo Y-F, Salameh H, Wiesner RH.**
Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation*. 2013 Mar 15;95(5):755-60.
217. **Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, Neuberger J.**
Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology*. 2001 Jan;33(1):22-7.
218. **Bosch A, Dumortier J, Maucort-Boulch D, Scoazec J-Y, Wendum D, Conti F, et al.**
Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol*. 2015 Dec;63(6):1449-58.
219. **Laurence Gex, Cindy Bernard, Laurent Spahr.**
Revue médicale suisse. 2010; volume 6 1803-1808.
220. **Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink RPJO.**
Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology*. 2014 Jul;60(1):399-407.
221. **Summerfield JA, Elias E, Hungerford GD, Nikapota VL, Dick R, Sherlock S.**
The biliary system in primary biliary cirrhosis. A study by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*. 1976 Feb;70(2):240-3.
222. **Rust C, Sauter GH, Oswald M, Büttner J, Kullak-Ublick GA, Paumgartner G, et al.**
Effect of cholestyramine on bile acid pattern and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest*. 2000 Feb;30(2):135-9.
223. **Ghent CN, Carruthers SG.**
Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. *Gastroenterology*. 1988 Feb;94(2):488-93.
224. **Rishe E, Azarm A, Bergasa NV.**
Itch in primary biliary cirrhosis: a patients' perspective. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(1):34-7.

225. **Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al.**
Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2013 Mar;144(3):560–569.e7; quiz e13–14.
226. **Ian Gan S, de Jongh M, Kaplan MM.**
Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience. *Dig Dis Sci*. 2009 Oct;54(10):2242–6.
227. **Balan V, Dickson ER, Jorgensen RA, Lindor KD.**
Effect of ursodeoxycholic acid on serum lipids of patients with primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc*. 1994 Oct;69(10):923–9.
228. **Kaplan MM, Elta GH, Furie B, Sadowski JA, Russell RM.**
Fat-soluble vitamin nutriture in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988 Sep;95(3):787–92.
229. **de Franchis R, Baveno VI Faculty.**
Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743–52.
230. **Abraham SC, Kamath PS, Eghtesad B, Demetris AJ, Krasinskas AM.**
Liver transplantation in precirrhotic biliary tract disease: Portal hypertension is frequently associated with nodular regenerative hyperplasia and obliterative portal venopathy. *Am J Surg Pathol*. 2006 Nov;30(11):1454–61.
231. **Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A.**
Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology*. 1989 Jul;10(1):1–7.
232. **Mayo MJ, Parkes J, Adams–Huet B, Combes B, Mills AS, Markin RS, et al.**
Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay. *Hepatology*. 2008 Nov;48(5):1549–57.
233. **Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HLA, et al.**
Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology*. 2015 Dec;149(7):1804–1812.e4.
234. **Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, et al.**
The UK–PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology*. 2016 Mar;63(3):930–50.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان.. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

التهاب الأذن الصفراوية الأولى : المظاهر الوبائية، التشخيصية و العلاجية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/01/17

من طرف

السيد رياض السملالي

المزداد في 29 يوليوز 1994 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التهاب الأذن الصفراوية الأولى – ركود صفراوي – ضد مضادات المقتدرات – قلة القنيتات –
حمض اليورسو ديسوكسيكولييك

اللجنة

الرئيس

ل. السعدوني

السيدة

المشرف

أستاذة في الطب الباطني

السيدة

خ. كراتي

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة

ح. الرايس

أستاذة في علم التشريح المرضي

السيدة

ز. سملاني

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة

ص. أوباها

أستاذة مبرزة في علم وظائف الأعضاء

الحكام