

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMSEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

L'ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE DANS LA CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

Présenté par :
Melle ELKIRAT Hanane

Soutenu le 16 / 06 / 2015

Le Jury

Président :

Pr. S. LOUDJEDI

Professeur en Chirurgie

Membres :

Pr. M. HADOUCHE

MCB en Biochimie

Dr. B. BENALLAL

MA en Biophysique

Dr. KISSI NEE BORSALI

MA en Anatomie pathologique

Encadreur :

Dr. F. DIB

Maitre assistant en Gastroentérologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

REMERCIEMENTS

La réalisation de ce travail est aboutit grâce à la grande vaillance du Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la volonté et la patience, et à qui je dois les gracieux remerciements.

Mes sincères remerciements à ma chère mère, qui m'a apporté son aide et qui m'a tenu la main pour m'emmener à ce jour. Merci pour son amour et sa présence pendant toutes ces années d'étude.

*Mes sincères remerciements à Monsieur le Maître assistant et Encadreur docteur **F. Dib**, d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Merci pour votre disponibilité, votre patience et vos encouragements, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu me consacrer. Trouve dans ce travail l'expression de notre respect et de notre gratitude.*

Mes sincères remerciements aux membres de jury :

***Mr S. LOUDJEDI (PR)** en chirurgie au CHU de Tlemcen d'avoir accepté de présider le jury.*

***Mr M. HADOUCHE (MCB)** en biochimie d'avoir accepté de juger ce travail.*

***Madame B. BENALLAL (MA)** en biophysique d'avoir accepté de juger ce travail.*

***Madame KISSI (MA)** en anatomie pathologique d'avoir accepté de juger ce travail.*

*J'exprime mon gratitude à tous le personnel du service d'hépatogastroentérologie du CHU de Tlemcen, **Dr. Benbachir FZ** résidente au service d'épidémiologie qui m'a aidé et orienté.*

Mes sincères remerciements à tous nos enseignants pour la richesse et la rigueur de leurs enseignements tout au long de notre étude au département de pharmacie.

Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce modeste travail puisse être achevé.

Merci à tous et à toutes.

Hanane.

TABLE DES MATIERES:

LISTE DES ABREVIATIONS	i
LISTE DES FIGURES	iv
LISTE DES TABLEAUX	vi
INTRODUCTION	02
PREMIERE PARTIE : ETUDE THEORIQUE	
CHAPITRE I : DESCRIPTION DE LA CBP	04
1- DEFINITION	04
2- EPIDIMIOLOGIE	05
3- ETIOLOGIES	05
3-1- FACTEURS GENEETIQUES	05
3-2- FACTEURS D'ENVIRONNEMENT	06
4- DIAGNOSTIC	07
4-1 DIAGNOSTIC CLINIQUE	07
4-2 DIAGNOSTIC PARA-CLINIQUE	08
4-2-1 CRITERES DE DIAGNOSTIC	08
4-2-2 BIOLOGIE	08
4-2-3 IMMUNOLOGIE	09
4-2-4 HISTOLOGIE	12
5- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	15
5-1 CHOLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVE	15
5-2 HEPATITE AUTO-IMMUNE	17
5-3 SARCOIDOSE	17
5-4 HEPATITE MEDICAMENTEUSE CHOLESTATIQUE	18
6- FORMES ATYPIQUES	18
6-1 CBP SERONEGATIVE	18
6-2 FORMES MIXTES CBP-HAI	19
6-3 CBP«CHOLESTASE NEGATIVE»	20
7- ASSOCIATION A D'AUTRES MALADIES	20
7-1 SYNDROME DE GOUGEROT SJOGREN	21
7-2 POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	21
7-3 SCLERODERMIE	21
7-4 SARCOÏDOSE	22

7-5	MALADIE DE BIERMER	22
7-6	MALADIE CÉLIAQUE	23
7-7	DYSTHYROÏDIE	24
8-	COMPLICATION ET ÉVOLUTION	24
8-1	PRURIT	24
8-2	OSTÉOPENIE	24
8-3	DÉFICIT EN VITAMINE A, D, K	25
8-4	CELLE DE CIRRHOSE	25
8-4-1	HYPERTENSION PORTALE	25
8-4-2	ASCITE	25
8-4-3	GRANULOME HÉPATIQUE	26
8-4-4	VARICES ŒSOPHAGIENNES	26
8-4-5	HÉMORRAGIES DIGESTIVES	26
8-4-6	INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE	26
8-4-7	CARCENOME HÉPATOCELLULAIRE	27
	 CHAPITRE II : PRISE EN CHARGE DE LA CBP	28
1-	L'OBJECTIF DU TRAITEMENT	28
2-	L'ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE	28
2-1	MÉCANISME D'ACTION	29
2-2	EFFETS THÉRAPEUTIQUES	29
2-2-1	EFFET SUR LA SURVIE	29
2-2-2	EFFET SUR LA PROGRESSION HISTOLOGIQUE	30
2-2-3	EFFET SUR LA BIOCHIMIE HÉPATIQUE	30
2-2-4	EFFET SUR L'HTP	31
2-2-5	EFFET SUR LE PRURIT	31
2-3	MODALITÉS D'UTILISATION	31
2-4	CONTRES INDICATIONS	32
2-5	EFFETS INDÉSIRABLES	32
2-6	FACTEURS PRONOSTIQUES	32
2-7	RÉPONSE PARTIELLE	33
3-	TRAITEMENT ADJUVANT	34
4-	TRAITEMENT DE SYNDROME DE CHEVAUCHEMENT	34
4-1	CORTICOIDES	34
4-2	IMMUNOSUPPRESSEURS	36

5-	TRAITEMENT DES SYMPTOMES ET DES COMPLICATIONS	36
5-1	PRURIT	36
5-2	FATIGUE	37
5-3	HYPERCHOLESTEROLEMIE	37
5-4	OSTEOPOROSE	37
5-5	HTP	37
6-	TRANSPLANTATION HEPATIQUE	37
7-	SURVEILLANCE	38

DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE

I-	INTRODUCTION	40
II-	OBJECTIFS	41
III-	MATERIELS ET METHODES	43
1-	TYPE D'ETUDE	43
2-	POPULATION ETUDIEE	43
3-	LES CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	43
4-	LES CRITERES DE JUJEMENT	43
5-	EXPLOITATION DES RESULTATS	43
6-	VARIABLES ETUDIES	43
7-	DEROULEMENT D'ETUDE	44
IV-	RESULTATS DE L'ETUDE	47
1-	LES CARACTERISTIQUES DE LA CBP	47
1-1	L'AGE DE DIAGNOSTIQUE	47
1-2	LE SEXE	48
1-3	BMI	50
1-4	LES SYMPTOMES	51
1-5	SIGNES PARA-CLINIQUES	52
1-6	DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE	53
1-7	HISTOLOGIE	54
1-8	PLACE DE L'HAI DANS LA CBP	55
1-9	ASSOCIATION AUX AUTRES MALADIES AUTO-IMMUNES	56
1-10	ASSOCIATION AUX MALADIES NON AUTO-IMMUNES	57
1-11	ASSOCIATION AUX INFECTIONS URINAIRES	58
1-12	LES COMPLICATIONS	59
1-13	LES ATCD FAMILIAUX	60

2- TRAITEMENT	61
2-1 STADE HISTOLOGIQUE AU DEBUT DE TRAITEMENT	61
2-2 SCHEMA THERAPEUTIQUE	62
2-3 ASSOCIATION AUX AUTRES TRAITEMENTS	63
2-4 TRAITEMENT DES SYMPTOMES	64
2-5 REPONSE AU TRAITEMENT	65
2-5-1 CHOLESTASE	65
2-5-2 CYTOLYSE	66
2-5-3 TP	67
2-5-4 PLAQUETTES	68
2-6 EVOLUTION	69
2-7 QUALITE DE REMISSION	70
2-8 LES EFFETS INDESIRABLES	71
2-9 LA DENSITOMETRIE OSSEUSE	72
V- DISCUSSION	74
VI- CONCLUSION	81
BIBLIOGRAPHIE	81
ANNEXES	88

AAM	:	Anticorps anti-mitochondries
AASLD	:	American Association for the Study of Liver Diseases
Ac	:	Anticorps
ACR	:	American College of Rheumatology
AHAI	:	Anémie hémolytique auto-immune
ALAT	:	Alanine aminotransférase
AML	:	Anti-muscle lisse
ANA	:	Anticorps anti-nucléaires
Anti-gp 210	:	Anti-glycoprotéine 210
Anti-H2	:	Anti Histaminique 2
Anti-M	:	Anti-mitochondries
Anti-p 62	:	Anti-nucléopore 62
Anti-sp 100	:	Anti-speckled protein 100 Kd
Anti-SSA	:	Anti-sjogren's syndrom related antigen A
ASAT	:	Aspartate aminotransférase
ATCD	:	Antécédents
AUDC	:	Acide ursodésoxycholique
Bil	:	Bilirubine
BCOADH	:	Branched chain 2-oxo acid dehydrogenase
BMI	:	Body mass index
CBP	:	Cirrhose Biliaire Primitive
CDL	:	Cholangite destructrice lymphocytaire
CHC	:	Carcinome hépatocellulaire
CHU	:	Centre hospitalo-universitaire
CI	:	Contres indications
CMH	:	Complexe majeur d'histocompatibilité
CSP	:	Cholangite sclérosante primitive
CBIL	:	Canaux biliaires interlobulaires
CTLA4	:	Cytotoxic T lymphocyte antigen 4
DMO	:	Densitométrie osseuse
EASL	:	European Association for the Study of the Liver
EI	:	Effets indésirables

F	:	Femme
FI	:	Facteur intrinsèque
GGT	:	Gamma glutamyl transpeptidase
GPH	:	Gradient de pression hépatique
H	:	Homme
HAI	:	Hépatite auto-immune
HDL	:	High density lipoproteins
HLA	:	Human Leukocyte Antigen
HTA	:	Hypertension artérielle
HTP	:	Hypertension portale
IFI	:	Immuno-fluorescence indirecte.
Ig	:	Immunoglobuline
IGF 1	:	Interleukin growth factor 1
IHC	:	Insuffisance hépatocellulaire
IL	:	Interleukine.
IPP	:	Inhibiteurs de la pompe à protons
IR	:	Insuffisance rénale
IU	:	Infection urinaire
LDL	:	Low density lipoproteins
LED	:	Lupus Erythémateux Disséminé
MBL	:	Mannose-binding lectin
MC	:	Maladie cœliaque
MDR	:	Multiple Drug Resistance
MMTV	:	Mouse mamalian tumor virus
MNAI	:	Maladies non auto-immunes
N	:	Normal
NOD	:	Nonobese diabetic
NRAMP1	:	Natural resistance associated macrophage protein one
OGDH	:	2-oxo glutarate déhydrogénase
OMI	:	Œdèmes des membres inférieures
OS	:	Overlap syndrome
PAL	:	Phosphatases alcalines
pANCA	:	Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles fluorescence périmucléaire
PBH	:	Ponction biopsie hépatique

PDH	:	Pyruvate déshydrogénase
PR	:	Polyarthrite rhumatoïde
PXR	:	Pregnane X receptor
RAS	:	Rien à signaler
RSG	:	Régime sans gluten
ScS	:	Sclérodémie systémique
SGS	:	Syndrome de Gougerot Sjogren
TNF- α	:	Tumor necrosis factor alpha
TH	:	Transplantation hépatique
TSH	:	Thyroid stimulating hormone
VBEH	:	Voies biliaires extra-hépatiques
VBIH	:	Voies biliaires intra-hépatiques
VO	:	Varices œsophagiennes
Vit	:	Vitamine

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Evolution de la ductopénie et la fibrose dans les 3 formes de cirrhose biliaire primitive (CBP).

Figure 2 : Aspect caractéristique de la cholangite destructrice lymphocytaire de la cirrhose biliaire primitive.

Figure 3 : Les 4 stades histologiques de la CBP selon la classification de Scheuer.

Figure 4 : Répartition des patients selon la tranche d'âge au moment du diagnostic.

Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe.

Figure 6 : Répartition des patients selon la tranche d'âge et de sexe.

Figure 7 : Répartition des patients selon le BMI.

Figure 8 : Les symptômes de la maladie.

Figure 9 : Répartition des patients selon les signes para-cliniques.

Figure 10 : Répartition des patients selon les AC présents.

Figure 11 : Présence de fibrose à l'histologie.

Figure 12 : Présence d'HAI chez les patients atteints de CBP.

Figure 13 : Association de la CBP aux autres maladies auto-immunes.

Figure 14 : Association aux maladies non auto-immunes.

Figure 15 : Association aux infections urinaires.

Figure 16 : Répartition des patients selon les complications de la CBP.

Figure 17 : Répartition des patients selon les ATCD familiaux.

Figure 18 : Stade histologique au début de traitement.

Figure 19 : Répartition des patients selon le schéma thérapeutique.

Figure 20 : Traitements associés à l'AUDC.

Figure 21 : Le traitement symptomatique.

Figure 22 : Effet du traitement sur la cholestase.

Figure 23 : Effet du traitement sur la cytolyse.

Figure 24 : Effet du traitement sur TP.

Figure 25 : Effet du traitement sur les plaquettes.

Figure 26 : Evolution sous traitement.

Figure 27 : Répartition des patients selon la qualité de rémission.

Figure 28 : Répartition des patients selon les EI.

Figure 29 : Les résultats de DMO.

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Les différentes classes des AMA et maladies associées.

Tableau 2 : Classification histologique de la CBP.

Tableau 3 : Classification des maladies des voies biliaires intra-hépatiques de l'adulte.

Tableau 4 : Les caractéristiques de CBP et de CSP.

Tableau 5 : Caractéristiques de la sarcoïdose et de la CBP.

Tableau 6 : Maladies extra-hépatiques associées avec CBP.

Tableau 7 : Principales causes d'anomalies des tests hépatiques au cours de la maladie cœliaque.

Tableau 8 : Critères de réponse biochimique incomplète à l'AUDC.

INTRODUCTION

Introduction :

Le foie est l'organe du corps humain qui effectue le plus grand nombre de transformations chimiques.

Il assure trois fonctions vitales : une fonction d'épuration, une fonction de synthèse et une fonction de stockage.

Une maladie homéostatique du foie est une pathologie qui a pour origine une détérioration de la sécrétion de la bile ou du flux de la bile vers la vésicule biliaire et le duodénum.

La cirrhose biliaire primitive est une maladie intra-hépatique inflammatoire chronique du foie qui détruit lentement les canaux biliaires petits et moyens (les structures tubulaires qui transportent la bile) à l'intérieur du foie.

La Cirrhose Biliaire Primitive (CBP) reste encore peu connue du grand public malgré une augmentation de leur incidence au cours des cinquante dernières années. Cette pathologie touche en général les femmes âgées de 40 à 60 ans, mais a été observée chez les femmes relevant d'autres gammes d'âge, ainsi que des hommes.

La CBP est une maladie de cause inconnue. Sa première description clinique est due à Addison en 1851 et l'origine hépatique de la maladie a été établie par Hanot en 1876. La découverte d'Auto-Anticorps anti-mitochondries est due à Walker et al. En 1965, l'identification de la lésion des canaux biliaires à Rubin, Schaffner et Popper, la même année [1].

La cirrhose biliaire primitive est une maladie de début paraît bénin alors qu'il s'agit d'une pathologie grave. Leur étiologie, physiopathologie et leur traitement font l'objet de nombreuses études.

Les manifestations et l'évolution de la maladie ne sont pas différentes chez la femme et chez l'homme. En l'absence de traitement elle évolue vers une phase terminale (complications de cirrhose).

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif. Dans ce contexte, l'essor récent de l'AUDC a considérablement modifié la prise en charge de cette pathologie. Il fait l'objet de nombreuses études cliniques de par le monde afin de préciser sa tolérance et son efficacité aussi que sa place dans la stratégie thérapeutique.

En s'appuyant sur les connaissances actuelles, nous tenterons de décrire la CBP, l'étiologie, la physiopathologie complexe et la prise en charge.

Dans un deuxième temps, nous présenterons notre étude rétrospective menée sur des patients atteints de CBP et traités par l'AUDC au CHU Tlemcen.

PREMIERE PARTIE ETUDE THEORIQUE

CHAPITRE I : Description de la CBP :

1- Définition :

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

La Cirrhose Biliaire Primitive(CBP) est une maladie inflammatoire des petits vois biliaires (<100µm) intra-hépatiques, de cause inconnu. Le plus souvent diagnostiquée chez la femme après 40 ans. Le terme de cirrhose est inapproprié car la cirrhose n'est présente que dans les formes évoluées. Cependant le terme est consacré par l'usage [2].

La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une maladie rare, définie par une cholangite chronique destructive non suppurée du foie, dont le mécanisme est essentiellement auto-immun [3].

L'appellation la plus juste de cette maladie est cholangite destructrice chronique non suppurative. Elle s'observe chez les femmes d'âge mur et s'associe souvent avec des affections auto-immunes extra-hépatiques (ex : dysthyroïdie, syndrome de Goujerot Sjögren....).

La présence des d'auto-anticorps anti-mitochondries AMA est observée chez la majorité des patients, ce qui en fait sa signature sérologique. Actuellement le diagnostic est généralement posé à un stade précoce, souvent en l'absence de symptômes [2].

La CBP est la cause la plus fréquente d'hépatite granulomateuse dans les séries récentes des pays occidentaux [4].

2- Epidémiologie :

La cirrhose biliaire primitive est une maladie ubiquitaire et atteint selon les pays entre 20 et 400 individus par million d'habitants [5]. Sa prévalence est largement sous estimée du fait de la fréquence des formes mineures asymptomatiques. Rapportée à la population à risque, la maladie toucherait à peu près une femme de plus de 40 ans/mille [6].

L'incidence annuelle et la prévalence en Europe, aux Etats-Unis et en Japon se situent respectivement entre 2 et 4 cas et 20 à 40 cas/100000. L'étude réalisée en France métropolitaine entre le 1 juin 2006 le 31 mai 2007 donne les chiffres suivants; incidence : 0,9/100000 personne-années (pour les femmes d'au moins 45 ans, 3,6/100000 personne-années) ; prévalence : 20,7/100000 (pour les femmes d'au moins 45 ans, 86/100000), soit au total environ 13000 cas estimés en France. Une incidence croissante a été notée tant en Europe qu'aux Etats-Unis et au Japon au cours des dernières décennies. Une réelle augmentation de l'incidence ou une meilleure connaissance de la maladie et l'utilisation en routine de la détection des AMA pourraient l'expliquer [2].

3- Étiologies : [7-9]

La CBP n'a pas d'étiologie connue. Les études familiales, génétiques et épidémiologiques suggèrent qu'elle résulte d'une combinaison complexe de facteurs de risque héréditaires et environnementaux.

3-1- Facteurs génétiques :

La contribution des facteurs génétiques est attestée par les faits suivants. La prévalence de la maladie chez les parents de premier degré est 100 fois plus élevée que dans la population générale, le taux de concordance chez les jumeaux homozygotes a été estimé à 63 % et nul chez les faux jumeaux.

Contrairement à d'autres maladies auto-immunes, l'association à des allèles spécifiques du complexe majeur d'histocompatibilité est relativement faible. Les variants tels que DRB1*08,03 et 04 ont été trouvés comme variants de susceptibilité alors que les variants DRB1*11 et 13 pourraient être protecteurs. Récemment, des associations significatives avec 13 loci de human leukocyte antigen (HLA) classe II dont HLA-DBQ I ont été mises en évidence. 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 de la maladie. Concernant la réponse adaptative, outre certains variants de VDR, des variants de cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4), un régulateur négatif de l'activation lymphocytaire, du tumor necrosis factor (TNF)- α , de interleukine (IL) β et plus récemment de IL2A et IL2RB2 codant respectivement l'IL12 α et le récepteur β 2 de l'IL12, sont impliqués dans la susceptibilité à la maladie.

Les facteurs génétiques qui pourraient rendre compte de la spécificité hépatique de la maladie ont été peu étudiés. L'étude française suggère le rôle possible de certains variants de multiple drug resistance 1 (MDR1) et pregnane X receptor (PXR). Cette étude montre en outre l'implication possible dans la sévérité des variants du TNF- α et de l'échangeur chlore-bicarbonate(SLCA42). Cette observation est d'autant plus intéressante que les souris invalidées pour ce gène développent les caractéristiques phénotypiques de la CBP.

3-2- Facteurs d'environnement :

Concernant les facteurs d'environnement, des résultats en partie concordants sont fournis par les études épidémiologiques. Les infections, en particulier urinaires, l'exposition de manière active ou passive au tabac sont des facteurs significatifs de susceptibilité. Le rôle de produits chimiques contenus en particulier dans les cosmétiques, les pesticides et détergents serait possible. Des arguments expérimentaux supportent ces observations.

Les AMA réagissent de façon hautement significative avec le complexe des pyruvate-déshydrogénases d'Escherichia coli et d'autres bactéries. Certains composés organiques halogénés ont la capacité de se fixer sur la pyruvate déshydrogénase et être reconnus par les AMA. L'acide 2 octynoïque, un composé présent dans de nombreux cosmétiques, est reconnu avoir une haute affinité pour les AMA. Lorsque des souris non obese diabetic (NOD) génétiquement modifiées(NOD.1101) sont immunisées par l'acide 2-octynoïque couplé à la sérualbumine, elles développent des AMA et une inflammation portale.

Le rôle d'un bêta-rétrovirus ressemblant au mouse mamalian tumor virus (MMTV) a été suggéré sur les arguments suivants. Des séquences rétrovirales ont été clonées à partir des cellules biliaires et des ganglions lymphatiques du hile du foie des patients atteints de CBP. Les protéines MMTV sont présentes dans ces ganglions. Le MMTV induit spécifiquement l'expression aberrante de la pyruvate-déshydrogénase par les cholangiocytes de sujets normaux in vitro. Cependant, ces données n'ont pu pour l'instant être reproduites.

En outre, les résultats d'un essai de traitement par les antirétroviraux n'emportent pas la conviction sur leur possible efficacité.

La fréquence de la maladie est dix fois plus élevée chez la femme que chez l'homme. Cependant, son expression est la même dans les deux sexes.

Contrairement à la sclérodémie, il n'y a pas, au cours de la CBP, d'arguments en faveur d'un microchimérisme fœtal. La prédominance féminine pourrait être en relation avec une incidence élevée de monosomie du chromosome X des lymphocytes.

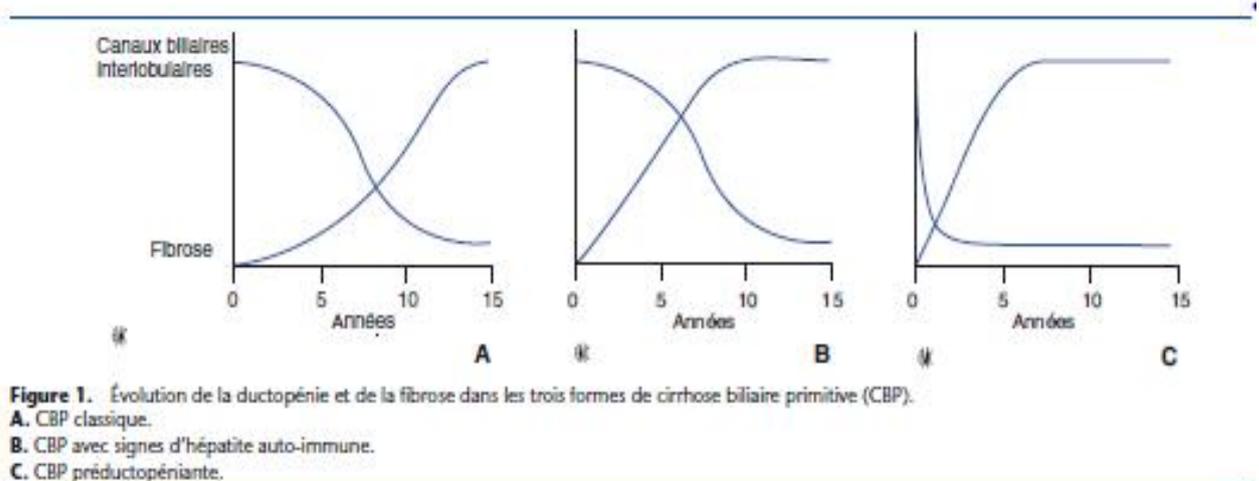
4- Diagnostic :

4-1- Diagnostic clinique :

La CBP, dans 90% des cas, concerne des femmes ≥ 40 ans, le plus souvent asymptomatique, parfois avec prurit.

La maladie se présente sous trois formes majeures (Fig. 1) [10,11].

- La forme typique ou classique est caractérisée par une diminution progressive du nombre des canaux biliaires inter-lobulaires et le développement progressif de la fibrose conduisant à une cirrhose biliaire sur une période de 10 à 20 ans.
- Une seconde forme affectant environ 15 % des patients est caractérisée par la présence constante ou fluctuante des signes de l'hépatite auto-immune de type 1 associés aux signes de la forme classique. Non reconnue, cette forme souvent appelée overlap syndrome a une évolution plus sévère, plus rapide vers la cirrhose et l'insuffisance hépatocellulaire.
- Une troisième forme affectant environ 5 % à 10 % des patients est caractérisée par une ductopénie sévère d'emblée (premature ductopenic variant), des signes de cholestase majeure et une progression vers la cirrhose en moins de 5 ans.



Les manifestations cliniques habituelles sont l'asthénie, un prurit chronique, un syndrome de malabsorption, un xanthélasma ou un ictère. La CBP peut être responsable d'arthralgies [12].

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

L'existence d'un prurit isolé sans lésion cutanée préalable est un bon signe d'appel mais il n'est présent que dans 30 à 50% des cas. Son absence n'exclue donc pas le diagnostic. La fatigue est le principal symptôme allégué par les patients mais elle est totalement non spécifique. Des douleurs articulaires, un syndrome sec buccal ou oculaire,

un syndrome de Raynaud, un xanthélasma, une hépatomégalie ou une mélanodermie peuvent aussi être présents [6].

Les formes historiquement décrites dans les années 1960 révélées d'emblée par un ictère et une altération de l'état général sont devenues très rares [6].

4-2- Diagnostic para clinique :

4-2-1- Critères de diagnostic :

Selon les recommandations 2009 de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [13], le diagnostic de CBP peut être établi si au moins 2 des critères suivants sont présents :

- 1) signes biochimiques de cholestase reposant principalement sur l'activité sérique des PAL ;
- 2) présence d'AAM ;
- 3) lésion de cholangite destructrice non suppurée des canaux biliaires inter-lobulaires.

Publiées la même année, les recommandations de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) [14] indiquent que le diagnostic de CBP peut être formellement porté chez un adulte ayant une élévation inexplicée des PAL et une recherche d'AAM positive (La biopsie n'étant réservée dans cette situation qu'à l'évaluation du stade de la maladie). L'association des trois critères est observée dans les formes typiques classiques. Cependant, un critère peut manquer, en particulier la cholangite destructrice lymphocytaire qui n'est présente que dans environ 50% des cas [15]. On admet donc que le diagnostic peut être retenu si deux de ces trois critères sont présents (en l'absence d'autre cause identifiable) [16].

4-2-2- Biologie :

La conséquence principale de l'obstruction des petites voies biliaires est une cholestase [1]. Le diagnostic de CBP a été évoqué lors de la découverte d'anomalies de la biologie hépatique à type de cholestase anictérique [17].

À noter qu'il n'existe pas de consensus concernant le seuil critique d'activité des enzymes hépatiques pour le diagnostic de CBP. L'AASLD ne donne pas d'indication. L'EASL définit la cholestase biologique par une activité des PAL $> 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (N) associée à une GGT $> 3N$. À noter également que l'augmentation de la concentration sérique des IgM, bien que fréquemment observée, ne fait officiellement pas partie des critères diagnostiques retenus par l'AASLD et l'EASL [6].

Le bilan hépatique est marqué par une hyperbilirubinémie et surtout des PAL de 3 à 10 fois la norme. Les transaminases sont modérément augmentées. Les gammaglobulines sont moins élevées que dans les HAI (10-25 g/L), mais l'augmentation des IgM est nette.

Les Anti-M2 permettent le diagnostic différentiel entre la CBP et les autres cholestases intra-hépatiques, et peuvent être détectés précocement avant même l'apparition des symptômes [18,19].

La cytolysse est modérée. Comme dans les autres cholestases chroniques, il existe une hypercholestérolémie [20] portant à la fois sur les high density lipoproteins (HDL) et low density lipoproteins (LDL) pouvant atteindre des valeurs dépassant 50 mmol/L [2].

Albuminémie et taux de prothrombine sont normaux en dehors de la phase terminale [20].

Signes d'HTP ou d'IHC dans les formes avancées.

Dans la forme associée aux stigmates de l'hépatite auto-immune, le diagnostic peut être porté devant un tableau d'hépatite aiguë cytolytique [2].

4-2-3- Immunologie :

Les anticorps anti-mitochondries :

Les AMA sont détectés avant ou au moment où s'exprime la maladie. Certains patients (la proportion n'est pas connue) ayant des AMA ne développent pas la maladie. Les AMA ont une valeur diagnostique considérable mais leur titre n'a pas de valeur pronostique [2].

Les AAM sont présents chez 90-95% des patients atteints de CBP. Ils sont recherchés en première intention par immunofluorescence indirecte (IFI) sur lame triple substrat (foie, rein et estomac de rat) [21]. Un titre 1/40 chez des patients ayant des signes de cholestase peut être considéré comme significatif [22].

On a décrit une dizaine d'auto-anticorps dirigés contre des composants mitochondriaux dont plusieurs sont associés à la CBP. Certains sont détectables en IFI, d'autres en technique ELISA. Cette classification est controversée (tableau 1). Seuls les AMA de type M2 sont recherchés en pratique courante. Ils sont retrouvés dans la CBP, et sont parfois associés aux anti-M4 et anti-M8 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.

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 glutarate déshydrogénase (OGDH) de 48 kDa ;
- la branched chain 2-oxo acid dehydrogenase (BCOADH) de 52 kDa.

PREMIERE PARTIE : ETUDE THEORIQUE

Ces complexes sont constitués d'une répétition de sous unités E2 majoritairement (dihydrolipoamide acétyltransférase), 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 :

- PDH-E2: 90–95 %;
- BCO-ADH-E2: 30–45 %;
- 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.

Pour les anti-M2, la fluorescence granulaire des mitochondries est objectivée dans le cytoplasme des cellules pariétales gastriques, des cellules deKüpfner, 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. Les titres des AMA, principalement des IgG (IgG3), ne sont pas corrélés à l'intensité de la maladie [18,19].

Tableau1 : Les différentes classes des AMA et maladies associées.

AMA	Maladies associées
M1 Cardiolipine	Syphilis hépatique
M2 Pyruvate déshydrogénase-E2	CBP et autres atteintes hépatiques chroniques, sclérodemie
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)

Source: D'après [18,19].

L'utilisation de techniques plus sensibles (ELISA, Western blot) utilisant des antigènes mitochondriaux natifs ou recombinants permet de diminuer de plus de 50% le nombre de résultats faux négatifs [23].

La séroprévalence des AMA2 pourrait même atteindre 100% si les différentes fractions d'immunoglobulines (IgG, IgM, IgA) étaient testées contre l'ensemble des déterminants antigéniques de la 2 oxo-acide déshydrogénase [24]. Malheureusement, ces

techniques sont plus coûteuses et de réalisation plus délicate que l'IFI et ne sont pas disponibles en routine dans tous les laboratoires.

La spécificité des AMA4, AMA8, AMA9 n'a pas été validée et leur prévalence au cours de la maladie semble faible (< 20%) [25].

Les patients ayant des AAM isolés sans anomalies des tests enzymatiques hépatiques sont à risque de développer une CBP et doivent avoir un dosage des PAL une fois par an [6].

Les autres auto-anticorps :

Les AMA2 ne sont pas les seuls auto-anticorps spécifiques de la CBP. Des anticorps antinucléaires (ANA) sont détectés chez 30 à 70% des patients selon les techniques utilisées (IFI sur coupes de foie de rat ou sur lignée cellulaire Hep-2) [26].

On peut distinguer ces anticorps selon deux groupes:

Les premiers sont dirigés contre des protéines constitutives des pores nucléaires [27-29] Il s'agit des anticorps anti-gp210, anti-p62, donnant un aspect cerclé en immunofluorescence indirecte [2]. Très spécifiques (99 %), ils sont retrouvés dans 30 % des CBP. Les anti-gp210 sont plutôt de mauvais pronostic [18,19].

Les seconds avec fluorescence en « gros grains » (« multiple nuclear dots ») intranucléaires correspondant le plus souvent à des anti-sp100 dirigés contre les corps nucléaires [30,31]. Ils sont retrouvés dans 10 à 40 % des CBP mais peuvent être rencontrés dans d'autres hépatopathies [18,19].

Ces AAN ont une faible sensibilité (25 %) pour le diagnostic de CBP mais peuvent être présents dans près de 50 % des cas de CBP sans AAM. À la différence des AAM, ils pourraient avoir une valeur pronostique car ils semblent être plus fréquents dans les formes sévères et évolutives de la maladie. Des anticorps anti-muscle lisse (AML) sont rarement observés en dehors des cas d'HAI associée (syndrome de chevauchement) [6].

Enfin, des anticorps anti centromères (observés dans 10 % des cas [2]), généralement associés ou prédictifs du syndrome CREST, sont détectés chez 10 à 15% des patients [32].

Les gammaglobulines sont augmentées. Cette hypergammaglobulinémie porte principalement sur les IgM et à un moindre degré sur les IgG [20]. Quelle que soit la forme, les IgM sériques sont habituellement élevées, pouvant atteindre des valeurs supérieures à 10 g/L [2].

4-2-4- Histologie :

Source : D'après [2].

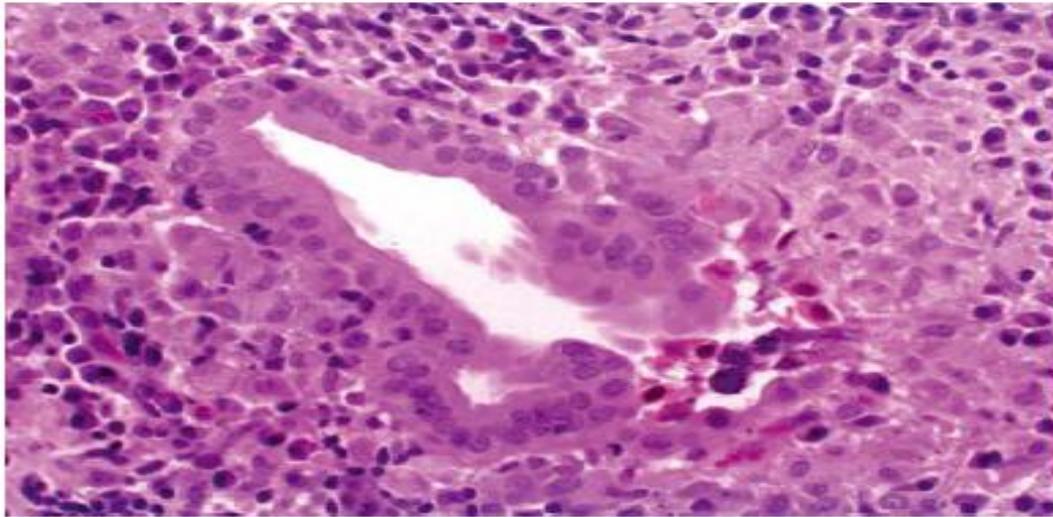


Figure 2. Aspect caractéristique de la cholangite destructrice lymphocytaire de la cirrhose biliaire primitive : inflammation lymphoplasmocytaire portale, destruction partielle du canal biliaire interlobulaire (diamètre 40-100 µm), aspect prolifératif des cellules biliaires restantes.

La ponction-biopsie hépatique (PBH) n'est pas nécessaire au diagnostic dans la majorité des cas. En revanche, elle demeure indispensable en cas de forme atypique, c'est-à-dire d'absence d'AAM (CBP « séronégative ») ou d'augmentation inhabituelle des transaminases (> 5 N) ou des IgG sériques (> 20 g/L) pouvant suggérer un syndrome de chevauchement (HAI), ou de toute autre pathologie hépatique suspectée [11].

L'examen histologique du foie n'est souvent pas indispensable pour établir le diagnostic mais l'est pour évaluer le pronostic et le meilleur traitement possible [2].

La lésion histologique caractéristique est la cholangite destructrice lymphocytaire (CDL) des canaux biliaires de petit et moyen calibres (canaux inter-lobulaires et septaux). Cette lésion est caractérisée par deux éléments principaux, l'infiltration lymphocytaire de l'épithélium biliaire, d'une part, auquel sont souvent associées des lésions de dégénérescence cellulaires (ballonisation, vacuolisation, fragmentation de la lame basale), et le caractère granulomateux du processus inflammatoire péricanalaire, d'autre part [33].

La probabilité d'observer ces lésions dites « florides » dépend du nombre d'espaces portes analysés et du stade d'évolution de la maladie. Compte tenu de la distribution hétérogène des lésions, on estime qu'il faut examiner au moins 15 espaces portes et plusieurs sections hépatiques pour apprécier convenablement l'existence d'une CDL ou d'une paucité des canaux biliaires inter-lobulaires. Aux stades précoces (stades portal et périportal, voir tableau 2), la probabilité d'observer une CDL sur un prélèvement biopsique à l'aiguille est de 40 à 50% [34].

Tableau 2 : Classification histologique de la CBP.

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

Le stade histologique tient compte à la fois du degré d'inflammation et de fibrose (Classifications de Ludwig [34] et de Scheuer [35]). Le stade de Scheuer prend également en compte la présence ou non de lésions biliaires florides ou d'une réaction ductulaire.

Quelle que soit la classification, le stade est défini en 4 catégories (Fig. 2) [6].

C'est le niveau lésionnel le plus avancé sur la biopsie qui définit le stade de la maladie: atteinte portale (stade 1), atteinte périportale (stade 2), atteinte septale (stade 3), cirrhose (stade 4) [6].

Source : D'après [6].

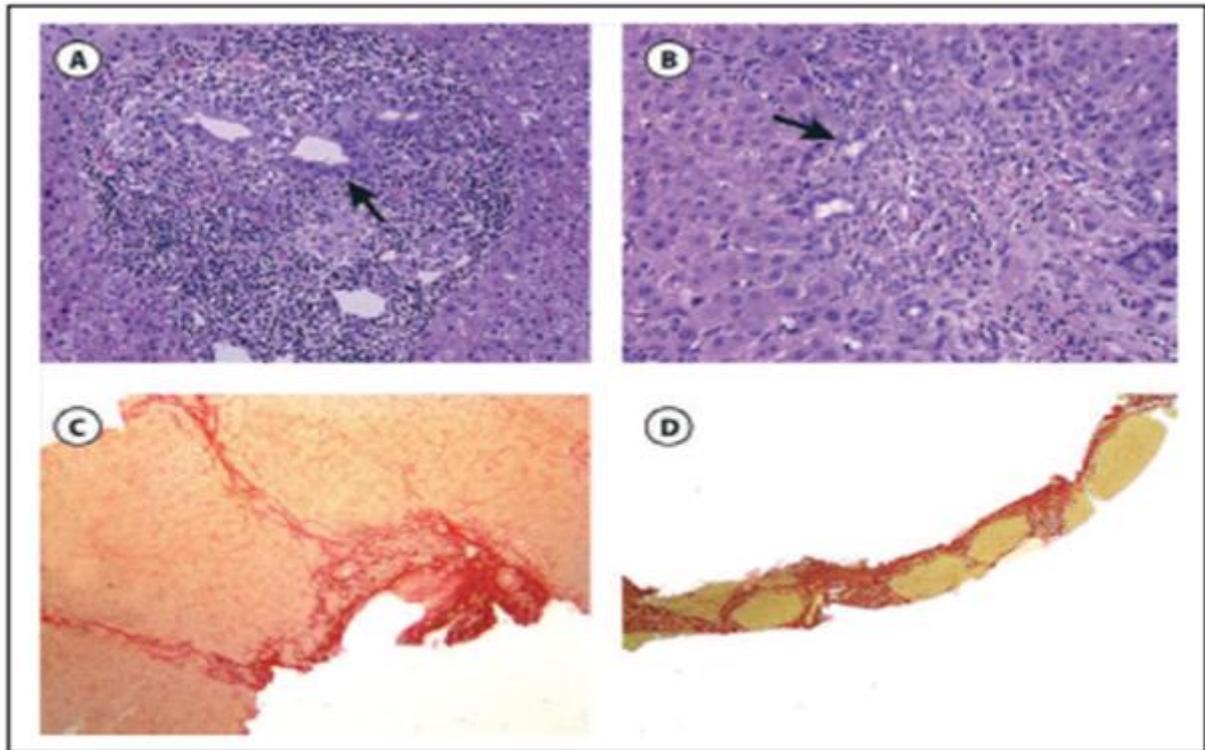


Figure 2 : Les 4 Stades histologiques de la CBP selon la classification de Scheuer.

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

L'élastométrie hépatique (Fibroscan) est une méthode concurrentielle d'évaluation du stade de la CBP. Elle a d'excellentes valeurs prédictives positive et négative pour la détection ou l'exclusion d'une fibrose sévère (F3) ou d'une cirrhose [36].

Elle est moins performante pour différencier les stades intermédiaires de fibrose (F2). Elle pourrait éviter la réalisation de la PBH dans le seul but d'affirmer ou d'éliminer l'existence d'une fibrose extensive. Toutefois, il n'y a aucune recommandation officielle d'utilisation de l'élastométrie dans le bilan initial de la CBP, l'AASLD se contentant d'évoquer son intérêt potentiel [13]. Plusieurs tests sériques de fibrose ont été évalués au cours de la CBP (acide hyaluronique, scores de Forns, APRI, FIB-4 et ELF). Mais ces marqueurs n'ont pas fait l'objet d'étude extensive de sorte que leur utilisation ne peut être recommandée en pratique clinique [6].

L'échographie du foie est une étape indispensable chez tout patient présentant des anomalies biologiques hépatiques. Si les voies biliaires apparaissent normales et si les AMA sont positifs, il n'est pas nécessaire d'effectuer d'investigation complémentaire des voies biliaires. Si le diagnostic est incertain, une cholangiographie doit être obtenue [2].

L'échographie, en l'absence d'une cirrhose véritable, est normale ou montre une hépatomégalie régulière. On observe parfois des adénopathies dans le pédicule hépatique.

L'échographie met souvent en évidence une hépatomégalie et une splénomégalie. Fait important, les voies biliaires intra-hépatiques ne sont pas dilatées. Une lithiase vésiculaire est assez fréquemment présente et ne doit pas égarer le diagnostic [37].

5- Diagnostic différentiel :

La principale difficulté diagnostique est représentée par l'absence d'AAM en IFI qui est la technique habituellement utilisée. Il est alors intéressant de rechercher les AAM par le Western blot. Si le Western blot, dans la sensibilité est supérieure à celle de l'IFI, est négatif, il faut discuter les autres causes d'atteinte des canaux biliaires inter-lobulaires et septaux proximaux (petites voies biliaires) représentées par les cholangites médicamenteuses (phénothiazine, halopéridol, imipramine, amoxicilline-acide clavulanique...), éventuellement une ductopénie idiopathique ou une maladie de Hodgkin et enfin, de façon théorique, une réaction du greffon contre l'hôte ou un rejet de greffe hépatique (tableau 3) [16].

Tableau 3 : Classification des maladies des voies biliaires intra-hépatiques de l'adulte.

Maladies cholestatiques primitives <ul style="list-style-type: none">• Cirrhose biliaire primitive• Cholangite sclérosante primitive• Ductopénie idiopathique de l'adulte Etiologie spécifique <ul style="list-style-type: none">• Médicaments• Ischémie• Rejet de greffe• Nutrition parentérale Maladies de système <ul style="list-style-type: none">• Sarcoidose• Mucoviscidose• GVH• Syndrome paranéoplasique (Hodgkin)
--

Source : D'après [16].

5-1- 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. Elle atteint avec prédilection l'homme jeune, mais elle peut survenir à tout âge [38]. La CSP est considérée comme une maladie rare environ 3 fois moins fréquente que la CBP [39].

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

PREMIERE PARTIE : ETUDE THEORIQUE

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 péricanalaies, peu ou pas inflammatoire. Des images de cholangite lymphocytaire (destructrice ou non) sont cependant possible dans une CSP [40].

Chapman a rapporté la présence de granulomes épithélioïdes dans la CSP autour des CBIL et dans les lobules hépatiques. Les granulomes épithélioïdes sont néanmoins plutôt présents dans le lobule, et ne sont pas à l'origine de lésions de cholangite granulomateuse, lésion typique de CBP [40].

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

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 de rétablir le diagnostic [20].

Tableau 4 : Les caractéristiques de la CBP et la CSP.

	Cirrhose biliaire primitive	Cholangite sclérosante primitive
Terrain	Femme 90%	Homme 66%
Clinique	Cholestase	Cholestase, douleurs hypochondre droit, angiocholite
Pathologies associées	Manifestations auto-immunes : syndrome de Gougerot-Sjogren, thyroïdite, polyarthrite rhumatoïde	Colite inflammatoire, Rectocolite hémorragique principalement
Biologie	Anticorps anti-mitochondries de type 2, autres auto-anticorps. Elévation des IgM avec IgG et IgA stables	pANCA(Anticorps Anticytoplasme des neutrophiles : fluorescence périmucléaire)
Imagerie biliaire	Normale	Alternance de rétrécissement et dilatation des voies biliaires intra et extra-hépatiques
Diagnostic	Histologie (ponction biopsie hépatique)	Imagerie (histologie pour le pronostic)
Traitement	AUDC Transplantation	AUDC Transplantation

5-2- Hépatite auto-immune :

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) [41].

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 [42].

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 affections. La présence ou l'absence d'anticorps anti-mitochondrie est souvent sans 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 [41].

5-3- Sarcoïdose :

La sarcoïdose et la cirrhose 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 [43].

Tableau 5 : Les caractéristiques de la sarcoïdose et de la cirrhose biliaire primitive.

	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

Source : D'après [43].

5-4- Hépatites médicamenteuses cholestatiques :

Les éléments permettant le diagnostic sont :

L'amélioration de la cholestase à l'arrêt du médicament, mais dans certains cas l'évolution peut être très longue et le diagnostic difficile.

L'absence d'anticorps anti-mitochondries [20].

6- Formes atypiques :

6-1- CBP séronégative :

Il s'agit d'une situation rare (environ 5% de l'ensemble des CBP).

Dans cette situation définie donc par l'existence d'une cholestase chronique et d'une cholangite lymphocytaire mais sans AAM, d'autres Ac anti-tissus sont présents dans 80-90% des cas (anti-noyaux et/ou anti-muscle lisse) et la CBP séronégative est alors appelée cholangite auto-immune.

Ces deux termes sont donc pratiquement synonymes. Les Ac anti-noyaux sont parfois des anti-gp 210 des pores nucléaires qui sont spécifiques de la CBP.

Fait important, 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.

Les cholangites auto-immunes doivent être bien différenciées des formes mixtes CBP/HAI, encor appelées «Overlap syndrome». Le terme cholangite auto-immune étant à l'origine d'une certaine confusion dans la littérature, il serait sans doute souhaitable d'utiliser uniquement le terme CBP séronégative (CBP anti-mitochondries négative) [30].

6-2- Formes mixtes CBP-HAI :

La CBP et l'HAI sont deux hépatopathies inflammatoires dites auto-immunes car de cause inconnue et habituellement associées à la présence d'auto-Ac. La CBP s'exprime sur un mode cholestatique, la cible initiale étant la cellule épithéliale biliaire, alors que l'HAI s'exprime sur un mode cytolytique, la cible initiale étant l'hépatocyte. Dans la très grande majorité des cas, les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques bien différentes de ces deux maladies permettent de porter le diagnostic formel de l'une d'elles. Cependant, chez certains malades, sont présents d'une part des signes de CBP et d'autres part des signes d'HAI, de façon simultanée ou successive. Le terme d'overlap syndrome (OS) (ou syndrome de chevauchement ou forme mixte) est alors employé.

Les critères diagnostiques utilisés sont la présence d'au moins 2 des 3 principaux critères de CBP (1. Activité sérique des PAL > à 2N ou de la GGT > à 5N ; 2. Présence d'AAM ($\geq 1/40$) ; 3. Lésions florides des canaux biliaires à l'examen histologique du foie) et d'au moins 2 des 3 principaux critères d'HAI (1. Elévation de l'activité des transaminases > 5N ; 2. Elévation des IgG > à 20 g/L ou présence d'AML de spécificité anti-actine ($\geq 1/80$) ; 3. Lésions nécrotico-inflammatoire périportales (hépatite d'interface) ou lobulaires d'intensité moyenne ou sévère).

Une analyse histologique rigoureuse est indispensable et doit comporter une description systématique (présence ou absence) «d'items» biliaires (cholangite, ductopénie, réaction ductulaire) et hépatocytaires (hépatite d'interface dont l'intensité peut être évaluée par le score METAVIR) ; ceci souligne le rôle essentiel des anatomopathologistes dans la démarche diagnostique.

L'utilisation du score diagnostique d'HAI proposé par l'«International Autoimmune Hepatitis Group» n'est bien adaptée au diagnostic d'OS car ce score a été conçu à l'originare pour différencier HAI et maladies cholestatiques en tenant compte de manière négative des signes de lésions biliaires [44].

Ces formes mixtes peuvent présenter une cause importante et méconnue de résistance à l'AUDC. Ceci est en accord avec la récente démonstration que la sévérité de la

nécrose parcellaire lymphocytaire et de l'inflammation lobulaire est un facteur prédictif de progression de la fibrose chez les patients ayant une CBP traitées par AUCD [15].

6-3- CBP «Cholestase négative» :

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 associée. Un suivi très prolongé (18ans) a permis de montrer qu'une cholestase et des symptômes apparaissent chez la quasi-totalité de ces malades. Cependant, l'évolution est très lente sur le plan histologique sans constitution de cirrhose et aucun décès de cause hépatique n'est observé. Cette forme «cholestase négative», pourrait correspondre soit à un stade très précoce de l'ensemble des CBP, soit à un sous-groupe ayant une histoire naturelle différente [30].

7- Association à d'autres maladies :

La CBP est une atteinte hépatique qui peut être associée à d'autres maladies auto-immunes.

Tableau 6 : Maladies extra-hépatiques associées avec la CBP.

Extrahepatic disease	Prevalence (%)
Sjögren syndrome	30–58
Gallstones	30–50
Decreased pulmonary diffusion capacity	40–50
Renal tubular acidosis	20–33
Osteoporosis	15–40
Bacteriuria	11–35
Arthropathy	4–38
Rheumatoid arthritis	3–26
Hypothyroidism	11–32
Raynaud phenomenon	7–14
CREST syndrome ^a	3–6
Autoimmune thyroiditis	3–6
Autoimmune anemias	1–2
Psoriasis	1–13
Lichen planus	0.5–6
Ulcerative colitis	0.5–1

Source: Primary biliary cirrhosis Marlyn J. Mayo, Dwain L. Thiele YAMADA 2009

7-1- Syndrome de Gougerot Sjögren :

D'autres maladies auto-immunes d'origine non hépatique sont fréquemment associées avec la CBP comme le syndrome de Gougerot-Sjögren, qui est mis en évidence chez environ 70 % [12].

Le syndrome de Gougerot Sjögren maintenant appelé dans l'ensemble de la littérature syndrome de Sjögren (SS) est une maladie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphoïde des glandes salivaires et lacrymales responsable d'une sécheresse buccale et oculaire, et par la production de différents auto-anticorps [45].

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

La présence d'anticorps anti-mitochondries de type M2 est un bon facteur prédictif du développement de CBP chez les patients suivis pour un SGS [46].

7-2- Polyarthrite rhumatoïde :

La CBP peut être responsable d'arthralgies de par elle même ou par le biais d'une association avec le syndrome de Sjögren. Cette dernière association peut être à l'origine d'arthrites habituellement non destructrices [12].

La prévalence de la PR dans les CBP serait estimée à 2 à 6 %. Les cas rapportés récemment concernent des PR indiscutables et érosives, sévères, cependant l'association était antérieurement discutée sur la foi des critères ACR modifiés 1984 «American College of Rheumatology», et non des critères EULAR/ACR 2010 qui tiennent compte des anticorps anti-protéines citrullinées. Des données de la littérature, on peut conclure que le facteur rhumatoïde présent chez 50 % des CBP ne fait pas le diagnostic de PR, qui ne concernerait donc qu'environ 5 % des patients, mais que la présence d'une cholestase incite à rechercher une augmentation polyclonale des IgM et des anticorps anti-mitochondries de type M2 pour dépister une CBP associée. La spécificité de ces anticorps dans le cadre de la PR pour le diagnostic de CBP reste à préciser. Dans tous les cas, seule l'analyse histologique du foie permettra de mettre en évidence des lésions spécifiques [47].

7-3- Sclérodermie :

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

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

La ScS précède la CBP dans 59 % des cas [48].

La prévalence de la sclérodermie chez les patients suivis pour une CBP varie selon les séries de 7 % à 30 %. Rigamonti et al. ont rapporté une série de 580 patients suivis pour une CBP. Parmi eux, 43 présentaient une sclérodermie, dont 40 une forme limitée type CREST syndrome.

La sclérodermie est la connectivite le plus fréquemment associée à la CBP. La présence d'anticorps anti-mitochondries spécifiques de la CBP est retrouvée dans environ 15 % des sclérodermies.

L'évolution de la maladie hépatique semble, pour des raisons peu claires, différente selon le statut des patients, CBP seule ou CBP associée à la sclérodermie [46].

7-4- Sarcoïdose :

La sarcoïdose est une maladie systémique, d'étiologie inconnue qui affecte de nombreux organes, notamment le foie.

L'atteinte hépatique est souvent asymptomatique. Rarement, elle peut mimer une cirrhose biliaire primitive (CBP). La coexistence de ces deux pathologies chez un seul malade a été également décrite.

Le diagnostic de sarcoïdose et de CBP peut être simultané ou de façon différée.

Cette association, bien que rare, a été déjà rapportée dans la littérature, ce qui incite donc à rechercher une CBP associée à la sarcoïdose lorsque l'évolution clinique et biologique est atypique [43].

7-5- 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 FI, élément indispensable au transport, puis à l'absorption de la vitamine B12 au niveau de l'iléon terminal.

Le diagnostic de maladie Biermer a été évoqué devant une anémie macrocytaire, avec gastrite atrophique fundique et présence d'anticorps anti-cellules pariétales et anti-facteurs intrinsèques, l'évolution a été favorable sous vitaminothérapie B12 parentérale.

Les deux affections sont fréquemment associées à d'autres pathologies auto-immunes, mais l'association CBP et anémie de Biermer est par contre exceptionnelle.

Habituellement, l'évolution des deux affections est indépendante, et la physiopathologie de cette association demeure incertaine mais fait évoquer des hypothèses d'auto-immunité.

Cependant, l'association CBP et maladie de Biermer a été rarement décrite dans la littérature, Culp et al. n'en ont rapporté que deux cas dans une série de 113 patients atteints

de CBP, chez ces deux malades, la maladie de Biermer s'est déclarée avant le diagnostic de CBP.

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 cherché devant une anémie ou une gastrite atrophique, et la recherche systématique de la maladie de Biermer en cas de CBP ne peut être recommandée à la lumière des données actuelles [17].

7-6- Maladie cœliaque :

On distingue deux formes d'atteinte hépatique liées à la MC. D'une part, l'hypertransaminasémie d'origine cryptogénétique et, d'autre part, les hépatopathies d'origine auto-immune [49].

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 une maladie du foie associée : cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune ou cholangite sclérosante (Tableau7) [50].

Tableau 7. Principales causes d'anomalies des tests hépatiques au cours de la MC.

Augmentation des transaminases : 40 %

Hépatite auto-immune : ± 5 %

Cirrhose biliaire primitive : ± 5 %

Cholangite sclérosante : ± 5 %

Lésions non spécifiques : 25 %

Une ponction biopsie hépatique est à envisager afin d'éliminer une maladie auto-immune hépatique associée. Ainsi, lors de ces maladies, il n'y a généralement pas d'amélioration de la fonction hépatique sous RSG [49].

L'association CBP et MC pourrait ne pas être fortuite, et de nombreux auteurs estiment qu'il est important de dépister une CBP en cas de MC et inversement de dépister une MC en cas de CBP avérée. Ainsi, certains malades ayant une CBP avancée et mis sur une liste de transplantation se sont vus retirés de cette liste parce que le diagnostic de MC a été porté, permettant de débiter le régime sans gluten et de stopper la dégradation des tests hépatiques. L'association de ces deux maladies n'est pas surprenante car elles ont des

caractéristiques communes, en particulier une réponse lymphocytaire T défectueuse et à une association à d'autres maladies auto-immunes [51].

7-7- Dysthyroïdie :

Environ 20 % des malades atteints de cirrhose biliaire primitive ont une hypothyroïdie dans l'évolution de la maladie [52]. Celle-ci peut précéder la cirrhose biliaire primitive de plusieurs années. L'hyperthyroïdie est plus rare. Un dosage de la TSH doit être réalisé au moment du diagnostic puis tous les ans en l'absence de symptômes. Il faut penser à rechercher systématiquement une dysthyroïdie en cas d'aggravation inexplicée du prurit et de la cholestase [53].

8- Complications et évolution :

La CBP évolue schématiquement en 3 phases :

Une phase asymptomatique pouvant durer plus de 10 ans et passer inaperçue en l'absence d'une analyse systématique des tests biologiques hépatiques.

Une phase symptomatique de 5 à 10 ans marquée par une fatigue, un prurit, une cholestase biologique progressive et le développement d'une fibrose hépatique et d'une ductopénie.

Enfin, une phase terminale (hyperbilirubinémie > 100 µmol/L) caractérisée par un ictère permanent associé à une altération de l'état général, à une cirrhose, à une HTP, puis à une insuffisance hépatique conduisant au décès en 2 à 4 ans si une transplantation hépatique n'est pas envisageable [6].

8-1- Prurit :

Le prurit est présent chez environ 70% des patients atteints de CBP à un moment donné de leur maladie. Il est généralement modéré et intermittent [2], mais peut être sévère ou permanent dans 10% des cas. Sa physiopathologie est mal connue. Sa nature hautement subjective rend son évaluation difficile et l'utilisation d'une échelle visuelle analogique est nécessaire à sa quantification.

8-2- Ostéopénie :

Le risque de l'ostéoporose est multiplié par 3 au cours de la CBP [54]. L'ostéopénie peut être aggravée par l'utilisation de corticostéroïdes. Il est recommandé de réaliser une densitométrie osseuse au moment du diagnostic et tous les 2 ans [55]. Chez les femmes ménopausées, le traitement hormonal substitutif n'aggrave pas la maladie et diminue le risque d'ostéoporose [56].

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

8-3- Déficit en Vitamines A, D, K :

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.

8-4- Celle de Cirrhose :

L'atteinte anatomopathologique de CBP se caractérise par une cholangite destructrice liée à une atteinte spécifique des canalicules biliaires inter-lobulaires responsable d'une hépatite périportale conduisant à la cirrhose [5].

Dans l'étude de Corpechot et al, 4 facteurs prédictifs de développement de la cirrhose ont été clairement mis en évidence : en premier lieu le stade histologique selon la classification de Ludwig. E. Les autres variables prédictives étaient la bilirubinémie, l'albuminémie et la sévérité de la piecemeal necrosis lymphocytaire.

8-4-1- HTP :

L'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, une splénomégalie. Elle est estimée indirectement par un gradient de pression portocave ou hépatique (GPH) supérieure à 5 mm Hg [57].

L'indication d'une gastroscopie pouvait se discuter, même si le malade ne présentait 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 hypertension portale est l'hyperplasie nodulaire régénérative.

La prévalence de cette complication n'est pas bien connue mais elle pourrait atteindre 40% des malades à un stade précoce [58].

8-4-2- Ascite :

L'ascite est une complication fréquente qui révèle souvent la cirrhose, deux conditions sont nécessaires à son installation : L'HTP et l'insuffisance hépatorénale. A un stade avancé de la cirrhose. L'ascite est définie par la présence de liquide dans la cavité péritonéale, Elle se développe l'ors qu'il existe une hypertension portale et une rétention hydrosodée, toutes deux associées à une transsudation de liquide d'origine lymphatique (dont la synthèse est augmentée) des vaisseaux capillaires et veineux du système porte vers la cavité péritonéale. La présence d'ascite lors de cirrhose expose le patient au risque de développer des complications dont l'infection spontanée du liquide d'ascite [60].

8-4-3- Granulome hépatique :

La prévalence des granulomes hépatiques dans la CBP varie de 30 à 50 %. Il s'agit le plus souvent de granulomes de localisation péri-portale, associés aux lésions biliaires caractéristiques.

Dans la série de Drebber et al. [4], une cholangite granulomateuse était constatée dans 51 % des cas de CBP, et dans 40 % des cas de syndrome de chevauchement (CBP et hépatite auto-immune).

La cholangite granulomateuse était associée à un infiltrat lymphocytaire intra-épithélial dans 25 % des cas et à une cholangite granulocytaire dans les autres cas. Il s'agissait de petits granulomes lobulaires bien formés et composés d'histiocytes dans la majorité des cas, constatés dans 23 % des cas de CBP contre 5 % des cas de syndromes de chevauchement. Les granulomes sont plus souvent constatés aux stades initiaux de la maladie et semblent être associés à un pronostic plus favorable [4].

8-4-4- Varices œsophagiennes :

Les varices œsophagiennes sont des dilatations veineuses de la sous-muqueuse se répartissant en quatre cordons sur la circonférence œsophagienne [19].

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

L'AASLD recommande la recherche systématique des varices œsophagiennes dans le bilan initial de la maladie, quelque soit le stade [55].

8-4-5- Hémorragie digestive :

Les hémorragies digestives par rupture des varices œsophagiennes et/ou gastriques, une des complications redoutables des hépatopathies chroniques, sont de constatation fréquente [60]. Ces hémorragies digestives peuvent engager le pronostic vital du malade. D'importants progrès ont été faits dans leur prise en charge par les traitements endoscopiques et pharmacologiques. En l'absence de traitement, leur mortalité serait comprise entre 30 et 50%, surtout liée à la gravité d'une cirrhose sous jacente et/ou à la récurrence précoce de l'hémorragie [60,61].

8-4-6- Insuffisance hépatocellulaire (ICH) :

La progression de la cirrhose entraîne une insuffisance hépatique responsable des signes cliniques (hépatomégalie à bord inférieur tranchant, angiomes stellaires, érythrose palmaire, ictère, hippocratisme digital, ongles blancs, astérix, fœtor hépatique, hypogonadisme, gynécomastie) et de la perturbation des tests biologiques (Diminution du TP avec diminution du facteur V, bloc β - γ , hyperbilirubinémie type mixte) [62].

8-4-7- Carcinome hépatocellulaire (CHC) :

Le carcinome hépatocellulaire est une complication considérée comme rare au cours de la cirrhose biliaire primitive. Cependant, les études sont discordantes et l'incidence exacte du carcinome hépatocellulaire au cours de cette maladie est encore mal connue. Certaines études suggèrent que le carcinome hépatocellulaire pourrait être aussi fréquent au cours de la cirrhose biliaire primitive que dans d'autres causes de cirrhose. Le carcinome hépatocellulaire ne doit pas être considéré comme une complication rare de la cirrhose biliaire primitive. Son incidence au stade tardif de la maladie n'est pas loin d'égaliser celle observée au cours de la cirrhose virale C. Par conséquent, il est nécessaire d'appliquer aux malades ayant atteint un stade tardif de la cirrhose biliaire primitive 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 [63].

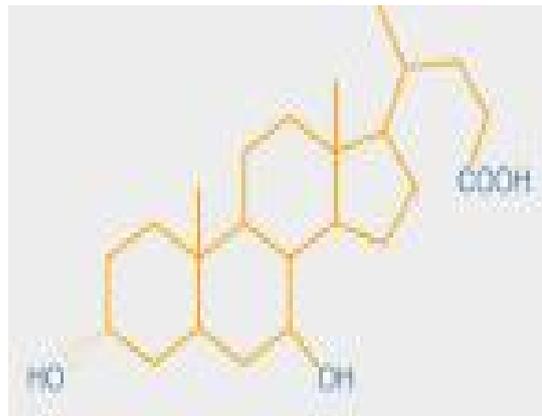
CHAPITRE II : Prise en charge de la CBP :

1- Objectifs du traitement :

Les principaux buts du traitement de le CBP sont :

- Prévenir ou retarder la cirrhose dans les formes précoces de la maladie ;
- Empêcher la survenue du stade terminale chez les cirrhotiques ;
- Diminuer la mortalité et le recours à la transplantation hépatique.

2- L'acide ursodésoxycholique (AUDC) : Ursolvan®



La cirrhose biliaire primitive 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 [64,65] : aucune d'entre elles n'a montré de bénéfice significatif sur l'évolution clinique ou histopathologique [64,65]. Une nouvelle approche thérapeutique, fondée sur l'hypothèse que les lésions hépatiques de la cirrhose biliaire primitive pourraient être en partie secondaires à l'accumulation intracellulaire d'acides biliaires endogènes toxiques, a consisté en l'administration d'acide ursodésoxycholique, acide biliaire dénué de toxicité hépatocytaire [66].

L'acide ursodésoxycholique est un acide biliaire hydrophile présent à l'état normal dans la bile humaine à de très faibles concentrations. L'administration de ce médicament représente le traitement de première ligne des cholangiopathies inflammatoires et cholestatiques.

L'AUDC est le seul traitement de la CBP dont l'efficacité a été clairement démontrée dans plusieurs grands essais thérapeutiques randomisés. C'est actuellement le seul médicament spécifiquement approuvé pour le traitement de la CBP.

2-1- Mécanismes d'action :

L'AUDC est un acide biliaire tertiaire hydrophile non-cytotoxique, épimère de l'acide chenodeoxycholique, représentant moins de 4% des acides biliaires totaux chez l'homme [67].

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 (acide 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 [68,69]. Cet effet s'expliquerait en partie par une modification de l'expression des transporteurs des acides biliaires dans le foie [70]. 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 (Effet sur la circulation entéro-hépatique).
- 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 [71].
- 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 induite par Fas en inhibant l'activité des caspases [72].
- Enfin, l'AUDC pourrait exercer un effet immunomodulateur en diminuant notamment l'expression aberrante des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type I à la surface des cellules épithéliales biliaires des patients atteints de CBP [73].

2-2- Effets thérapeutiques :

2-2-1- Effet sur la survie :

L'effet thérapeutique sur la progression de la maladie et la survie en particulier a été plus difficile à établir en raison de l'hétérogénéité des essais cliniques, du faible nombre de patients et des durées de suivi insuffisantes. L'analyse des données combinées des 3 premiers essais effectués contre placebo (français, canadien, américain) [74] a montré que la survie sans TH des patients traités par AUDC pendant 4 ans était supérieure à celle des patients ayant reçu soit un placebo pendant 4 ans soit un placebo pendant 2 ans suivi d'un traitement en « ouvert » par AUDC pendant encore 2 ans. Ces résultats ont été cependant réfutés par la méta-analyse de l'ensemble des essais thérapeutiques publiés n'ayant pas retrouvé d'effet significatif du traitement sur le risque de décès, de TH ou de complications de la maladie [75]. Les résultats de cette méta-analyse sont critiquables car plus de la moitié des essais inclus étaient de durée inférieure à 2 ans ou évaluaient des posologies non optimales d'AUDC. Une seconde méta-analyse effectuée à partir de l'ensemble des essais ayant testé l'AUDC à une posologie ≥ 11 mg/kg/j pendant une période d'au moins 2 ans a confirmé l'existence d'un bénéfice thérapeutique sur la survie

sans TH ainsi qu'une diminution de la progression histologique à partir des stades précoces [76].

Les études observationnelles menées sur le long terme ont montré que la survie des patients traités par l'AUDC augmentait, confirmant ainsi les résultats de l'analyse combinée des principaux essais contrôlés chez 548 patients recevant l'AUDC à la dose de 13 à 15 mg/kg/j pendant 4 ans. La survie des patients ayant un stade histologique 1 ou 2 de la maladie n'est pas différente de celle d'une population contrôle. Pour ces patients, on estime que 6 % évolueront vers la transplantation ou le décès sur une période de 10 ans et 22 % le feront sur une période de 20 ans. En revanche, la survie des malades débutant le traitement alors qu'ils ont un stade histologique 3 ou 4 reste significativement inférieure à celle de la population témoin (risque relatif 2,2) [2].

2-2-2- Effet sur la progression histologique :

L'étude de la progression histologique de la cirrhose biliaire primitive et des traitements susceptibles de l'influencer est gênée par les contraintes propres à l'histoire naturelle de la maladie et à la faible puissance statistique des essais cliniques. L'utilisation de modèles de progression histologique de type Markovien permet de résoudre cette difficulté. Cette méthodologie a ainsi permis de montrer que l'acide ursodésoxycholique diminue de manière significative le taux de progression de la fibrose hépatique au cours de la cirrhose biliaire primitive.

Ainsi, la progression vers le stade de cirrhose ou de fibrose extensive est considérablement ralentie comme l'a montré l'étude de Corpechot et al. Plus récemment, l'essai espagnol et l'analyse combinée des données individuelles de 4 essais confirment la forte réduction de la progression vers la cirrhose [77]. De même, lorsque la survie des malades traités a été comparée à celle de populations appariées pour l'âge, le sexe ou comparées à la survie prédite par les modèles, il a toujours été montré que l'acide ursodésoxycholique avait un effet très significativement bénéfique.

2-2-3- Effet sur la biochimie hépatique:

Tous les patients ayant des anomalies biologiques sont justiciables du traitement par l'AUDC.

Ce traitement a un effet bénéfique bien établi sur les taux de bilirubine, des enzymes hépatiques (en particulier les PAL), du cholestérol et des IgM [78].

Le but du traitement est d'obtenir la meilleure réponse biochimique possible, l'idéal étant la normalisation de la bilirubinémie et des tests biochimiques courants, transaminases et phosphatases alcalines évaluées tous les 3 mois pendant la première année. En effet, la réponse biochimique obtenue pendant la première année de traitement est fortement corrélée à l'évolution à long terme. Ainsi, dans la cohorte des patients suivis dans le service [2], une normalisation de la bilirubinémie ($< 17 \mu\text{mol/L}$) et une activité sérique des transaminases aspartate-aminotransférases (ASAT) inférieure à 2N et des phosphatases

alcalines inférieure à 3N sont obtenues chez 60 % des patients et s'associent à une survie sans transplantation, similaire à une population normale. D'autres ont défini la réponse comme optimale si l'activité des phosphatases alcalines était normale ou diminuait de plus de 40 % après 1 an de traitement [2].

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 atteint à 1 an. Vingt pour cent des patients ont une normalisation complète des tests hépatiques après 2 ans de traitement [6].

2-2-4- Effet sur l'HTP:

Le traitement par AUDC retarde l'apparition et diminue la sévérité de l'hypertension portale [79]. L'essai de la Mayo Clinic montrait en outre une diminution de l'incidence des varices œsophagiennes sous AUDC [75].

2-2-5- Effet sur le prurit:

L'effet de l'AUDC sur le prurit et la fatigue est discordant selon les essais et ne ressort pas de manière significative dans les méta-analyses [2]. Un seul essai de grande taille a montré une diminution significative de la fréquence et de l'intensité du prurit sous AUDC [66].

2-3- Modalités d'utilisation :

Les recommandations de l'EASL et de l'AASLD sont de traiter par AUDC (13-15 mg/kg/j) de manière prolongée tous les patients atteints de CBP quel que soit leur stade, même s'ils sont asymptomatiques [13,14]. L'AUDC est administré le plus souvent en 2 (parfois 3) prises orales.

L'AUDC est absorbé dans l'intestin, conjugué dans le foie à la glycine et à la taurine et sécrété dans la bile. Il passe ensuite dans la circulation entéro-hépatique après réabsorption active au niveau de l'intestin terminal. L'AUDC est donc une « prodrogue » dont la biotransformation en métabolite actif (acide glyco- ou tauroursodésoxycholique) est exclusivement hépatique. Par conséquent, sa posologie doit être adaptée à la fonction hépatique et, si possible, à la concentration plasmatique des acides biliaires circulants [80]. Les posologies utilisées dans les essais contrôlés vont de 10 à 15 mg/kg/j. Deux essais récents ont montré que la dose optimale efficace était comprise entre 13 et 20 mg/kg/j, permettant un enrichissement maximal de la bile et du sérum en AUDC et une diminution plus importante des paramètres biochimiques hépatiques [81,82]. Une posologie égale (ou inférieure) à 10 mg/kg/j doit être considérée comme sous-optimale. Cependant, les doses d'AUDC doivent être adaptées à la sévérité de la CBP.

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. 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 [6].

2-4- Contres indications :

L'AUDC est en principe contre indiqué au cours du 1er trimestre de la grossesse et au cours de l'allaitement, mais aucune toxicité pour le fœtus ou le nouveau-né n'a été rapporté chez les patientes ayant conçu et mené leur grossesse et l'allaitement sous AUDC [6].

2-5- Les effets secondaires :

L'administration d'AUDC ne comporte pas ou peu d'effets secondaires. Une prise de poids, en moyenne de 3 kg, est fréquemment observée. Elle peut être plus importante avec l'arrêt du tabac qui doit toujours être obtenu. Chez les patients ayant une cholestase franche et un prurit, l'AUDC peut augmenter transitoirement le prurit. Dans cette circonstance, il est recommandé de débiter le traitement avec des doses journalières de 4 à 6 mg/kg et de les augmenter ensuite progressivement. Certains patients se plaignent de reflux acide, symptôme bien contrôlé par la prise de l'AUDC au moment des repas. La prise d'anti-H2 ou d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est parfois nécessaire sans que cela nuise à l'efficacité du traitement [2].

2-6- Facteurs pronostiques :

Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont :

➤ En début de traitement :

Une bilirubine totale élevée ($> 17 \mu\text{moles/L}$), un stade histologique ≥ 3 , une mesure de la dureté du foie $> 9,6 \text{ kPa}$ et l'existence sur la PBH d'une hépatite d'interface significative (segmentaire et focale dans la majorité des espaces porte ou circonférentielle dans plus de 50% d'entre eux)

➤ Sous traitement :

Une réponse biochimique à 1 an insatisfaisante et une augmentation de la dureté du foie $> 2,1 \text{ kPa/an}$. Les indicateurs pronostiques non spécifiques (dont les scores de Child-Pugh et MELD) sont valides au stade de cirrhose. La réponse biochimique à 1 an est l'un des facteurs les plus fortement liés au pronostic [6].

2-7- Réponse partielle :

Il existe plusieurs définitions de la réponse biochimique incomplète (Tableau 8) [82-86]. Les critères de Paris, qui ont été validés dans différentes populations, sont recommandés par l'EASL et l'AASLD dans le but d'identifier les patients mauvais répondeurs à l'AUDC [13,14]. Ces patients ont une survie sans TH de 51 % à 10 ans alors qu'elle est de 90 % chez le répondeur [84]. L'augmentation de la dureté du foie mesurée par élastométrie est probablement un bon critère de réponse incomplète à l'AUDC [36]. Cependant, il n'existe pas d'étude prospective démontrant de façon formelle l'intérêt de l'élastométrie dans le suivi des patients et aucune recommandation officielle n'a été faite à ce sujet [6].

Tableau 8 : 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).		

Source : D'après [82-86].

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:

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

Trente à 40 % des patients n'ont pas de réponse optimale à l'AUDC, c'est-à-dire ont une bilirubinémie supérieure à 20 $\mu\text{mol/L}$ ou des ASAT supérieures à 2N ou des

phosphatases alcalines supérieures à 3N. Chez ces patients, un traitement adjuvant est nécessaire [2].

3- Traitement adjuvant :

L'addition de colchicine, de methotrexate ou de mycophenolate mofetil n'apporte pas de bénéfice thérapeutique. Les traitements semblant pouvoir améliorer la réponse à l'AUDC sont les corticostéroïdes, en particulier le budésonide, les fibrates (agonistes du récepteur nucléaire PPAR α) et les dérivés synthétiques de l'acide chenodésoxycholique dont l'acide obéticholique (agonistes du récepteur nucléaire des acides biliaires). L'adjonction de prednisone (ou prednisolone) à la dose de 10 à 30 mg/j, associée ou non à l'azathioprine, améliore les tests biochimiques et l'inflammation histologique aux stades précoces de la maladie mais augmente significativement le risque d'ostéopénie. Le budésonide à la dose de 6 à 9 mg/j semble avoir les mêmes effets bénéfiques mais avec un risque d'ostéopénie cortico-induite moins élevé [87,88]. A noter qu'il est contre-indiqué chez les patients 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 [6].

Il semble que le budésonide, et vraisemblablement les corticoïdes en général, peuvent avoir un effet bénéfique au cours de la cirrhose biliaire primitive s'ils sont prescrits suffisamment tôt au cours de la maladie et en association avec l'acide ursodésoxycholique. Ils sont en revanche inefficaces et potentiellement délétères s'ils sont donnés en traitement de deuxième intention en situation de résistance à l'acide ursodésoxycholique et/ou de maladie tardive au stade de cirrhose, c'est à dire en cas de cholestase réfractaire [87,88].

4- Traitement de syndrome de chevauchement :

La cause la plus fréquente de résistance à l'AUDC et l'OS associant les critères d'HAI et les critères de CBP. Les patients ayant à la fois les critères de CBP et d'HAI doivent être traités par l'AUDC mais aussi par le traitement classique de l'HAI : Corticoïdes/Immunosuppresseurs.

4-1- Les corticoïdes :

La prédnisone (Cortancyl®); La prédnisolone (Solupred®) C'est un glucocorticoïde de synthèse d'action brève, administré par voie orale à la dose de 0,5 à 1 mg/Kg/j au début de traitement, puis on diminue progressivement la dose.

Les effets des glucocorticoïdes :

a. Les effets centraux :

Les glucocorticoïdes diminuent la douleur et pourraient avoir un effet sur la diminution de la fatigue et la perception de la douleur.

b. Les effets anti-inflammatoires :

Les glucocorticoïdes peuvent diminuer les réactions inflammatoires au niveau du muscle.

c. Les effets métaboliques :

Les glucocorticoïdes augmentent la synthèse de glycogène musculaire, et favorisent l'utilisation des lipides, éléments très intéressants au niveau du métabolisme énergétique du muscle chez un sportif. Une étude réalisée en 2004, dont l'objectif n'était pas de mesurer la performance, a montré que, chez des sujets sains ayant pris pendant six jours de la prednisone orale à 0,5mg/kg/j, l'IGF1 a augmenté de 35 % à l'issue de cette corticothérapie. Il s'agit donc bien d'un facteur d'anabolisme musculaire.

d. Les effets ergogènes :

Les travaux menés en expérimentation animale mettent en évidence des effets des glucocorticoïdes sur la performance. Ainsi, des rats ayant un accès volontaire à une roue d'activité augmentent de façon très significative leur activité dans la roue (en nombre de km courus par 24h) quand on leur injecte en sous-cutané de la corticostérone (l'analogue du cortisol chez le rat). Cet effet serait lié à une stimulation de la production de dopamine au niveau du nucleus accumbens (mais aussi à l'activation d'autres régions du cerveau impliquées dans l'activité motrice) [89].

Les contres indications :

Les CI sont présentées par les maladies infectieuses, l'ulcère gastroduodénale, le psoriasis, l'herpes, la varicelle, les parasitoses, le glaucome, l'HTA, la grossesse, les ATCD psychiatriques.

Les effets secondaires :

Les ES de la corticothérapie au long cours sont, le syndrome «Cushingoïde» avec un faciès bouffi, un hirsutisme, une acné, une aménorrhée, l'ostéoporose cortisonique, l'hyperglycémie, la perforation d'ulcère gastroduodénale, des hémorragies gastroduodénales, les troubles psychiatriques, la déplétion potassique, la rétention de l'eau et de Na, on note aussi des troubles visuels, représentés par la cataracte et glaucome, les atrophies musculaires invalidantes.

Précautions à prendre :

Les corticoïdes classiques doivent être pris de préférence en une seule fois le matin pour ne pas perturber le sommeil. Il ne faut jamais les arrêter brutalement car cela peut déclencher une rechute et un risque d'insuffisance surrénalienne. La prise de calcium et de vitamine D est nécessaire dans les traitements prolongés pour prévenir la déminéralisation osseuse.

4-2- Les immunosuppresseurs :

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.

Utilisations :

Comme leur nom l'indique, ils ont pour fonction de diminuer voire supprimer l'activité du système immunitaire. En cas de maladie inflammatoire (auto-immune ou auto-inflammatoire, par exemple), ces médicaments peuvent calmer la maladie.

Un équilibre doit être trouvé entre ce but, et le corollaire de la baisse d'activité du système immunitaire, à savoir les infections et certaines tumeurs.

Les immunosuppresseurs servent aussi à prévenir le rejet de greffe.

Les contres indications :

Les CI sont représentées par la notion d'hypersensibilité à l'azathioprine, les infections aiguës, la grossesse, l'allaitement.

Les effets secondaires :

Les ES sont représentées par la fièvre, les frissons, les nausées et les vomissements surtout pendant la première semaine. On peut noter des réactions allergiques à type de fièvre, de myalgies, d'arthralgies et d'éruptions cutanées. La toxicité hématologique est représentée par la leucopénie, la thrombopénie et l'aplasie médullaire. On peut aussi noter une fréquence accrue de tumeurs malignes lymphoréticulaires et des cancers cutanées chez les transplantés.

5- Traitement des symptômes et des complications :

5-1- Prurit :

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), puis en cas d'échec à la rifampicine (150-600 mg/j) qui est souvent plus efficace, enfin si nécessaire à la naltrexone (25-50 mg/j) ou à la sertraline (25-100 mg/j) d'efficacité variable et 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 dans la pratique. La photothérapie par UVB pourrait avoir un effet bénéfique mais il n'existe pas d'étude de grande taille. Dans les 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 en cas d'insuffisance hépatique associée [6].

5-2- Fatigue :

Ce symptôme fréquent n'a aucune relation avec la sévérité de la maladie. Il est souvent associé à des désordres cognitifs et émotionnels, des signes de dépression. Il est aussi associé à des troubles du sommeil et une somnolence diurne exagérée. Le modafinil, un médicament approuvé pour le traitement de la narcolepsie, semble apporter un bénéfice chez les patients souffrant de fatigue et de somnolence diurne [2].

5-3- Hypercholestérolémie :

L'AUDC induit une diminution de l'ordre de 15 % à 20 % du cholestérol total et du LDL cholestérol. Outre les mesures diététiques, les statines peuvent être prescrites. Elles n'influencent pas les tests hépatiques de manière significative [2].

5-4- Ostéoporose :

Concernant le risque d'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) même si le bénéfice n'est pas formellement démontré. Un traitement par alendronate (70 mg/ semaine) est indiqué en cas d'ostéoporose (T score < 2,5) ou d'antécédent de fracture porotique [6].

5-5- HTP :

De rares patients développent une hypertension pré-sinusoïdale en l'absence de cirrhose. La prise en charge de l'hypertension portale n'est pas différente de celle de tous les patients avec une cirrhose. L'hypertension portale sévère peut être une bonne indication à la transplantation et doit être préférée au shunt portosystémique intrahépatique transjugulaire [2].

Les effets des β -bloquants non sélectifs, et tout particulièrement du propranolol, sur l'hémodynamique systémique et splanchnique ont été largement étudiés chez les patients atteints de cirrhose. Il est actuellement bien établi que le propranolol diminue l'hypertension portale.

Le propranolol a des contre-indications nombreuses (asthme, insuffisance cardiaque congestive, bronchopathie chronique obstructive, bloc auriculo-ventriculaire non appareillé, bradycardie importante, diabète insulino-dépendant, phénomène de Raynaud...) et des effets indésirables, fréquents, mineurs (asthénie, troubles psychologiques..).

En cas de varices œsophagiennes, une perfusion mensuelle de biphosphonate doit être préférée [2].

6- La transplantation hépatique :

L a CBP était l'une des principales indications de la TH dans les années 1980.

Actuellement, elle représente moins de 5% des indications en raison de l'amélioration du diagnostic et des effets thérapeutiques de l'AUDC.

La transplantation hépatique doit être envisagée lorsque la bilirubine totale avoisine 100 $\mu\text{mol/L}$ ou qu'il existe des critères usuels de transplantation tels que cirrhose décompensée (ascite, hydrothorax ou encéphalopathie récidivante) avec espérance de vie prévisible ≤ 2 ans, insuffisance hépatocellulaire significative (score MELD ≥ 15 , score Child-Pugh ≥ 9) ou carcinome hépatocellulaire.

L'existence d'un prurit rebelle ou d'une altération de la qualité de vie sont à prendre en compte mais ne doivent pas être à eux seuls des critères décisionnels de transplantation hépatique.

La TH a considérablement amélioré le pronostic des formes terminales de la maladie. La survie à 5 ans après TH est de 80 %-85 %. Les indications de la TH 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. La concentration de la bilirubine totale a néanmoins une valeur indicative spécifique. Les patients dont la bilirubine approche 100 $\mu\text{mol/L}$ ($\sim 6 \text{ mg/dL}$) doivent être orientés vers un centre de TH. Le score de la Mayo Clinic, qui tient compte de plusieurs paramètres pronostiques (âge, bilirubine, albumine, temps de Quick, présence d'œdème ou d'une ascite) peut également participer à la décision (score critique 7,8) mais son calcul peu aisé fait qu'il est rarement utilisé en pratique clinique. Les patients souffrant d'une forme ductopénique rapide se manifestant par un ictère et un prurit sévère non réversibles doivent être orientés vers un centre de TH même en l'absence de signe clinique ou histologique de cirrhose. Un prurit réfractaire isolé, c'est-à-dire sans ictère ou autre signe de gravité, n'est pas considéré comme une indication en soi à la TH.

Le risque de récurrence clinique de la maladie est estimé à 20-25 % après 10 ans. Ce risque serait supérieur en cas de traitement par tacrolimus (vs. ciclosporine) mais le niveau de preuve n'est pas assez élevé pour donner lieu à des recommandations spécifiques.

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. Les cas de retransplantations pour récurrence sévère de la maladie sur le greffon sont rares [6].

7- Surveillance :

Le rythme doit être adapté à la sévérité initiale : tous les 6 mois le plus souvent, tous les 3 mois pour les formes symptomatiques les plus sévères.

- Tous les 6 mois : examen clinique, bilirubine, PAL, GGT, ASAT, ALAT.
- Tous les ans : NFS, plaquettes, albumine, TP, IgM, IgG, dosage vitamine D, cholestérol, TSH, élastométrie.
- Echographie hépatique tous les 6 mois en cas de cirrhose.
- Fibroscopie digestive haute en cas de cirrhose ou de signe d'hypertension portale.
- Densitométrie osseuse initiale, puis tous les 2 à 4 ans en fonction des résultats et des facteurs de risque associés (âge, ménopause, fracture, cirrhose, corticoïdes).

DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE

I- Introduction :

La CBP est une pathologie grave lorsqu'elle n'est pas détectée précocement, elle provoque une détérioration lente du foie et conduit à la formation d'un tissu cicatriciel (fibrose).

Les études récentes indiquent une incidence plus élevée que les études plus anciennes, du fait d'une meilleure connaissance de la maladie et d'une meilleure détection des formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques.

En l'absence de traitement, elle évolue vers un état fibreux du foie pouvant conduire à l'hypertension portale, à l'insuffisance hépatocellulaire, puis au décès.

L'AUDC est le premier traitement indiqué dans le traitement de la CBP.

À ce jour, il n'y a pas d'autre médicament dont l'efficacité sur la survie ait été établie.

La prise au long cours d'acide ursodésoxycholique permet de ralentir la maladie et d'augmenter l'espérance de vie des patients.

Il a été démontré que l'AUDC diminuait le recours à la transplantation hépatique.

Les études à long terme, sur des cohortes de patients importantes ont permis d'affirmer l'effet bénéfique de l'AUDC. Des questionnements restent cependant en suspens, concernant le traitement de deuxième ligne en cas de résistance à l'AUDC.

II- Les objectifs de l'étude :

- **L'objectif principal :**

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'effet bénéfique de l'AUDC dans le traitement de la CBP.

- **Les objectifs secondaires :**

Déterminer les caractéristiques de la cirrhose biliaires primitive.

Déterminer les effets secondaires de l'AUDC.

MATERIELS ET METHODES

III- Matériels et méthodes :

1- Type d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive qui s'est déroulée dans le service d'Hépto-Gastroentérologie du CHU de Tlemcen, entre 2010 et 2015.

2- Population étudiée :

Une série de 41 patients (39 femmes et 2 hommes) porteurs de cirrhose biliaire primitive et soumise sous l'acide ursodésoxycholique.

3- Les critères d'inclusion :

Les patients inclus étaient des patients atteints de CBP, y compris les patients ayant le syndrome de chevauchement (CBP+HAI) et ayant été traités par l'AUDC durant la période d'étude.

4- Les critères de jugement :

Le critère de jugement était l'appréciation de l'effet bénéfique de l'AUDC chez les patients atteints de CBP.

L'appréciation de l'effet bénéfique de l'AUDC serait faite par la diminution des tests hépatiques de cholestase et cytolyse.

5- Exploitation des données :

Le logiciel IBM SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) a été utilisé pour l'analyse des données et la réalisation des tests statistiques.

6- Variables étudiés :

(Voir annexe 1).

- **Patientèle :**

Age de diagnostique, sexe, poids, BMI.

- **Diagnostic :**

La mise en place d'un traitement n'étant possible que si la pathologie est d'abord correctement diagnostiquée et évaluée.

La symptomatologie de la maladie.

Les signes para-cliniques (cholestase et cytolyse).

Diagnostic immunologique (AAM et autres Ac).

Association à d'autres maladies auto-immunes.

Association aux maladies non auto-immunes.

Présence des infections urinaires.

Les complications de la maladie.

ATCD familiaux.

- **Traitement :**

La date d'initiation de traitement.

Stade de la maladie au début de traitement.

Schéma thérapeutique.

Association aux autres traitements (corticoïdes, immunosuppresseurs).

Traitement symptomatique.

- **Réponse au traitement :**

L'effet de traitement sur la cholestase.

L'effet sur la cytolyse.

Normalisation de TP.

Normalisation de taux des plaquettes.

L'évolution sous traitement.

La qualité de rémission.

Les effets indésirables.

- **Surveillance :**

La densitométrie osseuse.

7- Déroulement d'étude :

Les dossiers des patients atteints de CBP ayant été traités par l'AUDC, ont été analysés de manière rétrospective et prospective.

Les patients ont été convoqués au service de Gastro-entérologie pour remplir la fiche d'exploitation (Annexe 1 : Grille de recueil des données des patients atteints de CBP).

DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE

Les doses ont été respectées en fonction du poids du patient, la sévérité de la maladie, en fonction des maladies associées et on respectant le schéma thérapeutique du traitement.

Les patients ont été suivis 2 fois ou 3 fois par an selon la sévérité de la maladie et le stade histologique.

Les effets secondaires ont été notés à chaque visite.

Les enquêteurs ont apprécié l'évolution sous traitement par l'analyse des tests hépatiques. Ils ont posé des questions ouvertes pour rechercher les effets indésirables.

La saisie des données.

L'analyse statistique des données recueillis.

Enfin, la rédaction de notre mémoire.

RESULTATS

IV- Résultats de l'étude :

1- LES CARACTERISTIQUES DE LA CBP :

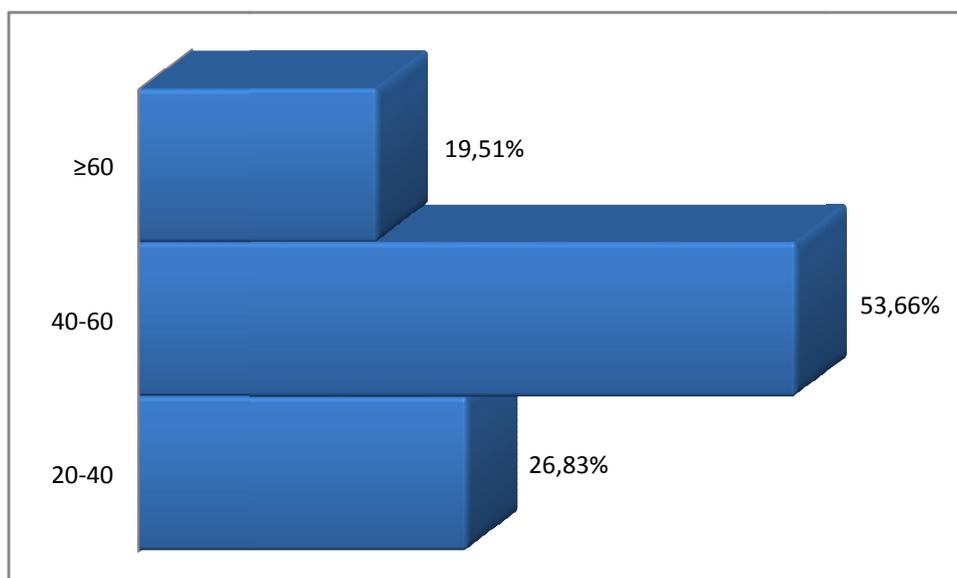
41 patients présentant la cirrhose biliaire primitive et traités par l'AUDC sont inclus dans cette étude.

1-1- L'âge de diagnostique :

L'âge moyen de nos patients était de $49,54 \pm 11,315$ ans, s'étalant entre 30 et 75 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était celle qui est entre 40 et 60 ans (53,66%), alors que 26,83% des patients étaient âgés de moins de 40 ans au moment de diagnostic. Par ailleurs 19,51% de plus de 60 ans.

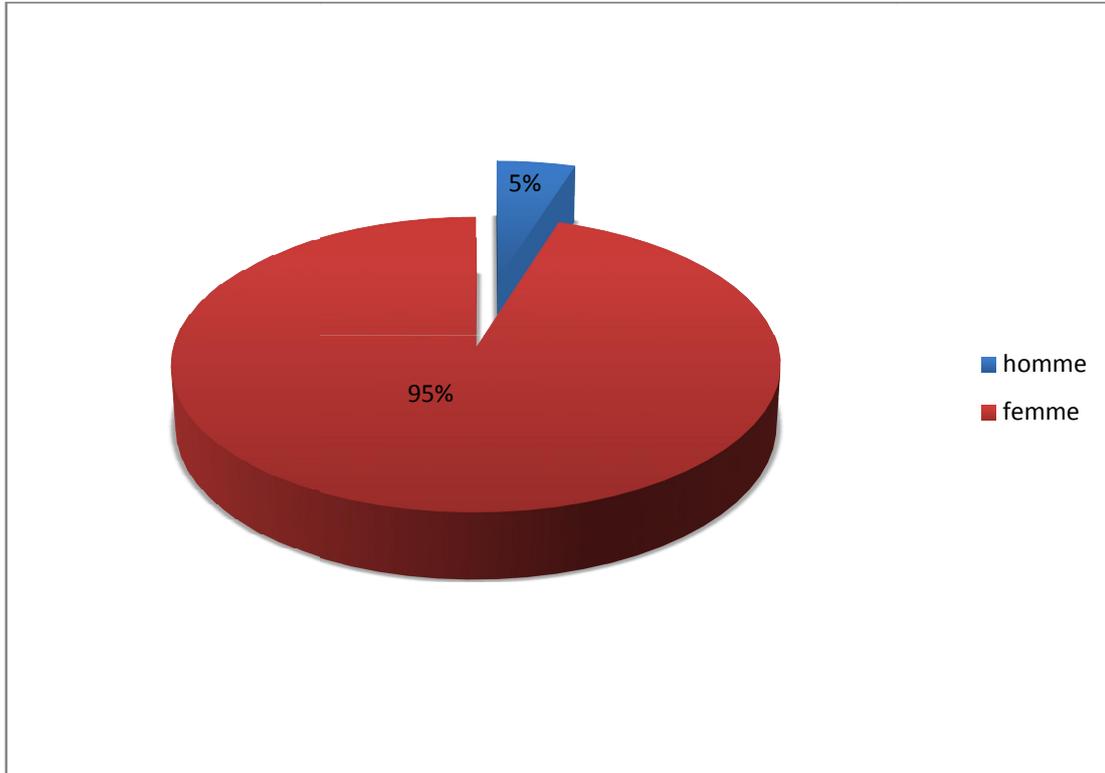
Figure 4 : Répartition des patients selon la tranche d'âge au moment du diagnostic.



1-2- Le sexe :

On a noté une prédominance féminine avec un pourcentage de 95% et un sexe ratio de 0,05.

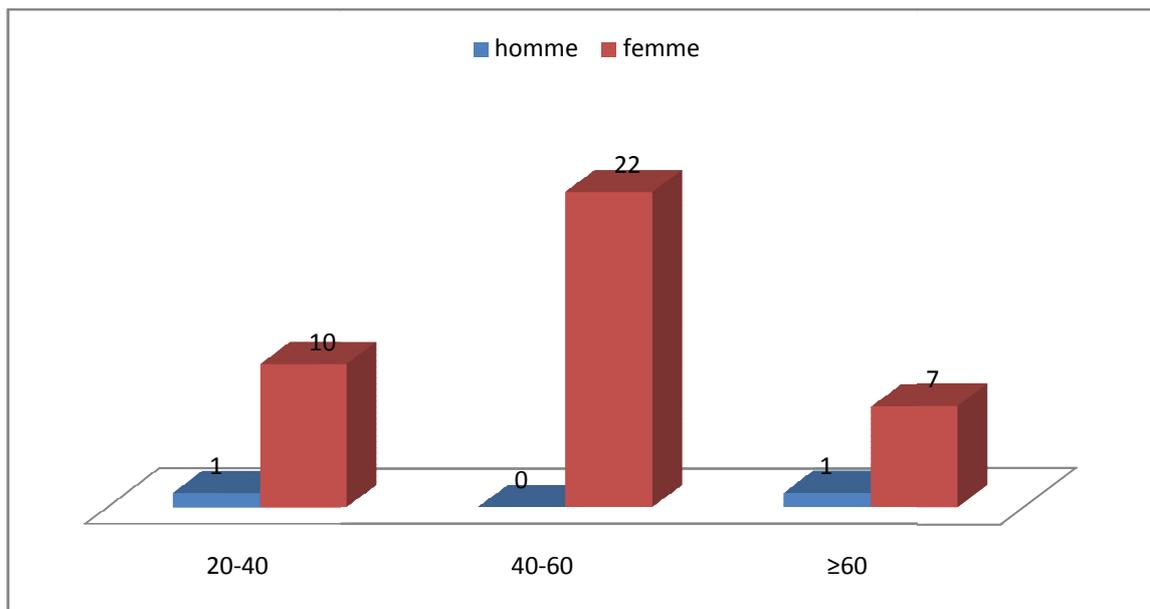
Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe.



Tranche d'âge couplée au sexe :

En ce qui concerne le sexe féminin, la majorité des femmes étaient dans la tranche 40-60 ans.

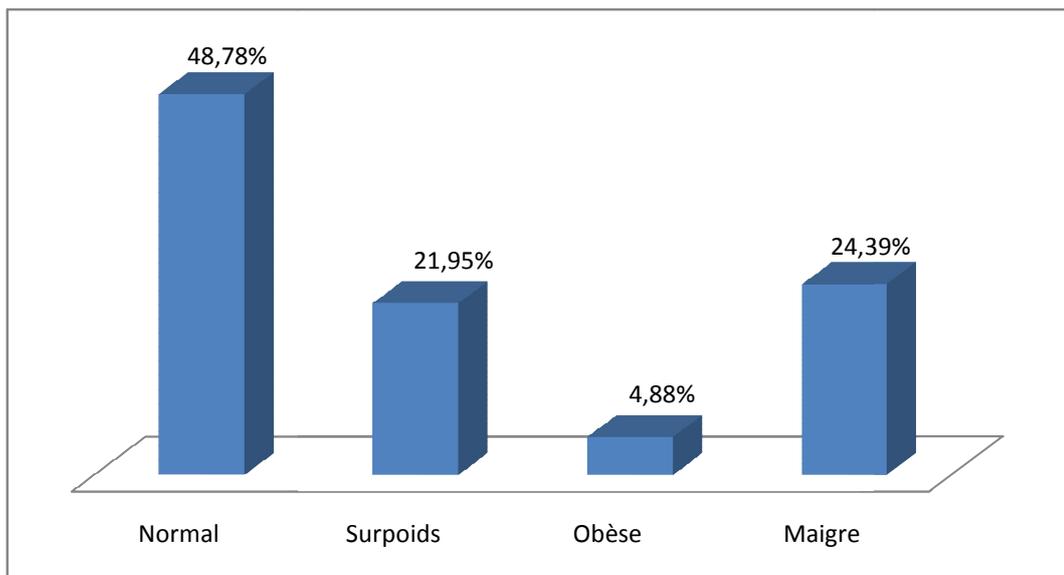
Figure 6 : Répartition des patients selon la tranche d'âge et de sexe.



1-3- BMI :

La plus part des patients avaient un BMI normal (entre 20 et 25) avec un pourcentage de 48,78%.

Figure 7 : Répartition des patients selon le BMI.

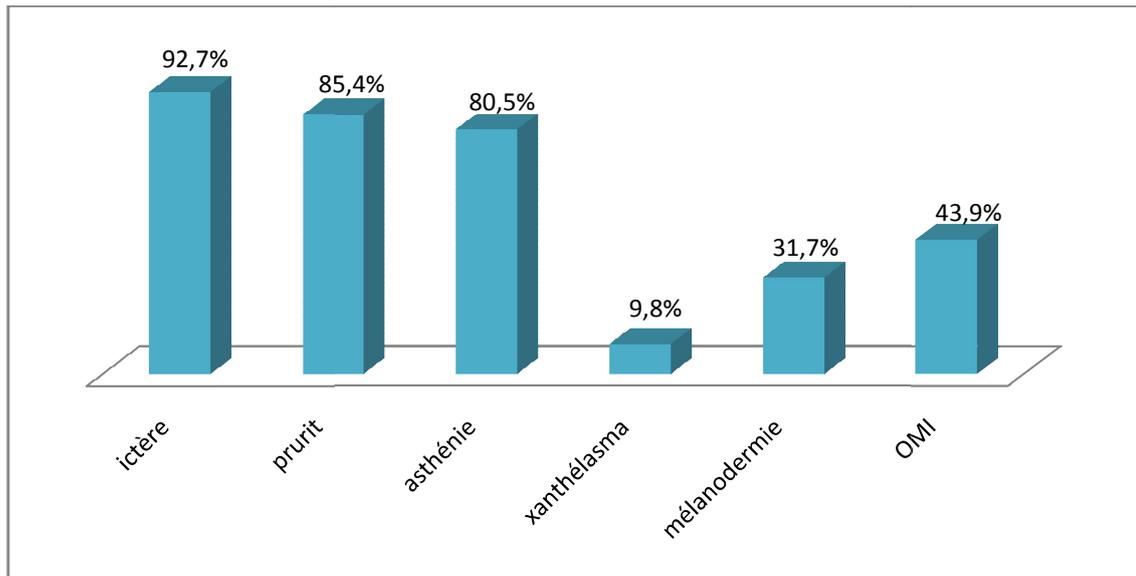


1-4- Les symptômes :

L'ictère était le symptôme le plus fréquemment rencontré soit 92,7% des cas, suivi de prurit avec 85,4% et de l'asthénie dans 80,5%.

Très peu de patients (9,8%) avaient des xanthélasmas.

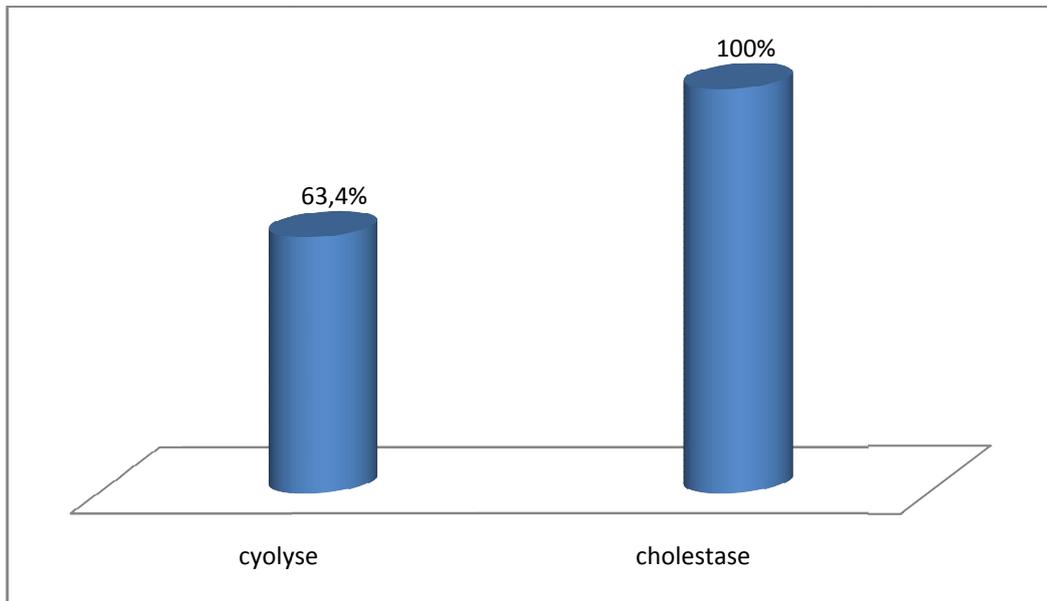
Figure 8 : Les symptômes de la maladie.



1-5- Signes para-cliniques :

La totalité des patients ont présenté une cholestase.

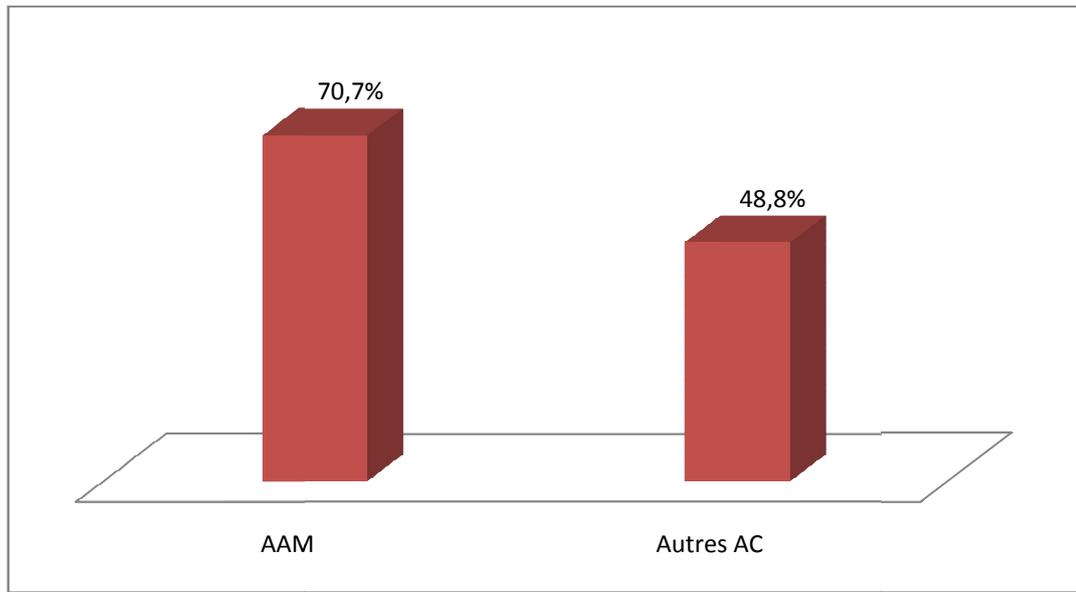
Figure 9 : Répartition des patients selon les signes para-cliniques.



1-6- Diagnostic immunologique :

Les AAM seraient les anticorps les plus détectés dans le diagnostic de la CBP avec un pourcentage de 70,7%.

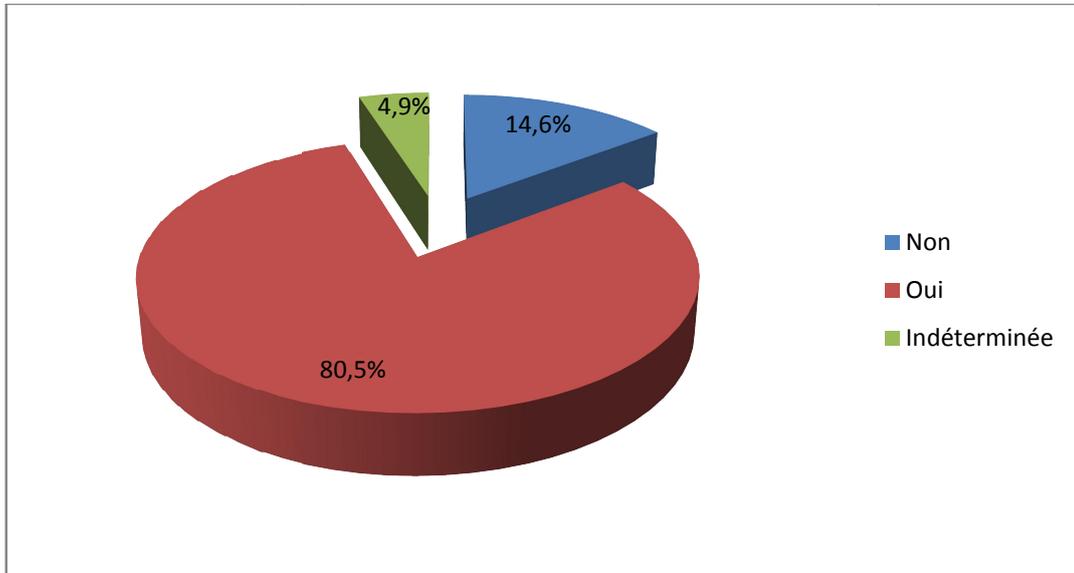
Figure 10 : Répartition des patients selon les AC présents.



1-7- Histologie :

A l'examen histologique, 80,5% des patients avaient une fibrose.

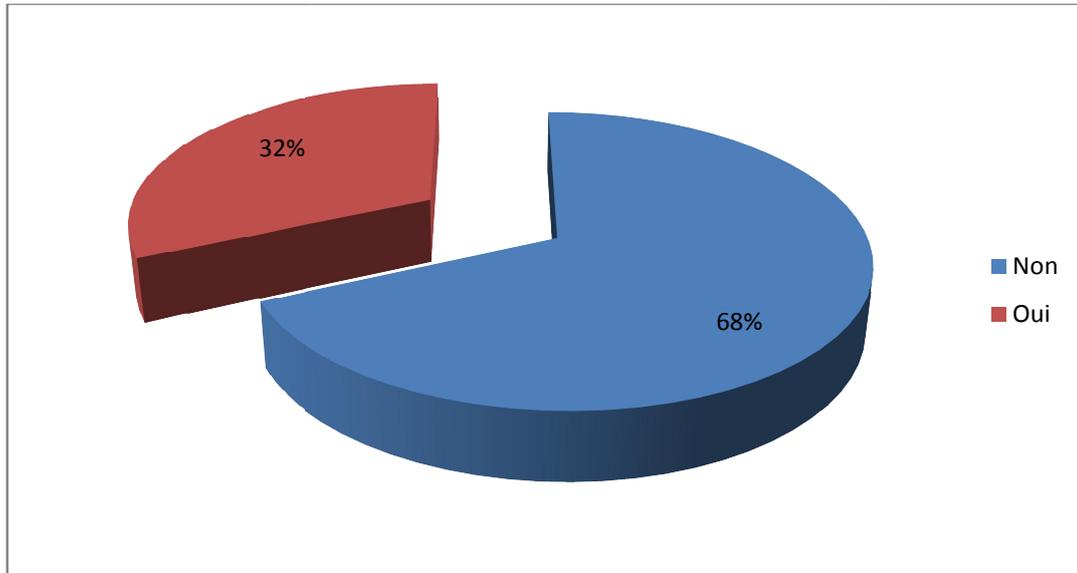
Figure 11 : présence de fibrose à l'histologie.



1-8- Place l'HAI dans la CBP :

L'HAI était présente chez 32% des patients atteints de CBP.

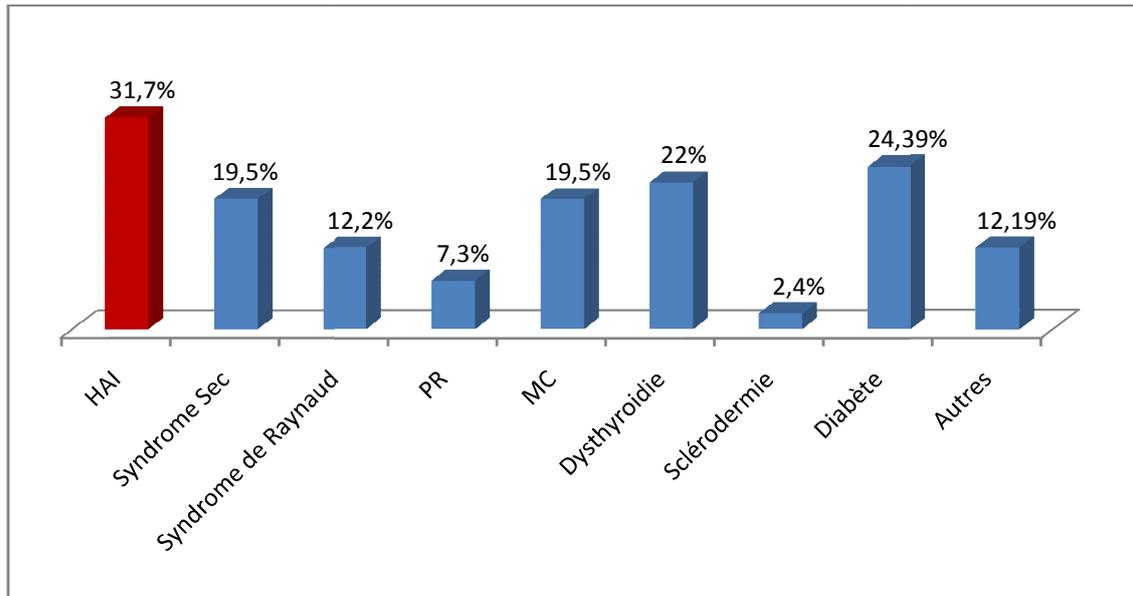
Figure 12 : Présence de l'HAI chez les patients atteints de CBP.



1-9- Association aux autres maladies auto-immunes :

Dans notre population l'HAI était la maladie auto-immune la plus marquée au cours de la CBP soit 31,7%, suivi de diabète avec 24,39% et dysthyroïdies (hyper ou hypothyroïdie) avec 22%.

Figure 13 : Association de la CBP aux autres maladies auto-immunes.

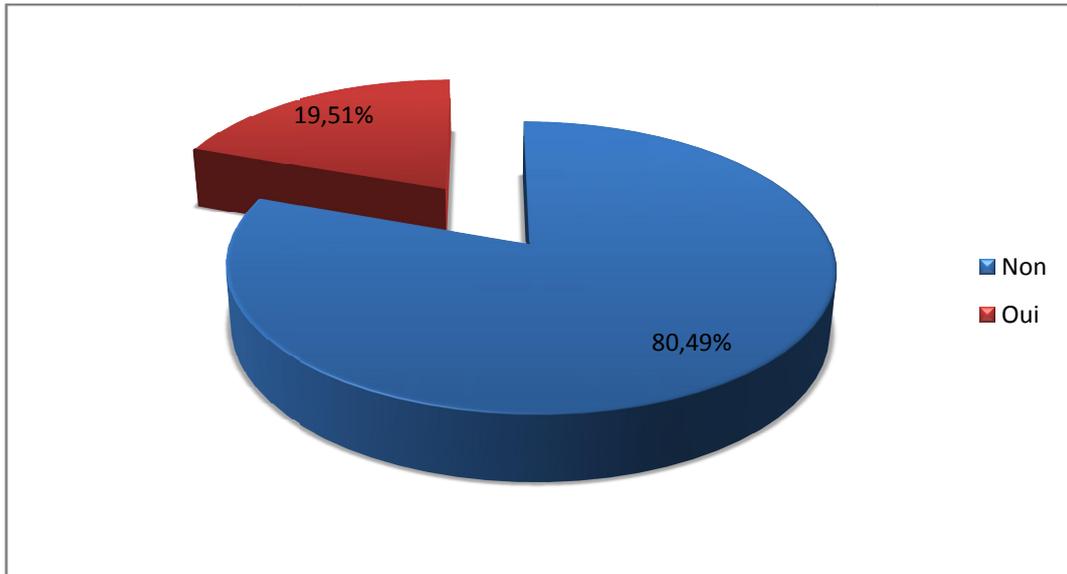


1-10- Association aux maladies non auto-immunes :

On a recherché la présence des maladies non auto-immunes tels que : l'HTA, dyslipidémie, l'ulcère....

La majorité des patients (80,49%) n'avaient pas une maladie non auto-immune associée à la CBP.

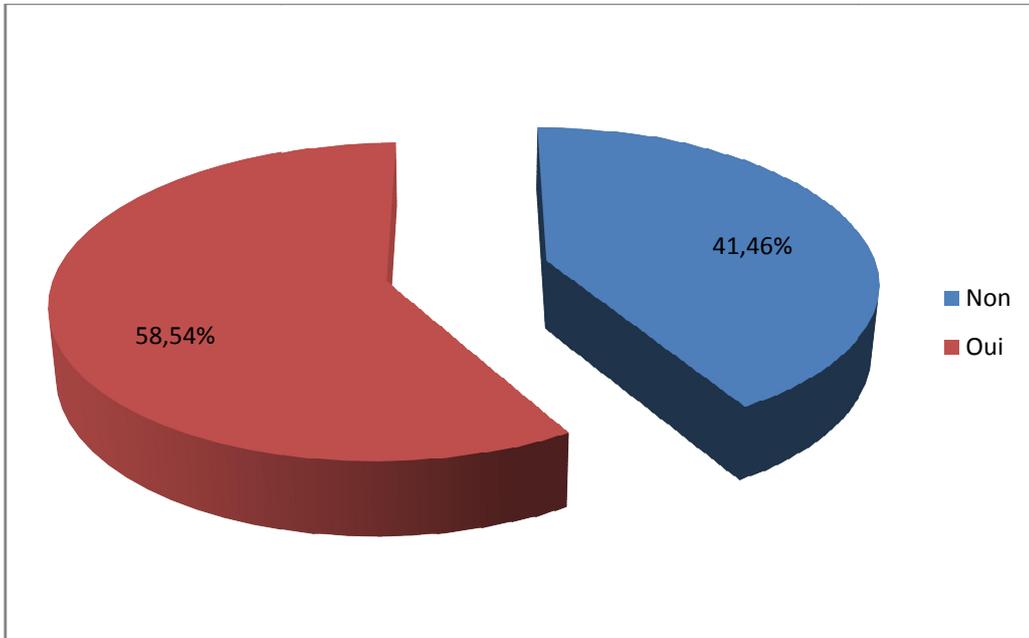
Figure 14 : Association aux maladies non auto-immunes.



1-11- Associations aux infections urinaires :

Les infections urinaires semblent être associées à la CBP chez 58,54% des patients.

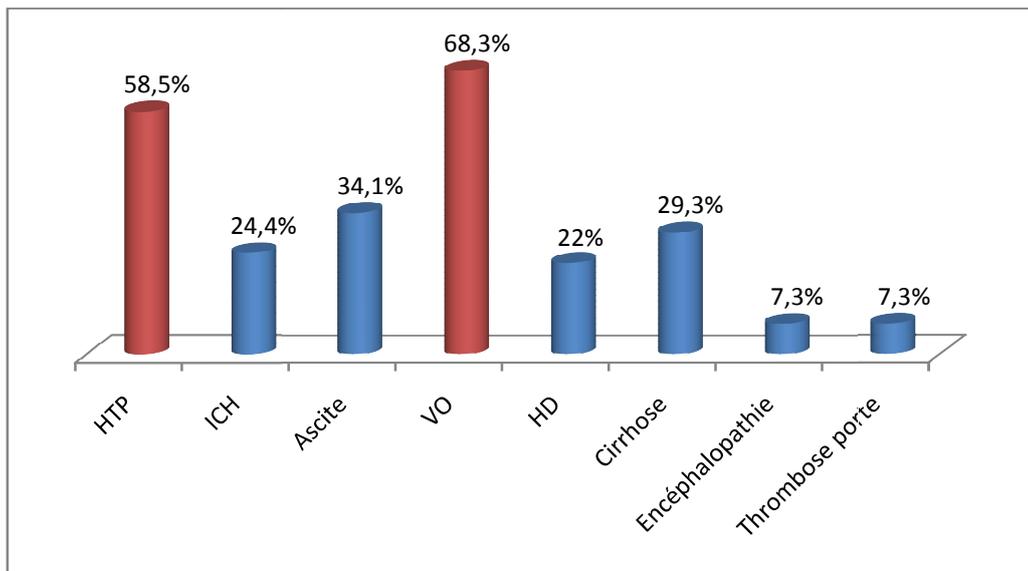
Figure 15 : Association aux infections urinaires.



1-12- Les complications de la CBP :

Les varices œsophagiennes et l'hypertension portale étaient les deux complications les plus marquées dans notre population avec 68,3% et 58,5% respectivement.

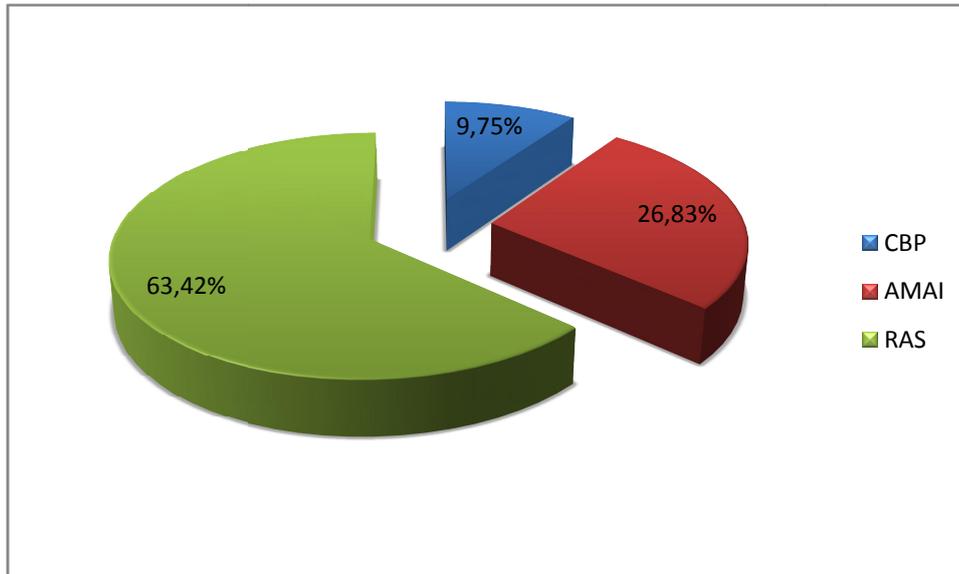
Figure 16 : Répartition des patients selon les complications de la CBP.



1-13- Les ATCD familiaux :

Il a été existé un faible pourcentage (9,75%) de présence de la CBP chez la famille du malade.

Figure 17 : Répartition des patients selon les ATCD familiaux.

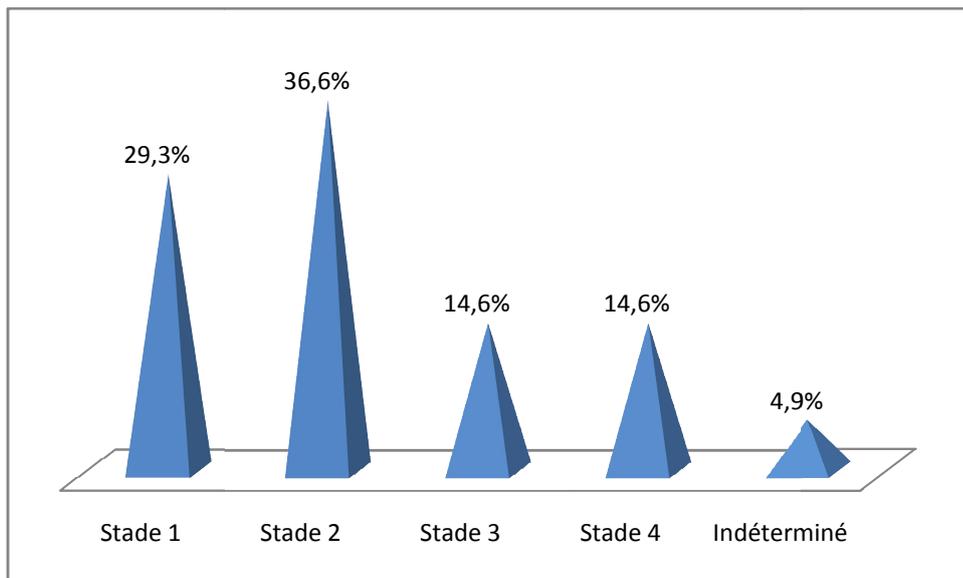


2- Traitement :

2-1- Stade histologique au début du traitement :

La plus part de nos patients ont débuté le traitement aux stades précoces : Stade 1 avec 29,3% et stade 2 avec 36,6%.

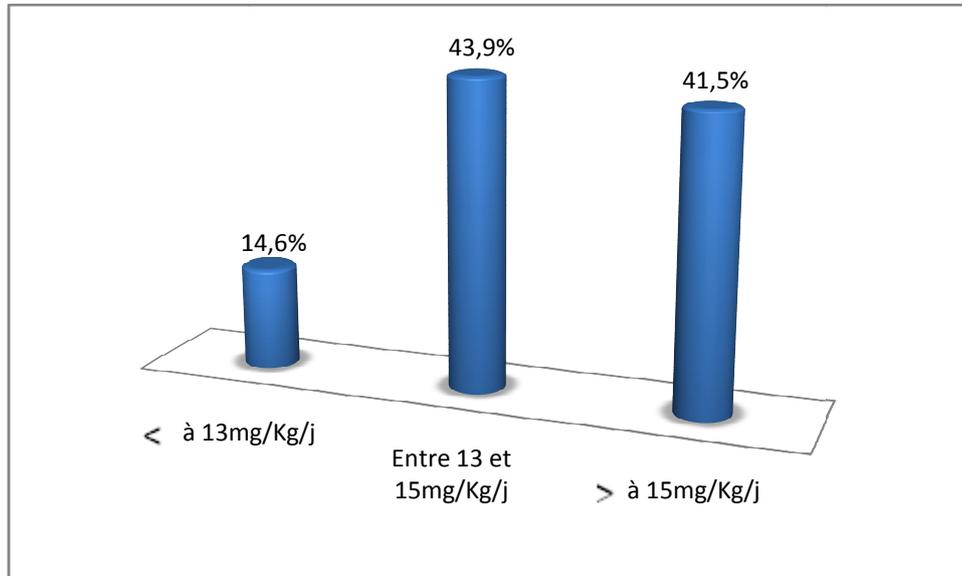
Figure 18 : Répartition des patients selon le stade histologique.



2-2- Schéma thérapeutique :

43,9% des patients seraient sous l'AUDC à la dose optimale (13-15 mg/Kg/j).

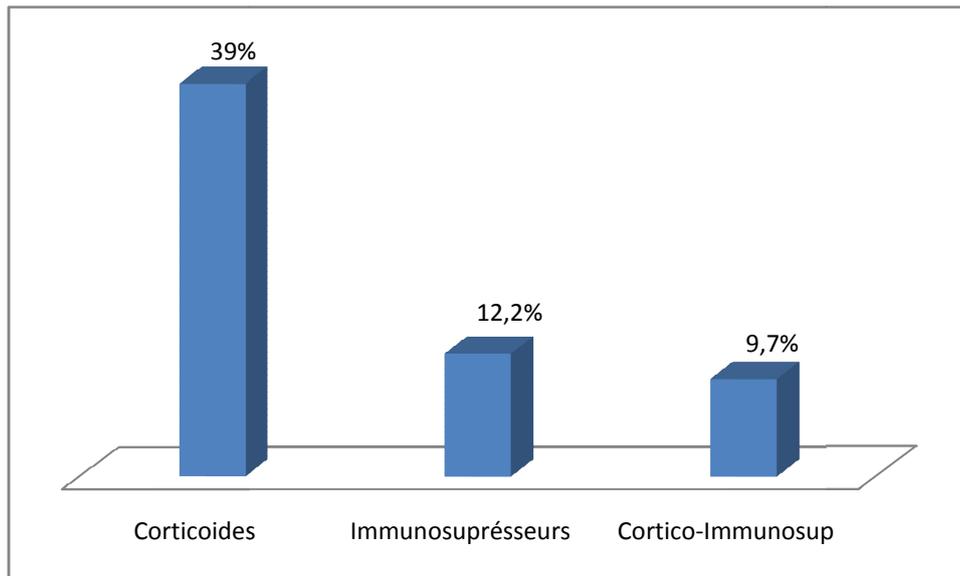
Figure 19 : Répartition des patients selon le schéma thérapeutique.



2-3- Association aux autres traitements :

Dans 41,46% des cas, les patients nécessitaient l'ajout d'un traitement adjuvant qui était représenté dans la majorité des cas par les corticoïdes avec 39%.

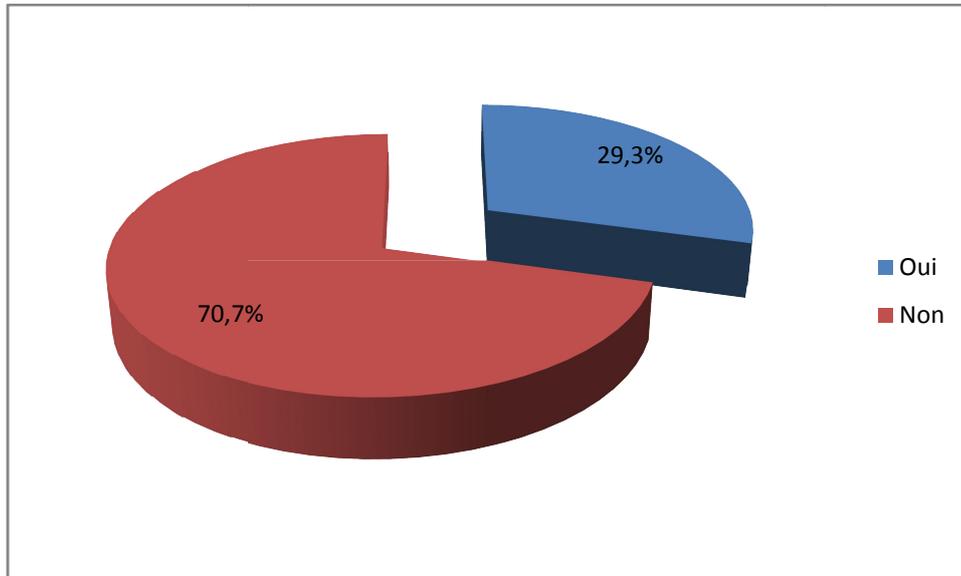
Figure 20 : Répartition des traitements associés à l'AUDC.



2-4- Traitement des symptômes :

Seul 29,3% des patients nécessitaient un traitement symptomatique.

Figure 21 : Répartition des patients selon le traitement symptomatique.

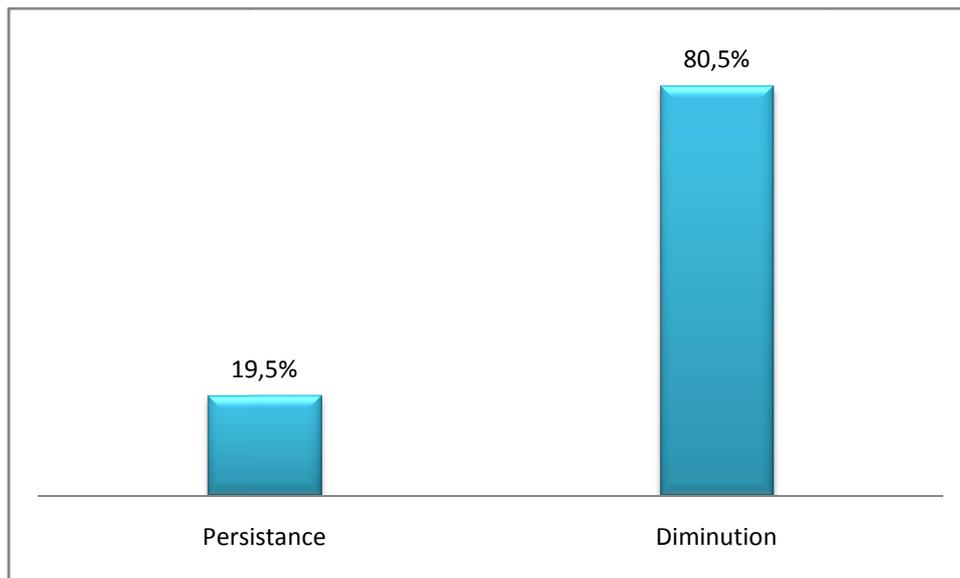


2-5- Réponse au traitement :

2-5-1- Cholestase :

La diminution de cholestase était la réponse la plus fréquente vis-à-vis le traitement soit 80,5% des cas. Une persistance seulement chez 19,5% des cas.

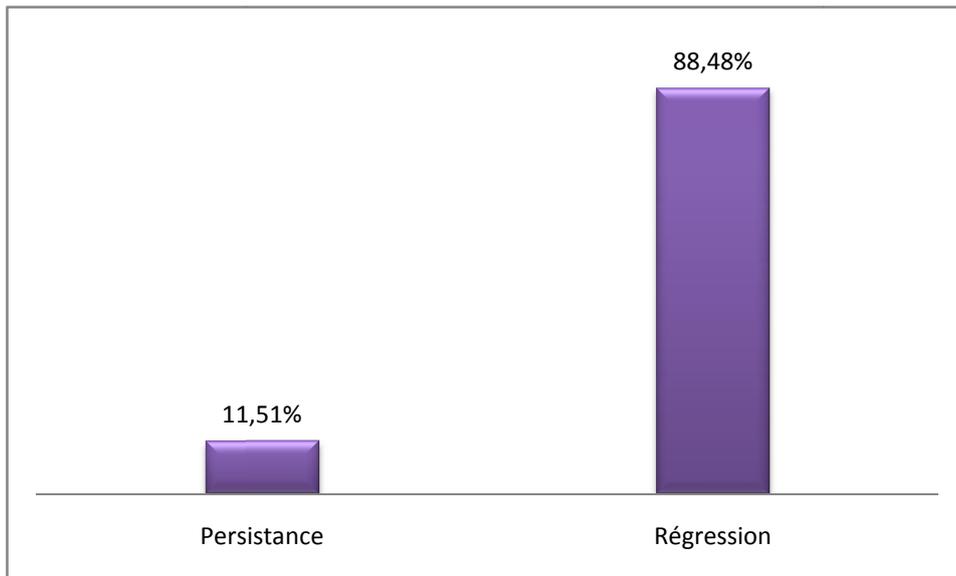
Figure 22 : Effet du traitement sur la cholestase.



2-5-2- Cytolyse :

Parmi les patients qui avaient au début une cytolyse (63,4%), 88,48%, ont une régression de cytolyse.

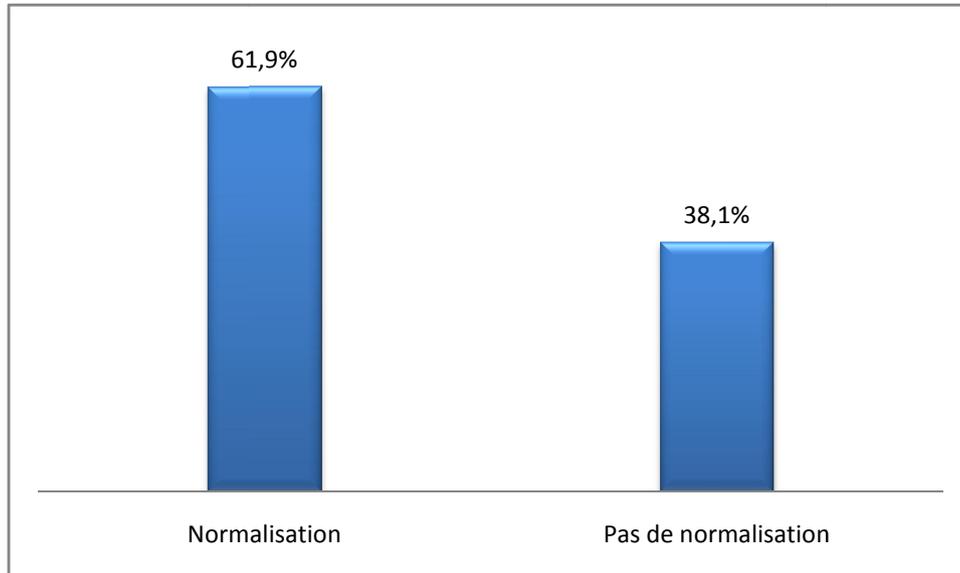
Figure 23 : Effet du traitement sur la cytolyse.



2-5-3- TP :

Parmi les patients qui avaient un TP bas au début (51,21%), la normalisation de TP était trouvée chez 61,9% des cas.

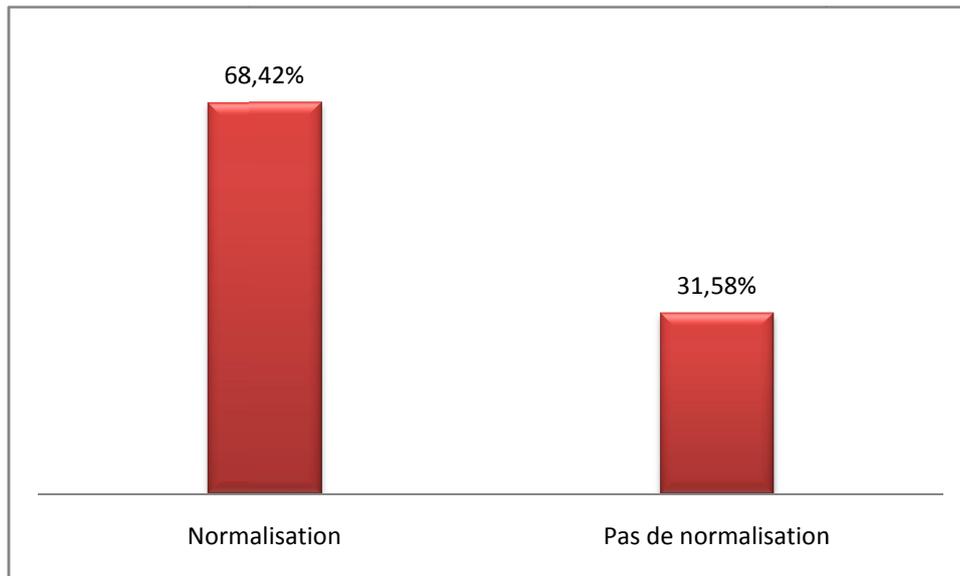
Figure 24 : Effet du traitement sur TP.



2-5-4- Plaquettes :

Parmi les patients qui avaient au début un taux de plaquettes diminué (46,34%), la normalisation du taux des plaquettes était décelée chez 68,42% des cas.

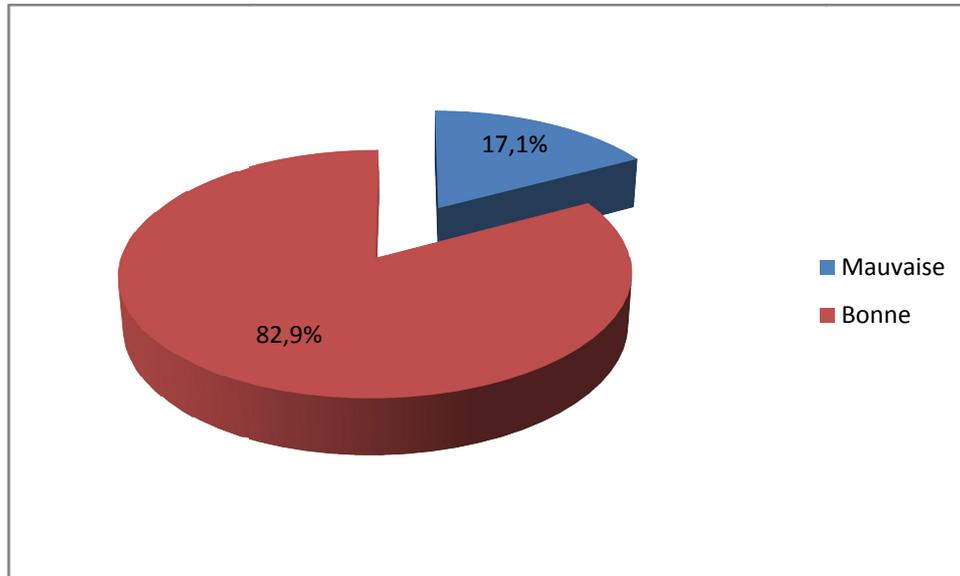
Figure 25 : Effet du traitement sur les plaquettes.



2-6- Evolution :

82,9% des patients répondaient bien au traitement et avaient une bonne évolution.

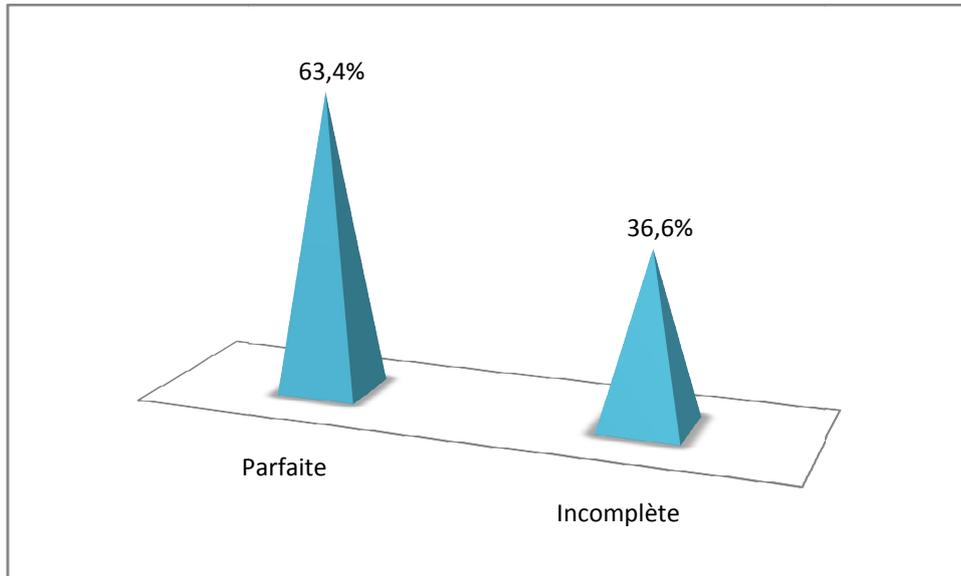
Figure 26 : Evolution sous traitement.



2-7- La qualité de rémission :

Dans notre population, la régression de la maladie était remarquée chez 63,4% des cas.

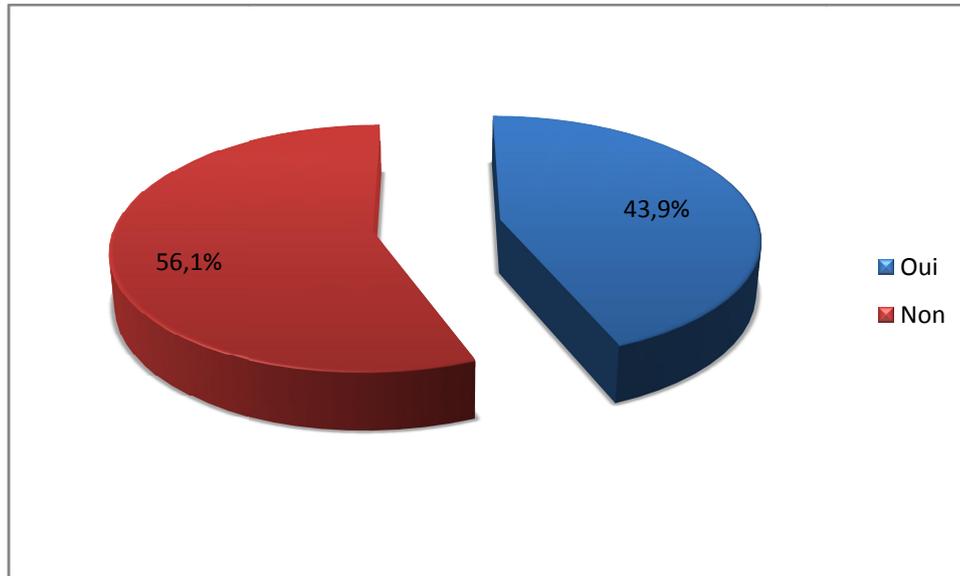
Figure 27 : Répartition des patients selon la qualité de rémission.



2-8- Les effets indésirables :

Chez 43,9% des patients, des effets secondaires ont été détectés sous forme de diarrhées.

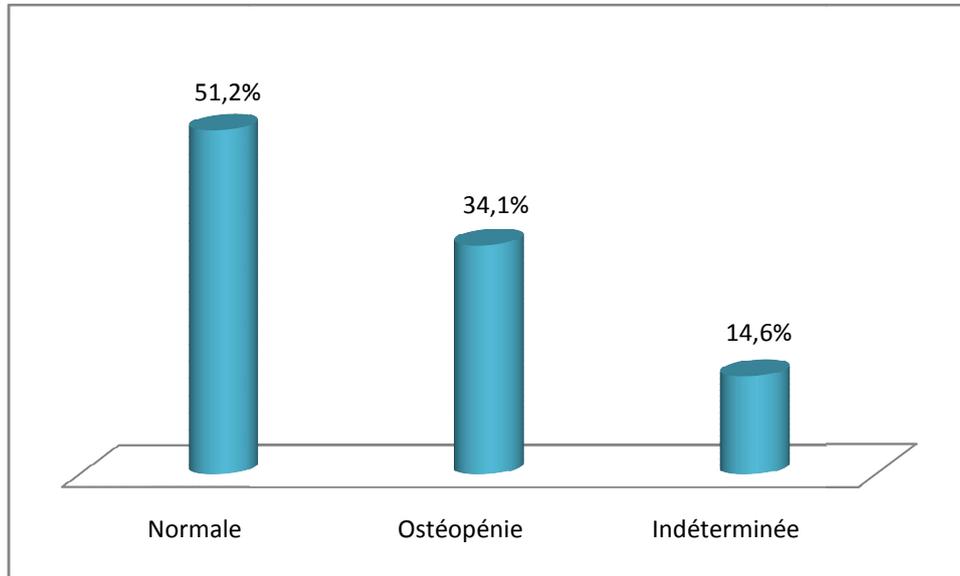
Figure 28 : Répartition des patients selon les EI.



2-9- La densitométrie osseuse :

Seul 34,1% des patients avaient une ostéopénie.

Figure 29 : Répartition des patients selon les résultats de DMO.



DISCUSSION

V- Discussion :

1- Limite de l'étude :

La principale limite de notre étude est son caractère hospitalier et monocentrique, avec un nombre limité des patients. Une étude de population plus grande aurait donné une estimation plus réelle de l'épidémiologie de la CBP.

Le temps de notre étude est court, vu que notre mémoire est fait sur une durée limitée pour notre fin de cursus, ce travail devrait être fait sur une durée plus longue.

2- Analyse des résultats :

2-1- Profil :

Après comparaison avec les données bibliographiques disponibles, l'échantillon de cette étude est représentatif des patients atteints de CBP tant au niveau de l'âge moyen, du sexe, la symptomatologie et le diagnostic.

2-2- Les caractéristiques de la CBP :

2-2-1- L'âge :

La grande majorité des patients inclus dans cette étude se situant dans les tranches d'âge de 40 à 60 ans, la moyenne d'âge retrouvée dans cette étude était de 49,54 ans, ce qui est en accord avec les résultats des études chez les patients atteints de CBP. En effet, une étude réalisée en Tunisie [90] à l'hôpital la Rabta entre 1996 et 2008 chez 59 patients atteints de CBP, l'âge moyen retrouvé était de 52 ans.

2-2-2- Le sexe :

Le ratio Homme/Femme retrouvé dans cette étude était de 0,05 soit 95% des cas, ce qui montre une prédominance féminine chez les personnes atteints de CBP.

2-2-3- Tranche d'âge couplée au sexe :

Dans cette étude, pour le sexe féminin, la majorité des femmes s'étaient trouvées dans la tranche d'âge qui est entre 40 et 60 ans soit 22 femmes; alors que dans la tranche 20-40 ans il y avait 10 femmes et un homme. En ce qui concerne la dernière tranche (\geq à 60 ans), il y avait que 7 femmes et 1 homme.

2-2-4- BMI :

La plus part des patients avaient un BMI normal (entre 20 et 25) avec un pourcentage de 48,78%. Les patients maigres représentaient un pourcentage non négligeable avec 24,39%, et ensuite vient la classe des personnes qui avaient un surpoids avec 21,95%. Les obèses ne représentent que 4,88%.

2-2-5- Les symptômes :

Parmi les symptômes décrits dans la littérature, l'ictère semblait le symptôme le plus remarqué chez les patients de notre étude avec 92,7%. Même dans l'étude rétrospective marocaine [91] qui était faite chez 40 patients entre 1998 et 2009, ils ont marqué l'ictère comme le principal symptôme.

Le prurit était rencontré chez 85,4% des cas, pourcentage comparable avec celui de l'étude marocaine faite sur 52 cas.

L'asthénie était présentée chez 80,5% des cas.

D'autres symptômes étaient notés, il s'agissait des œdèmes des membres inférieures avec 43,9%; mélanodermie avec 31,7% ; et un faible pourcentage (9,8%) pour les xanthélasmas.

2-2-6- Les signes para-cliniques :

Tous les patients présentaient une cholestase, lors du diagnostic para-clinique, le taux des PAL et GGT s'était trouvé élevé en prenant comme référence les recommandations de l'EASLD.

La cytolyse était observée chez 26 patients soit 63,4%.

2-2-7- Diagnostic immunologique :

Les AC les plus détectables dans le diagnostic immunologique seraient les AMA, avec un pourcentage de 70,7% des cas soit 29 cas séropositifs, résultat comparable avec celui de l'étude marocaine [91] et la littérature. Alors que le reste (12 patients) serait séronégatif.

Les autres AC représentaient 48,8% des cas, 12 patients ayant des ANA, les AML chez 6 patients. Les autres AC trouvés en rapport avec l'association à d'autres maladies auto-immunes, comme la présence d'AC anti-transglutaminases et anti-gliadine en rapport avec l'association avec maladie cœliaque, anti-thyroglobuline en rapport avec les dysthyroïdies, anti-centromères avec le Crest syndrome.

2-2-8- Histologie :

Parmi les patients qui avaient fait la PBH, 80,5% avaient une fibrose, alors que ce dernier était absent dans la PBH des 14,6% des cas,

Dans notre population, deux patients (soit 4,9%) n'ont pas fait la PBH à cause de TP très bas.

2-2-9- ATCD familiaux :

Dans notre population, on a trouvé 4 femmes, soit 9,75% de l'ensemble des patients, qui avaient des ATCD familiaux de CBP (sœurs CBP). Donc la théorie génétique semble possible dans notre population, de même que la théorie qui dit que la prévalence de la maladie est plus élevée chez les parents de premier degré que dans la population générale [2].

2-2-10- Place de l'HAI dans la CBP :

Parmi les 41 patients de notre étude, il y avait 13 patients qui avaient un overlap syndrome définie par l'association de la CBP et l'HAI.

2-2-11- Association aux maladies auto-immunes :

L'HAI semble la maladie auto-immune la plus fréquemment marquée parmi les autres maladies auto-immunes au cours de CBP soit 31,7% des cas, de même que l'étude rétrospective [92] entre 1998 et 2010 de Dr AFIFI et ces collègues à propos d'une série de 39 cas, avait 30,77% des cas d'HAI associée.

Le diabète était trouvé chez 10 patients soit 24,39%. En suite, une dysthyroïdie (hyper ou hypothyroïdie) chez 22% des cas, de même que la théorie dont le pourcentage de dysthyroïdie était de 20% [52]. La maladie cœliaque chez 19,5%.

Le syndrome sec et le syndrome de Raynaud étaient trouvés chez 19,5% et 12,2% respectivement.

La PR était présentée chez 3 patients soit 7,3%, de même que l'étude Italienne faite sur 170 patients avait trouvée 5,6% d'association de PR [12].

Un faible pourcentage de 2,4% était concernant l'association avec la sclérodermie.

D'autres maladies seraient observées, comme le vitiligo chez une femme, LED chez une autre femme, psoriasis dans un cas et AHAI chez deux patients.

2-2-12- Associations aux maladies non auto-immunes :

Dans la majorité des cas de notre étude, la CBP n'était pas associée aux maladies non auto-immunes soit 80,49%. Seul 19,51% des patients ayant une MNAI associée, quarte cas de l'HTA, deux cas de dyslipidémie, une femme avec une IR terminale.

2-2-13- Association aux infections urinaires :

Une infection urinaire s'était trouvée chez 24 patients soit 58,54%. Cela est en accord avec la théorie, qui dit que les IU sont considérées parmi les facteurs significatifs de susceptibilité [2].

2-2-14- Complications :

Les deux complications les plus marquées dans notre population, étaient les VO et l'HTP avec 68,3% et 58,5% respectivement. En suite, l'ascite était présente chez 34,1%.

La cirrhose était trouvée chez 12 patients soit 29,3% dont 5 patients seraient dans la classe C selon le score de CHILD PUGH pour l'évaluation de la sévérité de cirrhose.

L'insuffisance hépatocellulaire et les hémorragies digestives dans 24,4% et 22% respectivement.

L'encéphalopathie et la thrombose porte s'étaient décelées chez trois patients.

2-2-15- Moyenne de suivi des malades :

Dans notre étude, la moyenne de suivi des malades était de 47 mois s'étalant de 12 à 96 mois.

Selon l'étude de Dr AJMI ces collègues dans le service d'Hépatogastroentérologie de Sousse sur une période de 14 ans sur une série de 36 cas de CBP [93], avait une moyenne de suivi des malades de 45 mois.

2-3- Traitement :

2-3-1- Stade histologique au début de traitement :

La ponction biopsie du foie a été pratiquée chez 39 des patients et révélée un stade histologique 1, 2, 3 et 4 dans respectivement 29,3%, 36,6%, 14,6% et 14,6% des cas.

Donc la plus part de nos patients (12 pour le stade 1 et 15 pour le stade 2) seraient diagnostiqués et avaient débutés le traitement aux stades précoces.

Chez deux patients la PBH n'était pas faite à cause de TP très bas (4,9%).

2-3-2- Schéma thérapeutique :

Selon les recommandations de l'EASL et de l'AASLD [13,14] qui sont de traiter par AUDC (13- 15 mg/kg/j) de manière prolongée tous les patients atteints de CBP quel que soit leur stade, même s'ils sont asymptomatiques. Chez 43,9 % des patients de notre étude, le schéma thérapeutique était dans cet intervalle.

Dans 14,6% des cas, la posologie était inférieure à 13 mg/Kg/j. C'était le cas de maladie sévère ou très fortement symptomatique (cirrhose, HTP, ictère, prurit intense) qui nécessite 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 (selon les recommandations de l'EASL et l'AASLD).

41,5% des patients nécessitaient une augmentation de la posologie (supérieure à 15 mg/Kg/j), en rapport surtout avec une maladie cœliaque associée (diminution de l'absorption intestinale) et une hyperthyroïdie.

2-3-3- Association aux autres traitements :

Dans notre étude, 16 patients nécessitaient l'ajout des corticoïdes soit 39% dont 5 avaient CBP (persistance de l'inflammation) et 11 avaient CBP+HAI. L'ajout s'était fait puisque les patients ont développés une ursorésistance.

En ce qui concerne les immunosuppresseurs, cinq patients nécessitaient de les associés à l'AUDC, seraient tous des OS avec 12,2%.

L'indication de traitement anti-inflammatoire plus important correspond à la prise de corticoïdes et d'immunosuppresseurs, était faite lorsqu'il y avait persistance des lésions inflammatoires significatives.

La triple association AUDC-Corticoïdes-Immunosuppresseurs était prise par 4 patients porteurs d'OS soit 9,7%. Cette triple association semble avoir un effet positif sur l'évolution des OS.

2-3-4- Traitement des symptômes :

La prescription d'un traitement symptomatique serait faite que pour 29,3% des cas soit 12 patients. Ce qui montre que l'AUDC a un effet bénéfique sur les symptômes tel que le prurit, les patients ayant au début un prurit, avaient une régression de prurit.

Le traitement symptomatique était représenté surtout par l'Avlocardyl® (Propranolol) chez 5 patients, traitement prescrit en cas d'HTP. Questran® pour les cas de prurit sévère.

2-3-5- Réponse au traitement :

La réponse au traitement est évaluée par la surveillance des paramètres de cholestase, cytolysse et le taux des plaquettes et de TP.

• Cholestase :

Dans cette étude, on 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 80,5% des cas soit 33 patients. Cette diminution était selon les critères de réponse biochimique complète à l'AUDC de Paris 1 pour les stades précoces (PAL<1,5 *N ou ASAT<1,5*N ou Bili Total<17µmol/L) et de Paris 2 pour les stades tardifs (PAL<3*N ou ASAT<2*N ou Bili Total<17µmol/L) après un an de traitement [2].

La cholestase persiste chez 19,5% des cas soit 8 patients.

Donc on note que l'AUDC a un effet positif sur la diminution des paramètres biochimiques de cholestase. De même que dans la théorie, l'AUDC a un effet bénéfique bien établi sur les enzymes hépatiques, en particulier les PAL [6]

- **Cytolyse :**

Les patients ayant au début une cytolysse, 26 patients. Sous traitement par l'AUDC, avaient une régression de cytolysse dans 88,48% et une persistance dans 11,52%. Cette régression était révélée par diminution des ASAT et ALAT.

Le traitement par l'AUDC sert alors à la régression de cytolysse en diminuant les ASAT et les ALAT (ASAT $\leq 2 \cdot N$ pour stade 3 et 4, ASAT $\leq 1,5 \cdot N$ pour stade 1 et 2 selon les critères de Paris).

- **TP :**

Au cours de la CBP, et dans notre étude, pas tous les patients ayant un TP bas. 51,21% des patients avaient un TP bas. En traitant par l'AUDC, et en surveillant le TP sous traitement, on est arrivé à observer une normalisation de TP chez 61,9% des cas.

Donc il y a un effet positif de l'AUDC sur le TP.

- **Plaquettes :**

Parmi les 41 patients, 19 patients soit 46,34% avaient au diagnostic une thrombopénie. La normalisation du taux des plaquettes s'était trouvée chez 68,42% des cas, après introduction de traitement de choix pour la CBP (AUDC).

2-3-6- Evolution :

Après plusieurs surveillances des signes cliniques, des tests hépatiques, et selon la réponse des patients vis-à-vis du traitement par l'AUDC. L'évolution était bonne chez 82,9% cas. Le reste (17,1%) avait une mauvaise réponse, dans un part à cause de la découverte de la maladie à un stade sévère.

La réponse était mauvaise, puisqu'il y avait toujours persistance de cholestase (qui était le plus marqué dans notre population), persistance de cytolysse, ou persistante des deux, sous traitement par l'AUDC, même après association de ce dernier avec un corticoïde ou immunosuppresseur.

2-3-7- Qualité de rémission :

L'étude de l'influence d'un traitement sur la progression histologique de CBP est gênée par les contraintes propres à l'histoire naturelle de la maladie.

Chez 26 patients parmi 41, soit 63,4%, on a noté une rémission complète de la maladie sous traitement par l'AUDC, il y avait régression des complications

comme l'HTP. Ce qui est comparable avec la théorie, l'AUDC retarde l'apparition et diminue la sévérité de l'HTP [79].

L'essai de la Mayo Clinic montrait une diminution de l'incidence des varices œsophagiennes [75].

On a noté également une régression de taux de fibrose, et chez les patients cirrhotiques, un retard de l'atteinte de la phase terminale.

La réduction de la progression vers la cirrhose était confirmée par l'essai Espagnol et l'analyse combinée des données individuelles des 4 essais [77].

La rémission partielle était observée chez 36,6% des cas, par la persistance et l'aggravation des complications de cirrhose, sous traitement, comme l'encéphalopathie et la thrombose portale, qui seraient persistés malgré l'introduction de traitement.

2-3-8- Les effets indésirables :

L'AUDC, dans notre étude, avait donné des effets indésirables chez une minorité de patients, soit 43,9%. Ces effets indésirables s'étaient présentés seulement sous forme de diarrhées. Le reste des patients, 23 patients, n'avaient aucun effet indésirable.

Dans la littérature, il était montré que l'AUDC a peu d'effets indésirables [2].

2-3-9- Densitométrie osseuse :

La DMO était normal chez 51,2% des cas, après voir le résultat sous traitement par l'AUDC.

On a noté une ostéopénie chez 14 patients, avec un risque de fracture élevé. Ce qui conduit à prendre un traitement préventif (Calcium, Vit D).

Dans notre population, on avait 6 femmes qui n'avaient pas une DMO de surveillance après l'introduction de traitement.

VI- Conclusion :

La cirrhose biliaire primitive fait partie des hépatopathies cholestatiques chroniques. L'évolution de la maladie est très imprévisible et sa morbidité est lourde.

L'essor de l'AUDC a présenté une avancée thérapeutique majeure dans le traitement de la CBP.

Les résultats confirment que la CBP en général est l'apanage, principalement, de la femme d'âge mur mais n'exclut pas le sexe masculin.

La CBP est souvent diagnostiquée aux stades tardifs et elle est symptomatique.

Les anticorps anti-mitochondries ont une valeur diagnostique (70,7%).

Il existe des formes familiales de CBP.

Pourcentage important de cirrhose (29,3%).

La présence d'autres maladies auto-immunes concomitantes, est fréquente surtout l'HAI, diabète et les dysthyroïdies.

Sur le plan thérapeutique, l'AUDC peut être utilisé en première intention.

L'AUDC a un effet positif sur les signes biochimiques de la cholestase, sur la progression de cytolyse et la progression de stade histologique vers une phase terminale.

Les principaux résultats de l'étude en termes d'effet bénéfique ont montré que l'évolution était bonne chez 82,9% des cas, et la qualité de rémission était parfaite chez 63,4% des cas.

L'AUDC a peu d'effets secondaires, et les principaux EI recensés sont les diarrhées.

En cas de résistance au traitement, surtout les formes frontières (CBP+HAI), l'addition des corticoïdes et des immunosuppresseurs semble avoir une amélioration de la réponse.

Si l'effet bénéfique de l'AUDC est bien démontré, de nombreuses questions restent toujours en suspens (la durée de traitement, le traitement de deuxième intention en cas de résistance à l'AUDC...).

Les facteurs prédictifs de la bonne réponse sont :

La diminution de cholestase,

La régression de cytolyse,

La régression de stade histologique.

Malgré ses limites, l'étude a permis de donner une vision globale de la problématique.

- [1] : **Serge E, Benhamou JP.** La cirrhose biliaire primitive. Médecine/Sciences 1994; 10 :528-35.
- [2] : **Poupon R.** Cirrhose biliaire primitive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-015-A-60, 2010.
- [3] : **Takahashi T, Honma T, Ishizuka K, et al.** A female with asymptomatic primary biliary cirrhosis associated with pernicious anemia. J Gastroenterol Hepatol 2001 ; 16 (12) :1420-4.
- [4] : **Geri G, Cacoub P.** Granulomatose hépatique. La Revue de médecine interne 2011 ; 32 :560-566.
- [5] : **Gross RG, Odin JA.** Recent advances in the epidemiology of primary biliary cirrhosis. Clin Liver Dis 2008 ; 12 :289-303.
- [6] : **Corpechot C.** La cirrhose biliaire primitive. Post'U 2013 ; 147-154.
- [7] : **Selmi C, Invernizzi P, Zuin M, Podda M, Gershwin ME.** Genetics and geoepidemiology of primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis 2005 ; 25 :265-80.
- [8] : **Poupon R, Ping C, Chrétien Y, Corpechot C, Chazouillères O, Simon T, et al.** Genetic factors of susceptibility and severity in primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2008 ; 49 :1038-45.
- [9] : **Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Uttscf et al.** Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis : a controlled interview-based study of 1032 patients. Hepatology 2005 ; 42 :1194-202.
- [10] : **Poupon R.** Autoimmune overlapping syndromes. Clin Liver Dis 2003 ; 7 :865-78.
- [11] : **Vleggaar FP, Van Buuren HR, Zondervan PE, ten Kate FJ, Hop WC.** Jaundice in non –cirrhotic primary biliary cirrhosis : the premature ductopenic variant. Gut 2001 ; 49 :276-81.
- [12] : **Caramella C et al.** Association polyarthrite rhumatoïde et cirrhose biliaire primitive. Revue du Rhumatisme 2007 ; 74 :496-499.
- [13] : **Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ.** Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009 ; 50 :291-308.
- [14] : **EASL.** Clinical Practice Guidelines management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009 ; 51 :237-67.
- [15] : **Degott C, Zafrani ES, Callard P, Balkau B, Poupon RE, Poupon R.** Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodesoxycholic acid treatment on histology progression. Hepatology 1999 ; 20 :1007-12.
- [16] : **Chazouillères O.** Maladies auto-immunes des voies biliaires. Gastroenterol Clin Biol 2001 ; 25 :B113-B116.
- [17] : **Kharrasse G, Errabih I, Krami HE, Benzoubeir N, Ouazzani L, Jahid A, Ouazzani H.** Association cirrhose biliaire primitive et maladie de Biermer. A propos d'une nouvelle observation. J. Afr. Hépatol. Gastroentérol 2011 ; 5 :46-50.
- [18] : **Fabien N, Monier JC.** Principe, avantages et inconvénients de la technique d'immunotransfert dans le cadre de la détection des autoanticorps. GEAI L'Info 2005 ; N° spécial :15-20.

- [19] : **Johanet C, Huguet-Jacquot S, Eyraud V, Ballot E.** Auto-anticorps et pathologies hépatiques. Rev Fr Lab. 2006 ; 36/387 : 25-33.
- [20] : **William Berrebi.** Hépatologie Gastro-entérologie. C ollection Med-line. 2003 ; 16 :149-153.
- [21] : **Invernizzi P, Lleo A, Podda M.** Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. Semin Liver Dis 2007;27:161-72.
- [22] : **Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, Nishioka M, Penner E.** International Autoimmune Hepatitis G. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol 2004;41:677-83.
- [23] : **Miyakawa H, Tanaka A, Kikuchi K, Matsushita M, Kitazawa E, Kawaguchi N, Fujikawa H, Gershwin ME.** Detection of antimitochondrial autoantibodies in immunofluorescent AMA- negative patients with primary biliary cirrhosis using recombinant autoantigens. Hepatology 2001;34:243-8.
- [24] : **Kitami N, Komada T, Ishu H, Shimizu H, Adachi H, Yamaguchi Y, Kitamura T, al.** Immunological study of anti-M2 in antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. Intern Med 1995;34:496-501.
- [25] : **Dubel L, Boulay-Stref N, Poupon R, Farges O, Homberg JC, Johanet C.** The Hopital Saint Antoine and Hopital Paul Brousse experience of anti-M4and anti-M9 antibodies as markers of severity of primary biliary cirrhosis. J Hepatol 1995 ; 23:627-8.
- [26] : **Rommel T, Piirsoo A, Koiveer A, Rommel H, Uibo R, Salupere V.** Clinical significance of different antinuclear antibodies patterns in the course of primary biliary cirrhosis. Hepatogastroenterology 1996;43:1135-40.
- [27] : **Nickowitz RE, Worman HJ.** Autoantibodies from patients with primary biliary cirrhosis recognize a restricted region within the cytoplasmic tail of nuclear pore membrane glycoprotein Gp210. J Exp Med 1993;178:2237-42.
- [28] : **Wesierska-Gadek J, Hohenuer H, Hitchman E, Penner E.** Autoantibodies against nucleoporin p62 constitute a novel marker of primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1996;110:840-7.
- [29] : **Lin F, Noyer CM, Ye Q, Courvalin JC, Worman HJ.** Autoantibodies from patients with primary biliary cirrhosis recognize a region within the nucleoplasmic domain of inner nuclear membrane protein LBR. Hepatology 1996;23:57-61.
- [30] : **Sternsdorf T, Guldner HH, Szostecki C, Grotzinger 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;42:257-68.
- [31] : **Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, Podda M, Wesierska-Gadek J.** Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis 2005;25:298-310.
- [32] : **Bernstein RM, Callender ME, Neuberger JM, Hughes GR, Williams R.** Anticentromere antibody in primary biliary cirrhosis. Ann Rheum Dis 1982;41:612-4.
- [33] : **Hübscher S.** Histological classification of autoimmune cholestatic liver diseases. In: M. Manns, G. Paumgartner and U. Leuschner, ed. Immunology and liver (Falk symposium). 114. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1999:223-243.

- [34] : **Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS.** Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978;379: 103-12.
- [35] : **Scheuer P.** Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med* 1967;60:1257-60.
- [36] : **Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, Poupon R.** Noninvasive elastography- based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56: 198-208.
- [37] : **Benhamou JP, Erlinger S.** Maladies du foie et des voies biliaires. Flammarion med science. 2000 ; 15 :86-88.
- [38] : **Yamoul R, Attoulou G, Njoumi N, Najih M, Tajddine T, Mikou L, Alkandry S.** La cholangite sclérosante primitive. *J. Afr. Hépatol. Gastroentérol* 2013 ; 7 :145-146.
- [39] : **Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, Loftus EV, Jr., et al.** Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003;125:1364-1369.
- [40] : **Mme Pelle.** Analyse histologique de biopsies hépatique dans la cholangite sclérosante primitive : Identification de nouvelles lésions des canaux biliaires utiles au diagnostic. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. 2010 ; page 25.
- [41] : **Sagna Charles Bernard.** LES HEPATITES AUTO-IMMUNES A PROPOS DE 4 CAS COLLIGES A L'HOPITAL PRINCIPAL DE DAKAR. 2003 ; № 6 ;Page 17.
- [42] : **Manns MP, Strassburg CP.** Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* 2001;120:1502-17.
- [43] : **H. Elloumi · S. Marzouk · N. Kaddour · T. Boudawara · Z. Bahloul.** A new case of sarcoidosis and primary biliary cirrhosis association. *J. Afr. Hépatol. Gastroentérol.* 2012 ; 6:320-323.
- [44] : **Chazouillères O.** «Overlap syndrome» cirrhose biliaire primitive-hépatite auto-immune: le temps de la maturité? *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31:7-9.
- [45] : **Tzioufas T., Youinou P., Moutsopoulos H.M.** Sjögren's syndrome. In : Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN (eds) *Oxford Textbook of Rheumatology.* Oxford, Oxford Medical Publications. 2ème édition 1997 ; volume 2 :1301-17.
- [46] : **Geri G., Saadoun D., Cacoub P.** Manifestations hépatiques des maladies systémiques et des hémopathies. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos*, 4-0365, 2011.
- [47] : **Falgarone G, Nahon P, Boissier M. –C.** L'Actualité rhumatologique. Elsevies Masson. 2013 ; 2 :11-15.
- [48] : **Puzenat E., Aubin F., Humbert P.** Sclérodermie systémique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Dermatologie*, 98-505-A-10, 2010.
- [49] : **Cosnes J, Nion-Larmurier I.** Les complications de la maladie coeliaque. *Pathol Biol (Paris)* (2011), doi:10.1016/j.patbio.2011.03.004.
- [50] : **Thévenot T, Mathurin P, Di Martino V.** Maladie coeliaque et atteinte hépatique. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:28-42.

- [51] : **Cadranel JF, Thévenot T.** Une hypertransaminasémie chronique. Cas clinique. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32(Pt5):S205-S209.
- [52] : **Kaplan MM.** Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;335:1570-80.
- [53] : **Thompson NP, Leader S, Jamieson CP, Burnham WR, Burroughs AK.** Reversible jaundice in primary biliary cirrhosis due to hyperthyroidism. *Gastroenterology* 1994;106:1342-3.
- [54] : **Lindor KD, Jorgensen RA, Tiegs RD, Khosla S, Dickson ER,** Etidronate for osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 2000;33:878-82.
- [55] : **Heathcote EJ.** Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2003;31:1005-13.
- [56] : **Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD.** Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: effects of medical treatment. *Am J Gastroenterol* 1994;89:47-50.
- [57] : **The Franchis R.** Updating consensus in portal hypertension: Report of the baveno 3 consensus Workshop on definition, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000 ; 33: 846-52.
- [58] : **Corpechot C.** Cirrhose biliaire primitive. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2003;27:320-324.
- [59] : **Moreau R ; Lebrec D ;** 2006. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* ; 43: 385- 94.
- [60] : **Anonyme** (2004) Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. *Gastroenterol Clin Biol* 28:142-52.
- [61] : **Bosch J.** Facteurs prédictifs de l'hémorragie par rupture des varices œsophagiennes. *Acta endoscopica.* 2000 ; 30:531-5.
- [62] : **Rharnati M.** Profil épidémiologique de l'hypertension portale au CHU Hassan II de Fes. Thèse N° 014/11;2011 : Page 19.
- [63] : **Caballeria L, Pares A, Castells A, Gines A, Bru C, Rodes J.** Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1160-3.
- [64] : **Berg CL, Gollan JL.** Primary biliary cirrhosis:new therapeutic directions. *Scand J Gastroenterol* 1992;27 (Suppl 192):43-9.
- [65] : **Poupon R.** La cirrhose biliaire primitive. Agression immunologique et agression par les acides biliaires. *Rev Prat (Paris)* 1994;44:1325-8.
- [66] : **Poupon RE, Balkau B, Eschwège E, PouponR, and the UDCA-PBC study group.** A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;324:1548-54.
- [67] : **Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD.** Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol* 2001;35:134-46.
- [68] : **Jazrawi RP, de Caestecker JS, Goggin PM, Britten AJ, Joseph AE, Maxwell JD, Northfield TC.** Kinetics of hepatic bile acid handling in cholestatic liver disease: effect of ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 1994;106:134-42.

- [69] : **Stiehl A, Raedsch R, Rudolph G.** Acute effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acid on the small intestinal absorption of bile acids. *Gastroenterology* 1990;98:424-8.
- [70] : **Fickert P, Zollner G, Fuchsbichler A, Stumtner C, Pojer C, Zenz R, Lammert F, Stieger B, Meier PJ, Zatloukal K, Denk H, Trauner M.** Effects of ursodeoxycholic and cholic acid feeding on hepatocellular transporter expression in mouse liver. *Gastroenterology* 2001;121:170-83.
- [71] : **Heuman DM, Bajaj R.** Ursodeoxycholate conjugates protect against disruption of cholesterol- rich membranes by bile salts. *Gastroenterology* 1994;106:1333-41.
- [72] : **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 U S A* 2001;98:2652-7.
- [73] : **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;11:12-5.
- [74] : **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;113:884-90.
- [75] : **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.
- [76] : **Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF.** Long-term effects of middose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1529-38.
- [77] : **Poupon R.** *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* Elsevier Masson. 2003 ; vol 27, N° 3 :333-337.
- [78] : **Lindor K.** Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2007;357:1524-9.
- [79] : **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.
- [80] : **Poupon RE, Chretien Y, Poupon R, Paumgartner G.** Serum bile acids in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1993;17:599-604.
- [81] : **Van Hoogstraten HJ, De Smet MB, Renooij W, Breed JG, Engels LG, Den Ouden-Muller JW, Rijk MC, Smit AM, Zwertbroek R, Hop WC, van Berge Henegouwen GP, Schalm SW, van Buuren HR.** A randomized trial in primary biliary cirrhosis comparing ursodeoxycholic acid in daily doses of either 10 mg/kg or 20 mg/kg. Dutch Multicentre PBC Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:965-71.

- [82] : **Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, Jorgensen RA, Smith C, DeSotel CK, Lange SM, Anderson ML, Mahoney DW, Lindor KD.** Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 1999;30:830-5.
- [83] : **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- 20
- [84] : **Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, Chazouilleres O, Poupon R.** Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-7.
- [85] : **Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, Houben MH, Witteman BJ, van Erpecum KJ, van Buuren HR.** Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009;136:1281-7.
- [86] : **Azamoto N, Kumagi T, Abe M, Konishi I, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M.** Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts long-term outcome in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 2011;41:310-7.
- [87] : **Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, Ackermann H, Happ J, Leuschner U.** Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117:918-25.
- [88] : **Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H, Farkkila M.** Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: A threeyear randomized trial. *Hepatology* 2005;41:747-52.
- [89] : **Docteur Martine DUCLOS.** Les dangers des corticoïdes 2006 ; 16, 17,18 : 3-16,1-24,1-6.
- [90] : **Azzouz MM.** P123-La cirrhose biliaire primitive à propos de 59 cas. JFHOD.
- [91] : **Affi R.** P122-Profil épidémiologique et clinique de cirrhose biliaire primitive au Maroc. JFHOD.
- [92] : **Affi R.** Maladies auto-immunes associées à la cirrhose biliaire primitive : à propos d'une série de 39 cas. JFHOD.
- [93] : **Ajmi S.** P307-Place de score simplifié des hépatites auto-immunes dans le diagnostic des formes fortuites avec la cirrhose biliaire primitive. JFHOD.

Grille de recueil des données des patients atteints de CBP

Patient N°

Nom : Prénom :

L'âge: Sexe :

Poids : BMI :

A. Profil de patient :

1. L'âge au moment du diagnostic :

2. Asymptomatique : symptomatique :

Ictère : Oui : Non :

Prurit : Oui : Non :

Asthénie : Oui : Non :

Xanthélasma : Oui : Non :

Mélanodermie : Oui : Non :

OMI: Oui : Non :

3. Diagnostic:

• Signes para-cliniques :

Cholestase chronique : Oui : Non :

Cytolyse Oui : Non :

• Diagnostic immunologique :

AAM : Positif : Négatif :

Autres auto anticorps : Oui : Non :

• Fibrose : Oui : Non :

4. Association à d'autres maladies auto-immunes :

HAI (OS) : Oui : Non :

Syndrome sec : Oui : Non :

Syndrome de Raynaud: Oui : Non :

Polyarthrite rhumatoïde : Oui : Non :

Maladie cœliaque : Oui : Non :

Dysthyroïdie : Oui : Non :

Sclérodermie :	Oui :	Non :
Diabète :	Oui :	Non :
Autres :		
1. Association aux maladies non auto-immunes:	Oui :	Non :
2. Les infections urinaires :	Oui :	Non :
3. Complications :		
HTP :	Oui :	Non :
ICH :	Oui :	Non :
Ascite :	Oui :	Non :
VO :	Oui :	Non :
HD :	Oui :	Non :
Cirrhose :	Oui :	Non :
Encéphalopathie hépatique :	Oui :	Non :
Thrombose porte :	Oui :	Non :
4. ATCD familiaux :		

B. Traitement:

1. Initiation de traitement :		
• Date de début de traitement :		
• Stade de maladie au début de traitement :		
• Schéma thérapeutique :		
2. Association à d'autres traitements:	Oui :	Non :
• Corticoïdes :	Oui :	Non :
• Immunosuppresseurs :	Oui :	Non :
3. Traitement symptomatique :	Oui :	Non :
4. Réponse au traitement :		
• Cholestase :	Diminution :	Persistance :
• Cytolyse :	Régression :	Persistance :
• TP :		
• Plaquettes :		
• Evolution sous traitement :	Bonne :	Mauvaise :
• Qualité de rémission :	Parfaite :	Incomplète :
5. Effets indésirables (EI) :	Oui :	Non :
Lesquels :		

6. Surveillance :

Date									
Bili T									
Bili C									
PAL									
GGT									
ASAT									
ALAT									
TP									
PLQT									

Densitométrie osseuse :

Résumé :

La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une hépatopathie dys-immunitaire chronique, silencieuse, pas assez fréquente, d'évolution grave en l'absence de traitement.

L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est considéré comme traitement de référence pour CBP.

Il n'existe pas de traitement de deuxième intention en cas de mauvaise réponse à l'AUDC.

La résistance au traitement, nécessite à rechercher la présence d'une autre maladie auto-immune surtout l'hépatite auto-immune (HAI) dont la réponse est améliorée en ajoutant un traitement adjuvant (corticoïdes ou immunosuppresseurs).

L'objectif de notre travail a été d'évaluer l'effet bénéfique de l'AUDC sur une série de patients atteints de CBP, et de décrire les caractéristiques de cette maladie.

Notre étude a été réalisée sur 41 patients et l'effet bénéfique de l'AUDC a été prouvé par une bonne évolution chez 82,9% des patients.

Summary :

Primary biliary cirrhosis (PBC) is a chronic liver disease dys-immune, silent, not quite frequent, severe changes in the absence of treatment.

The ursodeoxycholic acid (UDCA) is considered standard treatment for CBP.

There are no second-line treatment for poor response to UDCA.

Treatment resistance, requires for the presence of another autoimmune disease especially autoimmune hepatitis (AIH), the redesigned improved by adding an adjuvant (corticoid or immunosuppressants).

The aim of our study was to evaluate the beneficial effect of UDCA on a series of PBC patients and to describe the characteristics of this disease.

Our study was performed on 41 patients and the beneficial effect of UDCA has been proved by a good outcome in 82.9% of patients.

تلخيص:

تليف الكبد الصفراوي الأولي (PBC) هي مرض الكبد المزمن، صامتة، لا تتكرر كثيرا، تتميز بالمضاعفات الشديدة في غياب العلاج.

يعتبر حمض UDCA العلاج القياسي لCBP.

لا يوجد أي علاج من الدرجة الثانية في حالة الاستجابة السيئة لUDCA.

مقاومة العلاج تتطلب البحث عن وجود أمراض المناعة الذاتية الأخرى خصوصا التهاب الكبد المناعي الذاتي (AIH)، والتي تتحسن بإضافة مادة مساعدة (corticoïdes أو immunosuppresseurs).

الهدف من دراستنا كان تقييم الأثر الإيجابي لUDCA على سلسلة من المرضى ووصف خصائص هذا المرض.

لقد أجريت الدراسة على 41 مريضا لدينا وثبت الأثر الإيجابي لUDCA من نتائج جيدة في 82.9% من المرضى.