



La prise en charge de la Cholangite Biliaire Primitive : expérience du service du CHU HASSAN II de Fès

Mémoire présenté par

Docteur EL GHMARI Ahlam

Née le 07/08/1993

Pour l'obtention du

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE

OPTION : GASTRO-ENTEROLOGIE

Sous la direction du Professeur ABID Hakima

Session Juin 2023

Dr. MED FLABKARI
Professeur
Hépatologie - Entérologie
CHU Hassan II - Fès
P-5

PLAN

PLAN	2
ABREVIATIONS	7
I. Introduction.....	9
II. Matériels et méthodes :.....	11
1. Type et période d'étude :	11
2. Provenance des patients:.....	11
3. Méthodes d'étude :	11
a. Recueil des données :.....	11
b. Les critères d'inclusion :.....	11
c. Critères d'exclusion	12
d. Analyse des données.....	12
III. Résultats.....	13
III.1 .Etude Descriptive	13
1. Les données épidémiologiques :.....	13
a. L'âge :.....	13
b. Le sexe :	14
c. L'origine :	14
d. Le recul.....	15
2. Les Antécédents des patients :	15
3. Le mode de révélation	16
4. Examen clinique.....	16
5. Les signes biologiques	17
6. Le diagnostic immunologique.....	17
7. Résultats du Fibroscan	18

8. Histologie	19
9. Données radiologiques.....	20
10. Maladies Auto immunes associées	21
11. Les complications de la CBP :.....	22
12. Traitement :	22
a. AUDC :	22
b. Le traitement symptomatique :	23
13. Evolution et la qualité de vie des patients :	23
14. Pronostic :	23
III.2. Etude Analytique	24
a. Les paramètres épidémiologiques :	24
a. 1. L'âge :	24
a. 2. Le sexe :	25
b. Les paramètres cliniques	25
b.1. Prurit	25
b.2. L'asthénie	25
b.3. L'ictère	25
c. Les paramètres biologiques :	25
c. 1. La cholestase :	25
c.2 La cytolysé hépatique	25
c.3 : le taux du TP :	25
c.4 : Albuminémie	26
d. Les paramètres en rapport avec la maladie	26
d.1. L'ancienneté de la maladie :	26

d.2. La CBP révélée par la cirrhose :	26
e. Maladies associées :	26
e.1 : Dysthyroïdie	26
e.2 : Hépatite auto-immune	26
e.3 : Diabète	26
DISCUSSION	27
1. Analyse des résultats	28
1.1. Epidémiologie	28
a. L'âge	28
b. Le sexe	28
c. La prévalence	29
d. Facteurs de risques	29
1.2. Diagnostic positif	30
1.2.1. Les signes cliniques	30
1.2.2. Les signes biologiques	31
1.2.3. Diagnostic immunologique	31
1.2.4. Evaluation de la Fibrose par le Fibroscan	33
1.2.5. Histologie	33
1.2.6. Radiologie	36
1.3. Les maladies auto immunes associées	37
a. Overlap syndrome (CBP-HAI)	37
b. Autres maladies auto immunes :	38
1.4. Complications	39
1.5. Traitement	40

1.5.1. Acide urso-desoxycholique.....	40
a. Schéma thérapeutique	41
b. Les effets indésirables :	41
c. Réponse au traitement.....	41
c.1. Cholestase :	42
c.2. Cytolyse :	42
c.3. Qualité de rémission :	43
1.5.2. Autres médicaments	43
a. L'acide obeticholique.....	43
b. Fibrates	44
c. Autres	45
d. Traitement symptomatique.....	45
1.6. Facteurs de mauvaise réponse à l'AUDC.....	46
1.7. Pronostic et Survie :	47
1.8. Qualité de vie des patients.....	48
1.9. Place de la Transplantation Hépatique (TH)	49
1.10. Fertilité et grossesse au cours de la CBP.....	50
CONCLUSION	52
RESUME	54
ANNEXES	58
REFERENCES.....	67

ABREVIATIONS

CBP	: Cholangite biliaire primitive
IMC	: Indice de Masse Corporelle
SC	: Syndrome de chevauchement
OS	: Overlap syndrome
HAI	: Hépatite auto immune
CSP	: cholangite sclérosante primitive
HTA	: Hypertension portale
ATCD	: antécédant
RCH	: Récto-colite érythémateuse
PR	: Poly arthrite rhumatoïde
VO	: Varice œsophagienne
HDH	: hémorragie digestive haute
EH	: Encéphalopathie hépatique
GGT	: Gamma-glutamyl-transpeptidase
PAL	: Phosphatases alcalines
ALAT	: Alanine amino-transférase
ASAT	: Aspartate amino-transférase
BT	: Bilirubine totale
AAM	: Ac Anti mitochondries
AAN	: AC Anti nucléaires
AUDC	: Acide-urso-desoxycholique
AOC	: Acide obéticholique
PBH	: Ponction biopsie hépatique

TH : Transplantation hépatique
HTP : Hypertension portale
DMO : Ostéo-densitométrie osseuse

I. Introduction

La cholangite biliaire primitive (CBP), autrefois appelée la cirrhose biliaire primitive, est une hépatopathie chronique auto-immune, caractérisée par une destruction progressive des voies biliaires intra-hépatiques de petit calibre[1]. 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 pathogenèse de la CBP soit encore mal connue, elle est caractérisée par l'interaction complexe entre des facteurs environnementaux et une prédisposition génétique [2]. 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 /ou la présence de lésions évocatrices à l'histologie . Le diagnostic précoce est important car l'efficacité du traitement médical dépend en grande partie du stade auquel il est débuté.

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.

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 [3,4]. Cependant, environ un tiers des patients sont non-répondeurs ou présentent une réponse incomplète à ce médicament [5] L'acide obéticholique, ayant récemment été approuvé pour le traitement de la CBP en 2016, est aujourd'hui une option thérapeutique en association à l'AUDC chez non-répondeurs à ce dernier [6]. La

transplantation hépatique est encore le seul traitement curatif de la maladie [7]. D'autres moyens thérapeutiques, dont l'efficacité est encore controversée, sont utilisés dans le traitement des cas résistants aux méthodes thérapeutiques conventionnelles.

Les objectifs de notre étude : est de décrire les aspects épidémiologiques , cliniques , paracliniques , thérapeutiques et évolutives des patients atteints de la CBP.

II. Matériels et méthodes :

1. Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur une série de 70 patients porteurs d'une cholangite biliaire primitive colligés au sein du service Hépatogastroentérologie du CHU Hassan II. Fès, sur une période de 15 ans, allant de Juin 2008 au décembre 2022.

2. Provenance des patients:

Les patients colligés sont soit :

- ✓ Hospitalisés au sein du service d'hépatogastroentérologie du CHU Hassan II Fès.
- ✓ Adressés à notre consultation par des médecins hépatogastroentérologues publics ou du secteur libéral

3. Méthodes d'étude :

a. Recueil des données :

Cette étude est basée sur l'analyse rétrospective des données recueillies à partir des dossiers cliniques des malades. Une fiche d'exploitation a été élaborée comprenant de nombreux items permettant d'étudier les données suivantes :

Les Données épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques ainsi que les données endoscopiques, histologiques, thérapeutiques et évolutives.

b. Les critères d'inclusion :

On a 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, ayant été traités par l'AUDC durant la période d'étude.

c. Critères d'exclusion

On était exclu de l'étude :

- ✓ Les patients âgés moins de 16ans
- ✓ Les dossiers incomplets

d. Analyse des données

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

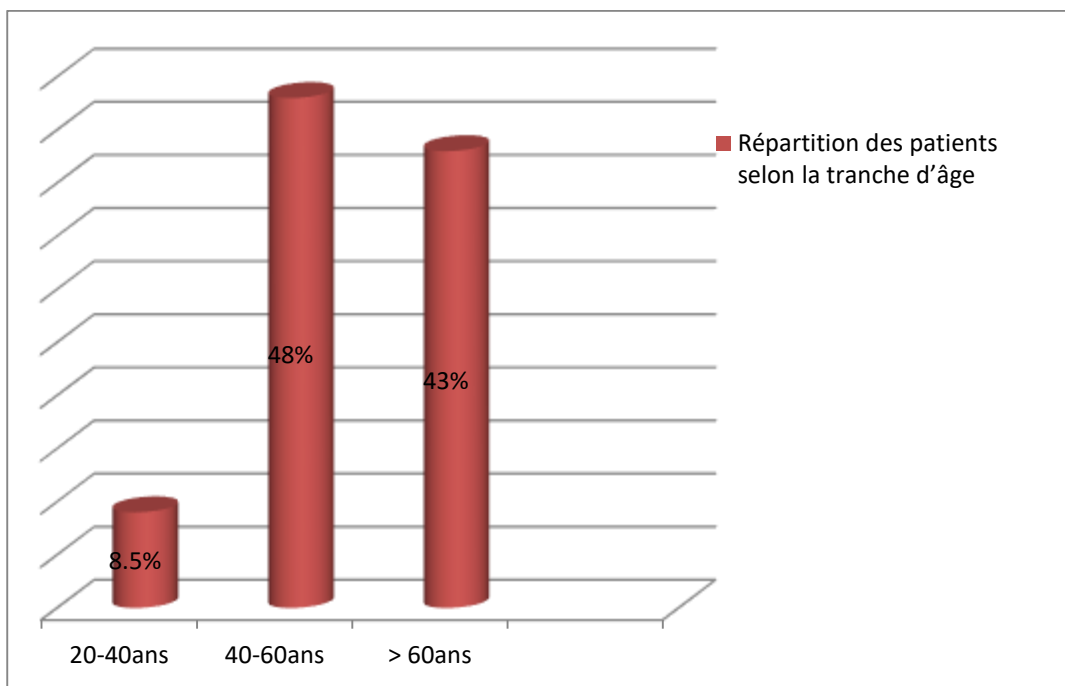
III. Résultats

III.1 .Etude Descriptive

1. Les données épidémiologiques :

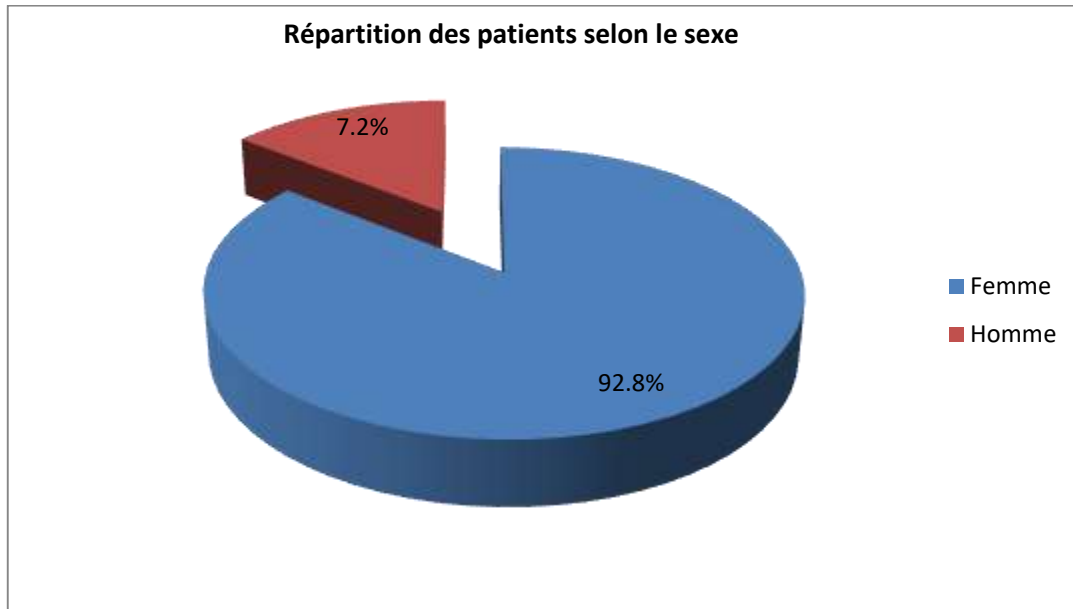
a. L'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 58,4 ans, avec des extrêmes d'âge entre 27 et 91 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle qui est entre 40 et 60 ans (48.5% : 34cas), alors que 8.5% des patients étaient âgés entre 20 et 40ans. Par ailleurs 43% des patients ont plus de 60ans



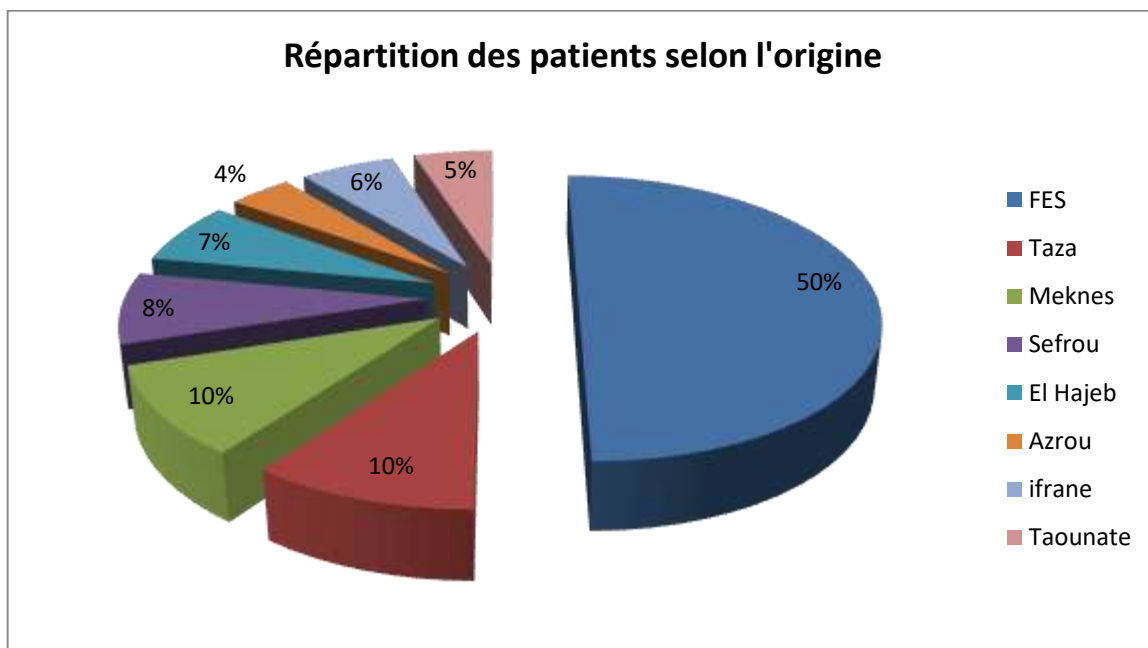
b. Le sexe :

Une prédominance féminine a été noté avec un pourcentage de 92.8% (65 femme, 5 homme) et un sexe ratio F/H de : 13.



c. L'origine :

La majorité des patients dans notre série provenait de la ville de FES



d. Le recul

Le recul moyen de suivi des patients est 5.7ans avec des extrêmes allant de 1an à 14ans .

2. Les Antécédents des patients :

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

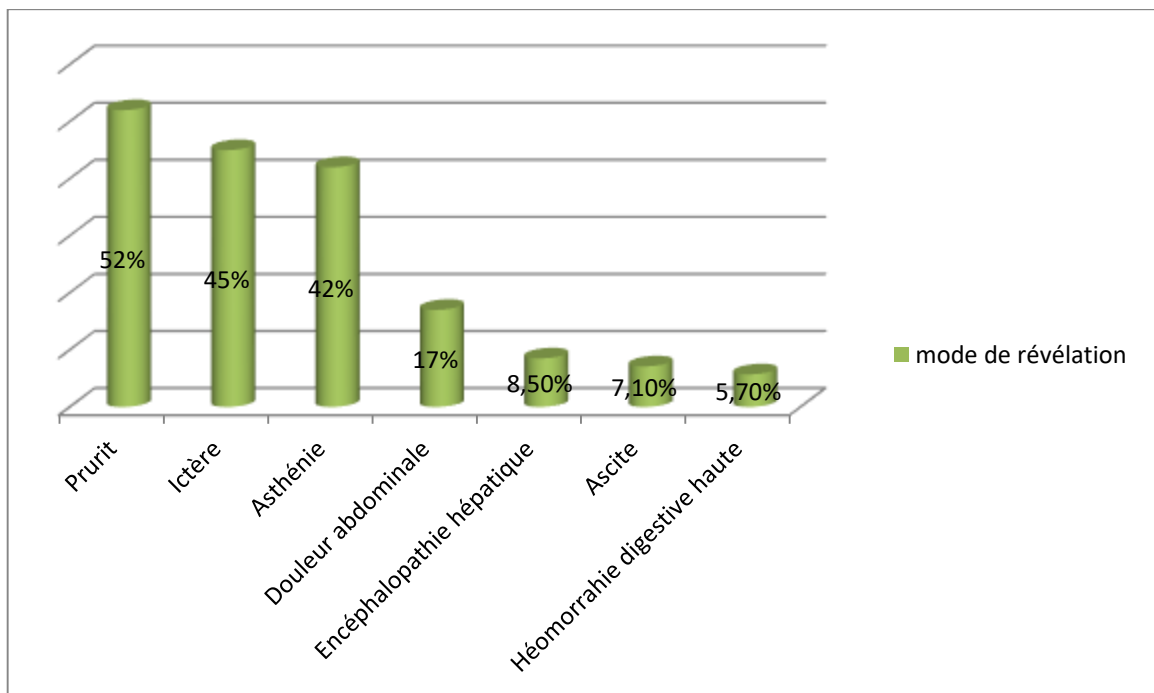
Tableau I : ATCDS personnels des patients dans notre série.

Antécédents	Nombre de cas	pourcentage
HTA	10	14.2%
Diabète	9	12.8%
Cardiopathie	1	1.4
Dysthyroidie	2	2.8%
Dyslipidémie	3	4.2%
Lupus	1	1.4%
Psoriasis	1	1.4%
Sarcoidose	2	2.8%
Vitiligo	2	2.8%
Sclérodémie	1	1.4%
Polyarthrite rhumatoïde	2	2.8
Myélofibrose	1	1.4%
Aucun ATCD	33	47%

Par ailleurs, une seule patiente avait un ATCD d'une sœur suivie pour CBP.

3. Le mode de révélation

Le prurit était le symptôme le plus fréquemment rencontré soit 52% des cas, suivi d'un ictère dans 45%, d'une asthénie dans 42%, des douleurs abdominales dans 17% des cas. La CBP était révélée par une décompensation hémorragique dans 5.7% (4 cas), ascitique dans 7.1% (5cas) et encéphalopathie hépatique dans 8.5% (6cas). La découverte fortuite de la CBP était dans 5.7% des cas.

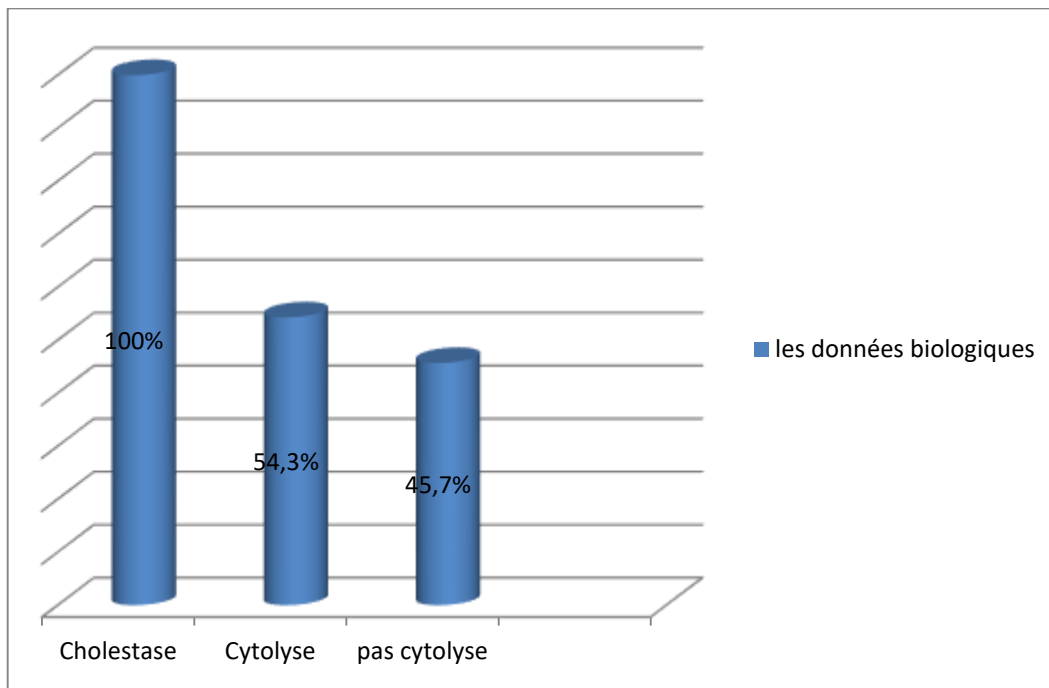


4. Examen clinique

L'examen clinique a objectivé un IMC moyen 17 [16-30 kg/m²], présences de lésions de grattage chez 50% cas, des OMI chez 4.2%, CVC chez 14.2% et Hépto-splénomégalie chez 18.5%.

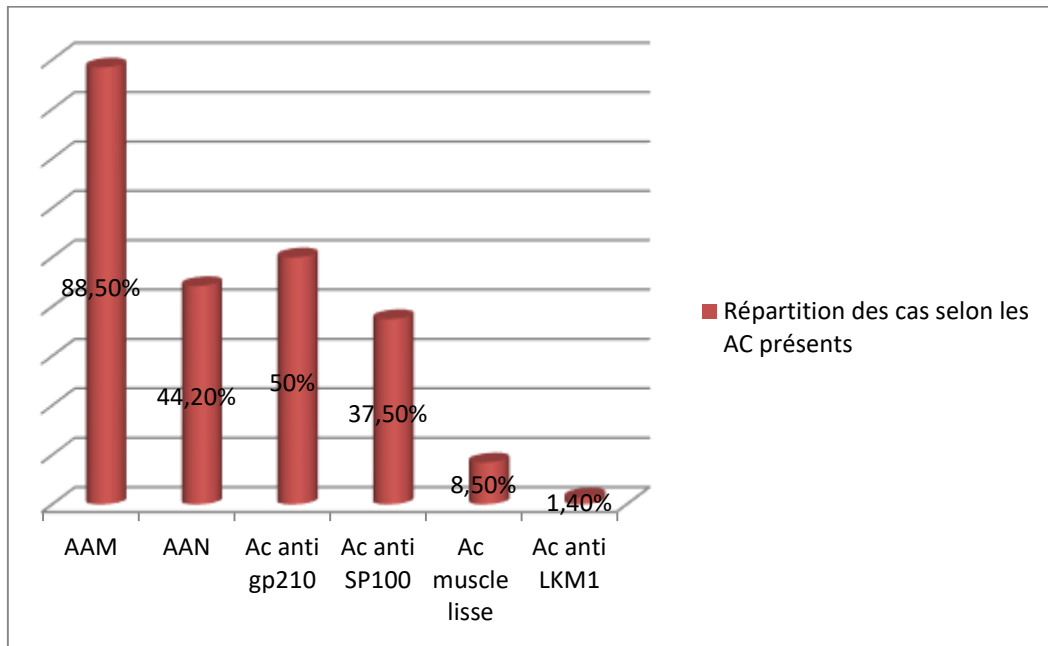
5. Les signes biologiques

Une cholestase a été retrouvée chez la totalité des patients associée à une cytolyse dans 45.7% (32 cas)



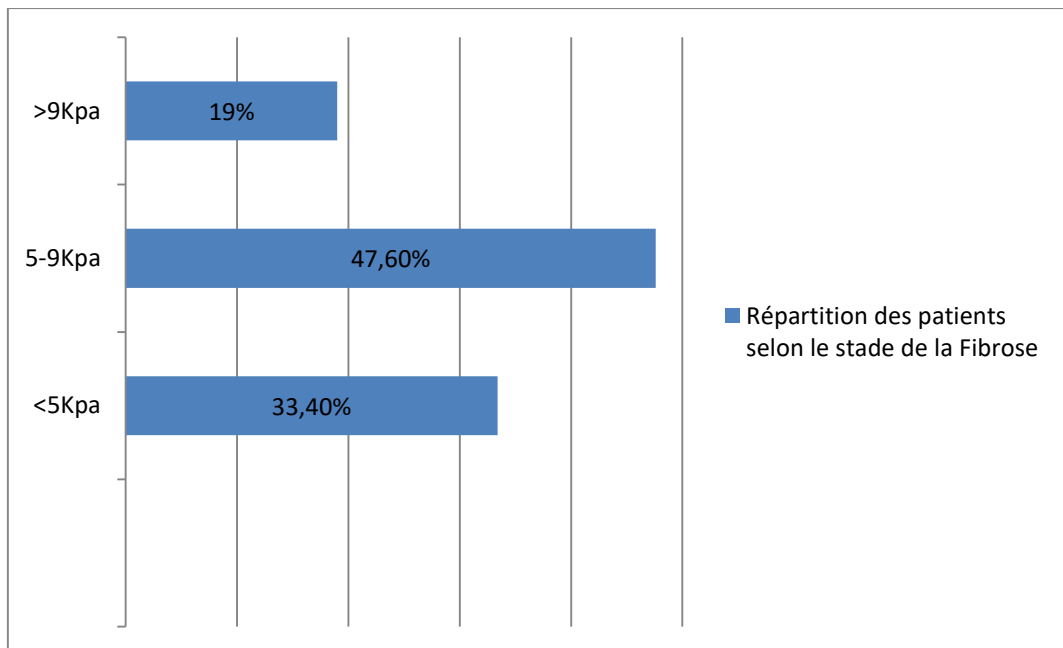
6. Le diagnostic immunologique

Le dosage des AAM a été réalisé chez tous nos patients. Ils étaient positifs à un titre significatif chez 88,5% des cas. Les Ac anti-nucléaires, Ac anti muscle lisse et Ac anti LKM1 étaient positifs 44.2%, 8.5% et 1.4% respectivement. Les Ac anti gp-210 et les anti sp-100 ont été recherchés chez 8 patients, ils ont posé le diagnostic de la CBP chez 4 et 3 patients respectivement (50% et 37.5%). Le taux d'IgG a été dosé chez 68 patients (97.1%) et était élevé chez 34 d'entre eux (50%), et celui d'IgM a été fait chez 20 patients revenant élevé chez 11 cas (55%).



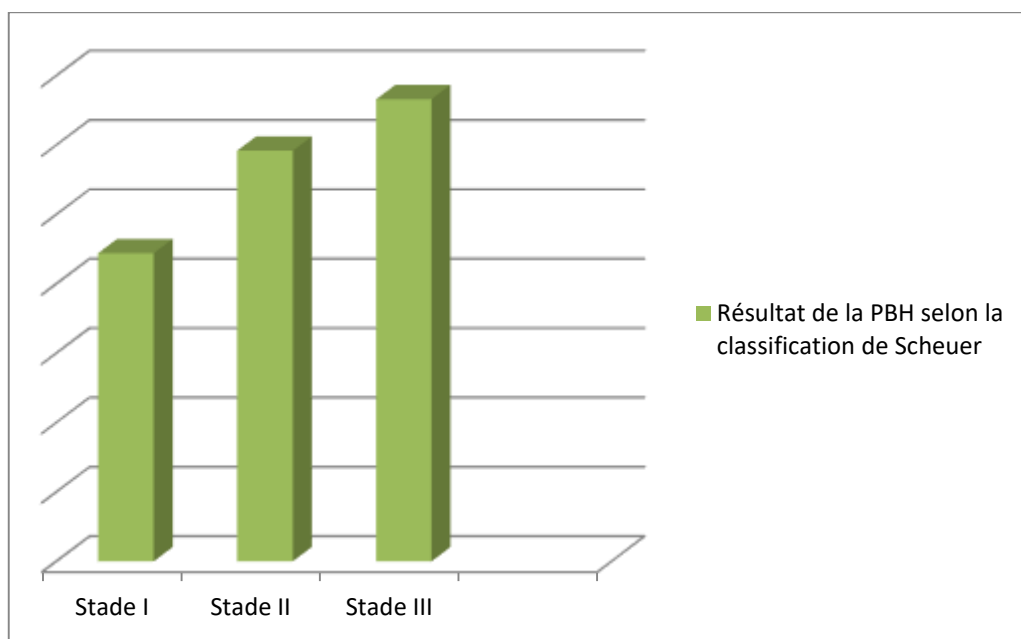
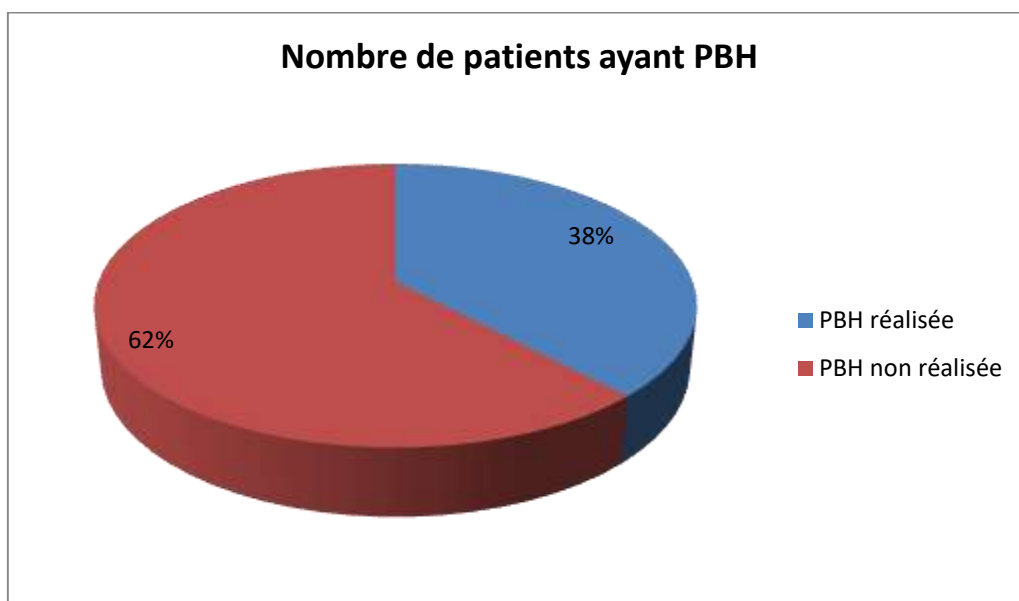
7. Résultats du Fibroscan

L'élastographie impulsionnelle ou le fibroscan était réalisé au début de la maladie chez 21 patients (30%), le taux moyen de la médiane était 7.8kPa (3.3 Kpa–24kpa). Il a révélé une fibrose sévère voir une cirrhose chez 19 % des cas.



8. Histologie

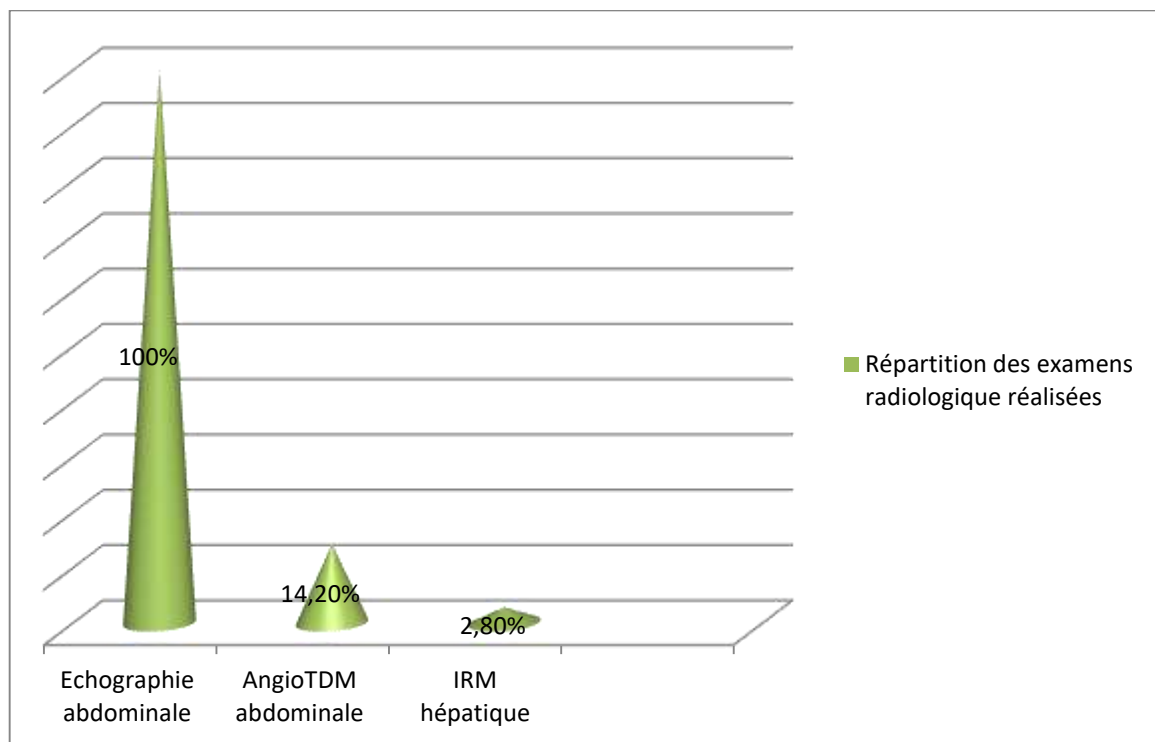
La Ponction biopsie hépatique (PBH) a été réalisée chez 27 patients (38%). L'indication était une CBP séronégative dans 7.4% (2cas) et suspicion d'Overlap syndrome chez 22.8%(16 cas), pour les autres 9 cas l'indication de la PBH n'était pas mentionnée dans leurs dossier. L'examen histologique avait montré une atteinte selon la classification de Scheuer: stade I dans un 06 cas(23%), stade II chez 08 patients (30%) et stade III dans 09 cas(47%).

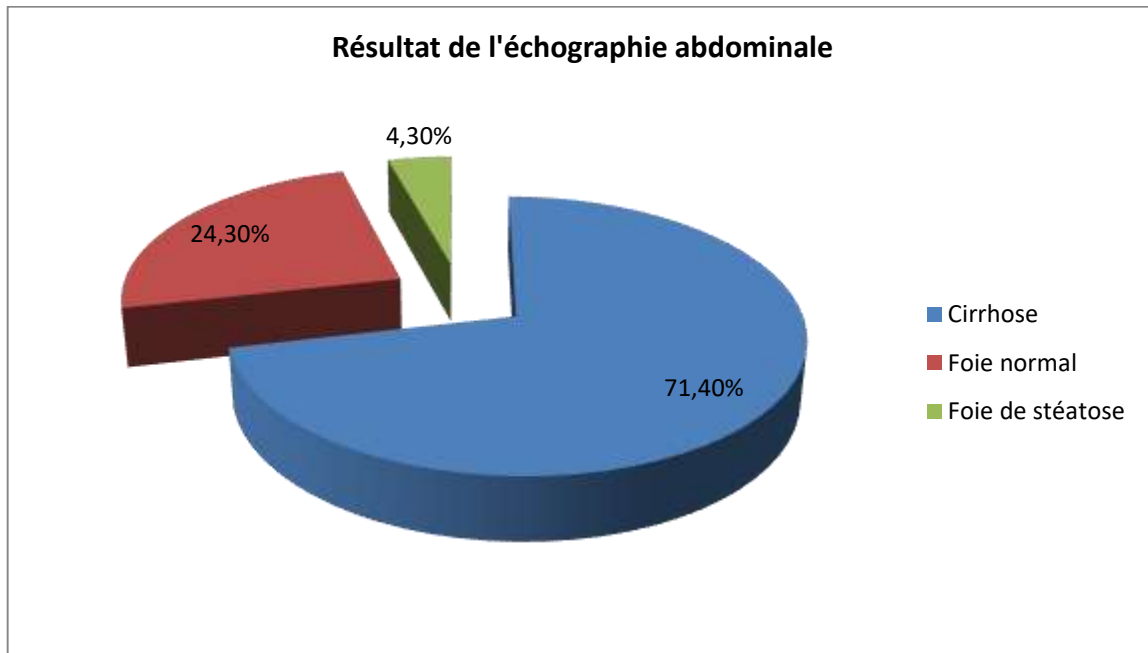


9. Données radiologiques

L'échographie abdominale faite chez tous les patients ayant montré un foie de cirrhose dans 71.4% (50 cas) , un foie de stéatose dans 4.3% (3 cas) et un foie normal dans 24.3%(17cas). L'angioscanner abdominal a été réalisé chez 10 patients qui a montré une thrombose porte chez 2 cas (2.8%), CHC chez 4 cas (5.7%) et foie d'hépatopathie chronique chez 4 patients. L'IRM a été faite chez 2 cas, qui a objectivée une hypertrophie du foie gauche chez un patient et la présence des nodules de régénérations chez l'autre cas .

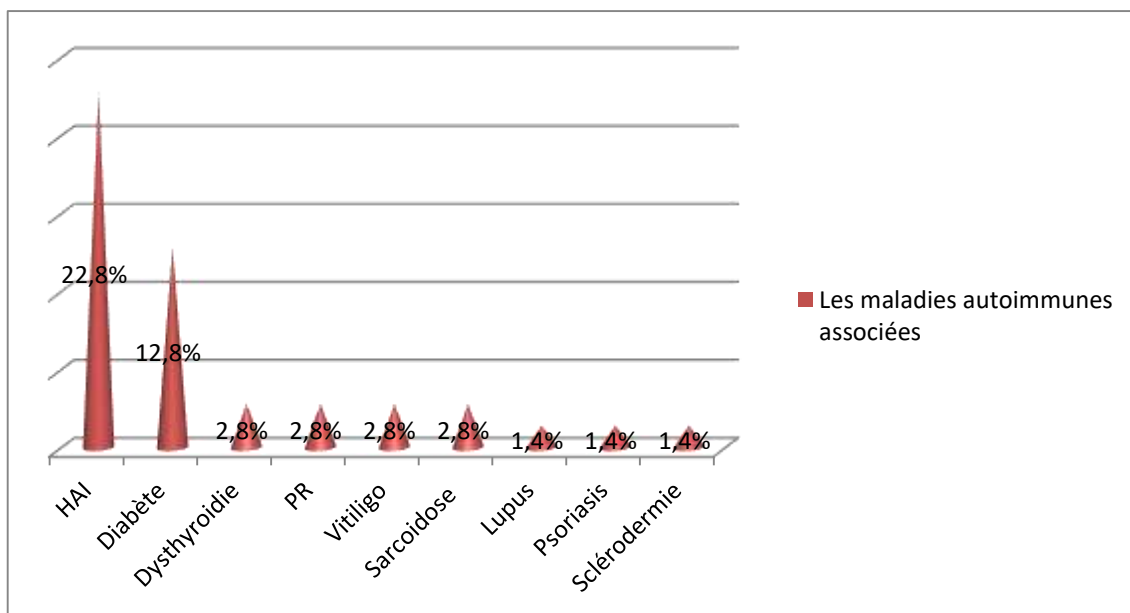
L'ostéodensitométrie osseuse (DMO) a été réalisée chez 38 patients (54,2%). Elle a montré une ostéopénie dans 29% des cas et une ostéoporose dans 65.7% % des cas et normal dans 5.3% des cas.





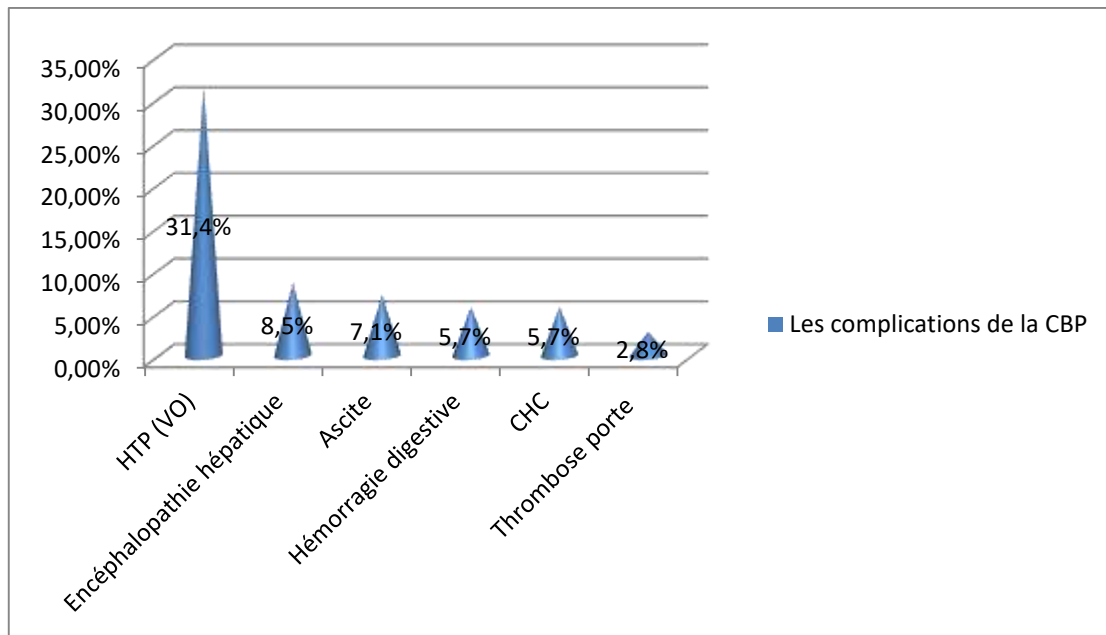
10. Maladies Auto immunes associées

Dans notre population l'HAI était la maladie auto immune la plus marquée au cours de la CBP soit 22.8% (16 cas), suivi d'un diabète dans 12.8% (9cas) et une dysthyroïdie dans 2.8% (2 cas). la poly arthrite rhumatoïde, Vitiligo et la sarcoidose était retrouvés successivement dans 2.8% (2 cas pour chaque atteinte) et le Lupus, Psoriasis et Sclérodermie dans 1.4% (1 cas pour chaque atteinte).



11. Les complications de la CBP :

L'HTP (VO), l'encéphalopathie hépatique, et l'ascite étaient les complications les plus marquées dans notre population avec 31.4%, 8.5% et 7.1% respectivement , suivi par l'hémorragie digestive et CHC dans 5.7% des cas successivement et Thrombose porte dans 2.8% des cas .



12. Traitement :

a. AUDC :

- Schéma thérapeutique :

L'AUDC est le traitement de choix de la CBP , l'accès à ce médicament est difficile vu la non-disponibilité au Maroc . Il est prescrit aux patients avec une dose moyenne était de 800mg/j.

- Réponse au traitement :

La rémission se définit selon les critères Paris II (Annexe 1). On s'est basé sur ces critères pour déterminer la réponse au traitement chez nos patients. Dans notre série, 43 patients, soit 61,4% des cas, présentaient une

réponse complète à l'AUDC. La réponse à l'AUDC était incomplète chez 21 patients, soit 30% des cas. Parmi ces derniers, 2 cas de non-réponse (9.5%) étaient dus à une mauvaise observance du traitement et 2 cas (9.5%) à une dysthyroïdie. Chez ces deux patients, la cholestase et la cytolyse avaient complètement régressé après la prise en charge de leur dysthyroïdie, et un cas d'échec d'AUDC a été mis sous fibrates avec une amélioration du prurit sur le plan clinique. Les 6 patients restants n'ont pas encore fait le bilan vu que le diagnostic de CBP est récent ..

- Association aux autres traitements :

16 patients (22.8%) ayant reçu les corticoïdes et l'azathioprine dans le cadre d'Overlap Syndrome (HAI-CBP).

b. Le traitement symptomatique :

52% des patients étaient mis sous un traitement symptomatique pour le prurit qu'est la cholystéramine (aussi non disponible au Maroc) et 34.2% de nos patients étaient mis sous supplémentation vitaminique (Vitamine D).

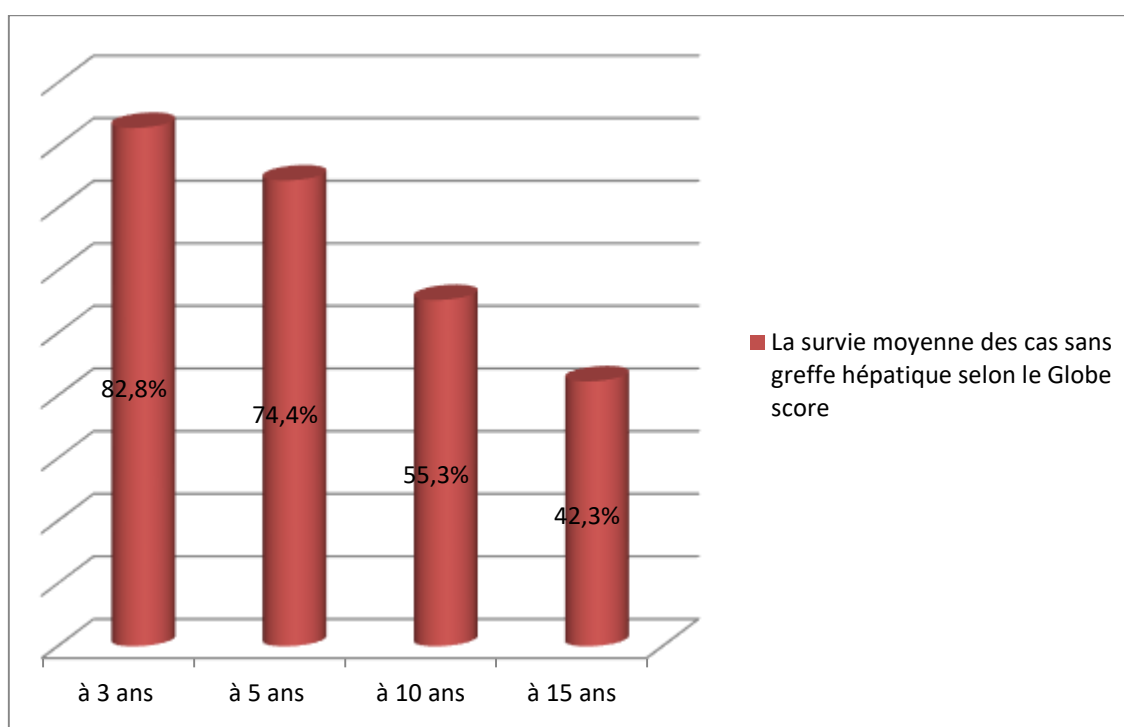
13. Evolution et la qualité de vie des patients :

Sept patients ont été perdus de vue, 8 autres décédés : 2 cas à cause d'une décompensation hémorragique et 6 autres d'une encéphalopathie hépatique. 8.5% (6 cas) avait une asthénie avec la persistance du prurit ce qui influence négativement sur leur qualité de vie

14. Pronostic :

Huit patients sont décédés avec un taux de mortalité estimé à 11.4%. On n'a pas calculé le GLOBE score pour 06 patients (délai de prise AUDC moins de 1 an). La survie des patients sans greffe est diminuée chez 46 patients

(65.7%). La survie moyenne sans transplantation hépatique est estimée : à 3ans (82.8%), à 05 ans (74,4 %), à 10 ans (55.3%) et à 15 ans (42.3 %).



III.2. Etude Analytique

Malgré les résultats encourageants lors des essais cliniques, les traitements par l'AUDC se heurtent en pratique clinique à eu la difficulté de son accès vu la non disponibilité au Maroc . On a étudié de non réponse au traitement à travers des facteurs épidémiologiques, cliniques, ainsi que biologiques

a. Les paramètres épidémiologiques :

a. 1. L'âge :

Dans notre série, un âge de survenue de la maladie avant 40 ans n'a pas d'effet sur l'efficacité du traitement par l'AUDC ($p=1$), de même un âge supérieur à 40 ans lors de la découverte de la maladie n'est pas lié à l'efficacité de l'AUDC($p=1$)

a. 2. Le sexe :

Dans notre série aucune relation n'a été trouvée entre le sexe du patient et l'efficacité de l'AUDC ($p=0.662$)

b. Les paramètres cliniques

b.1. Prurit

Dans notre série nous n'avons pas trouvé d'association entre l'intensité du prurit et la réponse à l'AUDC ($p=0.790$)

b.2. L'asthénie

Dans notre série nous n'avons pas trouvé d'effet entre l'asthénie et la réponse à l'AUDC ($p=1.000$)

b.3. L'ictère

Dans notre série nous n'avons pas trouvé d'association entre l'installation d'ictère et la réponse à l'AUDC ($p=0.869$)

c. Les paramètres biologiques :

c. 1. La cholestase :

Dans notre série, nous n'avons pas objectivé d'association entre le taux élevé de GGT ($p=0.543$) et celui de la PAL ($p=0.523$) et la réponse au traitement par l'AUDC.

c.2 La cytolysé hépatique

Dans notre série, une cytolysé <3 LSN a été systématiquement Associés à une bonne réponse à l'AUDC ($P=0,04$)

c.3 : le taux du TP :

Dans notre série, un taux du TP >70 a été associé à une bonne réponse à l'AUDC ($P=0,03$)

c.4 : Albuminémie

Dans notre étude ; nous n'avons pas objectivé d'association entre le taux d'albumine au moment de diagnostic et la réponse au traitement ($P=0.284$)

d. Les paramètres en rapport avec la maladie

d.1. L'ancienneté de la maladie :

Dans notre série nous avons trouvé l'association entre la durée d'évolution de la maladie et la réponse l'AUDC($P=0.39$)

d.2. La CBP révélée par la cirrhose :

La cirrhose est un facteur prédictif de mauvaise réponse à l'AUDC. Dans notre série , les patients ayant une CBP diagnostiqué au stade de la cirrhose n'ont pas répondu au traitement par l'AUDC ($P=0.02$)

e. Maladies associées :

e.1 : Dysthyroidie

Dans notre série nous n'avons pas objectivé l'association entre la dysthyroidie et la réponse l'AUDC($P=1.000$)

e.2 : Hépatite auto-immune

Dans notre série , nous n'avons pas objectivé l'association entre l'overlap syndrome et la réponse l'AUDC($P=0.38$)

e.3 : Diabète

Dans notre série nous n'avons pas objectivé l'association entre le diabète et la réponse à l'AUDC ($P : 0.53$)

DISCUSSION

1. Analyse des résultats

1.1. Epidémiologie

a. L'âge

La CBP est diagnostiquée généralement chez la femme âgée de 40 à 60 ans. La moyenne d'âge retrouvée dans notre étude était de 58.4 ans, ce qui concorde avec les autres études : Américaine [9] , Suédoise [10] , Tunisienne[11] et Marocaine[12] .(Tableau 1)

Cependant, la CBP peut atteindre d'autres tranches d'âge, les deux plus jeunes personnes atteintes de CBP avaient 12 et 15 ans [13,14]. L'atteinte de la population pédiatrique reste exceptionnelle [15].

b. Le sexe

Le ratio Femme/Homme retrouvé dans cette étude était de 13, ce qui montre une prédominance féminine chez les personnes atteintes de CBP . Toutes les études confirment cette prédominance féminine [9,10,11,12,16]

Tableau 1 : Comparaison du nombre de cas, âge moyen et sex-ratio dans différentes séries.

Etude	Nombre de cas	Age moyen	Sexe Ration F/H	Année	Pays
Kapelman et al[9]	208	47 ans	9/1	1981	Etats-Unis
Marschall et al[10]	535	64 ans	4/1	2019	Suède
Maamouri et al[11]	43	52 ans	9/1	2008	Tunisie
Chouqui et al[12]	40	46ans	39/1	2009	Maroc
Lu et al[16]	424	60 ans	4/1	2017	Etats-Unis
Notre étude	70	58.4ans	65/5	2022	Maroc

c. La prévalence

La CBP est une maladie rare (définie par une prévalence $< 50 / 100.000$ habitants). Sa prévalence est cependant largement sous-estimée du fait des formes mineures asymptomatiques [17] . Les estimations varient entre 19 et 402 cas de CBP par million [18]. Un article récent a montré une prévalence globale de 290 par million, avec une prévalence de 430 par million chez les femmes et de 110 par million chez les hommes. La CBP peut toucher toutes les races et toutes les ethnies, la plupart des données étant collectées auprès de la population de race blanche [18, 19, 20].

d. Facteurs de risques

L'étiologie de la CBP est inconnue, mais liée à l'exposition aux facteurs environnementaux chez les sujets génétiquement prédisposés [21, 22]. La prédominance féminine est élevée avec un sex-ratio de dix femmes pour un homme [23]. La prévalence de la maladie dans les familles de patients ayant une CBP, en particulièrement chez les parents au premier degré, filles et sœurs, est de l'ordre de 4 %, c'est-à-dire considérablement plus élevée que celle de la population générale [24]. Une étude récente incluant 222 patients porteurs d'une CBP et 509 sujets témoins [25] a montré qu'ils existaient différents facteurs de risque de développer une CBP : antécédent familial de CBP, antécédent personnel d'infections urinaires à répétition, antécédent personnel de pathologies auto-immunes, et tabagisme actif ou passif. En revanche, l'utilisation de la pilule contraceptive semblait être un facteur protecteur pour le développement d'une CBP chez la femme [25].

Une patiente dans notre série avait une sœur suivie également pour une CBP et 20 patients ayant une maladie auto immune associée.

1.2. Diagnostic positif

1.2.1. Les signes cliniques

Parmi les symptômes décrits dans la littérature, le prurit est le maître symptôme. Les différentes études ont montré que le prurit survient chez 20 % à 70% des patients atteints de CBP [18]. Dans notre étude, la CBP a été révélée par le prurit chez 52% des cas.

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'œstrogènes [26, 27]. Dans l'étude rétrospective marocaine [12] qui était faite chez 40 patients entre 1998 et 2009, ils ont noté l'ictère comme le principal symptôme chez 75% des cas. Dans notre série, 45% de nos patients étaient ictériques. D'autres symptômes étaient notés, il s'agissait des douleurs abdominales avec 17%, et l'asthénie dans 42% des cas.

L'examen physique au début de la maladie est généralement normal, bien que l'on puisse observer une hépatosplénomégalie, des excoriations, un xanthélasma et un xanthome. Une circulation veineuse collatérale (CVC), des œdèmes, une ascite peuvent être retrouvés dans le contexte de l'hypertension portale [12,28]. Dans notre série, 50% des patients avaient des excoriations, des CVC notées chez 14.2% et Hépatosplénomégalie chez 18.5%.

Tableau 2 : Comparaison des signes cliniques révélateurs dans différentes séries.

Séries	Prurit	Ictère	Douleur abdominale	Hépatomégalie
Kapelman et al[9]	39%	9%	1%	52%
Maamouri et al[11]	42%	45%	25%	25.5%
Chouqui et al[12].	10%	75%	–	52%
Notre série	52%	45%	17%	18.5%

1.2.2. Les signes biologiques

Sur le plan biologique, la CBP se manifeste par une choléstase chronique, conséquence principale de l'obstruction des petites voies biliaires intra-hépatiques, définie par l'EASL comme toute choléstase évoluant depuis plus de 6 mois [29]. Tous les patients de notre série présentaient une choléstase biologique, associée à une cytolysé hépatique dans 54.3%.

L'hyper-bilirubinémie, une thrombopénie, une hypo-albuminémie avec baisse du taux de la pro-thrombine, surviennent à un stade avancé de la maladie [19, 29].

1.2.3. Diagnostic immunologique

Les AAM type 2 sont l'examen clef pour le diagnostic de CBP avec une sensibilité et une spécificité qui sont de 90% et 97% respectivement selon les recommandations EASL. Dans notre série, 62 cas sont séro positifs (88.5%), résultat comparable avec celui des études européennes et américaines qui ont

montré que la positivité de l'AAM est observée chez plus de 90% des patients atteints de CBP [19, 20, 30]. Leur positivité est très spécifique de la CBP lorsqu'il existe une cholestase. En revanche, en cas de normalité du bilan hépatique, seulement une personne sur 6 porteuses d'AAM développera une CBP dans les 5 ans [31].

Dans la littérature, les AAN sont présents chez environ 30 % des patients atteints de CBP. Les anti-gp210 sont utiles pour le diagnostic de la CBP dans le 5 à 10% des patients atteints de CBP ayant les AAM négatifs [13,16]. Dans notre série les AAN étaient positifs chez 44.2% des cas et les anti-gp210 chez 4 cas.

Les autres AC trouvés en rapport avec l'association à d'autres maladies auto-immunes, comme la présence des AML chez 2 cas (8.5%) , ALKM1 chez un patient(1.4%) et d'AC anti-thyroglobuline dans 2cas (8.5%) en rapport avec une dysthyroïdie.

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 [32].

L'élévation des IgG est moins fréquente au cours de la CBP, et est notamment retrouvée en cas d'HAi associée, de CSP ou d'hépatite virale chronique. Le ratio IgM/IgG pourrait s'avérer être un outil intéressant pour distinguer entre ces entités en cas de difficultés diagnostiques ; un ratio > 1 orientant vers une CBP, un ratio < 1 orientant vers une autre pathologie hépatique isolée ou associée à la CBP [33]. Dans notre étude Le taux d'IgG a

été dosé chez 68 patients (97.1%) et était élevé chez 34 d'entre eux (50%) , et celui d'IgM a été fait chez 20 patients revenant élevé chez 11 cas(55%).

1.2.4.Evaluation de la Fibrose par le Fibroscan

L'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan) a été démontré comme l'un des meilleurs moyens non invasifs pour la détection d'une cirrhose ou de fibrose sévère chez les patients atteints de CBP [43, 44]. La mesure de l'élasticité hépatique par le Fibroscan est une méthode validée pour le diagnostic non invasif de la fibrose au cours de la CBP. En outre, les valeurs à 9,6 kPa sont associées à un risque élevé d'une décompensation, transplantation hépatique ou un décès [45]. Le fibroscan peut être utilisé comme un marqueur de surveillance de la progression de la CBP [46]. Dans notre série, le fibroscan est réalisé chez 21 patients (30%) , révélant une fibrose sévère chez 19 % des cas.

1.2.5.Histologie

La biopsie hépatique n'est pas systématique [8, 19, 20, 29]. Elle n'est pas utile au diagnostic en cas de présentation typique avec élévation des PAL et positivité des anticorps spécifiques (AAM, anti-sp100 ou anti-gp210). En revanche elle est utile en cas de CBP « séronégative », de suspicion d'HAI ou de NASH associée, ou en cas d'autres comorbidités. La CBP est caractérisée par une cholangite destructrice lymphocytaire granulomateuse non suppurative (dite lésion biliaire Floride). L'infiltrat inflammatoire est constitué majoritairement de lymphocytes T, avec quelques lymphocytes B, macrophages et éosinophiles [19, 20,29]. La classification de Ludwig et Scheuer permet de définir 4 stades de CBP, de 1 à 4, le stade 4 correspondant à la cirrhose [34]. D'autres classifications ont été faites dans ce sens

(Tableau3). Dans notre population, on a basé sur la classification de Scheuer. 27 patients avaient fait la PBH qui a objectivée : stade I dans un 06 cas, stade II chez 08 patients et stade III dans 09 cas.

Tableau3 : Différentes classifications histologiques utilisées

Nom	Année	Stades
Scheuer [35]	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 [36]	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.
Ludwing [37]	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 [38]	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 [39]	2015	–Fibrose (0–4) –Bile Duct Ratio : espace porte avec canal biliaire/nombre total d’espace portes. –Inflammation (hépatite d’interface) (0–3)

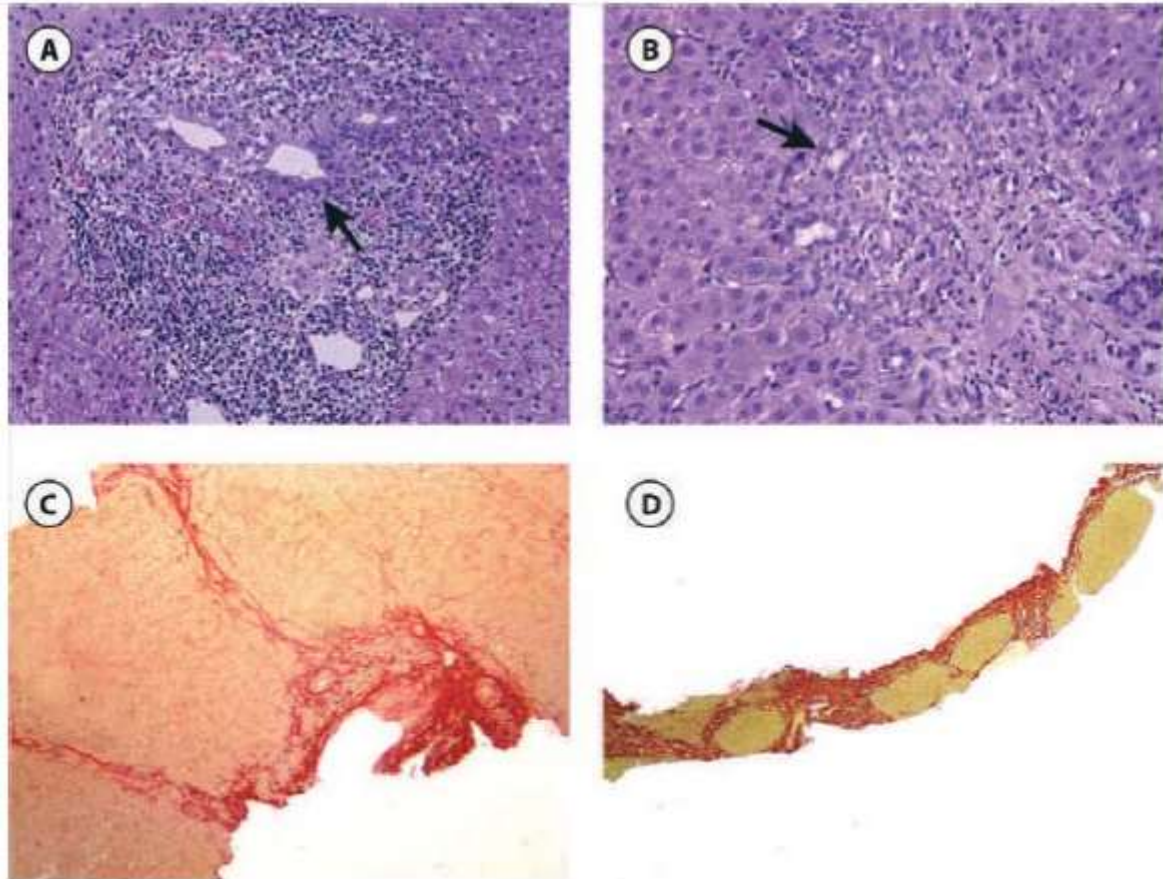


Image 1 :Classification de Scheuer

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

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

C : Stade 3 avec fibrose septale extensive sans cirrhose.

D : Stade 4 correspondant à la cirrhose.

1.2.6. Radiologie

L'échographie abdominale est indiquée dans tous les cas. Elle permet de chercher une dilatation des VBIH ou autres anomalies. Il n'y a pas de particularité de la CBP en échographie [20]. Elle peut être normale ou montrant les signes de cirrhose et ses complications dans la maladie avancée [20].

Il peut y avoir des situations nécessitant un complément par un scanner ou bien une IRM biliaire en cas de cholestase inexplicée et/ou de doute diagnostique avec une CSP.

La présence d'adénopathies hilaires est fréquente. Plusieurs auteurs ont rapporté la coexistence d'une adénopathie bénigne chez jusqu'à 81% des patients atteints de cholangite biliaire primitive [40]. Une étude rétrospective d'Eustace et al [41], en se basant sur les résultats des scanners réalisés chez 12 patients, a montré la présence des ADP péri-portales et péri pancréatiques chez 12 patients dont l'étude histologique était en faveur d'une adénopathie réactionnelle. Le problème qui se pose est ce que sont d'origine bénigne ou maligne. Les auteurs ont considéré que toute adénopathie plus de 1 cm est maligne jusqu'à preuve du contraire nécessitant une preuve histologique. Dans l'étude précédente ils ont trouvé une métastase d'adénocarcinome chez un cas parmi 12 patients [41]. Meng Y et al ont étudié les résultats de l'IRM réalisée chez 45 patients, ils ont trouvé que 29 (87,9%) présentent une adénopathie et que la taille de l'ADP ne correspond pas au stade histologique de la maladie hépatique [42]. Dans notre population, l'imagerie n'a pas montré d'ADP péri-portale ou péri-pancréatiques.

La DMO était faite chez 54,2 % des cas. Elle était normale chez 5,3% ? une ostéopénie a été notée chez 29%, et une ostéoporose chez 65,7% des cas, ce

qui nous a conduit à prescrire un traitement préventif (Calcium, Vit D) et solliciter une consultation rhumatologique.

L'ostéoporose est une complication fréquente chez les patients atteints de CBP [19, 29]. Une bonne nutrition est recommandée pour prévenir et traiter l'ostéoporose. Il est recommandé de suppléer tous les patients en calcium (1 g/j) et vitamine D (800 UI/j ou 100000 UI/3-4 mois). Un traitement par alendronate (70 mg/semaine) est indiqué en cas d'ostéoporose (T score < 2,5) ou d'antécédent de fracture ostéoporotique, mais (EASL) recommande l'utilisation prudente chez les patients ayant les varices oesophagiques, de préférence une utilisation mensuelle [8, 90, 91,92].

1.3. Les maladies auto immunes associées

a. Overlap syndrome (CBP-HAI)

Overlap syndrome (OS) ou syndrome de chevauchement (SC) se définit par l'association de deux pathologies différentes : la CBP et l'HAI. La prévalence était difficile à estimer. Elle représente 4.3 à 9.2% des CBP et environ 8 à 10 % des HAI, avec des variations allant de 2 à 19% en fonction des critères diagnostiques utilisés [47, 48]. Le diagnostic du SC (CBP-HAI) était retenu en présence simultanée ou consécutive d'au moins deux des trois critères sus-décrits de la CBP et de deux des trois critères suivants de l'HAI [49]: Un taux des alanines amino-transférases (ALAT) ≥ 5 N, un taux des immunoglobulines G (IgG) ≥ 2 N ou des anticorps anti muscles lisses positifs $\geq 1/80$ ou la présence d'une nécrose parcellaire péri-portale ou péri-septale modérée à sévère à la biopsie hépatique.

Dans notre étude l'HAI est la maladie auto-immune la plus marquée parmi les autres maladies auto-immunes au cours de la CBP soit 22.8%(16

cas) , Résultats proche de l'étude rétrospective [50] entre 2005 et 2016 de A . Hammami et al. à propos d'une série de 71 cas, avait 28% (20 cas) d'HA1 associées .

b. Autres maladies auto immunes :

Dans le même sens, W. Dahmeni, et al ont montré à partir d'une étude rétrospective sur une période de 20 ans (1996–2015) d'une série de 56 cas[51] que le diabète était retrouvé chez 24,39% des cas. Suivi par la présence d'une dysthyroïdie chez 19% des cas. Dans notre série, on note presque les mêmes résultats que la littérature dont le pourcentage de diabète était 12.8% (9 cas) dysthyroïdie était de 2.8% (2 cas).

La Poly arthrite rhumatoïde (PR) était présentée chez 2 patient soit 8.5%, de même que l'étude Italienne faite sur 170 patients avait trouvée l'association avec la PR dans 5,6% [52]. Un faible pourcentage de 4,7% était concernant l'association avec la sclérodermie, Lupus et Vitiligo ce qui concorde les résultats de l'étude de Gharbi et al [53]. (Tableau 5).

Tableau 5 : Comparaison des maladies auto immunes associées à la CBP dans différentes séries.

Séries	HA1(cas)	Diabète	Dysthyroïdie	PR	maladie coeliaque	Vitiligo	Lupus	Sclérodermie
Dahmani et al[51]	15	4	1	2	2	2	–	–
Chouqui et al[12].	4	1	2	1	–	1	–	–
Gharbi et al[53].	–	23	11	1	3	2	1	1
Hasnaoui et al[54]	20	7	12	1	1	1	1	–
Notre série	16	9	2	2	–	2	1	1

1.4. Complications

La complication de la CBP la plus marquée dans la littérature est la cirrhose et ses complications. Ainsi, Rydning et al. [55] rapportaient plus de 50% de patients cirrhotiques, et l'étude de Chouqui et al [12]. a objectivée , parmi 40 patients , 42.5% étaient cirrhotiques. Les résultats de notre étude étaient proche de la littérature avec 51 cas des patients cirrhotiques (72.8%), dont 32 patients(62%) étaient classés Child A, 13 cas(25.4%) étaient classés Child B et 6 patients(11.7%) étaient Child C selon le score de CHILD PUGH.

Les hémorragies digestives par rupture des varices œsophagiennes, une des complications redoutables des hépatopathies chroniques. L'AASLD recommande la recherche systématique de varices œsophagiennes dans le bilan initial de la maladie, quelque soit son stade [19]. Une étude chinoise datant de 2017 et réalisée par Gao et al. [56] a rapporté un chiffre de 50,9% de patients présentant des VO au cours de l'évolution de leur maladie et 22% ont eu un ou plusieurs épisodes d'HD. Dans notre série, 31.4% des patients avaient des VO et 5.7% d'hémorragie digestive haute. Ces données rejoignent celles de la littérature et montrent la grande fréquence des VO et des HD au cours de la CBP

Les autres complications : Encéphalopathie hépatique (EH), ascite et CHC sont objectivées chez 8.5%,7.1% et 5.7% respectivement ,ce résultat rejoint les données de la littérature, l'étude de Maamouri et al[11] et celle de Chouqui et al [12] l'ascite était présente chez 13.9% et 15.7% , CHC chez aucun patient et 1 cas (2.5%) respectivement. L'encéphalopathie hépatique est rapportée dans l'étude marocaine [12] dans 7.3% .

Tableau 5 : Comparaison des complications de la CBP dans différentes séries

Séries	Cirrhose	VO	HDH	EH	Ascite	CHC
Maamouri et al[11]	–	–	–	–	13.9%	0%
Chouqui et al [12].	42.5%	–	15%	7.3%	15.7%	2.5%
Gao et al. [56]	–	50.9%	22%	–	–	–
Notre série	72.8%	31.4%	5.7%	8.5%	7.1%	5.7%

1.5. Traitement

1.5.1. Acide urso-désoxycholique

Au cours des deux dernières décennies, de plus en plus de preuves et des essais contrôlés ont montré que l'acide urso-désoxy-cholique (AUDC), à posologie de 13–15 mg / kg / j, était le traitement de choix pour les patients atteints de CBP. En cas de syndrome de chevauchement (CBP–HAI), les différents schémas thérapeutiques utilisés reposaient sur l'association de l'AUDC aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs [29].

La réponse de la CBP au traitement par AUDC était définie selon les critères de Paris et de Barcelone évalués à 12 mois. Cette réponse se définit par la normalisation des taux des PAL et des GGT ou par la diminution d'au moins de 40% des valeurs initiales des PAL et des GGT. Un échec de traitement était défini par l'absence de diminution des taux des PAL et des GGT voir leur augmentation au-delà des taux pré-thérapeutiques, (Annexe 1) [20,29].

De nombreux essais randomisés et les études observationnelles à long terme ont montré que l'AUDC n'améliore pas uniquement les indices biochimiques mais il retarde également la progression histologique et améliore la survie sans transplantation, par conséquent, l'AUDC est le médicament de choix initial pour le traitement de la CBP [19].

a. Schéma thérapeutique

L'EASL et de l'AASLD [19,20, 29, 57] recommande de traiter par AUDC (13– 15 mg/kg/j) d'une manière prolongée tous les patients atteints de CBP quel que soit leur stade, même s'ils sont asymptomatiques [19, 29, 58]. L'AUDC est administré le plus souvent en 2 à 3 prises orales. 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 [20]. Dans notre étude le schéma thérapeutique était de commencer par des doses faibles (200–250 mg/j) et d'augmenter par palier de 200–250 mg toutes les semaines jusqu'à la dose optimale (selon les recommandations de l'EASL et l'AASLD) [19, 20, 29].

b. Les effets indésirables :

L'AUDC a peu d'effets secondaires. Une diarrhée transitoire est observée en début de traitement chez une minorité de patients (< 5%). Des épigastalgies peuvent être rapportées de façon épisodique. Une prise de poids de 1 à 2 kg est statistiquement observée la première année [20]. Dans notre étude, l'AUDC n'a pas donné des effets indésirables chez tous les cas.. Nos résultats confirment les données de la littérature, où il est démontré que l'AUDC a eu une bonne tolérance [59].

c. Réponse au traitement

La réponse thérapeutique à l'AUDC doit être évaluée à l'aide des tests biochimiques hépatiques mesurés tous les 3 à 6 mois selon la sévérité initiale de la maladie. L'amélioration des PAL et de la GGT s'observe dès le premier mois et 90% de la réponse biochimique est atteinte à 1 an [20]. De nombreuses

définitions de cette réponse biologique ont été proposées [60, 61]. La définition de réponse biologique la plus largement utilisée est celle des critères de Paris I : (PAL < 1,5 * N ou ASAT < 1,5 * N ou Bili Total < 17 µmol/L), de Paris II : (PAL < 3 * N ou ASAT < 2 * N ou Bili Total < 17 µmol/L) et de Barcelone à 1 an du début du traitement [62] (annexe 1). Cependant, 40 % des patients atteints de CBP sont non-répondeurs à l'AUDC et il a été montré que leur survie sans transplantation était significativement inférieure à celle des patients répondeurs [62]. L'AUDC a effet bénéfique non seulement biochimique mais aussi sur l'amélioration de l'élasticité du foie [63,64].

c.1. Cholestase :

Dans cette étude, en comparant l'analyse des paramètres hépatiques biochimiques (PAL et GGT) avant et après introduction du traitement et surveillance deux fois ou trois fois par an selon les cas, on a noté une diminution des paramètres biochimiques de cholestase dans 61.4 % des cas. Cette diminution était complète selon les critères de réponse biochimique à l'AUDC après un an de traitement. La cholestase persiste chez 30% des patients.

Donc on note que l'AUDC a un effet positif sur la diminution des paramètres biochimiques de cholestase. Ce qui concorde avec les données de la littérature [8].

c.2. Cytolyse :

Les patients ayant au début une cytolysé étaient estimés à 52%. Sous traitement par l'AUDC, avaient une régression de cytolysé dans 69.5% et une persistance dans 30.5 %. Le traitement par l'AUDC sert alors à la régression de cytolysé en diminuant les ASAT et les ALAT [19,29].

c.3. Qualité de rémission :

Dans notre étude, chez 43 patients parmi 70, soit 61,4%, on a noté une rémission complète de la maladie sous traitement par l'AUDC et partielle chez 30% des cas

En cas d'une réponse incomplète au traitement par AUDC, il faut vérifier la posologie optimale d'AUDC, l'observance thérapeutique, l'association à une hépatite auto-immune (overlap syndrome) ou à une autre maladie auto-immune responsable d'anomalies des tests hépatiques comme une hyperthyroïdie ou une maladie cœliaque. Si aucun de ces éléments n'est trouvé, un traitement de 2^{ème} ligne est indiqué [62,65], (Annexe 2).

Dans notre série, parmi les non-répondeurs au AUDC : 2 cas de non-réponse (9.5%) étaient dus à une mauvaise observance du traitement et 2 cas (9.5%) à une dysthyroïdie , et un cas d'echec d'AUDC qui a été mis sous fibraté avec une amélioration du prurit sur le plan clinique.

1.5.2. Autres médicaments

a. L'acide obéticholique

L'acide obéticholique (AOC) est un acide biliaire qui agit comme agoniste du récepteur nucléaire FXR (Farnesoid X receptor) avec des propriétés anti-cholestatique, anti-inflammatoire et anti-fibrosante .Une étude a montré l'efficacité de l'acide obéticholique pour améliorer la biologie et l'élastométrie des patients atteints de CBP [66]. L'acide obéticholique a désormais l'AMM, en France, pour le traitement de la CBP en deuxième intention, soit en monothérapie en cas d'intolérance à l'AUDC, soit en association à l'AUDC en cas d'absence de réponse biologique à l'AUDC [67]. 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 [66].

L'acide obéticholique a un effet secondaire principal c'est la majoration du prurit. L'augmentation progressive de la posologie de l'acide obéticholique (5 mg/j puis après 6 mois : 10 mg/j) permet de diminuer ce risque de majoration du prurit. Le recul est encore insuffisant pour savoir si ce traitement par acide obéticholique est capable d'augmenter la survie des patients atteints de CBP [66, 67, 68 ,69].

Ce médicament n'est pas disponible au Maroc.

b. Fibrates

Les fibrates (Bizafibrate, Fenofibrate) sont utilisés pour le traitement de l'hypertriglycéridémie 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 [70]. De nombreuses études ont montré que les fibrates, associés à l'AUDC, étaient capables de diminuer le prurit, d'améliorer les tests hépatiques (PAL , Bilirubine, transaminases) et de freiner l'augmentation des marqueurs de la fibrose (élastométrie) [71]. Ces résultats prometteurs ont été confirmés par un essai contrôlé randomisé multicentrique mené chez les patients avec CBP non répondeurs à l'AUDC [31]. Les effets secondaires possibles des fibrates sont une hépatotoxicité, une insuffisance rénale et la survenue de douleurs musculaires. Contrairement à l'acide obéticholique, les fibrates présentent l'avantage de pouvoir améliorer le prurit au cours de la CBP [72]. Néanmoins, ce traitement n'a pas encore l'AMM au cours de la CBP

Dans notre série , une patiente a eu l'échec de l'AUDC et mise sous fénofibrate à dose de 160 mg/jour(Bizafibrate est non disponible au Maroc)

c. Autres

La prednisolone a amélioré les tests hépatiques sériques et les caractéristiques histologiques, mais a nettement aggravé la densité minérale osseuse chez les patients atteints de CBP [73], interdisant son utilisation à long terme dans la CBP isolée. Le budésonide en association avec l'AUDC a montré des résultats favorables pour les paramètres biochimiques et histologiques dans les maladies à un stade précoce [74, 75], mais il ne devrait pas être administré aux patients cirrhotiques [76, 77]. D'autres agents immunosuppresseurs tels que l'azathioprine [78], la cyclosporine A [79], le méthotrexate [80], le chlorambucil [29] et le mycophénolate mofétil, la colchicine et D pénicillamine ont été décrits, mais leur administration à long terme n'est pas recommandée dans le traitement standard de la CBP isolée non associée à une HAI [29].

Dans notre étude, 16 patients (22.8%) ayant reçu les corticoïdes et l'azathioprine dans le cadre d'Overlap Syndrome (HAI-CBP).

d. Traitement symptomatique

Selon les études, le traitement du prurit doit faire appel en 1ère intention à la cholestyramine (4–16 g/j) qui doit être prise à distance de l'AUDC (2–4 h)[81]. En cas d'échec, si nécessaire à la naltrexone (25–50 mg/j) ou à la sertraline (25–100 mg/j) peut être prescrit mais d'efficacité variable, ils sont souvent limités par leurs effets secondaires. Les anti-histaminiques bien que non recommandés de manière spécifique en raison de leur effet sédatif sont assez largement prescrits en pratique [82,83]. La photothérapie par UVB

pourrait avoir un effet bénéfique mais il n'existe pas d'étude de grande taille démontrant son efficacité. Dans les cas de prurit réfractaire il est nécessaire de recourir à des traitements invasifs comme les échanges plasmatiques, ou le drainage naso-biliaire avant d'envisager la transplantation hépatique en cas d'insuffisance hépatique associée. La malabsorption des vitamines liposolubles A, D, E, K peut survenir chez des patients avec CBP, en particulier ceux ayant une cholestase prolongée. EASL suggère que la supplémentation par les vitamines liposolubles est indispensable [20,29].

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 hypo-cholestérolémiant dans cette situation est discutable [84,85]. Toutefois, en cas d'hypercholestérolémie familiale ou de maladie cardiovasculaire avérée, une statine peut être prescrite sans risque particulier pour le foie. Enfin, le traitement de l'HTP n'est pas différent de celui recommandé dans les autres causes d'HTP intra-hépatique [20,84].

Dans notre série, la prescription d'un traitement symptomatique était faite pour 52% des cas soit 36 patients. Ce qui montre que l'AUDC a un léger effet bénéfique sur les symptômes tel que le prurit. Le traitement symptomatique était représenté par Vaseline local chez les patients ayant le prurit, la cholestyramine Questran® est prescrit chez 30 patients, traitement par anti histaminique (Atarax®) chez 6 patients.

1.6. Facteurs de mauvaise réponse à l'AUDC

Des facteurs prédictifs de mauvaise réponse de la CBP à l'AUDC ont été rapportés, dans une étude tunisienne [109]: la découverte de la maladie au stade de cirrhose ($p = 0,005$), Un niveau élevé des phosphatases alcalines

(PAL) au moment du diagnostic ($p = 0,04$), une hépatite auto-immune associée ($p = 0,002$) et une ductopénie à l'histologie ($p < 0,001$). Une autre étude Américaine [110] sur 79 cas a révélé que : le sexe masculin, l'âge jeune au moment de diagnostic, Cytolyse $> 3\text{LSN}$, asthénie et/ou Prurit sont des facteurs de mauvaise réponse à l'AUDC avec un $P < 0.001$.

Dans notre série, les facteurs liés à la mauvaise réponse à l'AUDC : La cirrhose ($P=0,02$), la cytolysse $> 3\text{LSN}$ ($P=0.04$) et le taux de prothrombine $< 70\%$ ($P=0,03$).

1.7. Pronostic et Survie :

La CBP est une maladie sévère évoluant vers la cirrhose et ses complications. En l'absence de traitement par l'AUDC, la survie des patients est significativement réduite, comparée à celle des patients traités et de la population générale [30]. Sans traitement, la survie médiane sans transplantation est de 50 % à 10 ans [86].

Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont les suivants : l'âge jeune au diagnostic, le sexe masculin, prurit et asthénie, la bilirubinémie ($> 17 \mu\text{moles/L}$), l'albuminémie basse, une mesure de l'élasticité du foie par le fibroscan $> 9,6 \text{ kPa}$ et un stade histologique à la PBH ≥ 3 avec l'existence sur la PBH d'une hépatite d'interface significative [86]. La réponse au traitement est un autre élément majeur qui conditionne le pronostic [29,30]. Ainsi, les patients répondeurs au traitement par AUDC ont une survie sans transplantation identique à celle de la population générale [19,29,30,86], Cependant, la survie sans transplantation chez les patients non-répondeurs à l'AUDC est inférieure à celle des répondeurs au traitement [62]. Des scores complexes ont été récemment développés pour évaluer le pronostic : le GLOBE

score et le UK-PBC score [19]. Ces scores tiennent compte de paramètres au diagnostic et à 1 an du traitement par AUDC [8,19, 20, 87]. Le score GLOBE était développé à partir d'une cohorte rétrospective de 2 488 patients traités par AUDC et validé par une seconde cohorte sur 1 631 patients européens et nord-américains [88].

Le score comprenait les cinq variables suivantes: bilirubine sérique, albumine, PAL, nombre de plaquettes après 1 an de traitement et l'âge au début du traitement. Les patients avec un score $> 0,30$ ont eu une survie sans transplantation plus courte qu'une population générale. Le score UK-PBC concernait une cohorte de 3165 patients qui a montré que les protéines sériques, les amino-transférases et la bilirubine après 12 mois de traitement, ainsi que l'albumine et plaquettes au départ prédites le risque de greffe du foie ou de décès survenant dans les 5 prochaines années, 10 ou 15 ans [19,89].

Dans notre série, la survie est réduite chez 46 patients (65.7%). La survie moyenne sans transplantation hépatique est estimée : à 3ans (82.8%), à 05 ans (74,4 %), à 10 ans (55.3%) et à 15 ans (42.3 %).

1.8. Qualité de vie des patients

Dans notre population, 8.5% (6 cas) avait une asthénie avec la persistance du prurit. Ces deux symptômes sont parmi les symptômes principaux qui altèrent la qualité de vie chez les patients atteints de CBP. Ils peuvent survenir à n'importe quel stade du processus pathologique.

EASL [20,29] recommande la cholestyramine en tant que traitement de première intention du prurit et la rifampicine traitement en deuxième intention. Dans certains cas une transplantation hépatique peut améliorer le prurit [29,93]. Plus de 50% des patients présentant une fatigue, qu'est une

cause importante d'altération de la qualité de vie. L'asthénie n'est pas liée à la gravité de la maladie du foie, elle ne répond pas souvent à l'efficacité de l'AUDC et elle peut être liée à une autre maladie auto immune associée en particulier une anémie, une hypothyroïdie ou un diabète. Elle peut être liée également au prurit nocturne associé aux troubles de sommeil [94,95].

1.9. Place de la Transplantation Hépatique (TH)

Les indications de la TH, en cas de CBP, ne diffèrent pas de celles des autres causes d'insuffisance hépatique et les règles établies sur le score MELD ou de Child–Pugh restent valides [8,96]. Les patients doivent être référés pour une évaluation de la greffe du foie en cas de cirrhose avancée décompensée (le score MELD > 15 ou Child>9), avec un taux de la bilirubine totale supérieure à 60 mg / l (50–85 umol /l), un score de risque de Mayo supérieur à 7,8 et en cas du prurit réfractaire au traitement médical. La fatigue par ailleurs n'est pas une indication d'une greffe hépatique [1, 97, 98]. La TH a considérablement amélioré le pronostic des formes terminales de la maladie.

La survie à 5ans après TH est de 80%–85% [8, 20, 98]. Le risque de récurrence clinique de la maladie, après la TH, est estimé à 20–25% après 10 ans [8, 20, 99]. L'utilisation du tacrolimus a été associée à une augmentation du taux de récurrence [99].

L'arrêt des corticoïdes n'est pas conseillé car le risque de rejet est élevé. Les récurrences sur le greffon sont généralement peu sévères et répondent souvent de manière favorable à la réintroduction de l'AUDC. Le taux de récurrence histologique est probablement plus élevé [100]. Les AAM type 2 persistent après une greffe de foie. Le diagnostic de la CBP récidivante nécessite une

preuve histologique, les enzymes hépatiques peuvent être normales [99]. Les cas de ré-transplantations pour récurrence sévère de la maladie sur le greffon sont rares [8].

1.10. Fertilité et grossesse au cours de la CBP

Les patientes présentant une insuffisance hépatique sévère ont le plus souvent des troubles du cycle menstruel, voire une aménorrhée expliquant la rareté de la grossesse chez les patientes atteintes de la CBP en stade avancé [101]. Le taux de fausses couches spontanées du premier trimestre est plus élevé chez les patientes atteintes de cirrhose [102]. En cas de cirrhose décompensée, la grossesse sera déconseillée. Dans la littérature, aucune conclusion concernant la contre-indication de la grossesse dans ces cas-là n'est donc envisageable [103]. Dans ce cas la grossesse est possible en absence de cirrhose ou en cas de cirrhose compensée. Un suivi rapproché, maternel et fœtal, est nécessaire, dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire associant l'obstétricien, l'hépatologue et l'anesthésiste-réanimateur [104,105]. EASL et AASLD recommandent de continuer à utiliser l'AUDC durant la grossesse, même si les données à l'appui sont limitées [29]. Plus récemment Rudi et al [106] ont rapporté l'efficacité de l'AUDC avec amélioration du prurit et des fonctions hépatiques, sans effets secondaires maternels, ni d'effets tératogènes.

Le prurit peut devenir plus marqué. La cholestyramine (Questran®) à la posologie de 4 à 12 g/j ou la rifampicine (150—300 mg, deux fois / jour) peuvent aussi être proposées. En l'absence de cirrhose, la grossesse se déroule habituellement de manière normale avec un accouchement possible par voie basse, sans modifier le cours de la maladie.

En cas de cirrhose, le traitement par l'AUDC doit être maintenu, l'existence de varices œsogastriques doit être évaluée avant la grossesse ou à son début, et la ligature endoscopique doit être proposées pour les grosses varices. De plus, un traitement bêtabloquant peut aussi être envisagé. La césarienne prophylactique peut être nécessaire s'il existe des varices œsogastriques importantes, non traitées ou ayant déjà saigné, afin d'éviter tout effort expulsif pouvant entraîner une récurrence hémorragie variqueuse [103]. Dans le post-partum, le prurit ou l'ictère peuvent persister sur plusieurs semaines voir quelques mois. En cas de traitement par AUDC, l'allaitement maternel peut être autorisé [107,108]. Une contraception non oestrogénique (pilule progestative, implant, dispositif intra-utérin) sera préférée chez les patientes porteuses d'une CBP en post-partum [21,106].

CONCLUSION

La cholangite biliaire primitive fait partie des hépatopathies cholestatiques chroniques d'évolution grave en l'absence de traitement. Notre étude a montré que la CBP en général est l'apanage de la femme, avec un âge moyen de 58 ans, 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 . Dans notre étude Les anticorps anti-mitochondries ont une importante valeur diagnostique (88.5%). La présence d'autres maladies auto-immunes concomitantes, est fréquente surtout l'HAI, diabète et les dysthyroïdies. Sur le plan thérapeutique, L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est considéré comme traitement de référence pour la CBP. Il a un effet positif sur les signes biochimiques de la cholestase, sur la progression de cytolysse et la progression du stade histologique vers une phase terminale.

Les principaux résultats de notre étude en termes d'effet bénéfique ont montré que l'évolution était bonne chez 61.4 % des cas. L'AUDC a peu d'effets secondaires, dont le signe le plus fréquent est la diarrhée. 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. En cas de résistance au traitement, surtout en cas d'Overlap syndrome, l'addition des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs semble avoir une amélioration de la réponse. Le prurit et l'asthénie sont deux causes de dégradation de la qualité de vie de nos patients. La transplantation hépatique reste le seul traitement curatif au stade terminal de la maladie.

RESUME

Cholangite biliaire primitive (CBP), est une hépatopathie chronique cholestatique rare d'étiologie auto-immune, caractérisée par une inflammation et une destruction progressive non suppurative des canaux biliaires intra-hépatiques de petit et moyen calibre, et évolue vers la cirrhose. L'association d'une CBP à une hépatite auto-immune (HAI) ou overlap syndrome qui est à l'origine de difficultés diagnostiques et surtout thérapeutiques. La prise en charge thérapeutique se base sur l'AUDC, et la transplantation hépatique dans les formes sévères, l'objectif de notre étude est de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques. Thérapeutiques et évolutifs des patients atteints de la CBP.

MATERIELS ET METHODES : Nous avons mené une étude rétrospective descriptive étalée sur une période de 15 ans, allant de Juin 2008 au décembre 2022 au service d'hépto-gastroentérologie au CHU (centre hospitalier universitaire) HASSAN II de FES incluant les patients atteints de la CBP. Nous avons exclu de l'étude les patients âgés de moins de 16ans et les dossiers incomplets.

Résultats : Nous avons inclus durant cette période 70 patients. La moyenne d'âge de nos patients était de 58.4 ans. Une prédominance féminine était notée dans notre série avec un sexe Ratio F/H : 13. La présentation clinique était représentée par un prurit dans (52 %) des cas, un ictère dans (45 %) des cas, une asthénie dans (42%), des douleurs abdominales dans 17% des cas, encéphalopathie hépatique dans 8.5%, ascite dans 7.1% et hémorragie digestive haute dans 7.5% des cas. L'examen clinique a révélé un IMC moyen 17 [16-30 kg/m²], des excoriations chez 50% cas, des OMI chez 4.2%, CVC

chez 14.2% et Hépto-splénomégalie chez 18.5%. Au bilan biologique un choléstase a été noté chez 100% des cas, une cytolyse était objectivée dans 54.3%. Les anticorps anti-mitochondrie étaient positifs dans 88,5%. L'élastométrie par Fibroscan a été réalisée chez 21 patients(30%) avec une médiane 7.8kPa (3.3 Kpa-24kpa). La ponction biopsie du foie a été faite que chez 27 patients dont L'indication était une CBP séronégative dans 7.4% (2cas) et suspicion d'Overlap syndrome chez 22.8%(16 cas), l'examen histologique a révélé , selon la classification de Scheuer, un stade histologique I, II, III dans respectivement 23 %, 30 %, et 47 % des cas. La principale maladie auto-immune était associée à la CBP est l'HA1 a été retenu dans 16 cas (22.8 %), chez 18.5% des cas la CBP est diagnostiqué au stade de la cirrhose est 52% ont développés la cirrhose au cours de l'évolution de la maladie. Les principales complications étaient: décompensation oedemato-ascitique dans 7.1%, une rupture des varices œsophagiennes dans 5.7% , l' encéphalopathie hépatique chez 8.5%, une thrombose portale dans 2.8% et CHC chez 5.7% des cas .les complications osseuses ont été retrouvées chez 35 patients. L'acide ursodésoxycholique(AUCD) était prescrit chez tous les patients.Parmi ces derniers, 21.4% (15cas) étaient des mauvais observants à cause de la difficulté d'accès au traitement (non disponible au Maroc) .L'association de l'AUDC au corticoïdes et à l'Azathioprine était indiquée chez 16 malades ayant un syndrome de chevauchement. L'évolution était marquée une réponse complète dans 31.4% (22cas) et une réponse incomplète chez 45.7% (32 cas) selon le Score de Paris II ;dont 17 cas ayant pris le traitement de façon régulière ; 13 cas avaient un problème de l'accès au traitement et 2cas non observant à l'AUDC. Huit cas ont été décédés suite à une décompensation

hémorragique(2cas) et neurologique(6cas) de la cirrhose. Huit patients ont été perdus de vue. La survie des patients sans greffe est évaluée par le Globe score , elle était diminuée chez 46 patients (65.7%). La survie moyenne sans transplantation hépatique est estimée : à 3ans (82.8%), à 05 ans (74,4 %), à 10 ans (55.3%) et à 15 ans (42.3 %).

Conclusion : La majorité des patients atteints de la CBP sont diagnostiqués au stade cirrhose, ce qui rend le pronostic péjoratif et la prise en charge est difficile de tant plus la non disponibilité de l' AUDC au maroc .

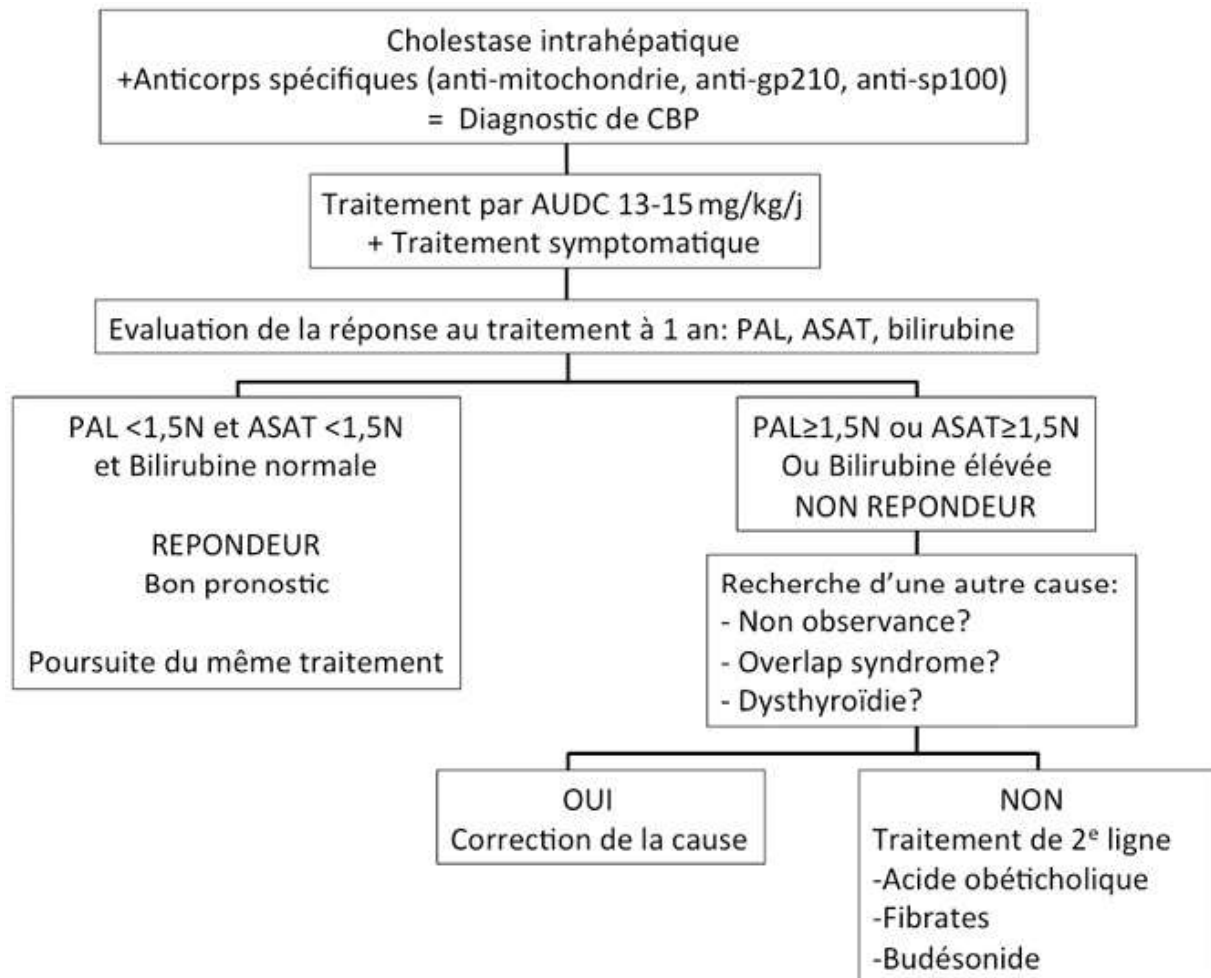
Mots clés : Overlap syndrome, Les anticorps anti-mitochondrie AAM2, fibroscan , L'acide ursodésoxycholique (AUDC), Transplantation hépatiqu

ANNEXES

Annexe 1 : scores de réponse au traitement AUDC [8]

	Durée de traitement	Critères
Rochester	6mois	$PAL \geq 2 \times N$ ou score de la Mayo ≥ 4.5
Barcelone	12mois	Diminution des PAL $\leq 40\%$
Paris (I)	12mois	$PAL \geq 3 \times N$ ou $AST \geq 2 \times N$ ou Bili. Tot. $> 17 \mu\text{mole/L}$
Paris (II) *	12mois	$PAL \geq 1,5 \times N$ ou $AST \geq 1,5 \times N$ ou Bil. Tot. $> 17 \mu\text{mole/L}$
Rotterdam	12mois	Bilirubine Totale et/ou Albumine anormale
Toronto	24mois	$PAL > 1.67 \times N$
Ehime	6mois	Diminution de la GGT $\leq 70\%$

Annexe 2 : Prise en charge de la CBP [65]



Annexe 3 : Fiche d'exploitation

I. I dentité :

- Nom & Prénom :
- IP :
- Age : ans
- Sexe : Masculin Féminin
- Adresse : Province
- Ville :
- Tél :
- Date d'entrée :
- Couverture sanitaire :

II. Antécédents :

- Médicaux : HTA diabète dyslipidémie
 tuberculose
 Maladie auto immune : HAI thyroïdite maladie cœliaque
- Chirurgicaux : non : si oui : type :
- Familiaux :
- Habitudes toxiques : tabac : Alcool : autres :

III. clinique :

- début :
- asthénie : oui non
- prurit : oui non
- ictère : oui non
- perte de poids : oui non
- ascite : oui non
- hémorragie digestive : oui non
- fièvre : oui non

➤ **Examen clinique :**

- ❖ poids :
- ❖ IMC :
- ❖ Lésions de grattages :
- ❖ Ictère :
- ❖ Ascite : ;SMG : ; CVC : ;HMG : ;OMI :

IV. Biologie :

- BT : mg/l BD : mg/l BID : mg /l
- PAL : ui/l (xN) GGT : ui/l (xN)
- ALAT : ui/l (xN) ASAT : ui/l (xN)
- TP : % INR : FV : %
- HB : g/dl GB : ele/mm3 PNN : lym :
- PLQ: Urée : g/l Créat : mg/l Ka+ : mEq/l
- EPP :
- IgG : IgM :
- NA+ : mEq/l ; Gly : g/l Ca2+:

- Phosphore: Albumine : g/l
- Tshus: T4 : T3 :
- Vit D : Vit t B9 : Vit B12 :
- Cholesterol total : HDL : LDL : TG :
- Sérologies virales : Ag Hbs : Ac anti HBC : Ac anti HBS :
- HIV : HVC :

V. Bilan d'auto immunité :

- AAN :
- AC anti M2 :
- Gp210 :
- SP100 :
- AC anti LKM1 :
- AC anti muscle lisse :
- AC anti SLA :
- AC anti LC1 :
- AC anti transglutaminases IgA :
- AC anti TPO :

VI. Echographie abdominale :

- Foie :
- VB :
- VBIH :
- VBP :
- TP :
- VSH :
- Rate :

- ADP hilair :
- Ascite :

VII. **Biopsie hépatique** : oui Non

- cholangite destructrice granulomateuse non suppurée dite lésion biliaire
- La cholangite destructrice lymphocytaire non granulomateuse
- ductopenie
- autres signes :

Classification ludwig :

- Stade 1 : inflammation portale
- Stade 2 : inflammation péri portale
- Stade 3 : fibrose ou nécrose en Ponts
- Stade 4 : cirrhose

VIII. **Fibroscan** :

➤ Mediane : KPa ; TR : IQR/ :

IX. **FOGD**:

- VO : Non ; si oui : stade :
- Varice sous cardiaque : non ; si oui Type :
- Gastropathie hypertensive : oui Non
- Atrophie duodénale : oui Non
- Autres anomalies :
- ❖ Biopsie : oui non
- ❖ Etude anapath :

- X. **Bili IRM** :
- XI. **Angioscanner** :
- XII. **Echo endoscopie** :
- XIII. **Ostéo densitomètre** :
- XIV. **Maladies associées** :
- XV. **TRAITEMENT** :

- AUDC : oui DDT : dose : mg/kg/j (.....mg/j)
- Acide obéticholique: OCA
- Fibrates :
- Corticoïdes :
- Immuno supresseurs :
- Anti fibrotiques : D penicillamine colchicine
 - ❖ Transplantation hépatique :
 - ❖ Traitement symptomatique :
- Prurit :
- Anti histaminique :
- Cholestyramine
- Rifampicine
- Autres :.....
- Correction des carences vitaminiques :

Traitement osteporose :

XVI. Scores

Globe score	
Score Paris I	
Score paris II	
Score CHILD	
Score Meld	

XVII. Evolution /Complications :

- Cirrhose compensée :
- Cirrhose décompensée :
- Hémorragie digestive :
- Ascite :
- Encéphalopathie hépatique :
- CHC :
- ❖ Amélioration clinique et biologique
- ❖ Perdu de vu :
- ❖ Décès :

REFERENCES

- 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– 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 metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1529–38.
- 4– .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.
- 5– 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.
- 6– . Manne V, Kowdley KV. Obeticholic acid in primary biliary cholangitis: where we stand. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019 May;35(3):191–6.
- 7– Cecere A, Caiazzo R, Romano C, Gattoni A. [Primary biliary cirrhosis]. *Clin Ter*. 1998 Apr;149(2):143–50
- 8– Ch.Corpechot. La cirrhose biliaire primitive: actualités. *Post’U(2013)* 147–154
- 9– Kapelman B, Schaffner F. The natural history of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 1981 Nov;1(4):273–81. 27.
- 10– 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/>
- 11– 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.
- 12– 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. P122 . JFOHD
- 13– Kitic I, Boskovic A, Stankovic I, Prokic D. Twelve-year-old girl with primary biliary cirrhosis. Case Rep Pediatr. 2012;2012:937150
- 14– 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.
- 15– 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.
- 16– 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
- 17– 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
- 18– Talwalkar, Jayant A., et al. "Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis." Clinical Gastroenterology and Hepatology 1.4 (2003): 297–302.
- 19– Lindor, Keith D., et al. "Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases." Hepatology (2018).
- 20– Lindor, Keith D., et al. "Primary biliary cirrhosis." Hepatology 50.1 (2009): 291–308
21. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. AASLD Practice Guidelines. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009;50:291—308.
22. Uibo R, Salupere V. The epidemiology of primary biliary cirrhosis: immunological problems. Hepatogastroenterology 1999;46:3048—52
23. Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. J Hepatol 2010;52:745—58.
24. Lazaridis KN, Juran BD, Boe GM, Slusser JP, de Andrade M, Homburger HA, et al. Increased prevalence of antimitochondrial antibodies in first-degree relatives of patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology 2007;46:785—92.
25. Corpechot C, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2010;53:162—9.
26. Tornay AS. Primary biliary cirrhosis: natural history. Am J Gastroenterol. 1980 Mar;73(3):223–6.

27. 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
28. Hammami, A., et al. "La cholangite biliaire primitive: à propos de 71 cas." *La Revue de Médecine Interne* 38 (2017): A200.
29. European Association for the Study of the Liver. "EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis." *Journal of hepatology* 67.1 (2017): 145-172. EASL 2017
30. Selmi C, Invernizzi P, Zuin M, Podda M, Gershwin ME. Genetics and geoepidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2005 ; 25:265-80.
31. Corpechot, C., 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* 66.1 (2017): S89.
32. Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2015 Jul 7;21(25):7683-708.
33. 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.
34. 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;308(1):1-7.

35. Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. Proc R Soc Med. 1967 Dec;60(12):1257-60.
36. Rubin E, Schaffner F, Popper H. PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS. CHRONIC NON-SUPPURATIVE DESTRUCTIVE CHOLANGITIS. Am J Pathol. 1965 Mar;46:387-407.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Outwater E, Kaplan MM, Bankoff MS. Lymphadenopathy in Primary Biliary Cirrhosis: CT Observations, Radiology 1989;171: 731-733.
41. Eustace, S., et al. "The prevalence and clinical significance of lymphadenopathy in primary biliary cirrhosis." Clinical radiology 50.6 (1995): 396-399.
42. Meng, Ying, Yuting Liang, and Mingming Liu. "The value of MRI in the diagnosis of primary biliary cirrhosis and assessment of liver fibrosis." PloS one 10.3 (2015): e0120110.
43. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver

- fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198–208.
44. 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. *Dig Liver Dis* 2011;43:887–892.
45. Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Garcia-Buey L, Trapero M, Gisbert JP, Jones EA, et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:441–447.
46. European Association for Study of LiverAsociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL–ALEH Clinical Practice Guidelines: Non–invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264.
47. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology*. août 1998;28(2):296–301.
48. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology*. 1998;28(2):360–365.
49. Christophe Corpechot. Conseil de pratique “Prise en charge de la cirrhose biliaire primitive (CBP)” SNFGE , février 2019
50. Hammami, A., et al. "La cholangite biliaire primitive: à propos de 71 cas." *La Revue de Médecine Interne* 38 (2017): A200.
51. Dahmeni, W., et al. "Maladies auto–immunes associées à la cirrhose biliaire primitive: à propos de 26 cas." *La Revue de Médecine Interne* 37 (2016): A252.

52. Johanet C, Huguet-Jacquot S, Eyraud V, Ballot E. Auto-anticorps et pathologies, hépatiques. Rev Fr Lab. 2006 ; 36/387 : 25-33
53. Gharbi, O., et al. "Maladies auto-immunes extra-hépatiques associées à la cirrhose biliaire primitive: à propos de 73 cas." La Revue de Médecine Interne 37 (2016): A146-A147.
54. Hasnaoui, B., et al. "Maladies auto-immunes associées à la cholangite biliaire primitive (à propos de 36 cas)." La Revue de Médecine Interne 39 (2018): A146.
55. 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
56. Gao L, Meng F, Cheng J, Li H, Han J, Zhang W. Prediction of oesophageal varices in patients with primary biliary cirrhosis by noninvasive markers. Arch Med Sci. 2017 Mar 1;13(2):370-6
57. European Association For The Study Of The Liver. "EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases." Journal of hepatology 51.2 (2009): 237-267
58. Corpechot, C., 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 66.1 (2017): S89.
59. Poupon R. Cirrhose biliaire primitive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-015-A-60, 2010.

60. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-720.
61. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-877.
62. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011;55:1361-7.
63. Leuschner M, Guldutuna S, You T, Hubner K, Bhatti S, Leuschner U. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1996;25:49-57.
64. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, Poupon R. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198-208
65. S.Lemoinne. Cholangite biliaire primitive. Service d'Hépatologie, Hôpital Saint-Antoine, Post'U 2018, p 235-239.
66. 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;375:631-643
67. Parés, Albert, et al. "OR 5665 inglés Primary biliary cholangitis in Spain. Results of a Delphi study of epidemiology, diagnosis, follow-up and treatment." (2018).

68. Huang, Ying-Qiu. "Recent advances in the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis." *World journal of hepatology* 8.33 (2016): 1419.
69. 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;148:751–761.
70. Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology* 2015;62:635–43.
71. Levy C, Peter JA, Nelson DR, et al. Pilot study: fenofibrate for patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:235–42.
72. Reig A, Sese P, Pares A. Effects of Bezafibrate on Outcome and Pruritus in Primary Biliary Cholangitis With Suboptimal Ursodeoxycholic Acid Response. *Am J Gastroenterol* 2017
73. Mitchison HC, Bassendine MF, Malcolm AJ, Watson AJ, Record CO, James OF. A pilot, double-blind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: hepatic improvement but greater bone loss. *Hepatology* 1989;10:420–429
74. Leuschner M, Guldutuna S, You T, Hubner K, Bhatti S, Leuschner U. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1996;25:49–57.

75. Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117:918-925.
76. Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a threeyear randomized trial. *Hepatology* 2005;41:747-752.
77. Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003;38:196-202.
78. Christensen E, Neuberger J, Crowe J, Altman DG, Popper H, Portmann B, et al. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. *Gastroenterology* 1985;89: 1084-1091
79. Lombard M, Portmann B, Neuberger J, Williams R, Tygstrup N, Ranek L, et al. Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: results of a long-term placebo controlled trial. *Gastroenterology* 1993;104:519-526.
80. Hendrickse MT, Rigney E, Giaffer MH, Soomro I, Triger DR, Underwood JC, et al. Low-dose methotrexate is ineffective in primary biliary cirrhosis: long-term results of a placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1999;117:400-407.
81. Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the priritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1966;50:323-332.

82. Newton JL, Bhala N, Burt J, Jones DEJ. Characterisation of the associations and impact of symptoms in primary biliary cirrhosis using a disease specific quality of life measure. *J Hepatol* 2006;44:776–782.
83. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink RP. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology* 2014;60:399–407.
84. Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, Squarcia Giussani C, Invernizzi P, Zuin M, et al. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002;51:265–269.
85. Allocca M, Crosignani A, Gritti A, Ghilardi G, Gobatti D, Caruso D, et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2006;55:1795–1800
- 86 Poupon RE, Bonnand AM, Chretien Y, Poupon R. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:1668–71
- 87 Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, Poupon R. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198–208.
- 88 Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HL, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1804–12 e4.
- 89 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;63(3):930–50.
- 90 Pares A, Guanabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis* 2008;12:407–424, x.
- 91 Guanabens N, Cerda D, Monegal A, Pons F, Caballeria L, Peris P, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:2348–2356.
- 92 Guanabens N, Monegal A, Cerda D, Muxi A, Gifre L, Peris P, et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2013;58:2070–2078.
- 93 Gross CR, Malinchoc M, Kim WR, Evans RW, Wiesner RH, Petz JL, et al. Quality of life before and after liver transplantation for cholestatic liver disease. *Hepatology* 1999;29:356–364.
- 94 Goldblatt J, Taylor PJS, Lipman T, Prince M, Baragiotta M, Bassendine MF, et al. The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. *Gastroenterology* 2002;122:1235–1241.
- 95 Jones DE, Sutcliffe K, Pairman J, Wilton K, Newton JL. An integrated care pathway improves quality of life in Primary Biliary Cirrhosis. *QJM* 2008;101:535–543.
- 96 Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: indications and risk of recurrence. *J Hepatol* 2003;39:142–8.
- 97 Shapiro JM, Smith H, Schaffner F. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1979;20:137–140

- 98 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;57:675–688
- 99 Silveira MG, Talwalkar JA, Lindor KD, Wiesner RH. Recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:720–726.
- 100 Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2186–2194
- 101 Ahrens Jr EH, Payne MA, Kunkel HG, Eisenmenger WJ,Blondheim SH. Primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*1950;29:299—364.
- 102 Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl* 2008;14:1081—91.
- 103 Ducarme, G., J. Bernuau, and D. Luton. "Cirrhose biliaire primitive et grossesse." *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 43.5 (2014): 335–341.
- 104 Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid vs. cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005;129:894–901.
- 105 Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012;143:1492–1501
- 106 Rudi J, Schönig T, Stremmel W. Therapy with ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis in pregnancy. *Z Gastroenterol*1996;34:188—91

- 107 Lindor KD, Jorgensen RA, Therneau TM, Malinchoc M, Dickson ER. Ursodeoxycholic acid delays the onset of esophageal varices in primary biliary cirrhosis. Mayo Clin Proc 1997;72:1137-40.
- 108 Gong Y, Huang Z, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic Acid for Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Using Bayesian Approach as Sensitivity Analyses. Am J Gastroenterol 2007;102:1-9
- 109 . T. Raja et al, CBP : facteurs prédictifs de mauvaise réponse au traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC), La Revue de médecine interne 42 (2021) A95-A206
- 110 .Carbone M, Mells GF, Pells G, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology. 2013;144(3):560-9.