



الأكاديمية الجزائرية لعلوم أمراض الحساسية
Académie Algérienne d'Allergologie

Disponible en ligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



ARTICLE ORIGINAL

La cholangite biliaire primitive : étude rétrospective clinico-biologique d'une série Algérienne

Primary biliary cholangitis: retrospective clinico-biological study of an Algerian series

Meroua MERZOUGUI^{a,*}, Hacene MERICHE^a, Amina ALLIOUCH-KERBOUA^a, Sabiha GADIRI^a

^a Service d'Immunologie, Clinique Sainte Thérèse, CHU Annaba, 23000 Annaba, Algérie

MOTS CLÉS

AMA-2 ;
auto-anticorps ;
CBP ;
maladie auto-immune

Résumé

Introduction : La CBP est une cholangite destructive non suppurée d'origine auto-immune caractérisée par une destruction des petites voies biliaires. L'objectif de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique et clinico-biologique des malades atteints de CBP.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective de 5 ans sur 42 cas de CBP colligés au niveau du service d'Immunologie, CHU Annaba Algérie, qui comprend 37 femmes et 5 hommes avec un âge moyen de 47,61ans.

Résultats : Les principaux signes cliniques étaient : l'ictère (54,76%), le prurit (42,85%), l'asthénie (28,57%) l'hépatomégalie (16,66%) et des douleurs abdominales (11,90%). La biologie a retrouvé un syndrome de cholestase chez tous les patients (100%), et une cytolysse (52,38%). Les AMA-2 étaient le plus souvent positifs (71,42%). D'autres anticorps ont été retrouvés comme les anti-gp210 (23,80%) et les anti-Sp100 (28,91%). La CBP était associée à d'autres maladies auto-immunes : l'hépatite auto-immune (28,57%), le syndrome de Gougerot-Sjogren (2,38%), la sclérodémie (7,14%), la maladie cœliaque (4,76%) et le lupus érythémateux systémique (7,14%).

Conclusion : Une meilleure connaissance de la CBP et l'affinement des tests diagnostiques permettent d'en faire le diagnostic précoce.

© 2022 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Tous droits réservés.

KEYWORDS

AMA-2 ;
Autoantibodies ;
autoimmune disease ;
PBC

Abstract

Introduction : PBC is a destructive, non-suppurative autoimmune cholangitis characterized by destruction of the small bile ducts, the objective of our work is to study the epidemiological and clinical biological profile of patients with PBC.

Methods : This is a 5 years retrospective study of 42 cases of PBC collected at the CHU Annaba Algeria Immunology department, which includes 37 women and 5 men with a mean age of 47.61 years.

Results : The main clinical signs were: jaundice (54.76%), pruritus

(42.85%), asthenia (28.57%), hepatomegaly (16.66%) and abdominal pain (11.90%). Biology found a cholestasis syndrome in all patients (100%), and cytolysis (52.38%). AMA-2 were most often positive (71.42%). Other antibodies were found such as anti-gp210 (23.80%) and anti-Sp100 (28.91%). PBC was associated with other autoimmune diseases: autoimmune hepatitis (28.57%), Gougerot-Sjogren syndrome (2.38%), scleroderma (7.14%), celiac disease (4.76%) and systemic lupus erythematosus (7.14%).

Conclusion : A better knowledge of PBC and the refinement of diagnostic tests allow it to be diagnosed early.

© 2022 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : maroumer93@gmail.com (M. Merzougui)

Introduction :

La cholangite biliaire primitive (CBP) anciennement dénommée cirrhose biliaire primitive [1], est une maladie hépatique chronique à médiation immune, qui se caractérise par la destruction progressive des voies biliaires intra-hépatiques de petit calibre, elle-même responsable du développement progressif d'une fibrose hépatique, pouvant évoluer jusqu'à la cirrhose.

Au niveau biologique, la CBP se traduit par une cholestase (phosphatase alcaline et γ -GT élevées). La présence d'auto-anticorps anti-mitochondries de type 2 (AMA-2) ou d'anticorps anti-nucléaires spécifiques (anti-gp210 et anti-Sp100) et la présence de lésions évocatrices à l'histologie permettent alors de retenir le diagnostic [2,3].

Notre étude a pour objectif de déterminer le profil immunologique de la CBP avec les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de cette maladie.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée sur une période de 5 ans (depuis Janvier 2017 jusqu'à Juillet 2021) sur 42 sérums de cholangite biliaire primitive, diagnostiquée selon les critères diagnostiques de l'European Association for the study of the liver (EASL, 2018). L'âge moyen était de 47,61 ans avec des extrémités allant de 20 à 77 ans et un sexe ratio de 1:7. La détection des anticorps anti-tissus a été réalisée dans l'unité d'auto-immunité de service d'immunologie du CHU Annaba, par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe de tissu foie/estomac/rien de rat (BioSystems), ainsi que la recherche d'anticorps antinucléaires sur frottis de cellules HEp2 (BioSystems). La détermination des spécificités antigéniques nucléaires extractibles (anti-gp210, anti-Sp100) ainsi que la confirmation de la

présence des anticorps anti-AMA2 ont été réalisées par immunodot (EUROLINE Autoimmune/Liver Diseases IgG).

L'étude statistique a été réalisée par le test du X^2 de Pearson.

Résultats

Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés étaient : l'ictère dans 54,76% des cas, suivi du prurit dans 42,85% cas et l'asthénie dans 28,57% des cas, l'hépatomégalie a été retrouvée avec une fréquence de 16,66% et enfin les douleurs abdominales ont été présentes avec une fréquence de 11,90% (Figure 01). Les examens biologiques ont révélé la présence d'un syndrome de cholestase chez tous les patients inclus dans notre étude,

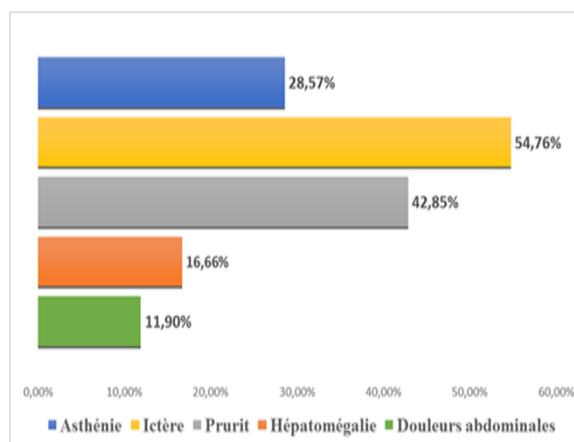


Figure 1. Répartition en fonction des signes cliniques les plus fréquemment retrouvés.

tandis que la cytolysse hépatique a été retrouvée avec une fréquence de 52,38% (Figure 02).

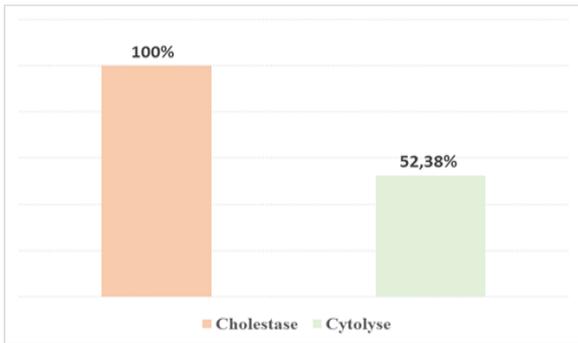


Figure 2. Répartition en fonction les signes biologiques.

Pour les anomalies immunologiques, il a été retrouvé des anticorps anti-mitochondrie de type 2 à un titre supérieur au 1/160^{ème} pour 71% des cas tandis que 29% des cas étaient négatifs pour ce type d'anticorps (Figure 03), 29% et 24% des cas étaient positifs pour les anticorps anti-Sp100 et anti-gp210 respectivement. (Figure 04,05).

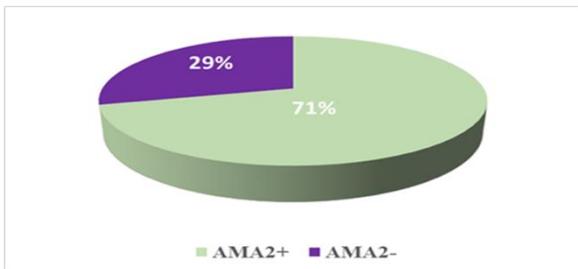


Figure 3. Répartition des patients selon la positivité des anticorps anti AMA2.

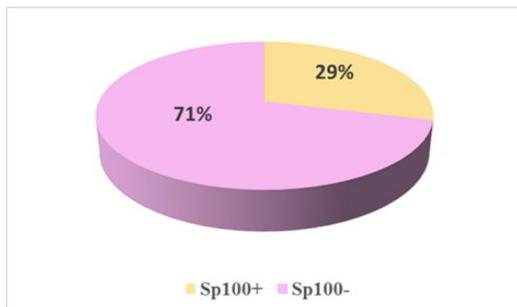


Figure 4. Répartition des patients selon la positivité des anticorps anti Sp100.

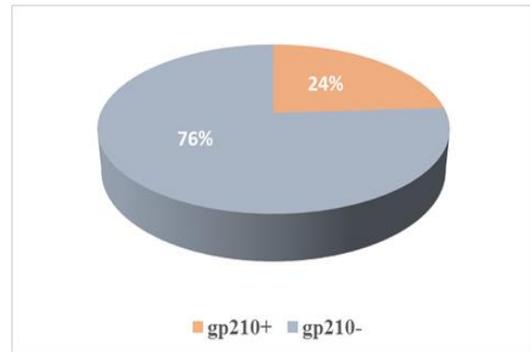


Figure 5. Répartition des patients selon la Positivité des anticorps anti gp210.

Parmi les maladies auto-immunes retrouvées en association avec la CBP : L'hépatite auto-immune (HAI) était de loin la maladie la plus fréquente et a été retrouvée dans 28,57% des cas avec présence des anticorps anti-muscles lisses anti-actine et anti-LC1 dans 11,9% et 7,14% des cas respectivement. Suivie par le Lupus érythémateux systémique (LES) dans 7,14% des cas avec présence des anticorps anti-DNA ds ; anti-nucléosomes et anti-nRNP/Sm dans 4,76% de cas et des anti-Sm ; anti-histones et PCNA dans 2,38% des cas ; et enfin des anticorps anti-SS-A 60 kda, Ro-52 et anti-SS-B dans 9,52%, 14,29% et 7,14 % des cas respectivement. La sclérodermie a été retrouvée aussi dans 7,14% avec présence des anticorps anti-centromères A et B ; anti-RP 11 et 155 et anticorps anti-Scl70 dans 2,38% des cas. Des associations avec la maladie cœliaque et les dysthyroïdies ont été retrouvées avec une fréquence de 4,76%, un cas sur deux de maladie cœliaque présentait un taux d'IgA anti-transglutaminases tissulaires de 155 RU/ml. Une association avec un cas avéré de polyarthrite rhumatoïde (PR) (2,38%) avec un taux d'anticorps anti-CCP2 de 95 RU/ml. Le syndrome de Gougerot Sjogren (SGS) a été retrouvé chez un seul patient (2,38%) avec présence des anticorps anti-SS-A 60 kda, Ro-52 et anti-SS-B dans 9,52%, 14,29% et 7,14 des cas respectivement. Enfin Le syndrome de Raynaud était présent dans 2,38% des cas (Figure 06).

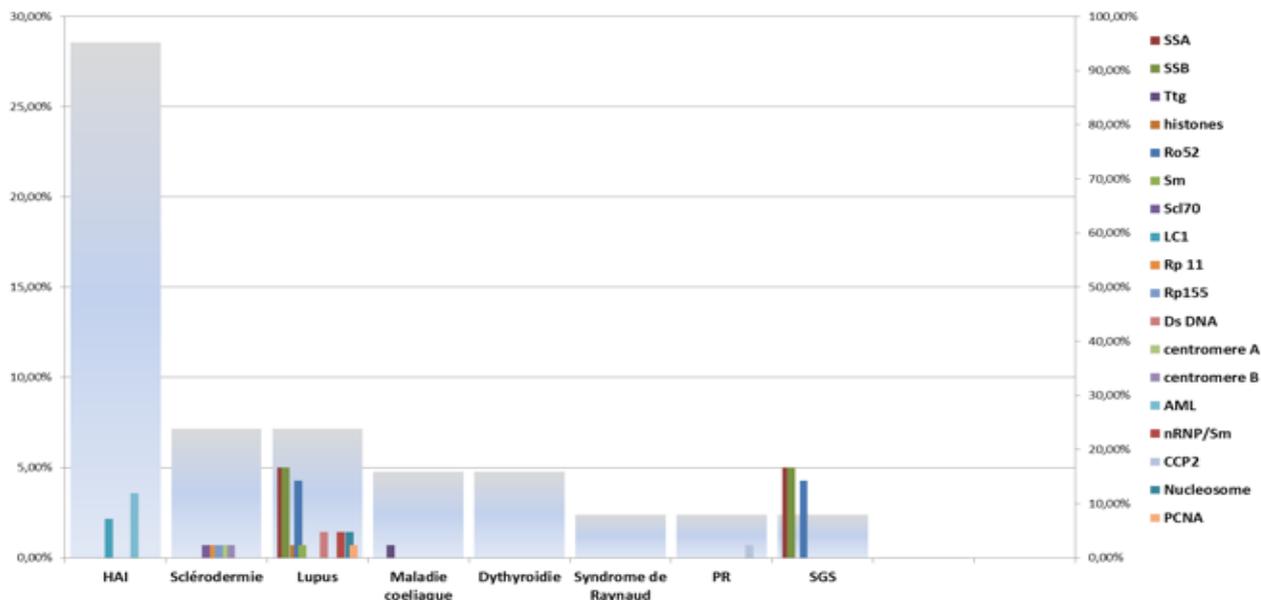


Figure 6. Prévalence des différentes maladies auto immunes associées à la CBP.

Discussion

L'ictère était retrouvé avec une fréquence de 54,76% ; ce résultat concorde avec ceux de la littérature ainsi Hammami et al. [4] et Harbi et al. [5] ont rapporté des fréquences respectives de 54,92% ($p=0.986$) et de 50,70% ($p=0.733$). La fréquence observée du prurit corrèle avec celle de Chouaib et al. [6] ($p=0.926$). Dans notre série l'asthénie était présente dans 28,57% des cas, résultat concordant avec la série de Harbi et al. [5] de Chouqui et al. [7], qui ont rapporté des fréquences de 45,71% ($p=0.073$) ; et de 12,5% ($p=0.075$) respectivement mais elle est différente de celle retrouvée par Gu et al. [8] ($p<0.001$). La discordance peut être expliquée par le fait que l'asthénie n'est pas recherchée systématiquement et que sa prévalence réelle au cours de la CBP reste incertaine du fait de la nature subjective de ce symptôme. L'utilisation d'un test standardisé d'évaluation de la fatigue pourrait aider à résoudre ce problème. L'examen clinique a retrouvé une hépatomégalie dans 16,66% des cas. Ce résultat est comparable à celui rapporté par Chouaib et al. [6] ($p=0.317$). Pour ce qui est des douleurs abdominales la fréquence retrouvée était différente de celle rapportée par Hammami et al. [4] ($p=0.005$).

La cholestase était présente chez la totalité de nos patients, cette dernière n'est pas retrouvée avec la même fréquence que dans l'étude de Chouaib et al. [6] ($p<0.0002$). La fréquence de la cytolysé hépatique observée dans notre série concordait avec celle de l'étude de Chouaib et al. [6] ($p=0.106$).

Pour ce qui est des auto-anticorps, les anticorps anti-AMA-2 étaient prédominants avec un titre supérieur au 1/160^{ème}, ce résultat rejoint ceux rapportés par Floreani et al. [9] ($p=0.111$) et Chouqui et al. [7] ($p=0.717$). Cet anticorps

constitue la pierre angulaire du diagnostic de la CBP ; 95 % des patients atteints d'une CBP ont généralement des AMA positifs. Leur titre n'est pas corrélé avec la sévérité de la maladie [10]. Les fréquences des Ac anti-Sp100 et gp210 observées étaient comparables avec celles rapportées par Benlamine et al. [11] ($p=0.974$; $p=0.507$). En effet les anticorps anti-Sp100 sont présents dans 10 à 40 % des CBP, et leur spécificité dans un contexte d'hépatopathie varie selon les études de 80 à 98 % [12-13]. Ils sont plus fréquents dans les CBP séronégatives (sans AMA2), soit seuls, soit associés aux Ac anti-gp210 [14]. Par contre les anticorps anti-gp210 sont très spécifiques de la CBP (99%) ; leur mise en évidence affirme donc le diagnostic, même en l'absence d'AMA-2 ; cependant, ils ne sont présents que dans 20 à 50 % des CBP [15,16].

L'association la plus commune était l'hépatite auto-immune, résultat concordant avec les études de Mrabet et al. [17] ($p=0.214$) et de Hasnaoui et al. [18] ($p=0.964$). Ainsi, l'HAI peut s'associer à une CBP soit simultanément soit consécutivement. Une association avec le Lupus et la sclérodémie ont été également retrouvés ceci a été décrit dans la littérature par plusieurs auteurs ($p=0.064$; $p=0.297$; $p=0.434$) [9, 6,17]. Une association à une maladie coeliaque a été retrouvée ; ce type d'association a été rapporté aussi par Hasnaoui et collaborateurs [19] ($p=0.286$). Pour ce qui est de la dysthyroïdie associée dans notre série, cette manifestation extra-hépatique, a été décrite dans l'étude de Floreani et al. [9] ($p=0.141$). D'après la littérature environ 1/5 des malades atteints de CBP présenteraient une hypothyroïdie au cours de l'évolution de leur maladie. Celle-ci peut précéder la CBP de plusieurs années. L'hyperthyroïdie est plus rare [19]. Bien que la CBP puisse être responsable d'arthralgies par elle-même ; la

survenue de polyarthrite ou de synovite, manifestations de la polyarthrite rhumatoïde restent exceptionnelles, comme nous l'avons observé dans notre série et comme l'a rapporté Chouqui et al. [7] (**p=0.972**) et Gu et al. [8] (**p=0.605**). Enfin cette hépatopathie est souvent associée à d'autres maladie auto-immunes ; comme le syndrome de Gougerot-Sjogren et le syndrome de Raynaud pouvant être à l'origine de manifestations articulaires qui reste rare comme l'ont décrit plusieurs auteurs ; (**p=0.530 ; p=0.269 ; p=0.010**) [7, 20,9].

Conclusion

Cette étude montre l'importance de la recherche et l'identification des anticorps anti-mitochondrie type 2 et les anticorps anti-gp210 anti-Sp100 au cours du CBP qui sont des marqueurs très sensibles et très spécifiques de la CBP, ces anticorps sont impliqués non seulement dans le bilan immunologique mais aussi comme outil diagnostique faisant partie des critères consensuels et de classification.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références bibliographiques

1. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones D, Lindor K, Ma X, Mackay I, Parés A, Tanaka A, Vierling J, Poupon R. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis.' *J Hepatol* 2015 Nov 1; 63(5):1285-7.
2. European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67:145-72.
3. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa N, Heathcote J, American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines: primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2009; 50:291-308.
4. Hammami A, Hasnaoui B, Ksaa M, Jaziri H, Elleuch N, Brahem A, Ajmi S, Ben Slama A, Jmaa A. La cholangite biliaire primitive : à propos de 71 cas. *Rev Med Interne* 2017 p : A109-A248.
5. Harbi R, Elleuch N. La cholangite biliaire primitive : étude rétrospective d'une série tunisienne. *Rev Med Interne* 2019 p : A101-A220.
6. Chouaib S, Abbes L, Maamouri N, Ouerghi H, Ben Hriz F, Belkahla N, Chaabouni H, Ben Mami N. La cirrhose biliaire primitive en Tunisie : à propos de 43 cas. *Rev Med Interne* 2009 p: S77-S151 doi:10.1016/j.revmed.2009.03.197.
7. Chouqui N, Boussaeden A, Benelbarhdadi I, Essamri O, Ajana F, Afifi R, Benazouz M, Essaid A. Profil épidémiologique et clinique de la cirrhose biliaire primitive au Maroc congrès francophone de référence des maladies et cancers de l'appareil digestif Paris 2009 ; France.
8. Gu E, Yao G. The clinical characteristics of primary biliary cirrhosis in China: a systematic review. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2009 Nov; 17(11):861-6.
9. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, Spinazzè A, Buja A, Furlan P, Baldo V, Gershwin ME. Extrahepatic Autoimmune Conditions Associated with Primary Biliary Cirrhosis. *Clinic Rev Allergy Immunol* 2014 DOI 10.1007/s12016-014-8427-x.
10. Vieira Barbosa J, Vionnet J, Sciarra A, Sempoux C, Aubert V, Moradpour D, C Montserrat Fraga. Cholangite biliaire primitive : mise à jour. *Rev Med Suisse* 2018; 14: 1489-94.
11. BenLamine Z, Ben Jazia I, Ben Ahmed M, Ben Slama A, Baccouche A, Slama F, Jemaa A, Ghedira I, Mankaï A. Anti-gp210 and anti-Sp100 antibodies in primary biliary cholangitis. *Arab J Gastroenterol* 2021 Dec; 22(4):316-320
12. Muratori P, Muratori L, Cassani F, Terlizzi P, Lenzi M, Rodrigo L, Bianchi F B. Anti-multiple nuclear dots (anti-MND) and anti-SP100 antibodies in hepatic and rheumatological disorders. *Clin Exp Immunol* 2002 ; 127:172-5.
13. Mytilinaïou MG, Meyer W, Scheper T, Rigopoulou E, Probst C, Koutsoumpas A, Abeles D, Burroughs A, Komorowski L, Vergani D, Bogdanos D. Diagnostic and clinical utility of antibodies against the nuclear body promyelocytic leukaemia and Sp100 antigens in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Chimica Acta* 2012 ; 413:1211-6.
14. Muratori P, Muratori L, Ferrari R, Fabio Cassani F, Bianchi G, Lenzi M, Rodrigo L, Linares A, Fuentes D, Bianchi F. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(2):431-7.
15. Tartakovsky F, Worman HJ. Detection of Gp210 autoantibodies in primary biliary cirrhosis using a recombinant protein containing the pre-dominant autoepitope. *J Hepatol* 1995; 21(2):495-500.
16. Bauer A, Habior A. Measurement of gp210 autoantibodies in sera of patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Lab Anal* 2007 ; 21:227-31.
17. Mrabet S, Akkari I, Ben Jazia E. Gastroentérologie, CHU Farhat-Hached, Sousse, Tunisie Maladies auto-immunes

Merzougui et al., (cholangite biliaire primitive)

associées à la cholangite biliaire primitive : prévalence et impact pronostique. *Rev Med Interne* 2018 p: A118–A252.

18. Hasnaoui B, Hammami A, Ksaa M, Elleuch N, Jaziri H, Brahem A, Ajmi S, Ben Slama A, Jmaa A. Maladies auto-immunes associées à la cholangite biliaire primitive (à propos de 36 cas). *Rev Med Interne* 2018 p : A103–A235.
19. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1996 Nov 21; 335(21):1570–80.
20. Kim K-A, Ki M, Choi HY, Kim B H, Jang E S, Jeong S-H. Population-based epidemiology of primary biliary cirrhosis in South Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2016 Jan; 43(1):154–62.