

LA CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE EN MILIEU DE MEDECINE INTERNE

PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS IN THE INTERNAL MEDICINE

R. BEN SALAH^{1,2,*}; A. DERBEL^{1,2}; CH. TURKI^{1,2}; F. FRIKHA^{1,2}; M. SNOUSSI^{1,2};
C. DAMMAK^{1,2}; S. MARZOUK^{1,2} ET Z. BAHLOUL^{1,2}

1 : Service de Médecine interne, CHU Hédi Chaker, Sfax - Tunisie

2 : Faculté de médecine de Sfax, Université de Sfax – Tunisie

* E-mail de l'auteur correspondant : raidabensalah@yahoo.fr

Résumé

Objectifs : La cholangite biliaire primitive (CBP), représente la première cause de cholestase intra-hépatique. L'objectif de cette étude est de rapporter les caractéristiques cliniques, paracliniques et évolutives de la CBP observées en milieu de médecine interne.

Patients et méthodes : Nous rapportons une étude rétrospective descriptive portant sur les patients atteints de CBP hospitalisés au service de médecine interne, CHU Hédi Chaker de Sfax - Tunisie .

Résultats : Il s'agissait de 24 cas de CBP parmi 33 cas d'hépatopathies auto-immunes colligés durant la même période. Une nette prévalence féminine a été notée. Au cours de la CBP, l'âge moyen de survenue était de 53.5 ans. Les signes cliniques étaient dominés par le prurit et l'ictère. Les anticorps anti-mitochondries étaient constamment positifs et la ponction biopsie hépatique avait montré un aspect typique de cholangite lymphocytaire destructrice dans 33.3%. Le syndrome de Sjögren était la maladie auto-immune la plus fréquemment associée.

Conclusion : L'association fréquente à d'autres maladies auto-immunes est l'une des caractéristiques de notre série.

Mots - Clés : Cholangite biliaire primitive ; Maladies auto-immunes.

Abstract

Objectives: Primary biliary cholangitis (PBC) represents the leading cause of intrahepatic cholestasis. The objective of this study is to report the clinical, paraclinical and progressive characteristics of PBC observed in internal medicine settings. Patients and methods: We report a retrospective descriptive study focusing on patients with PBC hospitalized in the internal medicine department of Sfax - Tunisia. Results: These included 24 cases of PBC among 33 cases of auto-immune liver disease during the same period. A clear female prevalence was noted. During PBC, the average age of onset was 53.5 years. The clinical signs were dominated by pruritus and jaundice. The anti-mitochondria were constantly positive and the liver biopsy showed a typical appearance of destructive lymphocytic cholangitis in 33.3%. Sjögren's syndrome was the most frequently associated auto-immune disease. Conclusion: The frequent association with other auto-immune diseases is one of the characteristics of our series.

Key -Words: Primary biliary cholangitis; Auto-immune diseases.

ملخص

التهاب الأفتنية الصفراوية الأولى، الاسم الجديد لتليف الكبد الصفراوي الأولي يمثل السبب الرئيسي للركود الصفراوي. الهدف من هذه الدراسة هو الإبلاغ عن الخصائص السريرية والتقدمية لتليف الكبد الصفراوي الأولي الذي لوحظ في إعدادات الطب الباطني بالإضافة إلى دراسة الارتباطات المختلفة مع أمراض المناعة الذاتية الأخرى. نورد دراسة وصفية بأثر رجعي تركز على المرضى الذين يعانون من التهاب الأفتنية الصفراوية الأولى الذين دخلوا المستشفى في قسم الطب الباطني في صفاقس.

كانت هناك 24 حالة إصابة بمرض كيس الصفراء والكبد من بين 33 حالة من أمراض الكبد المناعية الذاتية خلال نفس الفترة. ولوحظ انتشار واضح بين الإناث. أثناء تليف الكبد الصفراوي الأولي، كان متوسط عمر بداية المرض 53 عامًا. العلامات السريرية كانت تهيمن عليها الحكمة واليرقان. كانت مضادات الميتوكوندريا إيجابية باستمرار وأظهرت خزعة الكبد التهاب الأفتنية الصفراوية المفاوي المدمر كان هناك العديد من أمراض المناعة الذاتية المرتبطة بها. كانت متلازمة سجوجرن هي أكثر أمراض المناعة الذاتية المرتبطة غالبًا ما تكون أمراض الكبد المناعية الذاتية من الأمراض ذات الأعراض البسيطة. يعد الارتباط المتكرر بأمراض المناعة الذاتية الأخرى أحد خصائص سلسلتنا.

الكلمات المفتاح : التهاب الأفتنية الصفراوية الأولى ; أمراض المناعة الذاتية.

INTRODUCTION

La cholangite biliaire primitive (CBP), nouvelle dénomination de la cirrhose biliaire primitive, est une hépatopathie auto-immune cholestatique. Elle représente la première cause de cholestase intra-hépatique. Sur le plan histologique, il y a une destruction des canaux biliaires de petite taille liée à une infiltration lymphocytaire. Elle se caractérise par un tableau clinico-biologique polymorphe pouvant exposer à des difficultés diagnostiques et thérapeutiques. La CBP est fréquemment associée à d'autres maladies auto-immunes systémiques ou spécifiques d'organes. L'objectif de cette étude est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques ainsi qu'évolutives de la CBP et de décrire les différentes associations avec d'autres maladies auto-immunes observées en milieu de médecine interne.

PATIENTS ET METHODES

On a mené une étude rétrospective, colligeant les dossiers de tous les malades atteints de CBP hospitalisés au service de médecine interne du CHU Hédi Chaker Sfax- Tunisie durant une période de 24 ans allant de Janvier 1996 à Décembre 2023.

Les critères d'inclusion pour la CBP étaient comme suit : nous avons retenu les patients qui répondent aux critères diagnostiques recommandés par l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) publiées en 2009 [1] et les recommandations de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) publiées la même année [2, 3]. En se basant sur la classification histologique de Ludwig [4], le diagnostic de la CBP a été considéré à un stade précoce pour les stades I et II et à un stade tardif pour les stades III et IV.

Nous avons exclu de cette étude tous les patients présentant une hépatopathie virale chronique, une hépatopathie alcoolique, une hépatopathie iatrogène, une cirrhose biliaire secondaire, une granulomatose hépatique ou une hépatopathie en rapport avec une maladie systémique. Les formes de chevauchement type CBP associée à

une hépatite auto-immune ou une cholangite sclérosante primitive ont été également exclues.

Nous avons précisé pour chaque patient les données épidémiologiques, cliniques et paracliniques, la conduite thérapeutique, l'aspect évolutif ainsi que les différentes maladies auto-immunes (MAI) associées. La réponse au traitement était évaluée sur les critères de Paris [5] après 12 mois. La saisie des données et leur analyse étaient effectuées à l'aide du logiciel IBM SPSS statistics version 20.

RESULTATS

Il s'agissait de 24 cas de CBP parmi 33 cas d'hépatopathies auto-immunes durant la même période (soit 72.7% de l'ensemble des malades). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 53.5 ans (extrêmes de 28 à 79 ans). Les signes révélateurs étaient cliniques dans 37.5% des cas dominés par le prurit (20.8%) et les signes généraux (20.8%) et biologiques dans 66.6% marqués par la découverte fortuite d'anomalies du bilan hépatique dans 54.1% des cas ou d'une accélération de la vitesse de sédimentation (VS) dans 20.8% des cas. La révélation la maladie était fortuite dans 50% des cas. L'installation de la maladie était sur le mode insidieux avec une évolution progressive de la symptomatologie dans 45.8 % des cas. Elle était aigue dans 4.1% des cas. Le tableau clinique était dominé par les signes généraux (50%), le prurit (33.3%), l'ictère (29.1%) et l'hépto-splénomégalie (33.3%). La maladie était asymptomatique chez 12.5% des patients au moment du diagnostic. Les anomalies biologiques et immunologiques sont représentées respectivement dans les Tableaux I et II. La ponction biopsie hépatique (PBH) était réalisée chez 18 patients. Une cholangite destructrice granulomateuse était retrouvée dans 8.3 % et une cholangite destructrice non granulomateuse dans 16.6% des cas. Les autres anomalies des voies biliaires observées étaient : une ductopénie (29.1%), une prolifération néoductulaire (20.8%) et une cholestase (33.3%). Les anomalies des voies portales et péri-portales retrouvées étaient comme suit : une inflammation portale (62.5%), une inflammation péri-portale (33.3%), une fibrose portale (54.1%) et une fibrose péri-

portale (54.1%). Une fibrose septale était retrouvée dans 29.1% des cas, une nécrose dans 29.1% des cas et une cirrhose dans 12.5% des cas. En se basant sur la classification de Ludwig [4], le diagnostic de la CBP a été porté à un stade précoce (stade I et II) chez 43.5% des cas et à un stade tardif (stade III et IV) chez 56.5% des cas (figure 1).

La fibroscopie œsogastroduodénale indiquée chez tous les patients, était pratiquée seulement dans 42.1% des cas. Elle a objectivé des varices dans 71.42%. Il s'agissait de varices œsophagiennes (VO) grade I dans un cas, de VO grade II dans un cas, de VO grade III dans 2 cas et de varices oeso-gastriques type 2 dans 1 cas. Une gastrographie congestive était présente dans 1 cas et une bulbite congestive dans un autre cas.

Quinze patientes, soient 62.5% des cas avaient au moins une MAI associée Tableau III. Le syndrome de Sjögren était la MAI la plus fréquemment associée à la CBP. Il était présent chez 10 patientes (41.6%). Le syndrome de Sjögren était dans sa forme glandulaire pure dans la quasi-totalité des cas (9cas). Une atteinte hématologique de type thrombopénie auto-immune en rapport avec le syndrome de Sjögren était présente dans un seul cas. Un syndrome sec isolé était retrouvé dans 3 cas. La CBP était associée à une thyroïdite auto-immune chez 3 patients et à un purpura thrombopénique idiopathique dans 2 cas.

Les autres MAI observées étaient : la polyarthrite rhumatoïde (1 cas), la sarcoïdose systémique (1 cas), la vascularite de Mac Duffie (1 cas), l'anémie hémolytique auto-immune (1 cas), la thyroïdite auto-immune (3 cas), et le syndrome des anti-phospholipides (1 cas).

Un traitement par l'acide ursodésoxycholique à la dose de 15 mg/kg/jr a été instauré chez tous les patients. La réponse à une année de traitement était évaluée sur les critères de Paris [5]. Elle était jugée complète dans 58.33%, partielle chez 16.66% et absente chez 25% des patients.

Un bêta bloquant était administré à la dose de 40mg/j répartie en 2 prises en présence de varices œsophagiennes grade II et III. Une corticothérapie était administrée chez 6 patientes soit dans 31.57% des cas pour des maladies auto-immunes associées.

Une rechute était observée dans 2 cas secondairement à un arrêt de traitement. Les complications retrouvées étaient rares. Une cirrhose était présente au moment du diagnostic dans 16.6% des cas. Un tableau d'hypertension portale était observé dans 4 cas. Une encéphalopathie hépatique compliquée de décès était survenue dans 1 cas. Le recul moyen de suivi de nos patientes était de 3 ans.

Tableau I : Anomalies biologiques dans la cholangite biliaire primitive

Anomalies biologiques	Pourcentage (%)
Vitesse de sédimentation accélérée	100
CRP élevée	12.5
Hyperfibrinogénémié	41.6
Hypoalbuminémie	41.6
Hypergammaglobulinémie polyclonale	70
Anémie ferriprive	12.5
Thrombopénie	23.3
Pancytopénie	5.8
Cholestase	100
Cytolyse	79.1
Temps de Prothrombine bas	5.8

Tableau II : Anomalies immunologiques dans la cholangite biliaire primitive

Immunologie	Pourcentage (%)
Anticorps anti-mitochondries $\geq 1/40$	100
Anticorps anti nucléaires positifs	50
Immunoglobulines M élevées	66.6
Immunoglobulines G élevées	60
Immunoglobulines A élevées	60
Facteur rhumatoïde positif	50

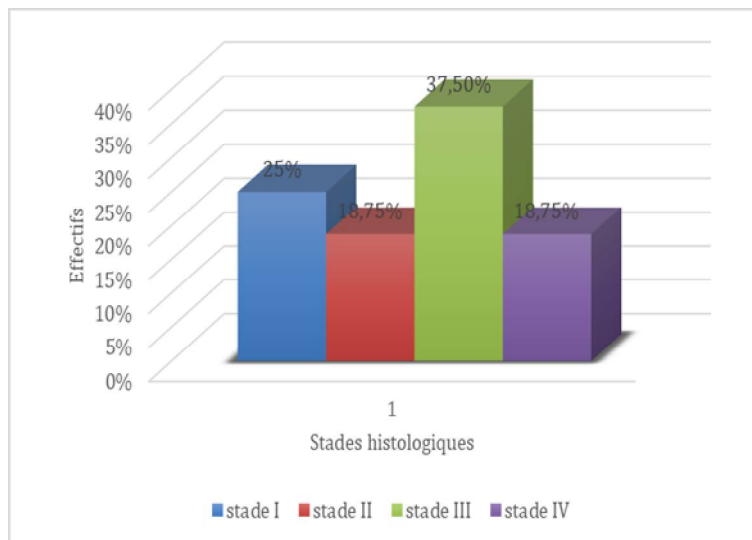


Figure n°1 : Stades histologiques de la classification de Ludwig

Tableau III : Maladies auto-immunes associées à la cholangite biliaire primitive

1 MAI associée : 10 cas	
Type de pathologie	Nombre de cas
Syndrome de Sjögren	7
Sarcoïdose systémique	1
Polyarthrite rhumatoïde	1
Thyroïdite auto-immune	1
2 MAI associées : 5 cas	
SGS + Thyroïdite	2
SGS + purpura thrombopénique idiopathique	1
SAPL+ PTI	1
Vascularite de MacDuffie+ AHAI	1
MAI : maladies autoimmunes ; SGS : syndrome de Sjogren ; PTI : Thrombopénie auto-immune ; SAPL : syndrome des antiphospholipides. AHAI : anémie hémolytique autoimmune	

DISCUSSION

La CBP est une maladie inflammatoire des voies biliaires intra-hépatiques, d'origine auto-immune, le plus souvent observée chez la femme après 40 ans. Elle est secondaire à une destruction des petits canaux biliaires interlobulaires entraînant une obstruction progressive, et une accumulation dans le foie et le sang d'acides biliaires. Ces derniers sont toxiques et vont entraîner une lyse des cholangiocytes ainsi que des hépatocytes. Les anticorps anti-mitochondries (AMA) sont positifs chez la majorité des patients. L'épidémiologie de la CBP a significativement changé durant les trente dernières années surtout dans les pays développés avec une nette croissance de l'incidence et de la prévalence dans ces pays [6]. Une revue de la littérature faite par Boonstra et al publiée en 2012 a montré que la prévalence variait entre 1,9 et 40,2 par 100000 habitants [7]. L'incidence était estimée à 0,9 et 5,8 par 100000 habitants/année selon la même étude. Ces deux paramètres semblent être en nette croissance. Cela pourrait être expliqué par la meilleure connaissance de la pathologie et la meilleure sensibilité des méthodes diagnostiques [8]. En Tunisie, une étude multicentrique a été réalisée en 2010 dans 11 laboratoires d'immunologie. Cette étude avait colligé les cas de CBP diagnostiqués en 2010, à partir des données immunologiques (positivité des AMA2 et des anti-GP210). La prévalence de la CBP était estimée à 1.7/100000 habitants/année [9]. Une nette prédominance féminine est rapportée dans toutes les études portées sur la CBP. Le sex-ratio était en moyenne de 0.1 soit un homme pour 10 femmes [1, 8]. Dans notre série, la population était entièrement féminine. La CBP affecte essentiellement les femmes d'âge moyen entre 30 et 65 ans toute race confondue [6]. L'âge moyen du diagnostic positif de la CBP était de 53.5 ans avec des extrêmes entre 16 et 79 ans. La CBP est une pathologie qui peut rester asymptomatique pendant plusieurs années. Elle est de découverte fortuite sur des anomalies du bilan hépatique dans la moitié des cas. Les premiers symptômes sont souvent un prurit et

une asthénie précédant de plusieurs mois ou années l'ictère [10-11].

Dans notre série, la circonstance de découverte la plus fréquente était la constatation fortuite d'anomalies biologiques. Il s'agissait de perturbation du bilan hépatique dans 54.1% des cas. A la phase symptomatique, le tableau clinique était dominé par l'asthénie, l'ictère qui est précédé d'un prurit des mois voire des années et éventuellement une xanthomatose. L'asthénie était présente dans 50 % des cas dans notre série. Elle constitue le signe le plus couramment observée avec une fréquence entre 11 et 81% selon différentes séries de la littérature. Le prurit est un signe souvent inaugural de la maladie, mais dans certains cas, le prurit et l'ictère peuvent débiter simultanément [12-13]. Un prurit a été observé chez 33.3% des malades dans notre série. L'ictère est un signe habituellement tardif au cours de la CBP. Sa fréquence est de 3 à 30 % des cas [14]. L'ictère était noté dans 29.1% des cas de notre série. La cause principale de la fréquence élevée de l'ictère dans notre série serait probablement la découverte de la CBP à un stade tardif. Ce signe clinique était révélateur de la maladie dans notre étude dans 2 cas soit 8.3% des cas.

La cholestase était constante chez tous nos patients. Elle représente l'anomalie biologique caractéristique de la CBP et fait partie des critères diagnostiques de la CBP. Le degré d'élévation des PAL est fortement corrélé à la sévérité de la ductopénie et de l'inflammation. La cholestase s'accompagne souvent d'une cytolyse modérée, et d'une hypergammaglobulinémie polyclonale. Une cytolyse modérée à environ 2 fois la normale était présente dans 83.3% des cas. L'élévation des transaminases est corrélée au degré d'inflammation et de la nécrose péri-portale et lobulaire. L'hyperbilirubinémie reflète le degré de sévérité de la ductopénie [1] et du piecemeal necrosis.

L'hypoalbuminémie, l'hypergammaglobulinémie et la thrombopénie sont des marqueurs précoces de l'évolution vers un stade de cirrhose ou de pré-cirrhose.

Les AMA sont positifs chez 90-95% des malades. La spécificité et la sensibilité sont de 95% chacune [2]. Chez 5-10% des malades ils sont absents ou présents à un titre très faible ($<1/40$). Ces auto-anticorps peuvent se voir rarement dans d'autres maladies telles que les hépatites auto-immunes, le syndrome de Sjögren, la sclérodémie systémique, la tuberculose et les hépatites virales. Les AMA sont des auto-anticorps dirigés contre les enzymes de la membrane mitochondriale des cellules épithéliales biliaires. Ils sont étroitement associés à la CBP, principalement dans leur spécificité anti-M2 (anti pyruvate déshydrogénase (PDH) mitochondriale). Ces anticorps peuvent précéder de plusieurs années le diagnostic de la CBP. Les AMA de type M2 étaient présents chez tous nos patients. Des AAN positifs sont retrouvés dans un tiers des cas de CBP [15], ils peuvent contribuer au diagnostic de CBP en cas de négativité des AMA. Le dosage pondéral des immunoglobulines montre fréquemment une élévation de la classe des IgM et ceci dans 70 à 100% des cas. La moyenne des IgM au cours de la CBP étant de 6.27 g/l pour une normale de 1 à 2 g/l [16]. Nos résultats se rapprochent de ceux de la littérature puisque l'élévation des IgM était observée dans 70% des cas avec une moyenne de 3.25 g/l.

La ponction biopsie du foie n'est pas indispensable au diagnostic positif de la CBP chez les patients ayant des signes biochimiques et sérologiques typiques. Toutefois il a pour intérêt essentiel d'évaluer le stade histologique évolutif de la maladie « staging » et d'entamer un pronostic de la maladie. Cependant, la réalisation d'une ponction biopsie hépatique est indispensable en cas de : négativité des anticorps anti mitochondries ou leur présence à un faible titre ($<1/40$) ; présence d'éléments diagnostics en faveur d'une forme de chevauchement ou en cas de suspicion d'une autre hépatopathie associée (ex : stéato-hépatite non alcoolique). La lésion élémentaire histologique caractéristique est la cholangite destructrice lymphocytaire (CDL) des canaux biliaires de petits et moyens calibres (canaux inter-lobulaires et septaux). A un stade précoce, la CDL est observée sur un prélèvement biopsique à l'aiguille dans 40 à

50%. Elle est de 15 à 20% aux stades tardifs et de 30 à 40% tous stades confondus. D'autres lésions sont classiquement observées dans la CBP qui sont l'inflammation portale et péri-portale, les granulomes portaux ou lobulaires isolés, la paucité biliaire, la prolifération ductulaire, la cholestase et la fibrose. Plusieurs classifications ont été proposées pour apprécier le degré de sévérité de la maladie, telles que les classifications de Sheuer [17] à celles de Ludwig [4]. Dans notre travail, nous avons plutôt utilisé celle de Ludwig et al vu qu'elle reflète la progression de la maladie sans tenir compte des lésions biliaires qui peuvent exister à n'importe quel stade. Dans notre série, le diagnostic de la CBP a été porté dans la majorité des cas à un stade tardif (stade III et IV) et ceci dans 54.1%. Les données de notre série sont compatibles avec les données de littérature ; en effet une étude histologique faite par Ludwig et al a analysé 219 biopsies hépatiques de patients connus porteurs de CBP. Les biopsies étudiées étaient à un stade tardif III et IV dans 78% des cas [18]. Pour les anomalies des voies biliaires, une cholangite destructrice non suppurée était présente seulement dans 31.25% des cas dans notre série. En effet, cette anomalie peut manquer au cours de la CBP compte tenu de la distribution hétérogène des lésions. La CBP est une granulomatose hépatique. La fréquence du granulome dans la CBP varie entre 30 et 50% des cas [19, 20]. Dans notre série, il était présent dans 8.3% des cas.

Quant aux associations aux autres maladies auto-immunes, 63.15% des patients avaient au moins une MAI associée. La fréquence des MAI associées était plus importante dans notre série comparativement aux autres séries de la littérature où elle était de 32% à 55% (**Tableau IV**). Il s'agit d'une particularité de notre série qui serait liée au biais de recrutement d'un service de médecine interne. Cette association ne semble pas modifier l'évolution de chacune des deux pathologies [21,22]. Le syndrome de Sjögren constitue la MAI la plus fréquemment associée à la CBP. L'association entre la CBP et le syndrome de Sjögren a été rapportée avec une prévalence allant de 26 à 93%. Dans notre série, le syndrome de Sjögren était associé à la CBP dans 42.1% des cas. La thyroïdite de Hashimoto

est la MAI spécifique d'organe la plus fréquemment associée à la CBP selon différentes séries de la littérature [21-25] avec une fréquence variant entre 9 et 23%. Dans notre série, 3 cas de thyroïdite auto-immune dont un cas de maladie de Basedow et 2 cas de thyroïdite de Hashimoto ont été retrouvés.

L'objectif du traitement de la CBP est d'améliorer la cholestase et d'éviter la progression vers la cirrhose. Par conséquent, on peut diminuer le recours à la transplantation hépatique.

L'Acide Ursodésoxycholique (AUDC) constitue actuellement le traitement de première intention de la CBP. Il est indiqué chez tous les patients atteints de CBP quel que soit le stade de la maladie. D'après les recommandations de l'EASL [2], la dose recommandée est de 13-15mg/kg/jr [1-2] répartie en 2 prises par jour, pendant les repas, à distance de la prise des chélateurs de l'acide biliaire. L'AUDC est une molécule qui est habituellement bien tolérée [26]. Des effets indésirables liés au traitement sont rarement décrits à type de diarrhée souvent transitoire de douleurs abdominales ou de ballonnement abdominal. Dans notre série, ce produit était utilisé chez tous les patients avec une bonne tolérance. L'AUDC n'est pas d'une grande efficacité sur la symptomatologie clinique de la maladie.

Selon différentes études réalisées sur la réponse au traitement par l'AUDC, son action sur le prurit et l'asthénie n'est pas importante, parfois même le prurit peut avoir tendance à s'exacerber d'où le recours au traitement symptomatique pour le prurit dans certains cas [27,28, 29]. Dans toutes les études menées sur le traitement de la CBP, l'AUDC a prouvé son efficacité sur les paramètres biochimiques. La réponse au traitement est d'autant plus importante que son administration est précoce. La réponse à une année de traitement dans notre série selon les critères de Paris était complète dans 58.33% des cas, incomplète dans 16.66% et absente dans 25% des cas.

Nos résultats se rapprochent de ceux de la littérature. Les patients qui reçoivent l'AUDC à des doses thérapeutiques semblent avoir une survie plus importante sans recours à la transplantation hépatique [1].

La cirrhose est la complication la plus redoutable de la CBP. Elle était présente histologiquement dans 16.6% des cas dans notre série. Nos résultats sont comparables aux autres séries de la littérature. Dans une autre série tunisienne, Ben Hriz F [30] rapportait un stade anatomopathologique IV dans 21,6% des cas. Cette complication semble être moins fréquente dans les pays développés où elle est de 5 à 9% [31].

CONCLUSION

Les hépatopathies auto-immunes forment un groupe hétérogène de pathologies inflammatoires du foie dont chacune se distingue de l'autre par ses propres caractéristiques. En effet, elles diffèrent par leurs spécificités épidémiologiques, leurs présentations clinique et biologique, leurs profils immunologiques, leurs descriptions histologiques ainsi que leurs modalités thérapeutiques et évolutives.

En milieu de médecine interne, des maladies auto-immunes ont été fréquemment associées à la CBP pouvant précéder ou suivre cette pathologie. On a noté en particulier l'association fréquente du Syndrome de Sjögren et des thyroïdites auto-immunes. Mais la liste est longue des maladies systémiques pouvant s'y associer. Il est impératif de savoir évoquer les associations de maladies auto-immunes devant toute manifestation extra hépatique émaillant l'évolution de ces maladies. Le pronostic des hépatopathies auto-immunes est globalement bon si le diagnostic est précoce et la thérapeutique est bien conduite instaurée à temps.

Tableau IV: fréquence des maladies auto-immunes associées à la cholangite biliaire primitive

Maladies auto-immunes associées	Karoui et al [9] (série tunisienne) N=121 cas (2014)	Gershwin et al [21] (série américaine) N=1032 cas (2004)	Tian-yan Shi et al [32] (série chinoise) N=262 cas (2013)	Corpechot et al [23] (série française) N=222 cas (2010)	James et al [24] (série anglaise) N =173 cas (2004)	Notre série N= 24 cas
Fréquence	34%	32%	36.6%	55%	53%	62.5%
Syndrome de Sjogren	12%	10%	20.6%	7%	25%	41.6%
Thyroïdite auto-immune	9%	9%	9.5%	13%	23%	12.5%
Sclérodermie systémique	2.5%	2%	4.2%	1%	8%	-
Syndrome de Raynaud	5%	12%	-	-	-	4.1%
Lupus érythémateux systémique	2.5%	2.5%	1.5%	1%	1%	-
Polyarthrite rhumatoïde	1.2%	10%	1.1%	3%	17%	-

REFERENCES

- [1] Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa N V., Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009; 50(1): 291–308.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):237-267.
- [3] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of auto-immune hepatitis. *Hepatology*. 2008; 48(1): 169–176
- [4] Ludwig J. The pathology of primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. *Bailliere's Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000; 14(4): 601–613.
- [5] Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology*. 1998; 28: 296–301.
- [6] Kapelman B, Schaffner F. The natural history of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 1981; 1(4): 273–281.

- [7] Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56: 1181–88
- [8] Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2015; 386(10003): 1565–1575.
- [9] Karoui O. Anticorps anti-mitochondries et/ou anticorps anti-GP210 et cirrhose biliaire primitive: étude multicentrique tunisienne en 2010. Thèse de Doctorat en Médecine, Tunis, Faculté de médecine de Tunis, 2011;
- [10] Poupon PR, Poupon R. Questions au Professeur Raoul Poupon La connaissance des transporteurs hépatobiliaires. 2003; 333–337.
- [11] Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2011; 377(9777): 1600–1609.
- [12] Leuschner U. Primary biliary cirrhosis--presentation and diagnosis. *Clin Liver Dis*. 2003 Nov;7(4):741-758.
- [13] Imam MH, Lindor KD. The natural history of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 329-333.
- [14] Hirschfield GM. Diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011; 25(6): 701–712.

- [15] Mallet V, Corouge M, Sogni P. Foie et autoimmunité: Rev Francoph des Lab. Elsevier; 2013; 449 part2: 30-4
- [16] Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. World J Gastroenterol. 2015; 21(25): 7683-7708.
- [17] Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. Proc R Soc Med. 1967; 60(12): 1257-1260.
- [18] 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(2): 103-112.
- [19] Rubin E, Schaffner F, Popper H. Primary Biliary Cirrhosis. Chronic Non-Suppurative Destructive Cholangitis. Am J Pathol. 1965; 46: 387-407.
- [20] Geri G, Cacoub P. Granulomatose hépatique. Rev Med Interne. 2011; 32(9): 560-566.
- [21] Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, Lindor KD, Kaplan MM, Vierling JM. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview based study of 1032 patients. Hepatology 2005; 42: 1194-1202.
- [22] Shi T-Y, Zhang L-N, Chen H, Wang L, Shen M, Zhang X, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with primary biliary cirrhosis. World J Gastroenterol. 2013; 19(7): 1111-1118
- [23] Corpechot C, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. J Hepatol. European Association for the Study of the Liver; 2010; 53(1): 162-169
- [24] Watt FE, James OF, Jones DE. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. QJM. 2004; 97: 397-406.
- [25] Guggenbuhl P, Chalès G. Os et foie. Revue du rhumatisme monographies. 2013; 80: 88-93.
- [26] Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. J Hepatol. 2010; 52: 745-758
- [27] Prince MI, Jones DE. Primary biliary cirrhosis: new perspectives in diagnosis and treatment. Postgrad Med J. 2000; 76: 199-206.
- [28] Angulo P, Dickson ER, Thorneau TM, Jorgensen RA, Smith C, DeSotel CK et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. J Hepatol. 1999; 30: 830-835.
- [29] Crosignani A, Battezzati PM, Invernizzi P, Selmi C, Prina E, Podda M. Clinical features and management of primary biliary cirrhosis. World J Gastroenterol. 2008; 14: 3313
- [30] F. Ben Hriz, H. Habbessi, N. Nâïja, N. Maamouri, S. Chouaib, et coll. Les hépatopathies auto-immunes: données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. A propos d'une série tunisienne de 75 cas. Gastroentérologie Clinique et Biologique, March 2009; Volume 33, Issue 3, Supplement 1: A89.
- [31] Afifi R, Ajana F Z, Benazouz M, Benelbarhdadi I, Boussaeden A, Chouqui N, Essaid A, Essamri O. Profil épidémiologique et clinique de la cirrhose biliaire primitive au Maroc. Gastroenterol Clin Biol, 2008; 32: 15.
- [32] Shi TY, Zhang LN, Chen H, Wang L, Shen M, Zhang X, Zhang FC. Risk factors for hepatic decompensation in patients with primary biliary cirrhosis. World J Gastroenterol. 2013 Feb 21; 19(7): 1111-1118.