

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS – SÉTIF 1



FACULTÉ DE MÉDECINE

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

THÈSE

Pour l'obtention du Doctorat en Sciences Médicales

Thème

**ETUDE DES MARQUEURS IMMUNOLOGIQUES ET
GENETIQUES DE LA CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE
DANS LA REGION DE SETIF**

Soutenue publiquement le :16/07/2025
par

Dr. Lamia BENKARI

Maitre-Assistante Hospitalo-Universitaire en Immunologie

Directeur de thèse : Pr. Kamel DJENOUHAT

Faculté de Médecine d'Alger

Président du Jury : Pr. Slimane LAOUAMRI

Faculté de Médecine de Sétif

Membres du jury :

Pr. Rebha CHERMAT

Faculté de Médecine de Sétif

Pr. Samia CHAIB

Faculté de Médecine d'Alger

Pr. Lotfi BOUDJELLA

Faculté de Médecine de Blida

Année Universitaire 2024-2025

Je dédie ce travail :

À mon père et ma mère, pour leur amour inconditionnel, leur soutien indéfectible et leurs encouragements constants.

À mes sœurs et mes frères, pour leur présence et leur affection.

À toutes mes amies, pour leur amitié sincère et leur précieux soutien tout au long de ce parcours.

REMERCIEMENTS

En tout premier lieu, je rends grâce à **Dieu Tout-Puissant**, qui m'a accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail.

Je Lui exprime ma profonde gratitude pour m'avoir guidée tout au long de ce parcours, m'accordant la sagesse dans les moments de doute, le courage face aux difficultés et la sérénité indispensable pour surmonter chaque épreuve.

Sans Sa bienveillance et Sa grâce, la réalisation de cette thèse n'aurait pu aboutir.

**À Mon Maître et Directeur de thèse,
Monsieur le Professeur DJENOUHAT Kamel,
Professeur en Immunologie à la Faculté de Médecine d'Alger,
Chef du Laboratoire Central de l'EPH de Rouiba,**

Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour la confiance qu'il m'a témoignée en acceptant de diriger ce travail. Sa disponibilité, ses conseils avisés, sa rigueur scientifique, son soutien constant et ses qualités humaines ont été essentiels à la réalisation de cette thèse. Je lui adresse mes remerciements les plus sincères.

**À Monsieur le Professeur LAOUAMRI Slimane,
Professeur en Epidémiologie à la faculté de Médecine de Sétif,
Doyen de la Faculté de Médecine de Sétif,
Chef du Service d'Épidémiologie du CHU de Sétif,**

Je lui adresse mes sincères remerciements pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de cette soutenance. Sa bienveillance, la pertinence de ses remarques et la qualité de ses conseils ont été pour moi d'un grand soutien et d'un précieux encouragement.

**À Madame le Professeur CHERMAT Rebha,
Professeure en Médecine Interne au CHU de Sétif,**

Je lui exprime toute ma gratitude pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant de faire partie du jury d'évaluation de cette thèse. Son expertise, son exigence scientifique et la qualité de ses remarques ont constitué une contribution précieuse à ce travail.

**À mon Maître, Madame le Professeur CHAIB Samia,
Professeure en Immunologie à la faculté de Médecine d'Alger
Cheffe du service d'Immunologie à l'Hôpital Central de l'Armée, Alger,**

Je la remercie chaleureusement pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant d'évaluer ce travail, ainsi que pour la pertinence de ses remarques et l'intérêt qu'elle y a porté. Sa bienveillance, sa douceur et ses grandes qualités humaines m'ont profondément touchée et ont marqué cette étape de mon parcours.

**À mon Maître, Monsieur le Professeur BOUDJELLA Lotfi,
Maître de conférences classe A en Immunologie à la faculté de Médecine de Blida
Chef du Laboratoire Central à l'EHS de Transplantation d'Organes et de Tissus de
Blida,**

Je souhaite lui adresser mes vifs remerciements pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de participer à l'évaluation de cette thèse. Son expertise et la pertinence de ses remarques ont été pour moi d'un précieux appui tout au long de ce travail.

La réalisation d'une thèse ne saurait être l'œuvre d'une seule personne ; je tiens donc à exprimer ma profonde gratitude à toutes celles et tous ceux dont le soutien et la collaboration ont été déterminants pour la bonne conduite de ce travail :

Je remercie tout d'abord le **Professeur MALEK Rachid**, Chef du service de Médecine interne du CHU de Sétif, ainsi que l'ensemble du personnel médical et paramédical, en particulier les médecins résidents : **Dr DJOUDI**, **Dr DJABOU**, **Dr HARCHOU** et **Dr TOUMI** pour leur précieuse collaboration.

J'exprime également ma profonde gratitude aux médecins internistes des EPH : **Dr HAMZAOU** à El Eulma, **Dr BENADDA** à Bougaa, **Dr BOUDRAA** et **Dr BOUCHOUCHA** à Aïn Kebira, pour leur aide constante et leur esprit de collaboration

Je remercie très sincèrement et tout particulièrement **Dr ABDELLATIF Khaled** et **Dr BOUGADOUMA Imad**, médecins Hépatogastroentérologues, pour leur aide précieuse dans le recrutement des patients. J'exprime également ma reconnaissance au **Dr DAOUDI** et au **Dr AKABA** pour leur collaboration, ainsi qu'à l'ensemble des médecins internistes et Hépatogastroentérologues exerçant en cabinets privés à travers la wilaya de Sétif, pour leur disponibilité et leur précieuse contribution à ce travail.

Je remercie le **Professeur KHANFRI Yacine**, Chef du service d'Immunologie du CHU de Batna, pour m'avoir ouvert les portes de son service et permis la réalisation de la partie génétique de ce travail. J'exprime également ma gratitude à l'ensemble du personnel médical et paramédical, en particulier au **Dr MEKHERBECHE Amina**, pour son assistance précieuse, sa patience et son engagement durant la réalisation de ce travail.

Je remercie également le **Professeur BENBOUDIAF Sabeh**, Chef du Département de Pharmacie à la Faculté de Médecine de Sétif, pour son soutien constant, ses précieux conseils, ses encouragements et son amitié sincère.

Ma reconnaissance s'adresse également au Dr **KOUROUGHLI Khaoula**, dont la gentillesse, la disponibilité et la précieuse collaboration ont contribué à la réussite de ce travail

Je remercie l'ensemble du personnel du Laboratoire Central du CHU de Sétif, et plus particulièrement l'équipe d'Immunologie, pour leur aide précieuse et leur contribution constante et inconditionnelle à la réalisation de ce travail.

J'exprime également mes sincères remerciements au **Dr AMARA Korba Anis** pour son soutien constant, ses efforts assidus, sa patience, sa disponibilité et sa contribution essentielle tout au long de ce travail.

Je tiens enfin à remercier tout particulièrement les patients atteints de cholangite biliaire primitive pour leur participation, leur confiance et leur coopération précieuse, sans lesquelles cette étude n'aurait pu voir le jour.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

1. INTRODUCTION	1
2. REVUE DE LA LITTERATURE	5
2.1. HISTORIQUE	6
2.2. ÉPIDEMIOLOGIE	7
2.3. FACTEURS DE RISQUES	7
2.3.1. Prédisposition génétique	8
2.3.1.1. Gènes HLA	9
2.3.1.2. Gènes non HLA	9
2.3.1.2.1. Gènes de l'IL-12	10
2.3.1.2.2. Autres gènes non HLA	10
2.3.2. MicroARNs	12
2.3.3. Chromosomes sexuels et épigénétique	12
2.3.4. Facteurs environnementaux	14
2.3.5. Prédominance chez les femmes	16
2.4. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE	16
2.4.1. Cellules épithéliales biliaires	17
2.4.2. Échangeur AE2 et protection des cellules épithéliales biliaires	18
2.4.3. Lésions biliaires, apoptose et sénescence	19
2.5. MECANISMES IMMUNOPATHOLOGIQUES	21
2.5.1. Immunité innée	22

2.5.1.1. Cellules dendritiques	22
2.5.1.2. Lymphocytes NK	23
2.5.1.3. Lymphocytes NKT	23
2.5.1.4. Lymphocytes MAIT	24
2.5.1.5. Monocytes et Macrophages	25
2.5.2. Immunité adaptative	25
2.5.2.1. Lymphocytes T	25
2.5.2.1.1. Lymphocytes Th1	26
2.5.2.1.2. Lymphocytes Th17	26
2.5.2.1.3. Lymphocytes Th Folliculaires	27
2.5.2.1.4. Lymphocytes T CD8	28
2.5.2.1.5. Les lymphocytes T reg	28
2.5.2.2. Lymphocytes B	29
2.6. PRESENTATION CLINIQUE ET COMPLICATIONS.....	31
2.6.1. Patients asymptomatiques	31
2.6.2. Patients symptomatiques	31
2.6.2.1. Asthénie	31
2.6.2.2. Prurit	32
2.6.2.3. Syndrome sec	33
2.6.2.4. Hyperpigmentation cutanée	33
2.6.2.5. Xanthélasma	33
2.6.2.6. Ictère	34
2.6.2.7. Hépatomégalie	34
2.6.2.8. Douleur abdominale	35

2.6.2.9. Malabsorption et perte progressive de poids	35
2.6.3. Complications	35
2.6.3.1. Ostéodystrophie et ostéoporose	36
2.6.3.2. Calculs biliaires et calculs des voies biliaires	36
2.6.3.3. Cirrhose	36
2.6.3.4. Hypertension portale	36
2.6.3.5. Varices œsophagiennes et gastriques	37
2.6.3.6. Splénomégalie	37
2.6.3.7. Encéphalopathie hépatique	37
2.6.3.8. Carcinome hépatocellulaire	37
2.6.3.9. Risque de cancers extra-hépatiques	37
2.6.4. Maladies auto-immunes associées à la CBP	38
2.6.4.1. Syndrome de chevauchement CBP-HAI	38
2.6.4.2. Manifestations auto-immunes extra-hépatiques	38
2.6.5. Examen physique	39
2.7. EXAMENS PARACLINIQUES	39
2.7.1. Histologie	39
2.7.2. Radiologie	40
2.7.3. Tests biochimiques hépatiques	41
2.8. AUTO ANTICORPS	41
2.8.1. Anticorps anti mitochondries	42
2.8.1.1. AAM et leurs corrélations cliniques	44
2.8.1.2. Méthodes de détection des AAM	46
2.8.1.2.1. Immunofluorescence indirecte	46

2.8.1.2.2. Essais en phase solide	47
2.8.1.2.3. SDS-PAGE.....	48
2.8.1.2.4. Immunodot	49
2.8.1.2.5. PMAT.....	49
2.8.2. Anticorps anti nucléaires	49
2.8.2.1. AAN non spécifiques de la CBP	50
2.8.2.2. AAN spécifiques de la CBP	50
2.8.2.2.1. Anticorps anti membrane nucléaire.....	51
2.8.2.2.2. Anticorps anti-points nucléaires multiples.....	52
2.8.3. CBP AAM-Négative	53
2.8.4. Nouveaux Autoanticorps	54
2.8.4.1. Kelch-like protein 12	54
2.8.4.2. Hexokinase 1	57
2.8.4.3. Sensibilité et spécificité des Ac anti-KLHL 12 et anti-HK1	57
2.8.4.4. Autres autoanticorps	58
2.9. DIAGNOSTIC	59
2.10. STRATIFICATION DU RISQUE	60
2.11. TRAITEMENT	61
2.11.1. Traitement de première ligne : l'acide ursodésoxycholique	61
2.11.2. Traitements de deuxième ligne	62
2.11.2.1. Acide obéticholique	62
2.11.2.2. Fibrates	63
2.11.2.3. Budésônide	64
2.11.3. Thérapies émergentes	64

2.11.4. Managements des symptômes	65
2.11.4.1. Management du Prurit	65
2.11.4.2. Management de la fatigue	66
2.11.4.3. Management du syndrome sec	67
2.11.4.4. Management du syndrome de Raynaud	67
2.11.5. Thérapie de phase terminale : Transplantation hépatique	67
3. OBJECTIFS	69
3.1. OBJECTIF PRINCIPAL	70
3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES	70
4. MATERIELS ET METHODES	71
4.1. RECRUTEMENT	72
4.1.1. Type, lieu et durée de l'étude	72
4.1.2. Populations	72
4.1.2.1. Patients	72
4.1.2.1.1. Critères d'inclusion	72
4.1.2.1.1. Critères de non inclusion	72
4.1.2.2. Témoins	73
4.1.3. Recueil des données	73
4.2. METHODES	73
4.2.1. Prélèvements	73
4.2.2. Etude sérologique	74
4.2.2.1. Recherche des auto-anticorps anti-nucléaires	74
4.2.2.1.1. Dépistage des AAN par IFI sur cellules HEp-2	74
4.2.2.1.2. Détection des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles par Immunodot	76

4.2.2.1.3. Recherche des anticorps anti-ADN par ELISA	77
4.2.2.2. Recherche des auto-anticorps spécifiques des hépatopathies auto-immunes	78
4.2.2.2.1. Dépistage des anticorps anti-tissus par IFI sur triple substrat	79
4.2.2.2.2. Recherche des anticorps anti AMA-M2, M2-3 E, Sp100, PML, gp210, LKM-1, LC-1, SLA/LP, Actine par Immunodot	80
4.2.2.2.3. Recherche des anticorps anti-F-actine par IFI sur cellules VSM47	81
4.2.2.3. Recherches des auto-anticorps anti-HK1 et anti-KELCH12	82
4.2.2.3.1. Dosage des auto-anticorps anti-hexokinase 1 par technique ELISA indirecte ..	82
4.2.2.3.2. Dosage des auto-anticorps anti Kelch-like protéine 12 par ELISA indirecte	85
4.2.2.4. Dosage des protéines sériques spécifiques par néphélométrie laser sur l'automate BN proscpec	87
4.2.2.5. L'électrophorèse des protéines sériques sur l'automate Capillarys	89
4.2.3. Etude génétique	90
4.2.3.1. Extraction d'ADN par méthode de chromatographie d'adsorption sur colonne de silice	90
4.2.3.2. Etude du Single Nucleotide polymorphism par la technologie TaqMan	93
4.3. VARIABLES ETUDIEES	99
4.4. ANALYSES STATISTIQUES	99
4.5. CONSIDERATION ETHIQUE	100
5. RESULTATS	101
5.1. CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS	102
5.1.1. Age, âge au moment du diagnostic et durée d'évolution de la maladie	102
5.1.2. Sexe	102
5.1.3. Service de provenance	103
5.2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES	103

5.2.1. Antécédents personnels et familiaux	103
5.2.2. Maladies auto-immunes associées à la CBP	104
5.2.3. Manifestations cliniques et complications	106
5.2.3.1. Manifestations cliniques	106
5.2.3.2. Complications de la maladie	106
5.3. EXAMENS PARACLINIQUES	107
5.3.1. Ponction biopsie hépatique	107
5.3.2. Examens radiologiques	108
5.3.3. Examens biologiques	108
5.4. PROFIL IMMUNOLOGIQUE	110
5.4.1. Autoanticorps	110
5.4.1.1. Présence des AAN, titre et aspect de fluorescence	110
5.4.1.2. Type d'auto anticorps identifiés par immunodot	111
5.4.1.3. Association entre le type d'autoanticorps et les manifestations cliniques	112
5.4.1.4. Association entre le type d'auto-anticorps et les complications de maladie	114
5.4.2. Complément C3 et C4	115
5.4.2.1. Variations des concentrations des fractions C3 et C4 du complément	115
5.4.2.2. Comparaison des taux de C3 et C4 entre patients et témoins	116
5.4.2.3. Association entre les concentrations des fractions C3 et C4 du complément et les manifestations cliniques	117
5.4.2.4. Association entre les concentrations des fractions C3 et C4 du complément et les complications de maladie	118
5.4.3. Immunoglobulines IgG, IgA et IgM	119
5.4.3.1. Variations des concentrations des Immunoglobulines IgG, IgA, et IgM	119

5.4.3.2. Comparaison des concentrations des Immunoglobulines IgG, IgA et IgM entre patients et témoins	120
5.4.3.3. Association entre les concentrations des Immunoglobulines IgG, IgA et IgM et les manifestations cliniques	121
5.4.3.4. Association entre les concentrations des Immunoglobulines IgG, IgA et IgM et les complications de la maladie	122
5.4.4. Profil protéique sérique, Electrophorèse des protéines sériques et CRP	123
5.4.5. Auto-anticorps anti-HK 1 et anti-kelch12	124
5.4.5.1. Prévalence auto-anticorps anti-HK1 et anti-KELCH12 chez les patients atteints de CBP et les témoins sains	124
5.4.5.2. Intérêt des anticorps anti-HK1 et anti-KLH12 comme marqueurs additifs dans le diagnostic de la CBP	126
5.4.6. Etude des polymorphismes génétiques	126
5.4.6.1. Etude de polymorphisme RS 2004640 du gène de l'IRF5	127
5.4.6.2. Etude de polymorphisme RS 1131665 du gène de l'IRF7	130
5.4.6.3. Etude de polymorphisme RS 7574865 du gène du STAT4	132
5.4.6.4. Etude de polymorphisme RS 2056626 du gène de CD247	134
5.4.6.5. Etude de polymorphisme RS 5029939 du gène de TNFAIP3	136
6. DISCUSSION	138
6.1. CARACTERISQUES DEMOGRAPHIQUES	139
6.2. CARATERISTQIES CLINIQUES	140
6.2.1. Antécédents personnels	140
6.2.1.1. Antécédents métaboliques et cardiovasculaires	140
6.2.1.2. Manifestations digestives et biliaires associées	141
6.2.2. Maladies auto-immunes associées	142
6.2.3. Syndrome de chevauchement CBP–HAI	149

6.2.4. Manifestations cliniques et complications	150
6.3. EXAMENS PARACLINIQUES	152
6.4. PROFIL IMMUNOLOGIQUE	153
6.4.1. Autoanticorps	153
6.4.2. Fractions du Complément C3 et C4	159
6.4.3. Immunoglobulines sériques	163
6.4.4. Profils protéiques sériques, de l'électrophorèse des protéines sériques et de la CRP	165
6.4.5. Nouveau Marqueurs	166
6.5. POLYMORPHISME GENETIQUE	169
6.5.1. IRF5 (rs 2004640)	169
6.5.2. IRF7 (rs 1131665)	172
6.5.3. STAT4 (rs7574865)	174
6.5.4. CD247 (rs2056626)	176
6.5.5. TNFAIP3 (rs5029939)	177
7.CONCLUSION	181

RÉFÉRENCES

ANNEXES

ABSTRACT

الملخص

RÉSUMÉ

LISTE DES ABREVIATIONS

3'UTR	Région non traduite en 3' de l'ARN messenger
AAN	Anticorps antinucléaires
AASLD	Association américaine pour l'étude des maladies du foie (<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>)
ACA	Anticorps anticentromères
ACPA	Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (<i>anti-cyclic citrullinated peptides antibodies</i>)
AE2	Anion exchanger 2
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
Anti-ScI70	Anti-topoisomérase I
Anti-Sm	Anti-Smith
Anti-SSA	Anti-Sjögren's Syndrome A
Anti-SSB	Anti-Sjögren's Syndrome B
Anti-TG	Anti-thyroglobuline
Anti-TPO	Anti-thyroperoxydase
AOC	Acide obéticholique
APASL	Association Asie-Pacifique pour l'étude du foie (<i>Asian Pacific Association for the Study of the Liver</i>)
ARN	Acide ribonucléique
AUDC	Acide ursodésoxycholique
BCOADC	Déshydrogénase des 2-oxo-acides à chaîne ramifiée
C3	Composant 3 du complément
C4	Composant 4 du complément
CBP	Cholangite biliaire primitive
CD	Cellule dendritique
CD247	Sous-unité du complexe CD3
CD40	Cluster of differentiation 40
CD40L	Ligand de CD40
CD45RO	Sous-type de récepteur exprimé sur les lymphocytes T mémoire
CEB	Cellule épithéliale biliaire
CENP	Motif centromère
CHC	Carcinome hépatocellulaire

CLIC2	Chloride intracellular channel protein 2
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CNSDC	Cholangite destructrice chronique non suppurative (<i>Chronic Nonsuppurative Destructive Cholangitis</i>)
CPA	Cellules présentatrices d'antigènes
CREST	Syndrome de calcinosis, phénomène de Raynaud, dysmotilité œsophagienne, sclérodactylie et télangiectasies
CRP	Protéine C-réactive
CTSW	Centre de transfusion sanguine de la wilaya de Sétif
CX3CL1	Fractalkine
CXCR3	C-X-C chemokine receptor type 3
CXCR5	C-X-C chemokine receptor type 5
DENDD1B	Death effector domain containing 1B
EASL	Association européenne pour l'étude du foie (<i>European Association for the Study of the Liver</i>)
EH	Encéphalopathie hépatique
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ENA	Extractable nuclear antigens
EPPS	Électrophorèse des protéines plasmatiques sériques
FasL	Fas ligand
FGF-19	Fibroblast growth factor 19
FOXP3	Forkhead box P3
FUNDC2	FUN14 domain containing 2
GARP	Glycoprotein A repetitions predominant
GGT	Gamma-glutamyltranspeptidase
GP210	Anticorps anti-GP210
GWAS	Etudes d'association pangénomique (<i>Genome-Wide Association Studies</i>)
H. pylori	Helicobacter Pylori
HAI	Hépatite Auto-immune
HDL-C	Lipoprotéines de haute densité
HEp-2	Cellules humaines épithéliales utilisées en immunofluorescence
HK1	Hexokinase 1
HLA	Antigène leucocytaire humain (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
HSC	Cellules stellaires hépatiques

HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTP	Hypertension portale
ICAP	International consensus on ANA patterns
IFI	Immunofluorescence indirecte
IHT	Insuffisance hépatique terminale
IKK	Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase
IL	Interleukine
IL7R	Interleukin 7 receptor
InsP3R3	Récepteur de type III de l'inositol 1,4,5-triphosphate
IP-10	Interferon gamma-induced protein 10
IRF5	Interferon regulatory factor 5
IRF7	Interferon regulatory factor 7
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
JAK-STAT	Voie de signalisation janus kinase / STAT
Jo1	Auto-anticorps anti-synthétase Jo-1
KLHL12	Kelch-like 12
LDL	Lipoprotéines de basse densité
LES	Lupus érythémateux systémique
LPS	Lipopolysaccharide
LSM	Mesure de la rigidité hépatique (<i>Liver Stiffness Measurement</i>)
LT h	Lymphocyte T helper
MAI	Maladie auto-immune
MAIT	Lymphocytes T invariantes associées aux muqueuses (<i>Mucosal-Associated Invariant T cells</i>)
MCP	Monocyte chemoattractant protein
miARN	Micro-ARN
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales
MIG	Monokine induced by gamma interferon
MIP-3α	Macrophage inflammatory protein-3 α
MIT	Motif mitochondrie
MIT3	Motif mitochondrien 3
MMP	Métalloprotéinases matricielles

MND	Anticorps anti-points nucléaires multiples (<i>Multiple Nuclear Dot</i>)
MZ	Monozygotes
NE	Enveloppe nucléaire
NFKB1	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells 1
NF-κB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NK	Natural killer
NKT	Natural killer T cells
NOX	NADPH oxydases
OGDC	Oxoglutarate déshydrogénase
PAL	Phosphatase alcaline
PAMPs	Motifs moléculaires associés aux pathogènes
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne
PDC	Pyruvate déshydrogénase
PDC-E2	Sous-unité E2 de la pyruvate déshydrogénase
PIN4	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 4
PMAT	Technologie multi-analytes sur particules (PMAT, <i>Particle-based Multi-Analyte Technology</i>)
PML	Promyelocytic leukemia protein
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptors
PPS	Profil protéique sérique
PR	Polyarthrite rhumatoïde
RCUH	Rectocolite ulcéro-hémorragique
sAC	Adénylate Cyclase Soluble
SDS-PAGE	Électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de dodécylsulfate de sodium (<i>Sodium Dodecyl Sulfate–Polyacrylamide Gel Electrophoresis</i>)
SGS	Syndrome de Gougerot Sjögren
SNP	Single nucleotide polymorphism
SP100	Anticorps anti-SP100
SPATA31A3	Spermatogenesis associated 31A3
SPM	Splénomégalie
STAT4	Signal transducer and activator of transcription 4
SUMO	Small ubiquitin-like modifier
TaqMan®	Technologie de génotypage par PCR en temps réel
TCR	T-cell receptor

Thf	Lymphocytes T helper folliculaires
TLR	Toll-like receptor
TNFAIP3	Tumor necrosis factor alpha induced protein 3
TNFSF15	Tumor necrosis factor superfamily member 15
Treg	Lymphocytes T régulateurs
VO	Varices œsophagiennes
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Loci non-HLA associés à la CBP identifiés par études d'association pangénomiques (GWAS) avec un niveau de signification génomique ($p < 5 \times 10^{-8}$)	11
Tableau 2: Facteurs environnementaux et mécanismes proposés dans la CBP	15
Tableau 3: Résumé des caractéristiques immunobiologiques des cholangiocytes	18
Tableau 4 : Signification clinique des autoanticorps détectés dans la CBP	42
Tableau 5: Sensibilités et spécificités des anticorps anti-KLHL12 et anti-HK1 pour la CBP selon les populations et techniques choisies	58
Tableau 6: Auto-anticorps détectés dans la CBP et leur signification clinique	59
Tableau 7: Les médicaments en développement clinique pour CBP	65
Tableau 8: Références des AD Mix TaqMan utilisés (Sondes).	95
Tableau 9: Mélange réactionnel pour la PCR.....	95
Tableau 10: les conditions du cyclage thermique.....	96
Tableau 11: Age, Age au moment du diagnostic et la durée d'évolution de la maladie.	102
Tableau 12: Répartition des patients selon le sexe.	103
Tableau 13: Répartition des patients selon le lieu et le type de prise en charge.....	103
Tableau 14: Répartition des patients selon les antécédents personnels.....	104
Tableau 15: Répartition des patients selon les maladies auto-immunes associées.....	105
Tableau 16: Répartition des patients selon les associations des MAI.	106
Tableau 17: Répartition des patients selon les manifestations cliniques.....	106
Tableau 18: Répartition des patients selon les complications.	107
Tableau 19: Répartition des patients selon la ponction biopsie hépatique.	107
Tableau 20: Répartition des patients selon les examens radiologiques Réalisés.	108
Tableau 21: Répartition des patients selon les syndromes de cholestase et de cytolyse.....	109
Tableau 22: Répartition des paramètres biologiques et hématologiques chez les patients au moment du diagnostic	109
Tableau 23: Répartition selon l'aspect de fluorescence par IFI sur cellule Hep2	110
Tableau 24: Répartition des patients selon le type d'auto anticorps retrouvés	111
Tableau 25: Association entre le type d'auto-anticorps et les symptômes chez les patients atteints de CBP.....	113
Tableau 26: Association entre le type d'auto-anticorps et les complications chez les patients atteints de CBP	115
Tableau 27: Répartition des patients selon les concentrations de C3 et C4.	116

Tableau 28: Comparaison des concentrations de C3 et C4 entre patients et témoins	116
Tableau 29: Association entre les concentrations des fractions C3 et C4 du complément et les signes cliniques chez les patients atteints de CBP	118
Tableau 30: Association entre les concentrations des fractions C3 et C4 du complément et les complications chez les patients atteints de CBP	119
Tableau 31: Répartition des patients selon les concentrations des immunoglobulines IgG, IgA et IgM.	120
Tableau 32: Comparaison des concentrations des Immunoglobulines IgG, IgA et IgM entre patients et témoins	120
Tableau 33 : Association entre les concentrations des Immunoglobulines IgG, IgA et IgM et les signes cliniques chez les patients atteints de CBP	122
Tableau 34: Association entre les concentrations des Immunoglobulines IgG, IgA et IgM et les complications chez les patients atteints de CBP	123
Tableau 35: Répartition des résultats de la CRP, de l'EPP et du PPS chez les patients atteints de CBP.	124
Tableau 36: Comparaison de la prévalence auto-anticorps anti-HK1 et anti-KELCH12 chez les patients atteints de CBP et les témoins sains.....	125
Tableau 37: Intérêt de la combinaison des marqueurs de sérologie auto-immune.....	126
Tableau 38: Comparaison des fréquences alléliques et génotypiques du gène de IRF5 (T/G) entre les patients atteints de CBP et les témoins	129
Tableau 39: Comparaison des fréquences alléliques, génotypiques du gène de IRF7 (C/T) entre les patients atteints de CBP et les témoins	131
Tableau 40 : Comparaison des fréquences alléliques, génotypiques du gène de STAT4 (T/G) entre les patients atteints de CBP et les témoins	133
Tableau 41: Comparaison des fréquences alléliques, génotypiques du gène de CD247 (T/G) entre les patients atteints de CBP et les témoins	135
Tableau 42: Comparaison des fréquences alléliques, génotypiques du gène de TNFAIP3 (C/G) entre les patients atteints de CBP et les témoins	137
Tableau 43: Données démographiques comparées entre notre cohorte et les séries publiées	140

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mécanisme de développement de la CBP	8
Figure 2: Partage des chaînes entre l'interleukine-12 et les autres membres de la famille des cytokines IL-12	10
Figure 3: Altération de la barrière protectrice (l'ombrelle) de bicarbonate biliaire due à un dysfonctionnement de l'échangeur AE2	19
Figure 4: Dysrégulation immunitaire dans la CBP	20
Figure 5: Différents sous-populations de cellules immunitaires impliquées dans la pathogenèse de la CBP	22
Figure 6: Mécanismes immunopathologiques de la CBP	30
Figure 7: Xanthélasmas sur les deux paupières chez un patient atteint de CBP	34
Figure 8: Histopathologie hépatique dans la CBP	40
Figure 9 : Cibles antigéniques des anticorps anti-mitochondries dans la CBP.	44
Figure 10: Aspect en IFI sur coupes de foie-rein-estomac de rat donné par les Ac anti-mitochondrie de type 2.....	47
Figure 11: IFI sur cellules HEP-2.....	53
Figure 12: Les protéines Kelch agissent comme des adaptateurs spécifiques de substrat pour le complexe protéique E3-ubiquitine.	55
Figure 13: Fonction de KLHL-12 en fonction des substrats ubiquitylés.	56
Figure 14: Fonctions de l'hexokinase 1.	57
Figure 15: Kit de réactif IFI sur Hep2 (Kit IIFT-Hep2, Euroimmun, Lübeck, Allemagne).....	74
Figure 16: Principe de la technique IFI sur cellules Hep-2	75
Figure 17: Lecture et interprétation à l'aide du microscope à fluorescence	76
Figure 18: Principe de la technique Immunodot	77
Figure 19: Principe de la technique ELISA	78
Figure 20: Kit de réactif IFI sur triple substrat (IIFT Mosaic : Basic Profile 2, Euroimmun, Lübeck, Allemagne)	79
Figure 21: Kit de Réactif Immunodot - panel du foie (Euroline Autoimmune Liver Diseases 9 Ag plus F-Actin IgG, Euroimmun, Lübeck, Allemagne).....	80
Figure 22: Kit de réactif IFI sur VSM47 (Anti F-Actin IIFT, Euroimmun, Lübeck, Allemagne).	81
Figure 23: Aspect de fluorescence des anticorps anti actine sur VSM 47 par IFI.	82

Figure 24: Kit ELISA de réactifs anti – HK1 (Antibodies.com, Cambridge, Royaume-Uni).	83
Figure 25: Courbe d'étalonnage [323].	84
Figure 26: Kit ELISA de réactifs anti-KLH 12 (Antibodies.com, Cambridge, Royaume-Uni).	85
Figure 27: Kits des réactifs des protéines spécifiques (Siemens Healthcare Diagnostics, Allemagne).	87
Figure 28: Automate laser-néphélomètre BN ProSpec (Siemens Healthcare Diagnostics, Allemagne).	88
Figure 29: Automate Capillarys (Sebia, France).	89
Figure 30: Kit d'extraction d'ADN QIAamp DNA Blood Mini (QIAamp DNA Blood kit, Qiagen, Allemagne).	90
Figure 31: Les étapes d'extraction et de purification de l'ADN génomique [324].	92
Figure 32: Dosage et contrôle de qualité de la solution d'ADN.	93
Figure 33: TaqMan SNP genotyping utilisés (Applied BioSystems™, Thermo Fisher Scientific, Californie, États-Unis).	94
Figure 34: les conditions du cyclage thermique.	96
Figure 35: PCR en temps réel Quantstudio1®.	97
Figure 36: Représentation graphique des génotypes en fonction du type de fluorescence.	98

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION :

La cholangite biliaire primitive (CBP), anciennement appelée cirrhose biliaire primitive jusqu'en 2014, est une maladie hépatique auto-immune chronique et cholestatique, caractérisée par une destruction progressive des petits canaux biliaires intra-hépatiques [1]. Cette atteinte entraîne une altération du flux biliaire, favorisant l'accumulation toxique des acides biliaires dans le foie, ce qui conduit progressivement à une fibrose hépatique, une cirrhose et, dans les cas avancés, une insuffisance hépatique terminale nécessitant une transplantation [1].

L'étiopathogénie de la CBP repose sur une interaction complexe entre des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux [2]. La maladie se distingue par la présence quasi systématique d'anticorps anti-mitochondries (AAM), retrouvés chez plus de 90 % des patients, et par une infiltration lymphocytaire spécifique dirigée contre les cellules épithéliales des canaux biliaires [2]. Les études épidémiologiques indiquent une nette prédominance féminine, avec un sex-ratio classiquement estimé à 9:1 [2]. Le diagnostic repose principalement sur des anomalies biochimiques évocatrices (élévation de la phosphatase alcaline et de la gamma-glutamyltranspeptidase), des marqueurs immunologiques spécifiques (présence d'AAM) et des critères histologiques en cas de doute diagnostique [3].

Les manifestations cliniques de la CBP varient considérablement selon les patients. Si certains restent asymptomatiques pendant plusieurs années, d'autres présentent des symptômes tels qu'une asthénie intense, un prurit invalidant et des douleurs hépatiques [4]. La progression de la maladie est hétérogène, influencée par divers facteurs, dont la réponse au traitement et la présence de comorbidités auto-immunes telles que le syndrome de Gougerot-Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde ou la thyroïdite de Hashimoto [4]. En l'absence de traitement, environ 30 à 50 % des patients développent une cirrhose en une à deux décennies, soulignant l'importance d'une prise en charge précoce [4].

Sur le plan thérapeutique, l'acide urosodésoxycholique (AUDC) constitue le traitement de première ligne, permettant d'améliorer la survie et de ralentir la progression de la maladie chez une majorité de patients [5]. Cependant, environ 30 à 40 % des patients ne répondent pas de manière satisfaisante à ce traitement, ce qui a conduit au développement de thérapies de deuxième ligne, incluant l'acide obéticholique (AOC) et les fibrates, qui ciblent la régulation des acides biliaires et l'atténuation de la fibrose hépatique [6]. De nouvelles approches

thérapeutiques sont en cours d'évaluation, notamment les agonistes des récepteurs FXR et PPAR, visant à moduler la réponse inflammatoire et à améliorer l'excrétion biliaire [6].

Grâce aux avancées diagnostiques et à une meilleure sensibilisation des cliniciens, le dépistage précoce de la CBP a progressé, permettant d'optimiser la prise en charge et de ralentir l'évolution vers la cirrhose. Toutefois, des défis persistent, notamment la nécessité d'une compréhension approfondie des mécanismes pathogéniques, l'amélioration de la stratification des patients selon leur risque évolutif et le développement de traitements ciblés et individualisés [7]. La recherche actuelle s'oriente vers une approche personnalisée, intégrant des marqueurs biologiques et génétiques afin d'adapter la prise en charge de chaque patient et d'optimiser le pronostic à long terme [7].

Bien que des avancées significatives aient été réalisées dans la compréhension de la maladie, plusieurs défis diagnostiques et cliniques persistent, notamment en ce qui concerne les patients séronégatifs pour les anticorps classiques et l'utilisation de la biopsie hépatique comme outil de confirmation diagnostique [1].

Le diagnostic de la CBP repose principalement sur la recherche des AAM, détectés chez 90 à 95 % des patients [8]. Cependant, 5 à 10 % des patients sont AAM-négatifs, ce qui complique leur identification et peut retarder la prise en charge. Ces formes séronégatives nécessitent souvent une biopsie hépatique, un examen invasif, avec des contre-indications et des complications potentielles [8]. De plus, l'interprétation histologique reste subjective et dépend fortement des compétences du lecteur.

Afin d'améliorer la détection des formes atypiques, plusieurs nouveaux biomarqueurs ont été étudiés. Parmi eux, les anticorps anti-Kelch-like 12 (KLHL12) et anti-Hexokinase 1 (HK1) se sont révélés utiles pour augmenter la sensibilité diagnostique chez les patients AAM-négatifs [8]. Leur inclusion dans les tests de routine pourrait permettre d'identifier plus précocement ces patients et d'éviter, dans certains cas, le recours à la biopsie [8].

La majorité des études épidémiologiques sur la CBP ont été menées en Europe, en Amérique du Nord et en Asie, avec des données limitées en Afrique du nord. À ce jour, les informations spécifiques à l'Algérie et à la wilaya de Sétif restent fragmentaires. Or, la distribution de la maladie peut être influencée par des facteurs génétiques et environnementaux, rendant nécessaire une étude locale pour mieux comprendre la CBP dans cette région.

Cette étude vise à explorer ces aspects dans la région de Sétif, afin de mieux caractériser le profil épidémiologique, clinique, immunologique et immunogénétique des patients atteints de CBP.

REVUE DE LA LITTERATURE

2. REVUE DE LA LITTÉRATURE :

2.1. HISTORIQUE : Changement de nomenclature pour la cholangite biliaire primitive de "cirrhose" à "cholangite"

En 1851, un patient présentant des symptômes ressemblant à ceux de la CBP a été décrit pour la première fois dans la littérature [9]. Le terme « cirrhose biliaire primitive » est apparu pour la première fois dans le titre d'un article publié en 1949 [10] par Ahrens et al. [11]. La plupart des premières descriptions de la CBP concernaient des patients au stade cirrhotique, présentant une jaunisse, une ascite et des hémorragies variqueuses, ce qui rendait la nomenclature de « cirrhose », correspondant à une maladie hépatique au stade terminal, correcte à l'époque. Cependant, dès 1959, Sherlock avait déjà noté que ce terme devait être modifié, car de nombreux patients ne présentaient pas de cirrhose [12]. En 1965, Hans Popper et al. ont également suggéré que le terme « cirrhose biliaire primitive » était en réalité un abus de langage, car ni les septa ni les nodules n'étaient présents, et ils ont proposé l'acronyme « CNSDC » (*Chronic Nonsuppurative Destructive Cholangitis*), correspondant à la cholangite destructrice chronique non suppurative [13]. Par la suite, l'introduction des analyses biochimiques et immunologiques, notamment la recherche d'AAM, a permis de diagnostiquer la CBP à des stades plus précoces, et l'instauration de l'AUDC comme traitement de première ligne a empêché la progression vers la cirrhose. L'écart entre la maladie et sa dénomination inappropriée s'est ainsi creusé, et le terme « cirrhose » est devenu non seulement une inexactitude mais également une source de stigmatisation active pour les patients.

En 2014, lors de la 2ème conférence de l'Association européenne pour l'étude du foie (EASL, *European Association for the Study of the Liver*) sur la cirrhose biliaire primitive, des experts venus de différentes régions du monde ont convenu :

- que 1 : le nom « cirrhose biliaire primitive » devait être modifié
- et que 2 : l'alternative devait être « cholangite biliaire primitive », tout en conservant l'acronyme « CBP ».

Les conseils d'administration de l'EASL et de l'Association américaine pour l'étude des maladies du foie (AASLD, *American Association for the Study of Liver Diseases*) ont approuvé cet accord respectivement en 2014 et 2015 [14]. L'Association Asie-Pacifique pour l'étude du foie (APASL, *Asian Pacific Association for the Study of the Liver*) a également approuvé cette décision, et la nouvelle nomenclature « CBP » est actuellement utilisée dans la revue officielle

de l'APASL [15]. Le nouveau nom « cholangite biliaire primitive », bien qu'imparfait, est désormais utilisé pour désigner cette maladie dans le monde entier.

2.2. ÉPIDEMIOLOGIE :

La CBP présente une incidence mondiale estimée à 1,76 et une prévalence de 14,6 pour 100 000 personnes par an [16]. Cette maladie touche principalement les femmes, avec une augmentation de l'incidence avec l'âge, atteignant un pic entre 60 et 79 ans [16]. Bien que l'incidence et la prévalence restent plus élevées chez les femmes, le ratio femmes-hommes a progressivement diminué de 9:1 à 4:1 au cours des 20 dernières années. Par rapport aux femmes, la CBP présente un pronostic plus défavorable chez les hommes, qui sont souvent diagnostiqués à un stade plus avancé de la maladie, avec une incidence accrue de survenue de carcinome hépatocellulaire [17].

L'incidence et la prévalence de la CBP varient selon les régions géographiques. Comparativement à l'Asie-Pacifique, l'Amérique du Nord et l'Europe enregistrent des incidences plus élevées (Amérique du Nord 2,75, Europe 1,86, Asie-Pacifique 0,84 pour 100 000 personnes par an) ainsi que des prévalences supérieures (Amérique du Nord 21,81, Europe 14,59, Asie-Pacifique 9,82 pour 100 000 personnes par an) [16]. Alors que l'incidence en Amérique du Nord et en Europe a rapidement augmenté pour se stabiliser après début des années 2000, celle de la région Asie-Pacifique a légèrement augmenté après cette période [16]. La prévalence de la CBP a continué d'augmenter dans toutes ces régions du monde.

L'amélioration de la survie, attribuée à l'utilisation de l'AUDC et à des diagnostics cliniques plus précoces, semble être un facteur important dans cette tendance. Une grande étude de cohorte réalisée en Amérique du Nord et en Europe a montré que les patients diagnostiqués récemment étaient plus âgés et présentaient un stade moins avancé de la maladie par rapport à ceux diagnostiqués lors des décennies précédentes [18].

2.3. FACTEURS DE RISQUES :

La pathogenèse de la CBP, comme pour toutes les maladies auto-immunes (MAI), reste en grande partie méconnue. Cependant, le rôle des facteurs génétiques a été largement démontré, ainsi que celui des facteurs environnementaux qui pourraient provoquer une rupture de la tolérance immunitaire (figure 1) [19].

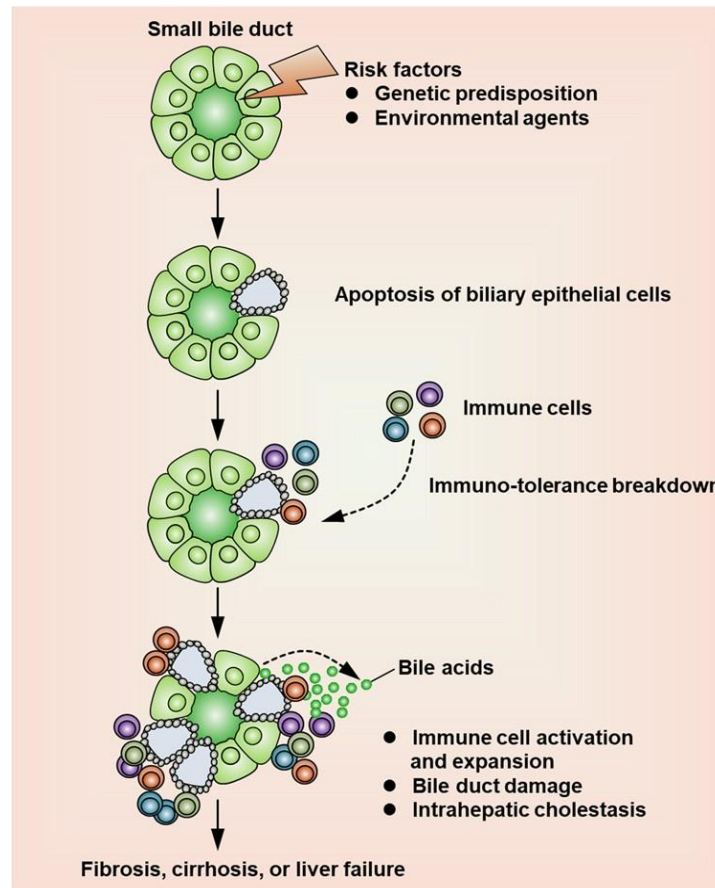


Figure 1 : Mécanisme de développement de la CBP [19].

2.3.1. Prédisposition génétique :

Les études sur les jumeaux et les antécédents familiaux ont d'abord renforcé l'hypothèse d'une forte prédisposition génétique à la CBP. En effet, les jumeaux monozygotes atteints de CBP présentent un taux de concordance de 0.63, l'un des taux les plus élevés observés dans les MAI [20]. De plus, des antécédents familiaux de la maladie ont été rapportés, avec une prévalence variant entre 1,33 % et 9 %. Les études génomiques à grande échelle menées au cours de la dernière décennie ont permis de mieux définir les facteurs de risque génétiques associés à la CBP [21].

Les études d'association pangénomique (GWAS, *Genome-Wide Association Studies*) et l'analyse par immunochip (iCHIP), réalisées sur de vastes cohortes de patients appartenant à diverses populations ethniques, ont révélé que les associations génétiques les plus significatives sont localisées au niveau des loci HLA (Humain Leukocyte Antigen) [22]. En outre, des gènes impliqués dans la régulation de divers composants du système immunitaire semblent également jouer un rôle dans la pathogenèse de la CBP [23].

2.3.1.1. Gènes HLA :

Des GWAS, ont révélé des associations robustes spécifiques à la CBP au niveau des loci DRB1, DQA1 et DQB1, avec de nombreuses variantes se localisant dans les niches de liaison aux antigènes des molécules du CMH, ce qui pourrait entraîner une présentation altérée des antigènes [24]. La famille HLA-DRB1, en particulier les allèles DRB108:01 dans les cohortes européennes et nord-américaines et DRB108:03 chez les japonais, est associée à la CBP, illustrant la variabilité ethnique dans la susceptibilité à cette maladie [25], [26]. Les allèles HLA-DRB1*11 et HLA-DRB1*13 sont protecteurs contre la maladie dans les cohortes européennes, tandis que DQB1*06:04 et DQB1*03:01 confèrent un risque réduit de maladie chez les japonais [27], [28].

Les données des GWAS suggèrent que les sous-types d'allèles HLA sont potentiellement associés à des phénotypes immunologiques distincts. En particulier, des polymorphismes mononucléotidiques (SNP) au locus HLA-DPB1 ont été liés à la positivité des anticorps anti-Sp100 dans des cohortes nord-américaines et européennes. De plus, les allèles HLA-DRB1*0405 et HLA-DRB1*0803 ont été respectivement associés à la présence d'anticorps anti-gp210 et anti-centromères dans une étude réalisée sur des populations japonaises [29], [30].

2.3.1.2. Gènes non HLA :

Au cours des dernières années, les GWAS à grande échelle ont identifié de nombreux SNP associés à la CBP. Ces recherches ont également mis en évidence plusieurs voies biologiques cruciales, notamment celles impliquées dans la présentation des antigènes, la différenciation lymphocytaire et la fonction des lymphocytes B, qui contribuent à la pathogenèse de la maladie [31].

La première étude GWAS réalisée au Canada a identifié des SNP situés sur les gènes HLA, IL12A et IL12RB2 comme étant significativement associés à la CBP. Ces résultats soulignent l'importance de la voie de signalisation de l'IL-12 dans la pathogenèse de cette maladie [32]. Une autre étude, incluant des sujets italiens et canadiens, a confirmé les associations identifiées dans les premières GWAS et a également mis en évidence des loci situés dans des régions contenant les gènes IRF5-TNPO3, IKZF3 et SPIB, chacun jouant un rôle crucial dans la régulation immunitaire [32], [33].

2.3.1.2.1. Gènes de l'IL-12 :

L'IL-12 joue un rôle central dans le développement des réponses immunitaires de type Th1, voie impliquée dans la CBP [34]. Dans des études génétiques à grande échelle ; l'IL12A et IL12RB2 ont été identifiés comme les loci de risque non-HLA les plus fortement associés à la CBP [35]. L'IL-12 interagit avec son récepteur à la surface des lymphocytes T CD4+ pour déclencher une réponse Th1 via la signalisation JAK-STAT ; et des gènes régulant des composants en aval de cette voie, y compris TYK2 et STAT4, ont été associés à la maladie dans les GWAS [36] (figure 2).

Les GWAS ont également incriminés des voies en amont de l'IL-12 dans la CBP. Le facteur régulateur de l'interféron 5 (produit protéique de IRF5) interagit avec NF- κ B pour activer les cytokines de la voie Th1, y compris l'IL-12, et des facteurs de transcription codés par IRF8 se lient aux promoteurs d'IL12 pour réguler la production d'IL-12 et d'IFN- γ [37]. En outre, des gènes tels que TNFSF15 ont été incriminés, et leurs produits protéiques interagissent avec le récepteur de mort 3 pour favoriser l'expansion des lymphocytes Th1 et Th17 et interagissent avec l'IL-12 pour promouvoir la production d'IFN- γ [38].

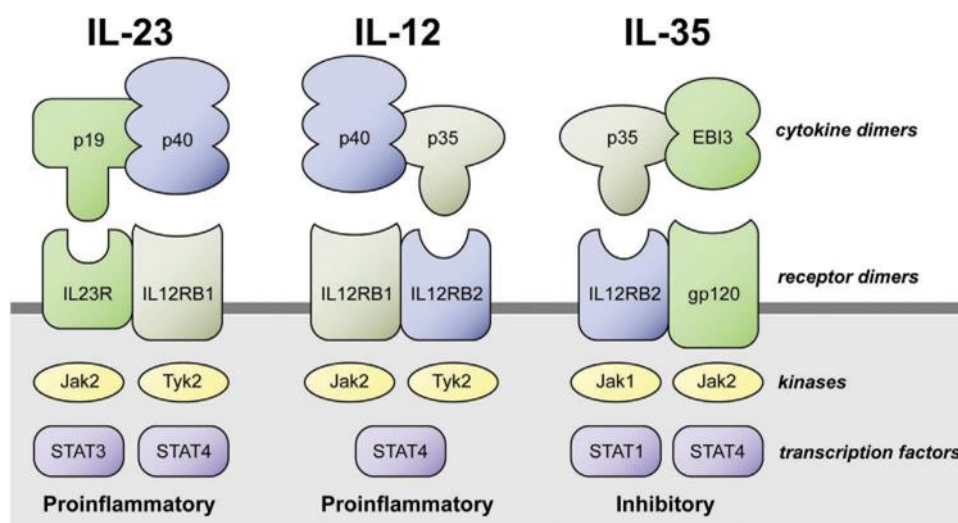


Figure 2: Partage des chaînes entre l'interleukine-12 et les autres membres de la famille des cytokines IL-12 [39].

2.3.1.2.2. Autres gènes non HLA :

Une grande GWAS et une méta-analyse menées au Royaume-Uni ont identifié 12 loci supplémentaires associés à la CBP, soulignant le rôle de la voie NF- κ B, de la différenciation des lymphocytes T, des récepteurs Toll-like (TLR) et de la signalisation du TNF. Des SNP ont

été localisés sur les gènes STAT4, DENDD1B, CD80, IL7R, CXCR5, TNFRSF1A, CLEC16A et NFKB1, constituant des associations significatives avec la maladie [40] (tableau 1).

Tableau 1: Loci non-HLA associés à la CBP identifiés par études d'association pangénomiques (GWAS) avec un niveau de signification génomique ($p < 5 \times 10^{-8}$) [41]

Etude	Cas (n)	Témoins (n)	Loci	Gènes associées	Fonction générale des gènes	OR (95% CI)	p-Value
Hirschfeld et al	1,031	2,713	1p31	IL12RB2	Différenciation des lymphocytes T	1.51 (1.33–1.70)	2.76×10^{-11}
			3q25	IL12A	Différenciation des lymphocytes T	1.54 (1.38–1.72)	2.42×10^{-14}
Liu et al	945	4,651	7q32	IRF5-TNPO3	Activation du système immunitaire	1.57 (1.38–1.77)	8.66×10^{-13}
			17q12	IKZF3, ORMDL3	Prolifération et différenciation des cellules B	1.38	1.69×10^{-9}
			19q13	SPIB	Amplificateur spécifique des lymphocytes, signalisation des lymphocytes B	1.46	7.97×10^{-11}
Mells et al	1,840	5,163	1q31	DENND1B	Endocytose médiée par la clathrine	1.34 (1.25–1.45)	2.06×10^{-14}
			2q32	STAT4, STAT1	Signalisation IL-12, différenciation des lymphocytes T auxiliaires	1.50 (1.37–1.64)	2.35×10^{-19}
			3q13	CD80	Signal de co-stimulation des lymphocytes T	1.35 (1.23–1.47)	2.53×10^{-11}
			3p24	PLCL2	Transduction du signal	1.20 (1.12–1.27)	2.28×10^{-8}
			4q24	NFKB1	Régulation de la transcription impliquée dans l'activation immune	1.26 (1.18–1.34)	4.06×10^{-12}
			5p13	IL7R	Développement des lymphocytes	1.30 (1.21–1.40)	1.02×10^{-11}
			7p14	ELMO1	Phagocytose et migration cellulaire	1.25 (1.16–1.36)	4.44×10^{-8}
			11q13	RPS6KA4	Régulateur des gènes inflammatoires	1.23 (1.15–1.31)	2.06×10^{-10}
			11q23	CXCR5, DDX6	Migration et/ou différenciation des lymphocytes B	1.37 (1.25–1.50)	2.69×10^{-12}
			12p13	TNFRSF1A	Régulation de l'inflammation	1.22 (1.14–1.30)	1.80×10^{-9}
			14q24	RAD51B	Réparation de l'ADN	1.29 (1.20–1.39)	1.76×10^{-11}
			14q32	TNFAIP2	Médiateur de l'inflammation	1.22 (1.16–1.27)	2.61×10^{-13}
			16p13	CLEC16A, SOCS1	Régulation négative de la signalisation des cytokines via JAK/STAT	1.29 (1.20–1.38)	2.95×10^{-12}
			16q24	IRF8	Régulation négative des gènes stimulés par l'IFN de type I	1.31 (1.21–1.43)	4.66×10^{-11}
			22q13	TAB1, SYNGR1	Médiation de la signalisation intracellulaire	1.27 (1.18–1.38)	1.08×10^{-9}
Nakamura et al	1,274	1,091	9q32	TNFSF15	Activation de NFKB et promotion de l'apoptose	1.56 (1.39–1.76)	2.84×10^{-14}
			11q23	POU2AF1	Essentiel pour la réponse des lymphocytes B aux antigènes	1.39 (1.24–1.56)	2.38×10^{-8}
Juran et al	2,426	5,731	13q14	TNFSF11	Régulation des lymphocytes T et résorption osseuse	1.33 (1.20–1.47)	2.18×10^{-8}
Liu et al	2,861	8,514	12q24	SH2B3	Régulateur négatif de la signalisation des cytokines	1.27 (1.19–1.34)	1.18×10^{-14}
			17q21	MAPT	Maintien de la polarité neuronale	1.25 (1.16–1.35)	2.15×10^{-9}
			19p12	TYK2	Médiation de la signalisation intracellulaire	1.29 (1.21–1.38)	1.29×10^{-13}
Qiu et al	2,029	6,163	16p12.1	IL4R, IL21R	Prolifération et différenciation des lymphocytes T, B et NK	0.71 (0.66–0.78)	4.00×10^{-16}
			2q33.2	CD28, CTLA4, ICOS	Molécules de co-stimulation des lymphocytes T	1.31 (1.22–1.41)	3.38×10^{-13}
			4q27	IL21	Maturation des cellules B et sécrétion d'auto-anticorps	1.31 (1.21–1.40)	3.87×10^{-13}
			1p13.1	CD58	Molécules de co-stimulation des lymphocytes T	1.29 (1.20–1.39)	1.84×10^{-12}
			19p13.3	ARID3A	Régulation des réponses inflammatoires IFN α	0.77 (0.72–0.84)	3.61×10^{-12}
			15q25.1	IL16	Chémoattractant, modulation de l'activation des lymphocytes T	1.29 (1.18–1.41)	8.99×10^{-9}
			16q21	CSNK2A2, CCDC113	Contrôle du cycle cellulaire, apoptose	0.81 (0.76–0.87)	1.51×10^{-8}

2.3.2. MicroARNs :

Les microARNs (miARNs) sont de petites molécules d'ARN jouant un rôle essentiel dans la régulation post-transcriptionnelle de l'expression génique et modulant divers processus biologiques [42]. Une expression différentielle de 35 miARNs hépatiques a été mise en évidence dans la CBP, avec des cibles prédites affectant la prolifération cellulaire, les lésions et la mort cellulaire [42].

L'association entre le miR-506 et la régulation de l'échangeur AE2 (Anion exchanger 2) constitue un lien physiopathologique potentiellement intéressant dans la CBP, compte tenu du rôle clé joué par l'AE2 dans le maintien de la couche protectrice riche en bicarbonate à la surface apicale des cholangiocytes [43]. En effet, le miR-506 est augmenté dans les foies des patients atteints de CBP et surexprimé dans les canaux biliaires intra-hépatiques par rapport à d'autres maladies hépatiques cholestatiques chroniques. La surexpression du miR-506 dans la CBP est associée à une réduction de l'expression et de l'activité de l'AE2 au niveau des cholangiocytes humains, probablement via sa liaison à la région 3'UTR de l'ARNm de l'AE2. Une amélioration de l'activité de l'AE2 est observée après une transfection avec un anti-miR-506 [43].

De plus, les cytokines pro-inflammatoires stimulent l'expression du gène miR-506 dans les cholangiocytes, et cette surexpression inhibe l'AE2, provoquant une dérégulation généralisée de nombreux processus biologiques, notamment ceux liés au métabolisme mitochondrial [44]. Le récepteur de type III de l'inositol 1,4,5-triphosphate (InsP3R3), un canal intracellulaire majeur de libération de calcium situé dans le réticulum endoplasmique des cholangiocytes, favorise également la sécrétion de bicarbonate biliaire. Il a été démontré que le miR-506 régule également ce gène (InsP3R3) [45].

Il est à noter que le miR-506 est un microARN lié au chromosome X, localisé en Xq27.3 [46]. Une inactivation épigénétique anormale du chromosome X, entraînant une surexpression du miR-506, pourrait expliquer la prédominance féminine de cette maladie, une hypothèse qui reste à explorer [47].

2.3.3. Chromosomes sexuels et épigénétique :

La concordance partielle de la CBP chez les jumeaux monozygotes (MZ) met en évidence l'implication de facteurs non génétiques dans le déclenchement de la maladie. Les mécanismes

épigénétiques, y compris la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et les ARN non codants, sont actuellement étudiés pour leur rôle potentiel [48].

Des schémas de méthylation anormaux dans la CBP ont été rapportés dans une cohorte unique composée de trois paires de jumeaux MZ discordants et de huit paires de sœurs d'âge similaire. Cette étude a révélé 60 et 14 régions méthylées différemment chez les jumeaux MZ et les paires de sœurs, respectivement, avec une hyperméthylation observée chez les probands (patients index) atteints de CBP. De plus, 85 % des régions de méthylation chez les jumeaux MZ étaient localisées sur le chromosome X [49].

Bien qu'aucune association significative n'ait été identifiée dans les GWAS, le système CD40-CD40L, qui est lié au chromosome X, a longtemps été considéré comme pertinent dans la CBP. Ce système joue un rôle clé dans l'activation des lymphocytes T, la commutation de classe des immunoglobulines et la tolérance périphérique des lymphocytes B. De plus, des mutations dans le gène CD40L ont été associées au syndrome d'hyper IgM [50]. Une étude de Lleo et al. a démontré une réduction de la méthylation de l'ADN du promoteur de CD40L dans les lymphocytes T CD4⁺ des patients atteints de CBP, ce qui était associé à une augmentation de l'expression de CD40L. Cette surexpression favorise une activation exagérée des lymphocytes B via l'interaction CD40-CD40L, entraînant une production accrue d'immunoglobulines, en particulier d'IgM, dont les taux sériques sont caractéristiquement élevés dans la CBP [51].

Plus récemment, le profil de méthylation du chromosome X dans les lymphocytes T CD4⁺ et T CD8⁺ des patients atteints de CBP a été rapporté [52]. L'hyperméthylation de *FUNDC2* dans les lymphocytes T CD8⁺ et l'hypométhylation de *CXCR3* dans les lymphocytes T CD4⁺ étaient associées à une augmentation de l'expression de *CXCR3*. Cette découverte est intéressante compte tenu du rôle crucial de *CXCR3* dans le trafic des leucocytes [52].

La complexité de la régulation épigénétique dans la CBP, au-delà du statut de méthylation des promoteurs, a été soulignée par une étude sur trois paires de jumeaux MZ discordants. Elle a révélé une régulation négative constante des gènes *CLIC2* et *PIN4* chez les jumeaux affectés. Cependant, pour ces deux gènes, la méthylation des promoteurs était partielle, variable, et ne prédisait ni les niveaux de transcription ni l'inactivation du chromosome X [53].

2.3.4. Facteurs environnementaux :

Les associations épidémiologiques avec les infections bactériennes, les xénobiotiques et le tabagisme, ainsi que les variations régionales dans la prévalence de la maladie et les antécédents familiaux hétérogènes, soulignent l'importance des facteurs environnementaux dans la pathogenèse de la CBP (tableau 2) [54]. Ces facteurs semblent probablement agir par le biais d'un mécanisme de mimétisme moléculaire, contribuant ainsi à la perte de tolérance vis à vis des antigènes mitochondriaux spécifiques [54].

Des études à grande échelle ont révélé une corrélation entre les infections urinaires, qu'elles soient nouvelles ou récurrentes, et la CBP, ce qui pourrait être lié à la forte conservation des motifs protéiques du complexe de la pyruvate déshydrogénase (PDC-E2) à travers les espèces, y compris entre les humains et *Escherichia coli* et pourrait entraîner la génération des lymphocytes T CD4⁺ auto réactifs spécifiques au PDC-E2 [54].

Les xénobiotiques, tels que l'acide 2-octynoïque, présent dans les cosmétiques et les produits alimentaires, ainsi que le 2-nonylamide, ont été impliqués dans la pathogenèse de la CBP selon des études sur des modèles animaux. Les souris immunisées avec ces xénobiotiques présentent des caractéristiques similaires à celles de la CBP humaine, notamment des titres élevés d'AAM, une infiltration de lymphocytes T CD8⁺, des granulomes portaux, ainsi qu'une réactivité accrue des AAM [54].

Tableau 2: Facteurs environnementaux et mécanismes proposés dans la CBP [54].

Facteur de risque environnemental	Force de l'association	Rôle proposé dans la CBP
Localisation géographique		
Régions industrielles urbaines à Newcastle, Royaume-Uni	14,4/100 000 dans les régions urbaines contre 3,7/100 000 dans les régions rurales	Exposition à des composés organiques volatils mimant l'autoantigène lipoylé de la CBP
Proximité des sites toxiques "Superfund" à New York, États-Unis	Rapport de prévalence : 1,225 dans les zones adjacentes contre 0,670 dans les zones éloignées	
Tabagisme		
Avoir déjà fumé contre n'avoir jamais fumé (États-Unis, Royaume-Uni)	OR ajusté : 1,569, IC 95 % : 1,292–1,905	Réponse pathogène adaptative des lymphocytes Th1
Niveau élevé d'exposition à la fumée (France)	OR ajusté : 3,1, IC 95 % : 2,0–5,0	Suppression immunitaire via réduction de l'activité des cellules dendritiques
		Les hydrocarbures aromatiques agissent comme des mimétiques moléculaires de l'autoantigène lipoylé de la CBP
Déclencheur microbien		
Escherichia coli; Novosphingobium aromaticivorans; Helicobacter pylori; Chlamydia pneumonia; Mycobacterium gordonae; Epstein– Barr virus; Cytomegalovirus; Toxoplasmosis gondii; Lactobacillus delbrueckii	OR ajusté pour infection urinaire : 1,511, IC 95 % : 1,192–1,915	Induction d'anticorps anti-mitochondries spécifiques de la PDC-E2
Xénobiotiques		
Acide 2-octynoïque; 3-méthyl-1-octyl-1H-imidazol-3-ium (M8OI); agents électrophiles (paracétamol, AINS); 2-nonylamide electrophilic agents (acetaminophen, NSAIDs); 2-nonyamide	Non disponible	Modification du domaine lipoylé immunodominant interne de la PDC-E2

2.3.5. Prédominance chez les femmes :

Comme pour d'autres MAI, la CBP touche majoritairement les femmes, et bien que les mécanismes sous-jacents restent encore à élucider, plusieurs facteurs ont été étudiés [55]. Parmi eux, certains facteurs environnementaux spécifiquement associés aux femmes, comme l'utilisation de vernis à ongles et les teintures capillaires, pourraient augmenter la susceptibilité à la CBP [55].

L'influence des œstrogènes sur le système immunitaire a été impliquée dans la pathogenèse des MAI, y compris la CBP [56]. En général, les œstrogènes stimulent le système immunitaire, et leurs récepteurs sont exprimés sur les lymphocytes T, les lymphocytes B, ainsi que sur les cellules du système immunitaire inné [56]. Chez les patients atteints de CBP, les récepteurs d'œstrogènes sont également retrouvés dans les cholangiocytes [57]. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle du déséquilibre des œstrogènes dans la pathogenèse de la CBP.

De plus, la prédominance de la CBP chez les femmes a suscité des recherches sur le chromosome X. Une étude d'association sur l'ensemble du chromosome X a révélé un nouveau locus génomique marquant un super-enhancer régulant le gène FOXP3, un facteur de transcription clé dans le développement et la fonction des lymphocytes T régulateurs (Treg) [58].

2.4. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE :

Il est bien établi que la destruction des petits canaux biliaires dans la CBP résulte d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire, impliquant à la fois l'immunité innée et adaptative, dirigée contre les cellules épithéliales biliaires (CEB). Cependant, un paradoxe persiste : bien que les mitochondries soient présentes dans toutes les cellules de l'organisme, seules les CEB sont spécifiquement détruites dans la CBP [41].

De plus, même si les raisons pour lesquelles la CBP implique spécifiquement les petits canaux biliaires ne sont pas complètement comprises, des données suggèrent que les CEB jouent un rôle actif dans la pathogenèse de la CBP et que leur destruction pourrait dépendre de la variabilité de la réponse aux agressions immunitaires [41] .

En outre, la perte de tolérance immunitaire semble être particulièrement marquée aux premiers stades de la maladie, tandis qu'à des stades plus avancés, la cholestase contribuerait de manière importante aux lésions hépatiques récurrentes [41].

2.4.1. Cellules épithéliales biliaires :

Les CEB tapissent l'arbre biliaire et participent à la formation de la bile via des canaux transmembranaires et des échangeurs apicaux et basolatéraux [59]. Des stimuli endogènes et exogènes, tels que des micro-organismes, des xénobiotiques et des médicaments, activent les CEB et modulent la réponse inflammatoire et proliférative lors des processus de lésion et de réparation [60]. Les récepteurs Toll-like (TLR) répondent aux produits bactériens, y compris les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs, *Pathogen-Associated Molecular Patterns*), et les TLR 1 à 5 exprimés sur les CEB sont surexprimés dans la CBP [61]. L'expression du CMH II, CD80 et CD86 permet aux CEB de servir de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et de fournir des signaux de costimulation aux lymphocytes T, attestant de leur rôle actif dans la pathogenèse et la propagation de la maladie [62] (tableau 3).

Tableau 3: Résumé des caractéristiques immunobiologiques des cholangiocytes [41].

Composant	Expression / Sécrétion	Fonction	Mécanisme
Cholangiocyte	TLRs (2, 3, 4, 5)	Reconnaissance des pathogènes Maintien de la tolérance Régulation de la réponse immunitaire	Activation appropriée du système immunitaire inné contre les pathogènes exogènes Prévention des réponses immunitaires contre les ligands endogènes
IRAK-M	Régulateur négatif du signal TLR	Régulation des réponses immunitaires	Modulation des signaux des récepteurs Toll-like pour éviter une activation excessive
Ligands PD, TRAIL	Induction de l'apoptose des leucocytes	Maintien de l'homéostasie immunitaire	Activation des mécanismes d'apoptose des cellules immunitaires
Cytokines (IL-6, IL-8, MCP-1)	Recrutement des cellules immunitaires	Protection contre les infections	Signalisation pour attirer les cellules immunitaires vers les sites d'infection
Défensines, Cathelicidine	Rupture des membranes microbiennes, recrutement de cellules CD4+ et cellules dendritiques immatures	Antimicrobien Chimiotactique	Production de peptides antimicrobiens et signalisation pour les cellules immunitaires
CX3CL1	Molécule d'adhésion	Recrutement des lymphocytes intraépithéliaux des canaux biliaires intra-hépatiques	Facilite l'interaction cholangiocyte-leucocyte
Molécules HLA classe II	Présentation des antigènes	Activation des lymphocytes T	Interaction avec les récepteurs des lymphocytes T pour initier une réponse immunitaire
ICAM-1, LFA-3, VCAM-1	Interaction cholangiocyte-leucocyte	Migration des leucocytes vers les sites inflammatoires	Signalisation moléculaire pour guider les cellules immunitaires
CD80, CD86, CD40	Co-stimulation des lymphocytes T	Activation des lymphocytes T	Stimulation des récepteurs de co-signalisation pour une réponse immunitaire complète

2.4.2. Échangeur AE2 et protection des cellules épithéliales biliaires : *parapluie* (l'ombrelle) de bicarbonate biliaire

L'AE2 est le principal échangeur Cl⁻/HCO₃⁻ exprimé sur les CEB, jouant un rôle crucial dans la régulation du pH intracellulaire et la sécrétion de bicarbonate dans la bile, formant ainsi un "parapluie" protecteur riche en bicarbonate à la surface apicale des cholangiocytes. Ce mécanisme protège les CEB des acides biliaires hydrophobes et toxiques [63]. Une fonction défectueuse de l'AE2 entraîne l'acidification des sels biliaires, les rendant hydrophobes et capables de traverser la membrane plasmique, conduisant à l'apoptose cellulaire.

La diminution de l'expression de l'AE2 provoque un environnement intracellulaire alcalin, détecté par l'adénylate cyclase soluble (sAC), un capteur de bicarbonate qui sensibilise les cellules à l'apoptose [64], [65]. En cohérence avec ce mécanisme, des cholangiocytes H69

déficients en AE2 présentent une augmentation de l'ARNm et de la protéine sAC, et l'inhibition de la sAC réduit l'apoptose induite par les sels biliaries [66] (figure 3).

Des études récentes ont mis en évidence que le miR-506-3p pourrait cibler la région non traduite 3' (3'UTR) et réduire l'expression de l'AE2 dans la CBP, ce qui diminue l'activité d'échange $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, perturbe la fonction mitochondriale, induit la surexpression de PDC-E2 et sensibilise les cholangiocytes à l'apoptose causée par les sels biliaries [43].

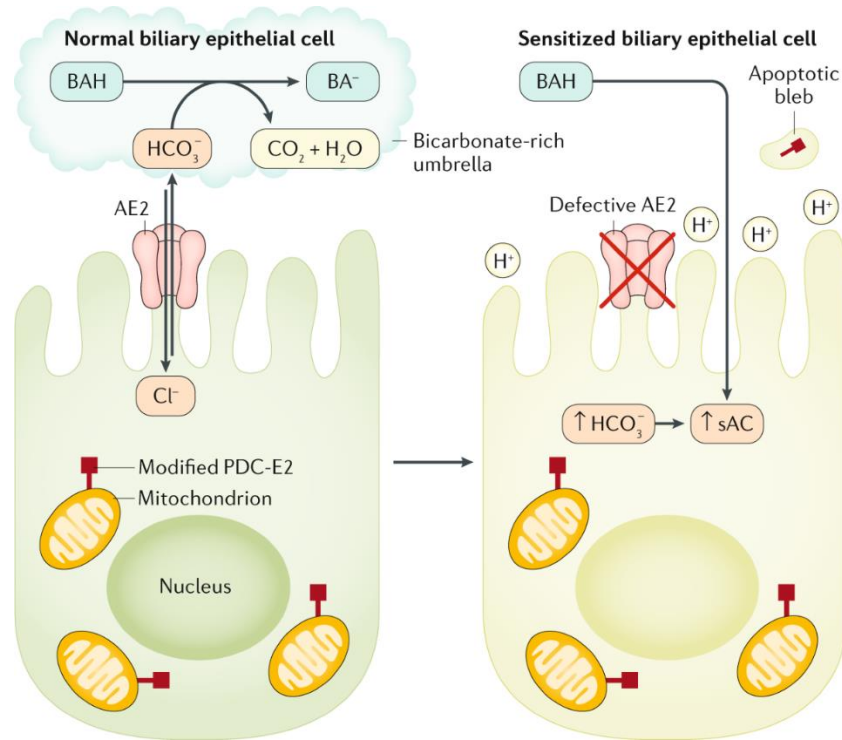


Figure 3: Altération de la barrière protectrice (l'ombrelle) de bicarbonate biliaire due à un dysfonctionnement de l'échangeur AE2 [54].

2.4.3. Lésions biliaries, apoptose et sénescence :

Les cholangiocytes sont la principale source épithéliale de $\text{TNF-}\alpha$, un signal pro-inflammatoire qui peut promouvoir l'apoptose via la cascade des caspases et activer des voies de survie via la voie du facteur nucléaire κB ($\text{NF-}\kappa\text{B}$) [67]. Le $\text{TNF-}\alpha$ (en combinaison avec IL-1, IL-6 et $\text{IFN-}\gamma$) inhibe la sécrétion canalaire médiée par l'AMPc, tandis que la voie de signalisation I κ B kinase (IKK)/ $\text{NF-}\kappa\text{B}$ régule les réponses inflammatoires et protège contre les dommages et la mort induits par les cytokines et le stress oxydatif [68].

En général, les cellules apoptotiques modifient le PDC-E2 mitochondrial par liaison covalente du glutathion. Dans la CBP, cette modification n'a pas lieu, et l'épitope lysine-lipoylé

antigénique reste immunologiquement intact dans une vésicule apoptotique [69]. Cet apoptosome est reconnu par les AAM circulants, et le complexe antigène-anticorps qui en résulte stimule le système immunitaire, entraînant une activation immunitaire étendue et l'apoptose des cellules voisines [70]. En tant que CPA elles-mêmes, les cholangiocytes sont impliqués dans la perte de tolérance par un défaut de clairance phagocytaire des apoptosomes [71]. Ce mécanisme aberrant de dégradation des protéines pourrait être à l'origine des lésions dirigées contre les CEB dans la CBP.

La sénescence, état d'arrêt permanent du cycle cellulaire, est un mécanisme de protection qui élimine les cellules endommagées de l'environnement local [72]. Cependant, les cellules sénescents s'accumulent dans la CBP [73]. De plus, au lieu d'être remplacées par des cellules normales, les cholangiocytes sénescents adoptent un "phénotype sécrétoire associé à la sénescence" caractérisé par la sécrétion de diverses cytokines (IL-6, IL-1), de chimiokines (CX3CL1, CXCL8, et CCL2), de facteurs de croissance et de métalloprotéinases matricielles (MMP) qui recrutent des cellules immunitaires supplémentaires et participent au remodelage et à la réparation tissulaire [74] (figure 3).

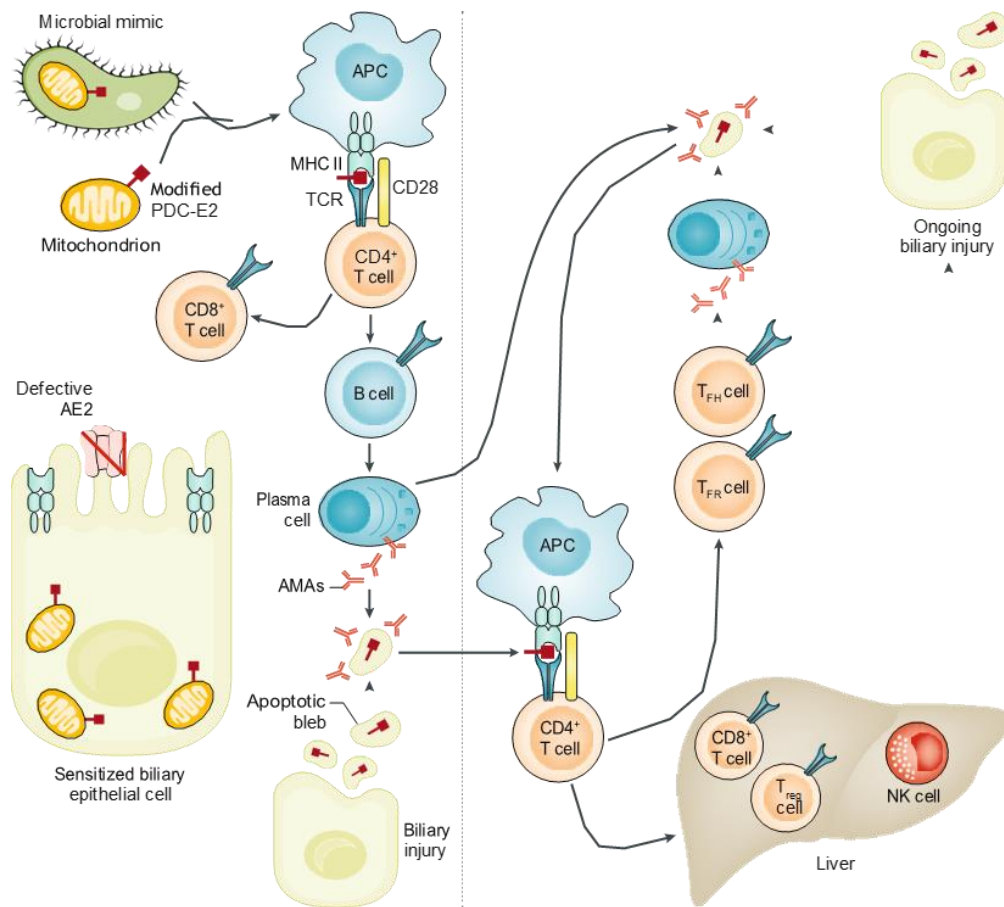


Figure 4: Dysrégulation immunitaire dans la CBP [54].

2.5. MECANISMES IMMUNOPATHOLOGIQUES :

La CBP est une MAI caractérisée par une réponse immunitaire anormale dirigée contre les CEB, entraînant une destruction progressive des petits canaux biliaires [54]. Les anomalies immunologiques observées dans la CBP jouent un rôle central dans la pathogenèse et l'évolution de la maladie [54].

La présence de titres élevés d'AAM chez la majorité des patients atteints de CBP et d'anticorps antinucléaires (AAN) chez environ 50 % d'entre eux suggère clairement une perte de tolérance des lymphocytes B envers les auto-antigènes [19].

De plus, un profil cytokinique altéré, avec une augmentation des cytokines associées aux lymphocytes Th1 et Th17, et une diminution des cytokines liées aux lymphocytes Th2 et Treg, a été démontré dans le foie et le sang des patients atteints de CBP [19].

D'autres anomalies incluent une fonction déficiente des Tregs, une présentation aberrante des auto-antigènes par les cellules dendritiques (CD), ainsi qu'une activation excessive des cellules immunitaires innées, telles que les lymphocytes tueuses naturelles (NK), les lymphocytes NKT, les monocytes et les macrophages [19].

Ces réponses immunitaires innées et adaptatives, lorsqu'elles se produisent à proximité des CEB, peuvent entraîner une perte chronique des canaux biliaires, perturbant ainsi l'écoulement de la bile, ce qui conduit à une cholestase intra-hépatique et à une éventuelle progression vers la fibrose, la cirrhose ou même une insuffisance hépatique (figure 5) [19].

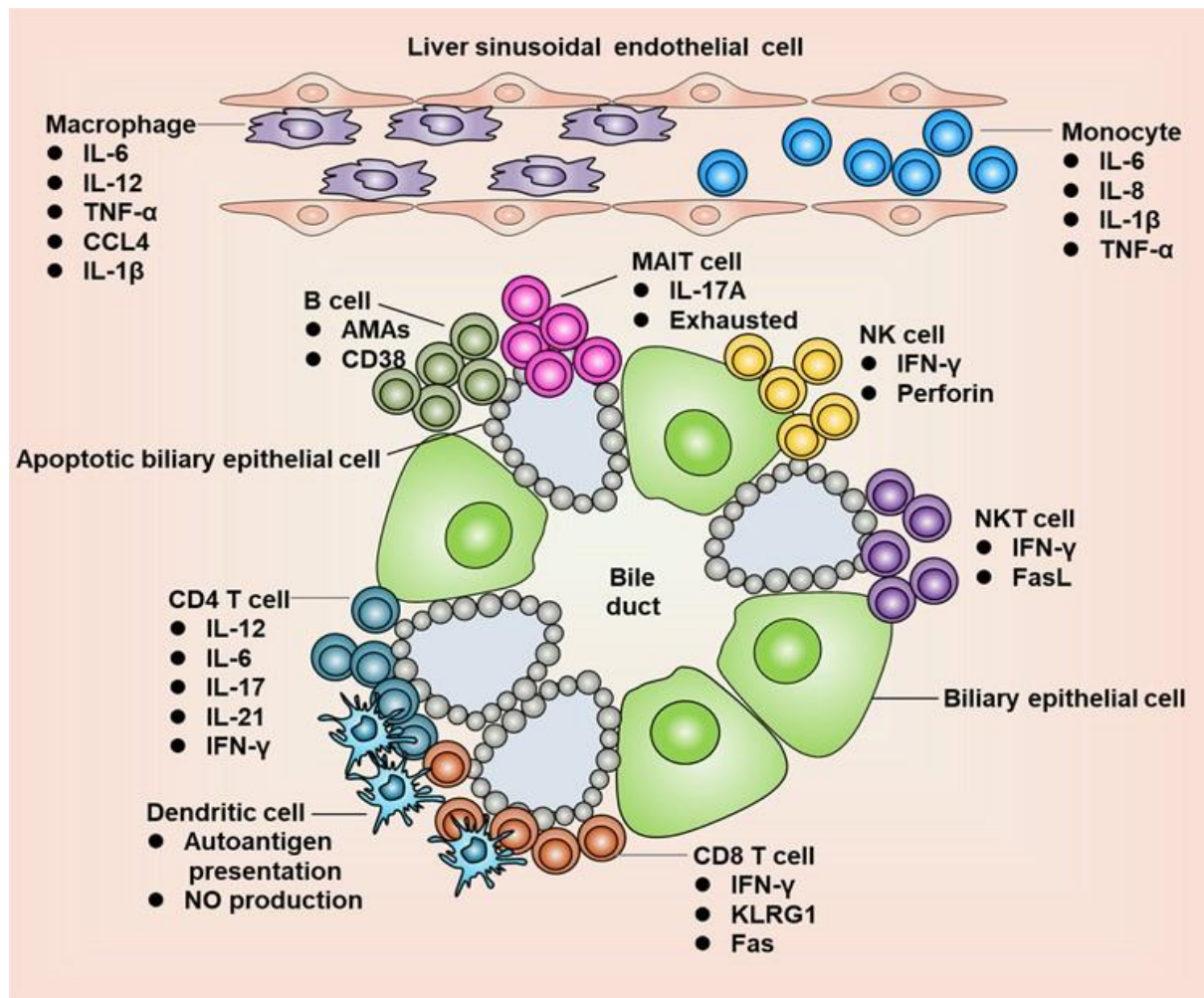


Figure 5: Différents sous-populations de cellules immunitaires impliquées dans la pathogenèse de la CBP [19].

2.5.1. Immunité innée :

2.5.1.1. Cellules dendritiques :

Les altérations de fonctions et du nombre des CD sont systématiquement impliquées dans le développement des MAI, y compris la CBP, où les CD semblent jouer un rôle clé dans l'activation des lymphocytes T Auto-réactifs [75], [76].

En effet, la présence de CD à proximité des canaux biliaires endommagés chez les patients atteints de CBP a été démontrée par des études immunohistochimiques, et elle est fréquemment accompagnée d'une accumulation de CD myéloïdes autour ou à l'intérieur des canaux biliaires endommagés, aux premiers stades de la maladie [77]. Il a été suggéré que les CD, en réponse aux chimiokines telles que le MIP-3 α (macrophage inflammatory protein-3 α) produite par les

CEB, sont attirées vers les canaux biliaires où elles présentent des autoantigènes dérivés des canaux biliaires et déclenchent une réponse immunitaire [78].

Il est à noter que les granulomes hépatiques sont couramment observés chez les patients atteints de CBP [79], et il a été suggéré que les CD présentent des anomalies, étant impliquées à la fois dans les lésions des voies biliaires et la formation de granulomes.

2.5.1.2. Lymphocytes NK :

Le rôle des lymphocytes NK dans la destruction directe ou indirecte des CEB a été démontré dans de nombreuses études. Par exemple, une augmentation du nombre de lymphocytes NK a été observée dans le sang périphérique et les foies de patients atteints de CBP, avec une activité cytotoxique accrue et des niveaux d'expression de perforine élevés, jouant potentiellement un rôle immunopathologique [80]. De plus, des lymphocytes NK dispersés autour des canaux biliaires détruits sont fréquemment observés dans les foies des malades [81]. D'autres recherches ont montré que l'IFN- α et les ligands du récepteur TLR4 sont des stimulateurs importants des lymphocytes NK, les incitant à détruire efficacement les CEB autologues une fois activés [81], [82].

En plus de détruire directement les CEB, les lymphocytes NK sont capables d'activer des lymphocytes T CD4 auto-réactifs en présence de CPA, favorisant ainsi la progression de la maladie [83]. En conséquence, les preuves suggèrent que chez les patients atteints de CBP, les lymphocytes NK endommagent directement les CEB par cytotoxicité tout en contribuant indirectement aux dommages des canaux biliaires via l'activation et le renforcement des réponses immunitaires adaptatives.

2.5.1.3. Lymphocytes NKT :

Il existe de plus en plus de preuves qui suggèrent que ces lymphocytes jouent un rôle dans plusieurs maladies inflammatoires hépatiques chroniques et aiguës, y compris la fibrose hépatique. Les études publiées indiquent que les lymphocytes NKT pourraient potentiellement participer à la pathogenèse de la CBP. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer leur implication, notamment en ce qui concerne leurs interactions avec les lymphocytes T ou B auto-réactifs dans les dommages des canaux biliaires chez les patients atteints de CBP [84].

Le rôle des lymphocytes NKT dans la CBP pourrait être lié à une rupture de la tolérance vis à vis du soi durant le développement de la maladie. Notamment, les lymphocytes NKT restreints par CD1d- α -galactosylcéramide sont sélectivement enrichis dans les foies des patients atteints de CBP [85], [86]. Comme les cholangiocytes humains expriment le CD1d et peuvent présenter des antigènes lipidiques aux lymphocytes NKT invariants [87], il est possible que les lymphocytes NKT pathogènes dans la CBP soient activés par des signaux de stimulation anormaux provenant des CEB exprimant le CD1d, car les cholangiocytes sains expriment fortement le CD1d, tandis que les CEB chez les patients atteints de CBP réduisent de manière significative leur expression de CD1d [87]. En cohérence avec ces résultats, à la fois les lymphocytes NKT et leur expression du Fas ligand (FasL) sont nettement augmentés autour des canaux biliaires chez les patients atteints de CBP à un stade avancée [88].

2.5.1.4. Lymphocytes MAIT :

Les lymphocytes T invariants associées aux muqueuses (MAIT) sont une sous-population de lymphocytes T non conventionnelles de type inné, exprimant un récepteur de lymphocytes T semi-invariant, composé d'une chaîne α invariante et de chaînes β variables [89]. Une fois activées, les cellules MAIT peuvent exercer des propriétés cytotoxiques directes [90], ainsi que produire une large gamme de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-17, l'IFN- γ et le TNF- α [91], [92]. Chez l'homme, les cellules MAIT représentent environ 5 % des lymphocytes T dans le sang périphérique [91]. En outre, elles sont également abondantes dans les muqueuses de divers tissus périphériques tels que les poumons, l'intestin, et surtout le foie, où elles peuvent constituer jusqu'à 30 % des lymphocytes T totales [91], [93].

Récemment, plusieurs découvertes ont mis en évidence le rôle des cellules MAIT dans la pathogenèse de la CBP, notamment aux stades avancés. Chez les patients atteints de CBP, la majorité des cellules MAIT intra-hépatiques sont localisées au niveau des canaux biliaires dans les tractus portaux et, dans une moindre mesure, dans les sinusoides hépatiques, suggérant une implication possible de ces cellules dans les lésions hépatiques associées à la CBP [93].

En outre, la stimulation des cellules MAIT par l'IL-12 entraîne la production d'IL-17A, qui est en partie responsable de la fonction pro-fibrotique de ces cellules in vitro lorsqu'elles sont cultivées avec des cellules stellaires hépatiques humaines (HSC, *Hepatic Stellate Cells*) [94]. Il convient de noter qu'une étude rapporte que, bien qu'une diminution des cellules MAIT dans le sang périphérique soit confirmée chez les patients atteints de CBP, ces patients présentent une

augmentation significative des cellules MAIT hépatiques avec un état plus activé [95]. Cette étude a également révélé une corrélation négative entre la fréquence des cellules MAIT périphériques et les niveaux de phosphatase alcaline sérique [95].

2.5.1.5. Monocytes et Macrophages :

Les macrophages jouent un rôle crucial dans la protection de l'hôte contre les infections microbiennes. Lorsqu'ils sont activés, ces cellules produisent une large gamme de chimiokines et de cytokines en participant à l'élimination des infections [96], à la régénération des tissus [97], à la fibrose [98] et aux MAI du foie [99].

Chez les patients atteints de CBP, les monocytes et les macrophages sont recrutés dans le foie malade en réponse à de puissants signaux chimiotactiques. Diverses chimiokines chimiotactiques des monocytes, MCP-1, MCP-2 et MCP-3 (monocyte chemoattractant protein -1, 2, 3), sont augmentées dans les foies des patients atteints de CBP [100], [101]. En accord avec ces résultats, le récepteur de chimiokines de type C-C (CCR-2) est exprimé par les macrophages hépatiques, ce qui s'accompagne d'une augmentation du nombre de macrophages dans les foies des patients atteints de CBP. Cette augmentation est plus marquée aux stades avancés de la maladie [100], [102].

De plus, les monocytes périphériques des patients atteints de CBP sont plus sensibles à la stimulation par les ligands des récepteurs TLR, ce qui entraîne une production accrue de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-8, l'IL-12 et le TNF- α [101]. En cohérence avec ces résultats, les niveaux d'expression du TLR4 et de son régulateur négatif RP105 sont altérés dans les monocytes des patients atteints de CBP, conduisant à une hyperréactivité au lipopolysaccharide (LPS) et à une production accrue de cytokines pro-inflammatoires (notamment l'IL-1 β , l'IL-6 et l'IL-8) par ces cellules [103]. De plus, l'augmentation sélective du nombre des monocytes périphériques CD14^{low}CD16⁺ est associée à la survenue de lésions hépatiques et à la polarisation Th1 chez ces patients [104].

2.5.2. Immunité adaptative :

2.5.2.1. Lymphocytes T :

Plusieurs types de lymphocytes, notamment les lymphocytes T, ont été impliqués dans la CBP en raison de leur détection à proximité des voies biliaires endommagées chez les patients atteints de CBP. Des données cliniques et expérimentales ont suggéré que ces lymphocytes T

réagissent contre l'antigène mitochondrial PDC-E2 ; jouant un rôle central dans la pathogenèse de la CBP. Ces lymphocytes T Auto-réactifs sont significativement plus abondantes chez les patients atteints de CBP, où elles sont fortement activées et secrètent de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires, contribuant ainsi à maintenir les réponses auto-immunes dans le foie [67], [105], [106].

2.5.2.1.1. *Lymphocytes Th1 :*

Il a été démontré que les réponses Th1 prédominent sur les réponses Th2 chez les patients atteints de CBP, avec des cytokines Th1 prototypiques telles que l'IL-12 et l'interféron (IFN)- γ jouant des rôles clés dans l'initiation et la régulation de la maladie, contribuant ainsi de manière significative à la pathologie auto-immune observée [107]. En cohérence avec ces résultats, les niveaux d'IL-18, qui agissent en synergie avec l'IL-12 pour stimuler la production d'IFN- γ par les lymphocytes T [108], sont également augmentés chez les patients atteints de CBP par rapport aux témoins sains et aux patients atteints de cirrhose hépatique d'origine virale [109].

Ainsi, des niveaux accrus d'IFN- γ sont fréquemment détectés chez les patients atteints de CBP, de même que des niveaux significativement élevés des chimiokines CXCL10 (IP-10) et CXCL9 (MIG) induite par IFN- γ sont observés dans les tractus portaux des patients atteints de CBP [107], [109], [110]. Ces cytokines semblent jouer un rôle clé dans la stimulation de l'infiltration des lymphocytes T CXCR3⁺ observée autour des canaux biliaires endommagés [110]. De même, une diminution marquée des niveaux d'IP-10 et de MIG, ainsi qu'une réduction du nombre de lymphocytes T CXCR3⁺, ont été associées à une amélioration de la maladie [111].

Par ailleurs, les niveaux d'expression des IFN de type I sont significativement plus élevés dans les zones du tractus portal et du parenchyme hépatique chez les patients atteints de CBP à un stade précoce [112].

2.5.2.1.2. *Lymphocytes Th17 :*

Les lymphocytes Th17 sont capables de produire des quantités élevées d'IL-17 [113]. Des études sur des patients atteints de CBP ont démontré que la voie de signalisation Th17 joue un rôle central dans la pathogenèse de la CBP. En effet, une augmentation significative des lymphocytes Th17 activés a été fréquemment détectés chez ces patients, corrélées à un profil inflammatoire dans les tractus portaux [114], [115]. Il a été suggéré que ces lymphocytes Th17

exercent une fonction pro-fibrotique, car l'IL-17 provenant des patients atteints de CBP stimule fortement la prolifération des HSC, qui constituent la principale population de cellules productrices de collagène dans le foie [116]. Cependant, la production d'alpha-actine musculaire lisse, marqueur clé de la formation des myofibroblastes, n'est pas influencée par l'IL-17, ce qui suggère un rôle limité de cette cytokine dans le développement de la fibrose chez les patients atteints de CBP [116].

Toutefois, l'accumulation d'IL-17 autour des CEB, accompagnée d'une surexpression de son récepteur sur ces cellules [117], ainsi qu'une polarisation intense des Th17 chez les patients à un stade avancé de la maladie, avec une sécrétion accrue d'IL-23p19 par les hépatocytes inflammés autour des cholangiocytes exprimant le récepteur de IL-23 [107], suggèrent que les lymphocytes Th17 jouent un rôle dans la pathogenèse de la CBP, bien que des preuves supplémentaires soient nécessaires pour clarifier leur fonction exacte.

2.5.2.1.3. *Lymphocytes Th Folliculaires :*

La régulation des lymphocytes Th Folliculaires (Thf) est cruciale pour prévenir l'apparition des MAI, car des anomalies dans le nombre et les fonctions des lymphocytes Thf ont été associées au développement de la CBP ainsi que d'autres MAI [118], [119], [120]. Plusieurs études sur des patients atteints de CBP ont montré que les lymphocytes Thf jouent un rôle important dans l'activation des lymphocytes B auto-réactifs et la sécrétion d'auto-anticorps. Par exemple, une étude GWAS a identifié le gène spécifique des lymphocytes Thf : le CXCR5 comme un locus de susceptibilité à la CBP [40]. De plus, chez les patients atteints de CBP, des augmentations significatives du nombre de lymphocytes Thf circulantes ont été observées, avec une production accrue d'IL-21 et une capacité à promouvoir la maturation des lymphocytes B, qui étaient en corrélation avec la gravité de la CBP et la réponse au traitement par l'AUDC [121], [122].

D'autres études ont montré que des amas des lymphocytes Thf CXCR5+ ont été facilement détectés dans les zones du tractus portal des patients atteints de CBP. Ces cellules produisent davantage d'IL-21 lorsqu'elles sont stimulées par PDC-E2 ou par des antigènes bactériens, et elles sont également capables de stimuler les lymphocytes B auto-réactifs à produire des AAM [123], [124].

2.5.2.1.4. *Lymphocytes T CD8 :*

De nombreuses études ont montrés que les lymphocytes T CD8 Auto-réactifs jouent un rôle crucial dans l'initiation et la progression de la CBP, ainsi que dans plusieurs autres maladies auto-immunes [125], [126]. Dans la CBP, les lymphocytes T CD8 cytotoxiques ont été identifiés comme des acteurs clés des dommages aux canaux biliaires, ce qui a été démontrés par des études rapportant une augmentation du nombre des lymphocytes T CD8 dans les foies des patients atteints de CBP [127]. De plus, des lymphocytes T CD8 spécifiques au PDC-E2 ont été détectées dans le sang périphérique, les ganglions lymphatiques drainant le foie et les foies des patients atteints de CBP, mais pas chez les témoins sains [127], [128].

Des études ont également révélé que les lymphocytes T CD8 cytotoxiques différenciés, caractérisées par une forte expression de CD45RO, CD57+ et CD8high, jouent un rôle crucial dans la destruction des canaux biliaires par la production de fractalkine (CX3CL1), un puissant chimiotactique des lymphocytes T [129]. En effet, des concentrations élevées de fractalkine ont été observés dans les CEB endommagées ainsi que dans le sérum des patients atteints de CBP [130], [131]. De plus, des lymphocytes T CD8 qui expriment le CX3CR1 ont été détectées dans les tractus portaux des patients[131], [132].

2.5.2.1.5. *Les lymphocytes T reg :*

L'équilibre entre les lymphocytes T régulateurs et les lymphocytes T effecteurs détermine souvent les issues de la CBP et d'autres MAI [133], [134], [135], et les réponses T incontrôlées résultent principalement d'une altération des fonctions des Tregs. En effet, une réduction significative du nombre de Tregs dans le sang périphérique a été observée chez les patients atteints de CBP ainsi que chez leurs filles et sœurs [136], [137]. De plus, un enfant présentant une déficience en CD25 a spontanément développé une maladie similaire à la CBP, caractérisée par une infiltration intense de cellules mononucléées et des anticorps sériques dirigés contre le PDC-E2, principalement attribuée à un manque de lymphocytes Tregs CD4+CD25+ [137].

Fait intéressant, la population de Tregs CD8+ présente également des altérations phénotypiques et fonctionnelles chez les patients atteints de CBP [138]. Ainsi, le nombre et les fonctions régulatrices des Tregs semblent anormaux dans cette maladie, ce qui pourrait conduire à une activation incontrôlée des lymphocytes T Auto-réactifs. Cette activation entraîne une production excessive de cytokines pro-inflammatoires, aggravant ainsi les dommages des canaux biliaires chez ces patients.

2.5.2.2. Lymphocytes B :

Les lymphocytes B et les anticorps qu'ils produisent, jouent un rôle crucial dans la pathogenèse de nombreuses MAI [139], [140]. Chez les patients atteints de CBP, les lymphocytes B constituent la majeure partie des cellules infiltrant le foie, et leur implication dans l'immunopathogenèse de la CBP a été largement explorée. Les premières études ont révélé des réponses spécifiques à l'antigène dans les tractus portaux des patients atteints de CBP, où des plasmocytes à longue durée de vie sont responsables de la production d'auto-anticorps [141]. Ces lymphocytes B Auto-réactifs peuvent être activés par l'antigène mitochondrial PDC-E2, entraînant une expansion significative des plasmocytes spécifiques à PDC-E2 circulants et une réponse prolongée des lymphocytes B au niveau des canaux biliaires endommagés [142].

Étant donné le rôle essentiel des lymphocytes B dans le développement et le maintien de la CBP, leur déplétion représente une stratégie prometteuse pour le traitement de cette maladie et a fait l'objet de nombreuses recherches. Tsuda et al. ont utilisé le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20, chez des patients atteints de CBP réfractaire à l'AUDC, observant une diminution significative des titres sériques d'AAMs et d'autres autoanticorps après la déplétion des lymphocytes B [143]. Ces changements ont également été associés à une augmentation de l'expression de Foxp 3(forkhead box P3) et du TGF- β , ainsi qu'une diminution des concentrations de TNF- α et de phosphatase alcaline sérique [143]. D'autres études ont démontré que la déplétion des lymphocytes B par le rituximab entraîne une amélioration clinique notable, caractérisée par une diminution de la production d'autoanticorps, une réduction modérée et transitoire des niveaux de phosphatase alcaline sérique, ainsi qu'une amélioration du prurit [144], [145].

Ces données suggèrent que les lymphocytes B jouent un rôle déterminant dans la pathogenèse de la CBP. En particulier, les lymphocytes B effecteurs activés par des autoantigènes, avec l'aide des lymphocytes Thf, produisent des autoanticorps tels que les AAM, tandis que les signaux du système immunitaire inné semblent stimuler la production d'autoanticorps d'isotype IgM. Ces autoanticorps semblent agir de concert pour stimuler la production de diverses cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et promouvoir la formation de granulomes [146].

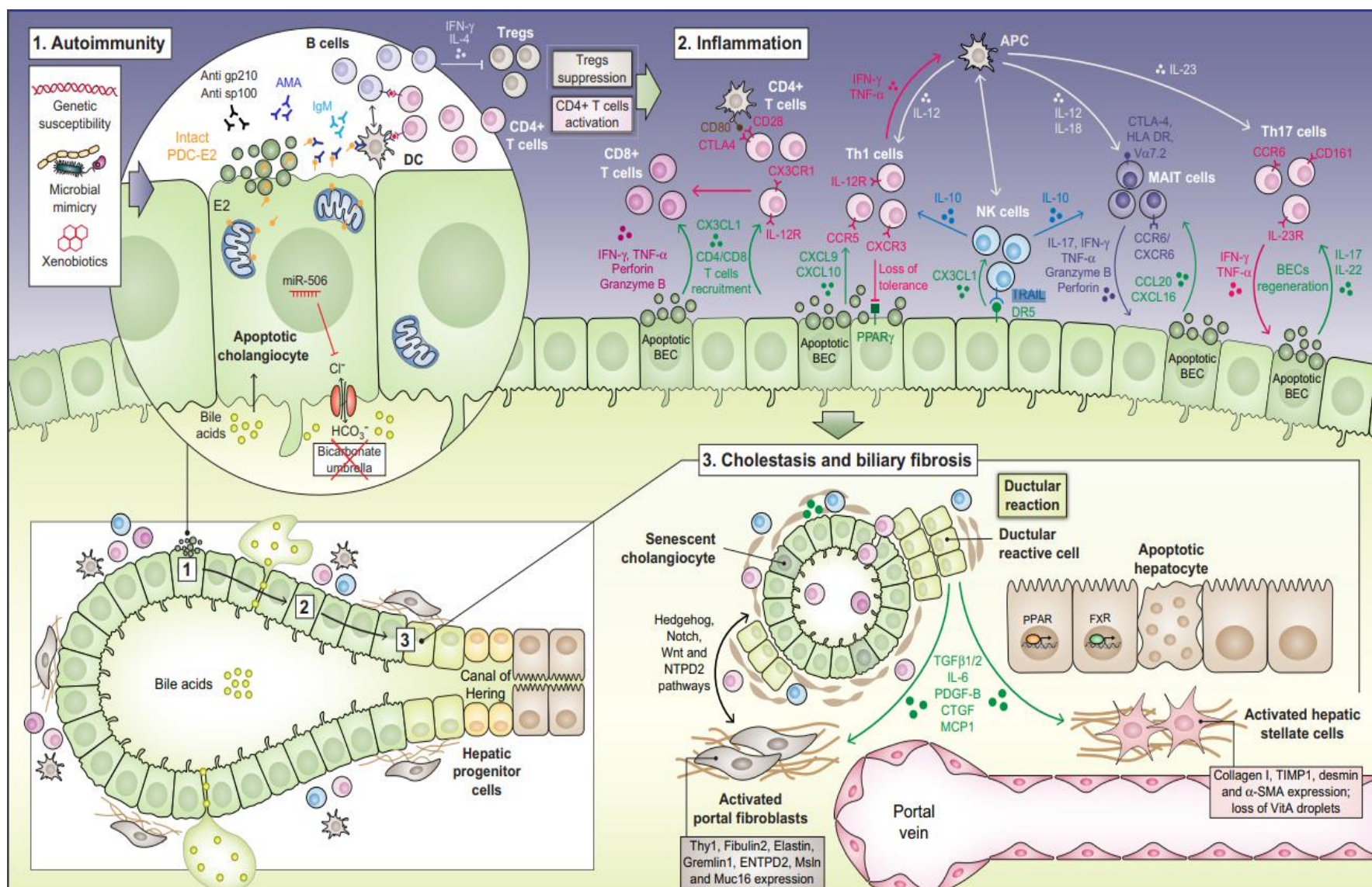


Figure 6: Mécanismes immunopathologiques de la CBP [147].

2.6. 2.PRESENTATION CLINIQUE ET COMPLICATIONS :

2.6.1. Patients asymptomatiques :

La plupart des patients sont actuellement diagnostiqués alors qu'ils sont asymptomatiques, après avoir été orientés vers un médecin spécialiste (hépato-gastro-entérologue ou interniste) en raison de bilans hépatiques perturbés, principalement une augmentation de la gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) ou de la phosphatase alcaline (PAL), réalisés dans le cadre de bilans sanguins annuels. D'autres situations cliniques sont fréquemment rencontrées incluant le dépistage chez des patients atteints de MAI non hépatiques, telles que les connectivites, la recherche des causes d'une hypercholestérolémie, l'investigation d'un prurit inexpliqué, ou encore la prise en charge d'une cholestase persistante après l'accouchement [148].

La proportion de patients asymptomatiques qui développent ensuite des symptômes liés à la CBP a été étudiée dans plusieurs cohortes au Royaume-Uni, en Amérique du Nord et en Suède [149]. Toutes ces études montrent que la maladie progresse chez une proportion importante de patients, avec 36 % à 89 % devenant symptomatiques au cours de périodes de suivi moyennes allant de 4,5 à 17,8 ans. Le délai médian entre le diagnostic et l'apparition des symptômes est compris entre 2 et 4,2 ans [149].

En l'absence de traitement par l'AUDC, les patients présentent une survie significativement réduite par rapport à une population en bonne santé, quel que soit le statut symptomatique [150]. La survie à 10 ans des patients asymptomatiques dans trois séries variait de 50 % à 70 %, tandis que la durée médiane de survie pour les patients symptomatiques allait de 5 à 8 ans à partir de l'apparition des symptômes [149].

2.6.2. Patients symptomatiques :

Chez les patients symptomatiques atteints de CBP, les symptômes rapportés incluent généralement l'asthénie, le prurit et le syndrome sec. Il n'existe pas de corrélation forte entre la gravité de la maladie et l'intensité des symptômes, bien que les patients asymptomatiques soient plus susceptibles de présenter une maladie à un stade précoce [148].

2.6.2.1. Asthénie :

L'asthénie est un symptôme non spécifique qui touche 50 à 78 % des patients atteints de CBP. Elle peut être extrêmement invalidante, avec un impact considérable sur la qualité de vie [148].

La cause de l'asthénie reste inconnue, mais semble être d'origine complexe, probablement multifactorielle chez la plupart des patients, et associée à la dépression, à la dysfonction du système nerveux autonome, et aux troubles du sommeil [151]. Des études récentes utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont révélé des modifications neuroanatomiques dans le cerveau, même chez des patients au stade précoce de la CBP [152].

Il est essentiel d'identifier et de traiter rapidement les comorbidités pouvant contribuer à l'aggravation de l'asthénie, telles que la dépression, l'hypothyroïdie, l'anémie, l'obésité, ou encore les effets secondaires des médicaments [148].

2.6.2.2. Prurit :

Des études ont rapporté que le prurit (démangeaisons) survient chez 20 % à 70 % des patients atteints de CBP. Cependant, il est maintenant moins fréquent en raison du nombre croissant de patients diagnostiqués au stade précoce et asymptomatique de la maladie [150]. Les patients décrivent souvent des démangeaisons localisées ou diffuses, exacerbées par le contact avec les vêtements, la chaleur ou la grossesse. Le prurit suit un rythme circadien, étant plus intense le soir. L'évolution clinique des démangeaisons dans la CBP fluctue fréquemment, avec des périodes d'exacerbation et d'amélioration relative. Paradoxalement, le prurit tend à diminuer dans les formes avancées de la maladie hépatique [150].

L'origine exacte du prurit dans la CBP reste inconnue. Cependant, plusieurs médiateurs importants de la physiopathologie du prurit cholestatique, offrant des perspectives d'intervention thérapeutique, ont été identifiés, notamment l'acide lysophosphatidique [153], les opioïdes endogènes et les acides biliaires. L'acide lysophosphatidique est une molécule de signalisation lipidique dont le taux est élevé chez de nombreux patients cholestatiques souffrant de prurit (mais pas chez tous). L'activité de l'autotaxine, l'enzyme qui produit l'acide lysophosphatidique, est corrélée à l'intensité des démangeaisons chez les patients atteints de CBP [153]. Les opioïdes endogènes sont également augmentés chez de nombreux patients atteints de CBP avec prurit (et chez certains sans prurit) [154]. Les opioïdes, tels que la morphine et l'héroïne, provoquent fréquemment des démangeaisons comme effet secondaire, et les démangeaisons cholestatiques ont été améliorées par les antagonistes des opioïdes [155]. Un composant des acides biliaires accumulés dans le sérum est également soupçonné de contribuer au prurit, comme en témoigne l'efficacité thérapeutique des procédures de drainage biliaire ou de filtration plasmatique. Cependant, l'absence de corrélation entre les taux d'acides

biliaires sériques et le prurit cholestatique suggère qu'un autre facteur pourrait être responsable des démangeaisons [156].

2.6.2.3. Syndrome sec :

Le syndrome sec est fréquemment observé chez les patients atteints de CBP, se manifestant par une sécheresse oculaire et/ou buccale. Les glandes externes, notamment les glandes lacrymales et salivaires, sont également affectées dans la CBP. Une étude rétrospective récente a révélé une prévalence du syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) chez jusqu'à 56 % des patients atteints de CBP [157]. Cependant, le complexe de sécheresse peut toucher des patients atteints de CBP qui ne remplissent pas les critères diagnostiques du SGS.

Les patients souffrant de syndrome sec peuvent présenter divers symptômes, tels que des sensations de brûlure, de démangeaison, des yeux irrités, une blépharite, une dysphagie, une stomatite, des caries dentaires et une toux sèche, ce qui entraîne une détérioration significative de leur qualité de vie. Il est recommandé de reconnaître précocement ces symptômes et de consulter des ophtalmologistes ou des dentistes.

2.6.2.4. Hyperpigmentation cutanée :

L'hyperpigmentation cutanée dans la CBP est, selon Sherlock et al., due à une biosynthèse excessive de mélanine dans les mélanocytes [158]. La réaction initiale de cette production est catalysée par la tyrosinase, une enzyme contenant du cuivre. Une des hypothèses avancées suggère que les niveaux élevés de cuivre sérique chez les patients atteints de CBP pourraient conduire à une activité accrue de la réaction de la tyrosinase, entraînant une augmentation de la biosynthèse des mélanines, dont la déposition dans la peau provoque une hyperpigmentation [156]. L'accumulation de cuivre donne à la peau une teinte bronzée.

2.6.2.5. Xanthélasma :

Les xanthélasmas varient en forme, pouvant être uniques ou multiples, plats, de couleur jaune pâle et légèrement surélevés par rapport à la peau (figure 7). Dans la CBP, ils se manifestent principalement sur les paupières supérieures ou inférieures, ainsi que dans les plis palmaires, sous les seins, autour des articulations, des tendons, des fesses, etc [159]. Selon les données d'Ahrens et al. [160], les xanthélasmas se forment lorsque la concentration sanguine de cholestérol dépasse 400 mg/dL pendant au moins trois mois. Ces lésions peuvent disparaître

après la normalisation des niveaux de cholestérol ou au stade terminal de la maladie en raison de la progression des lésions hépatocellulaires [161].



Figure 7: Xanthélasmas sur les deux paupières chez un patient atteint de CBP [156].

2.6.2.6. Ictère :

L'ictère est un symptôme clinique important de la CBP, mais peut être absent pendant une longue période (2 ans ou plus). Il se développe généralement à un stade avancé de la maladie [162]. Aux stades précoces, l'ictère présente souvent un caractère ondulant, puis progresse de manière continue avec une augmentation simultanée des niveaux sanguins de bilirubine conjuguée. Les patients atteints de CBP présentent des variations individuelles dans les niveaux de bilirubine. L'ictère et le prurit cutané apparaissent simultanément chez environ un quart des patients [161]. Lorsque l'ictère est la manifestation initiale de la CBP, les patients présentent une évolution plus rapide vers le stade terminal, des taux de survie plus faibles et une progression plus précoce que ceux atteints de la forme anictérique [139], [141] .

2.6.2.7. Hépatomégalie :

Aux premiers stades de la CBP, une augmentation modérée du volume du foie est détectée dans 70 à 80 % des cas. Le foie augmente progressivement en taille tout au long de l'évolution de la maladie. Cette hypertrophie est liée à la régénération compensatoire du foie en réponse à la diminution des capacités fonctionnelles des hépatocytes, causée par l'accumulation excessive et l'effet toxique des acides biliaires. L'hépatomégalie reflète, d'une part, une atteinte hépatique et, d'autre part, la capacité régénérative préservée de l'organe. Dans la plupart des cas, le foie

présente une consistance modérée, une surface lisse, et à un stade avancé de la CBP, il devient finement nodulaire, mais reste indolore à la palpation [156] .

La splénomégalie, en revanche, est atypique dans la CBP et n'est observée qu'à un stade avancé dans 20 % des cas. Elle est alors indicative d'une hypertension portale [156].

2.6.2.8. Douleur abdominale :

Une douleur dans le quadrant supérieur droit est présente chez environ 17 % des patients atteints de CBP [156]. Elle est généralement de nature non spécifique, non progressive, sans corrélation claire avec le stade de la maladie ou l'hépatomégalie, et disparaît souvent spontanément. Son étiologie reste inconnue.

2.6.2.9. Malabsorption et perte progressive de poids :

Dans la CBP, la diminution de la sécrétion d'acides biliaires provoque une stéatorrhée (excrétion fécale de graisses supérieure à 7 g/j). Le déficit en sels biliaires intestinaux altère l'absorption des graisses chez les patients atteints de CBP et conduit à une prolifération bactérienne. Selon Di Baise et al. [165], la prolifération bactérienne joue un rôle significatif dans le développement de la stéatorrhée chez ces patients, et une évaluation de cette prolifération devrait être effectuée chez les personnes présentant une stéatorrhée. La gravité de la stéatorrhée est corrélée avec une diminution de la production et des concentrations d'acides biliaires, avec le degré de cholestase (bilirubine sérique), ainsi qu'avec les stades histologiques avancés [166]. Tous les patients avec un taux de bilirubine sérique total supérieur à 4,5 mg/dL présentaient une stéatorrhée sévère (excrétion fécale de graisses au-dessus de 25 g/j).

Les démangeaisons cutanées accompagnées de troubles du sommeil, ainsi que la malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles, entraînent une perte de poids progressive chez les patients atteints de CBP. Le tableau clinique peut également être influencé par les complications et les comorbidités [156].

2.6.3. Complications :

Au fur et à mesure que les atteintes hépatiques progressent, la CBP peut engendrer des complications graves, notamment :

2.6.3.1. Ostéodystrophie et ostéoporose :

Les maladies métaboliques osseuses ont été reconnues comme une complication importante des maladies hépatiques chroniques, en particulier dans la CBP et après une transplantation hépatique [167]. Elles incluent l'ostéoporose et, plus rarement, l'ostéomalacie, qui est plus fréquente en cas de malabsorption sévère et de maladie hépatique avancée.

Les mécanismes moléculaires de l'ostéoporose chez les patients atteints de CBP sont associés à une altération de la circulation entéro-hépatique des acides biliaires. La diminution des concentrations d'acides biliaires dans l'intestin grêle chez les patients atteints de CBP peut entraîner une absorption altérée des graisses et des vitamines liposolubles, provoquant des carences en vitamines A, D, E et K [168].

La pathogénie de l'ostéoporose chez les patients atteints de CBP est complexe et est probablement multifactorielle [167]. Elle implique des altérations de l'absorption et du métabolisme de la vitamine D3 [169], une absorption intestinale diminuée des ions calcium [170], une prédisposition génétique [171], et l'impact du traitement par corticostéroïdes [172].

2.6.3.2. Calculs biliaires et calculs des voies biliaires :

Lorsque la bile ne peut pas s'écouler normalement dans les voies biliaires, elle peut se solidifier pour former des calculs. Ces derniers peuvent causer des douleurs et des infections.

2.6.3.3. Cirrhose :

La cirrhose complique le fonctionnement du foie et peut évoluer vers une insuffisance hépatique. Elle représente le stade avancé de la CBP. Les patients atteints de CBP et de cirrhose ont un pronostic médical défavorable et un risque accru de développer d'autres complications.

2.6.3.4. Hypertension portale :

L'hypertension portale (HTP) résulte de l'augmentation de la pression dans la veine porte, qui transporte le sang de l'intestin, de la rate et du pancréas vers le foie. Lorsque les tissus cicatriciels dus à la cirrhose bloquent le flux sanguin normal dans le foie, le sang reflue, augmentant ainsi la pression dans cette veine. En outre, l'altération du flux sanguin empêche le foie de filtrer correctement les médicaments et autres toxines du sang.

2.6.3.5. Varices œsophagiennes et gastriques :

Le ralentissement ou le blocage du flux sanguin dans la veine porte entraîne un reflux sanguin dans d'autres veines, notamment celles de l'estomac et de l'œsophage. Une pression accrue peut provoquer la rupture et le saignement de ces veines fragiles, ce qui constitue une urgence médicale potentiellement mortelle nécessitant une prise en charge immédiate.

Tous les patients atteints de CBP présentant une HTP suspectée doivent être dépistés pour les varices gastro-œsophagiennes. Les patients atteints de CBP peuvent développer des varices, même en l'absence de cirrhose avérée, en lien avec une hyperplasie nodulaire régénérative, bien que cela reste relativement rare. L'HTP non cirrhotique peut survenir dans la CBP et doit être envisagée chez tous les patients atteints de CBP présentant une hémorragie gastro-intestinale [148].

2.6.3.6. Splénomégalie :

L'HTP peut provoquer une hypertrophie de la rate, entraînant une accumulation anormale de globules blancs et de plaquettes.

2.6.3.7. Encéphalopathie hépatique :

Les patients atteints de CBP avancée et de cirrhose peuvent développer des altérations de la personnalité, ainsi que des troubles de la mémoire et de la concentration.

2.6.3.8. Carcinome hépatocellulaire :

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est rare chez les patients atteints de CBP [173]. Cependant, dans les stades avancés de la CBP, une incidence accrue de CHC a été observée [174]. Bien que le CHC soit une complication relativement rare de la cirrhose chez les femmes atteintes de CBP, il constitue une cause relativement fréquente de décès chez les hommes atteints de CBP cirrhotique [175].

2.6.3.9. Risque de cancers extra-hépatiques :

Le risque de cancers extra-hépatiques est plus élevé que celui du CHC, mais il n'est pas influencé par le stade histologique de la maladie hépatique [176]. Une étude portant uniquement sur des hommes atteints de CBP a montré un risque accru de cancer de l'estomac et du pancréas chez ces patients, tandis que d'autres études incluant des patients des deux sexes n'ont pas trouvé

d'association significative [177]. Ainsi, en raison de résultats contradictoires, une méta-analyse n'a pas pu être réalisée pour évaluer cette association. La CBP n'a pas été significativement associée à un risque accru d'autres cancers [177].

Les patients atteints de CBP pourraient bénéficier d'une surveillance plus proactive pour les cancers des voies hépatobiliaires au cours de leur vie [173]. Le risque de développement de CHC pourrait également justifier une considération pour une transplantation plus précoce chez ces patients.

2.6.4. Maladies auto-immunes associées à la CBP :

2.6.4.1. Syndrome de chevauchement CBP-HAI :

La coexistence de la CBP avec une hépatite auto-immune (HAI) chez certains patients est décrite sous le terme de syndrome de chevauchement CBP/HAI, également appelé « overlap syndrome » [178]. La prévalence de ce syndrome varie entre 5 % et 19 % selon les études [178], [179]. Sur le plan histologique, ce syndrome présente à la fois les caractéristiques de la CBP et de l'HAI, avec la présence d'AAM, d'AAN, ou d'anticorps anti-muscle lisse [180].

Des études récentes ont montré que les patients atteints de CBP présentant des caractéristiques de chevauchement avec l'HAI peuvent évoluer plus rapidement vers la cirrhose et l'insuffisance hépatique, avec un risque accru de complications telles que les varices, l'ascite, l'hypertension portale et la nécessité d'une transplantation hépatique [181].

2.6.4.2. Manifestations auto-immunes extra-hépatiques :

Plusieurs MAI extra-hépatiques peuvent coexister avec la CBP, notamment le SGJ (3,5–73 %), la thyroïdite auto-immune (5,6–23,6 %), la sclérodermie systémique (SS, 1,4–12,3 %), le phénomène de Raynaud (1,8–5,6 %), le lupus érythémateux systémique (LES, 0–3,7 %) et la maladie cœliaque (0–6 %) [182]. D'autres pathologies moins reconnues, avec une prévalence relativement faible, peuvent également survenir chez les patients atteints de CBP. Cependant, ces syndromes associés n'altèrent pas l'évolution naturelle, la présentation clinique ou la survie des patients atteints de CBP [157], [183].

2.6.5. Examen physique :

Dans les premiers stades de la CBP, l'examen physique est généralement normal. Toutefois, on peut observer une hépatomégalie, des excoriations, des xanthélasmas, et des xanthomes. La jaunisse est un signe tardif chez les patients atteints de maladie hépatique avancée [184]. Des dépôts accrus de mélanine provoquant une hyperpigmentation sont moins fréquents, mais peuvent survenir à des stades plus avancés. Des signes tels que des angiomes stellaires, un œdème, une ascite ou une splénomégalie peuvent apparaître en présence d'une hypertension portale. Si la sclérodermie limitée coexiste, l'examen physique peut également révéler une sclérodactylie ou des télangiectasies [184].

2.7. EXAMENS PARACLINIQUES :

2.7.1. Histologie :

La cholangite destructrice chronique non suppurative (CNSDC) constitue la lésion histologique typique aux stades précoce et tardif de la CBP. La CNSDC, associée à des granulomes à cellules épithélioïdes adjacents aux canaux biliaires endommagés, est pathognomonique de la CBP, mais elle est rarement observée. En l'absence de traitement, cette cholangite destructrice entraîne une destruction nécro-inflammatoire progressive des canaux biliaires, conduisant à une ductopénie (figure 8).

L'évaluation histologique nécessite un échantillon de biopsie adéquat contenant au moins 10 à 15 espaces portes obtenus à l'aide d'une aiguille de calibre 16, car l'intensité de la CNSDC et la perte focale des canaux biliaires varient le long des canaux biliaires interlobulaires dans la CBP [184]. Bien que la biopsie hépatique invasive ne soit pas systématiquement requise pour diagnostiquer la CBP en présence d'anticorps anti-mitochondries, elle devrait être réalisée chez les patients sans auto-anticorps spécifiques de la CBP ou pour identifier des maladies hépatiques concomitantes, telles que la maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique, l'HAI, la cholangite sclérosante primitive (CSP) des petits canaux biliaires, ainsi que pour la stratification du risque après le diagnostic de CBP [185].

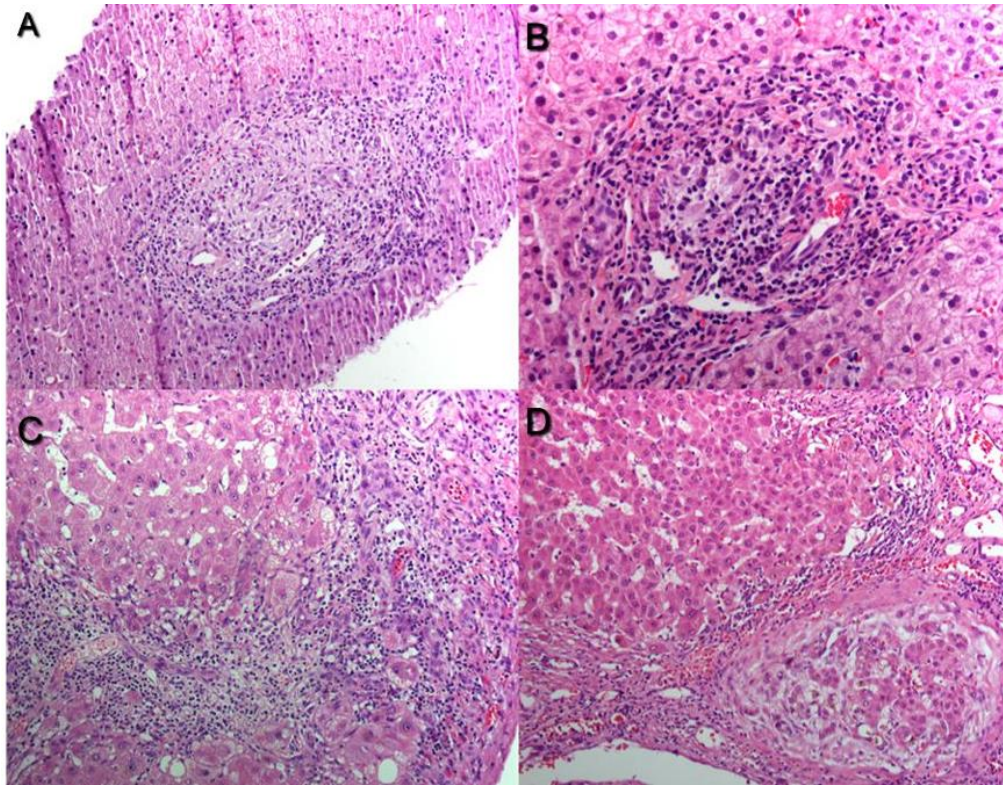


Figure 8: Histopathologie hépatique dans la CBP [184].

A. CBP stade 1 : inflammation portale et lésion canaliculaire floride, coloration hématoxyline-éosine, grossissement x20. **B. CBP stade 2** : inflammation portale, hépatite interface focale et prolifération ductulaire biliaire, coloration hématoxyline-éosine, grossissement x40. **C. CBP stade 3** : inflammation confluyente, coloration hématoxyline-éosine, grossissement x20. **D. CBP stade 4** : cirrhose avec ductopénie, coloration hématoxyline-éosine, grossissement x20.

2.7.2. Radiologie :

Une imagerie experte non invasive du foie et de l'arbre biliaire est essentielle chez tous les patients présentant des signes biochimiques de cholestase. Si le diagnostic reste incertain, une cholangiographie peut être nécessaire, de préférence par IRM non invasive ou par voie endoscopique, afin d'exclure la CSP ou d'autres maladies des voies biliaires.

L'élastographie transitoire est un outil non invasif qui a démontré une grande précision dans le diagnostic de la fibrose avancée chez les patients atteints de CBP [186], [187]. Sur une période de 5 ans, la rigidité hépatique reste stable chez la majorité des patients non cirrhotiques sous traitement, tandis qu'elle augmente de manière significative chez ceux atteints de cirrhose. La progression de la rigidité hépatique dans la CBP est un indicateur de mauvais pronostic [186], [188], et les thérapies médicales réussies ont été associées à une amélioration de la rigidité hépatique [189].

Le rôle des mesures en série de la rigidité hépatique en tant que critère de suivi est en cours d'évaluation, tout comme la valeur de l'élastographie par résonance magnétique.

2.7.3. Tests biochimiques hépatiques :

La plupart des patients atteints de CBP présentent des anomalies dans les tests hépatiques, notamment une élévation des PAL), de légères élévations des aminotransférases (alanine aminotransférase ou aspartate aminotransférase), ainsi que des niveaux accrus d'immunoglobulines (principalement IgM). Certains patients peuvent également présenter des activités élevées d'alanine aminotransférase ou d'aspartate aminotransférase associées à une hyper- γ -globulinémie (augmentation des IgG). L'ampleur des anomalies biochimiques est en général vaguement corrélée à la sévérité de la maladie [190].

Chez les patients sans cirrhose, le degré d'élévation des PAL est étroitement lié à la gravité de la ductopénie et de l'inflammation. L'augmentation de l'activité des aminotransférases et des niveaux d'IgG reflète principalement la nécrose périportale et lobulaire ainsi que l'inflammation. L'hyperbilirubinémie est un indicateur de la sévérité de la ductopénie et de la nécrose morcelée des voies biliaires. Une augmentation de la bilirubine sérique, des γ -globulines et de l'acide hyaluronique, accompagnée d'une baisse de l'albumine sérique et du nombre de plaquettes, sont des signes précoces du développement de la cirrhose et de l'hypertension portale [190].

Comme dans d'autres maladies cholestatiques, les niveaux de cholestérol sérique sont souvent élevés [191]. Bien que les acides biliaires sériques puissent être augmentés, leur mesure ne doit pas être réalisée en routine, car leurs niveaux n'ajoutent pas de valeur diagnostique supplémentaire.

2.8. AUTO ANTICORPS :

Plus de 60 autoanticorps différents ont été identifiés dans la CBP. Parmi eux, certains sont spécifiques à la CBP et jouent un rôle clé non seulement dans le diagnostic, mais également dans l'évaluation de la gravité de la maladie, du phénotype clinique et du pronostic à long terme (tableau 4) [192]. D'autres autoanticorps sont liés à des maladies auto-immunes associées, telles que le syndrome de Sjögren (SGS, la thyroïdite auto-immune, la sclérodermie systémique (SSc) et l'hépatite auto-immune (HAI). En outre, certains autoanticorps présentent une sensibilité ou une spécificité limitées, ce qui réduit leur intérêt clinique [192].

Tableau 4 : Signification clinique des autoanticorps détectés dans la CBP [192].

Autoanticorps	Sensibilité pour la CBP (%)	Spécificité pour la CBP	Autres maladies associées	Signification clinique
Anticorps antimitochondries	90–95	Élevée	Aucune	Diagnostic de CBP. Pas de différences cliniques entre patients AAM positifs et AAM négatifs.
Anti-PDC-E2 (74 kDa)	80–90			
Anti-PDC-E3BP (50 kDa)	10			
Anti-PDC-E1a (41 kDa)	5–25			
Anti-OGDC-E2 (48 kDa)	20–60			
Anti-BCOADC-E2 (52kDa)	50–80			
Anticorps antinucléaires	40–50	Dépend de l'antigène cible		
Anti-gp210	10–40	Très élevée	Aucune	Diagnostic de CBP AAM-négative, progression vers une insuffisance hépatique.
Anti-p62	10–30	Élevée	SjS	Diagnostic de CBP AAM-négative, maladie plus sévère.
Anti lamin B récepteur	2–9	Élevée	Aucune	Diagnostic de CBP AAM-négative, potentielle association avec des caractéristiques cliniques.
Anti-sp100	20–40	Élevée		Diagnostic de CBP AAM-négative, progression rapide de la maladie.
Anti-PML	15–20	Élevée		
Anti-sp140	15	Élevée		Diagnostic de CBP AAM-négative, possible association avec des caractéristiques cliniques.
Anti-SUMO-1,2	2–6	Élevée		
Anti centromères (A, B, C)	10–30	Faible	SSc	Progression de type hypertension portale.

2.8.1. Anticorps anti mitochondries :

La présence d'AAM est pathognomonique de la CBP [193], et il est généralement admis que les AAM peuvent être détectés dans le sérum des années avant l'apparition de toute manifestation clinique ou anomalie biochimique [194], [195].

Depuis leur première description en 1965 par Walker et al. [196], les AAM ont été utilisés de manière continue comme le marqueur le plus fiable pour le diagnostic de la CBP [196] . Plus tard, en 1968, Berg et al. [197] ont identifié un antigène sensible à la trypsine, qui réagissait in vitro avec les sérums des patients atteints de CBP. Cet antigène, situé dans la membrane mitochondriale interne, a été nommé M2 [197]. Le même groupe a proposé une classification

des antigènes AAM allant de M1 à M9 [198]. Cependant, cette nomenclature a été abandonnée, car plusieurs études n'ont pas réussi à établir un lien entre la CBP et ces antigènes, à l'exception de M2 [199], [200].

Les antigènes M2 sont constitués de composants des complexes multi-enzymatiques des déshydrogénases des 2-oxo-acides, à savoir la pyruvate déshydrogénase (PDC), la 2-oxoglutarate déshydrogénase (OGDC) et la déshydrogénase des 2-oxo-acides à chaîne ramifiée (BCOADC) [201]. Chaque complexe est formé de plusieurs copies d'au moins trois enzymes (E1, E2 et E3) qui forment des multimères de haut poids moléculaire et sont localisés dans la membrane mitochondriale interne. L'enzyme E2, située au cœur structural du complexe, contient un groupe lipoyl lié à la lysine, qui joue un rôle important dans le cycle catalytique [201].

La découverte suivante a été le clonage et le séquençage d'un auto-antigène mitochondrial de 74 kDa, qui a permis l'identification de la sous-unité E2 de la PDC-E2 comme principal auto-antigène dans la CBP [201], [202]. Plusieurs études ont établi les caractéristiques spécifiques de la réponse aux antigènes mitochondriaux chez les patients atteints de CBP [203]. En détail, jusqu'à 95 % des patients atteints de CBP présentent une réactivité à la PDC-E2 et, dans une moindre mesure (50 %-70 %), à l'OGDC-E2 et au BCOADC-E2 [203]. Quelques patients AAM-positifs réagissent uniquement à la PDC-E2, et encore moins seulement à l'OGDC-E2 ou au BCOADC-E2. La réactivité anti-M2 prédominante cible la composante E2 de la PDC ainsi que les complexes enzymatiques BCOADC et OGDC, bien que des réactivités, moins fréquentes, aux sous-unités PDC-E1a et PDC-E1b, ainsi qu'à la protéine de liaison de la dihydrolipoamide déshydrogénase (E3), aient également été rapportées [203]. Il est intéressant de noter que la sous-unité E2 de l'OADC est hautement conservée entre les espèces et entre divers complexes. Tous les épitopes immunodominants incluent un motif ExDKA avec un acide lipoïque attaché à la lysine en position 173, essentiel pour la reconnaissance des antigènes par les lymphocytes T [204] (figure 9).

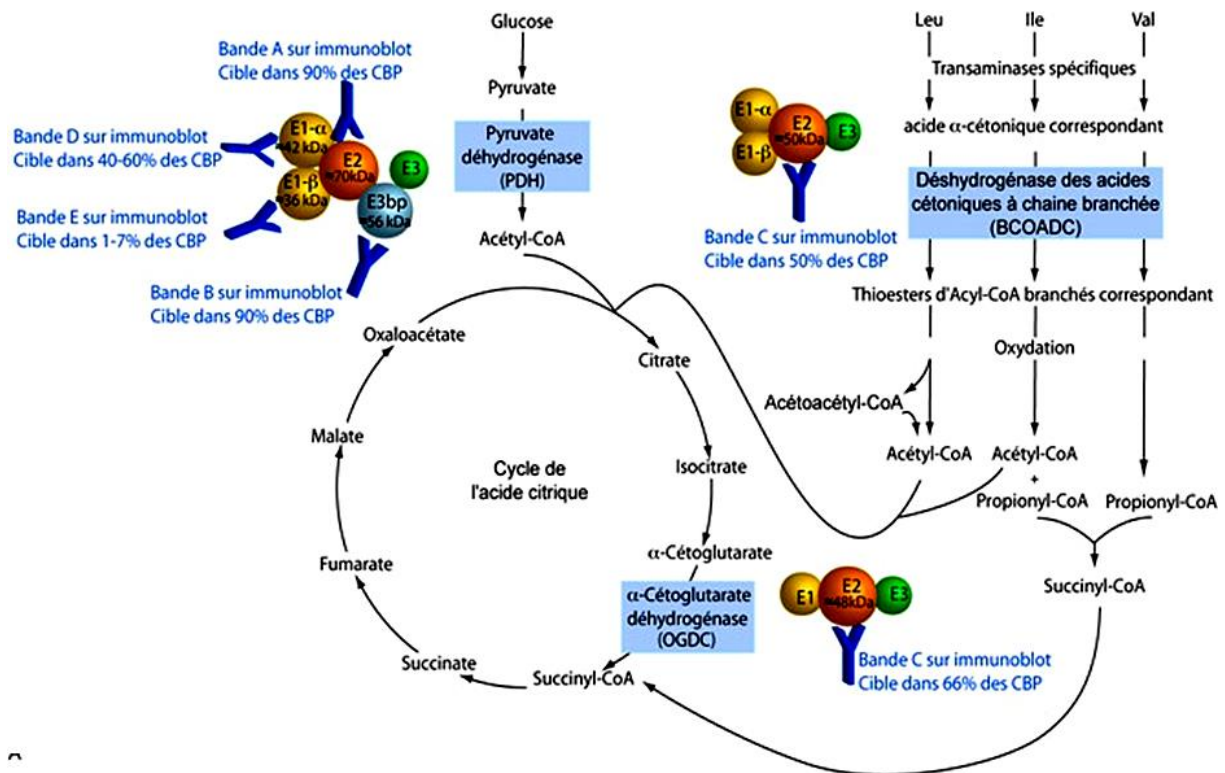


Figure 9 : Cibles antigéniques des anticorps anti-mitochondries dans la CBP [205].

Plusieurs études ont suggéré que la recherche d'AAM de différents isotypes (IgG, IgM, IgA) pourrait avoir une pertinence clinique, car ces différents isotypes peuvent être corrélés à des caractéristiques biochimiques, cliniques et histologiques de la maladie. En tant qu'immunoglobuline sécrétoire, l'IgA est abondante dans les muqueuses. Des AAM d'isotype IgA ont été détectés dans la bile, la salive et l'urine des patients atteints de CBP, suggérant qu'ils pourraient jouer un rôle dans les lésions des canaux biliaires [206]. Les études évaluant la signification clinique potentielle des AAM d'isotype IgA chez les patients atteints de CBP ont donné des résultats contradictoires jusqu'à présent [207], [208], [209]. Même si nous ne pouvons pas recommander le test des AAM d'isotype IgA sur cette base, il est important de souligner qu'une minorité de patients atteints de CBP (2 % à 3 %) ne présentent que des AAM d'isotype IgA [207]. Dans ce contexte, si un patient présente des caractéristiques cliniques et biochimiques évocatrices de CBP et que les AAM d'isotype IgG ne sont pas détectés, un dépistage des AAM d'isotype IgA devrait être envisagé.

2.8.1.1. AAM et leurs corrélations cliniques :

Les AAM sont l'une des caractéristiques les plus distinctives de la CBP, étant présents chez jusqu'à 95 % des patients testés [210]. Une méta-analyse réalisée en 2014, incluant 24 études,

a montré que la sensibilité et la spécificité globales des AAM dans le diagnostic de la CBP étaient de 84,5 % et 97,8 %, respectivement [211]. La spécificité des AAM pour la CBP a initialement été révélée dans deux petites études longitudinales, où la majorité des patients AAM positifs sans signes de maladie hépatique cholestatique ont développé une CBP complète [212], [213]. Cependant, des études récentes ont montré qu'une petite proportion des individus AAM positifs développent une CBP au fil des années [214], [215]. Ces données doivent être interprétées avec prudence, car la durée du suivi dans ces dernières études pourrait ne pas avoir été suffisamment longue pour permettre la présentation clinique de la CBP, une maladie qui évolue lentement [210].

Les données de Sun et al. [216] ont montré que 80 % des individus AAM positifs avec des taux normaux de PAL présentent des caractéristiques histologiques de la CBP, soulignant que la cholestase n'est pas un prérequis pour établir le diagnostic de la CBP [216]. Le rôle pathogénique des AAM est également soutenu par le cas de deux nouveau-nés qui ont développé une maladie hépatique après un transfert d'AAM par voie placentaire depuis leurs mères, tandis que la pathologie hépatique a régressé lorsque les autoanticorps ont disparu [210].

En revanche, des AAM ont été retrouvés chez environ 1 % des individus sains [217], [218]. Étant donné la prévalence nettement inférieure de la CBP, seule une petite proportion de ces individus AAM positifs développera la maladie [210]. De plus, des données longitudinales sur la cinétique des AAM chez les patients transplantés pour CBP montrent que ces autoanticorps persistent, bien que des caractéristiques biochimiques ou histologiques de récurrence de la CBP aient été rapportées chez 36 % des patients 10 ans après la transplantation hépatique [219]. Puisque les autoanticorps peuvent apparaître des années avant la présentation clinique de la maladie, seules des études observationnelles à long terme, s'étendant sur plusieurs décennies, permettront d'élucider ce problème [210].

Kisand et al. [220] ont proposé que la CBP pourrait se développer chez les individus présentant des titres élevés d'AAM qui augmentent au fil du temps, avec des spécificités et des sous-classes variées. À l'inverse, les individus AAM positifs avec des titres faibles et des anticorps limités à une seule classe d'immunoglobulines seraient moins susceptibles de développer la maladie [220].

La valeur pronostique des titres d'AAM dans la CBP reste incertaine, car les études actuelles ont abouti à des résultats contradictoires [210]. Les premières études des années 80 et 90 ont

montré une corrélation entre les titres d'AAM et l'activité ou la progression de la maladie [221], [222]. Une autre étude a démontré que les patients atteints de CBP présentaient des titres d'AAM significativement plus élevés, testés par immunofluorescence indirecte (IFI), ainsi qu'une plus grande avidité des anti-PDC-E2, par rapport aux individus AAM positifs ne présentant aucune anomalie des bilans biochimiques [223].

De plus, le traitement par l'AUDC a été associé à une diminution des titres d'AAM dans l'un des premiers essais d'AUDC chez les patients atteints de CBP [210]. Une étude récente menée en Chine a également montré que la réponse au traitement par l'AUDC après un an était liée à une diminution des titres d'AAM [224]. Cependant, plusieurs autres études n'ont pas réussi à prouver que les titres d'AAM, ou leurs variations longitudinales, étaient des marqueurs pronostiques de la progression de la CBP [225], [226], [227]. Dans cette optique, une petite étude portant sur 9 patients asymptomatiques atteints de CBP, avec une réponse inadéquate à l'AUDC, qui ont poursuivi un traitement combiné de l'AUDC et du fénofibrate, a montré une diminution des titres d'AAM chez 4 de ces patients [210]. Ces données suggèrent que la production d'AAM pourrait être régulée par le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes alpha chez les patients atteints de CBP. Cependant, cela reste une hypothèse qui doit être confirmée, car d'autres études n'ont pas reproduit ces résultats [228].

Les AAM anti-M2 peuvent également être présents dans le cadre de maladies chevauchantes, telles que le syndrome de chevauchement HAI/CBP, la variante de la stéatopathie métabolique (NASH)/CBP, l'hépatite virale (hépatite B, hépatite C)/CBP et d'autres maladies rhumatismales comme la sclérodémie systémique [229], [230], [231]. Leur détection nécessite une interprétation rigoureuse dans un contexte clinique approprié.

2.8.1.2. Méthodes de détection des AAM :

2.8.1.2.1. Immunofluorescence indirecte:

Depuis sa découverte, l'immunofluorescence indirecte (IFI) est considérée comme la technique de référence ("gold standard") pour la détection des AAM, et des titres supérieurs à 1/40 sont considérés comme positifs [231], [232]. Les tissus préférés pour la détection des AAM sont les substrats de foie, de rein et d'estomac, qui affichent un motif de fluorescence unique aux AAM. Les AAM colorent les tubules distaux des sections de rein, qui contiennent plus de mitochondries par rapport aux tubules proximaux, tandis qu'ils produisent un motif granulaire brillant sur les sections gastriques et un motif cytoplasmique léger sur les sections hépatiques

[233] (figure 10). Alternativement, sur un substrat de cellules de la lignée cancéreuse HEp-2 de l'épithélium du larynx humain, les AAM donnent un motif cytoplasmique diffus et granulaire, qui n'est pas compatible avec les autres méthodes de détection des AAM (par exemple, IFI avec triple substrat ou tests moléculaires), et son utilisation en tant que méthode unique pour la détection des AAM n'est pas recommandée [210]. Toutefois, il est recommandé d'utiliser les cellules HEp-2 en parallèle avec le triple substrat de rongeur pour la détection des AAN spécifiques de la CBP [233].

Certaines études antérieures indiquent que les AAM ne sont pas restreints à une sous-classe spécifique d'immunoglobulines, bien que l'IgG3 semble prédominer dans plusieurs cas [229], [230].

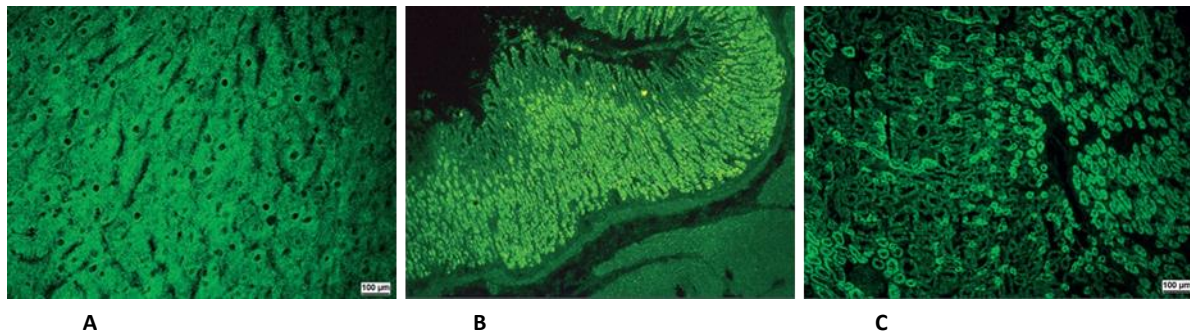


Figure 10: Aspect en IFI sur coupes de foie-rein-estomac de rat donné par les Ac anti-mitochondrie de type 2 [205].

(A) Sur coupe de foie, fluorescence cytoplasmique granulée des hépatocytes. (B) Sur coupe d'estomac, fluorescence intense et homogène des cellules pariétales. Le marquage des cellules principales au fond des cryptes est faible et granulaire. (C) Sur coupe de rein, fluorescence granulée et intense des tubules distaux (TD) contrastant avec une fluorescence faible des tubules proximaux (P1, P2, P3) telle que fluorescence TD > P3 > P2 > P1.

2.8.1.2.2. Essais en phase solide :

L'identification des cibles moléculaires des AAM a révolutionné l'approche diagnostique des patients atteints de CBP, puisque de nouveaux tests basés sur des méthodes moléculaires ont été développés, utilisant des antigènes recombinants ou purifiés. Parmi eux figurent le test immuno-enzymatique (ELISA, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) sur plaque de microtitration, les essais par chimiluminescence et ceux utilisant des billes fluorescentes [236], [237], [238], [239]. Les tests ELISA produits commercialement ont considérablement gagné du terrain au fil des années, car ils offrent un haut niveau de standardisation et d'automatisation et ne nécessitent pas de personnel qualifié pour leur application ou leur interprétation [240].

Le groupe de Gershwin a créé une protéine de fusion recombinante (MIT3), composée des principaux épitopes immunodominants des trois principales cibles des AAM (PDC-E2, BCOADC-E2, OGDC-E2) [236]. Un test ELISA utilisant MIT3 a montré une sensibilité accrue par rapport à l'IFI et aux tests ELISA conventionnels pour l'anti-M2, permettant ainsi l'identification des AAM dans 30 à 50 % des échantillons précédemment considérés comme AAM négatifs [207], [241].

Une technique améliorée, basée sur le couplage des trois autoantigènes mitochondriaux recombinants (PDC-E2, BCOADC-E2 et OGDC-E2) avec des billes, a révélé que 20 % des patients négatifs pour les AAM par IFI étaient positifs, et que 100 % de ces nouveaux patients AAM positifs étaient également AAN positifs [195].

Un autre test, l'ELISA anti-M2-3E, incluant des anticorps contre MIT3 et PDC purifié pour détecter des antigènes mitochondriaux moins immunodominants comme les sous-unités PDC-E1a et E1b, a encore amélioré davantage la précision diagnostique des AAM par rapport à l'IFI, aux ELISA anti-PDC conventionnels ainsi qu'à l'ELISA anti-MIT3 [238].

Une étude en Chine a suggéré que les AAM-M2 dans la salive, testés par ELISA, sont un biomarqueur utile pour le diagnostic de la CBP. C'est une méthode non invasive offrant une grande spécificité, puisque les AAM-M2 salivaires ont été détectés uniquement chez les patients atteints de CBP positifs pour les AAM-M2 sériques, et chez aucun des témoins [242].

2.8.1.2.3. SDS-PAGE :

Dans la CBP, l'électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de dodécylsulfate de sodium (SDS-PAGE, *Sodium Dodecyl Sulfate–Polyacrylamide Gel Electrophoresis*) suivie d'un western blot a été utilisée dans le passé comme méthode sensible et spécifique pour identifier les antigènes mitochondriaux individuels en fonction de leur poids moléculaire (bande de 74 kDa pour PDC-E2, bande de 52 kDa pour BCOADC-E2 et bande de 48 kDa pour OGDC-E2) [210]. Les fractions mitochondriales de primates et/ou de foie ou de cœur bovin sont généralement utilisées comme source d'antigènes AAM, bien que les protéines recombinantes produisent moins d'interférences [243]. L'immunoblotting avec des protéines recombinantes donne une positivité de 91 % dans les sérums des patients atteints de CBP, contre 81 % lorsqu'on utilise une protéine de fusion recombinante PDC-E2 [243].

Comme pour les ELISA, le fait qu'une petite partie des patients atteints de CBP ne réagissent qu'envers les protéines BCOADC-E2 et/ou OGDC-E2 pourrait expliquer cette variabilité de sensibilité. Une étude utilisant la technologie d'imagerie assistée par ordinateur a montré une corrélation entre les titres d'AAM par IFI et le nombre ainsi que l'intensité des bandes immunofixées 1-OADC dans les sérums des patients atteints de CBP [244]. Cependant, l'immunoblotting est une technique longue et, dans la pratique courante, son utilisation a été abandonnée au profit des tests antigéniques spécifiques et automatisés ou de l'IFI automatisé [210].

2.8.1.2.4. Immunodot :

Les données d'une étude récente suggèrent que le dot blot AAM-M2 est plus spécifique que l'IFI-AAM [245]. Cette étude a montré une sensibilité et une spécificité accrues avec l'augmentation du nombre de spécificités AAM-M2 détectées.

2.8.1.2.5. PMAT :

Ces dernières années, des tests automatisés basés sur la technologie multi-analytes sur particules (PMAT, *Particle-based Multi-Analyte Technology*) ont été utilisés pour la détection des autoanticorps, y compris ceux liés à la CBP. Les données évaluant la performance de ces tests sont convaincantes, et les tests commerciaux basés sur cette technologie sont largement disponibles, car ils permettent la détection simultanée de plusieurs autoanticorps spécifiques d'antigènes [246].

2.8.2. Anticorps anti nucléaires :

Les AAN sont détectés chez environ 70 % des patients atteints de CBP [247]. Ces patients présentent plusieurs aspects de fluorescence, souvent observés simultanément, notamment le marquage de l'enveloppe nucléaire, le nuclear dot, le moucheté, l'homogène et le centromérique [248], [249]. À des fins diagnostiques, les AAN sont classés en deux catégories: ceux non spécifiques à la CBP et ceux spécifiques à la maladie.

Selon la classification officielle des aspects de fluorescence AAN établie par l'ICAP (International Consensus on ANA Patterns), deux aspects d'IFI sont considérés comme spécifiques de la CBP : l'aspect « multiple nuclear dot » (AC-6) et l'aspect ponctué de l'enveloppe nucléaire (AC-12) [250].

2.8.2.1. AAN non spécifiques de la CBP :

Les anticorps anticentromères (ACA) et ceux dirigés contre les antigènes nucléaires extractibles (anti-ENA) ciblent divers marqueurs moléculaires, incluant les ribonucléoprotéines nucléaires (nRNP), les phosphoprotéines ribosomales et certaines enzymes cellulaires, telles que la topoisomérase I (Scl-70) et l'histidyl-ARNt synthétase (Jo-1). Bien que ces AAN ne soient pas spécifiques à la CBP, ils peuvent être détectés chez jusqu'à 30 % des patients atteints de CBP et peuvent, dans certains cas, indiquer des maladies rhumatismales auto-immunes concomitantes [247], [251].

À l'origine, la détection des ACA se faisait par IFI sur cellules HEp-2 et celle des anti-ENA par immunoélectrophorèse contre des extraits thymiques et spléniques. Des méthodes plus sensibles, telles que l'ELISA et l'immunoblot, ont été développées pour détecter divers cibles moléculaires (p. ex., nRNP, Sm, SSB/La, SSA/Ro 60 et 52). Leur application a révélé des réactivités anti-ENA chez jusqu'à 30 % des patients atteints de CBP, l'anti-SSA/Ro-52 kD étant le plus fréquent. Dans une étude, la présence d'anti-SSA/Ro-52 kD a été associée à une CBP active et avancée [251]. Les ACA ont été rapportés chez 20 % à 30 % des patients atteints de CBP et chez 80 % de ceux présentant un syndrome de chevauchement CBP/sclérodémie systémique [251], [252], [253].

La signification diagnostique et clinique de la positivité des ACA chez les patients atteints de CBP sans sclérodémie systémique a fait l'objet de recherches, bien que les résultats soient discordants [252], [254]. Deux études ont suggéré que les ACA pourraient constituer un facteur prédictif du développement de complications liées à l'hypertension portale chez les patients atteints de CBP, sans toutefois indiquer une progression vers une insuffisance hépatique [252], [255]. Comme ces études ont été menées auprès de patients asiatiques atteints de CBP, des données à plus grande échelle sont nécessaires pour explorer davantage cette hypothèse.

2.8.2.2. AAN spécifiques de la CBP :

Les AAN spécifiques de la CBP sont détectés chez jusqu'à 50 % des patients atteints de cette maladie, avec un taux de prévalence qui varie selon la méthode utilisée [256]. Bien qu'ils présentent une haute spécificité pour la CBP, leur sensibilité reste faible. Ils constituent néanmoins un outil diagnostique précieux pour les patients suspectés de CBP, en particulier ceux dont les tests AAM sont négatifs [232], [257]. L'utilisation de cellules HEp-2 comme substrat optimise leur identification.

On retrouve essentiellement deux types d'AAN dans la CBP :

2.8.2.2.1. Anticorps anti-membrane nucléaire :

Les Anticorps anti membrane nucléaire donnent une fluorescence périnucléaire cerclée. Ils sont dirigés contre des protéines constitutives des pores nucléaires (figure 11). La principale cible est la glycoprotéine d'ancrage gp210 de 210 kDa du pore nucléaire dans la membrane, utilisée pour diagnostiquer la CBP. Des antigènes moins immunodominants, comme la nucléoporeine p62 et le récepteur de la lamina B, ne font pas partie du bilan diagnostique de la CBP [209].

La sensibilité de l'anti-gp210 varie de 5,71 % à 55,88 %, et sa spécificité de 61,70 % à 100 % selon la méthode utilisée et la population étudiée [258], [259], [260], [261]. La plupart des études montrent que la positivité des anticorps anti membrane nucléaire, et en particulier de l'anti-gp210, est associée à une forme plus sévère de la maladie et à un pronostic moins favorable [248], [254], [262]. Une méta-analyse incluant cinq études chez des patients asiatiques a démontré que les anticorps anti-gp210 sont associés à une issue défavorable de la maladie et a suggéré leur utilisation comme prédicteurs du pronostic de la CBP au moment du diagnostic [263].

Nakamura et al. ont rapporté que la persistance des anticorps anti-gp210 chez les patients japonais atteints de CBP sous traitement par AUDC est associée à un risque accru de progression vers une insuffisance hépatique terminale, avec des caractéristiques histologiques de l'hépatite d'interface plus sévères, une inflammation lobulaire et une réaction ductulaire [264]. Ces résultats n'ont toutefois pas été confirmées dans une étude évaluant les profils d'auto-anticorps chez des patients grecs atteints de CBP [265].

Les anticorps anti-np62, présents chez 22 % à 31 % des patients atteints de CBP, ont une signification clinique encore peu étudiée et une pertinence diagnostique incertaine [266]. Une étude japonaise suggère une association entre ces anticorps et des stades avancés de la maladie, mais ces résultats doivent être confirmés par d'autres recherches [267].

La prévalence des anticorps anti-récepteur de la lamina B est rapportée chez 9 à 15 % des patients CBP et ils sont considérés comme hautement spécifiques [267], [268]. Leur rareté et leur rôle pronostique inconnu expliquent qu'ils ne soient pas recherchés en routine clinique.

2.8.2.2.2. Anticorps anti-points nucléaires multiples :

Les anticorps anti-points nucléaires multiples (MND, *Multiple Nuclear Dots antibodies*) se caractérisent par une fluorescence nucléaire à grains multiples, avec 3 à 20 points dispersés dans le noyau, sans atteindre les nucléoles [210] (figure 11). Cette aspect est liée à la réactivité contre les protéines sp100 et PML, avec des cibles additionnelles identifiées récemment, telles que sp140 et la protéine SUMO [239], [256], [269].

L'anti-sp100, l'anticorps le plus fréquent associé à l'aspect MND, est détecté chez 8 % à 44 % des patients CBP, avec une spécificité variant entre 63,8 % et 100 % [248], [270], [271]. La sensibilité globale de l'anti-sp100 pour la CBP est estimée à 23,1 % et la spécificité à 97,7 % [261]. Les analyses de sous-groupes n'ont pas révélé de différences significatives de spécificité selon les régions géographiques ou les méthodes d'identification utilisées [261].

Les anticorps anti-MND et anti-sp100, détectés respectivement par IFI et ELISA, sont associés à une forme plus sévère de la maladie, marquée par des altérations biochimiques et histologiques, une progression plus rapide et un pronostic défavorable [270], [272]. Par ailleurs, l'anti-MND de l'isotype IgG3 est corrélé à une durée de maladie prolongée et à des lésions histologiques plus prononcées [272].

Les auto-anticorps anti-PML, détectés chez 12 à 19 % des patients atteints de CBP, coexistent souvent avec les anticorps anti-sp100, bien que des cas de réactivité isolée à PML aient également été observés [270], [273]. Une double réactivité sp100/PML pourrait être associée à un pronostic défavorable pour ces patients [270], [273]. Par ailleurs, les protéines SUMO, liées spécifiquement aux anticorps anti-sp100 et anti-PML, suggèrent un processus de diffusion antigénique pour la production des anti-SUMO [274].

Züchner et al ont observé que les niveaux d'anti-sp100 restent stables tout au long de l'évolution de la maladie [270]. Il est intéressant de noter que chez certains patients sous traitement AUDC, une modification du profil de reconnaissance de l'épitope sp100 a été observée, suggérant que l'AUDC pourrait influencer l'expression des immunoglobulines [270]. Ces résultats concordent avec une étude portant sur 110 patients grecs, où une diminution des taux d'anti-sp100 était associée à une réponse au traitement par AUDC et à une amélioration du score de risque Mayo [265]. À l'instar des AAM, les AAN spécifiques de la CBP persistent après une transplantation hépatique sans qu'aucun signe de récurrence de la maladie ne soit observé [275].

Quelques études ont suggéré que des agents infectieux pourraient jouer un rôle déclencheur potentiel dans le développement des anticorps anti-MND chez les patients CBP. Bogdanos et al [276] ont démontré une forte corrélation entre la réactivité anti-sp100 et la présence d'AAM uniquement chez les patients CBP ayant des infections urinaires récurrentes [276].

Une étude réalisée au sein de la population chinoise a révélé une prédisposition génétique significative pour les anticorps anti-sp100, mais pas pour les anticorps anti-gp210. En particulier, les allèles HLA-DRB103:01, DRB115:01, DRB101 et DPB103:01 étaient associés à la production d'anticorps anti sp100 [277]. Il reste à déterminer si cette distinction reflète des rôles différents des anticorps anti-sp100 et anti-gp210 dans la pathogenèse de la CBP. Ces résultats nécessitent confirmation dans d'autres cohortes de patients atteints de CBP en dehors de la population chinoise [210].

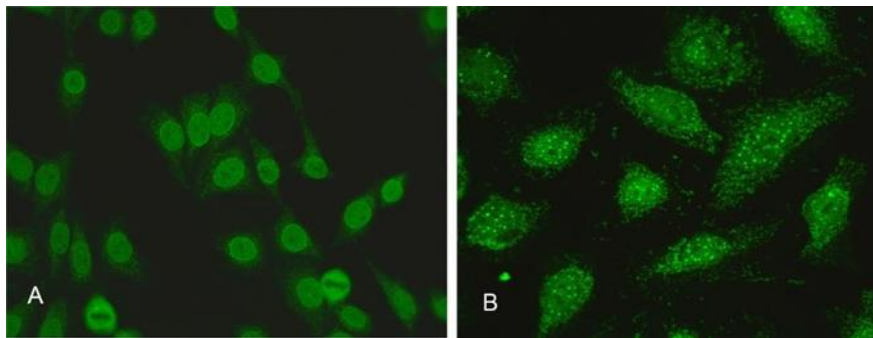


Figure 11: IFI sur cellules HEP-2 [205].

A : aspect de fluorescence cerclé du noyau pouvant être en rapport avec un Ac anti-gp210. **B :** aspect granité du cytoplasme possiblement dû à des Ac anti-mitochondrie associé à un aspect « MND » pouvant être en rapport avec des Ac anti-sp100.

2.8.3. CBP AAM-Négative :

La CBP AAM-négative représente une forme de CBP sans détection d'AAM par IFI. Cependant, les techniques plus sensibles, comme l'immunoblot, ont réduit la proportion de cas véritablement AAM-négatifs, certains patients montrant des anticorps spécifiques contre des antigènes mitochondriaux ou nucléaires (sp100, gp210) [210].

Bien que le nombre total de cas de CBP AAM-négative soit limité et malgré le manque d'études multicentriques explorant plus en détail les caractéristiques de la CBP AAM-négative, les preuves actuelles montrent que la CBP AAM-négative est cliniquement, biochimiquement et histologiquement comparable à la CBP AAM-positive, avec une évolution et un pronostic

similaires. Les patients AAM-négatifs présentent souvent une prévalence plus élevée d'AAN, mais des taux sériques d'IgM plus bas [210].

Le diagnostic de la CBP AAM-négative repose sur des marqueurs alternatifs et, parfois, sur une biopsie hépatique [210]. Bien que certaines études suggèrent que des cas séronégatifs peuvent devenir séropositifs au fil du temps, d'autres ont montré que certains patients ne développent jamais ces autoanticorps durant la maladie [210]. Cela souligne que la rupture de la tolérance immunologique envers les autoantigènes mitochondriaux des AAM n'est pas le seul mécanisme clé de la pathogenèse de la CBP, et que d'autres mécanismes, probablement impliquant des antigènes non mitochondriaux, sont à considérer [210]. Cela a également des implications diagnostiques, mettant en lumière l'importance d'identifier et d'utiliser des marqueurs diagnostiques alternatifs pour détecter la CBP AAM-négative [210].

Enfin, l'identification relativement récente de nouveaux autoantigènes chez les patients CBP AAM-négatifs a apporté de nouveaux éléments concernant les défis diagnostiques et cliniques de ces patients, ainsi que leur pertinence vis-à-vis de la présence d'autoanticorps spécifiques de la maladie [210].

2.8.4. Nouveaux Autoanticorps :

Pour identifier de nouveaux auto-antigènes de la CBP et améliorer le taux de diagnostic, les chercheurs ont utilisé une stratégie protéomique reposant sur des microarrays de protéines recombinantes humaines à haute densité pour la découverte d'auto-antigènes [278], [279] combinée à une validation par dosage immuno-enzymatique de type ELISA. Cette approche a permis la découverte de deux nouveaux auto-antigènes de la CBP : la kelch-like 12 (KLHL12) et l'hexokinase 1 (HK1). Une autre étude utilisant une approche protéomique indépendante a confirmé cette découverte [280].

2.8.4.1. Kelch-like protein 12 :

Kelch-like protein 12 (KLHL12), appelée aussi « CUL3-interacting protein 1 » fait partie d'une superfamille de protéines conservées dans l'évolution, codées par 66 gènes KLHL [281]. Les diverses protéines Kelch semblent être impliquées dans de multiples fonctions cellulaires, notamment la structure cellulaire, la communication cellulaire, la régulation transcriptionnelle, l'exportation de collagène et l'ubiquitination de protéines via une interaction avec la ligase E3 culline [281], [282] (figures 12 et 13).

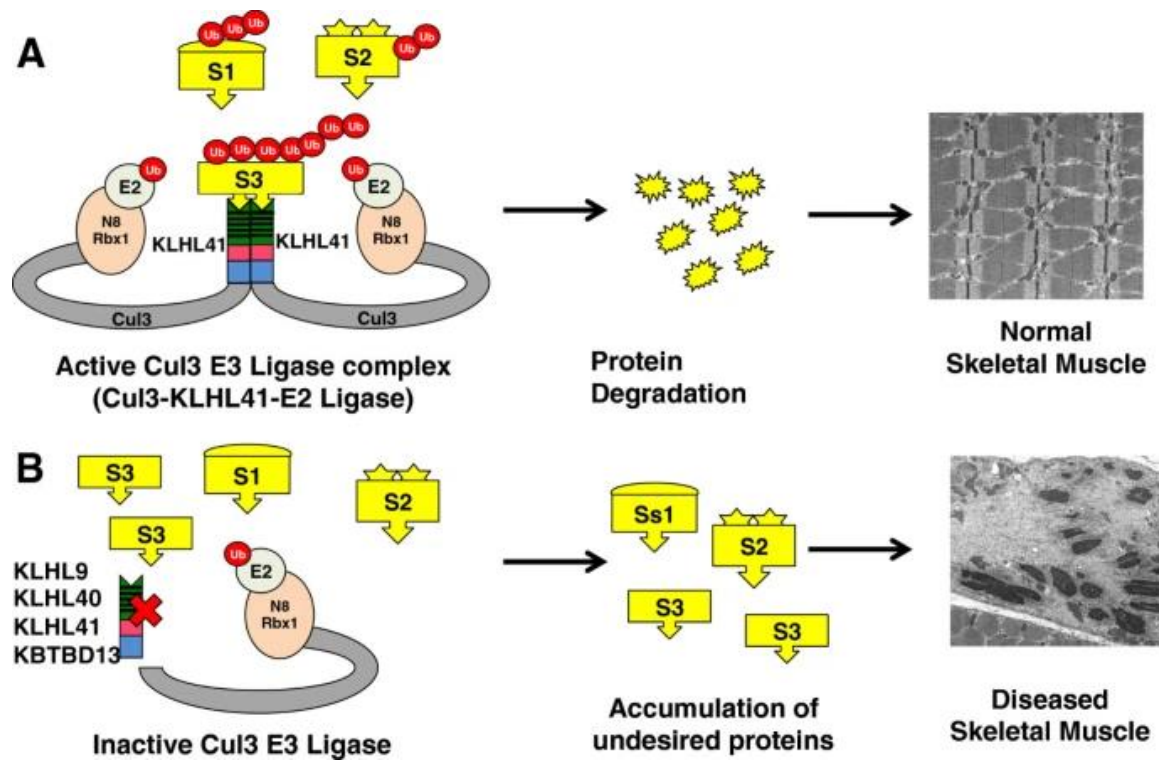


Figure 12: Les protéines Kelch agissent comme des adaptateurs spécifiques de substrat pour le complexe protéique E3-ubiquitine [281].

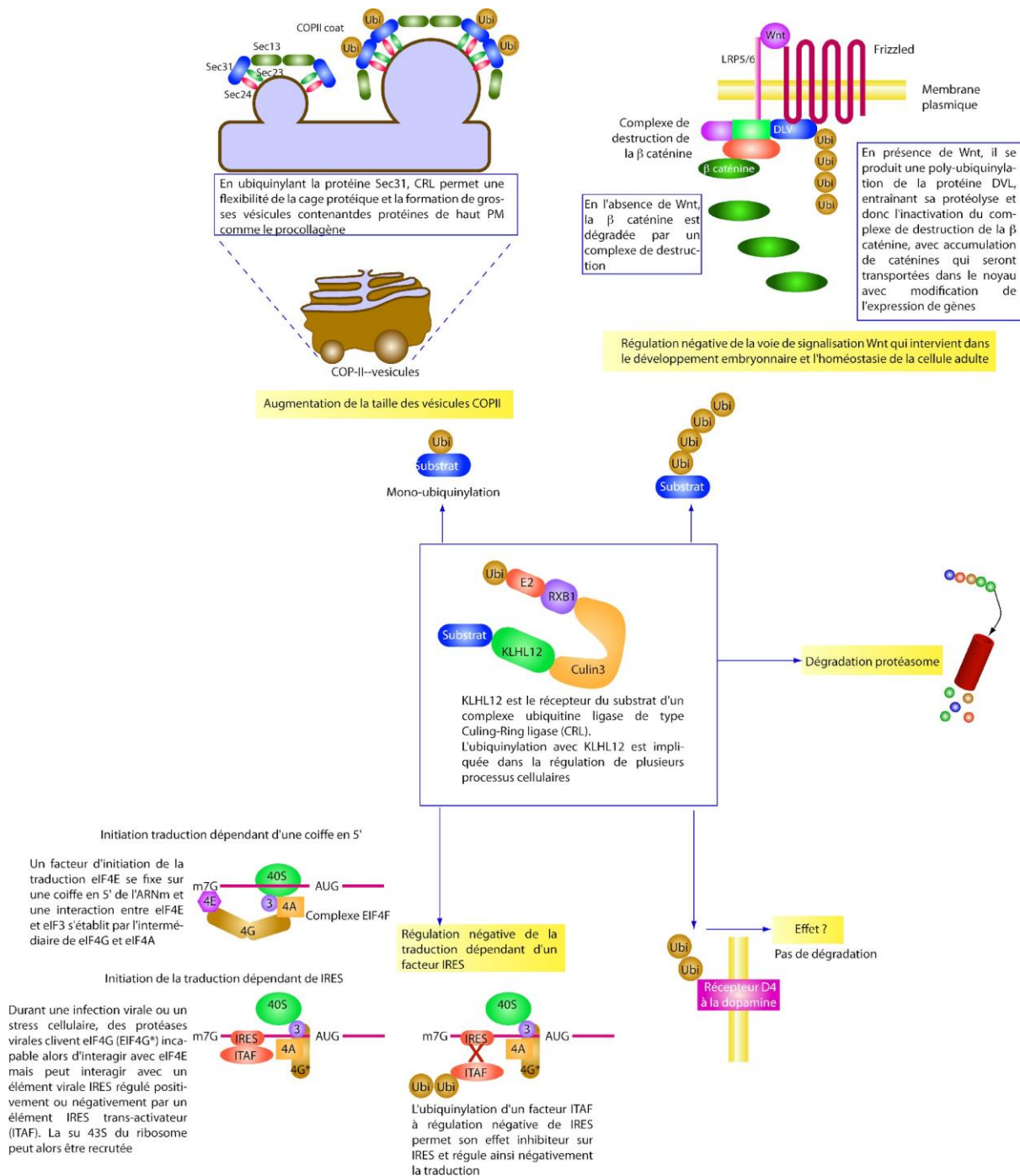


Figure 13: Fonction de KLHL-12 en fonction des substrats ubiquitylés [205].

Chez l'homme, KLH12 existe sous deux isoformes produites par épissage alternatif. La première isoforme a un poids moléculaire (PM) d'environ 63 kDa et la seconde 68 kDa (2 autres isoformes de PM plus faible 36 kDa et 22 kDa sont prédites in silico) [283]. Chez le rat KLH12 existe sous 2 isoformes, l'une a un PM de 63 kDa et localisée dans les vésicules cytoplasmiques et l'autre a un PM de 65 kDa [283].

2.8.4.2. Hexokinase 1 :

L'Hexokinase 1 (HK1) est une enzyme localisée dans la membrane mitochondriale externe et dans le cytosol. Elle catalyse la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate, maintient l'homéostasie mitochondriale et module la sensibilité cellulaire à l'apoptose [284]. C'est aussi une molécule impliquée dans l'immunité innée et l'inflammation (figure 14). Elle agit comme récepteur pour le peptidoglycane bactérien. Le N-acetyl-D-glucosamine, composant du peptidoglycane bactérien inhibe l'activité de l'HK1 ce qui entraîne sa dissociation de la membrane externe de la mitochondrie et l'activation de l'inflammasome (activation du NLRP3) [285].

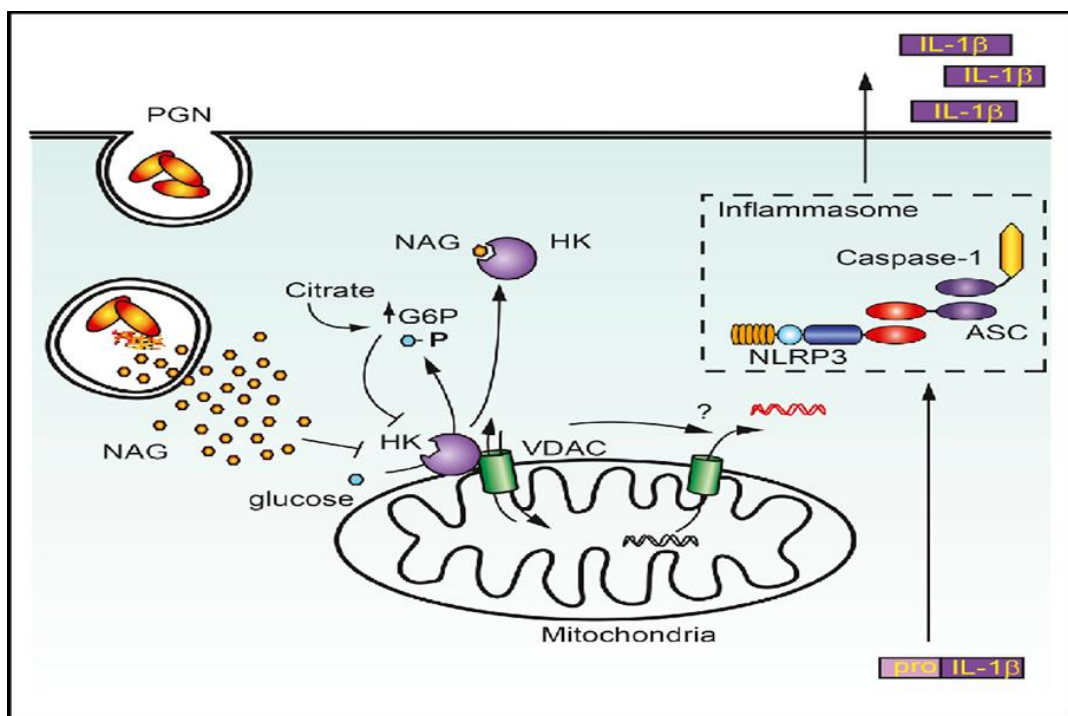


Figure 14: Fonctions de l'hexokinase 1 [285].

Chez l'homme, HK1 existe sous 4 isoformes produites par épissage alternatif. Toutes ces isoformes possèdent un PM d'environ 102,5 KDa [283]. Chez le rat, l'HK1 existe sous deux isoformes, une de PM de 103 KDa localisée dans le cytoplasme et la membrane externe de la mitochondrie et l'autre d'un PM de 99 KDa [283].

2.8.4.3. Sensibilité et spécificité des Ac anti-KLHL 12 et anti-HK1 :

Ces deux autoanticorps montrent une spécificité élevée ($\geq 95\%$), et leur combinaison a permis d'augmenter la sensibilité globale de 48,3 % à 68,5 % par ELISA et de 55 % à 75 % par immunoblot chez les patients atteints de CBP AAM-négatifs [286] (tableau 5).

Une étude menée chez des patients espagnols atteints de CBP a confirmé l'utilité de ces autoanticorps pour diagnostiquer les patients AAM-négatifs, en démontrant la présence d'anticorps anti-HK1 ou anti-KLHL12 chez un tiers des patients AAM-négatifs et chez 40 % de ceux négatifs pour les AAM, anti-gp210 et anti-sp100 [287]. De plus, la positivité pour l'anticorps anti-HK1 a été associée à une probabilité significativement accrue de décompensation hépatique, ainsi qu'à une survie sans transplantation hépatique réduite [287].

Une étude multicentrique, qui a évalué la prévalence des anticorps anti-KLHL12 et anti-HK-1 par ELISA dans 5 sites en Europe et en Amérique du Nord, a documenté la présence de ces anticorps chez des patients atteints de CBP dans toutes les régions, sans facteur géographique identifiant, suggérant que le profil génétique des patients pourrait être responsable de l'induction de ces autoanticorps [288]. Une étude polonaise a rapporté la prévalence la plus élevée d'anticorps anti-KLHL12 (36 %) chez les patients AAM-positifs et AAM-négatifs, et a confirmé leur haute spécificité pour le diagnostic de la CBP [268]. Leur présence a été liée à des niveaux de bilirubine plus élevés et à une fibrose avancée [268]. Cependant, la signification pronostique de ces autoanticorps doit encore être évaluée dans de plus larges cohortes de patients atteints de CBP.

Tableau 5: Sensibilités et spécificités des anticorps anti-KLHL12 et anti-HK1 pour la CBP selon les populations et techniques choisies [205].

Etude	Nb de patients			Technique	Sensibilité		Spécificité	
	CBP	autres	sains		anti-KLHL12	anti-HK1	anti-KLHL12	anti-HK1
Norman et al. [286]	100	93	5	Immunoblot	16%	16%	96%	94%
	366	175	80	ELISA	40%	45%	96%	97%
Liu ZY. et al [289]	112	40	40	ELISA	37%	42%	98%	93%
Norman et al. (Etude multicentrique) [288]	487	127		ELISA			95%	94%

2.8.4.4. Autres autoanticorps :

Bombaci et al ont proposé SPATA31A3 et GARP comme nouveaux autoantigènes dans la CBP, car les sérums des patients atteints de CBP ont montré une forte réactivité envers ces antigènes indépendamment de la présence d'AAM et d'AAN spécifiques de la CBP [290]. Leur

combinaison avec le PDC-E2 a aidé à discriminer la CBP d'autres maladies avec une sensibilité et une spécificité élevées. En outre, les auteurs ont apporté des preuves physiopathologiques concernant l'expression de GARP dans les cholangiocytes humains, soulignant la possible implication de cet autoantigène dans l'induction de la maladie (tableau 6) [290].

Tableau 6: Auto-anticorps détectés dans la CBP et leur signification clinique [210].

Autoanticorps	Méthode	Prévalence	Spécificité	Pertinence diagnostique	Signification Clinique
AAM	IFI, ELISA, Blot	90 %-95 %. Varie selon la méthode utilisée	Elevée (90%)	Oui	La présence et le titre des AAM ne sont pas associés à la sévérité ou au pronostic de la CBP.
Anticorps Antinucléaires				Oui	
Contre les antigènes de l'enveloppe nucléaire : Anti-sp100 ; anti-PML ; anti-sp140 ; anti-SUMO.	IFI (Motif MND) ELISA	30%-50%	Très élevée (environ 98 %)	Utile chez les patients AAM-négatifs.	L'anti-sp100 est associé à une maladie plus sévère, à une progression plus rapide et à un pronostic défavorable.
Contre les antigènes du complexe des pores nucléaires : Anti-gp210, anti-np62, anti-LBR.	IFI (motif péri-nucléaire en bordure ; RL/M), ELISA, Immunoblot.	30%-50%	Très élevée, jusqu'à 100 %	Utile chez les patients AAM-négatifs.	L'anti-gp210 est associé à une maladie plus sévère et à un pronostic défavorable.
Ac anti centromères	IFI	10%-30%	Faible	Non	Les données sur leur rôle en tant que facteur pronostique des complications liées à l'hypertension portale sont limitées.
Ac anti KLHL-12	ELISA	22%-36%	Très élevée	Oui. Utile chez les patients AAM-négatifs.	L'anti-HK1 est associé à un pronostic plus défavorable (nécessite validation)
Ac anti HK1	Immunoblot				

2.9. DIAGNOSTIC :

Le diagnostic de la CBP doit être envisagé en présence d'une cholestase chronique, après exclusion d'autres causes de maladies hépatiques, en particulier chez une femme d'âge moyen présentant une élévation inexpliquée de la PAL sérique. Le diagnostic est principalement

confirmé par la recherche des AAM. Une biopsie hépatique peut être utilisée pour confirmer davantage le diagnostic, mais elle est rarement nécessaire [291].

Le diagnostic de la CBP peut être établi lorsque deux des trois critères suivants sont remplis [184]:

- Preuve biochimique de cholestase basée sur l'élévation des PAL.
- Présence d'AAM ou d'autres auto-anticorps spécifiques à la CBP, y compris anti sp100 ou anti gp210, en cas d'absence d'AAM.
- Preuve histologique de cholangite destructive non suppurative et destruction des canaux biliaires interlobulaires si une biopsie est réalisée.

Cela garantit un cadre rigoureux pour établir le diagnostic de la CBP et guider les décisions cliniques.

Le diagnostic différentiel inclut des réactions cholestatiques médicamenteuses, une obstruction biliaire, la sarcoïdose, l'hépatite auto-immune et la cholangite sclérosante primitive.

2.10. STRATIFICATION DU RISQUE :

Il est essentiel d'évaluer le risque de progression de la CBP avant de commencer le traitement. Les jeunes hommes (âgés de moins de 45 ans), les patients présentant une fibrose avancée à l'examen histologique, ainsi que ceux ayant des autoanticorps anti-gp210 ou anti-sp100, présentent un risque plus élevé de progression de la maladie [292].

Un modèle prédictif de réponse au traitement par l'AUDC été développé en se basant sur des facteurs cliniques et biochimiques avant traitement [293]. Ce modèle a été validé dans plusieurs cohortes [294]. En complément, la mesure de la rigidité hépatique (LSM, liver stiffness measurement,) s'est révélée efficace pour stratifier le risque de progression [3]. Une grande étude multicentrique rétrospective impliquant 3985 patients a démontré que la LSM, mesurée par élastographie transitoire contrôlée par vibration, offrait une meilleure capacité pronostique que la réponse biochimique [295]. Par ailleurs, la LSM permet d'identifier la présence ou l'absence de fibrose hépatique avancée chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement [296].

L'élastographie magnétique permet également de quantifier de manière fiable la rigidité hépatique comme substitut de la fibrose [297]. De plus, la rigidité splénique mesurée par

élastographie transitoire, combinée à celle du foie, pourrait être un indicateur prometteur du pronostic de la CBP [298].

Pour le traitement, des indices cliniques ont été développés afin d'évaluer la réponse au traitement par AUDC à 1–2 ans à l'aide de tests biochimiques, de manière binaire ou continue [3]. La valeur prédictive de la LSM est stable dans le temps et reste efficace pour la stratification des risques pendant le traitement [297].

2.11. TRAITEMENT :

L'objectif du traitement de la CBP est d'améliorer les paramètres biologiques, de stabiliser ou d'améliorer les résultats histologiques, de prévenir la cirrhose hépatique et sa décompensation, de prévenir le carcinome hépatocellulaire et d'améliorer la qualité de vie. Les patients atteints de CBP doivent suivre des précautions similaires à celles des patients atteints d'autres maladies du foie [299]. Ils doivent être physiquement actifs et suivre un régime alimentaire sans consommation de boissons alcoolisées [300].

Par le passé, les traitements de la CBP incluaient :

- ✓ des médicaments immunosuppresseurs,
- ✓ des médicaments ayant un effet immunosuppresseur et anti-inflammatoire,
- ✓ des médicaments ayant des effets anti-inflammatoires et antifibrotiques.

L'efficacité clinique de ces médicaments était limitée, tandis que les effets secondaires étaient significatifs [301]. L'AUDC marqué une avancée majeure dans le traitement de la CBP [302]. Un progrès significatif dans la prise en charge des patients atteints de CBP réfractaire à l'AUDC a été l'introduction des thérapies de deuxième ligne, administrées en association avec l'AUDC.

2.11.1. Traitement de première ligne : l'acide ursodésoxycholique :

L'AUDC, approuvé en 1994, est désormais reconnu comme le traitement de première ligne pour tous les patients atteints de CBP. Son efficacité, notamment en termes de réduction de la mortalité et des besoins en transplantation hépatique, a été clairement démontrée dans des essais cliniques ainsi que dans de grandes cohortes en vie réelle avec un suivi à long terme (>15 ans). Ces bénéfices sont observés indépendamment du sexe, de l'âge, du stade de la maladie et de la réponse biochimique [303].

L'AUDC est l'épimère 7- β de l'acide chénodésoxycholique. Il possède des effets hépatoprotecteurs et cholérétiques [304]. L'AUDC réduit l'absorption des acides biliaires endogènes hydrophobes toxiques, stabilise la membrane des hépatocytes contre les sels d'acides biliaires toxiques, et inhibe la production d'interleukine-2 (IL-2). Pendant le traitement, l'AUDC remplace les acides biliaires potentiellement hépatotoxiques tels que l'acide cholique, chénodésoxycholique, désoxycholique et lithocholique. Une corrélation a été établie entre la proportion d'AUDC dans la bile et l'amélioration des paramètres biochimiques [301]. L'AUDC retarde également la progression de la fibrose chez les patients atteints de CBP [305].

La première étude clinique a confirmé que l'AUDC améliore les paramètres biologiques chez les patients atteints de CBP [302]. Une méta-analyse a révélé que le traitement par AUDC chez ces patients réduit à la fois le cholestérol total et le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL), tandis que les niveaux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C) et de triglycérides restent inchangés [306].

L'AUDC est un médicament bien toléré par la majorité des patients. Une petite proportion de patients rapporte des effets secondaires tels que prurit, diarrhée et douleurs dans le quadrant abdominal droit [307]. Seule une très faible proportion de patients ne tolère pas le traitement par AUDC [308].

Environ 30 % des patients atteints de CBP ne répondent pas de manière optimale au traitement par l'AUDC, tandis qu'un autre tiers présente une réponse partielle [308]. Chez ces patients, le traitement par l'AUDC doit être poursuivi et complété par une thérapie de deuxième ligne.

2.11.2. Traitements de deuxième ligne :

2.11.2.1. Acide obéticholique :

L'acide obéticholique (OCA) est un dérivé synthétique de l'acide chénodésoxycholique, agissant comme un agoniste du récepteur FXR (farnesoid X receptor) [309]. Le FXR est principalement exprimé dans le tractus gastro-intestinal et le foie. C'est un récepteur clé qui assure l'homéostasie des acides biliaires via une voie de signalisation complexe. L'OCA possède un effet environ 100 fois plus puissant sur le FXR que les acides biliaires endogènes [310].

Chez les patients atteints de CBP, la circulation entérohépatique est perturbée. En modulant l'activation du FXR, l'OCA régule la synthèse et la sécrétion des acides biliaires et modifie leur

composition [311]. De plus, l'OCA a un effet anti-inflammatoire et anti-fibrotique en activant les cellules sinusoidales de l'endothélium hépatique ainsi que les cellules de Kupffer [312]. Cette activation, combinée à la réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires, réduit l'activation des cellules étoilées, responsables de la fibrogenèse [311].

L'OCA est un traitement efficace pour les patients atteints de CBP qui n'ont pas répondu à l'AUDC ou qui ne le tolèrent pas. Il s'agit actuellement du seul traitement de deuxième ligne approuvé pour la CBP. Cependant, l'OCA est contre-indiqué en cas de cirrhose hépatique avancée [313].

2.11.2.2. Fibrates :

Les fibrates agissent via les récepteurs nucléaires PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors). Les différents types de fibrates ont une affinité variable pour les PPAR, ce qui influence leur effet pharmacothérapeutique.

Le fénofibrate agit uniquement sur le PPAR α . Son rôle principal est de réguler l'homéostasie du cholestérol et des acides biliaires : il inhibe l'activité enzymatique de la cholestérol 7 α -hydroxylase (CYP7A1), réduisant ainsi la synthèse des acides biliaires, régule la détoxification des acides biliaires et facilite l'export des phospholipides. Le fénofibrate réduit la réponse pro-inflammatoire via le NF κ B.

Le bésafibrate agit sur les récepteurs PPAR α , PPAR β/δ et PPAR γ , lui conférant ainsi des effets supplémentaires potentiels. L'activation du PPAR γ influence le métabolisme des lipoprotéines et confère les effets anti-inflammatoires et antifibrotiques du bésafibrate [314].

Une méta-analyse de sept études comparant le traitement par l'AUDC associé au bésafibrate à la monothérapie par AUDC a montré que l'association AUDC + bésafibrate entraînait une diminution significative des niveaux de PAL et de GGT, mais n'avait pas d'effet significatif sur la bilirubine ni sur l'IgM par rapport à la monothérapie par AUDC [315].

Étant donné que le traitement par fibrates est à la fois peu coûteux et bien toléré, l'idée d'une combinaison de l'AUDC et des fibrates dès le début du traitement de la CBP pourrait être prometteuse. Il est à noter que les fibrates réduisent de manière significative l'intensité du prurit chez les patients atteints de CBP, comme l'a confirmé une méta-analyse évaluant l'efficacité thérapeutique des fibrates dans cette population [316]. Le traitement combiné par AUDC et

fibrates améliore les paramètres biochimiques ainsi que les résultats élastographiques. Cependant, les fibrates ne sont pas encore approuvés pour le traitement de la CBP.

2.11.2.3. Budésonide :

Le budésonide est une 16- α -hydroxyprednisolone avec un métabolisme hépatique de premier passage important et un effet systémique limité. C'est un agoniste combiné des récepteurs des glucocorticoïdes et du récepteur pregnane X, avec une affinité 15 à 20 fois plus élevée pour les récepteurs des glucocorticoïdes que la prednisolone. En raison de son faible effet systémique, il provoque moins d'effets secondaires que les corticostéroïdes [317].

Une méta-analyse a montré que la thérapie combinée AUDC + budésonide est plus efficace que la monothérapie par AUDC chez les patients présentant un chevauchement entre la CBP et l'HAI. Le budésonide a moins d'effets secondaires que la prednisone [318].

2.11.3. Thérapies émergentes :

Bien que le traitement des patients atteints de CBP non répondeurs à l'AUDC se soit considérablement amélioré ces dernières années, une proportion de patients ne tire toujours pas de bénéfices satisfaisants. Cela justifie la recherche de nouvelles options thérapeutiques pour la CBP (tableau 7). La recherche clinique se concentre actuellement sur plusieurs groupes de médicaments [319]:

- Les agonistes des récepteurs PPAR
- Les agonistes non stéroïdiens des récepteurs FXR
- Les modulateurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGF-19)
- L'inhibition des oxydases du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NOX) 1 et 4
- Le nor-AUDC.

Tableau 7: Les médicaments en développement clinique pour CBP [54].

Médicament	Mécanisme d'action	Phase	Durée	Résultats
Cilofexor	Agoniste FXR non stéroïdien	Phase II	12 semaines	Amélioration de la cholestase
Tropifexor	Agoniste FXR non stéroïdien	Phase II	4 semaines	Amélioration de la GGT
Seladelpar	Agoniste PPAR	Phase II	52 semaines	Réponse biochimique, normalisation de PAL, réduction du prurit
Elafibranor	Agoniste PPAR	Phase III	12 mois	Amélioration de la cholestase
Saroglitazar	Agoniste PPAR	Phase II	12 semaines	Étude en label ouvert, normalisation de PAL
Aldafermin	Mimétique FGF-19	Phase III	52 semaines	Amélioration de la cholestase
Nor-AUDC	Acide biliaire	Phase II	24 semaines	Amélioration de la cholestase
Senataxib	Inhibiteur de NOX1	Phase II	16 semaines	Amélioration de la cholestase

2.11.4. Managements des symptômes :

Tous les patients atteints de CBP doivent être évalués pour la présence de symptômes, en particulier la fatigue et le prurit, sachant que la gravité des symptômes ne correspond pas nécessairement au stade de la maladie [148].

2.11.4.1. Management du Prurit :

Le prurit est un symptôme fréquent et invalidant chez les patients atteints de CBP, bien qu'il ne soit pas systématique. Sa prise en charge repose sur des étapes progressives selon la gravité des symptômes et la réponse aux traitements [148].

En cas de peau sèche, des agents hydratants doivent être utilisés en première intention. Il est également conseillé d'éviter les bains ou douches chauds, qui peuvent aggraver les symptômes. Les cliniciens doivent exclure des causes secondaires telles que les allergies, les conditions hyperéosinophiliques ou une obstruction des voies biliaires avant d'initier le traitement [148].

Le traitement de première ligne repose sur l'utilisation de **colestyramine**, une résine non absorbable et chélateur biliaire. Bien que les preuves scientifiques de son efficacité soient limitées, l'expérience clinique est positive. La dose initiale est généralement de 4 g une à deux fois par jour, pouvant aller jusqu'à 16 g ou plus. Pour éviter d'interférer avec l'absorption

d'autres médicaments, la colestyramine doit être prise 2 heures après ou 4 heures avant les autres traitements, et 20 minutes avant les repas. Cependant, sa tolérance est parfois limitée par des effets secondaires tels que ballonnements et constipation [148].

Le traitement de deuxième ligne consiste en l'utilisation de **rifampicine**, un agoniste des récepteurs PXR. Toutefois, des effets indésirables graves, tels qu'une hépatotoxicité, une hémolyse ou une augmentation de l'INR, nécessitent un suivi biologique rigoureux. La rifampicine est également un puissant inducteur enzymatique, ce qui impose une vigilance accrue lors de l'administration concomitante d'autres traitements, notamment la warfarine [148].

Le traitement de troisième ligne repose sur l'administration de **naltrexone orale**, un antagoniste des opiacés qui diminue la sensation de démangeaison. Il est recommandé de commencer à faible dose (12,5 mg par jour) et d'augmenter progressivement pour éviter les symptômes de sevrage. Dans certains cas, une induction intraveineuse avec du naloxone peut être nécessaire. Cependant, la tolérance à long terme est parfois compromise par des réactions persistantes similaires à un sevrage opiacé [148].

En quatrième ligne, les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** et la **gabapentine** peuvent être utilisés de manière empirique pour traiter un prurit cholestatique réfractaire [148].

D'autres options thérapeutiques incluent des approches expérimentales. Les **antihistaminiques** peuvent parfois être efficaces grâce à leurs propriétés sédatives, bien qu'ils ne soient pas spécifiques au prurit cholestatique. Des traitements physiques, tels que le drainage nasobiliaire, le système de recirculation d'absorption moléculaire ou la thérapie par lumière ultraviolette, sont parfois bénéfiques dans des cas sévères. Enfin, une transplantation hépatique peut être envisagée en dernier recours pour les patients souffrant d'un prurit intraitable [148].

2.11.4.2. Management de la fatigue :

La fatigue est un symptôme non spécifique mais fréquemment rapporté dans la CBP, représentant un besoin médical non satisfait en raison de l'absence de thérapies approuvées. Indépendante du stade de la maladie et pouvant persister après une greffe hépatique, sa prise en charge s'inscrit parallèlement à celle de la maladie elle-même. Une approche structurée, impliquant la quantification de la fatigue et de ses impacts, l'identification des facteurs contributifs ou aggravants, ainsi qu'un soutien aux patients pour gérer ses répercussions, s'avère

efficace. Étant donné le caractère non spécifique de la fatigue dans la CBP, il est essentiel d'exclure d'autres affections ou traitements pouvant y contribuer, comme l'hypothyroïdie, la dépression, l'anémie, l'apnée du sommeil ou un surdosage en antihypertenseurs. Des médicaments tels que la coenzyme Q et le rituximab se sont révélés inefficaces, mais un programme d'exercice progressif peut être bénéfique pour certains patients [148].

2.11.4.3. Management du syndrome sec :

Les patients atteints de CBP se plaignent fréquemment de sécheresse oculaire (xérophtalmie) et/ou buccale (xérostomie), parfois associées à une dysphagie ou une sécheresse vaginale, bien que cela soit rarement lié à un diagnostic formel de syndrome de Sjögren. Lorsque les symptômes sont légers, des larmes artificielles et des substituts salivaires suffisent généralement. Il est conseillé aux patients de réaliser des examens dentaires réguliers en raison du risque accru de caries et de candidose buccale. En cas de xérophtalmie modérée à sévère, une consultation ophtalmologique est recommandée. Les agents cholinergiques, comme la pilocarpine, peuvent être efficaces chez les patients dont les symptômes persistent malgré les traitements de première ligne, mais ils entraînent souvent des effets secondaires cholinergiques (nausées, diarrhées, sueurs) [148].

2.11.4.4. Management du syndrome de Raynaud :

Jusqu'à 25 % des patients atteints de CBP présentent le phénomène de Raynaud. Il est donc important de rechercher activement les symptômes classiques, à savoir un changement de couleur des extrémités (blanc, puis bleu, suivi de rouge), souvent accompagné de douleurs, sensations de brûlure ou picotements lors du retour du flux sanguin. Pour les symptômes légers, des mesures pratiques comme le port de gants, l'utilisation de chauffeuses et l'évitement des environnements froids peuvent être utiles. En cas de symptômes plus marqués, comme des ulcérations digitales, un avis spécialisé en rhumatologie est nécessaire. Environ 8 % des patients atteints de CBP présentent une sclérodermie limitée (syndrome CREST, *Calcinosis*, *Raynaud*, *Esophageal dysmotility*, *Sclerodactyly*, *Telangiectasia*). Ces signes doivent être recherchés, et si présents, les patients doivent être orientés vers un rhumatologue [148].

2.11.5. Thérapie de phase terminale : Transplantation hépatique

Bien que l'utilisation de l'AUDC ait amélioré la survie des patients atteints de CBP, environ un tiers des patients réfractaires à l'AUDC évoluent vers une insuffisance hépatique terminale

nécessitant une transplantation hépatique. Les indications pour la transplantation dans la CBP sont similaires à celles des autres maladies chroniques du foie, telles que l'hypertension portale sévère. Les patients réfractaires aux interventions médicales et/ou chirurgicales, ou encore ceux souffrant de prurit intraitable, devraient être orientés vers une transplantation hépatique. La transplantation hépatique peut soulager le prurit, mais ne résout pas la fatigue [320].

Les résultats de la transplantation hépatique dans la CBP sont excellents, avec des taux de survie de 80 à 85 % à 5 ans. Cependant, des taux de récurrence de la maladie compris entre 14 % et 42 % ont été rapportés. La récurrence de la maladie réduit les taux de survie des patients, et le risque de récurrence augmente avec le temps après la transplantation [320].

Les anticorps AAM persistent après la transplantation. Le diagnostic de récurrence nécessite une histologie hépatique, car les enzymes hépatiques peuvent rester normales [231].

D'autres problèmes de santé, tels que la fatigue et les maladies osseuses métaboliques, peuvent également survenir après la transplantation, nécessitant un suivi médical approprié. L'utilisation prophylactique de l'AUDC après la transplantation a été suggérée pour réduire le risque de récurrence [320].

OBJECTIFS

3. OBJECTIFS :

3.1. OBJECTIF PRINCIPAL :

Décrire les caractéristiques immunologiques des patients atteints de la cholangite biliaire primitive dans la région de Sétif et étudier leur association avec les manifestations cliniques :

- Déterminer la fréquence, le titre et l'identification des anticorps antinucléaires, les auto-anticorps anti mitochondries de type M2, chez les malades atteints de la CBP.
- Etudier les variations des protéines de l'inflammation, les immunoglobulines (IgG, IgM et IgA) et les fractions C3 et C4 du complément chez les malades atteints de la CBP.

3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES :

- Etudier des polymorphismes génétiques (SNP) de susceptibilité ou de protection des gènes TNFAIP3, IRF5, IRF7, STAT4 et CD247.
- Détecter les anticorps anti-Hexokinase1 et anti-Kelch-like12 comme nouveaux marqueurs sérologiques de la cholangite biliaire primitive.

MATERIELS ET METHODES

4. MATERIELS ET METHODES :

4.1. RECRUTEMENT :

4.1.1. Type, lieu et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude cas-témoins portant sur des patients atteints de CBP et des témoins sains.

Notre travail s'est déroulé au niveau du CHU SAÂDNA Abdenmour de Sétif.

Le recrutement des patients est réalisé dans les services de médecine interne (consultations externes et hospitalisations) du CHU de Sétif, ainsi que dans des établissements publics hospitaliers (EPH) : EPH Eulma, EPH Bougaa et EPH Ain Kbira. Les malades adressés par des médecins hépato-gastroentérologues libéraux sont également inclus dans l'étude.

Le recrutement des patients s'est étalé sur la période allant de mars 2022 à novembre 2024.

4.1.2. Populations :

4.1.2.1. Patients :

4.1.2.1.1. Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans l'étude sont atteints de CBP, définie selon les critères diagnostiques de l'European Association for the Study of the Liver (EASL, 2018). Le diagnostic reposait sur la présence d'au moins deux des trois critères suivants :

- ✓ Un syndrome biologique de cholestase depuis six mois et l'absence d'anomalie à l'échographie des voies biliaires : PAL > 1,5 N et/ou γ GT > 3 N ;
- ✓ La présence d'AAM-2.
- ✓ En l'absence d'Ac, la présence de lésions histologiques de cholangite lymphocytaire destructrice non suppurative et destruction des canalicules de petits calibres.

4.1.2.1.2. Critères de non inclusion :

- ✓ Patients atteints d'hépatopathies d'étiologie autre que la CBP.
- ✓ Malades ayant un dossier incomplet.
- ✓ Patients non coopératifs.

Parmi les 81 patients initialement recrutés, 25 patients ont été exclus de l'étude pour les raisons suivantes :

- 04 patients présentant une positivité fortuite des auto-anticorps sans anomalie biochimique ni confirmation histologique ;
- 06 patients dont le diagnostic n'a pas été confirmé ;
- 10 dossiers incomplets ou inaccessibles ;
- 05 patients ayant refusé de participer ou n'ayant pas collaboré au suivi.

4.1.2.2. Témoins :

Les témoins sont des sujets sains, indemnes de toute pathologie inflammatoire ou auto immune.

Ils sont recrutés parmi les donneurs de sang du centre de transfusion sanguine de la wilaya de Sétif (CTSW), des volontaires, ainsi que des patients hospitalisés en service d'orthopédie, ne présentant pas de pathologie auto-immune.

Pour chaque patient atteint de CBP, un témoin apparié selon l'âge et le sexe (± 4 ans) a été sélectionné.

Tout sujet témoin présentant un résultat positif lors des analyses sérologiques réalisées dans le cadre de l'étude a été exclu.

4.1.3. Recueil des données :

Les données cliniques et paracliniques sont collectées à l'aide d'une fiche de renseignement standardisée (annexe 1), remplie à partir des dossiers médicaux des patients et en collaboration avec les médecins traitants.

4.2. METHODES :

4.2.1. Prélèvements :

Les prélèvements sanguins sont réalisés par ponction veineuse, et le sang est recueilli dans des tubes EDTA et secs.

Les échantillons prélevés sur tubes secs sont laissés à température ambiante jusqu'à la formation du caillot, puis centrifugés à 2500 tours/min pendant 15 minutes. Le sérum obtenu est récupéré, étiqueté, puis conservé dans la sérothèque à +4 °C pour une analyse immédiate ou à -20 °C si l'analyse est différée. Ces échantillons sont destinés à l'évaluation des paramètres sérologiques, notamment la recherche des auto-anticorps, l'électrophorèse des protéines sériques et les profils protéiques sériques et le dosage des protéines du Complément.

Pour les tubes EDTA, les échantillons sont congelés à -20 °C pour l'extraction ultérieure d'ADN.

4.2.2. Etude sérologique :

4.2.2.1. Recherche des auto-anticorps anti-nucléaires :

La recherche des AAN est réalisée en deux étapes : une première étape de dépistage (screening) par IFI sur cellules HEp-2, suivie, en cas d'observation d'un aspect de fluorescence nucléaire de type moucheté ou homogène, d'une deuxième étape d'identification des cibles antigéniques nucléaires à l'aide de deux techniques complémentaires : l'Immunodot et l'ELISA.

4.2.2.1.1. Dépistage des AAN par IFI sur cellules HEp-2 (Kit IIFT-Hep2, Euroimmun, Lübeck, Allemagne) :

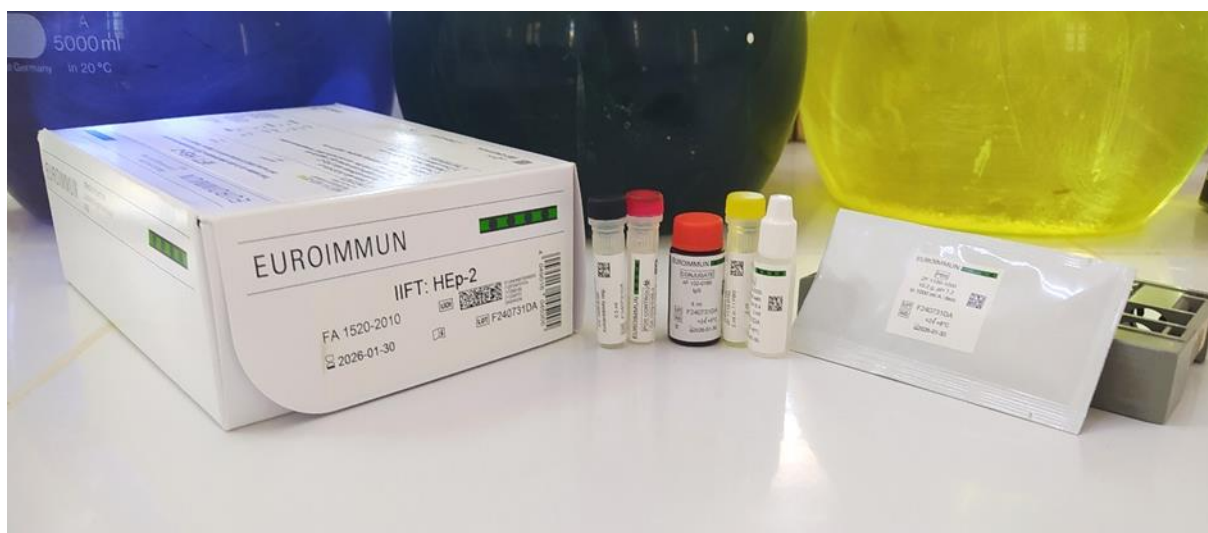


Figure 15: Kit de réactif IFI sur Hep2 (Kit IIFT-Hep2, Euroimmun, Lübeck, Allemagne)

Principe :

L'IFI sur cellules HEp-2 est une technique immunologique en deux étapes, utilisée pour détecter les AAN. Elle repose sur la spécificité de la réaction antigène-anticorps, où les anticorps présents dans le sérum du patient se lient aux antigènes nucléaires des cellules HEp-2 fixées (Figure 16). Cette méthode est reconnue pour sa sensibilité élevée et sa capacité à identifier une large gamme d'auto-anticorps en fournissant un résultat qualitatif et semi-quantitatif sous forme de titre, associé à un aspect de fluorescence caractéristique.

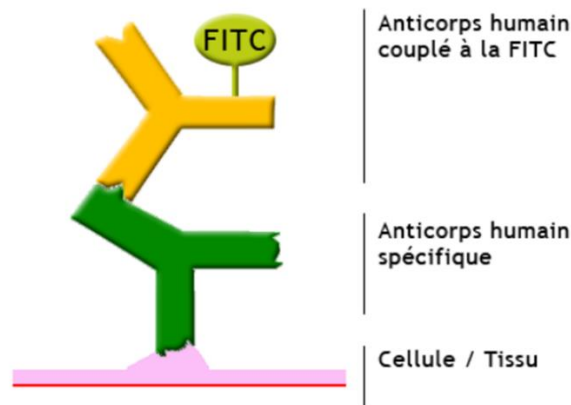


Figure 16: Principe de la technique IFI sur cellules Hep-2 [321].

Mode opératoire : (Voir Annexe 3)

Les échantillons de sérum sont dilués au 1/80 et déposés sur des frottis de cellules HEp-2 fixées. En présence d'AAN spécifiques, ces derniers se lient aux antigènes nucléaires des cellules. Les anticorps non fixés sont ensuite éliminés par un lavage au tampon PBS (phosphate salin).

Un conjugué "un anticorps anti-IgG humaine" marqué au FITC (isothiocyanate de fluorescéine) est ajouté. Après incubation, tout excès de conjugué non lié est éliminé par un second lavage. La lecture se fait ensuite au microscope à fluorescence, permettant de visualiser et d'interpréter l'aspect de la fluorescence.

Lecture et interprétation :

Les échantillons positifs présentent une fluorescence caractéristique, dont l'intensité et l'aspect de fluorescence (homogène, moucheté, membranaire, cytoplasmique granulaires, Multiples dots, etc.) permettent une interprétation qualitative (figure 17). Un titrage est réalisé pour

quantifier les anticorps en cas de positivité, selon une série de dilutions successives : 1/80, 1/160, 1/320, 1/640, 1/1280.

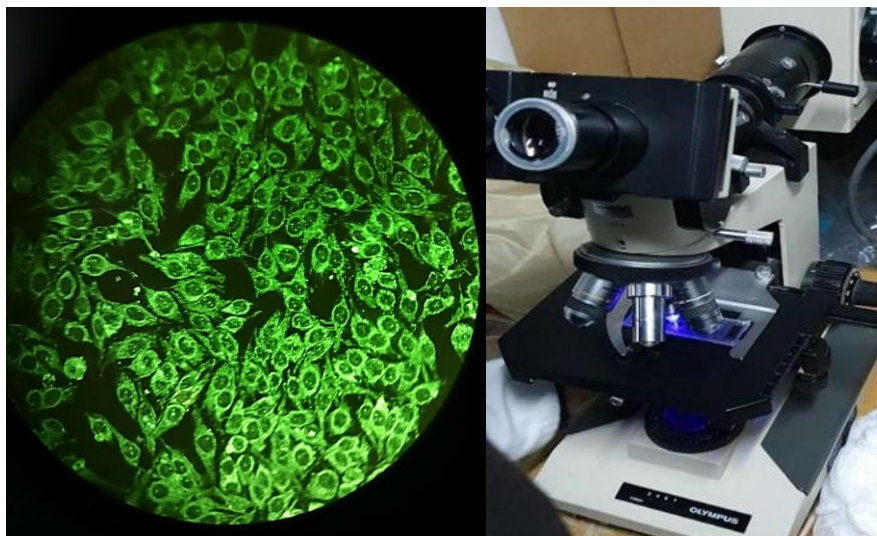


Figure 17: Lecture et interprétation à l'aide du microscope à fluorescence

4.2.2.1.2. Recherche des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA) : anti Sm, RNP, SSA, SSB, Scl-70 et Jo-1 par Immunodot (Euroline ENA Profile plus IgG, Euroimmun, Lübeck, Allemagne)

La méthode Immunodot permet d'identifier simultanément plusieurs autoanticorps spécifiques dans un échantillon. Cette technique repose sur l'immobilisation d'antigènes purifiés (Sm, RNP, SSA, SSB, Scl-70 et Jo-1) sous formes de lignes distinctes sur une membranes solide.

Principe :

Le principe repose sur l'utilisation de bandelettes contenant des antigènes purifiés, disposés en fines lignes parallèles sur des membranes. Cette méthode permet la détection simultanée de plusieurs anticorps spécifiques en suivant des étapes précises.

Dans un premier temps, les sérums dilués sont incubés avec les bandelettes. Si des anticorps spécifiques sont présents, ils se lient aux antigènes correspondants fixés sur la membrane. Par la suite, un anticorps secondaire anti-IgG, marqué par une enzyme (conjugué), est ajouté. Ce dernier se fixe aux anticorps déjà liés aux antigènes sur la membrane.

La Révélation est réalisée à l'aide d'une solution chromogène/substrat est ensuite appliquée. En présence de l'enzyme, une réaction colorée se produit, générant des bandes visibles sur les zones où les anticorps spécifiques sont fixés (figure 18).

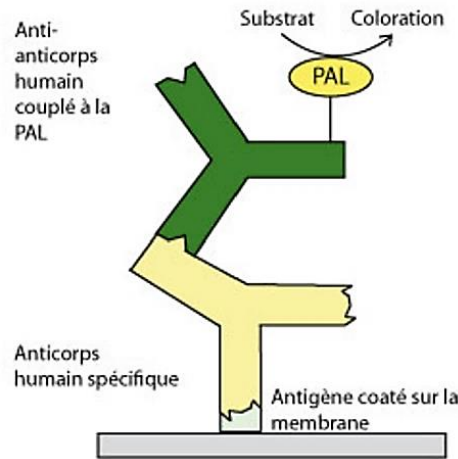


Figure 18: Principe de la technique Immunodot [322].

Un scanner des bandelettes permet une estimation semi-quantitative de la positivité des auto-anticorps, exprimée par des croix : +, ++, +++ (Voir Annexe 4).

4.2.2.1.3. Recherche des anticorps anti-ADN par ELISA (Anti-dsDNA-NcX IgG, Euroimmun, Lübeck, Allemagne) :

L'ELISA est une méthode immuno-enzymatique quantitative. Il s'agit d'une technique en phase hétérogène.

Principe :

Les puits d'une plaque de microtitration sont coâtés d'ADN-ds purifié, fixé de manière à conserver son immunoréactivité. Des calibrateurs et contrôles pré-dilués ainsi que des sérums de patients dilués sont ajoutés dans les puits. Une étape d'incubation permet la liaison entre les Ac anti ADN présents dans le sérum et l'Ag immobilisé dans le puits. Les Acs non liés sont éliminés par lavage.

Un conjugué IgG anti-humain couplé à une enzyme est ajouté. Une seconde incubation permet au conjugué de se fixer sur les complexes formés. Un nouveau lavage est suivi de l'ajout d'un substrat chromogène, entraînant une réaction colorée proportionnelle à la concentration en anticorps (figure 19).

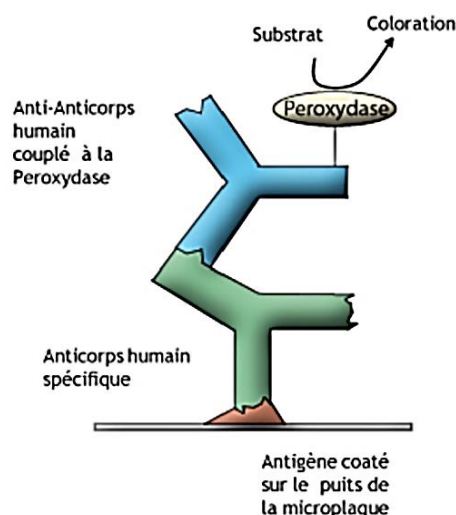


Figure 19: Principe de la technique ELISA [323].

La lecture de la densité optique (DO) se fait par spectrophotométrie à 450 nm. La concentration des auto-anticorps est déterminée par interpolation, en comparant les DO des échantillons à celles des calibrateurs, à l'aide d'une courbe d'étalonnage (Voir Annexe 5).

Interprétation :

- Négatif : < 20 RU/ml (ou ratio < 1).
- Positif : ≥ 20 RU/ml (ou ratio ≥ 1).

4.2.2.2. Recherche des auto-anticorps spécifiques des hépatopathies auto-immunes :

La recherche des auto-anticorps spécifiques des hépatopathies auto-immunes est réalisée en deux étapes : une première étape de dépistage (screening) par IFI sur triple substrat (foie, rein, estomac), permettant la mise en évidence des AAM, anti muscle lisse et anti-LKM1. En cas de positivité, une deuxième étape d'identification des cibles antigéniques spécifiques est effectuée à l'aide de deux techniques complémentaires : Immunodot, permettant la détection des anticorps AAM-M2, M2-3E, Sp100, GP210, PML, LKM1, LC1, SLA/LP ; et le VSM47, utilisé pour la confirmation des anticorps anti-actine (F-actine).

4.2.2.2.1. Dépistage des anticorps anti-tissus par IFI sur triple substrat rein, foie, estomac de rat (IIFT Mosaic : Basic Profile 2, Euroimmun, Lübeck, Allemagne) :

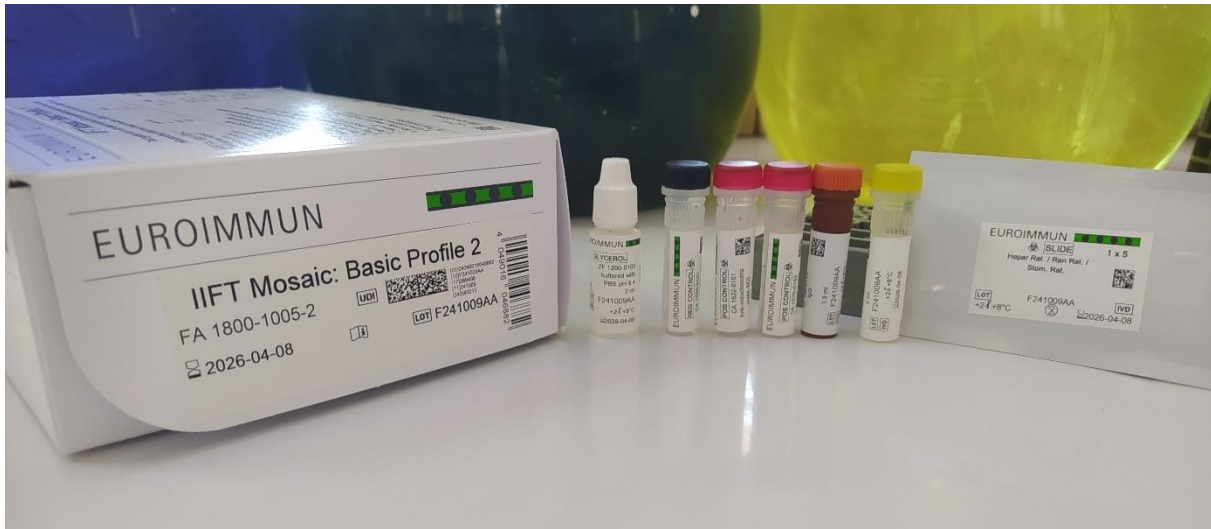


Figure 20: Kit de réactif IFI sur triple substrat (*IIFT Mosaic : Basic Profile 2*, *Euroimmun, Lübeck, Allemagne*)

L'IFI sur triple substrats d'origine animale (coupes de rein, foie et estomac de rat) est une méthode sensible et fiable pour la détection des anticorps anti-tissus (anti mitochondrie, anti muscle lisse, anti LKM1, anti LC1). Cette technique permet une détermination qualitative et semi-quantitative des anticorps d'isotype IgG présents dans le sérum du patient.

Principe : (Voir Annexe 3)

Les échantillons de sérum sont dilués au 1/40 et déposés sur des coupes de rein, foie et estomac de rat fixées. En présence d'anticorps spécifiques, ces derniers se lient aux antigènes des tissus. Les anticorps non fixés sont éliminés par un lavage au tampon PBS (phosphate salin).

Un conjugué "un anticorps anti-IgG humaine" marqué au FITC est ajouté. Après incubation, tout excès de conjugué non lié est éliminé par un second lavage (Figure 16). La lecture est réalisée au microscope à fluorescence, permettant de visualiser les motifs fluorescents associés à la liaison des anticorps.

Interprétation :

Les échantillons positifs présentent des aspects de fluorescence caractéristiques, spécifiques aux anticorps recherchés, tels que : anti-mitochondries, anti-muscle lisse, anti-LC1 ou anti-

LKM1. Ces profils permettent une interprétation qualitative. En cas de positivité, un titrage est effectué selon une série de dilutions successives : 1/40, 1/80, 1/160.

4.2.2.2.2. Recherche des anticorps anti AMA-M2, M2-3 E, Sp100, PML, gp210, LKM-1, LC-1, SLA/LP, Actine par Immunodot (Euroline Autoimmune Liver Diseases 9 Ag plus F-Actin IgG, Euroimmun, Lübeck, Allemagne) :



Figure 21: Kit de Réactif Immunodot - panel du foie (*Euroline Autoimmune Liver Diseases 9 Ag plus F-Actin IgG, Euroimmun, Lübeck, Allemagne*)

L'immunodot est une méthode diagnostique permettant la détection simultanée de plusieurs anticorps spécifiques dans un échantillon. Cette technique repose sur l'immobilisation d'antigènes purifiés sous forme de lignes distinctes sur une membrane solide.

Principe :

Le principe repose sur l'utilisation de bandelettes contenant des antigènes purifiés, disposés en fines lignes parallèles sur des membranes. Cette méthode permet la détection simultanée de plusieurs anticorps spécifiques en suivant des étapes précises.

Dans un premier temps, les sérums dilués sont incubés avec les bandelettes. Si des anticorps spécifiques sont présents, ils se lient aux antigènes correspondants fixés sur la membrane. Par la suite, un anticorps secondaire anti-IgG, marqué par une enzyme (conjugué), est ajouté. Ce dernier se fixe aux anticorps déjà liés aux antigènes sur la membrane.

La Révélation est réalisée à l'aide d'une solution chromogène/substrat est ensuite appliquée. En présence de l'enzyme, une réaction colorée se produit, générant des bandes visibles sur les zones où les anticorps spécifiques sont fixés (Figure 18).

Un scanner des bandelettes permet une estimation semi-quantitative de la positivité des auto-anticorps, exprimée par des croix +, ++, +++ (Voir Annexe 4).

4.2.2.2.3. Recherche des anticorps anti-F-actine par IFI sur cellules VSM47 (Anti F-Actin IIFT, Euroimmun, Lübeck, Allemagne)

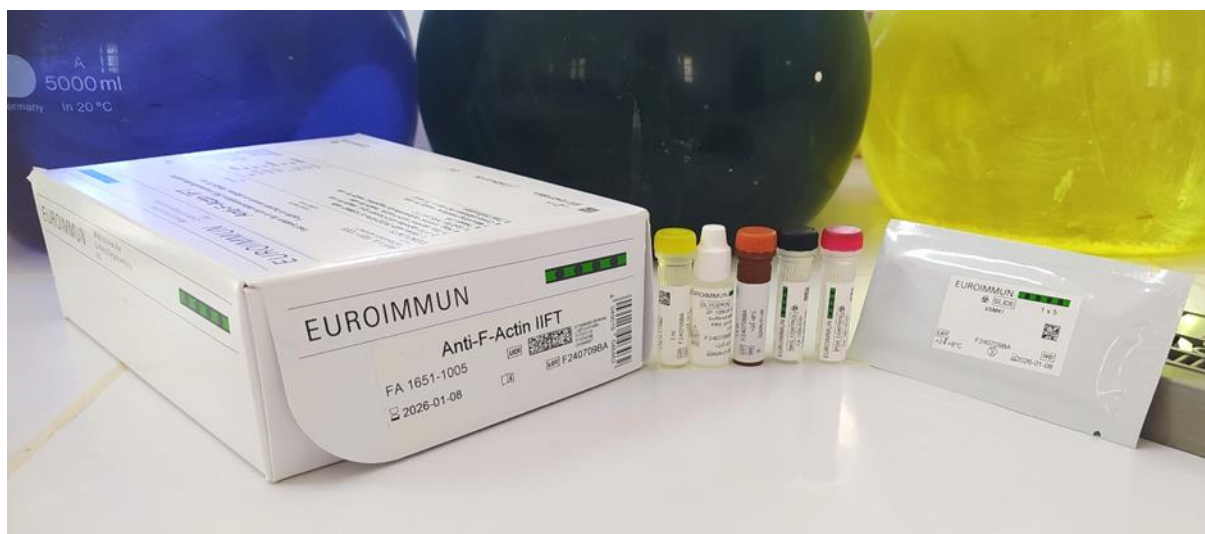


Figure 22: Kit de réactif IFI sur VSM47 (*Anti F-Actin IIFT*, Euroimmun, Lübeck, Allemagne).

La détection des anticorps anti-F-actine est réalisée par IFI en utilisant des cellules VSM47 comme substrat. Cette méthode permet d'évaluer qualitativement et semi-quantitativement ces anticorps dans le sérum du patient.

Principe : (Voir Annexe 3)

Les échantillons de sérum sont dilués au 1/100 et incubés sur des frottis de cellules transfectées VSM47 (cellules musculaires lisses dérivées de l'aorte thoracique de rat). En cas de présence d'anticorps anti-F-actine, ceux-ci se lient spécifiquement à leurs cibles intracellulaires. Les anticorps non fixés sont éliminés par un lavage au tampon PBS (phosphate salin).

Un conjugué "un anticorps anti-IgG humaine " marqué au FITC est ajouté pour révéler la liaison des anticorps. Après incubation, le conjugué non lié est éliminé par un second lavage (Figure

16). L'analyse est réalisée au microscope à fluorescence pour observer les motifs fluorescents caractéristiques des anticorps anti-F-actine.

Interprétation :

Les échantillons positifs présentent généralement une fluorescence cytoplasmique diffuse, correspondant à la distribution de l'actine dans le cytosquelette des cellules (figure 23).

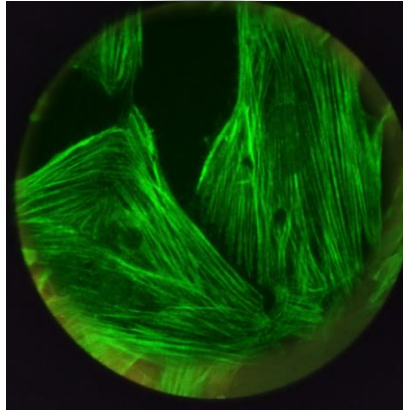


Figure 23: Aspect de fluorescence des anticorps anti actine sur VSM 47 par IFI.

4.2.2.3. Recherches des auto-anticorps anti-HK1 et anti-KELCH12 :

4.2.2.3.1. Dosage des auto-anticorps anti-hexokinase 1 par technique ELISA indirecte (Antibodies.com, Cambridge, Royaume-Uni) :

Il s'agit d'une technique ELISA indirecte, dont le principe repose sur l'interaction spécifique entre les antigènes HK1 fixés dans les puits d'une plaque de microtitration et les auto-anticorps anti-HK1 présents dans les sérums des patients. Cette liaison est révélée par un anticorps secondaire anti-IgG humaine couplé à une enzyme, dont l'activité catalytique sur un substrat chromogène génère un signal colorimétrique mesuré par spectrophotométrie (Figure 19).

Le kit ELISA utilisé est celui de la marque Antibodies.com (figure 24). Nous avons travaillé conformément aux recommandations du fabricant.



Figure 24: Kit ELISA de réactifs anti – HK1 (*Antibodies.com, Cambridge, Royaume-Uni*).

Mode opératoire :

- **Préparation des réactifs :**

On a reconstitué les standards lyophilisés en ajoutant 1 ml de tampon de dilution pour obtenir une concentration initiale de 100 ng/ml. Des dilutions sériées au 1/2 sont ensuite réalisées pour préparer des standards aux concentrations suivantes : 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125 et 1.563 ng/ml, ainsi qu'un blanc (0 ng/ml).

Les sérums des patients sont dilués au 1/500 dans le même tampon de dilution.

Le conjugué, un anticorps secondaire anti-IgG humaine couplé à la peroxydase de raifort (HRP), est dilué au 1/100 dans un tampon de dilution des anticorps.

La solution de lavage est préparée en diluant le tampon de lavage fourni concentré x25.

- **Réalisation du test :**

On a ajouté 100 μl de standards, blanc et sérums dilués dans les puits d'une plaque de microtitration sensibilisée par l'antigène HK1. La plaque est couverte avec un film adhésif et incubée pendant 90 minutes à 37 °C. Après incubation, trois lavages successifs sont effectués avec la solution de lavage préparée. Ensuite, 100 μl de conjugué dilué sont ajoutés dans chaque puits, suivis d'une incubation de 30 minutes à 37 °C sous film adhésif. Après un second lavage effectué cinq fois, 90 μl de substrat TMB sont ajoutés et incubés pendant 20 minutes à 37 °C. La réaction enzymatique est arrêtée par l'ajout de 50 μl de solution stop. Enfin, les densités optiques sont mesurées à 450 nm à l'aide d'un lecteur de microplaques (spectrophotomètre).

- **Calcul et interprétation des résultats :**

Les densités optiques mesurées à 450 nm sont comparées aux valeurs des standards pour établir une courbe standard sigmoïde. Toutes les densités optiques (DO) des standards et des échantillons des patients sont calculées en soustrayant la DO du blanc pour obtenir des valeurs corrigées. La courbe est tracée à l'aide du logiciel CurveExpert Basic 2.2.3 en utilisant une interpolation par spline cubique (figure 25).

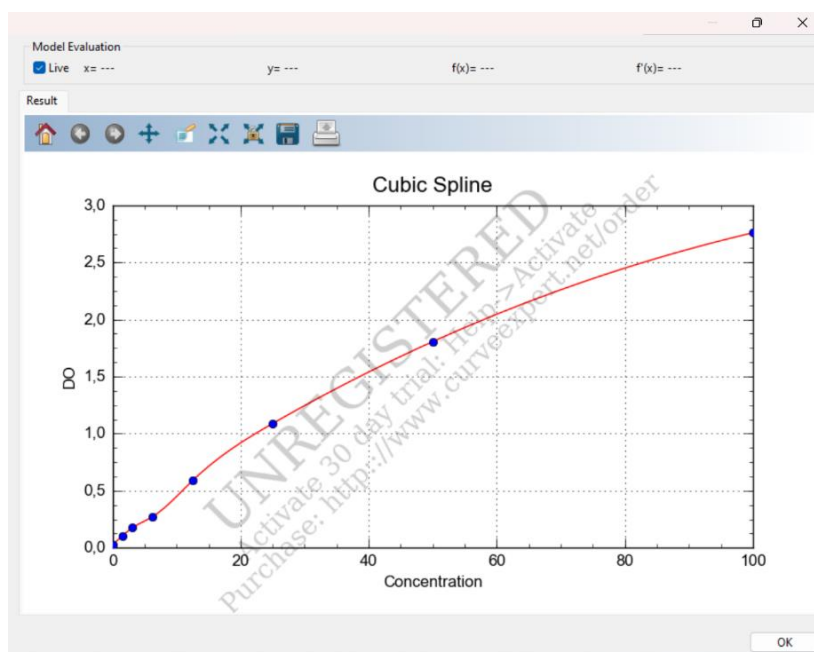


Figure 25: Courbe d'étalonnage [324].

Les concentrations des auto-anticorps anti-HK1 dans les échantillons de patients sont calculées par interpolation sur cette courbe et exprimées en ng/ml. Le facteur de dilution de 1/500 a été appliqué.

Un seuil de positivité est défini à partir des valeurs moyennes des témoins négatifs plus deux écarts-types. Toute valeur supérieure à ce seuil est considérée comme positive pour la présence d'auto-anticorps anti-HK1, conformément aux instructions fournies dans le manuel du réactif utilisé.

4.2.2.3.2. Dosage des auto-anticorps anti Kelch - like protéine 12 par technique ELISA indirecte (Antibodies.com, Cambridge, Royaume-Uni) :

Il s'agit d'une technique ELISA indirecte, dont le principe repose sur l'interaction spécifique entre les antigènes KLH12 fixés dans les puits d'une plaque de microtitration et les auto-anticorps anti-KLH12 présents dans les sérums des patients. Cette liaison est révélée par un anticorps secondaire anti-IgG humaine couplé à une enzyme, dont l'activité catalytique sur un substrat chromogène génère un signal colorimétrique mesuré par spectrophotométrie (Figure 19). Le kit ELISA utilisé est celui de la marque Antibodies.com, conformément aux recommandations du fabricant (figure 26).

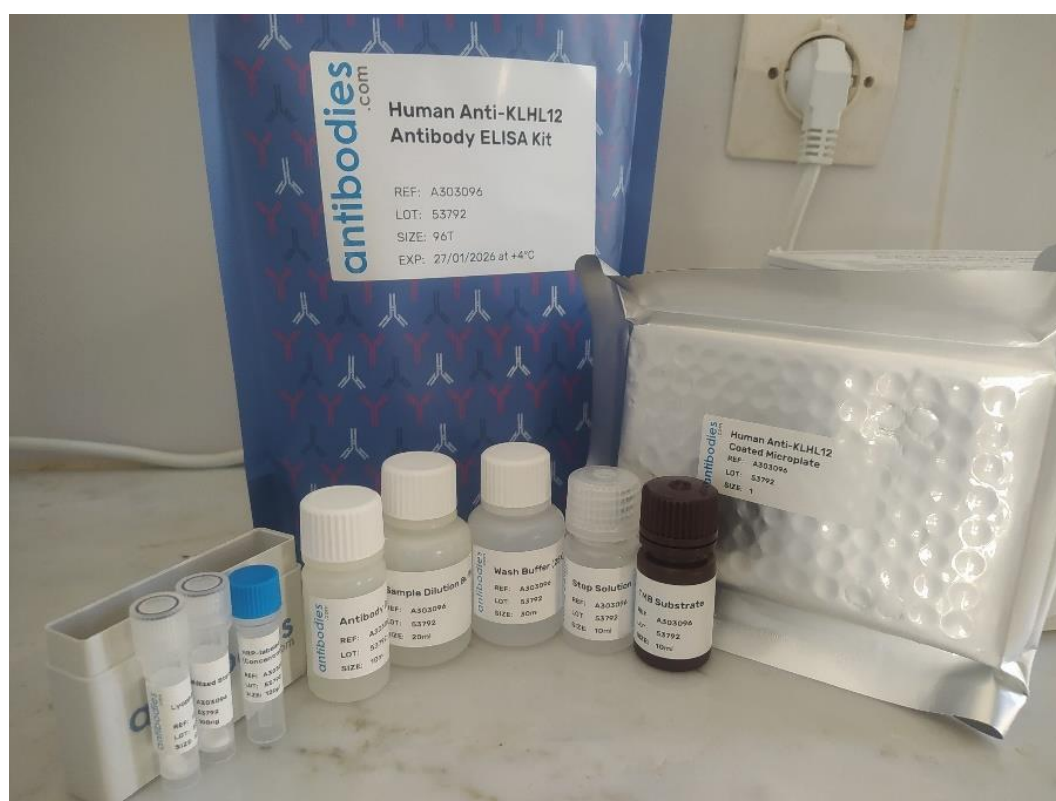


Figure 26: Kit ELISA de réactifs anti-KLH 12 (Antibodies.com, Cambridge, Royaume-Uni).

Mode opératoire :

- **Préparation des réactifs :**

On a reconstitué les standards lyophilisés en ajoutant 1 ml de diluant pour obtenir une concentration initiale de 100 ng/ml. Des dilutions sérielles au 1/2 sont ensuite réalisées pour préparer des standards aux concentrations suivantes : 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125 et 1,563 ng/ml, ainsi qu'un blanc (0 ng/ml). Les sérums des patients sont dilués au 1/1000 dans le même tampon de dilution. Le conjugué, un anticorps secondaire anti-IgG humaine couplé à la peroxydase de raifort (HRP), est dilué au 1/100 dans un tampon de dilution des anticorps. La solution de lavage est préparée en diluant le tampon de lavage concentré x25.

- **Réalisation du test :**

Avant l'ajout des standards et des échantillons, la microplaque est lavée deux fois avec la solution de lavage préparée. Ensuite, 100 µl de standards, Blanc et sérums dilués sont ajoutés dans chaque puits, couverts avec un film adhésif, et incubés 90 minutes à 37 °C. Après incubation, trois lavages successifs sont effectués. Puis, 100 µl de conjugué dilué sont ajoutés et incubés 30 minutes à 37 °C sous film adhésif. Après un second lavage (5 fois), 90 µl de substrat TMB sont ajoutés et incubés 20 minutes à 37 °C, suivis de l'arrêt de la réaction par 50 µl de solution stop. Les densités optiques sont mesurées à 450 nm.

- **Calcul et interprétation des résultats :**

Les densités optiques mesurées à 450 nm sont comparées aux valeurs des standards pour établir une courbe standard sigmoïde. Toutes les densités optiques (DO) des standards et des échantillons des patients sont calculées en soustrayant la DO du blanc pour obtenir des valeurs corrigées. La courbe est tracée à l'aide du logiciel CurveExpert Basic 2.2.3 en utilisant une interpolation par spline cubique. Les concentrations des auto-anticorps anti-KLH12 dans les échantillons de patients sont calculées par interpolation sur cette courbe et exprimées en ng/ml. Le facteur de dilution de 1/1000 a été appliqué.

Un seuil de positivité est défini à partir des valeurs moyennes des témoins négatifs plus deux écarts-types. Toute valeur supérieure à ce seuil est considérée comme positive pour la présence d'auto-anticorps anti-KLH12, conformément aux instructions fournies dans le manuel du réactif utilisé.

4.2.2.4. Dosage des protéines sériques spécifiques par néphélométrie laser sur automate BN ProSpec (Siemens Healthcare Diagnostics, Allemagne) :

Le dosage des protéines sériques, incluant l'albumine, l'orosomucoïde, l'haptoglobine, la transferrine, les immunoglobulines (IgG, IgA, IgM), la CRP, ainsi que les protéines du complément C3 et C4 (figure 27), est réalisé par néphélométrie laser à l'aide de l'automate BN Prospec (figure 28).



Figure 27: Kits des réactifs des protéines spécifiques (Siemens Healthcare Diagnostics, Allemagne)

Cette technique repose sur la précipitation des complexes antigène-anticorps en milieu soluble. Le faisceau laser de l'appareil traverse la cuve où se déroule la réaction antigène-anticorps. L'intensité lumineuse déviée par les particules en suspension est détectée par une cellule photoélectrique positionnée à un angle de 90° par rapport à la source lumineuse. La déviation mesurée est ensuite comparée à des valeurs de référence établies à partir des calibrateurs, permettant ainsi de déterminer la concentration des protéines dans le sérum.

Appareillage et protocole :

L'automate utilisé, le BN Prospec, est équipé de réactifs et de kits de calibration spécifiques aux paramètres mesurés. Chaque série de tests est validée par des contrôles internes pour garantir la fiabilité des résultats.

Les concentrations des protéines sont calculées automatiquement à partir d'une courbe d'étalonnage enregistrée dans le système.



Figure 28: Automate laser-néphélomètre BN ProSpec (*Siemens Healthcare Diagnostics, Allemagne*).

Cette méthode constitue une référence pour le dosage des protéines sériques et des composants du complément, assurant précision et reproductibilité des résultats.

Interprétation des résultats :

Protéines	Valeurs de références
Albumines	35 – 50 g/L
Orosomucoïde	6 – 1,2 g/L
Haptoglobine	0,3 – 2 g/L
Transferrine	2 – 4 g/L
IgG	6.6 – 12 .8 g/L
IgA	0.7 – 3.4 g/L
IgM	0.22 – 2.25 g/L
C3	0.9 – 1.8 g/L
C4	0.10 – 0.40 g/L
CRP	< 5 mg/L

4.2.2.5. L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) sur l'automate Capillarys (Sebia, France) :

L'EPS est une technique d'électrophorèse permettant de séparer les protéines présentes dans le sérum en différentes fractions en fonction de leur poids moléculaire et de leurs charges électriques.

Principe :

La technique est basée sur une séparation électrocinétique des protéines dans un capillaire rempli d'un électrolyte (tampon). Les protéines sont séparées en 6 fractions et détectées automatiquement, par leur absorbance, lorsqu'elles passent devant la fenêtre de détection située à l'extrémité cathodique du capillaire (figure 29).

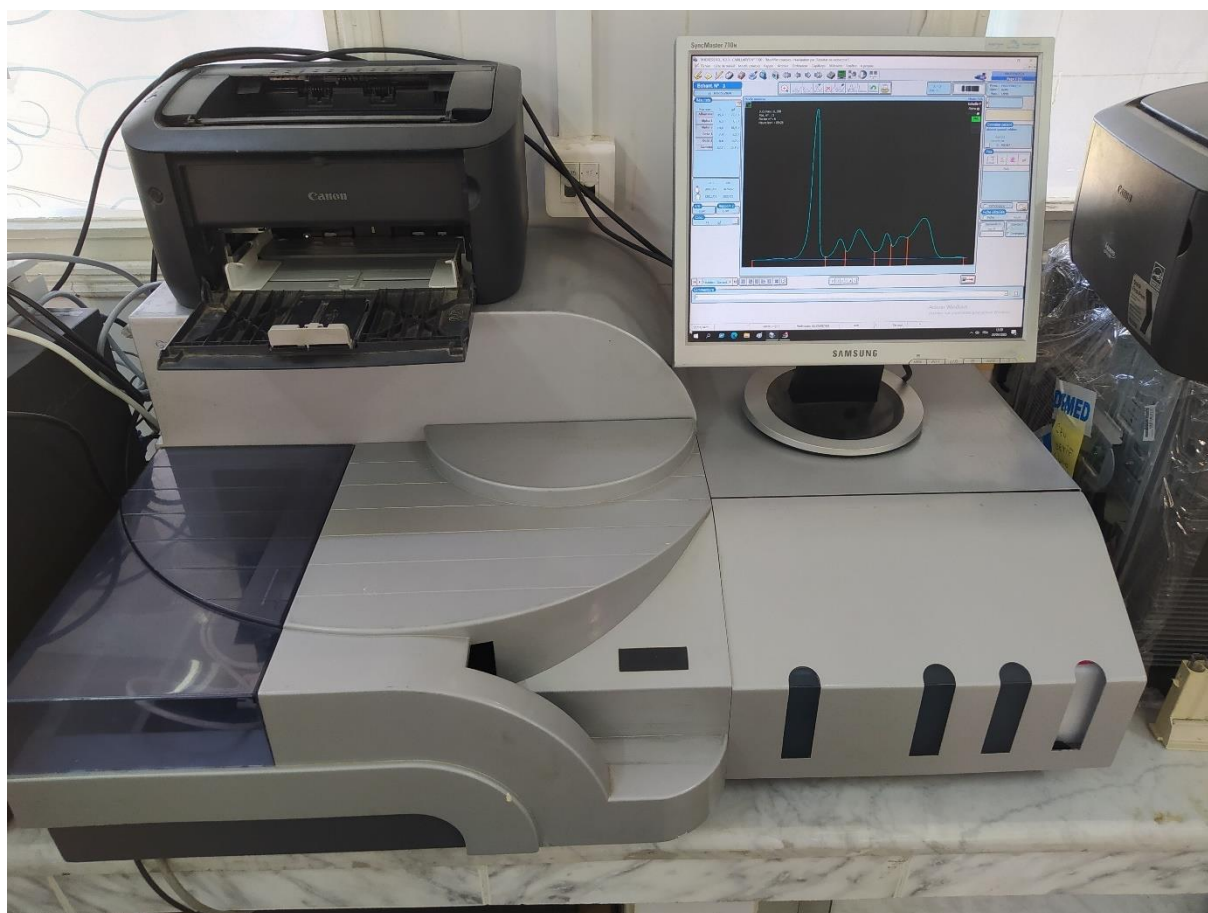


Figure 29: Automate Capillarys (Sebia, France)

Lecture et interprétation :

Les résultats sont représentés en une courbe d'électrophorèse. La hauteur des pics est proportionnelle à la concentration des protéines migrant dans chaque fraction.

Les valeurs de chacune des fractions protéiques sont rendues en pourcentage ; mais les valeurs doivent être converties en g/l par rapport à la protidémie pour l'interprétation et le diagnostic.

4.2.3. Etude génétique :

4.2.3.1. Extraction d'ADN par méthode de chromatographie d'adsorption sur colonne de silice (QIAamp DNA Blood kit, Qiagen, Allemagne) :

Le kit QIAamp DSP DNA Blood Mini utilise la technologie des membranes en silice (QIAamp) pour isoler et purifier l'ADN génomique à partir du sang total (figure 30).

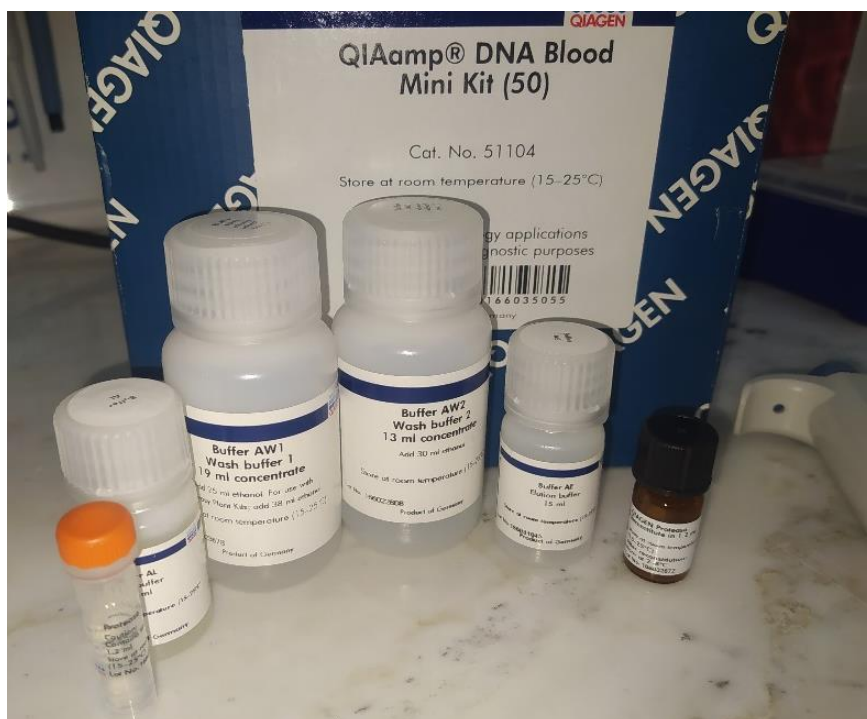


Figure 30: Kit d'extraction d'ADN QIAamp DNA Blood Mini (*QIAamp DNA Blood kit, Qiagen, Allemagne*).

Principe :

La procédure QIAamp DNA Blood Mini se déroule en quatre étapes principales. Tout d'abord, les cellules présentes dans l'échantillon de sang sont lysées. Ensuite, l'ADN génomique extrait

du lysat cellulaire est fixé à la membrane d'une colonne de centrifugation QIAamp Mini. Cette membrane subit alors une étape de lavage pour éliminer les impuretés. Enfin, l'ADN génomique est élué à partir de la membrane, obtenant ainsi un échantillon purifié prêt pour une utilisation ultérieure.

Mode opératoire :

Dans un tube de lyse (LT), 20 μ L de protéase QIAGEN (QP), 200 μ L d'échantillon (sang total) et 200 μ L de tampon de lyse (AL) sont ajoutés, puis mélangés au vortex pendant 15 secondes. Le mélange est incubé pendant 10 minutes à 56 °C (bain marie). Ensuite, 200 μ L d'éthanol sont ajoutés, suivi d'un nouveau mélange au vortex pendant 15 secondes.

Le lysat est transféré dans une colonne de centrifugation QIAamp Mini et centrifugé pendant 1 minute à 6 000 x g. La colonne est ensuite placée dans un nouveau tube de lavage (WT), où 500 μ L de tampon de lavage 1 (AW1) sont ajoutés, suivi d'une centrifugation d'une minute à 6 000 x g.

Après transfert dans un autre tube de lavage (WT), 500 μ L de tampon de lavage 2 (AW2) sont ajoutés, et une centrifugation d'une minute à vitesse maximale (environ 20 000 x g ou 14 000 tr/min) est réalisée. Une centrifugation supplémentaire de 3 minutes à vitesse maximale est ensuite effectuée pour sécher la colonne.

Enfin, la colonne est placée dans un tube d'élution (ET), et 50 à 200 μ L de tampon d'élution (AE) sont ajoutés. Après une incubation d'une minute, une centrifugation finale d'une minute à 6 000 x g a permis de récupérer l'ADN purifié (figure 31).

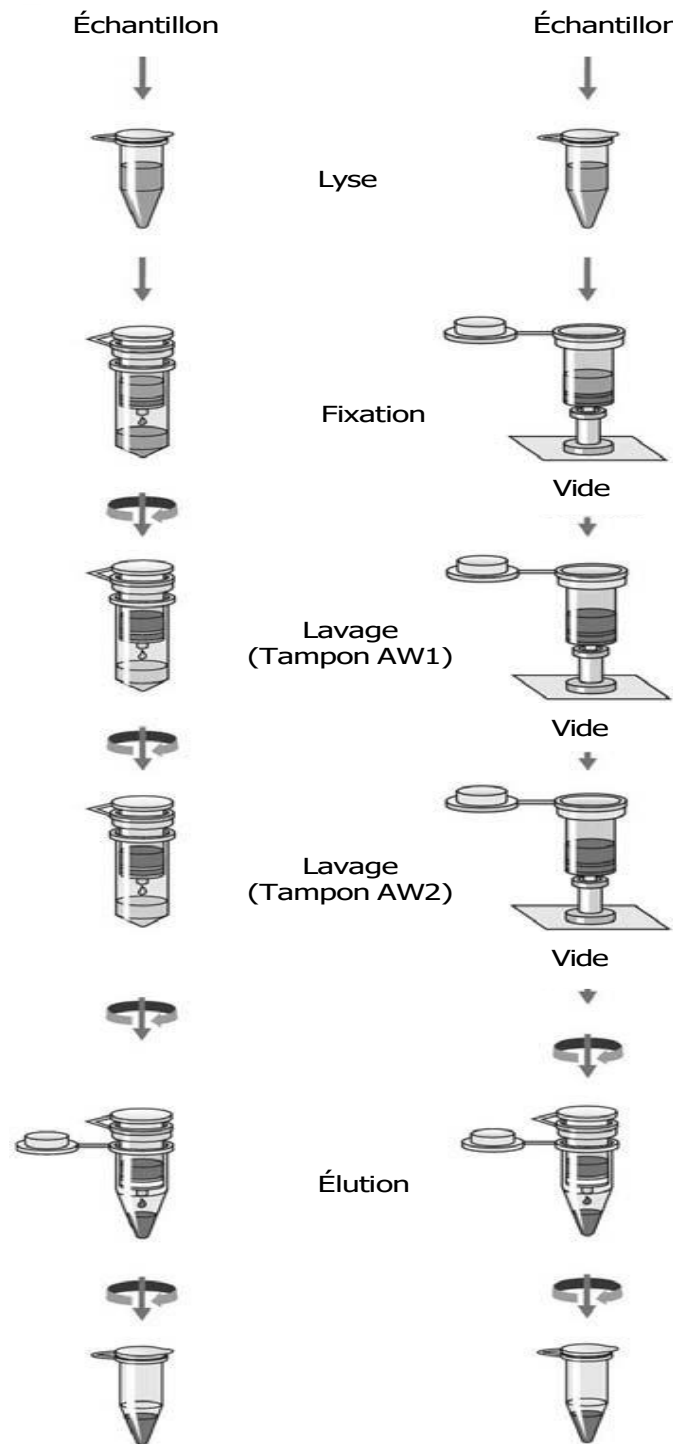


Figure 31: Les étapes d'extraction et de purification de l'ADN génomique [325].

Évaluation de la concentration et de la qualité de l'ADN :

La concentration et la qualité de l'ADN sont évaluées par spectrophotométrie à l'aide du NanoPhotometer de la marque Implen GmbH. Pour le dosage, 1 μ L d'ADN est déposé dans

l'appareil après calibration avec un blanc constitué d'eau distillée. Un rapport d'absorbance A260/A280 compris entre 1,8 et 2,0 indique une bonne qualité de l'ADN (figure 32).



Figure 32: Dosage et contrôle de qualité de la solution d'ADN.

4.2.3.2. Etude du Single Nucleotide polymorphism par la technologie TaqMan (Applied BioSystems™, Thermo Fisher Scientific, Californie, États-Unis) :

L'analyse des cinq SNPs est réalisée par PCR en temps réel, en utilisant la technologie TaqMan d'Applied BioSystems™ (Figure 33).



Figure 33: TaqMan SNP genotyping utilisés (Applied BioSystems™, Thermo Fisher Scientific, Californie, États-Unis).

Principe :

La PCR en temps réel repose sur la détection et la quantification d'un marqueur fluorescent durant la réaction d'amplification. L'intensité du signal fluorescent est proportionnelle à la quantité de produits amplifiés.

En surveillant la fluorescence émise à chaque cycle, il est possible de suivre en temps réel la formation des produits de PCR pendant la phase exponentielle, où la quantité de produits générés est directement liée à la quantité initiale d'ADN matrice.

La détection des produits d'amplification repose sur un marquage spécifique utilisant une ou deux sondes fluorescentes, telles que les sondes TaqMan ou les balises moléculaires.

Dans cette étude, deux sondes TaqMan ont été utilisées : VIC et FAM, l'une s'hybride à l'allèle sauvage et l'autre s'hybride à l'allèle variant.

Protocoles opératoires :

Les conditions de PCR sont maintenues identiques pour tous les polymorphismes étudiés, seules les sondes sont spécifiques de chaque polymorphisme (tableau 8).

Tableau 8: Références des AD Mix TaqMan utilisés (Sondes).

Polymorphisme étudié	rs utilisé	Sondes utilisées (VIC/FAM)
IRF5	rs2004640	GCTGCGCCTGGAAAGCGAGCTCGGG[T/G]GGGTGCCTACAGCA GGGTGCGCCC
IRF7	rs1131665	CCCCAGGCAAGGGCCTCACTGACCT[C/T]GGAAGAAGACTCTG AAGTCGAAGAT
CD247	rs2056626	AGACTAGGAAAGAGGGCGACAAGCG[G/T]GTGGGGTTGTTAG GTAGAACTTCCT
TNFAIP3	rs5029939	GTCACCTAACTAGTTAGGAGCAGA[C/G]TTAAGCTAGAACCA AGGTCCCCTGG
STAT4	rs7574865	TATGAAAAGTTGGTGACCAAAATGT[G/T]AATAGTGGTTATCTT ATTCAGTGG

La préparation des échantillons et du mélange réactionnel de PCR a suivi plusieurs étapes. La concentration finale de l'ADN est ajustée à 60 ng/μL. Le TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems) et l'AD Mix TaqMan SNP Genotyping Assays (contenant des sondes TaqMan MGB marquées avec des fluorochromes FAM et VIC) sont laissés à température ambiante pendant 30 minutes avant la manipulation (tableau 9).

Tableau 9: Mélange réactionnel pour la PCR.

Composant	Quantité par puit
AD Mix	0,3 μl
Master Mix	6 μl
Eau distillée stérile	4,7 μl

Le mélange réactionnel est préparé en tenant compte du nombre d'échantillons à analyser, en y ajoutant deux échantillons supplémentaires (n+2).

Après homogénéisation par vortex, le mélange est distribué dans des tubes PCR contenant l'ADN génomique, avec un volume final de 12 μL par tube.

Pour chaque échantillon, 1 μL d'ADN est ajouté dans une plaque de 96 puits, et 1 μL d'eau distillée est utilisé dans les deux derniers puits comme témoins négatifs. Enfin, la plaque a été scellée à l'aide d'une feuille thermocollante et placée dans le thermocycleur pour l'amplification.

Tableau 10: les conditions du cyclage thermique.

Étape	Tests de géotypage TaqMan® SNP prédéfinis et personnalisés		
	Température	Temps	Cycles
Activation du Taq Poly	95°C	10 min	HOLD
Dénaturation	95°C	15 s	40
Élongation	60°C	1 min	

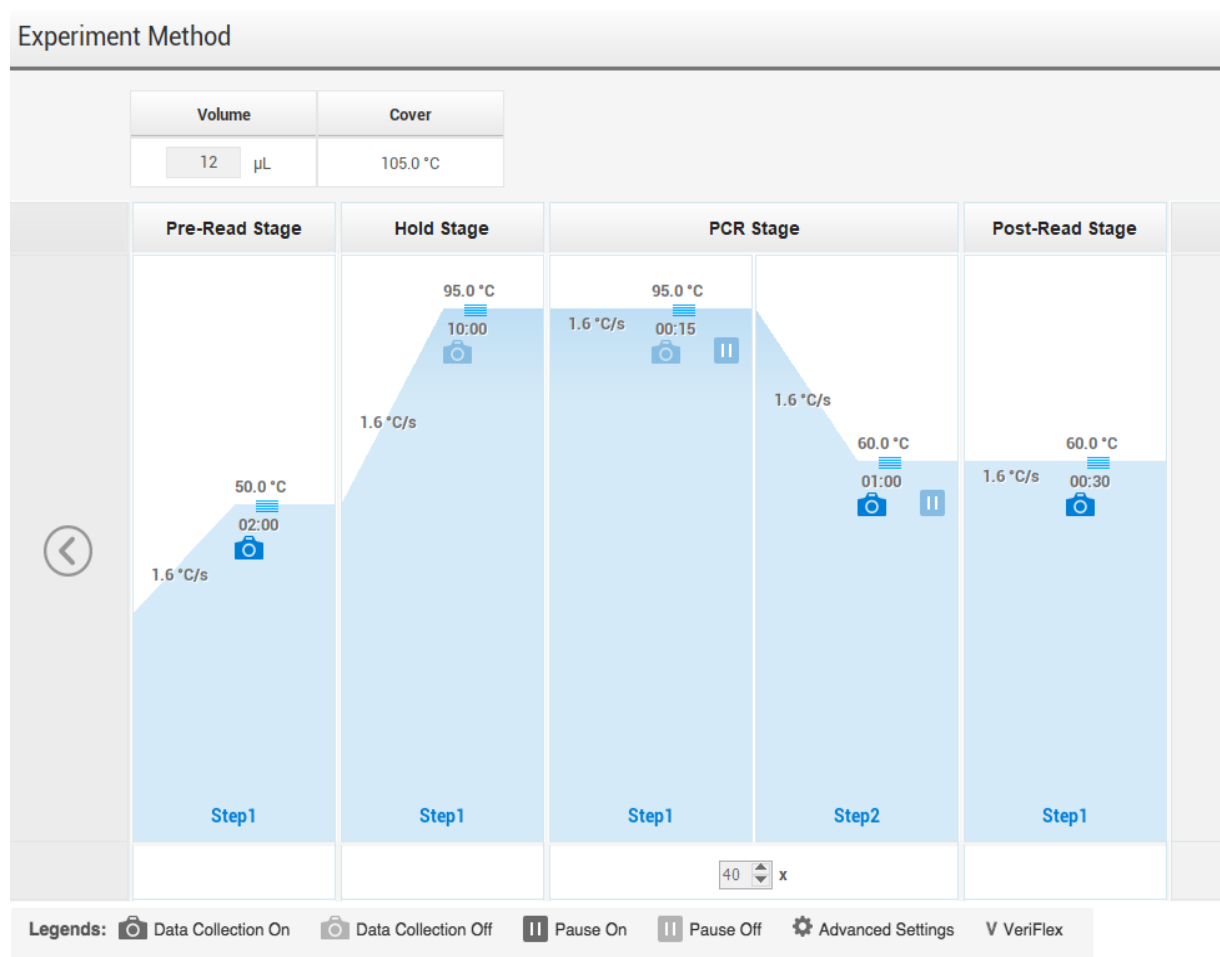


Figure 34: les conditions du cyclage thermique.

La réaction de PCR est réalisée dans le thermocycleur QuantStudio 1 Real-Time PCR System (Applied Biosystems™, Thermo Fisher Scientific, Californie, États-Unis) (figure 35).



Figure 35: PCR en temps réel Quantstudio1®.

Lecture des résultats :

La fluorescence est mesurée à l'aide du détecteur intégré au thermocycleur et analysée grâce au logiciel d'Applied Biosystems. Une réaction de génotypage en point final a permis de déterminer le génotype des échantillons inconnus :

- Homozygotes pour l'allèle 1 (présence exclusive de l'allèle 1).
- Homozygotes pour l'allèle 2 (présence exclusive de l'allèle 2).
- Hétérozygotes (présence simultanée des allèles 1 et 2).

Lors de la PCR, des sondes spécifiques, marquées par des fluorophores distincts, sont utilisées pour discriminer les deux allèles :

- Le fluorophore VIC® est lié à l'extrémité 5' de la sonde spécifique de l'allèle 1.
- Le fluorophore FAM™ est lié à l'extrémité 5' de la sonde spécifique de l'allèle 2.

Les résultats sont représentés sous forme de points, chaque échantillon étant associé à un point sur le graphique :

- Les points bleus (émission FAM) indiquent des homozygotes pour l'allèle 2.
- Les points rouges (émission VIC) indiquent des homozygotes pour l'allèle 1.
- Les points verts (émission des deux fluorophores) correspondent aux échantillons hétérozygotes.
- Les points noirs indiquent une PCR échouée ou un positionnement ambigu.

Le fournisseur précise pour chaque mix l'association de chaque fluorophore (VIC et FAM) à l'allèle sauvage ou muté (figure 36).

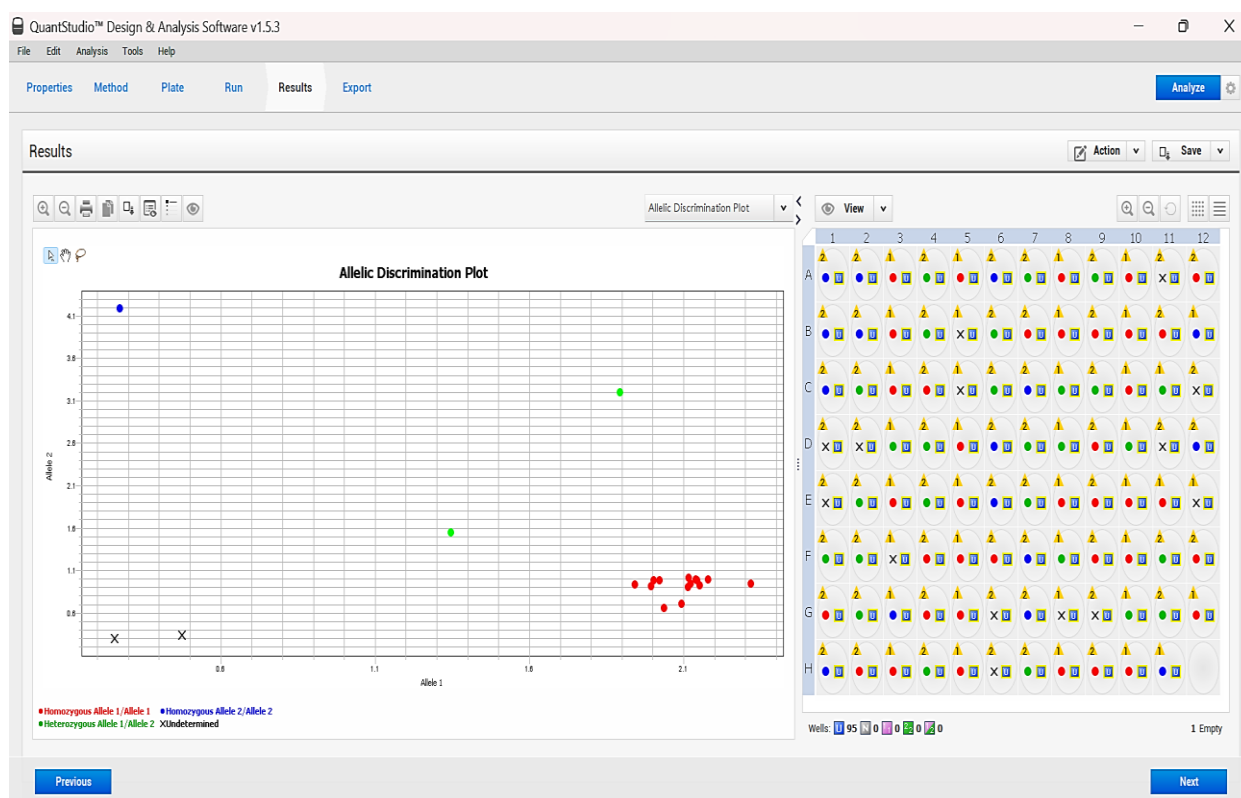


Figure 36: Représentation graphique des génotypes en fonction du type de fluorescence.

4.3. VARIABLES ETUDIEES :

- Données démographiques : âge, sexe et service de provenance et durée d'évolution de la maladie.
- Manifestations cliniques : antécédents personnels et MAI associées, symptômes et complications.
- Paramètres biologiques : Autoanticorps, Immunoglobulines, protéines de l'inflammation et du complément, polymorphismes génétiques.

4.4. ANALYSES STATISTIQUES :

L'évaluation de l'association entre la présence des différents auto-anticorps spécifiques et les manifestations cliniques ou les complications de la CBP est réalisée à l'aide du test du χ^2 de Pearson.

La comparaison des concentrations de C3 et C4 entre les patients et les témoins est réalisée à l'aide du test de Mann-Whitney.

La comparaison des concentrations des immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) entre les patients et les témoins est réalisée à l'aide du test t de Student.

L'évaluation des associations entre les concentrations sériques d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) ou des protéines du complément (C3, C4) et les manifestations cliniques ou complications est réalisée à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman (ρ).

La comparaison de la prévalence des auto-anticorps anti-HK1 et anti-Kelch12 entre les patients et les témoins est effectuée à l'aide du test du χ^2 de Pearson.

L'analyse des polymorphismes génétiques (SNP) est réalisée en comparant les fréquences alléliques et génotypiques entre les patients atteints de CBP et les témoins. L'équilibre de Hardy-Weinberg est vérifié à l'aide du test du khi-deux (χ^2) afin d'assurer que la distribution des génotypes attendus respecte les attentes théoriques de la population.

Les fréquences alléliques sont calculées selon la formule suivante :

Fréquence de l'allèle X = Nombre de l'allèle X / 2N (avec N correspondant au nombre total de patients ou de témoins).

La comparaison des fréquences alléliques et génotypiques entre les deux groupes est effectuée à l'aide du test du χ^2 de Pearson.

Lorsque les effectifs théoriques sont insuffisants (<5), le test exact de Fisher est appliqué.

Les valeurs de p inférieures à 0,05 sont considérées comme statistiquement significatives.

Lorsque des différences significatives sont observées, l'Odds Ratio (OR) et son intervalle de confiance (IC) à 95 % sont calculés. Un OR supérieur à 1 indique une association avec un risque accru de CBP, tandis qu'un OR inférieur à 1 suggère un effet protecteur de l'allèle étudié.

Les analyses statistiques sont réalisées à l'aide des logiciels SPSS et Compare2-Winpepi.

4.5. CONSIDERATION ETHIQUE :

Notre étude est menée après obtention du consentement éclairé de l'ensemble des patients et des témoins (annexe 2), tout en garantissant strictement le respect de leur anonymat.

RESULTATS

5. RESULTATS :

5.1. CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS :

5.1.1. Age, âge au moment du diagnostic et durée d'évolution de la maladie :

L'âge moyen des patients inclus dans notre étude est de 52,9 ans, avec un écart type de 13,9 ans. La médiane de l'âge est de 53 ans, et les âges varient entre 16 ans et 83 ans.

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 50,8 ans, avec un écart type de 13,7 ans. La médiane est de 50 ans, et les âges au diagnostic varient de 16 ans à 81 ans.

La durée d'évolution de la maladie, présente une moyenne de 2,4 ans, avec un écart type de 3,7 ans. La médiane est de 0 an, indiquant que pour la moitié des patients, la durée d'évolution est inférieure ou égale à 0 an. La durée d'évolution varie entre 0 an et 16 ans.

Dans le groupe témoin, l'âge moyen est de 51,4 ans, avec un écart type de 12,7 ans. La médiane de l'âge est de 52 ans, et les âges s'étendent de 18 à 79 ans (Tableau 11).

Tableau 11: Age, Age au moment du diagnostic et la durée d'évolution de la maladie.

Caractéristique	Patients (n=56)	Témoins (n=56)
Âge (ans)	Moyenne : 52,9 ± 13,9	Moyenne : 51,4 ± 12,7
	Médiane : 53.0	Médiane : 52.0
	Min–Max : 16–83	Min–Max : 18–79
Âge au diagnostic (ans)	Moyenne : 50,8 ± 13,7	–
	Médiane : 50.0	
	Min–Max : 16–81	
Durée d'évolution (années)	Moyenne : 2,4 ± 3,7	–
	Médiane : 0.0	
	Min–Max : 0–16	

5.1.2. Sexe :

Dans notre étude, nous avons remarqué une nette prédominance du sexe féminin, représentant 91,1% (51 patientes) contre 8,9% (5 patients) pour le sexe masculin, avec un sex-ratio = 10,2. De façon identique, le groupe témoin présente une proportion similaire avec 91,1 % de femmes (51 sujets) et 8,9 % d'hommes (5 sujets), soit un sex-ratio équivalent (tableau 12).

Tableau 12: Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Patients n (%)	Témoins n (%)
Hommes	5 (8,9)	5 (8,9)
Femmes	51 (91,1)	5 (91,1)
Total	56 (100)	56 (100)

5.1.3. Service de provenance :

Dans notre étude, nous avons inclus une majorité de patients pris en charge au CHU de Sétif, représentant 50,9 % (29 patients). Parmi eux, 20 ont été pris en charge en consultations externes, soit 35,1 %, et 9 en hospitalisation, soit 15,8 %. Les cabinets privés viennent en deuxième position avec 36,8 % (21 patients). Les autres structures représentent des proportions plus faibles : 3 patients à l'EPH Bougaa, dont 1 en hospitalisation, ainsi que 2 patients à l'EPH El Eulma et 2 à l'EPH Ain Kbira, avec 1 en hospitalisation dans chacune de ces structures (tableau 13).

Tableau 13: Répartition des patients selon le lieu et le type de prise en charge.

Types de prise en charge	Hospitalisation n (%)	Consultation n (%)
CHU de Sétif	9 (15,8%)	20 (35,1%)
EPH Bougaa	1 (1,8%)	2 (3,5%)
EPH Ain Kbira	1 (1,8%)	1 (1,8%)
EPH El Eulma	1 (1,8%)	1 (1,8%)
Cabinets privés	0 (0%)	21 (36,8%)

5.2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :

5.2.1. Antécédents personnels et familiaux :

Les résultats de notre étude montrent que les MAI associées concernaient 25 % des patients (14 patients), suivies par la gastrite à *Helicobacter pylori*, confirmée par examen anatomopathologique des biopsies gastriques, déclarée chez 21,4 % des cas (12 patients). 19,6 % des patients sont diabétiques (11 patients), et l'hypertension artérielle (HTA) est retrouvée chez 12,5 % des patients (7 patients). La dysthyroïdie est présente dans 14,3 % des cas (8 patients), tandis que la cholécystectomie est notée chez 4 patients (7,1 %). D'autres antécédents, comme les infections, sont encore moins fréquents, touchant une ou deux personnes (1,8 % à

5,4 %). Enfin, 25 % des patients (14 patients) ne présentent aucun antécédent notable (tableau 14).

Tableau 14: Répartition des patients selon les antécédents personnels.

Antécédent personnel	Effectif (n)	Pourcentage (%)
RAS	14	25
Maladies auto-immunes associées	14	25
Gastrite à <i>Helicobacter pylori</i>	12	21.4
Diabète	11	19.6
Dysthyroïdie	8	14.3
Hypertension artérielle	7	12.5
Cholécystectomie	4	7.1
Giardiase	3	5.4
Ulcère gastrique	2	3.6
Tuberculose	2	3.6
Kyste hydatique du foie	2	3.6
Appendicectomie	1	1.8
Cancer métastatique	1	1.8
Uvéite	1	1.8
Sarcoïdose	1	1.8
Insuffisance rénale chronique	1	1.8
Asthme	1	1.8
Hépatite B	1	1.8
Hépatite A	1	1.8
Infection à CMV	1	1.8

Parmi les 56 patients inclus dans notre étude, nous avons identifié un cas familial comprenant une mère et son fils atteints de CBP, ainsi qu'un autre cas impliquant deux sœurs également atteintes de CBP. La CBP ou d'autres MAI ne sont pas signalées dans les membres des familles des autres patients.

5.2.2. Maladies auto-immunes associées à la CBP :

Les résultats de notre étude montrent que la majorité des patients, soit 75 % (42 patients), ne présentent aucune maladie auto-immune associée (RAS) à la CBP. Parmi ceux ayant des maladies auto-immunes associées à la CBP, la thyroïdite de Hashimoto est la plus fréquente, touchant 7,1 % des patients (4 patients).

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGJ) et la sclérodermie (SSc) sont observés respectivement chez 5,4 % des patients (3 patients). D'autres pathologies, comme la polyarthrite rhumatoïde

(PR), la maladie cœliaque, et l'hépatite auto-immune (HAI), concernent chacune 3,6 % des patients (2 patients).

Enfin, la spondylarthrite ankylosante (SPA), la maladie de Crohn, et la maladie de Basedow, sont retrouvées chez seulement 1,8 % des patients (1 patient) chacune (tableau 15).

Tableau 15: Répartition des patients selon les maladies auto-immunes associées.

Maladie Auto-immune associée	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Maladie de Basedow	1	1.8
Spondylarthrite ankylosante	1	1.8
Maladie de Crohn	1	1.8
Maladie cœliaque	2	3.6
Polyarthrite rhumatoïde	2	3.6
Hépatite auto-immune	2	3.6
Sclérodermie	3	5.4
Syndrome de Gougerot-Sjögren	3	5.4
Thyroïdite de Hashimoto	4	7.1
RAS	42	75.0

En outre, notre étude met en évidence plusieurs associations de maladies auto-immunes chez les patients atteints de CBP (tableau 16) :

- ✓ Syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde et CBP : Cette association est observée chez 1 patient (1,8 %).
- ✓ Hépatite auto-immune, maladie de Crohn et CBP : Cette combinaison est également présente chez 1 patient (1,8 %).
- ✓ Syndrome de Gougerot-Sjögren, spondylarthrite ankylosante et CBP : Une autre association est notée chez 1 patient (1,8 %).
- ✓ Syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie et CBP : Cette association est retrouvée chez 1 patient (1,8 %).

Tableau 16: Répartition des patients selon les associations des MAI.

Association des maladies auto-immunes	Effectif (n)	Pourcentage (%)
SGJ. PR. SSc	1	1.8
SGJ, SPA	1	1.8
HAI, Maladie de Crohn	1	1.8
SGJ, PR	1	1.8

5.2.3. Manifestations cliniques et complications :

5.2.3.1. Manifestations cliniques :

Parmi les patients inclus dans notre étude, l'asthénie constitue le symptôme le plus fréquent, retrouvée chez 92,9 % des cas (52 patients). Le prurit est observé chez 50,0 % des patients (28 cas) et l'ictère chez 44,6 % (25 cas). Le syndrome sec est retrouvé chez 23,2 % des patients (13 cas), tandis que l'hépatomégalie et les œdèmes des membres inférieurs concernent respectivement 30,4 % (17 cas) et 21,4 % (12 cas).

Les douleurs abdominales sont présentes chez 17,9 % des patients (10 cas), et une mélanodermie est notée chez 26,8 % d'entre eux (15 cas). Enfin, les xanthomes demeurent rares, observés dans un seul cas (1,8 %), comme présenté dans le tableau 17

Tableau 17: Répartition des patients selon les manifestations cliniques.

Manifestation clinique	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Asthénie	52	92.9
Prurit	28	50
Ictère	25	44.6
Syndrome sec	13	23.2
Hépatomégalie	17	30.4
Œdème des membres inférieures	12	21.4
Douleurs abdominales	10	17.9
Mélanodermie	15	26.8
Xanthomes	1	1.8

5.2.3.2. Complications de la maladie :

Chez les patients de notre étude, les complications les plus fréquentes sont la cirrhose, présente chez 41,1 % (23 patients), et l'hypertension portale (HTP), observée chez 39,3 % (22 patients). La splénomégalie est constatée chez 26,8 % (15 patients), suivie par l'ostéoporose et les varices œsophagiennes, présentes chacune chez 23,2 % (13 patients). L'ascite est signalée chez 23,2 % (13 patients).

Des complications plus sévères, telles que l'insuffisance hépatique terminale, sont rapportées chez 12,5 % (7 patients), pour lesquels une transplantation hépatique est recommandée. L'encéphalopathie hépatique est retrouvée chez 7,1 % (4 patients). Enfin, 12,5 % (7 patients) sont décédés (tableau 18).

Tableau 18: Répartition des patients selon les complications.

Complications	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Ascite	13	23.2
Ostéoporose	13	23.2
Splénomégalie	15	26.8
Cirrhose	23	41.1
Hypertension portale	22	39.3
Varices œsophagiennes	15	26.8
Encéphalopathie hépatique	4	7.1
Insuffisance hépatique terminale	7	12.5
Décès	7	12.5

5.3. EXAMENS PARACLINQUES :

5.3.1. Ponction biopsie hépatique :

Sur les 56 patients atteints de CBP inclus dans l'étude, 15 ont bénéficié d'une biopsie hépatique (PBH), soit 26,8%, tandis que cet examen n'a pas pu être réalisé chez 41 patients (73,2%), comme indiqué dans le tableau suivant :

Tableau 19: Répartition des patients selon la ponction biopsie hépatique.

PBH	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Non faite	41	73.2
Faite	15	26.8

Les analyses histologiques des biopsies réalisées révèlent des caractéristiques typiques de la CBP. Parmi ces patients, plusieurs présentent une fibrose portale et périportale, souvent associée à une hépatopathie chronique cirrhotique. Des cas de cirrhose micro et macro nodulaire, de CBP stade II avec ductopénie, ainsi que de formes débutantes et actives avec cholestase chronique et fibrose avancée sont identifiés. Une stéatose microvacuolaire avec cholangite est également observée.

5.3.2. Examens radiologiques :

Parmi les 56 patients inclus dans l'étude, l'échographie est l'examen radiologique le plus fréquemment réalisé, avec 35 patients explorés (62,5%). Parmi eux, 12 patients (34,3%) présentent des résultats normaux, tandis que 23 patients (65,7%) présentent des anomalies, notamment des hépatopathies chroniques, des cirrhoses ou des splénomégalies.

L'IRM est réalisée chez 12 patients (21,4%). Parmi ces patients, 4 (33,3%) ont des résultats sans anomalies, alors que 8 patients (66,7%) présentent des anomalies, incluant des signes d'hypertension portale, d'ascite ou de cirrhose.

La tomodensitométrie (TDM) est effectuée chez 8 patients (14,3%). Les résultats montrent des examens normaux chez 3 patients (37,5%), tandis que 5 patients (62,5%) présentent des anomalies telles que des lésions hépatiques, un foie dysmorphique ou une cirrhose.

La Bili-IRM est réalisée chez 10 patients (17,9%). Les résultats normaux sont observés chez 5 patients (50 %), tandis que les 5 autres (50 %) présentent des anomalies, notamment des signes de cholangite ou d'autres atteintes biliaires. Enfin, 21 patients (37,5%) n'ont bénéficié d'aucun examen radiologique (tableau 20).

Tableau 20: Répartition des patients selon les examens radiologiques Réalisés.

Examen radiologique	Sans anomalies n (%)	Avec anomalies n (%)	Total n (%)
Echographie	12 (34.3)	23 (65.7)	35 (62,5)
IRM	4 (33.3)	8 (66.7)	12 (21,4)
TDM	3 (37.5)	5 (62.5)	8 (14,3)
Bili-IRM	5 (50)	5 (50)	10 (17,9)
Aucun examen	—	—	21 (37,5)

5.3.3. Examens biologiques :

Au moment du diagnostic, les patients présentaient un bilan biochimique en faveur d'une cholestase dans 100% des cas (56 patients). Une cytolysé est observée chez 30 patients (53,6%), et elle est toujours associée à une cholestase. Le reste des patients, soit 26 (46,4%), présentaient une cholestase isolée (tableau 21).

Tableau 21: Répartition des patients selon les syndromes de cholestase et de cytolyse.

Syndrome	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Cholestase	56	100
Cytolyse	30	53.6
Cholestase + Cytolyse	30	53.6
Cholestase isolée	26	46.4

D'autres paramètres biologiques ont été analysés à partir des bilans réalisés au moment du diagnostic, et les résultats ont été extraits des dossiers médicaux des patients. Concernant la bilirubine totale, elle était élevée chez 10 patients (17,9%) et normale chez 20 patients (35,7%). Pour la bilirubine libre, des valeurs élevées ont été observées chez 8 patients (14,3%) et normales chez 22 patients (39,3%). La bilirubine conjuguée était élevée chez 7 patients (12,5%) et normale chez 23 patients (41,1%).

Le cholestérol a été retrouvé élevé chez 12 patients (21,4%) et normal chez 28 patients (50%).

Enfin, l'anémie a été signalée chez 8 patients (14,3%) et la thrombopénie chez 12 patients (21,4%), comme présenté dans le tableau 22.

Tableau 22: Répartition des paramètres biologiques et hématologiques chez les patients au moment du diagnostic

Résultat	Normal n (%)	Elevé n (%)
Bilirubine totale	20 (35.7)	10 (17.9)
Bilirubine libre	22 (39.3)	8 (14.3)
Bilirubine conjuguée	23 (41.1)	7 (12.5)
Cholestérol	28 (50)	12 (21.4)
Anémie	-	8 (14.3)
Thrombopénie	-	12 (21.4)

Pour les autres patients, ces bilans n'ont pas été réalisés ou les résultats n'étaient pas disponibles dans les dossiers médicaux.

En outre, sur les 56 patients inclus dans l'étude, la sérologie virale a révélé un résultat positif pour l'hépatite B chez une seule patiente (1,8%), tandis que 55 patients (98,2%) présentaient un résultat négatif. Les sérologies de l'hépatite C et du VIH étaient négatives chez l'ensemble des patients (100,0%).

5.4. PROFIL IMMUNOLOGIQUE :

5.4.1. Autoanticorps :

5.4.1.1. Présence des AAN, titre et aspect de fluorescence :

Les principaux aspects obtenus par IFI sur cellules HEp-2 sont détaillés dans le tableau ci-après :

Tableau 23: Répartition selon l'aspect de fluorescence par IFI sur cellule Hep2

Aspect de Fluorescence		Effectif (n)	Pourcentage (%)
Cytoplasmique		45	80.4
Nucléaire	Multiple Nuclear Dot	16	28.6
	Membranaire	11	19.6
	Moucheté	4	7.1
	Centromérique	3	5.4
Négatif		4	7.1

Sur un total de 56 patients inclus dans l'étude, l'aspect cytoplasmique est le plus représenté, observé chez 45 patients (80,4 %), suivi par l'aspect Multiple Nuclear Dot (MND), retrouvé chez 16 patients (28,6 %), et l'aspect membranaire, identifié chez 11 patients (19,6 %). Des aspects moins fréquents sont identifiés, notamment moucheté chez 4 patients (7,1 %) et centromérique chez 3 patients (5,4 %). Enfin, 4 patients (7,1 %) ne présentent aucun aspect de fluorescence détectable.

Par ailleurs, les titres de ces auto-anticorps sont élevés pour tous les malades séropositifs.

A noter que plusieurs aspects de fluorescence sont observés chez un même patient, avec des associations variables entre les différents aspects. Certains patients présentent simultanément un aspect cytoplasmique et un aspect MND, tandis que d'autres combinent un aspect membranaire avec un aspect centromérique ou moucheté.

5.4.1.2. Type d'auto anticorps identifiés par immunodot :

Tableau 24: Répartition des patients selon le type d'auto anticorps retrouvés

Type d'auto-anticorps	Effectif (n=56)	Pourcentage (%)
AAM-M2	45	80,4
M2-3E	45	80,4
SP100	20	35,7
GP210	16	28,6
PML	5	8,9
Anti-actine	2	3,6
Anti-SLA	0	0,0
Anti-LKM-1	0	0,0
Anti-LC-1	0	0,0
Séronégatifs	4	7,1

Notre étude montre que la spécificité des auto-anticorps la plus fréquemment retrouvée est celle dirigée contre les anticorps anti mitochondries : AAM-M2 et M2-3E, détectés chez 45 patients chacun, soit 80,4 % des malades. Les anticorps anti SP100 sont retrouvés positifs chez 20 patients (35,7 %), tandis que les anticorps anti GP210 sont détectés positifs chez 16 patients (28,6 %). Enfin, les anticorps anti PML sont retrouvés positifs chez seulement 5 patients, soit 8,9 % des cas.

En outre, nos résultats montrent que la majorité des patients de notre étude présentent une association d'auto-anticorps, avec une prédominance de l'association AAM-M2 + M2-3E (33,9%). Les patients séronégatifs représentent 7,1% des cas. Les autres associations sont observées avec des effectifs plus faibles.

Par ailleurs, les anticorps anti-muscle lisse, de spécificité anti-actine, sont positifs chez seulement 2 patients (3,6 %). La recherche des anticorps anti-SLA, anti-LKM-1 et anti-LC-1 s'est avérée négative chez tous les patients (tableau 24).

Des auto-anticorps non spécifiques de la CBP ont été retrouvés : chez 3 patients (5,4%), l'aspect moucheté observé en IFI était associé à la présence d'anticorps anti-SSA. Tous les autres anticorps antinucléaires testés (anti-SSB, anti-Sm, anti-RNP, anti-Scl70, anti-Jo1) étaient négatifs.

Enfin, nous avons identifié d'autres auto-anticorps chez certains patients, tels que le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-CCP, présents chez 3 patients (5,4%), ainsi que les anticorps

anti-thyroglobuline (anti-TG) et anti-thyroperoxydase (anti-TPO). Cependant, la recherche de ces auto-anticorps ne faisait pas partie des objectifs de cette étude ; nous avons obtenu ces résultats à partir des dossiers médicaux de certains patients.

5.4.1.3. Association entre le type d'autoanticorps et les manifestations cliniques :

Dans notre étude, l'**AAM-M2** est retrouvé chez la majorité des patients présentant une asthénie (95,6 %) et, dans une moindre mesure, des douleurs abdominales (22,2 %) et un prurit (53,3 %). Bien que les fréquences soient élevées, aucune de ces associations n'est significative ($p = 0,113$; $p = 0,084$; $p = 0,313$ respectivement). Les autres manifestations cliniques, telles que l'ictère, l'hépatomégalie, la mélanodermie, le syndrome sec, les œdèmes des membres inférieurs et les xanthomes, ne montrent pas d'association statistiquement significative avec cet anticorps ($p > 0,05$).

L'anticorps **anti-SP100**, présente deux associations statistiquement significatives : l'ictère (65,0 % ; OR = 3,71 ; IC95 = 1,17–11,74 ; $p = 0,022$) et la **mélanodermie** (50,0 % ; OR = 6,20 ; IC95 = 1,71–22,49 ; $p = 0,003$). Les autres symptômes, notamment l'asthénie (95,0 % ; $p = 0,643$), le prurit (55,0 % ; $p = 0,577$), le syndrome sec (20,0 % ; $p = 0,752$), l'hépatomégalie (35,0 % ; $p = 0,573$), les œdèmes des membres inférieurs (35,0 % ; $p = 0,065$) et les xanthomes (5,0 % ; $p = 0,357$), ne présentent aucune association statistiquement significative.

L'**anticorps anti-GP210** est observé chez tous les patients présentant une asthénie (100 %) et chez 62,5 % de ceux ayant un ictère, mais ces associations ne sont pas significatives ($p = 0,189$ et $p = 0,09$, respectivement). Le syndrome sec (37,5 % ; $p = 0,109$) et l'hépatomégalie (12,5 % ; $p = 0,107$) montrent également une tendance statistique non confirmée. Aucune autre manifestation, notamment le prurit, les œdèmes des membres inférieurs, la mélanodermie ou les xanthomes, ne présente de lien statistiquement significatif avec la positivité de l'anti-GP210.

Enfin, l'**anticorps anti-PML** a été retrouvé chez la totalité des patients présentant une asthénie (100 %) sans association statistiquement significative ($p = 0,516$; OR = 1,04 ; IC95 = 0,05–22,05). Les autres manifestations, telles que l'ictère ($p = 0,647$), la mélanodermie ($p = 0,113$) ou les douleurs abdominales ($p = 0,214$), ne montrent pas de lien significatif. Les xanthomes, très rares, n'ont pas permis d'analyse concluante ($p = 0,752$), (tableau 25).

Tableau 25: Association entre le type d'auto-anticorps et les symptômes chez les patients atteints de CBP.

Symptôme	AAM-M2+ (n=45) Effectif (%) <i>p</i> -value OR (95IC)	SP100+ (n=20) Effectif (%) <i>p</i> -value OR (95IC)	GP210+ (n=16) Effectif (%) <i>p</i> -value OR (95IC)	PML+ (n=5) Effectif (%) <i>p</i> -value OR (95IC)
Asthénie	43 (95.6) 0.113 4.78 (0.59–38.53)	19 (95.0) 0.643 1.73 (0.17–17.79)	16 (100.0) 0.189 4.07 (0.21–80.03)	5 (100.0) 0.516 1.04 (0.05–22.05)
Prurit	24 (53.3) 0.313 2.0 (0.51–7.80)	11 (55.0) 0.577 1.37 (0.46–4.09)	16 (100.0) 0.189 4.07 (0.21–80.03)	2 (40.0) 1.0 0.64 (0.10–4.17)
Ictère	19 (42.2) 0.461 0.601 (0.16–2.29)	13 (65.0) 0.022 3.71 (1.17–11.74)	10 (62.5) 0.09 2.78 (0.84–9.20)	3 (60.0) 0.647 1.98 (0.30–12.87)
Syndrome sec	11 (24.4) 0.659 1.46 (0.27–7.78)	4 (20.0) 0.752 0.75 (0.19–2.84)	6 (37.5) 0.109 2.83 (0.77–10.378)	2 (40.0) 1.0 1.21 (0.19–7.81)
Hépatomégalie	11 (26.2) 0.942 0.95 (0.21–4.22)	7 (35.0) 0.573 1.4 (0.43–4.52)	2 (12.5) 0.107 0.238 (0.05–1.19)	2 (40.0) 0.634 1.6 (0.24–10.57)
OMI	9 (20.0) 0.5982 0.67 (0.15–3.03)	7 (35.0) 0.065 3.34 (0.89–12.47)	3 (18.8) 1.0 0.79 (0.18–3.42)	1 (20.0) 1.0 0.91 (0.09–8.98)
Douleurs abdominales	10 (22.2) 0.084 6.80 (0.37–125.38)	4 (20.0) 0.733 1.25 (0.31–5.08)	1 (6.2) 0.251 0.23 (0.03–1.98)	2 (40.0) 0.214 3.58 (0.51–24.98)
Mélanodermie	12 (26.7) 0.967 0.97 (0.22–4.27)	10 (50.0) 0.003 6.2 (1.71–22.49)	3 (18.8) 0.513 0.54 (0.13–2.24)	3 (60.0) 0.113 4.87 (0.73–32.68)
Xanthomes	1 (2.2) 1.000 0.78 (0.03–20.31)	1 (5.0) 0.357 5.62 (0.22–144.5)	0 (0.0) 1.000 0.8 (0.03–20.62)	0 (0.0) 0.752 3.06 (0.11–84.61)

5.4.1.4. Association entre le type d'auto-anticorps et les complications de maladie :

Dans notre étude, l'**AAM-M2** est retrouvé chez 35,6 % des patients présentant une cirrhose. Cette association n'est pas statistiquement significative ($p = 0,099$; $OR = 0,32$; $IC95 : 0,07-1,36$). En revanche, une corrélation significative est observée avec la **splénomégalie** (5,9 % ; $p = 0,001$; $OR = 0,04$; $IC95 : 0,01-0,23$), suggérant une moindre fréquence de cette complication chez les patients AAM-M2 positifs. Les autres complications : ascite, ostéoporose, hypertension portale et varices œsophagiennes, ne présentent pas de lien statistiquement significatif ($p > 0,05$).

Concernant l'**anticorps anti-SP100**, aucune association significative n'est retrouvée avec la cirrhose, la splénomégalie, l'ascite, l'ostéoporose ou l'hypertension portale ($p > 0,05$). En revanche, une association statistiquement significative est mise en évidence avec les **varices œsophagiennes** (45,0 % ; $p = 0,004$; $OR = 6,55$; $IC95 : 1,68-25,57$), indiquant une fréquence accrue de cette complication chez les patients SP100 positifs.

L'**anticorps anti-GP210** n'est associé à aucune complication de manière significative. Les fréquences observées sont de 31,2 % pour la cirrhose ($p = 0,95$; $OR = 0,56$; $IC95 : 0,17-1,87$), 25,0 % pour la splénomégalie ($p = 1,0$; $OR = 0,88$; $IC95 : 0,23-3,31$), et 43,8 % pour l'hypertension portale ($p = 0,541$; $OR = 1,44$; $IC95 : 0,44-4,71$). Les autres complications, dont l'ascite, l'ostéoporose et les varices œsophagiennes, ne montrent pas de corrélation significative ($p > 0,05$).

Enfin, l'**anticorps anti-PML**, malgré des effectifs très faibles ($n = 5$), est détecté chez 40 % des patients cirrhotiques ($p = 1,0$; $OR = 0,95$; $IC95 : 0,14-6,48$) et chez 60 % des patients présentant des varices œsophagiennes ($p = 0,076$; $OR = 6,15$; $IC95 : 0,90-41,87$), mais ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Les autres complications ne montrent pas de lien particulier avec cet anticorps (tableau 26).

Tableau 26: Association entre le type d'auto-anticorps et les complications chez les patients atteints de CBP

Complication	AMA-M2+ (n=45) Effectif n (%) <i>p</i> -value OR (IC95)	SP100+ (n=20) Effectif n (%) <i>p</i> -value OR (IC95)	GP210+ (n=16) Effectif n (%) <i>p</i> -value OR (IC95)	PML+ (n=5) Effectif n (%) <i>p</i> -value OR (IC95)
Cirrhose	16 (35.6) 0.099 0.032 (0.07–1.36)	10 (50.0) 0.31 1.77 (0.63–4.98)	5 (31.2) 0.95 0.56 (0.17–1.87)	2 (40.0) 1.0 0.95 (0.14 – 6.48)
Splénomégalie	2 (5.9) 0.001 0.04 (0.01–0.23)	5 (25.0) 0.822 0.87 (0.25–3.02)	4 (25.0) 1.0 0.88 (0.23–3.31)	2 (40.0) 0.6023 1.95 (0.29–12.99)
Ascite	11 (24.4) 0.2659 3.24 (0.37–28.2)	5 (25.0) 0.6273 1.38 (0.37–5.1)	3 (18.8) 1.0 0.79 (0.18–3.42)	1 (20.0) 1.0 0.91 (0.09–8.98)
Ostéoporose	11 (24.4) 0.6592 1.46 (0.27–7.78)	3 (15.0) 0.3392 0.46 (0.11–1.91)	5 (31.2) 0.3677 1.82 (0.49–6.74)	1 (20.0) 1.0 0.81 (0.08–7.98)
Hypertension portale	16 (35.6) 0.5432 0.66 (0.17–2.51)	5 (25.0) 0.822 0.87 (0.25–3.02)	7 (43.8) 0.541 1.44 (0.44–4.71)	3 (60.0) 0.352 2.75 (0.42–18.01)
Varices œsophagiennes	11 (24.4) 0.659 1.46 (0.27–7.78)	9 (45.0) 0.004 6.55 (1.68–25.57)	4 (25.0) 1.0 1.15 (0.3–4.44)	3 (60.0) 0.076 6.15 (0.9–41.87)

5.4.2. Complément C3 et C4 :

5.4.2.1. Variations des concentrations des fractions C3 et C4 du complément :

Dans notre étude, les concentrations de C3 sont normales chez 30 patients (53,6 %), basses chez 9 patients (16,1 %) et élevées chez 17 patients (30,4 %). Pour le C4, les concentrations sont normales chez 41 patients (73,2 %), basses chez 10 patients (17,9 %) et élevées chez 5 patients (8,9 %), (tableau 27).

Tableau 27: Répartition des patients selon les concentrations de C3 et C4.

Concentration	Normale n (%)	Basse n (%)	Elevée n (%)
C3	30 (53.6)	9 (16.1)	17 (30.4)
C4	41 (73.2)	10 (17.9)	5 (8.9)

Dans notre étude, les concentrations simultanément normales de C3 et C4 sont observées chez 29 patients, représentant 51,8 % des cas. Les concentrations simultanément basses sont retrouvées chez 5 patients (8,9 %), tandis que des concentrations simultanément élevées sont notées chez 9 patients (16,1 %).

Concernant les variations isolées, C3 est isolément bas chez 4 patients (7,1 %), normal chez 1 patient (1,8 %), et élevé chez 8 patients (14,3 %). Aucun cas de variations isolées des concentrations de C4, que ce soit basses, normales ou élevées, n'est identifié dans cette étude.

5.4.2.2. Comparaison des concentrations de C3 et C4 entre patients et témoins :

La comparaison des taux de C3 et C4 montre les résultats suivants (tableau 28) :

Tableau 28: Comparaison des concentrations de C3 et C4 entre patients et témoins

Paramètre	Groupe	Moyenne $\pm$ Écart-type	Médiane [Min - Max]	p-value
C3	Patients (n=56)	1.50 $\pm$ 0.78	1.40 [0.19 - 4.80]	0.588
	Témoins (n=56)	1.37 $\pm$ 0.21	1.39 [0.92 - 1.79]	
C4	Patients (n=56)	0.34 $\pm$ 0.40	0.27 [0.03 - 2.34]	0.457
	Témoins (n=56)	0.29 $\pm$ 0.09	0.28 [0.14 - 0.56]	

Le dosage du C3 et C4 met en évidence l'absence de différence statistiquement significative entre les patients atteints de CBP et le groupe témoin.

- **C3** : La concentration moyenne de C3 est de 1.50 $\pm$ 0.78 g/L chez les patients, avec une médiane de 1.40 g/L et des valeurs allant de 0.19 à 4.80 g/L. Chez les témoins, la moyenne est de 1.37 $\pm$ 0.21 g/L, avec une médiane de 1.39 g/L et des valeurs comprises entre 0.92 et 1.79 g/L. La comparaison entre les deux groupes ne montre pas de différence significative (p = 0.588).
- **C4** : La concentration moyenne de C4 chez les patients est de 0.34 $\pm$ 0.40 g/L, avec une médiane de 0.27 g/L et des valeurs comprises entre 0.03 et 2.34 g/L. Chez les témoins,

la moyenne est de 0.29 ± 0.09 g/L, la médiane de 0.28 g/L, avec des valeurs variant de 0.14 à 0.56 g/L. La comparaison entre les deux groupes ne mis pas en évidence de différence significative ($p = 0.457$).

5.4.2.3. Association entre les concentrations des fractions C3 et C4 du complément et les signes cliniques :

L'analyse des corrélations entre les concentrations sériques des fractions du complément (C3 et C4) et les manifestations cliniques ne met pas en évidence de corrélations significatives pour la majorité des paramètres étudiés. Toutefois, une corrélation négative significative est observée entre le C4 et l'hépatomégalie ($\rho = -0,266$; $p = 0,047$), ainsi qu'entre le C4 et les douleurs abdominales ($\rho = -0,264$; $p = 0,049$). De même, une corrélation inverse significative est notée entre le C3 et les œdèmes des membres inférieurs ($\rho = -0,294$; $p = 0,028$). Les autres manifestations cliniques, notamment le prurit, l'asthénie, l'ictère, le syndrome sec, la mélanodermie et les xanthomes, ne présentent pas de relation statistiquement significative avec les concentrations de C3 ou de C4 (tableau 29).

Tableau 29: Association entre les concentrations des fractions C3 et C4 du complément et les signes cliniques chez les patients atteints de CBP

Symptôme	C3	C4
	Corrélation (rho) <i>p</i> -value	Corrélation (rho) <i>p</i> -value
Prurit	0.158	0.105
	0.245	0.439
Asthénie	0.261	0.055
	0.052	0.685
Ictère	-0.129	-0.150
	0.342	0.2684
Syndrome Sec	0.190	0.062
	0.161	0.648
Hépatomégalies	-0.212	-0.266
	0.117	0.047
OMI	-0.294	-0.255
	0.028	0.058
Douleurs abdominales	-0.102	-0.264
	0.453	0.049
Mélanodermie	0.062	0.060
	0.649	0.663
Xanthomes	-0.037	-0.027
	0.787	0.844

5.4.2.4. Association entre les concentrations des fractions C3 et C4 du complément et les complications de la maladie :

L'analyse des corrélations entre les concentrations sériques du complément (C3 et C4) et les complications de la CBP met en évidence plusieurs associations significatives.

Les concentrations de C3 présentent des corrélations négatives significatives avec l'ascite ($\rho = -0,422$; $p = 0,001$), l'hypertension portale ($\rho = -0,376$; $p = 0,004$), les varices œsophagiennes ($\rho = -0,348$; $p = 0,008$), l'insuffisance hépatique terminale ($\rho = -0,450$; $p = 0,0005$) et le décès ($\rho = -0,378$; $p = 0,004$).

De même, **les concentrations de C4** montre des corrélations négatives significatives avec l'ascite ($\rho = -0,420$; $p = 0,001$), l'hypertension portale ($\rho = -0,273$; $p = 0,042$), l'encéphalopathie hépatique ($\rho = -0,296$; $p = 0,027$), l'insuffisance hépatique terminale ($\rho = -0,362$; $p = 0,006$) et le décès ($\rho = -0,472$; $p = 0,0002$).

Les autres complications, telles que la splénomégalie, l'ostéoporose et la cirrhose, ne présentent pas de corrélation statistiquement significative avec ces paramètres (tableau 30).

Tableau 30: Association entre les concentrations des fractions C3 et C4 du complément et les complications chez les patients atteints de CBP

Complication	C3	C4
	Corrélation (rho) <i>p</i> -value	Corrélation (rho) <i>p</i> -value
Splénomégalie	-0.241 0.074	-0.097 0.479
Ascite	-0.422 0.001	-0.420 0.001
Ostéoporose	-0.059 0.663	-0.093 0.496
Cirrhose	-0.111 0.4172	-0.179 0.1880
Hypertension portale	-0.376 0.004	-0.273 0.042
Varice Œsophagienne	-0.348 0.008	-0.253 0.0604
Encéphalopathie hépatique	-0.242 0.072	-0.296 0.027
Insuffisance hépatique terminale	-0.450 0.0005	-0.362 0.006
Décès	-0.378 0.004	-0.472 0.0002

5.4.3. Immunoglobulines IgG, IgA et IgM :

5.4.3.1. Variations des concentrations des Immunoglobulines IgG, IgA, et IgM :

Dans notre étude, les variations des concentrations des immunoglobulines IgG, IgA, et IgM sont analysés (tableau 31).

- Pour l'IgG, une concentration élevée est retrouvée chez 33 patients (58,9 %), tandis que 23 patients (41,1 %) présentent une concentration normale.
- Pour l'IgA, 22 patients (39,3 %) ont une concentration élevée, et 34 patients (60,7 %) une concentration normale.

- Pour l'IgM, une concentration élevée est observée chez 18 patients (32,1 %), et une concentration normale chez 38 patients (67,9 %).

Tableau 31: Répartition des patients selon les concentrations des immunoglobulines IgG, IgA et IgM.

Concentration	Elevée n (%)	Normale n (%)
IgG	33 (58.9)	23 (41.1)
IgA	22 (39.3)	34 (60.7)
IgM	18 (32.1)	38 (67.9)

5.4.3.2. Comparaison des concentrations des Immunoglobulines IgG, IgA et IgM entre patients et témoins :

La comparaison des taux des IgG, IgA et IgM entre les patients atteints de CBP et les témoins sains montre les résultats suivants (tableau 32) :

Tableau 32: Comparaison des concentrations des Immunoglobulines IgG, IgA et IgM entre patients et témoins

Paramètre	Groupe	Moyenne $\pm$ Écart-type	Médiane [Min - Max]	p-value
IgG	Patients (n=56)	15.66 $\pm$ 6.08	14.40 [7.80 - 37.20]	0.014
	Témoins (n=56)	12.79 $\pm$ 2.70	12.50 [5.00 - 22.30]	
IgA	Patients (n=56)	3.76 $\pm$ 2.03	3.55 [0.28 - 9.85]	0.003
	Témoins (n=56)	2.62 $\pm$ 1.32	2.45 [0.62 - 8.96]	
IgM	Patients (n=56)	2.58 $\pm$ 1.91	2.29 [0.27 - 11.50]	0.000
	Témoins (n=56)	1.38 $\pm$ 1.38	1.19 [0.24 - 10.40]	

L'analyse des immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) met en évidence des différences statistiquement significatives entre les patients et les témoins :

- **IgG** : La concentration moyenne d'IgG est plus élevée chez les patients (15.66 $\pm$ 6.08 g/L) que chez les témoins (12.79 $\pm$ 2.70 g/L). La médiane est de 14.40 g/L chez les patients contre 12.50 g/L chez les témoins. Les valeurs varient entre 7.80 et 37.20 g/L chez les patients et entre 5.00 et 22.30 g/L chez les témoins. La différence entre les deux groupes est significative (**p = 0.014**).

- **IgA** : La concentration moyenne d'IgA est également plus élevée chez les patients (3.66 ± 2.03 g/L) par rapport aux témoins (2.62 ± 1.32 g/L). La médiane est de 3.43 g/L chez les patients contre 2.45 g/L chez les témoins. Les valeurs varient entre 0.28 et 9.85 g/L chez les patients et entre 0.62 et 8.96 g/L chez les témoins. Cette différence est significative ($p = 0.003$).
- **IgM** : Une augmentation marquée de l'IgM est observée chez les patients avec une concentration moyenne de 2.57 ± 1.91 g/L, alors qu'elle est de 1.38 ± 1.38 g/L chez les témoins. La médiane est de 2.28 g/L chez les patients contre 1.19 g/L chez les témoins. Les valeurs varient entre 0.27 et 11.50 g/L chez les patients et entre 0.24 et 10.40 g/L chez les témoins. La différence entre les deux groupes est hautement significative ($p < 0.001$).

5.4.3.3. Association entre les concentrations des Immunoglobulines IgG, IgA et IgM et les signes cliniques :

L'analyse des corrélations entre les concentrations sériques des immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) et les manifestations cliniques ne met pas en évidence de corrélations statistiquement significatives pour la majorité des paramètres étudiés. Toutefois, une corrélation positive significative est observée entre l'IgA et l'asthénie ($p = 0,223$; $p = 0,042$), (tableau 33).

Tableau 33 : Association entre les concentrations des Immunoglobulines IgG, IgA et IgM et les signes cliniques chez les patients atteints de CBP

Symptôme	IgG Corrélation (rho) <i>p</i> -value	IgA Corrélation (rho) <i>p</i> -value	IgM Corrélation (rho) <i>p</i> -value
Prurit	-0.109 0.424	-0.219 0.104	0.00 1.00
Asthénie	0.191 0.158	0.223 0.042	0.098 0.756
Ictère	0.166 0.222	0.234 0.083	0.151 0.266
Syndrome Sec	0.029 0.831	0.077 0.571	-0.016 0.909
Hépatomégalies	0.078 0.57	0.105 0.441	0.045 0.744
OMI	0.259 0.054	0.204 0.132	0.013 0.922
Douleurs abdominales	0.010 0.941	0.007 0.96	0.178 0.189
Mélanodermie	0.095 0.485	0.091 0.503	0.102 0.455
Xanthomes	-0.162 0.234	-0.108 0.426	0.196 0.148

5.4.3.4. Association entre les concentrations des Immunoglobulines IgG, IgA et IgM et les complications de la maladie :

L'analyse des corrélations entre les concentrations sériques des immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) et les complications de la CBP ne met pas en évidence de corrélations statistiquement significatives pour la majorité des paramètres étudiés. Cependant, une corrélation positive significative est observée entre l'IgA et la splénomégalie ($\rho = 0,339$; $p = 0,011$), ainsi qu'entre l'IgA et la cirrhose ($\rho = 0,339$; $p = 0,017$), (tableau 34).

Tableau 34: Association entre les concentrations des Immunoglobulines IgG, IgA et IgM et les complications chez les patients atteints de CBP

Complication	IgG	IgA	IgM
	Corrélation (rho) <i>p</i> -value	Corrélation (rho) <i>p</i> -value	Corrélation (rho) <i>p</i> -value
Splénomégalie	0.095	0.339	-0.071
	0.485	0.011	0.603
Ascite	0.115	0.164	0.074
	0.398	0.227	0.586
Ostéoporose	-0.057	0.164	-0.107
	0.677	0.227	0.434
Cirrhose	0.177	0.339	-0.071
	0.192	0.017	0.603
Hypertension portale	0.226	0.176	-0.084
	0.094	0.193	0.539
Varice Œsophagienne	0.259	0.174	0.102
	0.054	0.199	0.455
Encéphalopathie hépatique	-0.191	0.061	-0.042
	0.158	0.656	0.756
Insuffisance hépatique terminale	-0.123	0.028	-0.145
	0.3646	0.839	0.288
Décès	0.096	0.138	0.087
	0.481	0.309	0.525

5.4.4. Profil protéique sérique, Electrophorèse des protéines sériques et CRP :

Le dosage des protéines spécifiques sériques, de la CRP ainsi que l'électrophorèse des protéines sériques montrent les résultats suivants (tableau 35) :

Tableau 35: Répartition des résultats de la CRP, de l'EPP et du PPS chez les patients atteints de CBP.

Paramètre	Effectif (n)	Pourcentage (%)
CRP		
Normale	39	69.6
Elevée	17	30.4
Electrophorèse des protéines sériques		
Sans anomalies	25	44.6
Hypergammaglobulinémie	21	37.5
Inflammation chronique	7	12.5
Bloc Béta gamma	2	3.6
Inflammation aiguë	1	1.8
Profil protéique sérique		
Hypergammaglobulinémie	29	51.8
Sans anomalie	19	33.9
Inflammation chronique	8	14.3
HypoAlbuminémie	13	23,2

Une CRP normale est retrouvée chez 39 patients (69,6 %), tandis que 17 patients (30,4 %) présentent une CRP élevée.

L'électrophorèse des protéines sériques montre que 25 patients (44,6 %) ne présentent aucune anomalie détectable, tandis que 21 patients (37,5 %) présentent une hypergammaglobulinémie polyclonale. Une inflammation chronique est détectée chez 7 patients (12,5 %) et un bloc bêta-gamma chez 2 patients (3,6 %). Enfin, une inflammation aiguë est retrouvée chez 1 patient (1,8 %).

Le profil protéique sérique (PPS) a révélé une prédominance de la hypergammaglobulinémie retrouvée chez 29 patients (51,8 %), tandis que 19 patients (33,9 %) ont un profil normal. L'inflammation chronique est détectée dans 14,3 % des cas (8 patients). Par ailleurs, une hypoalbuminémie est notée chez 13 patients (23,2 %).

5.4.5. Auto-anticorps anti-HK 1 et anti-kelch12 :

5.4.5.1. Prévalence auto-anticorps anti-HK1 et anti-KELCH12 chez les patients atteints de CBP et les témoins sains :

Dans notre étude, les résultats de la recherche des Ac anti HK1 et anti KECLH 12 chez les patients atteints de CBP sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 36: Comparaison de la prévalence auto-anticorps anti-HK1 et anti-KELCH12 chez les patients atteints de CBP et les témoins sains

Auto Ac	CBP Total (n=55)	CBP AAM2+ (n=44)	CBP AAM2- (n=11)	Témoins (n=25)
HK1+ (%)	20/55 (36)	16/44 (36)	4/11 (36)	0/25 (0)
KELCH12+ (%)	2/55 (4)	2/44 (5)	0/11 (0)	0/25 (0)
HK1+ et/ou Kelch12+ (%)	20/55 (36)	16/44 (36)	4/11 (36)	0/25 (0)
Valeur <i>p</i> HK1+	0,002	0,613	-	-
Valeur <i>p</i> KELCH12+	0,372	0,524	-	-
Valeur <i>p</i> HK1+ et/ou Kelch12+	0,002	0,613	-	-
VPP de HK1	1	-	-	-
VPN de HK1	0.416	-	-	-
VPP de Kelch12	1	-	-	-
VPN de Kelch12	0.320	-	-	-

Les auto-anticorps anti-HK1 sont détectés chez 20 patients atteints de CBP sur 55, soit 36% des cas. La positivité des anticorps anti-KELCH12 est beaucoup plus faible, retrouvée chez 2 patients, soit 4% des cas. Lorsque l'on considère la présence d'au moins un des deux auto-anticorps, 20 patients sont positifs pour HK1 et/ou KELCH12, correspondant également à 36% des patients atteints de CBP.

Parmi les 44 patients CBP AAM2+, 16 présentent des anticorps anti-HK1, soit 36%, et 2 patients sont positifs pour les anticorps anti-KELCH12, soit 5%. Chez les 11 patients CBP AAM2-, 4 sont positifs pour les anticorps anti-HK1, soit 36%, tandis qu'aucun patient ne présente de positivité pour les anticorps anti-KELCH12.

Aucun des 25 témoins sains ne présente de positivité pour HK1 ou KELCH12, que ce soit en analyse individuelle ou combinée.

L'analyse statistique montre une différence significative entre les patients CBP et les témoins sains pour les anticorps anti-HK1 ($p = 0.002$), indiquant que cet auto-anticorps est

significativement associé à la CBP. En revanche, les anticorps anti-KELCH12 ne présentent pas de différence significative entre CBP et témoins ($p = 0.372$), suggérant qu'ils ne sont pas discriminants pour cette maladie.

La comparaison entre CBP AAM2+ et CBP AAM2- ne révèle aucune différence significative ni pour HK1 ($p = 0.613$) ni pour KELCH12 ($p = 0.524$).

5.4.5.2. Intérêt des anticorps anti-HK1 et anti-KLH12 comme marqueurs additifs dans le diagnostic de la CBP :

Dans la population étudiée, les CBP avec une sérologie AAM2 positive représentent 80% des malades. Les pourcentages restant étant des malades diagnostiqués CBP sans marqueur sérologique. L'ajout de la recherche des Ac anti-sp100 et anti-gp210 élève ce pourcentage à 90,91%. Enfin, l'addition des sérologies anti-anti-HK1 et anti-KLH 12 permet d'avoir un marqueur de sérologie auto-immune pour 94.55% des CBP (tableau 36).

Tableau 37: Intérêt de la combinaison des marqueurs de sérologie auto-immune.

Catégorie	Effectif (n)	Pourcentage (%)
CBP AAM+, SP100-/GP210-, HK1-/Kelch12-	44/55	80
CBP AAM+, SP100+/GP210+, HK1-/Kelch12-	50/55	90.91
CBP AAM+, SP100+/GP210+, HK1+/Kelch12+	52/55	94.55

5.4.6. Etude des polymorphismes génétiques :

Dans cette partie de l'étude, certains patients sont exclus afin d'éviter toute influence sur l'analyse du polymorphisme génétique :

1. Les patients atteints de CBP associée à d'autres maladies auto-immunes sont exclus en raison du lien établi entre certains SNP et ces pathologies. Ainsi, quatre patients sont retirés de l'analyse : trois patients atteints de sclérodermie et deux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, dont un présentant à la fois ces deux maladies auto-immunes. Cette exclusion permet d'évaluer spécifiquement l'association des SNP étudiés avec la CBP sans interférence liée à ces maladies auto-immunes.
2. Concernant les cas de patients apparentés, une sélection est réalisée afin d'éviter la redondance des données dans l'analyse des SNP. Lorsque les résultats du génotypage sont identiques, le patient présentant la forme la plus sévère de la maladie est retenu. En

revanche, lorsque les profils génétiques sont différents, les deux patients sont maintenus dans l'analyse.

5.4.6.1. Etude de polymorphisme RS 2004640 du gène de l'IRF5 :

L'étude du polymorphisme **RS 2004640 du gène IRF5** révèle des différences notables entre les patients atteints de CBP et les témoins, ainsi qu'en fonction des complications hépatiques (tableau 38).

Comparaison entre les patients et les témoins :

- **Allèle T vs. G** : L'allèle **T** est plus fréquent chez les patients (58,00 %) que chez les témoins (44,64 %), tandis que l'allèle **G** est plus fréquent chez les témoins (55,36 %) que chez les patients (42,00 %).
- **Génotypes** :
 - **TT** est retrouvé chez 30,00 % des patients contre 23,21 % des témoins.
 - **TG** est plus fréquent chez les patients (56,00 %) que chez les témoins (42,86 %).
 - **GG** est significativement moins fréquent chez les patients (14,00 %) comparé aux témoins (33,93 %).
- **Association statistique** :
 - Le génotype **GG** est significativement sous-représenté chez les patients ($p = 0,02$, OR = 0,31 [0,12 - 0,83]).
 - Le génotype **TG** semble plus fréquent chez les patients, mais sans différence significative ($p = 0,18$, OR = 1,69 [0,78 - 3,66]).

Analyse selon le sexe :

- Chez les femmes ($n=45$), les fréquences alléliques et génotypiques sont similaires à celles observées dans l'ensemble de la population des patients.
- Chez les hommes ($n=5$), la fréquence des génotypes **TT** et **GG** est plus équilibrée, avec 40,00 % **TT**, 20,00 % **TG**, et 40,00 % **GG**. L'échantillon étant réduit, aucune conclusion robuste ne peut être tirée.

Association avec les complications hépatiques :

- **Splénomégalie** : Le génotype GG est sous-représenté dans le groupe SPM ($p = 0,53$, OR = 0,53 [0,13 - 2,13]).
- **Ascite** : Aucune association significative n'est retrouvée ($p = 0,64$, OR = 0,64 [0,15 - 2,68]).
- **Ostéoporose** : La répartition des génotypes ne montre pas de différence statistiquement significative ($p = 0,38$, OR = 0,38 [0,07 - 1,95]).
- **Cirrhose** : Une tendance est observée avec une sous-représentation du génotype GG dans le groupe cirrhose ($p = 0,22$, OR = 0,22 [0,04 - 1,09]), suggérant un éventuel rôle protecteur de cet allèle.
- **Hypertension portale** : Le génotype GG semble sous-représenté ($p = 0,24$, OR = 0,24 [0,05 - 1,17]), mais la signification statistique est faible.
- **Varices œsophagiennes** : Une association significative est observée, avec une plus grande présence du génotype TT chez les patients atteints ($p = 0,01$, OR = 3,72 [1,37 - 10,07]).
- **Encéphalopathie hépatique** : Bien que le génotype TT soit plus fréquent chez les patients atteints d'encéphalopathie hépatique, la taille de l'échantillon est réduite ($n=4$), rendant les résultats difficiles à interpréter ($p = 0,21$, OR = 4,00 [0,39 - 40,87]).
- **Insuffisance hépatique terminale** : Aucune association significative n'est retrouvée ($p = 0,44$, OR = 1,94 [0,35 - 10,58]).

Tableau 38: Comparaison des fréquences alléliques et génotypiques du gène de IRF5 (T/G) entre les patients atteints de CBP et les témoins

	Nombre n (Fréquence %)						P value patients vs Témoins						OR (95 % IC)		
RS 2004640 (IRF5)	T	G	TT	TG	GG	T	G	TT	TG	GG	T	G	TT	TG	GG
Témoins n=56	50,00 (44,64)	62,00 (55,36)	13,00 (23,21)	24,00 (42,86)	19,00 (33,93)										
Patients n=50	58,00 (58,00)	42,00 (42,00)	15,00 (30,00)	28,00 (56,00)	7,00 (14,00)	0,05	0,05	0,43	0,18	0,02	1,71 (0,9 - 2,95)	0,58 (0,3 - 1,00)	1,41 (0,59 - 3,37)	1,69 (0,78 - 3,66)	0,31 (0,12 - 0,83)
Femme n=45	52,00 (57,78)	38,00 (42,22)	13,00 (28,89)	26,00 (57,78)	6,00 (13,33)										
Homme n=5	5,00 (50,00)	5,00 (50,00)	2,00 (40,00)	1,00 (20,00)	2,00 (40,00)										
COMPLICATIONS															
SPM n=14	16,00	12,00	5,00	6,00	3,00	0,24	0,24	0,34	1,00	0,37	1,65 (0,71 - 3,81)	0,60 (0,26 - 1,39)	1,83 (0,52 - 6,45)	1,00 (0,30 - 3,26)	0,53 (0,13 - 2,13)
Ascite n=12	14,00	10,00	5,00	4,00	3,00	0,23	0,23	0,20	0,54	0,55	1,73 (0,71 - 4,23)	0,57 (0,23 - 1,40)	2,36 (0,64 - 8,70)	0,66 (0,17 - 2,47)	0,64 (0,15 - 2,68)
Ostéoporose n=12	13,00	11,00	3,00	7,00	2,00	0,40	0,40	0,89	0,33	0,25	1,46 (0,60 - 3,55)	0,68 (0,28 - 1,65)	1,10 (0,25 - 4,68)	1,86 (0,52 - 6,60)	0,38 (0,07 - 1,95)
Cirrhose n=19	23,00	15,00	6,00	11,00	2,00	0,09	0,09	0,47	0,26	0,07	1,90 (0,89 - 4,02)	0,52 (0,24 - 1,11)	1,52 (0,48 - 4,81)	1,83 (0,63 - 5,25)	0,22 (0,04 - 1,09)
HTP n=18	23,00	13,00	7,00	9,00	2,00	0,05	0,05	0,20	0,60	0,08	2,19 (1,01 - 4,76)	0,45 (0,20 - 0,98)	2,10 (0,67 - 6,53)	1,33 (0,45 - 3,86)	0,24 (0,05 - 1,17)
VO n=12	18,00	6,00	7,00	4,00	1,00	0,01	0,01	0,02	0,54	0,11	3,72 (1,37 - 10,07)	0,26 (0,09 - 0,72)	4,63 (1,25 - 17,06)	0,66 (0,17 - 2,47)	0,17 (0,02 - 1,47)
EH n=4	5,00	3,00	1,00	3,00	0,00	0,34	0,34	0,94	0,24	0,31	2,06 (0,47 - 9,07)	0,48 (0,11 - 2,12)	1,10 (0,10 - 11,52)	4,00 (0,39 - 40,87)	0,21 (0,01 - 4,17)
IHT n=6	5,00	7,00	2,00	1,00	3,00	0,84	0,84	0,59	0,24	0,44	0,88 (0,26 - 2,96)	1,12 (0,33 - 3,77)	1,65 (0,27 - 10,07)	0,26 (0,02 - 2,43)	1,94 (0,35 - 10,58)

Abréviations : SPM : Splénomégalie. HTP : Hypertension Portale. VO : Varice Œsophagienne. EH : Encéphalopathie Hépatique. IHT : Insuffisance Hépatique Terminale

5.4.6.2. Etude de polymorphisme RS 1131665 du gène de l'IRF7 :

L'analyse du polymorphisme **RS 1131665 du gène IRF7** met en évidence des différences entre les patients atteints de CBP et les témoins (tableau 39). L'allèle **T** est retrouvé chez 55,00 % des patients contre 41,96 % des témoins, tandis que l'allèle **C** est plus fréquent chez les témoins (58,04 %) que chez les patients (45,00 %). Concernant les génotypes, le génotype **TT** est présent chez 32,00 % des patients et 35,71 % des témoins, tandis que le génotype **TC** est plus fréquent chez les patients (46,00 % contre 12,50 % chez les témoins). Le génotype **CC** est significativement sous-représenté chez les patients (22,00 % contre 51,79 % chez les témoins, $p = 0,06$, OR = 0,26 [0,11 - 0,61]).

L'analyse selon le sexe montre que chez les femmes ($n=45$), la distribution des allèles et des génotypes reste similaire à celle de la population globale étudiée. Chez les hommes ($n=5$), une fréquence plus élevée de l'allèle **T** est observée (70,00 %) par rapport à l'allèle **C** (30,00 %), avec une prédominance des génotypes **TT** (40,00 %) et **TC** (60,00 %).

L'étude des associations entre le polymorphisme **RS 1131665 de l'IRF7** et les complications hépatiques révèle plusieurs tendances. Une augmentation significative du génotype **TC** est observée chez les patients atteints de splénomégalie ($p = 0,05$, OR = 7,00 [1,88 - 26,02]), d'ascite ($p = 0,02$, OR = 14,00 [3,32 - 58,97]), et de cirrhose ($p = 0,01$, OR = 9,62 [2,87 - 32,17]). De même, une association significative est retrouvée avec l'hypertension portale ($p = 0,01$, OR = 8,75 [2,57 - 29,67]), les varices œsophagiennes ($p = 0,02$, OR = 9,80 [2,43 - 39,51]) et l'insuffisance hépatique terminale ($p = 0,01$, OR = 7,00 [1,17 - 41,74]).

Concernant les autres complications, bien que certaines tendances soient observées, elles ne sont pas statistiquement significatives. Aucune association marquée n'est retrouvée avec l'encéphalopathie hépatique ($p = 0,32$, OR = 2,33 [0,21 - 25,66]) et l'ostéoporose ($p = 0,10$, OR = 14,00 [3,32 - 58,97]).

Tableau 39: Comparaison des fréquences alléliques, génotypiques du gène de IRF7 (C/T) entre les patients atteints de CBP et les témoins

	Nombre n (Fréquence n %)					P Patient Vs Control					OR (95 % IC)				
RS 1131665 (IRF7)	T	C	TT	TC	CC	T	C	TT	TC	CC	T	C	TT	TC	CC
Control n=56	47,00 (41,96)	65,00 (58,04)	20,00 (35,71)	7,00 (12,50)	29,00 (51,79)										
Patients n=50	55,00 (55,00)	45,00 (45,00)	16,00 (32,00)	23,00 (46,00)	11,00 (22,00)	0,06	0,06	0,69	0,00	0,00	1,69 (0,98 - 2,91)	0,59 (0,34 - 1,01)	0,84 (0,37 - 1,89)	5,96 (2,26 - 15,69)	0,26 (0,11 - 0,61)
Femme n=45	48,00 (53,33)	42,00 (46,67)	14,00 (31,11)	20,00 (44,44)	11,00 (24,44)										
Homme n=5	7,00 (70,00)	3,00 (30,00)	2,00 (40,00)	3,00 (60,00)	-										
Complications															
SPM n=14	15,00	13,00	4,00	7,00	3,00	0,27	0,27	0,51	0,00	0,05	1,59 (0,69 - 3,66)	0,62 (0,27 - 1,44)	0,65 (0,18 - 2,32)	7,00 (1,88 - 26,02)	0,25 (0,06 - 1,00)
Ascite n=12	14,00	10,00	3,00	8,00	1,00	0,15	0,15	0,48	0,00	0,02	1,93 (0,79 - 4,73)	0,51 (0,21 - 1,26)	0,60 (0,14 - 2,47)	14,00 (3,32 - 58,97)	0,08 (0,01 - 0,70)
Ostéoporose n=12	10,00	14,00	1,00	8,00	3,00	0,98	0,98	0,09	0,00	0,10	0,98 (0,40 - 2,41)	1,01 (0,41 - 2,47)	0,16 (0,01 - 1,36)	14,00 (3,32 - 58,97)	0,31 (0,07 - 1,26)
Cirrhose n=19	21,00	17,00	5,00	11,00	3,00	0,16	0,16	0,45	0,00	0,01	1,70 (0,81 - 3,58)	0,58 (0,27 - 1,22)	0,64 (0,20 - 2,04)	9,62 (2,87 - 32,17)	0,17 (0,04 - 0,66)
HTAP n=18	20,00	16,00	5,00	10,00	3,00	0,16	0,16	0,54	0,00	0,01	1,72 (0,81 - 3,68)	0,57 (0,27 - 1,23)	0,69 (0,21 - 2,22)	8,75 (2,57 - 29,67)	0,18 (0,04 - 0,71)
VO n=12	15,00	9,00	4,00	7,00	1,00	0,07	0,07	0,88	0,00	0,02	2,30 (0,93 - 5,71)	0,43 (0,17 - 1,07)	0,90 (0,24 - 3,36)	9,80 (2,43 - 39,51)	0,08 (0,01 - 0,70)
EH n=4	5,00	3,00	2,00	1,00	1,00	0,27	0,27	0,57	0,49	0,32	2,30 (0,52 - 10,12)	0,43 (0,09 - 1,90)	1,80 (0,23 - 13,77)	2,33 (0,21 - 25,66)	0,31 (0,03 - 3,16)
IHT n=6	7,00	5,00	2,00	3,00	1,00	0,28	0,28	0,91	0,03	0,14	1,93 (0,57 - 6,47)	0,51 (0,15 - 1,72)	0,90 (0,15 - 5,35)	7,00 (1,17 - 41,74)	0,18 (0,02 - 1,69)

Abréviations : SPM : Splénomégalie. HTP : Hypertension Portale. VO : Varice Œsophagienne. EH : Encéphalopathie Hépatique. IHT : Insuffisance Hépatique Terminale

5.4.6.3. Etude de polymorphisme RS 7574865 du gène du STAT4 :

L'analyse du polymorphisme **RS 7574865 du gène STAT4** met en évidence une distribution similaire des allèles et des génotypes entre les patients atteints de CBP et les témoins (tableau 40). L'allèle **T** est retrouvé chez 19,00 % des patients contre 18,75 % des témoins, tandis que l'allèle **G** est dominant dans les deux groupes (81,00 % chez les patients et 81,25 % chez les témoins). Concernant les génotypes, le génotype **TT** est rare dans les deux groupes (6,00 % chez les patients et 7,14 % chez les témoins), alors que les génotypes **TG** et **GG** présentent des fréquences comparables entre patients (26,00 % et 68,00 %, respectivement) et témoins (23,21 % et 69,64 %, respectivement). Aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les deux groupes ($p = 0,96$, OR = 1,01 [0,51 - 2,02]).

L'analyse selon le **sexe** montre que chez les femmes ($n=45$), la répartition des allèles et des génotypes est similaire à celle observée dans la population globale. Chez les hommes ($n=5$), l'allèle **G** est plus fréquent (90,00 %), tandis que l'allèle **T** est retrouvé dans seulement 10,00 % des cas. Les génotypes **TG** (20,00 %) et **GG** (80,00 %) sont prédominants, tandis que le génotype **TT** est absent.

L'étude des associations entre le polymorphisme **RS 7574865** du gène **STAT4** et les complications hépatiques ne met pas en évidence d'association significative. Chez les patients atteints de splénomégalie, ascite, ostéoporose, cirrhose, hypertension portale, varices œsophagiennes, encéphalopathie hépatique et insuffisance hépatique terminale, la distribution des génotypes et des allèles ne diffère pas de manière marquée par rapport au reste de la population des patients.

Quelques tendances sont cependant observées, notamment chez les patients atteints d'ascite ($p = 0,45$, OR = 0,61 [0,16 - 2,19]), d'hypertension portale ($p = 0,26$, OR = 2,17 [0,55 - 8,52]), et d'insuffisance hépatique terminale ($p = 0,49$, OR = 2,17 [0,23 - 20,09]), mais ces résultats restent non significatifs. Par ailleurs, aucune différence notable n'est retrouvée dans le groupe des patients atteints de cirrhose ($p = 0,44$, OR = 1,63 [0,47 - 5,65]) ou d'encéphalopathie hépatique ($p = 0,82$, OR = 1,30 [0,12 - 13,49]).

Ces résultats indiquent que le polymorphisme RS 7574865 du gène STAT4 ne semble pas être un facteur de susceptibilité majeur dans la CBP ni dans les complications hépatiques associées

Tableau 40 : Comparaison des fréquences alléliques, génotypiques du gène de STAT4 (T/G) entre les patients atteints de CBP et les témoins

	Nombre N (Fréquence n %)					Valeur P Patient Vs Control					OR (95 IC)				
RS 7574865 (STAT4)	T	G	TT	TG	GG	T	G	TT	TG	GG	T	G	TT	TG	GG
Control n=56	21,00 (18,75)	91,00 (81,25)	4,00 (7,14)	13,00 (23,21)	39,00 (69,64)										
Patients n=50	19,00 (19,00)	81,00 (81,00)	3,00 (6,00)	13,00 (26,00)	34,00 (68,00)	0,96	0,96	0,24	0,74	0,86	1,01 (0,51 - 2,02)	0,98 (0,49 - 1,95)	0,82 (0,17 - 3,90)	1,16 (0,47 - 2,81)	0,92 (0,40 - 2,10)
Femme n=45	18,00 (20,00)	72,00 (80,00)	3,00 (6,67)	12,00 (26,67)	30,00 (66,67)										
Homme n=5	1,00 (10,00)	9,00 (90,00)	-	1,00 (20,00)	4,00 (80,00)										
Complications															
SPM n=14	4,00	24,00	-	4,00	10,00	0,58	0,58	0,55	0,68	0,90	0,72 (0,22 - 2,30)	1,38 (0,43 - 4,41)	0,40 (0,02 - 7,91)	1,32 (0,35 - 4,92)	1,08 (0,29 - 3,96)
Ascite n=12	6,00	18,00	1,00	4,00	7,00	0,49	0,49	0,89	0,47	0,45	1,44 (0,51 - 4,08)	0,69 (0,24 - 1,95)	1,18 (0,12 - 11,62)	1,65 (0,42 - 6,38)	0,61 (0,16 - 2,19)
Ostéoporose n=12	3,00	21,00	1,00	1,00	10,00	0,47	0,47	0,89	0,27	0,35	0,61 (0,16 - 2,27)	1,61 (0,44 - 5,92)	1,18 (0,12 - 11,62)	0,30 (0,03 - 2,5)	2,17 (0,43 - 11,03)
Cirrhose n=19	5,00	33,00	1,00	3,00	15,00	0,43	0,43	0,78	0,50	0,44	0,65 (0,22 - 1,88)	1,52 (0,53 - 4,36)	0,72 (0,07 - 6,89)	0,62 (0,15 - 2,46)	1,63 (0,47 - 5,65)
HTAP n=18	4,00	32,00	1,00	2,00	15,00	0,29	0,29	0,82	0,28	0,26	0,54 (0,17 - 1,69)	1,84 (0,58 - 5,78)	0,76 (0,07 - 7,31)	0,41 (0,08 - 2,03)	2,17 (0,55 - 8,52)
VO n=12	4,00	20,00	1,00	2,00	9,00	0,81	0,81	0,89	0,62	0,71	0,86 (0,26 - 2,80)	1,15 (0,35 - 3,73)	1,18 (0,12 - 11,62)	0,66 (0,12 - 3,41)	1,30 (0,31 - 5,43)
EH n=4	1,00	7,00	-	1,00	3,00	0,66	0,66	0,87	0,94	0,82	0,61 (0,07 - 5,30)	1,61 (0,18 - 13,84)	1,29 (0,05 - 28,10)	1,10 (0,10 - 11,52)	1,30 (0,12 - 13,49)
IHT n=6	1,00	11,00	-	1,00	5,00	0,38	0,38	0,94	0,72	0,49	0,39 (0,04 - 3,22)	2,53 (0,31 - 20,75)	0,89 (0,04 - 18,63)	0,66 (0,07 - 6,18)	2,17 (0,23 - 20,09)

Abréviations : SPM : Splénomégalie. HTP : Hypertension Portale. VO : Varice Œsophagienne. EH : Encéphalopathie Hépatique. IHT : Insuffisance Hépatique Terminale

5.4.6.4. Etude de polymorphisme RS 2056626 du gène de CD247 :

L'analyse du **polymorphisme RS 2056626 du gène CD247** met en évidence une distribution relativement homogène des allèles et des génotypes entre les patients atteints de CBP et les témoins (tableau 41). L'allèle **T** est présent chez 58,00 % des patients contre 63,39 % des témoins, tandis que l'allèle **G** est légèrement plus fréquent chez les patients (42,00 % contre 36,61 % chez les témoins). Concernant les génotypes, le génotype **TT** est retrouvé chez 36,00 % des patients et 39,29 % des témoins, le génotype **TG** chez 44,00 % des patients contre 48,21 % des témoins, et le génotype **GG** chez 20,00 % des patients contre 12,50 % des témoins. Aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les deux groupes ($p = 0,42$, $OR = 0,79$ [0,45 - 1,38]).

L'analyse selon le **sexe** montre que chez les femmes ($n=45$), la répartition des allèles et des génotypes est similaire à celle observée dans la population globale. Chez les hommes ($n=5$), l'allèle **T** est dominant (80,00 %), tandis que l'allèle **G** est retrouvé dans seulement 20,00 % des cas. Le génotype **TT** est prédominant (80,00 %), alors que le génotype **GG** est rare (20,00 %).

L'étude des associations entre le polymorphisme **RS 2056626 du gène CD247** et les complications hépatiques ne met pas en évidence d'association significative avec la splénomégalie, l'ascite, l'ostéoporose, la cirrhose, l'hypertension portale, les varices œsophagiennes, l'encéphalopathie hépatique et l'insuffisance hépatique terminale. Toutefois, certaines tendances sont observées. Une association non significative est retrouvée avec l'ostéoporose ($p = 0,03$, $OR = 0,09$ [0,01 - 0,80]), indiquant une possible protection conférée par l'allèle **G**. De même, chez les patients atteints de cirrhose, le génotype **GG** est légèrement plus représenté que dans le groupe témoin ($p = 0,04$, $OR = 0,28$ [0,08 - 0,97]), ce qui suggère une possible prédisposition au développement de cette complication.

Chez les patients atteints d'hypertension portale ($p = 0,06$, $OR = 0,30$ [0,08 - 1,04]), de varices œsophagiennes ($p = 0,15$, $OR = 0,35$ [0,08 - 1,46]) et d'encéphalopathie hépatique ($p = 0,39$, $OR = 0,35$ [0,03 - 3,65]), aucune différence significative n'est retrouvée. Dans le groupe des patients présentant une insuffisance hépatique terminale, bien que le génotype **GG** soit légèrement moins représenté, l'association reste non significative ($p = 0,17$, $OR = 0,21$ [0,02 - 1,95]).

Tableau 41: Comparaison des fréquences alléliques, génotypiques du gène de CD247 (T/G) entre les patients atteints de CBP et les témoins

	Nombre N (Fréquence %)					P Patient Vs Control					OR (95 IC)				
RS 2056626 (CD247)	T	G	TT	TG	GG	T	G	TT	TG	GG	T	G	TT	TG	GG
Control n=56	71,00 (63,39)	41,00 (36,61)	22,00 (39,29)	27,00 (48,21)	7,00 (12,50)										
Patients n=50	58,00 (58,00)	42,00 (42,00)	18,00 (36,00)	22,00 (44,00)	10,00 (20,00)	0,42	0,42	0,35	0,66	0,30	0,79 (0,45 - 1,38)	1,25 (0,72 - 2,17)	0,86 (0,39 - 1,91)	0,84 (0,39 - 1,81)	1,75 (0,61 - 5,01)
Femme n=45	50,00 (55,56)	40,00 (44,44)	14,00 (31,11)	22,00 (48,89)	9,00 (20,00)										
Homme n=5	8,00 (80,00)	2,00 (20,00)	4,00 (80,00)	-	1,00 (20,00)										
Complications															
SPM n=14	16,00	12,00	5,00	6,00	3,00	0,54	0,54	0,81	0,72	0,08	0,77 (0,33 - 1,78)	1,29 (0,55 - 3,01)	0,85 (0,25 - 2,90)	0,80 (0,24 - 2,62)	0,29 (0,07 - 1,16)
Ascite n=12	13,00	11,00	4,00	5,00	3,00	0,40	0,40	0,70	0,68	0,15	0,68 (0,28 - 1,66)	1,46 (0,60 - 3,56)	0,77 (0,20 - 2,87)	0,76 (0,21 - 2,70)	0,35 (0,08 - 1,46)
Ostéoporose n=12	15,00	9,00	4,00	7,00	1,00	0,93	0,93	0,70	0,53	0,03	0,96 (0,38 - 2,39)	1,03 (0,41 - 2,58)	0,77 (0,20 - 2,87)	1,50 (0,42 - 5,31)	0,09 (0,01 - 0,80)
Cirrhose n=19	23,00	15,00	8,00	7,00	4,00	0,75	0,75	0,83	0,39	0,04	0,88 (0,41 - 1,88)	1,12 (0,53 - 2,40)	1,12 (0,39 - 3,23)	0,62 (0,21 - 1,82)	0,28 (0,08 - 0,97)
HTP n=18	23,00	13,00	9,00	5,00	4,00	0,96	0,96	0,42	0,13	0,06	1,02 (0,46 - 2,23)	0,97 (0,44 - 2,13)	1,54 (0,53 - 4,49)	0,41 (0,12 - 1,31)	0,30 (0,08 - 1,04)
VO n=12	13,00	11,00	4,00	5,00	3,00	0,40	0,40	0,70	0,68	0,15	0,68 (0,28 - 1,66)	1,46 (0,60 - 3,56)	0,77 (0,20 - 2,87)	0,76 (0,21 - 2,70)	0,35 (0,08 - 1,46)
EH n=4	5,00	3,00	2,00	1,00	1,00	0,96	0,96	0,67	0,39	0,39	0,96 (0,21 - 4,23)	1,039 (0,23 - 4,57)	1,54 (0,20 - 11,79)	0,35 (0,03 - 3,65)	0,35 (0,03 - 3,65)
IHT n=6	8,00	4,00	3,00	2,00	1,00	0,82	0,82	0,61	0,49	0,17	1,15 (0,32 - 4,07)	0,86 (0,24 - 3,05)	1,54 (0,28 - 8,35)	0,53 (0,09 - 3,17)	0,21 (0,02 - 1,95)

Abréviations : SPM : Splénomégalie. HTP : Hypertension Portale. VO : Varice Œsophagienne. EH : Encéphalopathie Hépatique. IHT : Insuffisance Hépatique Terminale

5.4.6.5. Etude de polymorphisme RS 5029939 du gène de TNFAIP3 :

L'analyse du **polymorphisme RS 5029939 du gène TNFAIP3** met en évidence des différences significatives entre les patients atteints de CBP et les témoins (tableau 42). L'allèle **C** est significativement moins fréquent chez les patients (49,00 %) que chez les témoins (76,79 %), tandis que l'allèle **G** est plus représenté dans le groupe patient (51,00 % contre 23,21 % chez les témoins). Concernant les génotypes, le génotype **CC** est retrouvé chez 8,00 % des patients contre 55,36 % des témoins, tandis que le génotype **CG** est beaucoup plus fréquent chez les patients (82,00 %) par rapport aux témoins (42,86 %). Le génotype **GG** est également plus représenté chez les patients (10,00 % contre 1,79 % chez les témoins). Ces différences sont statistiquement très significatives ($p < 0,0001$), avec une réduction marquée de la fréquence du génotype **CC** ($OR = 0,07 [0,02 - 0,22]$) et une augmentation significative des génotypes **CG** ($OR = 6,07 [2,48 - 14,86]$) et **GG** ($OR = 6,11 [0,68 - 54,21]$).

L'analyse selon le **sexe** montre une répartition similaire entre les hommes et les femmes. Chez les femmes ($n=45$), l'allèle **C** est retrouvé dans 50,00 % des cas et l'allèle **G** dans 50,00 % des cas, avec une forte représentation du génotype **CG** (82,22 %). Chez les hommes ($n=5$), 40,00 % des patients portent l'allèle **C** contre 60,00 % pour l'allèle **G**, avec une prédominance du génotype **CG** (80,00 %) et une faible présence du génotype **GG** (20,00 %).

L'étude des associations entre le polymorphisme **RS 5029939** du gène **TNFAIP3** et les complications hépatiques met en évidence plusieurs tendances. Une association significative est retrouvée avec la splénomégalie ($p = 0,01$, $OR = 8,00 [1,63 - 39,14]$), indiquant une fréquence accrue du génotype **CG** chez les patients atteints. De même, une augmentation du génotype **CG** est observée dans la cirrhose ($p = 0,01$, $OR = 7,11 [1,85 - 27,20]$), ainsi que dans l'hypertension portale ($p = 0,01$, $OR = 6,66 [1,73 - 25,66]$). Une forte association est également retrouvée avec l'ostéoporose ($p = 0,02$, $OR = 6,66 [1,33 - 33,27]$), confirmant un lien potentiel entre ce polymorphisme et les complications osseuses.

Concernant les autres complications telles que l'ascite, les varices œsophagiennes, l'encéphalopathie hépatique et l'insuffisance hépatique terminale, aucune différence statistiquement significative n'a été observée, bien que certaines tendances suggèrent une prédisposition des patients porteurs du génotype **CG** à développer ces complications.

Tableau 42: Comparaison des fréquences alléliques, génotypiques du gène de TNFAIP3 (C/G) entre les patients atteints de CBP et les témoins

	Nombre N (Fréquence %)					P Patient Vs Control					OR (95 IC)				
RS 5029939 (TNFAIP3)	C	G	CC	CG	GG	C	G	CC	CG	GG	C	G	CC	CG	GG
Control n=56	86,00 (76,79)	26,00 (23,21)	31,00 (55,36)	24,00 (42,86)	1,00 (1,79)										
Patients n=50	49,00 (49,00)	51,00 (51,00)	4,00 (8,00)	41,00 (82,00)	5,00 (10,00)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,00	0,10	0,29 (0,16 - 0,52)	3,44 (1,91 - 6,20)	0,07 (0,02 - 0,22)	6,07 (2,48 - 14,86)	6,11 (0,68 - 54,21)
Femme n=45	45,00 (50,00)	45,00 (50,00)	4,00 (8,89)	37,00 (82,22)	4,00 (8,89)										
Homme n=5	4,00 (40,00)	6,00 (60,00)	-	4,00 (80,00)	1,00 (20,00)										
Complications															
SPM n=14	14,00	14,00	1,00	12,00	1,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,32	0,30 (0,12 - 0,71)	3,30 (1,39 - 7,82)	0,06 (0,007 - 0,50)	8,00 (1,63 - 39,14)	4,23 (0,24 - 72,19)
Ascite n=12	15,00	9,00	3,00	9,00	-	0,15	0,15	0,07	0,05	0,81	0,50 (0,19 - 1,28)	1,98 (0,77 - 5,05)	0,26 (0,06 - 1,09)	4,00 (0,97 - 16,38)	1,48 (0,05 - 38,51)
Ostéoporose n=12	14,00	10,00	2,00	10,00	-	0,07	0,07	0,03	0,02	0,81	0,42 (0,16 - 1,06)	2,36 (0,93 - 5,94)	0,16 (0,03 - 0,80)	6,66 (1,33 - 33,27)	1,48 (0,05 - 38,51)
Cirrhose n=19	22,00	16,00	3,00	16,00	-	0,03	0,03	0,01	0,00	0,97	0,41 (0,19 - 0,90)	2,40 (1,10 - 5,24)	0,15 (0,03 - 0,57)	7,11 (1,85 - 27,20)	0,94 (0,03 - 24,27)
HTAP n=18	19,00	17,00	2,00	15,00	1,00	0,01	0,01	0,00	0,01	0,42	0,33 (0,15 - 0,74)	2,95 (1,34 - 6,50)	0,10 (0,02 - 0,48)	6,66 (1,73 - 25,66)	3,23 (0,19 - 54,53)
VO n=12	14,00	10,00	3,00	8,00	1,00	0,07	0,07	0,07	0,14	0,29	0,42 (0,16 - 1,06)	2,36 (0,93 - 5,94)	0,26 (0,06 - 1,09)	2,66 (0,71 - 9,90)	4,58 (0,26 - 78,55)
EH n=4	5,00	3,00	1,00	3,00	-	0,37	0,37	0,27	0,24	0,41	0,50 (0,11 - 2,25)	1,98 (0,44 - 8,86)	0,26 (0,02 - 2,74)	4(0,39 - 40,87)	4,11 (0,14 - 116,21)
IHT n=6	8,00	4,00	2,00	4,00	-	0,44	0,44	0,32	0,28	0,53	0,60 (0,16 - 2,17)	1,65 (0,46 - 5,93)	0,40 (0,06 - 2,38)	2,66 (0,45 - 15,78)	2,84 (0,10 - 77,33)

Abréviations : SPM : Splénomégalie. HTP : Hypertension Portale. VO : Varice Œsophagienne. EH : Encéphalopathie Hépatique. IHT : Insuffisance Hépatique Terminale.

DISCUSSION

6. DISCUSSION :

6.1. CARACTERISQUES DEMOGRAPHIQUES :

Dans notre étude, nous avons observé que l'âge moyen des patients atteints de CBP était de 52,9 ans, avec un écart type de 13,9 ans. La médiane de l'âge était de 53 ans, et les âges variaient entre 16 et 83 ans.

L'âge moyen au moment du diagnostic dans notre cohorte était de 50,8 ans, avec une médiane à 50 ans, et des valeurs extrêmes allant de 16 à 81 ans.

Ces résultats sont en accord avec la littérature existante, qui indique que la CBP est généralement diagnostiquée chez des adultes d'âge moyen. Par exemple, une étude menée en Corée du Sud a rapporté un âge moyen au diagnostic de 57 ans [326], tandis qu'une analyse en Suisse a retrouvé une moyenne plus élevée de 64 ans [327]. En comparaison, les cohortes nord-africaines rapportent des âges similaires aux nôtres : une étude tunisienne a indiqué un âge moyen de 53 ans [328], et une cohorte algérienne a rapporté une moyenne de 47,6 ans [329].

Une tendance à un diagnostic plus précoce a été rapportée dans certaines études, en raison d'une amélioration des techniques de dépistage, notamment la généralisation des tests immunologiques permettant la détection des anticorps anti-mitochondries et des autoanticorps spécifiques [328], [329].

La durée d'évolution moyenne de la maladie dans notre étude était de 2,4 ans, avec une médiane à 0 an, ce qui indique que pour la moitié des patients, la CBP a été diagnostiquée récemment, souvent dès la première constatation d'une cholestase. Cette tendance pourrait traduire une meilleure reconnaissance de la maladie en phase précoce, bien que certains patients aient présenté une évolution longue avant le diagnostic.

Notre étude révèle une prédominance marquée du sexe féminin (91,1%), ce qui est cohérent avec les données antérieures sur la CBP. Cette prévalence féminine pourrait être attribuée à des facteurs génétiques et surtout hormonaux. Les études montrent que les maladies auto-immunes, dont fait partie la CBP, touchent souvent davantage les femmes, fort probablement en raison des effets immunomodulateurs des œstrogènes comme déjà mentionné.

Tableau 43: Données démographiques comparées entre notre cohorte et les séries publiées

Étude	Pays/Région	Période	Nombre de patients	Âge moyen (ans)	Sexe Ratio F:H
Notre étude	Algérie - Sétif	2022-2024	56	52,9	9:1
Merzougui et al. (2022) [329]	Algérie - Annaba	2017-2021	42	47,6	7:1
Allouk et al. (2024) [330]	Algérie - Constantine	2015 - 2023	31	ND	9:1
Louati et al. (2024) [328]	Tunisie - Tunis	2013 - 2023	65	53	64:1
Ksiaa et al. (2014) [331]	Tunisie - Sousse	1995-2009	36	54,5	100% F
Bradai et al. (2019) [330]	Tunisie - Nabeul	2006 - 2019	37	58	8.25:1
Kim et al. (2020) [326]	Corée du Sud	2009-2013	2824	57	3:1
Prince et al. (2019) [327]	Suisse	1987-2014	5350	64	4:1
Llio et al. (2016) [332]	Italie - Lombardia	2000 - 2009	2970	61,7	2,3:1
Llio et al. (2016) [332]	Danmark	2000 - 2009	722	60,7	4,2:1
Myers et al. (2009) [333]	Canada	1996 - 2003	137	53	5:1

6.2. CARATERISTQIES CLINIQUES :

6.2.1. Antécédents personnels :

Dans notre cohorte, les patients atteints de CBP présentaient divers antécédents médicaux, incluant des comorbidités déjà rapportées dans la littérature ainsi que d'autres, plus rarement décrites.

6.2.1.1. Antécédents métaboliques et cardiovasculaires :

Le diabète était présent chez 19,6 % de nos patients, une prévalence proche de celle rapportée dans une large étude cas-témoins incluant 39 924 patients CBP, qui retrouvait une fréquence de 18,1 % [334]. Cette comorbidité, en particulier le diabète de type 2, est associée à une évolution plus rapide de la maladie, avec un risque accru de cirrhose et une survie réduite sans

transplantation [335]. Par ailleurs, une relation bidirectionnelle entre le diabète de type 1 et la CBP a été mise en évidence, suggérant des interactions physiopathologiques communes [334]. Ainsi, le diabète constitue une comorbidité fréquente et un facteur pronostique défavorable dans la CBP [334].

L'hypertension artérielle (HTA) était retrouvée chez 12,5 % des patients de nos patients. Ce chiffre rejoint les données de la littérature, où la prévalence de l'HTA chez les patients atteints de CBP varie entre 10 et 20 % selon les cohortes [336]. Ainsi, une étude chinoise a rapporté que 16 % des patients CBP présentaient une HTA au moment du diagnostic, et que celle-ci était corrélée à une survie hépatique plus courte, avec une diminution de la survie sans transplantation [336].

Ces données suggèrent que l'hypertension artérielle, au-delà de son rôle de comorbidité fréquente, pourrait constituer un facteur pronostique défavorable dans la CBP, en particulier chez les patients âgés de plus de 55 ans [336]. La présence de certains auto-anticorps, en particulier l'anti-SP100, semble aggraver le pronostic lorsqu'elle coexiste avec une HTA, mais pas en l'absence de cette comorbidité [336].

6.2.1.2. Manifestations digestives et biliaires associées :

L'infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) est fréquente dans la population générale, et sa présence chez les patients CBP ne permet pas, à elle seule, d'établir un lien causal [337]. Toutefois, certaines études ont rapporté une séroprévalence plus élevée des anticorps anti *H. pylori* chez les patients CBP par rapport aux témoins. Par exemple, 54 % des CBP de la cohorte italienne avaient des anticorps anti *H. pylori* vs 31 % des témoins [337]. Des modèles suggèrent une similitude moléculaire entre un antigène mitochondrial (PDC-E2) et l'uréase de *H. pylori*, évoquant un éventuel mimétisme moléculaire [337].

Des cas cliniques isolés ont également évoqué que l'infection gastrique à *H. pylori* pourrait, chez certains sujets, contribuer au déclenchement ou à l'aggravation de la CBP, notamment en association avec d'autres MAI comme la maladie cœliaque [338]. Néanmoins, en pratique, c'est surtout la gastrite atrophique auto-immune qui reste la manifestation gastrique la plus typiquement associée à la CBP [339].

Dans notre cohorte, la gastrite à *H. pylori* a été retrouvée chez 21,4 % des patients, un chiffre qui reflète davantage la forte prévalence de l'infection dans la population générale, plutôt que l'existence d'une association spécifique et démontrée avec la CBP.

La cholécystectomie a été observée chez 7,1 % de nos patients, le plus souvent réalisée pour une lithiase biliaire symptomatique. Cette observation rejoint les données de la littérature, qui suggèrent une prévalence accrue de la cholélithiase au cours de la CBP [340]. En effet, la cholestase chronique induit une hypercholestérolémie et modifie de la composition biliaire favorisant ainsi la lithogenèse [340].

Une étude récente a d'ailleurs rapporté une prévalence de la lithiase biliaire de 35,7 % chez les patients CBP, contre 14,3 % chez des témoins appariés [340]. Ces résultats confirment que la cholélithiase constitue une comorbidité relativement fréquente au cours de la CBP, pouvant justifier dans certains cas le recours à la cholécystectomie [340].

Dans notre série, la fréquence de 7,1 % correspond uniquement aux antécédents chirurgicaux, puisque seule la cholécystectomie a été recensée, sans investigation systématique de la prévalence de la cholélithiase. Cette proportion relativement faible pourrait également s'expliquer par le caractère récent du diagnostic de CBP chez la majorité de nos patients, avec un recul insuffisant pour détecter d'éventuelles complications lithiasiques.

6.2.2. Maladies auto-immunes associées :

De nombreux patients atteints de CBP présentent également d'autres MAI. Ainsi, près de 73 % d'entre eux présentent des affections auto-immunes extra hépatiques concomitantes [341]. Celles-ci peuvent se manifester au cours ou même avant l'apparition de la CBP [341]. Lorsque la CBP coexiste avec d'autres MAI touchant différents organes et systèmes, les répercussions cliniques peuvent être étendues [341].

Dans une revue des études observationnelles, Floreani et al. [342] ont montré que les patients atteints de CBP présentent fréquemment des comorbidités rhumatologiques, endocrinologiques, gastro-intestinales et dermatologiques, résultats confirmés par des travaux ultérieurs d'Efe [183] et de Chen [343].

En outre, il apparaît que les MAI extra-hépatiques constituent une comorbidité fréquemment rapportée chez les patients atteints de CBP [182], [183]. Leur présence pourrait moduler le phénotype clinique au moment du diagnostic, sans toutefois influencer l'évolution ni le

pronostic de la maladie [183]. Par ailleurs, des analyses récentes de randomisation mendélienne ont apporté des preuves génétiques en faveur d'une relation causale bidirectionnelle entre la CBP et plusieurs MAI extra-hépatiques, suggérant l'existence de mécanismes immunogénétiques partagés dans leur pathogenèse [341].

Selon les dernières recommandations cliniques sur les MAI hépatiques, il est conseillé de dépister et de prendre en charge précocement les MAI extra hépatiques, car cela peut améliorer le bien-être et le pronostic des patients [341]. L'étude de cette association contribue ainsi à optimiser la détection et le traitement des comorbidités, et à améliorer la qualité de vie des patients [341].

Dans notre étude, 75 % des patients n'avaient aucune MAI associée à la CBP, tandis que 25 % présentaient au moins une comorbidité auto-immune. De plus, chez certains patients, plusieurs MAI coexistaient simultanément avec la CBP.

Les associations les plus fréquentes concernent le syndrome de Gougerot-Sjögren, les thyroïdites auto-immunes et la sclérodermie, tandis que d'autres, plus rares, comme la maladie cœliaque ou l'hépatite auto-immune, sont également rapportées [182], [183], [341].

Les thyroïdites auto-immunes, essentiellement la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Basedow, constituent l'une des comorbidités les plus fréquemment rapportées chez les patients atteints de CBP [341], [344]. De nombreuses études et revues systématiques ont rapporté des fréquences variables, allant de 5,6 % à plus de 20 % selon les cohortes et les critères diagnostiques utilisés [182]. Floreani et al. rapportaient par exemple une prévalence de 20,4 % de thyroïdite de Hashimoto et de 3,2 % de maladie de Basedow chez des patients CBP, tandis qu'une étude européenne multicentrique incluant 921 patients retrouvait une association dans 16,3 % des cas (dont 10,2 % Hashimoto et 1,6 % Basedow), avec plus des trois quarts diagnostiquées de manière concomitante ou immédiatement après celui de la CBP [341].

Nos résultats ont montré une prévalence de 7,1 % pour la thyroïdite de Hashimoto et de 1,8 % pour la maladie de Basedow chez les patients atteints de CBP, ce qui concorde avec les données rapportées dans la littérature. Bien que légèrement inférieure à celles rapportées dans les grandes séries européennes, cette prévalence confirme que la thyroïdite de Hashimoto constitue la forme de thyroïdite auto-immune la plus fréquemment associée à la CBP.

Le syndrome de Sjögren est une MAI systémique touchant les glandes exocrines et responsable du syndrome sec. Il peut être primitif ou secondaire, notamment associé à d'autres maladies auto-immunes. Parmi les MAI associées à la CBP, le SGS occupe une place particulière et est considéré comme l'association la plus fréquente [345].

Dans notre cohorte, la prévalence du SGS associé à la CBP était de 5,4 %, un chiffre inférieur à ceux rapportés dans la littérature internationale. Cette fréquence réduite pourrait refléter une sous-estimation, liée à l'absence de dépistage systématique de cette MAI chez nos patients.

En effet, les données publiées montrent une grande variabilité des taux rapportés, allant de 3,5 % à 73 %, en fonction des critères utilisés (cliniques, immunologiques ou histologiques) et une méta-analyse de Deng et al, incluant 17 études et 13 802 patients, a estimé la prévalence globale du SGS chez les patients CBP à 35 % (IC 95 % : 28–41 %) [345].

De plus, certaines observations suggèrent l'existence d'un continuum physiopathologique entre les deux maladies, la CBP correspondant au « phénotype biliaire » et le SGS au « phénotype exocrine » d'un même terrain auto-immun [345]. Les données récentes de randomisation mendélienne mettent également en évidence une relation génétique bidirectionnelle entre la CBP et le SGS, renforçant l'idée de prédispositions communes plutôt qu'une simple coïncidence épidémiologique [346], [347], [348].

Sur le plan pratique, ces données confirment l'importance d'un dépistage bilatéral : rechercher systématiquement un SGS chez les patients CBP (notamment en cas de sécheresse oculaire ou buccale) et, inversement, explorer une CBP chez tout patient porteur d'un SGS associé à une cholestase, y compris dans les formes AAM négatives.

La **sclérodermie systémique** est une manifestation extra-hépatique de la CBP, avec une prévalence de 1,4 à 12,3 % [182]. C'est une MAI chronique caractérisée par une atteinte microvasculaire proliférative, une activation immunitaire et un excès de dépôt de matrice extracellulaire, responsables d'une fibrose cutanée et viscérale touchant principalement la peau, les poumons, le tube digestif, le cœur et l'appareil locomoteur [182].

Deux sous-types sont décrits : la forme limitée, caractérisée par une fibrose distale et un Raynaud ancien, et la forme diffuse, d'évolution rapide, avec fibrose étendue, atteintes viscérales multiples et pronostic défavorable [182].

Dans la CBP, c'est essentiellement la forme limitée qui est observée, représentant environ 93 % des cas associés, connue sous le nom de syndrome de Reynolds [182], et les études estiment que 2–18 % des patients atteints de CBP présentent une SSc, tandis qu'environ 2–10 % des patients SSc développent une CBP [341].

Dans notre série, la prévalence de la SSc était de 5,4 %, exclusivement sous la forme cutanée limitée, ce qui concorde avec les données de la littérature [182], la forme diffuse, de pronostic plus sévère, demeurant exceptionnelle [182].

Sur le plan immunologique ; les anticorps anticentromères (ACA) sont retrouvés chez environ 90 % des patients atteints de SSc cutanée limitée, sans lien avec la sévérité de la maladie [182]. Leur présence est également rapportée chez 9 % à 30 % des patients CBP, parfois en l'absence de sclérodermie, suggérant que les ACA peuvent être un marqueur immunologique isolé dans la CBP [182], [341]. Inversement, des auto-anticorps caractéristiques de la CBP sont également détectables chez les patients SSc, et l'apparition d'une CBP peut survenir jusqu'à dix ans après le début de la sclérodermie [341]. Dans notre cohorte, trois patients (5,4 %) étaient ACA positifs, confirmant l'importance de ce marqueur sérologique dans l'identification du chevauchement CBP–SSc.

Ces observations suggèrent que la CBP et la SSc pourraient s'influencer mutuellement et accroître réciproquement leur risque d'apparition, ce qui rejoint les constatations cliniques. Toutefois, une étude de randomisation mendélienne menée par Liu et al. n'a pas montré de lien causal significatif entre les deux maladies, probablement en raison du faible nombre de cas analysés par rapport au nombre élevé de témoins [341].

Ainsi, un dépistage systématique de la CBP est recommandé chez les patients atteints de SSc, d'autant plus que la positivité des ACA est plus fréquente dans le chevauchement SSc-CBP que dans la CBP isolée. Par ailleurs, une prise en charge précoce des varices œsophagiennes pourrait améliorer le pronostic de ces patients. Des études complémentaires, notamment sur de larges cohortes cliniques et à travers des analyses génomiques (GWAS), restent nécessaires pour confirmer ces résultats [341].

La **polyarthrite rhumatoïde** est une MAI caractérisée par une pathogénie complexe et une étiologie encore inconnue [349]. Le diagnostic repose principalement sur la détection du facteur rhumatoïde (FR) et des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (ACPA, *anti-cyclic citrullinated peptides antibodies*) [349].

Dans une étude menée par Sherlock et Scheuer, 5 % des patients atteints de CBP développaient une PR, et environ la moitié d'entre eux avaient un FR positif. La CBP constitue d'ailleurs la maladie hépatique auto-immune la plus fréquemment rapportée chez les patients PR [349]. Une autre étude a montré que les ACPA étaient détectés chez 9 % des patients présentant une maladie hépatique auto-immune [349].

Nos résultats rejoignent ces observations, bien que la prévalence retrouvée dans notre série (3,6 %) corresponde à la limite inférieure des valeurs rapportées dans la littérature.

L'étude de Pak a également suggéré que les patients atteints de PR ont un risque accru de développer une CBP par rapport à la population générale [350]. Ainsi, chez un patient PR présentant des anomalies des tests de la fonction hépatique, en l'absence d'autres causes explicatives, un examen approfondi doit être envisagé [350].

Enfin, les études de randomisation mendélienne basées sur les marqueurs sérologiques de la PR confirment que la PR séropositive est associée à un risque plus élevé de CBP [349]. Ces résultats, renforcent l'hypothèse d'un chevauchement immunogénétique entre les deux MAI et ouvrent la voie à des investigations complémentaires visant à préciser leurs mécanismes communs [349].

La **maladie cœliaque** est une entéropathie auto-immune déclenchée par l'ingestion de gluten chez des individus génétiquement prédisposés. Elle se caractérise par une inflammation chronique de la muqueuse intestinale, une atrophie villositaire et une malabsorption, et s'associe fréquemment à d'autres MAI [351].

L'association entre la maladie cœliaque et la CBP est bien documentée. Des travaux ont rapporté que jusqu'à 7 % des patients atteints de CBP présentent également une maladie cœliaque, et que des anomalies hépatiques sont fréquemment retrouvées chez les patients cœliaques [351].

Dans une cohorte de 440 cas de CBP, la maladie cœliaque représentait la MAI gastro-intestinale la plus fréquente (1,7 %) [183]. Par ailleurs, une étude britannique a confirmé que la maladie cœliaque est plus fréquente chez les patients atteints de CBP que chez ceux présentant d'autres maladies hépatiques [352]. De plus, les données issues d'un registre du Royaume-Uni ont révélé que 6 % des patients atteints de maladie cœliaque présentaient également une CBP [353].

Sur le plan génétique, l'étude de randomisation mendélienne utilisant des données de GWAS à grande échelle a mis en évidence une relation causale unidirectionnelle positive entre la maladie cœliaque et la CBP, suggérant que la maladie cœliaque pourrait contribuer au développement de la CBP [341]. Ces résultats contrastent avec ceux rapportés par Li et al. [354], mettant en évidence la complexité des liens immunogénétiques entre ces deux MAI.

Dans notre cohorte, la maladie cœliaque a été observée chez 3,6 % de nos patients. Ce chiffre est supérieur à celui rapporté dans certaines séries (1,7 %) [183], mais reste dans les limites des fréquences publiées (jusqu'à 7 %) [351], [352], [353]. Ces résultats confirment que la maladie cœliaque représente une comorbidité gastro-intestinale non négligeable chez les patients atteints de CBP. Ils mettent en évidence l'intérêt d'un dépistage ciblé de cette affection chez les patients atteints de CBP, notamment en présence de manifestations digestives évocatrices ou d'anomalies biologiques compatibles, afin d'optimiser la prise en charge globale et d'améliorer le pronostic.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des affections systémiques pouvant s'accompagner de manifestations extra-intestinales dans 5 à 50 % des cas [341]. Toutefois, l'association avec la CBP demeure rare [183], [341]. En effet, seuls quelques cas isolés ont été décrits dans la littérature [183].

De même, une étude multicentrique, portant sur 1554 patients atteints de CBP, a identifié 20 cas (1,2 %) de MICI associés à la CBP, comprenant neuf cas de maladie de Crohn, dix cas de rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) et un cas de colite collagène [183]. Dans notre cohorte, nous avons observé une prévalence de 1,8 % de maladie de Crohn, sans identifier de cas de RCUH.

Ces résultats confirment que l'association entre CBP et Crohn, bien que rare, est néanmoins possible. Ceci est en accord avec les données de la littérature [183], qui rapportent une coexistence peu fréquente, malgré des données génétiques suggérant des loci de susceptibilité communs entre les deux maladies [183]. En revanche, contrairement à la cholangite sclérosante primitive (CSP), classiquement associée à la RCUH avec une prévalence estimée entre 0,12 % et 10,97 % [341], la CBP semble entretenir un lien beaucoup plus limité avec les MICI [341].

La **spondylarthrite ankylosante (SPA)** est une maladie inflammatoire chronique du rachis et des sacro-iliaques, d'origine auto-immune et fortement associée à l'antigène **HLA-B27**. L'association entre la CBP et la SPA est extrêmement rare [355]. Dans la littérature, seuls

quelques cas isolés ont été rapportés, la prévalence étant généralement inférieure à 0,5 % des patients CBP [355].

Dans une large cohorte multicentrique de 1554 patients atteints de CBP, 28,3 % présentaient au moins une autre MAI extra-hépatique, mais seulement 0,2 % avaient une SPA concomitante [183]. Dans notre cohorte, nous avons identifié un seul patient présentant cette association, correspondant à une prévalence de 1,8 %, confirmant la rareté de cette association

Les mécanismes immunopathogéniques suggérés impliquent des voies communes Th17/IL-17 et TNF- α , partagées par les deux maladies [355]. Ces mécanismes contribuent à l'inflammation chronique axiale dans la SPA et à la destruction progressive des canaux biliaires dans la CBP, suggérant un terrain auto-immun partagé [355]. Sur le plan clinique, une reconnaissance précoce des manifestations articulaires est essentielle afin d'assurer une prise en charge multidisciplinaire intégrant rhumatologues et hépatologues, optimisant ainsi le suivi et la qualité de vie des patients.

La sarcoïdose a été rapportée de façon exceptionnelle au cours de la CBP, essentiellement sous forme de cas isolés. Dans une étude multicentrique internationale portant sur les MAI extra-hépatiques dans la CBP, seuls quatre cas de sarcoïdose ont été recensés parmi plus de 1300 patients atteints de CBP, soit une prévalence très faible de 0,3 % [183]. De même, une large analyse épidémiologique menée au Royaume-Uni n'a pas mis en évidence d'association significative entre sarcoïdose et CBP, contrairement à d'autres MAI telles que le lupus, la thyroïdite ou la maladie coéliquue [356].

Dans notre cohorte, un cas de sarcoïdose a été observé (1,8 %). Cette fréquence, plus élevée que celle rapportée dans les grandes séries, doit être interprétée avec prudence, compte tenu de la taille limitée de notre échantillon et du caractère exceptionnel de cette association.

L'uvéite a été décrite comme une manifestation exceptionnelle au cours de la CBP, rapportée essentiellement sous forme de cas isolés, le plus souvent de panuvéite auto-immune [357]. Dans notre cohorte, elle a été observée chez 1,8 % des patients. Cette association reste exceptionnelle et n'est pas confirmée par de véritables données épidémiologiques. Elle illustre toutefois que la CBP peut s'accompagner d'autres maladies auto-immunes extra hépatiques.

6.2.3. Syndrome de chevauchement CBP–HAI :

L'**overlap syndrome** ou syndrome de **chevauchement CBP–HAI** est rapporté chez environ 2 à 19 % des patients atteints d'HAI et 8 à 10 % des patients atteints de CBP [358], [359]. Il constitue une entité clinique distincte, généralement associée à une évolution plus sévère que les formes isolées, avec un risque accru de progression vers la cirrhose, de complications portales et de recours à la transplantation hépatique [358], [359].

Le diagnostic repose le plus souvent sur les critères de Paris, qui combinent des éléments cliniques, biochimiques et histologiques propres aux deux maladies [359]. Toutefois, ces critères peuvent manquer de sensibilité chez les patients présentant une cholestase modérée [359]. Afin de pallier ces limites, Wang et al. ont proposé un nouveau score diagnostique visant à améliorer la précision du diagnostic. Ce score intègre des critères histologiques, biochimiques et immunologiques spécifiques à l'HAI et à la CBP [359].

Dans notre cohorte, nous avons retrouvé deux cas de chevauchement CBP-HAI. L'une des patientes a présenté une évolution défavorable après 16 ans, compliquée d'insuffisance hépatorénale et décès. La seconde présentait également une maladie de Crohn associée, mais sans complications hépatiques évolutive. Sur le plan immunologique, les deux patientes avaient des anticorps anti-muscle lisse et anti-actine IgG positifs, confirmant le profil immunologique mixte, compatible avec une HAI associée à la CBP.

Les études récentes confirment également que le syndrome de chevauchement s'accompagne d'une prévalence accrue de MAI extra-hépatiques, notamment le lupus, la sclérodermie systémique et le syndrome de Sjögren [359]. Par ailleurs, certains travaux ont montré des taux plus élevés d'ascite et d'hypertension portale comparativement aux formes isolées, même si les issues hospitalières graves (mortalité, choc septique) ne diffèrent pas toujours [359].

Dans notre cohorte, la rareté des cas de chevauchement CBP–HAI (n=2) ne permet pas d'évaluer leur impact clinique et pronostique, contrairement aux grandes séries publiées [358] [359]. Ces données soulignent la nécessité de mener des études multicentriques à l'échelle nationale sur la population algérienne, afin de mieux caractériser cette association particulière.

6.2.4. Manifestations cliniques et complications :

La présentation clinique de la CBP est variable, allant d'une forme asymptomatique à des manifestations hépatiques avancées. Dans notre étude, nous avons analysé les manifestations cliniques et les complications associées à la CBP.

L'**asthénie** est de loin le symptôme le plus fréquent, touchant 92,9 % des patients. Ce taux est nettement plus élevé que ceux rapportés dans d'autres études. En Algérie, Merzougui et al. ont rapporté une asthénie dans 28,5 % des cas [329], tandis qu'en Tunisie, Ben Salah et al. ont retrouvé ce symptôme chez 39,5 % des patients [360]. Une étude allemande retrouve également un taux plus faible, estimé à 65 % [361]. En Suède, une cohorte de 5 350 patients identifie la fatigue comme un symptôme prédominant, mais sans atteindre un taux aussi élevé que le nôtre [327]. Cette différence pourrait être expliquée par une meilleure évaluation subjective de la fatigue dans notre population ou par un biais de sélection des patients ayant une forme plus symptomatique de la maladie.

Le **prurit**, symptôme fréquent de la cholestase, a été retrouvé chez 50 % des patients de notre étude, un résultat proche des 42,8 % rapportés par Merzougui et al. [329]. Ben Salah et al. ont également rapporté une fréquence similaire [360]. Ce symptôme est rapporté dans 30 à 60 % des cas dans les cohortes suédoises et canadiennes [327], [333]. Toutefois, une étude nationale britannique menée par Hegade et al. rapporte une prévalence bien plus élevée : 73,5 % des patients déclarent avoir souffert de prurit, et 34,5 % en souffrent de manière persistante [362].

Ce symptôme est largement non traité, malgré les recommandations internationales. Seulement 37 % des patients avec prurit persistant et 50 % de ceux présentant un prurit sévère ont reçu de la cholestyramine, et moins de 10 % ont reçu des traitements de seconde ligne comme la rifampicine ou la naltrexone [362]. Ces données mettent en évidence une insuffisance notable dans la prise en charge du prurit cholestatique, probablement liée à une sous-estimation de son retentissement clinique par les cliniciens.

Par ailleurs, cette même étude a identifié plusieurs facteurs prédictifs de prurit persistant, notamment un âge plus jeune au moment du diagnostic ainsi que des taux de phosphatases alcalines élevés à 12 mois, ces éléments étant significativement associés à un prurit chronique d'intensité sévère [362].

L'étude menée par Quarneti et al. [363] renforce la valeur pronostique de ces deux symptômes : En effet, les patients présentant une fatigue et/ou un prurit au moment du diagnostic ont une

maladie plus agressive, caractérisée par un profil biochimique plus actif, une réponse moins favorable au traitement par l'AUDC, et une progression plus rapide vers la cirrhose et ses complications. Après un suivi moyen de 81 mois, 31 % des patients symptomatiques ont développé des événements cliniques majeurs (cirrhose, ascite, hémorragies digestives, carcinome hépatocellulaire ou décès), contre 13 % des patients asymptomatiques ($p = 0,004$), ce qui souligne la nécessité d'un suivi étroit et d'une prise en charge individualisée dans cette population à haut risque [363].

L'**ictère** était présent chez 44,6 % de nos patients, ce qui est inférieur au taux de 54,7 % observé en Algérie [329] mais nettement supérieur aux 13,9 % rapportés en Tunisie [360]. Cette variabilité pourrait s'expliquer par des différences dans le stade de la maladie au moment du diagnostic ou par des critères de sélection des patients dans les différentes études.

Le **syndrome sec**, a été observé chez 23,2 % de nos patients, contre 2,3 % dans la cohorte algérienne [329] et 16,3 % en Tunisie [360], ce qui reste proche de notre observation. Une étude réalisée en Allemagne retrouve un taux de 18 % [361], tandis qu'en Corée du Sud, ce taux est rapporté à 11 % [326].

L'**hépatomégalie** a été notée chez 30,4 % de nos patients, un taux supérieur à celui observé dans une étude algérienne (16,6 %) [329] et en Tunisie (25 %) [360]. Cette différence pourrait être liée à des variations dans la sensibilité de l'examen clinique ou à un stade plus avancé de la maladie dans notre cohorte.

Enfin, les **douleurs abdominales** et la **mélanodermie** ont été retrouvées respectivement chez 17,9 % et 26,8 % de nos patients. En Tunisie, Ben Salah et al. ont rapporté une hépatomégalie chez 25 % des patients [360], tandis que la mélanodermie semble plus fréquente dans notre étude par rapport aux cohortes tunisiennes et allemandes [361].

La **cirrhose** est la complication la plus fréquente, touchant 41,1 % de nos patients, un chiffre similaire aux 48 % rapportés en Tunisie [360]. En Allemagne, une étude multicentrique a montré un taux de 43,2 %, confirmant la fréquence élevée de cette complication [361].

La **présence d'une hypertension portale (HTP)** a été observée chez 39,3 % de nos patients, une proportion légèrement plus élevée que celle rapportée par Merzougui et al. en Algérie (35 %) [329] et celle d'une étude canadienne qui a retrouvé un taux d'HTP de 32 % [333].

La **splénomégalie**, souvent secondaire à l'HTP, a été notée chez 26,8 % de nos patients, Ce taux est comparable aux 23,3 % rapportés par Ben Salah et al. en Tunisie [360]. Les **varices**

œsophagiennes étaient présentes dans 26,8 % des cas, un chiffre qui n'a pas été documenté dans les études algériennes et tunisiennes mais qui reste conforme aux données générales de la littérature [361].

L'**ascite** a été retrouvée chez 23,2 % des patients de notre étude. en Corée du Sud, l'ascite était présente chez 10,3 % des patients [326], tandis qu'au Canada, ce taux était plus élevé (30 %) [333].

Les complications sévères, comme l'**insuffisance hépatique terminale**, ont concerné 12,5 % des patients, un taux plus élevé que celui observé en Suède (7,5 %) [327]. Le taux de **mortalité** dans notre étude était de 12,5 %, ce qui est supérieur à celui rapporté en Corée du Sud qui est de 2,2 % rapporté en Corée du Sud [326], mais cohérent avec les taux observés en Europe [361], [332].

6.3. EXAMENS PARACLINIQUES :

Dans notre étude, nous avons observé que seulement 15 patients (26,8 %) ont bénéficié d'une ponction biopsie hépatique (PBH), tandis que chez 41 patients (73,2 %), cet examen n'a pas pu être réalisé. Bien que la PBH soit un critère diagnostique de la CBP, son indication en pratique clinique est souvent limitée. En effet, lorsque les deux principaux critères diagnostiques sont présents, à savoir une cholestase biologique persistante et la présence d'anticorps anti-mitochondries de type M2, les cliniciens estiment généralement que le diagnostic est suffisamment établi sans nécessiter de confirmation histologique. Cette approche est conforme aux recommandations actuelles et aux pratiques décrites dans plusieurs études récentes, où la biopsie hépatique est réservée aux cas atypiques ou aux suspicions de syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune.

Un autre facteur limitant la réalisation de la PBH dans notre cohorte est la présence d'une thrombopénie chez certains patients. En effet, nous avons relevé une thrombopénie chez au moins 12 patients (21,4 %), ce qui représente une contre-indication majeure à la réalisation de cet examen. La thrombopénie, définie par une diminution du nombre de plaquettes sanguines, expose les patients à un risque accru de complications hémorragiques lors d'une procédure invasive telle que la biopsie hépatique. Les patients atteints de CBP peuvent présenter une thrombopénie liée à une hypersplénisme secondaire à l'hypertension portale.

Concernant les examens radiologiques, nous avons constaté que l'échographie était l'examen le plus fréquemment réalisé dans notre cohorte, avec 62,5 % des patients ayant bénéficié de

cette exploration. Parmi eux, 41,1 % présentaient des anomalies hépatiques telles que des signes de cirrhose ou une splénomégalie. L'IRM et la TDM ont été effectuées respectivement chez 21,4 % et 14,3 % des patients, révélant des anomalies hépatiques chez 14,3 % et 8,9 % des cas. La bili-IRM, réalisée chez 10 patients (17,9 %), a mis en évidence des anomalies biliaires chez la moitié d'entre eux.

Toutefois, l'évaluation approfondie des examens d'imagerie n'était pas l'objectif principal de notre étude. Nos données ont été extraites des dossiers médicaux des patients, et leur analyse a été limitée à une description des anomalies observées, sans interprétation approfondie.

De même, les résultats des tests biochimiques n'ont pas fait l'objet d'une évaluation détaillée dans notre étude, car notre objectif principal était centré sur l'aspect immunologique et non sur la caractérisation des atteintes biochimiques. Toutefois, nos résultats montrent que tous les patients présentaient une cholestase biologique au moment du diagnostic, avec une cytolyse associée dans 53,6 % des cas. L'élévation de la bilirubine totale était observée chez 17,9 % des patients, tandis que 21,4 % avaient une hypercholestérolémie. Ces données sont cohérentes avec celles rapportées dans la littérature, où la cholestase est une caractéristique constante de la CBP, et où une cytolyse modérée peut être observée, notamment dans les formes actives de la maladie [156].

6.4. PROFIL IMMUNOLOGIQUE :

6.4.1. Autoanticorps :

La CBP est une MAI hépatique caractérisée par la présence fréquente d'autoanticorps dirigés contre divers antigènes cellulaires. Parmi ces autoanticorps, les anticorps anti-mitochondries (AAM), en particulier la sous-classe M2, sont considérés comme le marqueur sérologique principal, avec une sensibilité élevée atteignant 84 % et une spécificité proche de 98 % [364]. Toutefois, environ 5 à 10 % des patients atteints de CBP sont AAM-négatifs, rendant nécessaire l'identification d'autres marqueurs immunologiques pour améliorer la détection et la classification de la maladie [365].

Parmi ces marqueurs, les AAN tels que les anti-gp210 et anti-SP100 ont une importance clinique particulière. Une méta-analyse récente a confirmé que les anti-gp210 et anti-SP100 sont hautement spécifiques de la CBP, bien que leur sensibilité soit relativement faible

(respectivement 23 % et 25 %) [365]. Leur détection est essentielle non seulement pour le diagnostic, mais également pour la stratification pronostique des patients [210].

L'IFI sur cellules HEp-2 permet une première orientation diagnostique en détectant différents aspects de fluorescence, qui correspondent généralement à des profils auto-immuns bien définis. Dans notre étude, nous avons observé une prévalence de 80,4 % d'aspects cytoplasmiques (45 patients), 28,6 % d'aspects MND (16 patients), et 19,6 % d'aspects membranaires (11 patients).

L'aspect cytoplasmique est classiquement associé aux AAM, notamment les AAM-M2. Nos résultats montrent que 80,4 % des patients étaient positifs pour ces anticorps, ce qui correspond bien aux données de la littérature [364].

L'aspect MND est un marqueur des anticorps anti-SP100. Toutefois, nous avons détecté une prévalence plus élevée des anti-SP100 (35,7 %) que de l'aspect MND (28,6 %). Cette différence s'explique par la plus grande sensibilité de l'immunodot comparé à l'IFI.

L'aspect membranaire est généralement associé aux anticorps anti-GP210. Nous avons retrouvé chez 16 patients (28,6 %) positifs pour ces anticorps, un résultat légèrement supérieur à la fréquence des aspects membranaires en IFI (19,6%). Comme pour les anti-SP100, cette différence est due à la sensibilité accrue de l'immunodot, qui permet une détection plus fine des anti-GP210.

Ces observations sont cohérentes avec les études précédentes, notamment la méta-analyse de Zhang et al. [365], qui rapporte une spécificité élevée des anti-SP100 et anti-GP210, mais souligne que leur détection peut être améliorée par des techniques plus sensibles que l'IFI.

Selon la méta-analyse de Zhang et al., les anti-SP100 et anti-GP210 ont une très haute spécificité (>97 %), mais une sensibilité plus faible (23-25 %) [365]. Cependant, leur combinaison avec les AAM-M2 permet d'optimiser la détection des patients CBP AAM-négatifs, comme cela a été observé dans notre étude où la proportion de patients séronégatifs a considérablement diminué après leur prise en compte. En effet, sur un total de 56 patients inclus dans notre étude ; 45 patients (80,4 %) étaient positifs pour les AAM-M2. Parmi ces 45 patients, 20 patients (35,7 %) étaient également positifs pour les anti-SP100, et 16 patients (28,6 %) étaient positifs pour les anti-GP210. Seulement 4 patients (7,1 %) étaient séronégatifs pour tous les anticorps testés.

Ainsi, en intégrant les anti-SP100 et les anti-GP210 dans le panel diagnostique, nous avons pu réduire le nombre de patients classés comme séronégatifs de 11 à 4, ce qui correspond à une amélioration de la sensibilité diagnostique d'environ 12,5 % (de 80,4 % à 92,9 %).

Nos résultats confirment les observations de Zhang et al., qui ont montré que la sensibilité des AAM-M2 seule est élevée mais que l'ajout des anti-SP100 et anti-GP210 permet d'améliorer la détection des patients CBP AAM-négatifs, réduisant ainsi le recours à la biopsie hépatique [365].

Nos résultats suggèrent donc que l'association de plusieurs marqueurs autoimmuns dans le dépistage de la CBP permet d'améliorer la classification des patients et de mieux détecter les formes AAM-négatives, optimisant ainsi la prise en charge clinique.

Dans notre cohorte, l'analyse des corrélations entre les profils auto-anticorps et les différentes expressions cliniques ou complications hépatiques de la CBP a mis en évidence plusieurs associations statistiquement significatives. Ces résultats suggèrent que certains autoanticorps pourraient constituer des marqueurs pronostiques de la maladie, complétant ainsi leur valeur diagnostique établie.

L'AAM-M2 étaient détectés chez la grande majorité de nos patients, en particulier chez ceux présentant une asthénie (95,6 %), un prurit (53,3 %) et, dans une moindre mesure, des douleurs abdominales (22,2 %). Toutefois, aucune de ces associations n'a atteint le seuil de significativité ($p = 0,113$; $p = 0,313$; $p = 0,084$ respectivement), suggérant que ces symptômes sont fréquents dans la CBP, indépendamment du statut AAM-M2. Les autres manifestations (ictère, hépatomégalie, mélanodermie, syndrome sec, œdèmes des membres inférieurs et xanthomes) n'ont montré aucune corrélation statistiquement significative ($p > 0,05$).

Sur le plan des complications, l'AAM-M2 n'était pas significativement associé à la cirrhose (35,6 %, $p = 0,099$; OR = 0,32 ; IC95 : 0,07–1,36) ni aux autres complications majeures (ascite, ostéoporose, hypertension portale, varices œsophagiennes). En revanche, une association inverse significative a été observée avec la splénomégalie, moins fréquente chez les patients AAM-M2 positifs (5,9 % ; $p = 0,001$; OR = 0,04 ; IC95 : 0,01–0,23).

Ces résultats indiquent que, dans notre série, la positivité des AAM-M2 relève avant tout de leur valeur diagnostique et n'est pas un marqueur fiable de sévérité hépatique au sens des complications portales ou de décompensation.

Plusieurs études et revues classiques décrivent les AAM de type M2 comme des marqueurs diagnostiques majeurs de la CBP, retrouvés chez la très grande majorité des patients et présents souvent dès les premiers stades de la maladie. Ces travaux insistent cependant sur le fait que les titres d'AAM et leur simple positivité ne corrélaient pas systématiquement avec l'activité ou la sévérité histologique de la maladie, et ne doivent donc pas être utilisés seuls comme indicateurs pronostiques [366].

À côté de cette position majoritaire, plusieurs études récentes ont rapporté des résultats discordants concernant la valeur pronostique des AMA-M2. Certaines analyses, incluant des cohortes longitudinales et des méta-analyses, suggèrent une association entre AAM-M2 et un risque accru de fibrose ou de cirrhose, tandis que d'autres n'ont pas confirmé ce lien, voire ont observé une diminution progressive des titres d'AAM aux stades avancés de la maladie [224], [240], [367]. Ces divergences témoignent de la persistance d'un débat quant à la valeur pronostique réelle des AAM dans la CBP.

Plusieurs facteurs peuvent rendre compte de cette hétérogénéité, notamment les différences de recrutement des patients (formes précoces versus stades avancés), la variabilité méthodologique des techniques sérologiques employées (IFI dot-blot M2, ELISA), ainsi que les modifications progressives de la réponse immunitaire au cours de l'évolution de la maladie, susceptibles d'induire une diminution secondaire des titres d'anticorps [210], [366].

Ainsi, la positivité des AAM-M2 revêt avant tout une valeur diagnostique et ne saurait, à elle seule, constituer un marqueur fiable de la sévérité hépatique. L'absence d'association observée dans notre cohorte entre les AAM-M2 et la présence de cirrhose s'inscrit dans cette logique.

Les anticorps anti-SP100 ont été détectés chez 35,7 % des patients et présentent plusieurs associations notables. Sur le plan clinique, leur présence est significativement corrélée à l'ictère (65,0 % ; $p = 0,022$; OR = 3,71 ; IC95 : 1,17–11,74) et à la mélanodermie (50,0 % ; $p = 0,003$; OR = 6,20 ; IC95 : 1,71–22,49). Ces deux manifestations sont classiquement considérées comme des marqueurs d'atteinte hépatique plus évoluée, suggérant que la positivité des anti-SP100 reflète une atteinte hépatocellulaire ou cholestatique avancée. Les autres symptômes (asthénie, prurit, syndrome sec, hépatomégalie, œdèmes des membres inférieurs, douleurs abdominales, xanthomes) n'ont pas montré de lien significatif ($p > 0,05$).

Concernant les complications, les anti-SP100 ne sont pas associés de manière significative à la cirrhose, à la splénomégalie, à l'ascite, à l'ostéoporose ou à l'hypertension portale ($p > 0,05$).

En revanche, une association hautement significative a été observée avec les varices œsophagiennes (45,0 % ; $p = 0,004$; OR = 6,55 ; IC95 : 1,68–25,57).

Ces résultats corroborent avec les données de la littérature. En effet, dans une étude de cohorte, seuls les autoanticorps anti-SP100 ont montré une variation significative au cours du temps, et la pente de cette variation (variation longitudinal) était inversement corrélée à la pente de la fibrose hépatique ($p = 0,0003$). Ceci suggère que l'évolution du taux d'anti-SP100 pourrait accompagner ou précéder l'aggravation de la fibrose [368]. De plus, Zhang et al. ont démontré que les anti-SP100 sont associés à une atteinte vasculaire hépatique plus marquée et à une évolution plus agressive de la CBP [365]. Ainsi, ces autoanticorps pourraient être particulièrement utiles pour stratifier les patients à haut risque de complications vasculaires et orienter leur suivi clinique.

Par ailleurs, dans une étude rétrospective portant sur 789 patients atteints de CBP, Zhao et al. ont analysé l'impact de plusieurs facteurs métaboliques sur le pronostic hépatique. Dans le sous-groupe des patients présentant une hypertension artérielle, la positivité de l'anti-SP100 était significativement associée à des issues hépatiques défavorables lors de l'analyse univariée ($p = 0,013$; HR = 2,686 ; IC 95 % : 1,230 – 5,868). Cette observation suggère une interaction potentielle entre l'hypertension artérielle et la positivité anti-SP100 dans la prédiction du pronostic hépatique [369]. Cela apporte un argument selon lequel l'anti-SP100 pourrait jouer un rôle pronostique conditionnel, modulé par d'autres comorbidités [369].

Cependant, il est important de prendre en compte quant à l'interprétation du rôle pronostique de l'anti-SP100. Dans une cohorte de 51 patients atteints de CBP, aucune association significative n'a été observée entre la positivité des anticorps anti-SP100 et les principaux paramètres biologiques ou histopathologiques [370].

Ainsi, bien que l'anti-SP100 soit reconnu comme un autoanticorps spécifique et utile au diagnostic de la CBP, sa valeur pronostique isolée demeure limitée et inconstante et son interprétation doit s'inscrire dans une approche intégrée, associant les données cliniques, biochimiques (bilirubine, phosphatases alcalines), histologiques et sérologiques notamment la recherche concomitante d'anticorps anti-gp210 afin d'évaluer de manière plus globale la sévérité et le pronostic de la maladie [371].

Les anticorps anti-GP210 étaient présents chez 28,6 % de nos patients. Sur le plan clinique, leur positivité s'accompagnait d'une fréquence élevée d'asthénie (100 %) et d'ictère (62,5 %), mais

ces associations ne sont pas statistiquement significatives ($p = 0,189$ et $p = 0,09$, respectivement). Le syndrome sec (37,5 % ; $p = 0,109$) et l'hépatomégalie (12,5 % ; $p = 0,107$) montrent également une tendance non significative, suggérant un profil clinique non spécifique.

Sur le plan des complications, aucune corrélation significative n'a été mise en évidence : la cirrhose (31,2 %, $p = 0,95$), la splénomégalie (25,0 %, $p = 1,0$), et l'hypertension portale (43,8 %, $p = 0,541$) étaient observées avec des fréquences similaires à celles des patients négatifs. Les autres complications (ascite, ostéoporose, varices œsophagiennes) ne montrent pas de lien particulier ($p > 0,05$).

Ces résultats divergent de celles rapportées par Huang et al., qui ont rapporté que les anti-GP210 sont associés à une progression plus rapide vers la cirrhose et l'insuffisance hépatique terminale [263].

Par ailleurs, l'étude de Leung et al. a montré que la positivité des anticorps anti-GP210 était indépendamment associée à un risque accru de décès ou de recours à la transplantation hépatique chez les patients atteints de CBP, même après ajustement sur les paramètres cliniques et biologiques de base [372]. En outre, les patients anti-GP210 positifs présentaient une réponse au traitement par l'UDCA significativement moins favorable [372].

Plus récemment, Wang et al. ont étudié une cohorte de 238 patients atteints de CBP et ont montré que les taux sériques d'anti-GP210 étaient corrélés à la cirrhose, à la dégradation de la fonction hépatique et à des marqueurs biochimiques de cholestase sévère [373]. Cette étude a également démontré que l'anti-GP210 possédait une valeur diagnostique notable pour la cirrhose [373].

Dans ce contexte, l'absence d'association significative observée dans notre série ne contredit pas nécessairement les données antérieures, mais souligne les limites liées à la taille de l'échantillon et au stade évolutif hétérogène des patients.

Enfin, les anticorps anti-PML ont été retrouvés chez 8,9 % des patients. Bien que la totalité des patients positifs présentent une **asthénie** (100 % ; $p = 0,516$), aucune corrélation significative n'a été observée avec les autres symptômes (ictère, mélanodermie, douleurs abdominales, $p > 0,05$).

quant aux complications, une tendance à l'association avec les **varices œsophagiennes** a été notée (60 %, $p = 0,076$; OR = 6,15 ; IC95 : 0,90–41,87), sans atteindre la significativité,

probablement en raison de la faible taille de l'échantillon ($n = 5$). Les autres complications (cirrhose, splénomégalie, ascite, ostéoporose, hypertension portale) ne montrent aucun lien significatif.

Dans la cohorte étudiée par Vito et al., les patients positifs pour l'anti-PML présentaient des taux sériques significativement plus élevés de bilirubine et de phosphatase alcaline ($p < 0,05$), traduisant une atteinte hépatique plus sévère [374]. Par ailleurs, lorsque deux ou trois de ces autoanticorps : anti-PML, anti-Sp100 et/ou anti-Sp140 étaient présents simultanément, la fréquence des décès ou des transplantations hépatiques était nettement plus élevée, suggérant une valeur pronostique défavorable associée à la positivité combinée de ces marqueurs [374].

En résumé, nos résultats confirment que les AAM-M2 conservent leur rôle diagnostique central dans la CBP, tandis que les anti-SP100 et anti-GP210 apportent un complément utile, en particulier dans les formes séronégatives. Leur contribution est avant tout diagnostique plutôt que pronostique, bien que certaines études suggèrent une association possible avec une évolution plus sévère. L'ensemble de ces données souligne l'importance d'une approche immunologique intégrée, combinant les marqueurs sérologiques aux paramètres cliniques et biochimiques pour affiner la prise en charge et la stratification pronostique des patients.

6.4.2. Fractions du Complément C3 et C4 :

Le système du complément joue un rôle clé dans l'immunité innée et adaptative, contribuant à la clairance des complexes immuns et à la réponse inflammatoire, et son activation excessive est impliquée dans diverses maladies MAI [375].

Les niveaux plasmatiques des protéines du complément sont déterminés par la résultante entre leur production et leur consommation lors d'activation de ce système. La production de la plupart des facteurs du complément se fait principalement dans le foie. Dans le foie, les fragments C3 et C4 du complément sont produits par les hépatocytes. Les cellules de Kupffer, macrophages résidents du foie, produisent le C1q [376].

La production des protéines du complément peut être diminuée en cas de cirrhose, comme c'est le cas pour d'autres protéines telles que l'albumine [377]. L'inflammation systémique peut augmenter la production des protéines du complément par le foie et entraîner ainsi une augmentation des niveaux plasmatiques de ces protéines [375]. Une activation excessive peut provoquer une diminution des niveaux plasmatiques en raison de la consommation, comme observé dans le LES [375].

Les études sur la participation du complément dans la CBP ont abouti à des résultats contradictoires. D'une part, certaines recherches ont suggéré une activation chronique du complément via la voie classique, en raison de la présence de complexes immuns circulants et de niveaux réduits de C4 dans certains cas [378]. D'autre part, d'autres investigations n'ont pas trouvé de preuve d'activation significative du complément dans la CBP, soulignant que les taux de C3 et C4 restent globalement normaux ou même augmentés, ce qui remet en question le rôle pathogène du complément dans cette maladie [379].

Par ailleurs, des études histopathologiques ont mis en évidence des dépôts de complexes terminaux du complément (C5b-9) dans les tissus hépatiques des patients atteints de CBP, principalement dans le tissu conjonctif et les parois vasculaires, mais pas autour des canaux biliaires. Ces résultats suggèrent que, bien que le complément puisse être activé dans la CBP, son implication directe dans la destruction des canaux biliaires reste incertaine [380].

Dans notre étude, nous avons évalué les concentrations de C3 et C4 chez 56 patients atteints de CBP. Les résultats ont montré que :

- **C3** : Normal chez 30 patients (55,6 %), bas chez 9 patients (16,7 %) et élevé chez 17 patients (31,5 %).
- **C4** : Normal chez 41 patients (75,9 %), bas chez 10 patients (18,5 %) et élevé chez 5 patients (9,3 %).

L'analyse conjointe des deux paramètres a révélé que 51,8 % des patients avaient des taux simultanément normaux de C3 et C4, tandis que 8,9 % présentaient une diminution conjointe de ces deux composants. Une élévation simultanée de C3 et C4 a été observée chez 16,1 % des patients.

Ces résultats sont en accord avec les études montrant une absence d'activation systémique du complément dans la CBP [379].

La comparaison des taux de C3 et C4 entre patients et témoins n'a pas mis en évidence de différence significative :

- **C3** : $1,50 \pm 0,78$ g/L chez les patients vs. $1,37 \pm 0,21$ g/L chez les témoins ($p = 0,588$).
- **C4** : $0,34 \pm 0,40$ g/L chez les patients vs. $0,29 \pm 0,09$ g/L chez les témoins ($p = 0,457$).

Plusieurs études ont évalué l'implication du complément dans la CBP en analysant les taux plasmatiques des protéines du complément et leurs produits d'activation. Contrairement à des MAI classiques comme le LES, où une diminution des taux de C3 et C4 est observée en raison de leur consommation excessive, les patients atteints de CBP présentent plutôt des niveaux normaux ou augmentés de C3 et C4 [378].

Nos résultats vont dans le même sens que ceux des études antérieures qui montrent que les niveaux de C3 et C4 ne sont pas significativement abaissés dans la CBP, contrairement aux MAI où leur consommation est excessive [378].

Une étude a confirmé que les taux plasmatiques de C3 et C4 étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de CBP que chez les témoins sains. Cette augmentation pourrait être liée à la réponse inflammatoire systémique et à l'activation de la phase aiguë hépatique plutôt qu'à une activation du complément par les complexes immuns [375].

D'autres travaux n'ont pas détecté de fragments d'activation du complément (C3a, C4a, C5b-9) dans le plasma des patients atteints de CBP, renforçant l'hypothèse d'une absence d'activation du système du complément dans la CBP [379].

Nos observations indiquent que l'activation du complément n'est pas un élément central dans la CBP. Bien que la présence d'AAM suggère une activation immune, l'absence de diminution des niveaux de C3 et C4 ainsi que l'absence de fragments de dégradation du complément dans le plasma indiquent que la voie classique n'est pas activée de manière significative [375].

Par ailleurs, la présence de dépôts de C3 et de C5b-9 dans le foie pourrait être le reflet d'une inflammation hépatique chronique plutôt que d'un processus pathogène dirigé contre les cholangiocytes [380].

Dans notre cohorte, l'analyse des corrélations entre les concentrations sériques des fractions du complément (C3 et C4) et les manifestations cliniques n'a pas mis en évidence de relations significatives pour la majorité des paramètres étudiés. Cependant, certaines associations méritent d'être soulignées : les taux de C4 étaient significativement plus faibles chez les patients présentant une hépatomégalie ($\rho = -0,266$; $p = 0,047$) ou des douleurs abdominales ($\rho = -0,264$; $p = 0,049$), tandis que le C3 était inversement corrélé à la présence d'œdèmes des membres inférieurs ($\rho = -0,294$; $p = 0,028$). Ces observations suggèrent qu'une diminution du

complément, en particulier du C3, pourrait refléter une atteinte hépatique plus avancée et des signes de décompensation fonctionnelle.

Cette hypothèse est confortée par l'analyse des complications de la CBP. Les taux de C3 et de C4 sont significativement plus faibles chez les patients présentant une ascite, une hypertension portale, une encéphalopathie hépatique, une insuffisance hépatique terminale ou un décès. Ces corrélations sont toutes négatives et hautement significatives (par exemple, pour le C3 : ascite $\rho = -0,422$; $p = 0,001$; insuffisance hépatique terminale $\rho = -0,450$; $p = 0,0005$; pour le C4 : décès $\rho = -0,472$; $p = 0,0002$). Ces résultats soutiennent le rôle du complément, notamment du C3, comme indicateur indirect de l'état hépatique et du stade évolutif de la CBP.

Ces observations concordent avec les résultats de Gardinali et al., qui avaient rapporté une élévation du C3 sérique aux stades précoces de la maladie, probablement liée à la cholestase [379], avant de diminuer de manière significative avec la progression de la fibrose ou de la cirrhose. De même, les concentrations de C4 s'effondraient aux stades tardifs. Cette évolution dynamique traduit une altération progressive de la capacité de synthèse hépatique à mesure que la maladie progresse [379].

Des données plus récentes confirment ces constats. Dans une étude chinoise menée par Zhou et al., le taux sérique de C3 était fortement corrélé négativement au stade de fibrose hépatique ($r = -0,565$; $p < 0,001$) chez 108 patients biopsiés [381]. Le C3 apparaissait comme un marqueur pronostique pertinent de fibrose avancée et de cirrhose, avec une excellente performance diagnostique [381].

Ces résultats renforcent l'idée que la baisse du C3 constitue un indicateur fiable de la sévérité et de la décompensation hépatique dans la CBP [381]. Ils confèrent ainsi au C3 un rôle pronostique majeur, au-delà d'un simple marqueur de l'état hépatique, et suggèrent que son suivi pourrait permettre d'identifier précocement les patients à risque d'évolution défavorable [381].

Dans notre étude, la baisse du C3 et du C4 observée chez les patients présentant des complications majeures (ascite, hypertension portale, insuffisance hépatique terminale) s'inscrit donc dans la même logique : elle reflète la perte de la capacité de synthèse hépatique avec la progression de la fibrose hépatique, plutôt qu'une activation du système du complément.

À l'inverse, des valeurs normales ou modérément élevées peuvent être observées aux stades précoces ne revêtent pas de valeur pathognomonique.

6.4.3. Immunoglobulines sériques :

Les immunoglobulines sériques occupent une place centrale dans la physiopathologie et l'expression immunologique de la CBP. Une hyperimmunoglobulinémie polyclonale, dominée par une élévation des IgM, représente une signature immunologique caractéristique de la maladie [257]. Des élévations des IgG peuvent également être observées, en particulier dans les formes chevauchées avec l'hépatite auto-immune [382].

D'autres études ont confirmé que les trois classes principales d'immunoglobulines peuvent être augmentées : MacSween et al. ont ainsi rapporté des hausses significatives d'IgA, d'IgG et d'IgM chez 73 patients PBC par rapport à des témoins sains [383].

La pertinence clinique de ces variations immunologiques reste un sujet d'étude, notamment en ce qui concerne leur rôle dans le diagnostic, le suivi et le pronostic des patients atteints de CBP [384], [385], [386].

L'élévation des IgG, bien que moins spécifique, est une anomalie notable dans notre cohorte : 58,9 % des patients atteints de CBP présentaient une élévation des IgG, avec une concentration moyenne significativement plus élevée que chez les témoins ($15,66 \pm 6,08$ g/L contre $12,79 \pm 2,70$ g/L, $p = 0,014$).

Contrairement aux données rapportées par certaines études [231], qui indiquent que l'élévation des IgG est généralement modérée et plus fréquente chez les patients présentant un chevauchement CBP-HAI, nos résultats suggèrent que d'autres mécanismes, indépendants du chevauchement avec l'HAI, pourraient expliquer cette élévation. En effet, seulement deux patients de notre cohorte présentaient un syndrome de chevauchement CBP-HAI.

Plusieurs travaux ont montré qu'une proportion de patients atteints de CBP présente une élévation modérée des IgG sériques, même en l'absence de chevauchement avec l'HAI. Selon Rigopoulou et al., des taux d'IgG supérieurs à 1,5 fois la normale au moment du diagnostic identifient un sous-groupe de patients non cirrhotiques ayant une évolution plus rapide de la maladie et un pronostic hépatique défavorable [384]. Cette observation suggère que l'hyper-IgG pourrait constituer un marqueur indirect d'une activité inflammatoire hépatique plus marquée [384]. De plus, la normalisation des IgG sous traitement par l'AUDC après un an semble corrélée à une amélioration du pronostic, suggérant que ce paramètre pourrait être

intégré dans le suivi thérapeutique des patients [384]. Par ailleurs, selon Les recommandations de la Société britannique de gastroentérologie, une élévation des IgG pourrait être un indicateur de fibrose avancée ou de cirrhose [232].

Cependant, dans nos analyses de corrélation, l'IgG n'a montré aucune association statistiquement significative avec les signes cliniques, ni avec les complications étudiées. Ces observations suggèrent que, bien que l'élévation des taux d'IgG reflète un processus inflammatoire actif et puisse potentiellement traduire une évolution plus rapide de la maladie, elle ne semble pas être directement corrélée aux manifestations cliniques présentes au moment de l'évaluation chez nos patients.

L'élévation polyclonale des IgM est une caractéristique classique et bien documentée de la CBP. Elle reflète une activation chronique de l'immunité humorale et constitue historiquement un marqueur quasi spécifique de la maladie, au point d'avoir figuré parmi les anciens critères diagnostiques de la CBP [257].

Dans notre étude, 32,1 % des patients présentaient une concentration élevée d'IgM, avec une moyenne significativement plus élevée que celle des témoins ($2,58 \pm 1,91$ g/L contre $1,38 \pm 1,38$ g/L, $p < 0,001$). Toutefois, dans nos analyses de corrélation, l'IgM n'a montré aucune association statistiquement significative avec les principaux signes cliniques (prurit, asthénie, ictère, etc.) ni avec les complications étudiées (splénomégalie, cirrhose, HT portale) (coefficients rho faibles ; $p > 0,05$ dans tous les cas).

Ces résultats confirment le profil classiquement décrit dans la littérature, bien que la proportion observée dans notre étude soit inférieure à celle rapportée par d'autres études qui indique que l'élévation des IgM est observée chez environ 80 % des patients atteints de CBP [387]. De plus, la British Society of Gastroenterology/UK-PBC Guidelines [232] précise que la concentration moyenne d'IgM dans une cohorte bien caractérisée de patients CBP était environ 2,4 fois la limite supérieure normale.

Bien que les IgM ne fassent pas partie des critères diagnostiques de la CBP, des études ont montré que leur concentration sérique tend à diminuer sous traitement, suggérant leur intérêt potentiel comme biomarqueur complémentaire de la réponse thérapeutique et du suivi évolutif de la maladie [387].

Par ailleurs, des études récentes montrent que des niveaux élevés d'IgM corrélaient avec une évolution plus sévère de la maladie. Par exemple, Takano et al. [388] ont observé qu'un $\text{IgM} \geq$

240 mg/dL était associé aux symptômes liés à la cirrhose hépatique et à des événements hépatiques indésirables, ainsi qu'à une réduction significative de la survie. Chez ces patients, la normalisation du taux d'IgM sous traitement associant l'AUDC et le bézafibrate était prédictive d'un meilleur pronostic à long terme [388].

Les taux d'IgA dans la CBP sont moins étudiés que les IgM ou les IgG. Certaines études plus anciennes ont rapporté une légère augmentation des IgA, traduisant une hyperimmunoglobulinémie polyclonale [383].

Dans notre étude, 39,3 % des patients avaient des taux d'IgA élevés, avec une concentration moyenne de $3,76 \pm 2,03$ g/L contre $2,62 \pm 1,32$ g/L chez les témoins ($p = 0,003$).

En outre, dans notre analyse de corrélation, l'IgA a montré une corrélation positive significative avec l'asthénie ($p = 0,223$; $p = 0,042$), ainsi qu'avec certaines complications hépatiques, notamment la splénomégalie ($p = 0,339$; $p = 0,011$) et la cirrhose ($p = 0,339$; $p = 0,017$). Aucune association significative n'a été observée avec d'autres symptômes ou complications graves.

Bien que l'élévation des IgA ne soit pas considérée comme un marqueur spécifique de la CBP, ces résultats concordent avec ceux de Qin et al. [389], qui ont rapporté une augmentation modérée des IgA chez 36 % des patients atteints de CBP. Cette augmentation pourrait être liée à une inflammation systémique persistante et pourrait refléter une atteinte hépatique plus diffuse. Toutefois, elle reste moins spécifique que l'élévation des IgM et les taux d'IgA ne semblent pas posséder de rôle pronostique clairement établi dans la littérature récente.

6.4.4. Profils protéiques sériques, de l'électrophorèse des protéines sériques et de la CRP :

Dans cette étude, une CRP normale a été observée chez 69,6 % des patients, tandis que 30,4 % présentaient une CRP élevée. La CRP est une protéine de phase aiguë synthétisée par le foie en réponse à une inflammation. Bien que la CBP soit une maladie inflammatoire chronique, l'élévation de la CRP n'est pas systématique et peut refléter une inflammation aiguë ou une infection concomitante. Ces résultats suggèrent que, chez une majorité de patients atteints de CBP, la CRP reste dans les limites normales, tandis qu'une proportion notable présente une élévation, possiblement liée à des complications ou à des co-infections.

L'EPP a révélé que 44,6 % des patients ne présentaient aucune anomalie détectable. Cependant, 37,5 % montraient une hypergammaglobulinémie, 12,5 % une inflammation chronique, 3,6 % un bloc bêta-gamma et 1,8 % une inflammation aiguë. L'hypergammaglobulinémie est fréquemment associée aux maladies auto-immunes, reflétant une activation polyclonale des lymphocytes B. Le bloc bêta-gamma, caractérisé par une fusion des fractions bêta et gamma globulines, est souvent observé dans les pathologies hépatiques chroniques, notamment la cirrhose, et peut être lié à une augmentation des immunoglobulines et à des altérations de la synthèse protéique hépatique.

Le PPS a montré une hypergammaglobulinémie chez 51,8 % des patients, tandis que 33,9 % avaient un profil normal et 14,3 % présentaient des signes d'inflammation chronique. L'hypergammaglobulinémie, détectée chez plus de la moitié des patients, souligne l'activation immunitaire caractéristique de la CBP. La présence d'un profil normal chez un tiers des patients peut indiquer une variabilité dans la réponse immunitaire ou des stades différents de la maladie. Les signes d'inflammation chronique reflètent la nature persistante de la réponse immunitaire dans la CBP.

6.4.5. Nouveau Marqueurs :

La CBP est une maladie cholestatique dans laquelle les auto-Ac jouent un rôle majeur en tant que marqueur diagnostique. Leur identification permet souvent d'éviter une biopsie hépatique, une procédure invasive.

Le diagnostic de la CBP repose principalement sur la détection des AAM, présents chez environ 90% des patients. En complément, la détection d'anticorps antinucléaires, notamment les anti-gp210 et anti-SP100, permet d'accroître la sensibilité diagnostique. Toutefois, entre 5 et 10 % des patients atteints de CBP ne présentent aucun marqueur immunologique identifiable [286].

Parmi les biomarqueurs récemment décrits, les auto-anticorps dirigés contre l'hexokinase 1 et la protéine kelch-like 12 ont suscité un intérêt croissant. Ces anticorps ont été proposés comme marqueurs additionnels potentiels, notamment chez les patients AAM-négatifs, permettant ainsi d'améliorer la détection sérologique de la maladie. Plusieurs études ont montré que ces auto-anticorps possèdent une spécificité élevée (>95%), bien que leur sensibilité varie en fonction des cohortes et des techniques utilisées [288], [390].

Dans notre étude, la recherche des auto-anticorps anti-HK1 et anti-KELCH12 a été réalisée en utilisant une technique ELISA. Nous avons observé une positivité des anticorps anti-HK1 chez 36% des patients atteints de CBP, avec une prévalence identique dans les sous-groupes CBP AAM2+ et CBP AAM2– (36%). En revanche, la positivité des anti-KELCH12 était beaucoup plus faible (4%), et aucun patient CBP AAM 2– ne présentait ces anticorps. Aucun des témoins sains (n=25) n'a été testé positif pour ces auto-anticorps.

L'analyse statistique a mis en évidence une différence significative entre les patients CBP et les témoins sains pour les anti-HK1 ($p = 0,002$), confirmant leur association avec la CBP. En revanche, les anti-KELCH12 n'étaient pas significativement discriminants ($p = 0,372$).

Nos résultats sont globalement cohérents avec ceux de plusieurs études récentes :

L'étude de Norman et al. [286], menée en Europe et en Amérique du Nord sur une cohorte de 366 patients CBP, a évalué la présence des auto-anticorps anti-HK1 et anti-KELCH12 en utilisant deux techniques distinctes : ELISA et immunoblot. Par ELISA, les résultats ont révélé une prévalence de 45% des anti-HK1 et 40% des anti-KELCH12 chez les patients CBP.

Une analyse des sous-groupes a montré une positivité des anti-HK1 chez 53% des patients AAM-positifs et 22% des AAM-négatifs, tandis que les anti-KELCH12 étaient détectés chez 42% des AAM-positifs et 35% des AAM-négatifs, renforçant leur pertinence diagnostique pour ces patients difficiles à identifier avec les marqueurs classiques [286].

L'intégration de ces auto-anticorps aux tests conventionnels a permis d'augmenter la détection des CBP AAM-négatives de 48,3% à 68,5% [286]. Cependant, dans notre étude, l'impact de ces marqueurs sur la sensibilité diagnostique des patients CBP reste modéré, augmentant la détection de 90,91 % à 94,55 %. Cette différence pourrait s'expliquer en partie par le faible effectif de patients AAM-négatifs dans notre population, limitant ainsi l'impact potentiel de ces anticorps non sur l'identification des formes séronégatives. Une évaluation sur un échantillon plus large de patients AAM– permettrait de mieux apprécier la valeur ajoutée de ces biomarqueurs dans le diagnostic de la CBP séronégatif.

Dans une étude ultérieure, Norman et al. [288] ont réalisé une analyse multicentrique internationale (Europe, Canada, États-Unis) sur 487 patients atteints de CBP. L'utilisation de la même technique ELISA a confirmé la présence des auto-anticorps anti-HK1 chez 45,7 % des patients CBP et des anti-KELCH12 chez 24,9 % des patients CBP. De plus, les anti-HK1 étaient

détectés chez 24,7 % des patients AAM-négatifs, tandis que les anti-KELCH12 étaient présents chez 19,2 %. L'analyse combinée de ces deux anticorps a révélé que 58,0 % des patients AAM-positifs et 38,4 % des patients AAM-négatifs étaient séropositifs pour l'un ou l'autre de ces nouveaux anticorps. L'intégration des anticorps anti-HK1 et anti-KELCH12 aux AAM a permis d'améliorer la sensibilité diagnostique, passant de 85,0 % avec les AAM seuls à 90,8 % en combinant les AAM, les anti-HK1 et les anti-KELCH12 dans l'ensemble de la cohorte étudiée.

L'étude de Villalta et al. [246], réalisée en Italie sur 194 patients CBP et 138 témoins, a utilisé une technologie multi-analyte automatisée (PMAT) pour détecter ces anticorps. La sensibilité des anti-HK1 et anti-KELCH12 chez les patients AAM négatifs était respectivement de 22,0 % et 17,6 %. L'ajout des anti-HK1 et anti-KELCH12 aux tests conventionnels a permis d'améliorer la détection des CBP AAM-négatives de 53% à 61,8%.

Liu et al. [289] ont mené une étude en Chine sur 192 patients atteints de CBP, analysant la présence des anticorps anti-HK1 et anti-KELCH12 par ELISA et leur corrélation avec des marqueurs biochimiques hépatiques. La positivité des anti-HK1 était de 44,7 % chez les AAM-positifs et 33,3 % chez les AAM-négatifs, tandis que celle des anti-KELCH12 atteignait 41,2 % et 22,2 %, respectivement. L'ajout de ces marqueurs aux AAM a augmenté la sensibilité diagnostique de 76,4 % à 83,6 %. Une corrélation significative a été observée entre la positivité des anti-HK1/anti-KELCH12 et des taux élevés d'ALP, γ -GT et bilirubine ($p < 0,01$), suggérant une association avec une atteinte hépatique plus sévère.

Des résultats préliminaires, pour l'instant uniquement présentés sous forme de résumé de congrès [246], montrent que la présence d'anticorps anti-HK1 au moment du diagnostic est associée à des niveaux significativement élevés d'enzymes hépatiques (phosphatase alcaline, alanine aminotransférase et gamma-glutamyl transpeptidase), ainsi qu'à une survie sans transplantation plus courte. Cependant, les études longitudinales restent limitées, et il n'est pas encore établi si les profils d'autoanticorps peuvent être utilisés de manière fiable comme marqueurs pronostiques en pratique clinique. Une validation supplémentaire est nécessaire [246].

Dans notre étude, nous n'avons pas pu analyser de manière approfondie la corrélation entre la présence de ces anticorps et les marqueurs biochimiques pour deux raisons principales. Premièrement, tous les patients inclus présentaient un syndrome de cholestase, ce qui empêchait une comparaison pertinente entre des groupes avec et sans cholestase. Deuxièmement, le faible

nombre de patients positifs pour les anticorps anti-KELCH12 limitait la puissance statistique de l'analyse, rendant difficile l'établissement d'une association robuste.

Par ailleurs, la revue systématique de Liso et al. (2017) [390] a analysé plusieurs biomarqueurs pour la CBP AAM-négative. Les auteurs ont inclus des études utilisant ELISA, immunoblot et IFI, et ont rapporté une sensibilité moyenne de 37% et une spécificité de 85% pour l'ensemble des biomarqueurs étudiés, confirmant leur utilité diagnostique, mais avec une sensibilité encore insuffisante pour être utilisés seuls. En raison de cette amélioration de la détection, les auteurs suggèrent que ces nouveaux auto-anticorps pourraient être intégrés aux panels diagnostiques des CBP, notamment pour les formes AAM-négatives, afin d'améliorer la prise en charge précoce de ces patients [286].

6.5. POLYMORPHISME GENETIQUE :

6.5.1. IRF5 (rs 2004640) :

L'interferon regulatory factor 5 (IRF5) est un facteur de transcription appartenant à la famille des IRF, initialement identifié comme un régulateur transcriptionnel des interférons de type I (IFN- α , IFN- β) et des gènes stimulés par l'IFN en réponse aux infections virales [391]. Au-delà de ce rôle, IRF5 intervient dans des fonctions immunitaires essentielles, incluant l'immunité innée et adaptative, la polarisation des macrophages, la régulation de la croissance cellulaire et l'apoptose [391].

Des études ont démontré que la dysrégulation d'IRF5 est impliquée dans la pathogenèse de plusieurs maladies, notamment les maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren, sclérodermie systémique), les maladies infectieuses, les cancers et les dysfonctions métaboliques [391].

Grâce aux études de liaison génétique et aux études GWASs, IRF5 a été identifié comme un gène de susceptibilité aux maladies auto-immunes [391]. Des polymorphismes de IRF5 sont associés à un risque accru de développer le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Sjögren et la cholangite biliaire primitive [391]. Il est intéressant de noter que dans ces pathologies, une expression accrue d'IRF5 dans les cellules immunitaires a été rapportée, favorisant ainsi une augmentation de l'activité des interférons de type I et la production de cytokines pro-inflammatoires (IFN- α , IL-12, TNF- α , IL-6) [391].

Dans notre étude, nous avons analysé la répartition des allèles et des génotypes du polymorphisme rs2004640 d'IRF5 chez des patients atteints de CBP et des témoins sains. Nos résultats montrent que l'allèle T est plus fréquent chez les patients atteints de CBP (58,00 %) que chez les témoins (44,64 %), tandis que l'allèle G est moins fréquent chez les patients (42,00 %) que chez les témoins (55,36 %). Ces observations suggèrent un rôle prédisposant de l'allèle T et un potentiel effet protecteur de l'allèle G. En ce qui concerne les génotypes, le génotype TT est plus fréquent chez les patients (30,00 %) que chez les témoins (23,21 %), et le génotype TG est également plus fréquent chez les patients (56,00 %) que chez les témoins (42,86 %). En revanche, le génotype GG est significativement sous-représenté chez les patients (14,00 %) par rapport aux témoins (33,93 %), avec une valeur p significative ($p = 0,02$, OR = 0,31 [0,12 - 0,83]), renforçant l'hypothèse d'un effet protecteur du génotype GG contre la CBP.

L'analyse selon le sexe montre que chez les femmes, les fréquences alléliques et génotypiques sont similaires à celles observées dans la population globale. Chez les hommes, bien que les résultats soient plus équilibrés avec une fréquence comparable des génotypes TT et GG, l'effectif réduit de l'échantillon masculin ($n=5$) ne permet pas de tirer de conclusions robustes. Ces observations nécessitent donc une validation dans des études portant sur des effectifs plus importants.

L'exploration de l'association entre rs2004640 et les complications hépatiques révèle des résultats intéressants. Le génotype TT est significativement plus fréquent chez les patients atteints de varices œsophagiennes ($p = 0,01$, OR = 3,72 [1,37 - 10,07]), suggérant une association potentielle entre IRF5 rs2004640 et la survenue des varices œsophagiennes. Concernant la cirrhose et l'hypertension portale, nous avons observé une tendance à la sous-représentation du génotype GG, ce qui suggère un possible effet protecteur de cet allèle contre la progression des complications hépatiques, bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs. Aucune association significative n'a été retrouvée avec d'autres complications hépatiques, telles que la splénomégalie, l'ascite, l'ostéoporose, l'encéphalopathie hépatique et l'insuffisance hépatique terminale.

Bien qu'il n'existe pas d'études antérieures évaluant spécifiquement l'association entre rs2004640 d'IRF5 et la CBP, nos résultats sont cohérents avec les observations faites dans d'autres maladies auto-immunes. Par exemple, l'allèle T du rs2004640 est associé à une susceptibilité accrue au lupus érythémateux systémique, au syndrome de Sjögren et à la sclérodermie systémique.

Dans le cas du LES, une méta-analyse a révélé que les individus porteurs de l'allèle T présentent un risque significativement plus élevé de développer la maladie, indépendamment de leur origine ethnique, ce qui suggère un rôle universel de ce polymorphisme dans la prédisposition au LES [392].

Cette association a également été observée dans le syndrome de Sjögren, où l'allèle T est plus fréquent chez les patients que chez les témoins sains [393]. Une étude a identifié un lien entre le rs2004640 et une activation accrue de la voie de l'interféron de type I chez les patients atteints de cette maladie, favorisant un environnement pro-inflammatoire et une production excessive d'auto-anticorps [394]. Ces résultats suggèrent que le polymorphisme rs2004640 pourrait être impliqué dans la régulation de la réponse immunitaire chez les patients atteints de maladies auto-immunes caractérisées par une production excessive d'auto-anticorps.

Dans la sclérodermie systémique (SSc), le polymorphisme rs2004640 a été associé à certaines formes cliniques spécifiques. Une étude a montré que le génotype TT est plus fréquent chez les patients atteints de SSc avec fibrose pulmonaire, suggérant un rôle de ce polymorphisme dans la sévérité de la maladie et la progression de la fibrose [395].

En dehors de ces pathologies, des études ont exploré l'association du rs2004640 avec d'autres maladies auto-immunes, telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR). Toutefois, les résultats restent controversés. Certaines études suggèrent que l'allèle T pourrait être associé à un risque accru de PR, notamment chez les populations caucasiennes [396], tandis que d'autres n'ont pas trouvé de lien significatif [397]. Ces divergences pourraient être dues à des différences ethniques, aux critères de classification des patients ou à l'interaction de rs2004640 avec d'autres polymorphismes de susceptibilité.

Les mécanismes expliquant cette prédisposition sont liés à l'influence du polymorphisme rs2004640 sur l'expression et la fonction d'IRF5. Ce polymorphisme affecte l'épissage alternatif de l'ARNm d'IRF5, conduisant à une augmentation de l'expression de certaines isoformes de la protéine [398]. Cette surexpression peut entraîner une production accrue de cytokines pro-inflammatoires, contribuant ainsi au développement et à la progression des maladies auto-immunes [399].

L'IRF5 joue un rôle crucial dans la signalisation des interférons de type I, un mécanisme clé dans la physiopathologie des maladies auto-immunes. Ce polymorphisme est impliqué dans la

régulation de la réponse immunitaire en influençant l'expression de gènes pro-inflammatoires tels que IFN- α , TNF- α et IL-6, ce qui peut exacerber l'inflammation chronique observée dans ces pathologies [394]. Cette modulation peut également influencer l'inflammation hépatique et la progression de la CBP, bien que cela n'ait pas encore été démontré par des études spécifiques.

Ces observations renforcent l'hypothèse selon laquelle les polymorphismes du gène IRF5, en particulier rs2004640, jouent un rôle crucial dans la susceptibilité aux maladies auto-immunes, y compris potentiellement la CBP. Toutefois, notre étude présente certaines limites, notamment la taille restreinte de l'échantillon et l'absence de données sur l'impact de rs2004640 sur l'expression d'IRF5 dans la CBP.

6.5.2. IRF7 (rs 1131665) :

L'interferon regulatory factor 7 (IRF7) est un facteur de transcription clé impliqué dans la réponse immunitaire innée, en particulier dans l'induction des interférons de type I (IFN-I) [400]. Il joue un rôle central dans la détection des infections virales et la régulation des réponses inflammatoires, et son activation excessive a été impliquée dans plusieurs maladies auto-immunes, notamment le lupus érythémateux systémique, la sclérodermie systémique et certaines thyroïdites auto-immunes [400], [401]. Cependant, son rôle spécifique dans la cholangite biliaire primitive reste à élucider.

Dans notre étude, nous avons analysé l'association du polymorphisme rs1131665 du gène IRF7 avec la susceptibilité à la CBP ainsi que son impact potentiel sur l'évolution et la sévérité de la maladie.

Nos résultats montrent que l'allèle T est retrouvé chez 55,00 % des patients atteints de CBP contre 41,96 % des témoins, tandis que l'allèle C est plus fréquent chez les témoins (58,04 %) que chez les patients (45,00 %). Ces données suggèrent une distribution différentielle des allèles, mais sans atteindre un seuil de significativité statistique. Cependant, l'analyse des génotypes révèle que le génotype TC est significativement plus fréquent chez les patients atteints de CBP (46,00 %) par rapport aux témoins (12,50 %), alors que le génotype CC est sous-représenté chez les patients (22,00 % contre 51,79 %, $p = 0,06$, OR = 0,26 [0,11 - 0,61]).

Chez les femmes, la distribution des allèles et des génotypes est similaire à celle observée dans la population globale. Cependant, chez les hommes atteints de CBP, une fréquence plus élevée de l'allèle T est observée (70,00 %) par rapport à l'allèle C (30,00 %), avec une prédominance

des génotypes TT (40,00 %) et TC (60,00 %). Bien que le faible nombre d'hommes dans notre cohorte limite l'interprétation des résultats, ces tendances suggèrent une possible modulation du rôle d'IRF7 en fonction du sexe.

L'étude des associations entre le polymorphisme rs1131665 d'IRF7 et les complications hépatiques montre une augmentation significative du génotype TC chez les patients présentant une splénomégalie ($p = 0,05$, OR = 7,00 [1,88 - 26,02]), une ascite ($p = 0,02$, OR = 14,00 [3,32 - 58,97]) et une cirrhose ($p = 0,01$, OR = 9,62 [2,87 - 32,17]). Une association significative est également retrouvée avec l'hypertension portale ($p = 0,01$, OR = 8,75 [2,57 - 29,67]), les varices œsophagiennes ($p = 0,02$, OR = 9,80 [2,43 - 39,51]) et l'insuffisance hépatique terminale ($p = 0,01$, OR = 7,00 [1,17 - 41,74]). En revanche, aucune association marquée n'a été observée avec l'encéphalopathie hépatique ($p = 0,32$, OR = 2,33 [0,21 - 25,66]) ni avec l'ostéoporose ($p = 0,10$, OR = 14,00 [3,32 - 58,97]). Ces résultats suggèrent que rs1131665 pourrait influencer la sévérité de la CBP, notamment avec une fréquence plus élevée de complications hépatiques sévères. Des études supplémentaires sur des cohortes plus larges seront nécessaires pour confirmer cette observation.

Le polymorphisme rs1131665 du gène IRF7, impliqué dans la régulation des interférons de type I, a été étudié pour son rôle dans la susceptibilité aux maladies auto-immunes. Nos résultats corroborent les données de la littérature, mettant en évidence une implication de l'allèle T dans la modulation de la réponse immunitaire et son association avec certaines pathologies auto-immunes.

Dans l'étude de Cordell et al., une vaste méta-analyse génomique internationale a été réalisée pour identifier de nouveaux loci de susceptibilité à la CBP. Parmi les loci identifiés, le locus IRF7 a été associé de manière significative au risque de développer la CBP [402]. Cette association suggère que des variations génétiques au niveau du gène IRF7 pourraient influencer la susceptibilité à la CBP.

Dans le lupus érythémateux systémique, plusieurs études ont montré que l'allèle T est associé à une susceptibilité accrue à la maladie. Ce variant entraîne une augmentation de l'activité transcriptionnelle de l'IRF7, ce qui conduit à une production excessive d'interférons de type I. Cette hyperactivation du système immunitaire joue un rôle central dans la physiopathologie du LES. La prévalence de l'allèle T a été observée comme étant plus élevée chez les patients

atteints de LES dans plusieurs populations ethniques, incluant les populations asiatiques, euro-américaines et afro-américaines [383], [386].

Concernant les maladies thyroïdiennes auto-immunes, notamment la maladie de Basedow, des travaux ont suggéré que le génotype TT pourrait être un facteur de risque. Il est supposé que cette régulation altérée des interférons de type I crée un environnement inflammatoire favorisant la production d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH. Toutefois, ces résultats nécessitent des études complémentaires pour confirmer une association significative entre rs1131665 et les MTAs [404].

Les mécanismes sous-jacents reliant IRF7 à ces maladies auto-immunes reposent sur son rôle clé dans la réponse antivirale et inflammatoire. IRF7 est un facteur de transcription majeur qui active l'expression des gènes des interférons de type I en réponse à des signaux immunitaires. Le polymorphisme rs1131665 pourrait modifier sa capacité à activer ces voies, entraînant une réponse exacerbée chez les individus porteurs de l'allèle T. Une production excessive d'interférons est une caractéristique commune de plusieurs maladies auto-immunes, ce qui fait d'IRF7 une cible d'intérêt potentiel pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques [404].

6.5.3. STAT4 (rs7574865) :

Le facteur de transcription STAT4 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 4*) joue un rôle central dans la signalisation des interférons de type I (IFN- α/β) et de l'interleukine-12 (IL-12), essentielles à l'activation des lymphocytes Th1 et à la production de cytokines pro-inflammatoires [405]. Ce facteur est impliqué dans plusieurs maladies auto-immunes, notamment le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde et la sclérodermie systémique, où il a été démontré que le polymorphisme rs7574865 du gène STAT4 influence la susceptibilité à ces pathologies [406].

Dans le cas de la CBP, un nombre croissant d'études génétiques a suggéré l'implication de STAT4 rs7574865 comme facteur de prédisposition. Une méta-analyse réalisée par Zhang et al. (2018) [406] a révélé que l'allèle T de ce polymorphisme est associé à une augmentation significative du risque de CBP (OR $\approx$ 1,24, $p < 0,001$), cette association étant confirmée dans différentes populations [406]. Une autre étude menée au Japon a également identifié une association significative entre STAT4 rs7574865 et la CBP ($p = 4 \times 10^{-4}$). Cette étude a également montré que les patients CBP porteurs de l'allèle T étaient plus fréquemment positifs

pour les anticorps antinucléaires, suggérant une influence de STAT4 sur le profil auto-immun de la CBP [405].

Dans la population chinoise, Ming Dong et al. ont confirmé l'association entre STAT4 rs7574865 et la CBP, mettant en évidence une fréquence plus élevée de l'allèle T chez les patients CBP comparés aux témoins [407]. Enfin, une méta-analyse génomique internationale a renforcé ces résultats, montrant que STAT4 (2q32.2) est un locus majeur de prédisposition à la CBP [402].

Contrairement aux résultats rapportés dans la littérature, nos résultats ne mettent pas en évidence une association entre STAT4 rs7574865 et la CBP :

- L'allèle T est retrouvé chez 19,00 % des patients contre 18,75 % des témoins, tandis que l'allèle G demeure prépondérant dans les deux groupes (81,00 % chez les patients et 81,25 % chez les témoins).
- Concernant les génotypes, le génotype TT est rare (6,00 % chez les patients vs. 7,14 % chez les témoins), et les génotypes TG et GG sont répartis de façon similaire entre les patients (26,00 % et 68,00 %) et les témoins (23,21 % et 69,64 %).
- Aucune différence statistiquement significative n'est observée ($p = 0,96$, OR = 1,01 [0,51 - 2,02]), suggérant que ce polymorphisme ne constitue pas un facteur de susceptibilité majeur dans notre cohorte.

Une première explication de l'absence d'association significative dans notre étude pourrait être la taille limitée de notre échantillon. Avec 56 patients atteints de CBP et 56 témoins sains, notre étude pourrait manquer de puissance statistique, ce qui réduit la capacité à détecter des associations génétiques de faible effet.

À l'inverse, la méta-analyse de Zhang et al. a combiné 13 études indépendantes, totalisant 11 310 cas et 27 844 témoins [406], et celle de Cordell et al. a inclus 10 516 cas et 20 772 témoins, répartis sur plusieurs cohortes internationales [402]. Ces études de grande envergure permettent d'identifier des associations plus faibles, ce qui est plus difficile avec un échantillon plus restreint comme le nôtre. Une étude avec un effectif plus large dans notre population serait donc nécessaire pour mieux évaluer le rôle du polymorphisme rs7574865 de STAT4 dans la CBP.

Les différences entre nos résultats et ceux des méta-analyses pourraient aussi être expliquées par des variations ethniques dans la distribution et l'effet du polymorphisme STAT4 rs7574865. La méta-analyse de Zhang et al. a principalement inclus des populations européennes et asiatiques, et a montré que l'allèle T de STAT4 rs7574865 était significativement associé à un risque accru de CBP dans ces populations [406]. Cependant, la méta-analyse de Cordell et al. a révélé que l'effet de STAT4 rs7574865 varie selon les populations, avec un effet plus marqué chez les Européens et plus faible chez les Asiatiques [402].

Dans notre étude, la majorité des patients proviennent de la région de Sétif, en Algérie (Afrique du Nord), une population non représentée dans ces méta-analyses.

Enfin, l'interaction entre génétique et environnement pourrait influencer l'effet du polymorphisme STAT4 rs7574865. La CBP est une maladie multifactorielle, impliquant à la fois des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux [402]. Des éléments comme les infections virales, l'exposition aux toxines, ou encore les habitudes alimentaires, pourraient modifier l'impact des polymorphismes génétiques, expliquant ainsi les différences observées entre les études [408].

Notre étude a également exploré l'éventuelle association entre le polymorphisme STAT4 rs7574865 et les complications hépatiques chez les patients atteints de CBP. Aucune association significative n'a été trouvée entre ce polymorphisme et les complications telles que la cirrhose, l'hypertension portale ou l'ascite.

Bien que certaines études aient suggéré que STAT4 pourrait moduler la progression des maladies inflammatoires du foie en influençant les réponses immunitaires [405], nos résultats n'appuient pas cette hypothèse dans le contexte de la CBP.

6.5.4. CD247 (rs2056626) :

Le gène CD247 code pour la chaîne ζ du complexe CD3 du récepteur des lymphocytes T (TCR/CD3 ζ). Il joue un rôle crucial dans l'activation et la signalisation des lymphocytes T, qui sont impliqués dans les réponses immunitaires adaptatives [409]. La régulation de CD247 est essentielle pour l'homéostasie immunitaire, et des altérations dans son expression ou sa fonction ont été associées à plusieurs maladies auto-immunes [409].

Des études d'association génétique ont identifié CD247 comme un gène impliqué dans plusieurs maladies auto-immunes [409]. Par exemple, Une étude de 2010 a identifié CD247 comme un nouveau locus de susceptibilité à la sclérodermie systémique (SSc) [410]. Cependant, une étude de 2013 n'a pas trouvé d'association significative entre les polymorphismes du gène CD247, y compris rs2056626, et la polyarthrite rhumatoïde (PR) dans une population européenne caucasienne [411].

À ce jour, aucune étude spécifique n'a directement évalué l'association entre le polymorphisme rs2056626 et la CBP. Toutefois, étant donné le rôle central des lymphocytes T dans l'auto-immunité et la pathogenèse de la CBP, il est pertinent d'explorer ce variant dans cette maladie.

En effet, l'analyse de notre cohorte de patients atteints de CBP n'a pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre les allèles et les génotypes de rs2056626 et la CBP. L'allèle T était retrouvé chez 58,00 % des patients contre 63,39 % des témoins, tandis que l'allèle G était légèrement plus fréquent chez les patients (42,00 %) par rapport aux témoins (36,61 %). Concernant les génotypes, aucune différence significative n'a été observée ($p = 0,42$, OR = 0,79 [0,45 - 1,38]).

De plus, l'étude des associations entre ce polymorphisme et les complications hépatiques (splénomégalie, ascite, ostéoporose, cirrhose, hypertension portale, varices œsophagiennes, encéphalopathie hépatique, insuffisance hépatique terminale) n'a révélé aucune relation significative. Cependant, une tendance non significative suggère un possible rôle protecteur de l'allèle G contre l'ostéoporose ($p = 0,03$, OR = 0,09 [0,01 - 0,80]) et une prédisposition au développement de la cirrhose associée au génotype GG ($p = 0,04$, OR = 0,28 [0,08 - 0,97]).

Ces résultats suggèrent que l'association entre le polymorphisme rs2056626 de CD247 et les maladies auto-immunes peut varier selon la pathologie spécifique. Des études supplémentaires sont nécessaires pour clarifier le rôle de ce polymorphisme dans différentes maladies auto-immunes et comprendre les mécanismes sous-jacents à ces associations.

6.5.5. TNFAIP3 (rs5029939) :

Le TNFAIP3 "Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Protein 3" également connu sous le nom de protéine A20, est une enzyme jouant un rôle crucial dans la régulation du système immunitaire. Elle possède des activités de ligase et de déubiquitinase, ce qui lui permet de moduler les réponses inflammatoires en inhibant l'activation du facteur de transcription NF- κ B.

Cette inhibition est essentielle pour prévenir des réponses inflammatoires excessives et maintenir l'homéostasie immunitaire [412].

Le TNFAIP3 est l'un des rares gènes identifiés par des études GWAS comme étant impliqué dans plusieurs maladies dysimmunitaires [413]. La liste des SNPs situés à proximité de la région du gène TNFAIP3 et associés aux maladies auto-immunes ne cesse de s'allonger, avec des associations récemment rapportées avec l'hépatite auto-immune, la cholangite biliaire primitive et la colite ulcéreuse [413].

Notre étude a mis en évidence une association significative entre le polymorphisme rs5029939 du gène TNFAIP3 et la CBP. L'allèle G était plus fréquent chez les patients atteints de CBP (51,00 %) que chez les témoins (23,21 %), suggérant une association potentielle entre cet allèle et une susceptibilité accrue à la CBP.

Des études antérieures ont également rapporté des associations entre l'allèle G de rs5029939 et d'autres maladies auto-immunes. Par exemple, Une étude réalisée en Égypte a révélé une association significative entre l'allèle G de rs5029939 et la susceptibilité au lupus érythémateux systémique, avec une fréquence plus élevée de cet allèle chez les patients atteints de LES par rapport aux témoins [414]. De plus, Une méta-analyse portant sur 18 501 patients atteints de LES et 30 435 témoins a également confirmé que l'allèle G de rs5029939 est significativement associé à une augmentation du risque de LES, en particulier chez les populations européennes [415].

Concernant les génotypes, notre étude a montré une diminution de la fréquence du génotype CC chez les patients atteints de CBP (8,00 %) par rapport aux témoins (55,36 %), tandis que les génotypes CG et GG étaient plus fréquents chez les patients (82,00 % et 10,00 %, respectivement). Ces observations suggèrent que les individus porteurs des génotypes CG et GG pourraient avoir un risque accru de développer la CBP.

Des résultats similaires ont été observés dans d'autres études avec d'autres maladies auto-immunes. Par exemple, Une étude menée en Corée du Sud a révélé que les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de lupus érythémateux systémique avaient une augmentation de la fréquence des génotypes CG et GG de rs5029939, tandis que le génotype CC était plus fréquent chez les témoins [416] . Dans une autre étude portant sur la sclérodermie systémique, le génotype GG de rs5029939 a été associé à un risque plus élevé de maladie, tandis que le génotype CC semblait jouer un rôle protecteur [417].

Dans notre étude, aucune différence significative n'a été observée dans la répartition des allèles et des génotypes entre les hommes et les femmes atteints de CBP. L'allèle G était retrouvé à des fréquences similaires chez les deux sexes, avec une prédominance du génotype CG aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

L'analyse des complications chez les patients atteints de CBP a révélé plusieurs associations significatives avec le génotype CG :

- Splénomégalie ($p = 0,01$, OR = 8,00) : Le génotype CG était plus fréquent chez les patients présentant cette complication.
- Cirrhose ($p = 0,01$, OR = 7,11) : Les porteurs du génotype CG avaient un risque significativement plus élevé de développer une cirrhose.
- Hypertension portale ($p = 0,01$, OR = 6,66) : Une fréquence accrue du génotype CG a été retrouvée chez ces patients.
- Ostéoporose ($p = 0,02$, OR = 6,66) : Un lien potentiel entre le génotype CG et les complications osseuses a été identifié.

Ces résultats sont en accord avec d'autres études ayant démontré que les polymorphismes de TNFAIP3 peuvent moduler la gravité et l'évolution clinique des maladies auto-immunes. Par exemple, l'étude égyptienne a révélé que le génotype CG du polymorphisme rs5029939 était significativement associé à la néphrite lupique et aux manifestations neuropsychiatriques chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique [414] . Par ailleurs, bien que la réponse au traitement ait été numériquement plus élevée chez les patients porteurs du génotype CC, cette différence n'a pas atteint le seuil de signification statistique [414] .

En revanche, aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée pour certaines complications telles que l'ascite, les varices œsophagiennes, l'encéphalopathie hépatique et l'insuffisance hépatique terminale dans notre étude.

En concluant, nous avons identifié une association significative entre l'allèle G et les génotypes CG et GG du polymorphisme rs5029939 avec la CBP, une observation qui rejoint les résultats rapportés dans d'autres maladies auto-immunes. Cette convergence suggère un rôle potentiel de ce variant dans la susceptibilité et la progression de ces pathologies. Ces résultats soulignent l'intérêt de poursuivre l'étude de ce polymorphisme chez des patients atteints de CBP dans

d'autres populations, et sur des cohortes plus larges, afin de confirmer ces associations et d'approfondir la compréhension de son implication dans la CBP.

CONCLUSION

7. CONCLUSION :

Notre étude avait pour objectif de mieux caractériser les aspects immunologiques et certains aspects génétiques de la CBP au sein d'une population de la région de Sétif, en Algérie. Dans un contexte où les données locales restent rares, ce travail visait à enrichir les connaissances existantes sur les marqueurs immunologiques et certains polymorphismes génétiques associés à cette pathologie auto-immune du foie, en s'appuyant sur une approche intégrée combinant des techniques classiques (IFI, immunodot, ELISA, électrophorèse des protéines sériques, néphélométrie laser) et des outils de biologie moléculaire de pointe (PCR en temps réel, technologie TaqMan).

Sur le plan immunologique, les résultats confirment l'importance centrale des AAM de type M2 dans le diagnostic, tout en soulignant l'utilité des AAN spécifiques (anti-SP100 et anti-GP210) pour la détection des formes AAM négatives. L'apport de la recherche des anticorps anti-HK1, encore peu explorés dans la littérature, a permis d'améliorer significativement la sensibilité diagnostique globale. Cette observation suggère que leur intégration dans les panels de routine pourrait représenter un progrès réel dans l'identification des patients séronégatifs.

L'évaluation des protéines spécifiques a montré une élévation prédominante des IgG, suivie des IgA et IgM traduisant une activation humorale polyclonale. L'hypergammaglobulinémie polyclonale, confirmée par le profil protéique et l'électrophorèse des protéines sériques, était fréquente. En revanche, les taux des fractions C3 et C4 du complément ainsi que la CRP sont restés globalement normaux, reflétant une inflammation systémique modérée, caractéristique de la CBP.

Sur le plan génétique, notre étude a mis en évidence une association significative entre le polymorphisme rs5029939 du gène TNFAIP3 et la CBP, avec une fréquence accrue du génotype CG chez les patients présentant des complications hépatiques telles que la cirrhose et l'hypertension portale. Ce gène, impliqué dans la régulation de la réponse inflammatoire via la voie NF- κ B, pourrait jouer un rôle modulateur dans l'évolution de la maladie. En revanche, les polymorphismes des gènes IRF5, IRF7, STAT4 et CD247 n'ont pas montré d'association significative, mais leur pertinence immunologique justifie des investigations ultérieures sur des cohortes plus larges.

L'ensemble de nos résultats confirme que la CBP est une maladie hétérogène à la fois sur le plan clinique, biologique et évolutif, ce qui justifie une approche personnalisée pour le

diagnostic, la surveillance et la prise en charge. Notre étude souligne l'intérêt d'élargir l'exploration immunologique par l'ajout de nouveaux marqueurs tels que les anticorps anti-HK1 et KLHL12, et d'y associer l'analyse de polymorphismes génétiques ciblés. Cette approche intégrée permet une meilleure stratification des patients, une détection plus précoce des formes sévères, et peut-être à l'avenir d'adapter les stratégies thérapeutiques.

Par ailleurs, les résultats de notre étude ouvrent plusieurs perspectives de recherche et d'amélioration de la prise en charge de la CBP. Il est tout d'abord nécessaire de valider ces données sur des cohortes plus larges, à l'échelle nationale, en impliquant d'autres régions de l'Algérie dans une approche multicentrique. Une telle extension permettrait de mieux appréhender les variations interrégionales et de renforcer la représentativité des résultats dans la population algérienne.

Un autre axe fondamental consiste à poursuivre l'identification de biomarqueurs immunologiques et génétiques permettant de mieux caractériser les formes atypiques de la CBP, en particulier les formes séronégatives, souvent diagnostiquées plus tardivement. L'identification de ces biomarqueurs pourrait également avoir un intérêt pronostique, en permettant de prédire l'évolution clinique, d'anticiper la réponse au traitement, et d'évaluer le risque de complications à long terme.

Enfin, les avancées récentes en immunogénétique et en épigénétique suggèrent qu'une stratégie de prise en charge personnalisée est non seulement possible mais également souhaitable dans la CBP. L'intégration de ces données dans le parcours de soins permettrait de stratifier les patients de manière plus fine, d'anticiper l'évolution de la maladie et d'adapter les interventions thérapeutiques au profil biologique individuel [404]. Ce changement de paradigme favorise le développement d'une médecine de précision appliquée à la CBP, fondée sur des données objectives et adaptées au contexte génétique et immunologique de chaque patient.

REFERENCES

- [1] T. Purohit et M. S. Cappell, « Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy », *World J. Hepatol.*, vol. 7, n° 7, p. 926-941, mai 2015, doi: 10.4254/wjh.v7.i7.926.
- [2] S. Pandit et H. Samant, « Primary Biliary Cholangitis », in *StatPearls [Internet]*, StatPearls Publishing, 2023. Consulté le: 21 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK459209/>
- [3] A. Tanaka, X. Ma, A. Takahashi, et J. M. Vierling, « Primary biliary cholangitis », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 404, n° 10457, p. 1053-1066, sept. 2024, doi: 10.1016/S0140-6736(24)01303-5.
- [4] A. Galoosian, C. Hanlon, J. Zhang, E. W. Holt, et K. K. Yimam, « Clinical Updates in Primary Biliary Cholangitis: Trends, Epidemiology, Diagnostics, and New Therapeutic Approaches », *J. Clin. Transl. Hepatol.*, vol. 8, n° 1, p. 49-60, mars 2020, doi: 10.14218/JCTH.2019.00049.
- [5] B. Saeedian, N. Babajani, T. Bagheri, F. O. Shirmard, et S. M. Pourfaraji, « Efficacy and safety of PPAR agonists in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis of Randomized Controlled Trials », *BMC Gastroenterol.*, vol. 25, p. 230, avr. 2025, doi: 10.1186/s12876-025-03821-2.
- [6] D. M. H. Chascsa et K. D. Lindor, « Emerging therapies for PBC », *J. Gastroenterol.*, vol. 55, n° 3, p. 261-272, 2020, doi: 10.1007/s00535-020-01664-0.
- [7] M. Carbone, V. Ronca, S. Bruno, P. Invernizzi, et G. F. Mells, « Toward precision medicine in primary biliary cholangitis », *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver*, vol. 48, n° 8, p. 843-850, août 2016, doi: 10.1016/j.dld.2016.05.023.
- [8] S. K. Shah et C. L. Bowlus, « Autoimmune Markers in Primary Biliary Cholangitis », *Clin. Liver Dis.*, vol. 28, n° 1, p. 93-101, févr. 2024, doi: 10.1016/j.cld.2023.07.002.
- [9] « On a certain affection of the skin-vitiligoidea- α plana, β tuberosa | CiNii Research ». Consulté le: 12 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1571417125150163712?lang=en>
- [10] J. A. Dauphinee et J. C. Sinclair, « PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS », *Can. Med. Assoc. J.*, vol. 61, n° 1, p. 1-6, juill. 1949.
- [11] « December 1950 - Volume 29 - Issue 4 : Medicine ». Consulté le: 12 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://journals.lww.com/md-journal/toc/1950/12000>
- [12] « Primary Biliary Cirrhosis (Chronic Intrahepatic Obstructive Jaundice) », *Gastroenterology*, vol. 37, n° 5, p. 574-586, nov. 1959, doi: 10.1016/S0016-5085(19)35377-6.
- [13] E. Rubin, F. Schaffner, et H. Popper, « PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS. CHRONIC NON-SUPPURATIVE DESTRUCTIVE CHOLANGITIS », *Am. J. Pathol.*, vol. 46, n° 3, p. 387-407, mars 1965.
- [14] B. U et al., « Changing nomenclature for PBC: From “cirrhosis” to “cholangitis” », *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, vol. 39, n° 5, oct. 2015, doi: 10.1016/j.clinre.2015.08.001.

- [15] « Autoimmune liver diseases in the Asia-Pacific region: Proceedings of APASL symposium on AIH and PBC 2016 - PubMed ». Consulté le: 12 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27649967/>
- [16] L. T, C. S, L. M, Z. D, K. Y, et J. J, « Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: A systematic review and meta-analysis », *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 36, n° 6, juin 2021, doi: 10.1111/jgh.15329.
- [17] F. Colapietro, A. Bertazzoni, et A. Lleo, « Contemporary Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis », *Clin. Liver Dis.*, vol. 26, n° 4, p. 555-570, nov. 2022, doi: 10.1016/j.cld.2022.06.001.
- [18] « Milder disease stage in patients with primary biliary cholangitis over a 44-year period: A changing natural history - PubMed ». Consulté le: 8 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29220537/>
- [19] W.-T. Ma et D.-K. Chen, « Immunological abnormalities in patients with primary biliary cholangitis », *Clin. Sci. Lond. Engl. 1979*, vol. 133, n° 6, p. 741-760, mars 2019, doi: 10.1042/CS20181123.
- [20] C. Selmi *et al.*, « Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: Genetics, epigenetics, and environment », *Gastroenterology*, vol. 127, n° 2, p. 485-492, août 2004, doi: 10.1053/j.gastro.2004.05.005.
- [21] K. Boonstra, U. Beuers, et C. Y. Ponsioen, « Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review », *J. Hepatol.*, vol. 56, n° 5, p. 1181-1188, mai 2012, doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.025.
- [22] « Classical HLA-DRB1 and DPB1 alleles account for HLA associations with primary biliary cirrhosis | Genes & Immunity ». Consulté le: 5 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/gene201217>
- [23] J. Z. Liu *et al.*, « Dense fine-mapping study identifies new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis », *Nat. Genet.*, vol. 44, n° 10, p. 1137-1141, oct. 2012, doi: 10.1038/ng.2395.
- [24] P. J. Trivedi et G. M. Hirschfield, « The Immunogenetics of Autoimmune Cholestasis », *Clin. Liver Dis.*, vol. 20, n° 1, p. 15-31, févr. 2016, doi: 10.1016/j.cld.2015.08.002.
- [25] A. B. Begovich, W. Klitz, P. V. Moonsamy, J. Van de Water, G. Peltz, et M. E. Gershwin, « Genes within the HLA class II region confer both predisposition and resistance to primary biliary cirrhosis », *Tissue Antigens*, vol. 43, n° 2, p. 71-77, févr. 1994, doi: 10.1111/j.1399-0039.1994.tb02303.x.
- [26] F. Sakauchi, M. Mori, M. Zeniya, et G. Toda, « A Cross-Sectional Study of Primary Biliary Cirrhosis in Japan: Utilization of Clinical Data When Patients Applied to Receive Public Financial Aid », *J. Epidemiol.*, vol. 15, n° 1, p. 24-28, avr. 2005, doi: 10.2188/jea.15.24.

- [27] P. Invernizzi *et al.*, « Human leukocyte antigen polymorphisms in Italian primary biliary cirrhosis: a multicenter study of 664 patients and 1992 healthy controls », *Hepatology. Baltim. Md.*, vol. 48, n° 6, p. 1906-1912, déc. 2008, doi: 10.1002/hep.22567.
- [28] M. Yasunami *et al.*, « Principal contribution of HLA-DQ alleles, DQB1*06:04 and DQB1*03:01, to disease resistance against primary biliary cholangitis in a Japanese population », *Sci. Rep.*, vol. 7, p. 11093, sept. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-11148-6.
- [29] G. M. Hirschfield *et al.*, « Variants at IRF5-TNPO3, 17q12-21 and MMEL1 are associated with primary biliary cirrhosis », *Nat. Genet.*, vol. 42, n° 8, p. 655-657, 2010, doi: 10.1038/ng.631.
- [30] M. Nakamura *et al.*, « Analysis of HLA-DRB1 polymorphisms in Japanese patients with primary biliary cirrhosis (PBC): The HLA-DRB1 polymorphism determines the relative risk of antinuclear antibodies for disease progression in PBC », *Hepatology. Res.*, vol. 40, n° 5, p. 494-504, 2010, doi: 10.1111/j.1872-034X.2010.00631.x.
- [31] S. P. Kar *et al.*, « Pathway-based analysis of primary biliary cirrhosis genome-wide association studies », *Genes Immun.*, vol. 14, n° 3, p. 179-186, avr. 2013, doi: 10.1038/gene.2013.1.
- [32] H. Gm *et al.*, « Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants », *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, n° 24, nov. 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0810440.
- [33] X. Liu *et al.*, « Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis », *Nat. Genet.*, vol. 42, n° 8, p. 658-660, août 2010, doi: 10.1038/ng.627.
- [34] M. Carbone, A. Lleo, R. N. Sandford, et P. Invernizzi, « Implications of genome-wide association studies in novel therapeutics in primary biliary cirrhosis », *Eur. J. Immunol.*, vol. 44, n° 4, p. 945-954, avr. 2014, doi: 10.1002/eji.201344270.
- [35] R. L. J. van Wanrooij, A. Zwiers, G. Kraal, et G. Bouma, « Genetic variations in interleukin-12 related genes in immune-mediated diseases », *J. Autoimmun.*, vol. 39, n° 4, p. 359-368, déc. 2012, doi: 10.1016/j.jaut.2012.06.002.
- [36] A. Lleo, M. E. Gershwin, A. Mantovani, et P. Invernizzi, « Towards common denominators in primary biliary cirrhosis: the role of IL-12 », *J. Hepatology.*, vol. 56, n° 3, p. 731-733, mars 2012, doi: 10.1016/j.jhep.2011.05.040.
- [37] T. Krausgruber *et al.*, « IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses », *Nat. Immunol.*, vol. 12, n° 3, p. 231-238, mars 2011, doi: 10.1038/ni.1990.
- [38] N. M *et al.*, « Genome-wide association study identifies TNFSF15 and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 91, n° 4, mai 2012, doi: 10.1016/j.ajhg.2012.08.010.
- [39] A. F. Gulamhusein, B. D. Juran, et K. N. Lazaridis, « Genome-Wide Association Studies in Primary Biliary Cirrhosis », *Semin. Liver Dis.*, vol. 35, p. 392-401, déc. 2015, doi: 10.1055/s-0035-1567831.
- [40] G. F. Mells *et al.*, « Genome-wide association study identifies 12 new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis », *Nat. Genet.*, vol. 43, n° 4, p. 329-332, mars 2011, doi: 10.1038/ng.789.

- [41] A. Lleo, P. S. C. Leung, G. M. Hirschfield, et E. M. Gershwin, « The Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review », *Semin. Liver Dis.*, vol. 40, n° 01, p. 034-048, févr. 2020, doi: 10.1055/s-0039-1697617.
- [42] K. A. Padgett *et al.*, « Primary biliary cirrhosis is associated with altered hepatic microRNA expression », *J. Autoimmun.*, vol. 32, n° 3-4, p. 246-253, 2009, doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.022.
- [43] J. M. Banales *et al.*, « Up-regulation of microRNA 506 leads to decreased Cl-/HCO₃- anion exchanger 2 expression in biliary epithelium of patients with primary biliary cirrhosis », *Hepatology. Baltim. Md.*, vol. 56, n° 2, p. 687-697, août 2012, doi: 10.1002/hep.25691.
- [44] O. Erice *et al.*, « MicroRNA-506 promotes primary biliary cholangitis-like features in cholangiocytes and immune activation », *Hepatology. Baltim. Md.*, vol. 67, n° 4, p. 1420-1440, avr. 2018, doi: 10.1002/hep.29533.
- [45] M. Ananthanarayanan *et al.*, « Post-translational Regulation of the Type III Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor by miRNA-506 », *J. Biol. Chem.*, vol. 290, n° 1, p. 184, nov. 2014, doi: 10.1074/jbc.M114.587030.
- [46] A. H. Q. R. et P. Wy, « miR-506 regulates epithelial mesenchymal transition in breast cancer cell lines », *PloS One*, vol. 8, n° 5, mai 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0064273.
- [47] A. F. Gulamhusein et G. M. Hirschfield, « Pathophysiology of primary biliary cholangitis », *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 34-35, p. 17-25, juin 2018, doi: 10.1016/j.bpg.2018.05.012.
- [48] S. Marzorati, A. Lleo, M. Carbone, M. E. Gershwin, et P. Invernizzi, « The epigenetics of PBC: The link between genetic susceptibility and environment », *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, vol. 40, n° 6, p. 650-659, déc. 2016, doi: 10.1016/j.clinre.2016.05.011.
- [49] C. Selmi *et al.*, « Genome-wide analysis of DNA methylation, copy number variation, and gene expression in monozygotic twins discordant for primary biliary cirrhosis », *Front. Immunol.*, vol. 5, p. 128, 2014, doi: 10.3389/fimmu.2014.00128.
- [50] I. Bianchi, M. Carbone, A. Lleo, et P. Invernizzi, « Genetics and epigenetics of primary biliary cirrhosis », *Semin. Liver Dis.*, vol. 34, n° 3, p. 255-264, août 2014, doi: 10.1055/s-0034-1383725.
- [51] A. Lleo *et al.*, « Immunoglobulin M levels inversely correlate with CD40 ligand promoter methylation in patients with primary biliary cirrhosis », *Hepatology. Baltim. Md.*, vol. 55, n° 1, p. 153-160, janv. 2012, doi: 10.1002/hep.24630.
- [52] A. Lleo *et al.*, « DNA methylation profiling of the X chromosome reveals an aberrant demethylation on CXCR3 promoter in primary biliary cirrhosis », *Clin. Epigenetics*, vol. 7, n° 1, p. 61, 2015, doi: 10.1186/s13148-015-0098-9.
- [53] M. M. Mitchell *et al.*, « Epigenetic investigation of variably X chromosome inactivated genes in monozygotic female twins discordant for primary biliary cirrhosis », *Epigenetics*, vol. 6, n° 1, p. 95-102, janv. 2011, doi: 10.4161/epi.6.1.13405.

- [54] A. F. Gulamhusein et G. M. Hirschfield, « Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities », *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 17, n° 2, p. 93-110, févr. 2020, doi: 10.1038/s41575-019-0226-7.
- [55] « Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the united states - PubMed ». Consulté le: 10 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11124815/>
- [56] A. Gerussi, L. Cristoferi, M. Carbone, R. Asselta, et P. Invernizzi, « The immunobiology of female predominance in primary biliary cholangitis », *J. Autoimmun.*, vol. 95, p. 124-132, déc. 2018, doi: 10.1016/j.jaut.2018.10.015.
- [57] D. Alvaro *et al.*, « Estrogen receptors in cholangiocytes and the progression of primary biliary cirrhosis », *J. Hepatol.*, vol. 41, n° 6, p. 905-912, déc. 2004, doi: 10.1016/j.jhep.2004.08.022.
- [58] R. Asselta *et al.*, « X Chromosome Contribution to the Genetic Architecture of Primary Biliary Cholangitis », *Gastroenterology*, vol. 160, n° 7, p. 2483-2495.e26, juin 2021, doi: 10.1053/j.gastro.2021.02.061.
- [59] P. T. Bogert et N. F. LaRusso, « Cholangiocyte biology », *Curr. Opin. Gastroenterol.*, vol. 23, n° 3, p. 299-305, mai 2007, doi: 10.1097/MOG.0b013e3280b079fb.
- [60] D. Alvaro *et al.*, « Proliferating cholangiocytes: a neuroendocrine compartment in the diseased liver », *Gastroenterology*, vol. 132, n° 1, p. 415-431, janv. 2007, doi: 10.1053/j.gastro.2006.07.023.
- [61] K. Harada, K. Isse, et Y. Nakanuma, « Interferon gamma accelerates NF-kappaB activation of biliary epithelial cells induced by Toll-like receptor and ligand interaction », *J. Clin. Pathol.*, vol. 59, n° 2, p. 184-190, févr. 2006, doi: 10.1136/jcp.2004.023507.
- [62] Y.-H. Chuang, R. Y. Lan, et M. E. Gershwin, « The immunopathology of human biliary cell epithelium », *Semin. Immunopathol.*, vol. 31, n° 3, p. 323-331, sept. 2009, doi: 10.1007/s00281-009-0172-5.
- [63] S. L. Alper, « Molecular physiology and genetics of Na⁺-independent SLC4 anion exchangers », Consulté le: 12 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://dx.doi.org/10.1242/jeb.029454>
- [64] W. Geng, Z. Wang, J. Zhang, B. Y. Reed, C. Y. C. Pak, et O. W. Moe, « Cloning and characterization of the human soluble adenylyl cyclase », *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, vol. 288, n° 6, p. C1305-1316, juin 2005, doi: 10.1152/ajpcell.00584.2004.
- [65] S. Kleinboelting *et al.*, « Crystal structures of human soluble adenylyl cyclase reveal mechanisms of catalysis and of its activation through bicarbonate », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 111, n° 10, p. 3727-3732, mars 2014, doi: 10.1073/pnas.1322778111.
- [66] J.-C. Chang *et al.*, « Soluble Adenylyl Cyclase Regulates Bile Salt-Induced Apoptosis in Human Cholangiocytes », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 64, n° 2, p. 522-534, août 2016, doi: 10.1002/hep.28550.

- [67] G. M. Hirschfield et M. E. Gershwin, « The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis », *Annu. Rev. Pathol.*, vol. 8, p. 303-330, janv. 2013, doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-164014.
- [68] M. Yasoshima, N. Kono, H. Sugawara, K. Katayanagi, K. Harada, et Y. Nakanuma, « Increased expression of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in pathologic biliary epithelial cells: in situ and culture study », *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.*, vol. 78, n° 1, p. 89-100, janv. 1998.
- [69] A. Lleo *et al.*, « Biliary apoptoses and anti-mitochondrial antibodies activate innate immune responses in primary biliary cirrhosis », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 52, n° 3, p. 987, sept. 2010, doi: 10.1002/hep.23783.
- [70] K. Takeda *et al.*, « Death receptor 5 mediated-apoptosis contributes to cholestatic liver disease », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 105, n° 31, p. 10895-10900, août 2008, doi: 10.1073/pnas.0802702105.
- [71] J. Savill, I. Dransfield, C. Gregory, et C. Haslett, « A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 2, n° 12, p. 965-975, déc. 2002, doi: 10.1038/nri957.
- [72] J. Campisi et F. d'Adda di Fagagna, « Cellular senescence: when bad things happen to good cells », *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 8, n° 9, Art. n° 9, sept. 2007, doi: 10.1038/nrm2233.
- [73] M. Sasaki, H. Ikeda, J. Yamaguchi, S. Nakada, et Y. Nakanuma, « Telomere shortening in the damaged small bile ducts in primary biliary cirrhosis reflects ongoing cellular senescence », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 48, n° 1, p. 186-195, juill. 2008, doi: 10.1002/hep.22348.
- [74] M. Sasaki, M. Miyakoshi, Y. Sato, et Y. Nakanuma, « Modulation of the microenvironment by senescent biliary epithelial cells may be involved in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis », *J. Hepatol.*, vol. 53, n° 2, p. 318-325, août 2010, doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.008.
- [75] C. F et M. P, « Altered dendritic cell functions in autoimmune diseases: distinct and overlapping profiles », *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 12, n° 12, déc. 2016, doi: 10.1038/nrrheum.2016.147.
- [76] D. Ganguly, S. Haak, V. Sisirak, et B. Reizis, « The role of dendritic cells in autoimmunity », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 13, n° 8, p. 566-577, août 2013, doi: 10.1038/nri3477.
- [77] « Immunohistochemical Localization of Antigen Presenting Cells in Liver from Patients with Primary Biliary Cirrhosis; Highly Restricted Distribution of CD83-positive Activated Dendritic Cells », *Pathol. - Res. Pract.*, vol. 195, n° 3, p. 157-162, janv. 1999, doi: 10.1016/S0344-0338(99)80028-4.
- [78] K. Harada *et al.*, « Significance of periductal Langerhans cells and biliary epithelial cell-derived macrophage inflammatory protein-3α in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis », *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 31, n° 2, p. 245-253, févr. 2011, doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02367.x.

- [79] « Primary biliary cirrhosis - PubMed ». Consulté le: 8 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26364546/>
- [80] C. Yh *et al.*, « Increased killing activity and decreased cytokine production in NK cells in patients with primary biliary cirrhosis », *J. Autoimmun.*, vol. 26, n° 4, juin 2006, doi: 10.1016/j.jaut.2006.04.001.
- [81] S. Shimoda *et al.*, « The Interaction Between Toll Like Receptors and Natural Killer Cells in the Destruction of Bile Ducts in Primary Biliary Cirrhosis », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 53, n° 4, p. 1270-1281, avr. 2011, doi: 10.1002/hep.24194.
- [82] B. Gao et A. Bertola, « Natural Killer Cells Take Two Tolls to Destruct Bile Ducts », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 53, n° 4, p. 1076-1079, avr. 2011, doi: 10.1002/hep.24275.
- [83] S. S *et al.*, « Natural killer cells regulate T cell immune responses in primary biliary cirrhosis », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 62, n° 6, déc. 2015, doi: 10.1002/hep.28122.
- [84] F. Fasbender, A. Widera, J. G. Hengstler, et C. Watzl, « Natural Killer Cells and Liver Fibrosis », *Front. Immunol.*, vol. 7, janv. 2016, doi: 10.3389/fimmu.2016.00019.
- [85] K. H *et al.*, « Quantitation and phenotypic analysis of natural killer T cells in primary biliary cirrhosis using a human CD1d tetramer », *Gastroenterology*, vol. 123, n° 4, oct. 2002, doi: 10.1053/gast.2002.36020.
- [86] K. Harada, K. Isse, K. Tsuneyama, H. Ohta, et Y. Nakanuma, « Accumulating CD57 + CD3 + natural killer T cells are related to intrahepatic bile duct lesions in primary biliary cirrhosis », *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 23, n° 2, p. 94-100, avr. 2003, doi: 10.1034/j.1600-0676.2003.00807.x.
- [87] E. Schrumpf *et al.*, « The biliary epithelium presents antigens to and activates natural killer T cells », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 62, n° 4, p. 1249-1259, oct. 2015, doi: 10.1002/hep.27840.
- [88] Y. Aso-Ishimoto *et al.*, « Increased activated natural killer T cells in the liver of patients with advanced stage primary biliary cirrhosis », *Biomed. Res. Tokyo Jpn.*, vol. 35, n° 2, p. 161-169, 2014, doi: 10.2220/biomedres.35.161.
- [89] « Frontiers | Mucosal-Associated Invariant T Cells in Autoimmune Diseases ». Consulté le: 8 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2018.01333/full>
- [90] L. Le Bourhis *et al.*, « MAIT cells detect and efficiently lyse bacterially-infected epithelial cells », *PLoS Pathog.*, vol. 9, n° 10, p. e1003681, 2013, doi: 10.1371/journal.ppat.1003681.
- [91] « Human MAIT cells are xenobiotic-resistant, tissue-targeted, CD161hi IL-17-secreting T cells - PubMed ». Consulté le: 8 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21084709/>
- [92] J. E. Ussher *et al.*, « CD161++ CD8+ T cells, including the MAIT cell subset, are specifically activated by IL-12+IL-18 in a TCR-independent manner », *Eur. J. Immunol.*, vol. 44, n° 1, p. 195-203, janv. 2014, doi: 10.1002/eji.201343509.

- [93] H. C. Jeffery *et al.*, « Biliary epithelium and liver B cells exposed to bacteria activate intrahepatic MAIT cells through MR1 », *J. Hepatol.*, vol. 64, n° 5, p. 1118-1127, mai 2016, doi: 10.1016/j.jhep.2015.12.017.
- [94] K. Böttcher *et al.*, « MAIT cells are chronically activated in patients with autoimmune liver disease and promote profibrogenic hepatic stellate cell activation », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 68, n° 1, p. 172-186, juill. 2018, doi: 10.1002/hep.29782.
- [95] « The immunobiology of mucosal-associated invariant T cell (MAIT) function in primary biliary cholangitis: Regulation by cholic acid-induced Interleukin-7 », *J. Autoimmun.*, vol. 90, p. 64-75, juin 2018, doi: 10.1016/j.jaut.2018.01.007.
- [96] M. Li *et al.*, « Kupffer Cells Support Hepatitis B Virus-Mediated CD8+ T Cell Exhaustion via Hepatitis B Core Antigen-TLR2 Interactions in Mice », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 195, n° 7, p. 3100-3109, oct. 2015, doi: 10.4049/jimmunol.1500839.
- [97] J. Wang et P. Kubes, « A Reservoir of Mature Cavity Macrophages that Can Rapidly Invade Visceral Organs to Affect Tissue Repair », *Cell*, vol. 165, n° 3, p. 668-678, avr. 2016, doi: 10.1016/j.cell.2016.03.009.
- [98] I. Klein *et al.*, « Kupffer cell heterogeneity: functional properties of bone marrow derived and sessile hepatic macrophages », *Blood*, vol. 110, n° 12, p. 4077-4085, déc. 2007, doi: 10.1182/blood-2007-02-073841.
- [99] C. Ju et F. Tacke, « Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: from pathogenesis to novel therapeutic strategies », *Cell. Mol. Immunol.*, vol. 13, n° 3, p. 316-327, mai 2016, doi: 10.1038/cmi.2015.104.
- [100] M. J. H. Je, T. K. J. Sj, J. Of, et B. Ad, « Quantitative analysis of macrophages and perisinusoidal cells in primary biliary cirrhosis », *Histopathology*, vol. 25, n° 1, juill. 1994, doi: 10.1111/j.1365-2559.1994.tb00599.x.
- [101] Z. You *et al.*, « THE IMMUNOPATHOLOGY OF LIVER GRANULOMAS IN PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS », *J. Autoimmun.*, vol. 39, n° 3, p. 216-221, sept. 2012, doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.022.
- [102] M. Sasaki, M. Miyakoshi, Y. Sato, et Y. Nakanuma, « Chemokine-chemokine receptor CCL2-CCR2 and CX3CL1-CX3CR1 axis may play a role in the aggravated inflammation in primary biliary cirrhosis », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 59, n° 2, p. 358-364, févr. 2014, doi: 10.1007/s10620-013-2920-6.
- [103] Y. Honda, S. Yamagiwa, Y. Matsuda, M. Takamura, T. Ichida, et Y. Aoyagi, « Altered expression of TLR homolog RP105 on monocytes hypersensitive to LPS in patients with primary biliary cirrhosis », *J. Hepatol.*, vol. 47, n° 3, p. 404-411, sept. 2007, doi: 10.1016/j.jhep.2007.03.012.
- [104] A. Peng *et al.*, « Elevated circulating CD14^{low}CD16⁺ monocyte subset in primary biliary cirrhosis correlates with liver injury and promotes Th1 polarization », *Clin. Exp. Med.*, vol. 16, n° 4, p. 511-521, nov. 2016, doi: 10.1007/s10238-015-0381-2.

- [105] A. Kawano *et al.*, « Peripheral Tolerance and the Qualitative Characteristics of Autoreactive T Cell Clones in Primary Biliary Cirrhosis », *J. Immunol.*, vol. 179, n° 5, p. 3315-3324, sept. 2007, doi: 10.4049/jimmunol.179.5.3315.
- [106] « CD4+CD25+ but not CD4+Foxp3+ T cells as a regulatory subset in primary biliary cirrhosis | Cellular & Molecular Immunology ». Consulté le: 6 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/cmi201040>
- [107] C.-Y. Yang *et al.*, « IL-12/Th1 and IL-23/Th17 biliary microenvironment in primary biliary cirrhosis: implications for therapy », *Hepatology*, vol. 59, n° 5, p. 1944-1953, 2014, doi: 10.1002/hep.26979.
- [108] T. K *et al.*, « IL-12 synergizes with IL-18 or IL-1beta for IFN-gamma production from human T cells », *Int. Immunol.*, vol. 12, n° 2, févr. 2000, doi: 10.1093/intimm/12.2.151.
- [109] T. Yamano *et al.*, « Serum interferon-gamma-inducing factor/IL-18 levels in primary biliary cirrhosis », *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 122, n° 2, p. 227-231, nov. 2000, doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01356.x.
- [110] S. Oertelt *et al.*, « Anti-mitochondrial antibodies and primary biliary cirrhosis in TGF-beta receptor II dominant-negative mice », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 177, n° 3, p. 1655-1660, août 2006, doi: 10.4049/jimmunol.177.3.1655.
- [111] P. Manousou *et al.*, « CXCR3 axis in patients with primary biliary cirrhosis: a possible novel mechanism of the effect of ursodeoxycholic acid », *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 172, n° 1, p. 9-15, avr. 2013, doi: 10.1111/cei.12032.
- [112] Y. Takii *et al.*, « Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis », *Lab. Invest.*, vol. 85, n° 7, p. 908-920, juill. 2005, doi: 10.1038/labinvest.3700285.
- [113] R. Stadhouders, E. Lubberts, et R. W. Hendriks, « A cellular and molecular view of T helper 17 cell plasticity in autoimmunity », *J. Autoimmun.*, vol. 87, p. 1-15, févr. 2018, doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.007.
- [114] D. Zhao, Q. Zhao, F. Xu, F. Zhang, et W. Bai, « Primary biliary cirrhosis and psoriasis: a two-sample Mendelian randomization study », *Front. Immunol.*, vol. 14, p. 1264554, janv. 2024, doi: 10.3389/fimmu.2023.1264554.
- [115] D.-Y. Liang, Y.-Q. Hou, L.-J. Luo, et L. Ao, « Altered expression of miR-92a correlates with Th17 cell frequency in patients with primary biliary cirrhosis », *Int. J. Mol. Med.*, vol. 38, n° 1, p. 131-138, juill. 2016, doi: 10.3892/ijmm.2016.2610.
- [116] T. Shi, T. Zhang, L. Zhang, Y. Yang, H. Zhang, et F. Zhang, « The Distribution and the Fibrotic Role of Elevated Inflammatory Th17 Cells in Patients With Primary Biliary Cirrhosis », *Medicine (Baltimore)*, vol. 94, n° 44, p. e1888, nov. 2015, doi: 10.1097/MD.0000000000001888.

- [117] « Efficient and stable planar all-inorganic perovskite solar cells based on high-quality CsPbBr₃ films with controllable morphology », *J. Energy Chem.*, vol. 46, p. 8-15, juill. 2020, doi: 10.1016/j.jechem.2019.10.017.
- [118] L. Adam *et al.*, « Follicular T Helper Cell Signatures in Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis », *Hepatol. Commun.*, vol. 2, n° 9, p. 1051-1063, sept. 2018, doi: 10.1002/hep4.1226.
- [119] N. Gensous *et al.*, « T Follicular Helper Cells in Autoimmune Disorders », *Front. Immunol.*, vol. 9, p. 1637, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.01637.
- [120] W. Fu *et al.*, « Deficiency in T follicular regulatory cells promotes autoimmunity », *J. Exp. Med.*, vol. 215, n° 3, p. 815-825, mars 2018, doi: 10.1084/jem.20170901.
- [121] L. Wang *et al.*, « CXCR5⁺ CD4⁺ T follicular helper cells participate in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 61, n° 2, p. 627-638, févr. 2015, doi: 10.1002/hep.27306.
- [122] « Increased Numbers of Circulating ICOS⁺ Follicular Helper T and CD38⁺ Plasma Cells in Patients with Newly Diagnosed Primary Biliary Cirrhosis | Digestive Diseases and Sciences ». Consulté le: 6 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-014-3372-3>
- [123] L. Y *et al.*, « Chemokine (C-X-C motif) ligand 13 promotes intrahepatic chemokine (C-X-C motif) receptor 5⁺ lymphocyte homing and aberrant B-cell immune responses in primary biliary cirrhosis », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 61, n° 6, juin 2015, doi: 10.1002/hep.27725.
- [124] Z.-Q. Zhou *et al.*, « Circulating follicular helper T cells presented distinctively different responses toward bacterial antigens in primary biliary cholangitis », *Int. Immunopharmacol.*, vol. 51, p. 76-81, oct. 2017, doi: 10.1016/j.intimp.2017.08.004.
- [125] « Frontiers | Molecular Mechanisms of T Cells Activation by Dendritic Cells in Autoimmune Diseases ». Consulté le: 6 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2018.00642/full>
- [126] K. M. Valentine *et al.*, « CD8 Follicular T Cells Promote B Cell Antibody Class Switch in Autoimmune Disease », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 201, n° 1, p. 31-40, juill. 2018, doi: 10.4049/jimmunol.1701079.
- [127] H. Kita *et al.*, « Quantitative and functional analysis of PDC-E2-specific autoreactive cytotoxic T lymphocytes in primary biliary cirrhosis », *J. Clin. Invest.*, vol. 109, n° 9, p. 1231-1240, mai 2002, doi: 10.1172/JCI14698.
- [128] H. Kita *et al.*, « Identification of HLA-A2-restricted CD8(+) cytotoxic T cell responses in primary biliary cirrhosis: T cell activation is augmented by immune complexes cross-presented by dendritic cells », *J. Exp. Med.*, vol. 195, n° 1, p. 113-123, janv. 2002, doi: 10.1084/jem.20010956.

- [129] M. Tsuda *et al.*, « Fine phenotypic and functional characterization of effector cluster of differentiation 8 positive T cells in human patients with primary biliary cirrhosis », *Hepatology*, vol. 54, n° 4, p. 1293-1302, oct. 2011, doi: 10.1002/hep.24526.
- [130] S. Shimoda *et al.*, « CX3CL1 (FRACTALKINE): A SIGNPOST FOR BILIARY INFLAMMATION IN PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS », *Hepatology*, vol. 51, n° 2, p. 567-575, févr. 2010, doi: 10.1002/hep.23318.
- [131] K. Isse *et al.*, « Fractalkine and CX3CR1 are involved in the recruitment of intraepithelial lymphocytes of intrahepatic bile ducts », *Hepatology*, vol. 41, n° 3, p. 506-516, mars 2005, doi: 10.1002/hep.20582.
- [132] W. Zhang, Y. Ono, Y. Miyamura, C. L. Bowlus, M. E. Gershwin, et E. Mavroukakis, « T cell clonal expansions detected in patients with primary biliary cirrhosis express CX3CR1 », *J. Autoimmun.*, vol. 37, n° 2, p. 71-78, sept. 2011, doi: 10.1016/j.jaut.2011.05.009.
- [133] « Clinical Potential of Regulatory T Cell Therapy in Liver Diseases: An Overview and Current Perspectives - PubMed ». Consulté le: 6 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27656181/>
- [134] C. R. Grant, R. Liberal, G. Mieli-Vergani, D. Vergani, et M. S. Longhi, « Regulatory T-cells in autoimmune diseases: challenges, controversies and--yet--unanswered questions », *Autoimmun. Rev.*, vol. 14, n° 2, p. 105-116, févr. 2015, doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.012.
- [135] « Regulatory T-cell directed therapies in liver diseases », *J. Hepatology*, vol. 59, n° 5, p. 1127-1134, nov. 2013, doi: 10.1016/j.jhep.2013.05.034.
- [136] G. Rong *et al.*, « Imbalance between T helper type 17 and T regulatory cells in patients with primary biliary cirrhosis: the serum cytokine profile and peripheral cell population », *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 156, n° 2, p. 217-225, mai 2009, doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03898.x.
- [137] « Liver-targeted and peripheral blood alterations of regulatory T cells in primary biliary cirrhosis - PubMed ». Consulté le: 6 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16557534/>
- [138] F. Bernuzzi *et al.*, « Phenotypical and functional alterations of CD8 regulatory T cells in primary biliary cirrhosis », *J. Autoimmun.*, vol. 35, n° 3, p. 176-180, nov. 2010, doi: 10.1016/j.jaut.2010.06.004.
- [139] « Targeting B Cells and Plasma Cells in Autoimmune Diseases - PubMed ». Consulté le: 7 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29740441/>
- [140] D. J. Rawlings, G. Metzler, M. Wray-Dutra, et S. W. Jackson, « Altered B cell signalling in autoimmunity », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 17, n° 7, p. 421-436, juill. 2017, doi: 10.1038/nri.2017.24.
- [141] T. Sugimura *et al.*, « Local antigen-driven oligoclonal expansion of B cells in the liver portal areas of patients with primary biliary cirrhosis », *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 23, n° 5, p. 323-328, oct. 2003, doi: 10.1034/j.1478-3231.2003.00866.x.

- [142] Z. J *et al.*, « Ongoing activation of autoantigen-specific B cells in primary biliary cirrhosis », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 60, n° 5, nov. 2014, doi: 10.1002/hep.27313.
- [143] M. Tsuda *et al.*, « Biochemical and immunologic effects of rituximab in patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 55, n° 2, p. 512-521, févr. 2012, doi: 10.1002/hep.24748.
- [144] R. P. Myers, M. G. Swain, S. S. Lee, A. A. M. Shaheen, et K. W. Burak, « B-cell depletion with rituximab in patients with primary biliary cirrhosis refractory to ursodeoxycholic acid », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 108, n° 6, p. 933-941, juin 2013, doi: 10.1038/ajg.2013.51.
- [145] J. L *et al.*, « RITPBC: B-cell depleting therapy (rituximab) as a treatment for fatigue in primary biliary cirrhosis: study protocol for a randomised controlled trial », *BMJ Open*, vol. 5, n° 8, août 2015, doi: 10.1136/bmjopen-2015-007985.
- [146] K. Kikuchi *et al.*, « Splenic lymph follicles generate immunoglobulin M-producing B cells in primary biliary cirrhosis », *Hepatol. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hepatol.*, vol. 44, n° 10, p. E253-E256, oct. 2014, doi: 10.1111/hepr.12231.
- [147] M. Carbone, C. Milani, A. Gerussi, V. Ronca, L. Cristoferi, et P. Invernizzi, « Primary biliary cholangitis: a multifaceted pathogenesis with potential therapeutic targets », *J. Hepatol.*, vol. 73, n° 4, p. 965-966, oct. 2020, doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.041.
- [148] A. Gerussi et M. Carbone, « Primary Biliary Cholangitis », in *Autoimmune Liver Disease*, John Wiley & Sons, Ltd, 2020, p. 123-141. doi: 10.1002/9781119532637.ch7.
- [149] M. Prince, A. Chetwynd, W. Newman, J. V. Metcalf, et O. F. W. James, « Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years », *Gastroenterology*, vol. 123, n° 4, p. 1044-1051, oct. 2002, doi: 10.1053/gast.2002.36027.
- [150] P. Mi, C. A, C. Wl, M. Jv, et J. Of, « Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort », *Gut*, vol. 53, n° 6, juin 2004, doi: 10.1136/gut.2003.023937.
- [151] « Fatigue in Primary Biliary Cirrhosis: Prevalence, Pathogenesis and Management | Digestive Diseases | Karger Publishers ». Consulté le: 11 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://karger.com/ddi/article-abstract/33/Suppl.%202/109/96280/Fatigue-in-Primary-Biliary-Cirrhosis-Prevalence?redirectedFrom=fulltext>
- [152] V. P. B. Grover *et al.*, « Early primary biliary cholangitis is characterised by brain abnormalities on cerebral magnetic resonance imaging », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 44, n° 9, p. 936-945, 2016, doi: 10.1111/apt.13797.
- [153] A. E. Kremer *et al.*, « Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 56, n° 4, p. 1391-1400, oct. 2012, doi: 10.1002/hep.25748.

- [154] J. C. Ballantyne, A. B. Loach, et D. B. Carr, « The incidence of pruritus after epidural morphine », *Anaesthesia*, vol. 44, n° 10, p. 863, oct. 1989, doi: 10.1111/j.1365-2044.1989.tb09116.x.
- [155] T. K. Abboud *et al.*, « Prophylactic oral naltrexone with intrathecal morphine for cesarean section: effects on adverse reactions and analgesia », *Anesth. Analg.*, vol. 71, n° 4, p. 367-370, oct. 1990, doi: 10.1213/00000539-199010000-00008.
- [156] V. I. Reshetnyak, « Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis », *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 21, n° 25, p. 7683-7708, juill. 2015, doi: 10.3748/wjg.v21.i25.7683.
- [157] A. Floreani *et al.*, « Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis », *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 48, n° 2-3, p. 192-197, juin 2015, doi: 10.1007/s12016-014-8427-x.
- [158] J. Rodes, « Diseases of the Liver and Biliary System: S Sherlock, J Dooley. London: Blackwell, 2002, £85.00, colour, pp 706. ISBN 0-6320-5582- 0 », *Gut*, vol. 52, n° 4, p. 615, avr. 2003.
- [159] « Palmar lipid deposits and profound hypercholesterolemia that resolved after orthotopic liver transplantation for primary biliary cirrhosis - PubMed ». Consulté le: 14 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17278271/>
- [160] « The relationship between serum lipids and skin xanthomata in 18 patients with primary biliary cirrhosis - PubMed ». Consulté le: 14 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15395959/>
- [161] J. Rodes, « Diseases of the Liver and Biliary System », *Gut*, vol. 52, n° 4, p. 615, avr. 2003.
- [162] L. U, « Primary biliary cirrhosis--presentation and diagnosis », *Clin. Liver Dis.*, vol. 7, n° 4, nov. 2003, doi: 10.1016/s1089-3261(03)00101-6.
- [163] L. I. Il'ichenko, E. V. Golovanova, T. M. Tsaregorodtseva, T. I. Serova, et R. B. Gudkova, « [Current understanding of primary biliary cirrhosis] », *Ter. Arkh.*, vol. 77, n° 2, p. 50-54, 2005.
- [164] « Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis - PMC ». Consulté le: 14 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4491957/>
- [165] J. K. DiBaise et F. F. Paustian, « Steatorrhea and weight loss in a 72-year-old man: primary biliary cirrhosis? Celiac disease? Bacterial overgrowth? What else? », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 93, n° 11, p. 2226-2230, nov. 1998, doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00620.x.
- [166] L. Sj, C. At, B. Js, G. Vl, D. Er, et D. Ep, « Pathogenesis of steatorrhea in primary biliary cirrhosis », *Hepatology. Baltim. Md*, vol. 5, n° 5, oct. 1985, doi: 10.1002/hep.1840050522.
- [167] G. Wariaghli, F. Allali, A. El Maghraoui, et N. Hajjaj-Hassouni, « Osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis », *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 22, n° 12, p. 1397-1401, déc. 2010, doi: 10.1097/MEG.0b013e3283405939.
- [168] K. V. Kowdley, « Lipids and lipid-activated vitamins in chronic cholestatic diseases », *Clin. Liver Dis.*, vol. 2, n° 2, p. 373-389, x, mai 1998, doi: 10.1016/s1089-3261(05)70013-1.

- [169] C. Levy et K. D. Lindor, « Management of osteoporosis, fat-soluble vitamin deficiencies, and hyperlipidemia in primary biliary cirrhosis », *Clin. Liver Dis.*, vol. 7, n° 4, p. 901-910, nov. 2003, doi: 10.1016/s1089-3261(03)00097-7.
- [170] A. Verma *et al.*, « Ursodeoxycholic acid enhances fractional calcium absorption in primary biliary cirrhosis », *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA*, vol. 13, n° 8, p. 677-682, août 2002, doi: 10.1007/s001980200092.
- [171] P. L. Lakatos *et al.*, « [Decreased bone mineral density and gene polymorphism in primary biliary cirrhosis] », *Orv. Hetil.*, vol. 145, n° 7, p. 331-336, févr. 2004.
- [172] S. P. Pereira *et al.*, « Transdermal hormone replacement therapy improves vertebral bone density in primary biliary cirrhosis: results of a 1-year controlled trial », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 19, n° 5, p. 563-570, mars 2004, doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01890.x.
- [173] P. K. Nijhawan, T. M. Therneau, E. R. Dickson, J. Boynton, et K. D. Lindor, « Incidence of cancer in primary biliary cirrhosis: the Mayo experience », *Hepatology. Baltim. Md*, vol. 29, n° 5, p. 1396-1398, mai 1999, doi: 10.1002/hep.510290511.
- [174] P. F et S. E, « Malignancies in primary biliary cirrhosis », *Eur. J. Gastroenterol. Hepatology*, vol. 20, n° 1, janv. 2008, doi: 10.1097/MEG.0b013e3282f16436.
- [175] M. Durazzo *et al.*, « Gender specific medicine in liver diseases: A point of view », *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, n° 9, p. 2127-2135, mars 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i9.2127.
- [176] Z. Yang, Y. Liang, et R. Zhong, « Reply to Risk factors associated with hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis », *Hepatology. Baltim. Md*, vol. 58, n° 4, p. 1521, oct. 2013, doi: 10.1002/hep.26354.
- [177] Y. Liang, Z. Yang, et R. Zhong, « Primary biliary cirrhosis and cancer risk: a systematic review and meta-analysis », *Hepatology. Baltim. Md*, vol. 56, n° 4, p. 1409-1417, oct. 2012, doi: 10.1002/hep.25788.
- [178] C. O, W. D, S. L, M. S, R. O, et P. R, « Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy », *Hepatology. Baltim. Md*, vol. 28, n° 2, août 1998, doi: 10.1002/hep.510280203.
- [179] R. Poupon, O. Chazouilleres, C. Corpechot, et Y. Chrétien, « Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis », *Hepatology. Baltim. Md*, vol. 44, n° 1, p. 85-90, juill. 2006, doi: 10.1002/hep.21229.
- [180] M. Kobayashi *et al.*, « Clinicopathological study of primary biliary cirrhosis with interface hepatitis compared to autoimmune hepatitis », *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, n° 13, p. 3597-3608, avr. 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3597.
- [181] « Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG ». Consulté le: 14 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://journals.lww.com/ajg/abstract/2010/02000/autoimmune_hepatitis_pbc_overlap_syndrome__a.16.aspx

- [182] C. Sl, K. Pg, C. G, et S. S, « Extrahepatic Manifestations of Primary Biliary Cholangitis », *Gut Liver*, vol. 11, n° 6, nov. 2017, doi: 10.5009/gnl16365.
- [183] C. Efe *et al.*, « Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: Prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome », *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 36, n° 4, p. 936-942, avr. 2021, doi: 10.1111/jgh.15214.
- [184] L. Kd, B. Cl, B. J, L. C, et M. M, « Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 69, n° 1, janv. 2019, doi: 10.1002/hep.30145.
- [185] « EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis - PubMed ». Consulté le: 10 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427765/>
- [186] C. Corpechot *et al.*, « Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 56, n° 1, p. 198-208, juill. 2012, doi: 10.1002/hep.25599.
- [187] C. C *et al.*, « Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 43, n° 5, mai 2006, doi: 10.1002/hep.21151.
- [188] C. Corpechot, « Utility of Noninvasive Markers of Fibrosis in Cholestatic Liver Diseases », *Clin. Liver Dis.*, vol. 20, n° 1, p. 143-158, févr. 2016, doi: 10.1016/j.cld.2015.08.013.
- [189] C. C *et al.*, « A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, n° 23, juill. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1714519.
- [190] « Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Group - PubMed ». Consulté le: 12 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10190722/>
- [191] S. A, B. Jl, et T. Pd, « Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review », *Atherosclerosis*, vol. 194, n° 2, oct. 2007, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.036.
- [192] M. Nakamura, « Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis », *Semin. Liver Dis.*, vol. 34, n° 3, p. 334-340, août 2014, doi: 10.1055/s-0034-1383732.
- [193] F. Meda, M. Zuin, P. Invernizzi, D. Vergani, et C. Selmi, « Serum autoantibodies: a road map for the clinical hepatologist », *Autoimmunity*, vol. 41, n° 1, p. 27-34, févr. 2008, doi: 10.1080/08916930701619227.
- [194] M. Abe et M. Onji, « Natural history of primary biliary cirrhosis », *Hepatol. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hepatol.*, vol. 38, n° 7, p. 639-645, juill. 2008, doi: 10.1111/j.1872-034X.2008.00351.x.
- [195] S. Oertelt *et al.*, « A sensitive bead assay for antimitochondrial antibodies: Chipping away at AMA-negative primary biliary cirrhosis », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 45, n° 3, p. 659-665, mars 2007, doi: 10.1002/hep.21583.

- [196] J. G. Walker, D. Doniach, I. M. Roitt, et S. Sherlock, « SEROLOGICAL TESTS IN DIAGNOSIS OF PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 1, n° 7390, p. 827-831, avr. 1965, doi: 10.1016/s0140-6736(65)91372-3.
- [197] P. A. Berg, D. Doniach, et I. M. Roitt, « Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. I. Localization of the antigen to mitochondrial membranes », *J. Exp. Med.*, vol. 126, n° 2, p. 277-290, août 1967, doi: 10.1084/jem.126.2.277.
- [198] P. A. Berg et R. Klein, « Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis and other disorders: definition and clinical relevance », *Dig. Dis. Basel Switz.*, vol. 10, n° 2, p. 85-101, 1992, doi: 10.1159/000171347.
- [199] P. A. Davis *et al.*, « M4 and M9 antibodies in the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis: epitopes or epiphenomena? », *Hepatology. Baltim. Md*, vol. 16, n° 5, p. 1128-1136, nov. 1992.
- [200] J. M. Palmer, S. J. Yeaman, M. F. Bassendine, et O. F. James, « M4 and M9 autoantigens in primary biliary cirrhosis--a negative study », *J. Hepatology*, vol. 18, n° 2, p. 251-254, juin 1993, doi: 10.1016/s0168-8278(05)80253-3.
- [201] M. E. Gershwin, I. R. Mackay, A. Sturgess, et R. L. Coppel, « Identification and specificity of a cDNA encoding the 70 kd mitochondrial antigen recognized in primary biliary cirrhosis », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 138, n° 10, p. 3525-3531, mai 1987.
- [202] « The autoepitope of the 74-kD mitochondrial autoantigen of primary biliary cirrhosis corresponds to the functional site of dihydrolipoamide acetyltransferase », *J. Exp. Med.*, vol. 167, n° 6, p. 1791, juin 1988, doi: 10.1084/jem.167.6.1791.
- [203] P. S. Leung, R. L. Coppel, A. Ansari, S. Munoz, et M. E. Gershwin, « Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis », *Semin. Liver Dis.*, vol. 17, n° 1, p. 61-69, févr. 1997, doi: 10.1055/s-2007-1007183.
- [204] S. Shimoda *et al.*, « Identification and precursor frequency analysis of a common T cell epitope motif in mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis », *J. Clin. Invest.*, vol. 102, n° 10, p. 1831-1840, nov. 1998, doi: 10.1172/JCI4213.
- [205] S. CHOI, « LA CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE: REVUE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE ET DU DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE. INTERET DE NOUVEAUX AUTO-ANTICORPS. », THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE, Paris, 2021.
- [206] A. Floreani, A. Baragiotta, D. Pizzuti, D. Martines, A. Cecchetto, et S. Chiarelli, « Mucosal IgA defect in primary biliary cirrhosis », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 97, n° 2, p. 508-510, févr. 2002, doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05521.x.
- [207] S. Gabeta *et al.*, « Diagnostic relevance and clinical significance of the new enhanced performance M2 (MIT3) ELISA for the detection of IgA and IgG antimitochondrial antibodies

- in primary biliary cirrhosis », *J. Clin. Immunol.*, vol. 27, n° 4, p. 378-387, juill. 2007, doi: 10.1007/s10875-007-9092-0.
- [208] « The Clinical Significance of IgA Antimitochondrial Antibodies in Sera and Saliva in Primary Biliary Cirrhosis - TANAKA - 2007 - Annals of the New York Academy of Sciences - Wiley Online Library ». Consulté le: 25 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1196/annals.1381.028>
- [209] J.-I. Masuda *et al.*, « Correlation between histopathological findings of the liver and IgA class antibodies to 2-oxo-acid dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 48, n° 5, p. 932-938, mai 2003, doi: 10.1023/a:1023055714208.
- [210] E. I. Rigopoulou et D. P. Bogdanos, « Role of autoantibodies in the clinical management of primary biliary cholangitis », *World J. Gastroenterol.*, vol. 29, n° 12, p. 1795, mars 2023, doi: 10.3748/wjg.v29.i12.1795.
- [211] S. Hu, F. Zhao, Q. Wang, et W.-X. Chen, « The accuracy of the anti-mitochondrial antibody and the M2 subtype test for diagnosis of primary biliary cirrhosis: a meta-analysis », *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 52, n° 11, p. 1533-1542, nov. 2014, doi: 10.1515/cclm-2013-0926.
- [212] J. V. Metcalf, H. C. Mitchison, J. M. Palmer, D. E. Jones, M. F. Bassendine, et O. F. James, « Natural history of early primary biliary cirrhosis », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 348, n° 9039, p. 1399-1402, nov. 1996, doi: 10.1016/S0140-6736(96)04410-8.
- [213] H. C. Mitchison *et al.*, « Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase: is this primary biliary cirrhosis? », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 6, n° 6, p. 1279-1284, 1986, doi: 10.1002/hep.1840060609.
- [214] S. Zandanell *et al.*, « Low rate of new-onset primary biliary cholangitis in a cohort of anti-mitochondrial antibody-positive subjects over six years of follow-up », *J. Intern. Med.*, vol. 287, n° 4, p. 395-404, avr. 2020, doi: 10.1111/joim.13005.
- [215] G. Dahlqvist *et al.*, « Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 65, n° 1, p. 152-163, janv. 2017, doi: 10.1002/hep.28859.
- [216] C. Sun *et al.*, « Histologically proven AMA positive primary biliary cholangitis but normal serum alkaline phosphatase: Is alkaline phosphatase truly a surrogate marker? », *J. Autoimmun.*, vol. 99, p. 33-38, mai 2019, doi: 10.1016/j.jaut.2019.01.005.
- [217] J. M. Turchany *et al.*, « A study of antimitochondrial antibodies in a random population in Estonia », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 92, n° 1, p. 124-126, janv. 1997.
- [218] A. Mattalia *et al.*, « Characterization of antimitochondrial antibodies in health adults », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 27, n° 3, p. 656-661, mars 1998, doi: 10.1002/hep.510270303.
- [219] A. J. Montano-Loza *et al.*, « Factors Associated With Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival », *Gastroenterology*, vol. 156, n° 1, p. 96-107.e1, janv. 2019, doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.001.

- [220] K. E. Kisand, K. Metsküla, K. V. Kisand, T. Kivik, M. E. Gershwin, et R. Uibo, « The follow-up of asymptomatic persons with antibodies to pyruvate dehydrogenase in adult population samples », *J. Gastroenterol.*, vol. 36, n° 4, p. 248-254, avr. 2001, doi: 10.1007/s005350170111.
- [221] L. Heseltine *et al.*, « Primary biliary cirrhosis. Quantitation of autoantibodies to purified mitochondrial enzymes and correlation with disease progression », *Gastroenterology*, vol. 99, n° 6, p. 1786-1792, déc. 1990, doi: 10.1016/0016-5085(90)90488-m.
- [222] E. Christensen *et al.*, « Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 patients », *Gastroenterology*, vol. 78, n° 2, p. 236-246, févr. 1980.
- [223] A. Dellavance, E. L. R. Cançado, C. P. Abrantes-Lemos, M. Harriz, V. Marvulle, et L. E. C. Andrade, « Humoral autoimmune response heterogeneity in the spectrum of primary biliary cirrhosis », *Hepatol. Int.*, vol. 7, n° 2, p. 775-784, juin 2013, doi: 10.1007/s12072-012-9413-0.
- [224] M.-L. Chang *et al.*, « Anti-Mitochondrial Antibody Titers Decrease Over Time in Primary Biliary Cholangitis Patients With Ursodeoxycholic Acid Therapeutic Response: A Cohort Study Followed Up to 28 Years », *Front. Immunol.*, vol. 13, p. 869018, 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.869018.
- [225] « Significance of Autoantibody Changes Over Time in Primary Biliary Cirrhosis | American Journal of Clinical Pathology | Oxford Academic ». Consulté le: 25 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ajcp/article/144/4/601/1766728>
- [226] M. D. Van Norstrand *et al.*, « Quantitative measurement of autoantibodies to recombinant mitochondrial antigens in patients with primary biliary cirrhosis: relationship of levels of autoantibodies to disease progression », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 25, n° 1, p. 6-11, janv. 1997, doi: 10.1002/hep.510250103.
- [227] L. Feng *et al.*, « Clinical significance of IgG antimitochondrial M2 antibody levels in primary biliary cholangitis: A single center study from China », *PLoS ONE*, vol. 15, n° 11, p. e0242164, nov. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0242164.
- [228] « Fenofibrate for patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis - PubMed ». Consulté le: 25 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15040040/>
- [229] European Association for the Study of the Liver, « EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis », *J. Hepatol.*, vol. 63, n° 4, p. 971-1004, oct. 2015, doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030.
- [230] E. I. Rigopoulou, K. Zachou, N. K. Gatselis, G. Papadamou, G. K. Koukoulis, et G. N. Dalekos, « Primary biliary cirrhosis in HBV and HCV patients: Clinical characteristics and outcome », *World J. Hepatol.*, vol. 5, n° 10, p. 577, oct. 2013, doi: 10.4254/wjh.v5.i10.577.
- [231] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu et European Association for the Study of the Liver, « EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis », *J. Hepatol.*, vol. 67, n° 1, p. 145-172, juill. 2017, doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.

- [232] G. M. Hirschfield *et al.*, « The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines », *Gut*, vol. 67, n° 9, p. 1568, mars 2018, doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259.
- [233] D. P. Bogdanos, P. Invernizzi, I. R. Mackay, et D. Vergani, « Autoimmune liver serology: Current diagnostic and clinical challenges », *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 14, n° 21, p. 3374, juin 2008, doi: 10.3748/wjg.14.3374.
- [234] R. O. S. Rp, et T. Ra, « Predominance of IgG3 subclass in primary cirrhosis », *Br. Med. J. Clin. Res. Ed*, vol. 286, n° 6370, mars 1983, doi: 10.1136/bmj.286.6370.1015-a.
- [235] E. I. Rigopoulou *et al.*, « Antimitochondrial antibodies of immunoglobulin G3 subclass are associated with a more severe disease course in primary biliary cirrhosis », *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 27, n° 9, p. 1226-1231, nov. 2007, doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01586.x.
- [236] S. Moteki *et al.*, « Use of a designer triple expression hybrid clone for three different lipoyl domain for the detection of antimitochondrial autoantibodies », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 24, n° 1, p. 97-103, juill. 1996, doi: 10.1002/hep.510240117.
- [237] I. Bargou *et al.*, « Detection of M2 antimitochondrial antibodies by dot blot assay is more specific than by enzyme linked immunosorbent assay », *Pathol. Biol. (Paris)*, vol. 56, n° 1, p. 10-14, févr. 2008, doi: 10.1016/j.patbio.2007.05.001.
- [238] C. Dähnrich *et al.*, « New ELISA for detecting primary biliary cirrhosis-specific antimitochondrial antibodies », *Clin. Chem.*, vol. 55, n° 5, p. 978-985, mai 2009, doi: 10.1373/clinchem.2008.118299.
- [239] « Hepatology ». Consulté le: 14 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://journals.lww.com/hep/abstract/1999/05000/incidence_of_cancer_in_primary_biliary_cirrhosis_.8.aspx
- [240] D. P. Bogdanos et L. Komorowski, « Disease-specific autoantibodies in primary biliary cirrhosis », *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.*, vol. 412, n° 7-8, p. 502-512, mars 2011, doi: 10.1016/j.cca.2010.12.019.
- [241] « ‘True’ antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis, low sensitivity of the routine assays, or both? - PMC ». Consulté le: 25 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1808914/>
- [242] C. Lu *et al.*, « Detection of AMA-M2 in human saliva: Potentials in diagnosis and monitoring of primary biliary cholangitis », *Sci. Rep.*, vol. 7, p. 796, avr. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-00906-1.
- [243] P. S. Leung, J. Choi, G. Yang, E. Woo, T. P. Kenny, et M. E. Gershwin, « A contemporary perspective on the molecular characteristics of mitochondrial autoantigens and diagnosis in primary biliary cholangitis », *Expert Rev. Mol. Diagn.*, vol. 16, n° 6, p. 697, mars 2016, doi: 10.1586/14737159.2016.1164038.

- [244] E. I. Rigopoulou *et al.*, « Anti-mitochondrial antibody immunofluorescent titres correlate with the number and intensity of immunoblot-detected mitochondrial bands in patients with primary biliary cirrhosis », *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.*, vol. 380, n° 1-2, p. 118-121, mai 2007, doi: 10.1016/j.cca.2007.01.023.
- [245] P. E, M. F, C. J, M. V, C. J, et B. J, « Detection of anti-mitochondrial 2-oxoacid dehydrogenase complex subunit's antibodies for the diagnosis of primary biliary cholangitis », *Clin. Immunol. Orlando Fla*, janv. 2021, doi: 10.1016/j.clim.2021.108749.
- [246] D. Villalta *et al.*, « Evaluation of a novel extended automated particle-based multi-analyte assay for the detection of autoantibodies in the diagnosis of primary biliary cholangitis », *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 58, n° 9, p. 1499-1507, août 2020, doi: 10.1515/cclm-2020-0122.
- [247] « Molecular diagnostics of primary biliary cirrhosis: Expert Opinion on Medical Diagnostics: Vol 2 , No 6 - Get Access ». Consulté le: 2 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17530059.2.6.621>
- [248] M. P *et al.*, « Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 98, n° 2, févr. 2003, doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07257.x.
- [249] « Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients | Annals of the Rheumatic Diseases ». Consulté le: 4 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/60/11/1046>
- [250] J. Damoiseaux *et al.*, « Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 78, n° 7, p. 879-889, juill. 2019, doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214436.
- [251] A. Granito *et al.*, « Antibodies to SS-A/Ro-52kD and centromere in autoimmune liver disease: a clue to diagnosis and prognosis of primary biliary cirrhosis », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 26, n° 6, p. 831-838, sept. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03433.x.
- [252] M. Nakamura *et al.*, « Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 45, n° 1, p. 118-127, janv. 2007, doi: 10.1002/hep.21472.
- [253] C. Rigamonti *et al.*, « Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis », *Gut*, vol. 55, n° 3, p. 388, mars 2006, doi: 10.1136/gut.2005.075002.
- [254] « Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure? - Clinical Gastroenterology and Hepatology ». Consulté le: 4 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(04\)00465-3/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(04)00465-3/fulltext)
- [255] L. Gao, X. Tian, B. Liu, et F. Zhang, « The value of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis », *Clin. Exp. Med.*, vol. 8, n° 1, p. 9-15, mars 2008, doi: 10.1007/s10238-008-0150-6.
- [256] E. I. Rigopoulou et G. N. Dalekos, « Molecular diagnostics of primary biliary cirrhosis », *Expert Opin. Med. Diagn.*, vol. 2, n° 6, p. 621-634, juin 2008, doi: 10.1517/17530059.2.6.621.

- [257] « EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis - Journal of Hepatology ». Consulté le: 4 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)30186-1/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)30186-1/fulltext)
- [258] D. P. Bogdanos *et al.*, « Anti-gp210 antibody mirrors disease severity in primary biliary cirrhosis », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 45, n° 6, p. 1583; author reply 1583-1584, juin 2007, doi: 10.1002/hep.21678.
- [259] « Persistence of Autoantibodies against Recombinant Mitochondrial and Nuclear Pore Proteins after Orthotopic Liver Transplantation for Primary Biliary Cirrhosis - ScienceDirect ». Consulté le: 4 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841197901566?via%3Dihub>
- [260] O. Bandin, J. C. Courvalin, R. Poupon, L. Dubel, J. C. Homberg, et C. Johanet, « Specificity and sensitivity of gp210 autoantibodies detected using an enzyme-linked immunosorbent assay and a synthetic polypeptide in the diagnosis of primary biliary cirrhosis », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 23, n° 5, p. 1020-1024, mai 1996, doi: 10.1002/hep.510230512.
- [261] S.-L. Hu, F.-R. Zhao, Q. Hu, et W.-X. Chen, « Meta-Analysis Assessment of GP210 and SP100 for the Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis », *PLoS ONE*, vol. 9, n° 7, p. e101916, juill. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0101916.
- [262] O. Sfakianaki *et al.*, « Peri-nuclear antibodies correlate with survival in Greek primary biliary cirrhosis patients », *World J. Gastroenterol.*, vol. 16, n° 39, p. 4938-4943, oct. 2010, doi: 10.3748/wjg.v16.i39.4938.
- [263] C. Huang, W. Han, C. Wang, Y. Liu, Y. Chen, et Z. Duan, « Early Prognostic Utility of Gp210 Antibody-Positive Rate in Primary Biliary Cholangitis: A Meta-Analysis », *Dis. Markers*, vol. 2019, p. 9121207, oct. 2019, doi: 10.1155/2019/9121207.
- [264] M. Nakamura *et al.*, « Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis », *J. Hepatol.*, vol. 42, n° 3, p. 386-392, mars 2005, doi: 10.1016/j.jhep.2004.11.016.
- [265] N. K. Gatselis *et al.*, « Clinical significance of the fluctuation of primary biliary cirrhosis-related autoantibodies during the course of the disease », *Autoimmunity*, vol. 46, n° 7, p. 471-479, nov. 2013, doi: 10.3109/08916934.2013.801461.
- [266] J. Wesierska-Gadek, H. Hohenuer, E. Hitchman, et E. Penner, « Autoantibodies against nucleoporin p62 constitute a novel marker of primary biliary cirrhosis », *Gastroenterology*, vol. 110, n° 3, p. 840-847, mars 1996, doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8608894.
- [267] « Profile and clinical significance of anti-nuclear envelope antibodies found in patients with primary biliary cirrhosis: a multicenter study », *J. Autoimmun.*, vol. 20, n° 3, p. 247-254, mai 2003, doi: 10.1016/S0896-8411(03)00033-7.
- [268] A. Bauer, A. Habior, et D. Gawel, « Diagnostic and Clinical Value of Specific Autoantibodies against Kelch-like 12 Peptide and Nuclear Envelope Proteins in Patients with Primary Biliary

- Cholangitis », *Biomedicines*, vol. 10, n° 4, Art. n° 4, avr. 2022, doi: 10.3390/biomedicines10040801.
- [269] P. Invernizzi, C. Selmi, C. Ranftler, M. Podda, et J. Wesierska-Gadek, « Antinuclear Antibodies in Primary Biliary Cirrhosis », *Semin. Liver Dis.*, vol. 25, p. 298-310, sept. 2005, doi: 10.1055/s-2005-916321.
- [270] Z. D, S. T, S. C, H. Ej, C.-D. K, et W. H, « Prevalence, kinetics, and therapeutic modulation of autoantibodies against Sp100 and promyelocytic leukemia protein in a large cohort of patients with primary biliary cirrhosis », *Hepatology. Baltim. Md*, vol. 26, n° 5, nov. 1997, doi: 10.1002/hep.510260506.
- [271] A. Bauer, A. Habior, et E. Kraszewska, « Detection of anti-SP100 antibodies in primary biliary cirrhosis. Comparison of ELISA and immunofluorescence », *J. Immunoassay Immunochem.*, vol. 34, n° 4, p. 346-355, 2013, doi: 10.1080/15321819.2012.741088.
- [272] E. I. Rigopoulou *et al.*, « Prevalence and clinical significance of isotype specific antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis », *Gut*, vol. 54, n° 4, p. 528, avr. 2005, doi: 10.1136/gut.2003.036558.
- [273] « Diagnostic and clinical utility of antibodies against the nuclear body promyelocytic leukaemia and Sp100 antigens in patients with primary biliary cirrhosis », *Clin. Chim. Acta*, vol. 413, n° 15-16, p. 1211-1216, août 2012, doi: 10.1016/j.cca.2012.03.020.
- [274] C. Janka, C. Selmi, M. E. Gershwin, H. Will, et T. Sternsdorf, « Small ubiquitin-related modifiers: A novel and independent class of autoantigens in primary biliary cirrhosis », *Hepatology. Baltim. Md*, vol. 41, n° 3, p. 609-616, mars 2005, doi: 10.1002/hep.20619.
- [275] B. Luettig *et al.*, « The antinuclear autoantibodies Sp100 and gp210 persist after orthotopic liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis », *J. Hepatology*, vol. 28, n° 5, p. 824-828, mai 1998, doi: 10.1016/s0168-8278(98)80233-x.
- [276] D.-P. Bogdanos *et al.*, « Association between the primary biliary cirrhosis specific anti-sp100 antibodies and recurrent urinary tract infection », *Dig. Liver Dis.*, vol. 35, n° 11, p. 801-805, nov. 2003, doi: 10.1016/S1590-8658(03)00466-3.
- [277] C. Wang *et al.*, « Genome-wide Association Studies of Specific Antinuclear Autoantibody Subphenotypes in Primary Biliary Cholangitis », *Hepatology. Baltim. Md*, vol. 70, n° 1, p. 294, avr. 2019, doi: 10.1002/hep.30604.
- [278] H. Zhu *et al.*, « Global analysis of protein activities using proteome chips », *Science*, vol. 293, n° 5537, p. 2101-2105, sept. 2001, doi: 10.1126/science.1062191.
- [279] M. E. Hudson, I. Pozdnyakova, K. Haines, G. Mor, et M. Snyder, « Identification of differentially expressed proteins in ovarian cancer using high-density protein microarrays », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 104, n° 44, p. 17494-17499, oct. 2007, doi: 10.1073/pnas.0708572104.

- [280] C.-J. Hu *et al.*, « Identification of New Autoantigens for Primary Biliary Cirrhosis Using Human Proteome Microarrays * », *Mol. Cell. Proteomics*, vol. 11, n° 9, p. 669-680, sept. 2012, doi: 10.1074/mcp.M111.015529.
- [281] V. A. Gupta et A. H. Beggs, « Kelch proteins: emerging roles in skeletal muscle development and diseases », *Skelet. Muscle*, vol. 4, p. 11, 2014, doi: 10.1186/2044-5040-4-11.
- [282] D. Bs, C. T, S. Ag, B. Ea, et F. Js, « Update on the Kelch-like (KLHL) gene family », *Hum. Genomics*, vol. 7, n° 1, mai 2013, doi: 10.1186/1479-7364-7-13.
- [283] « UniProt ». Consulté le: 5 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.uniprot.org/>
- [284] R. B. Robey et N. Hay, « Mitochondrial hexokinases: guardians of the mitochondria », *Cell Cycle Georget. Tex.*, vol. 4, n° 5, p. 654-658, mai 2005, doi: 10.4161/cc.4.5.1678.
- [285] A. J. Wolf *et al.*, « Hexokinase Is an Innate Immune Receptor for the Detection of Bacterial Peptidoglycan », *Cell*, vol. 166, n° 3, p. 624-636, juill. 2016, doi: 10.1016/j.cell.2016.05.076.
- [286] N. Gl *et al.*, « Anti-kelch-like 12 and anti-hexokinase 1: novel autoantibodies in primary biliary cirrhosis », *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 35, n° 2, févr. 2015, doi: 10.1111/liv.12690.
- [287] R. A *et al.*, « Novel Anti-Hexokinase 1 Antibodies Are Associated With Poor Prognosis in Patients With Primary Biliary Cholangitis », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 115, n° 10, oct. 2020, doi: 10.14309/ajg.0000000000000690.
- [288] N. Gl *et al.*, « The Prevalence of Anti-Hexokinase-1 and Anti-Kelch-Like 12 Peptide Antibodies in Patients With Primary Biliary Cholangitis Is Similar in Europe and North America: A Large International, Multi-Center Study », *Front. Immunol.*, vol. 10, mars 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.00662.
- [289] Z. Y. Liu, L. Xu, et B. Liu, « Detection of anti-kelch-like 12 and anti-hexokinase 1 antibodies in primary biliary cholangitis patients in China », *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, vol. 113, n° 8, p. 585-590, août 2021, doi: 10.17235/reed.2020.7483/2020.
- [290] M. Bombaci *et al.*, « Novel biomarkers for primary biliary cholangitis to improve diagnosis and understand underlying regulatory mechanisms », *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 39, n° 11, p. 2124-2135, nov. 2019, doi: 10.1111/liv.14128.
- [291] « Current understanding of primary biliary cholangitis - PubMed ». Consulté le: 12 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264835/>
- [292] A. Lleo, G.-Q. Wang, M. E. Gershwin, et G. M. Hirschfield, « Primary biliary cholangitis », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 396, n° 10266, p. 1915-1926, déc. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31607-X.
- [293] M. Carbone *et al.*, « Pretreatment prediction of response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: development and validation of the UDCA Response Score », *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 3, n° 9, p. 626-634, sept. 2018, doi: 10.1016/S2468-1253(18)30163-8.

- [294] J. Gazda *et al.*, « External Validation of UDCA Response Score in Slovak and Croatian Patients with Primary Biliary Cholangitis », *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 2021, p. 9928065, 2021, doi: 10.1155/2021/9928065.
- [295] C. Corpechot *et al.*, « Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis », *J. Hepatol.*, vol. 77, n° 6, p. 1545-1553, déc. 2022, doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.017.
- [296] L. Cristoferi *et al.*, « Accuracy of Transient Elastography in Assessing Fibrosis at Diagnosis in Naïve Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Dual Cut-Off Approach », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 74, n° 3, p. 1496-1508, sept. 2021, doi: 10.1002/hep.31810.
- [297] K. T. Osman *et al.*, « Liver Stiffness Measured by Either Magnetic Resonance or Transient Elastography Is Associated With Liver Fibrosis and Is an Independent Predictor of Outcomes Among Patients With Primary Biliary Cholangitis », *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 55, n° 5, p. 449-457, juin 2021, doi: 10.1097/MCG.0000000000001433.
- [298] C. Rigamonti *et al.*, « Spleen stiffness measurement predicts decompensation and rules out high-risk oesophageal varices in primary biliary cholangitis », *JHEP Rep. Innov. Hepatol.*, vol. 6, n° 1, p. 100952, janv. 2024, doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100952.
- [299] V. Ratziu, « Non-pharmacological interventions in non-alcoholic fatty liver disease patients », *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 37 Suppl 1, p. 90-96, janv. 2017, doi: 10.1111/liv.13311.
- [300] J. A. French *et al.*, « Alcohol intake is associated with a decreased risk of developing primary biliary cholangitis », *World J. Hepatol.*, vol. 14, n° 9, p. 1747-1756, sept. 2022, doi: 10.4254/wjh.v14.i9.1747.
- [301] P. Angulo et K. D. Lindor, « Management of primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis », *Clin. Liver Dis.*, vol. 2, n° 2, p. 333-351, ix, mai 1998, doi: 10.1016/s1089-3261(05)70011-8.
- [302] P. R, C. Y, P. Re, B. F, C. Y, et D. F, « Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 1, n° 8537, nov. 1987, doi: 10.1016/s0140-6736(87)91610-2.
- [303] M. H. Harms *et al.*, « Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis », *J. Hepatol.*, vol. 71, n° 2, p. 357-365, août 2019, doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.001.
- [304] K. Ishizaki, T. Imada, et M. Tsurufuji, « Hepatoprotective bile acid “ursodeoxycholic acid (UDCA)” Property and difference as bile acids », *Hepatol. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hepatol.*, vol. 33, n° 2, p. 174-177, oct. 2005, doi: 10.1016/j.hepres.2005.09.029.
- [305] C. Corpechot, F. Carrat, A. M. Bonnard, R. E. Poupon, et R. Poupon, « The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 32, n° 6, p. 1196-1199, déc. 2000, doi: 10.1053/jhep.2000.20240.

- [306] S.-M. Le *et al.*, « Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials », *Lipids Health Dis.*, vol. 18, n° 1, juin 2019, doi: 10.1186/s12944-019-1041-4.
- [307] W. Hempfling, K. Dilger, et U. Beuers, « Systematic review: ursodeoxycholic acid--adverse effects and drug interactions », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 18, n° 10, p. 963-972, nov. 2003, doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x.
- [308] S. Drazilova *et al.*, « Epidemiology and clinical course of primary biliary cholangitis in Eastern Slovakia », *Int. J. Public Health*, vol. 65, n° 5, p. 683-691, juin 2020, doi: 10.1007/s00038-020-01391-6.
- [309] U. Beuers, M. Trauner, P. Jansen, et R. Poupon, « New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond », *J. Hepatol.*, vol. 62, n° 1 Suppl, p. S25-37, avr. 2015, doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.023.
- [310] « Bile acid derivatives as ligands of the farnesoid X receptor. Synthesis, evaluation, and structure-activity relationship of a series of body and side chain modified analogues of chenodeoxycholic acid - PubMed ». Consulté le: 8 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15317466/>
- [311] « Obeticholic Acid for Primary Biliary Cholangitis - PubMed ». Consulté le: 8 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36289726/>
- [312] « FXR agonist obeticholic acid reduces hepatic inflammation and fibrosis in a rat model of toxic cirrhosis | Scientific Reports ». Consulté le: 8 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/srep33453>
- [313] M.-C. Londoño et Á. Díaz-González, « Predicting liver-related serious adverse events in patients with primary biliary cholangitis-related cirrhosis treated with obeticholic acid », *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 42, n° 11, p. 2356-2359, nov. 2022, doi: 10.1111/liv.15379.
- [314] C. Levy, « Fibrates for Primary Biliary Cholangitis: What's All the Hype? », *Ann. Hepatol.*, vol. 16, n° 5, p. 704-706, 2017, doi: 10.5604/01.3001.0010.2709.
- [315] « Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis - PubMed ». Consulté le: 8 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36180756/>
- [316] « Efficacy of fibrates in the treatment of primary biliary cholangitis: a meta-analysis - PubMed ». Consulté le: 8 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36318376/>
- [317] M. G. Silveira et K. D. Lindor, « Obeticholic acid and budesonide for the treatment of primary biliary cirrhosis », *Expert Opin. Pharmacother.*, vol. 15, n° 3, p. 365-372, févr. 2014, doi: 10.1517/14656566.2014.873404.

- [318] H. Zhang *et al.*, « Combination therapy of ursodeoxycholic acid and budesonide for PBC–AIH overlap syndrome: a meta-analysis », *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. 9, p. 567-574, janv. 2015, doi: 10.2147/DDDT.S74515.
- [319] F. Nevens, M. Trauner, et M. P. Manns, « Primary biliary cholangitis as a roadmap for the development of novel treatments for cholestatic liver diseases† », *J. Hepatol.*, vol. 78, n° 2, p. 430-441, févr. 2023, doi: 10.1016/j.jhep.2022.10.007.
- [320] L. Gao *et al.*, « Clinical Management of Primary Biliary Cholangitis-Strategies and Evolving Trends », *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 59, n° 2, p. 175-194, oct. 2020, doi: 10.1007/s12016-019-08772-7.
- [321] « IFI ». Consulté le: 4 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.bio-advance.com/index.php/techniqueifi>
- [322] « Dot Blot ». Consulté le: 4 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.bio-advance.com/index.php/dot-blot>
- [323] « ELISA ». Consulté le: 4 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.bio-advance.com/index.php/elisa2>
- [324] « Human Anti-Hexokinase 1 Antibody ELISA Kit (A303095) ». Consulté le: 4 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.antibodies.com/catalog/elisa-kits/human-hexokinase-1-antibody-elisa-kit-a303095>
- [325] « CO_dnaminikitqiagen_71105130602_EN_110719.pdf ». Consulté le: 4 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.humeau.com/media/blfa_files/CO_dnaminikitqiagen_71105130602_EN_110719.pdf?srsId=AfmBOow0wCTEAJU7REmdmD3fqIDHIArp-NFfGO8FvqEbzVOVP0Hyq9R
- [326] K.-A. Kim, M. Ki, H. Y. Choi, B. H. Kim, E. S. Jang, et S.-H. Jeong, « Population-based epidemiology of primary biliary cirrhosis in South Korea », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 43, n° 1, p. 154-162, janv. 2016, doi: 10.1111/apt.13448.
- [327] H.-U. Marschall *et al.*, « Incidence, prevalence, and outcome of primary biliary cholangitis in a nationwide Swedish population-based cohort », *Sci. Rep.*, vol. 9, n° 1, p. 11525, août 2019, doi: 10.1038/s41598-019-47890-2.
- [328] E. Masson, « Impact de l'association de la cholangite biliaire primitive à d'autres maladies auto-immunes extra-hépatiques sur la réponse à l'acide ursodésoxycholique », EM-Consulte. Consulté le: 15 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1704556/impact-de-l-association-de-la-cholangite-biliaire->
- [329] « (PDF) 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 AMA-2 ; auto-anticorps ; CBP ; maladie auto-immune », ResearchGate. Consulté le: 15 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/371568562_ARTICLE_ORIGINAL_La_cholangite_b

- iliaire_primitive_etude_retrospective_clinico-biologique_d'une_serie_Algerienne_Primary_biliary_cholangitis_retrospective_clinico-biological_study_of_an_Algerian_series
- [330] E. Masson, « Cholangite biliaire primitive : profil clinico-biologique, évolutif et thérapeutique », EM-Consulte. Consulté le: 15 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1452454/cholangite-biliaire-primitive-profil-clinico-biol>
- [331] M. Ksiaa *et al.*, « [Primary biliary cirrhosis: a retrospective study of 36 cases] », *Tunis. Med.*, vol. 92, n° 2, p. 123-127, févr. 2014.
- [332] A. Lleo *et al.*, « Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis », *Sci. Rep.*, vol. 6, n° 1, p. 25906, mai 2016, doi: 10.1038/srep25906.
- [333] R. P. Myers *et al.*, « Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a Canadian health region: a population-based study », *Hepatology. Baltim. Md*, vol. 50, n° 6, p. 1884-1892, déc. 2009, doi: 10.1002/hep.23210.
- [334] D. Lv *et al.*, « Association between diabetes mellitus and primary biliary cholangitis: a two-sample Mendelian randomization study », *Front. Endocrinol.*, vol. 15, mai 2024, doi: 10.3389/fendo.2024.1362584.
- [335] A. B. MA, « Diabetes Linked to Worse Transplant-Free Survival in Primary Biliary Cholangitis | HCPLive ». Consulté le: 3 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hcplive.com/view/diabetes-linked-worse-transplant-free-survival-primary-biliary-cholangitis>
- [336] D.-T. Zhao, H.-P. Yan, Y. Han, W.-M. Zhang, Y. Zhao, et H.-Y. Liao, « Prevalence and prognostic significance of main metabolic risk factors in primary biliary cholangitis: a retrospective cohort study of 789 patients », *Front. Endocrinol.*, vol. 14, nov. 2023, doi: 10.3389/fendo.2023.1142177.
- [337] L. Wang *et al.*, « Helicobacter Pylori and Autoimmune Diseases: Involving Multiple Systems », *Front. Immunol.*, vol. 13, févr. 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.833424.
- [338] L. Abenavoli, V. Arena, F. Giancotti, F. M. Vecchio, et S. Abenavoli, « Celiac disease, primary biliary cirrhosis and helicobacter pylori infection: one link for three diseases », *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, vol. 23, n° 4, p. 1261-1265, 2010, doi: 10.1177/039463201002300431.
- [339] L. Mosciatti, M. Coccia, C. Palumbo, P. Begini, B. Annibale, et E. Lahner, « Autoimmune liver diseases and autoimmune atrophic gastritis: an overlooked association? », *Dig. Liver Dis.*, vol. 56, p. S322-S323, sept. 2024, doi: 10.1016/j.dld.2024.08.017.
- [340] Y. Hu *et al.*, « Co-occurrence of autoimmune liver disease and gallstones: a clinically overlooked phenomenon », *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 37, n° 9, p. 1049-1054, sept. 2025, doi: 10.1097/MEG.0000000000002978.

- [341] G. Ma *et al.*, « Dissecting causal relationships between primary biliary cholangitis and extrahepatic autoimmune diseases based on Mendelian randomization », *Sci. Rep.*, vol. 14, n° 1, p. 11528, mai 2024, doi: 10.1038/s41598-024-62509-x.
- [342] A. Floreani, S. De Martin, M. F. Secchi, et N. Cazzagon, « Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease », *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 59, p. 1-7, janv. 2019, doi: 10.1016/j.ejim.2018.10.014.
- [343] S. Chen *et al.*, « Concomitant extrahepatic autoimmune diseases do not compromise the long-term outcomes of primary biliary cholangitis », *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. HBPD INT*, vol. 21, n° 6, p. 577-582, déc. 2022, doi: 10.1016/j.hbpd.2022.05.009.
- [344] G. Me *et al.*, « Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients », *Hepatology. Baltim. Md*, vol. 42, n° 5, nov. 2005, doi: 10.1002/hep.20907.
- [345] X. Deng, J. Li, S. Hou, B. Ci, B. Liu, et K. Xu, « Prevalence and impact of Sjögren's syndrome in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis », *Ann. Hepatol.*, vol. 27, n° 6, p. 100746, nov. 2022, doi: 10.1016/j.aohep.2022.100746.
- [346] N. Wang, Y. Zhou, H. Li, L. Chen, et Q. Li, « Primary biliary cholangitis and Sjogren's syndrome: bi-directional Mendelian randomization analysis », *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 28, n° 10, p. 3556-3565, mai 2024, doi: 10.26355/eurrev_202405_36292.
- [347] Y. Li *et al.*, « Causal association between autoimmune liver disease and Sjögren's syndrome: A Mendelian randomization study », *Int. J. Rheum. Dis.*, vol. 27, n° 5, p. e15151, mai 2024, doi: 10.1111/1756-185X.15151.
- [348] T. Tao *et al.*, « Identification of Crosstalk Genes Between Primary Sjögren's Syndrome and Primary Biliary Cirrhosis by Transcriptome Analysis », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 70, n° 7, p. 2368-2380, juill. 2025, doi: 10.1007/s10620-025-08917-z.
- [349] « (PDF) Primary Biliary Cholangitis and Seropositive Rheumatoid Arthritis: A Two-Sample Mendelian Randomization Study », *ResearchGate*, août 2025, doi: 10.2147/CEG.S500542.
- [350] S. Pak, U. Darr, Z. Khan, A. Kobalka, Z. Safadi, et C. Dee, « Concurrent Occurrence of Primary Biliary Cirrhosis and Rheumatoid Arthritis », *Cureus*, vol. 9, n° 8, p. e1562, août 2017, doi: 10.7759/cureus.1562.
- [351] U. Volta, G. Caio, F. Tovoli, et R. De Giorgio, « Gut-liver axis: an immune link between celiac disease and primary biliary cirrhosis », *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 7, n° 3, p. 253-261, mars 2013, doi: 10.1586/egh.13.5.
- [352] K. Callichurn, L. Cvetkovic, A. Therrien, C. Vincent, P.-O. Héту, et M. Bouin, « Prevalence of Celiac Disease in Patients with Primary Biliary Cholangitis », *J. Can. Assoc. Gastroenterol.*, vol. 4, n° 1, p. 44-47, févr. 2021, doi: 10.1093/jcag/gwz039.

- [353] J. G. Kingham et D. R. Parker, « The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences », *Gut*, vol. 42, n° 1, p. 120-122, janv. 1998, doi: 10.1136/gut.42.1.120.
- [354] T. Li *et al.*, « Causal relationships between autoimmune diseases and celiac disease: A Mendelian randomization analysis », *Biotechnol. Genet. Eng. Rev.*, vol. 40, n° 4, p. 4611-4626, déc. 2024, doi: 10.1080/02648725.2023.2215039.
- [355] C. Hou, C. Ren, L. Luan, et S. Li, « A case report of primary biliary cholangitis combined with ankylosing spondylitis », *Medicine (Baltimore)*, vol. 102, n° 41, p. e35655, oct. 2023, doi: 10.1097/MD.00000000000035655.
- [356] N. Rajoriya, C. J. Wotton, D. G. R. Yeates, S. P. L. Travis, et M. J. Goldacre, « Immune-mediated and chronic inflammatory disease in people with sarcoidosis: disease associations in a large UK database », *Postgrad. Med. J.*, vol. 85, n° 1003, p. 233-237, mai 2009, doi: 10.1136/pgmj.2008.067769.
- [357] A. Kamal, A. Bhan, et P. I. Murray, « Uveitis with autoimmune hepatic disorders », *Ocul. Immunol. Inflamm.*, vol. 9, n° 4, p. 267-272, janv. 2001, doi: 10.1076/ocii.9.4.267.3960.
- [358] Y. Jiang, B.-H. Xu, B. Rodgers, et N. Pyrsopoulos, « Characteristics and Inpatient Outcomes of Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome », *J. Clin. Transl. Hepatol.*, vol. 9, n° 3, p. 392-398, juin 2021, doi: 10.14218/JCTH.2021.00008.
- [359] R. M. Goyal *et al.*, « Clinical outcomes in patients with autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis overlap syndrome in the United States », *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, vol. 49, n° 6, p. 102598, juin 2025, doi: 10.1016/j.clinre.2025.102598.
- [360] R. B. Salah, A. Derbel, C. Turki, F. Frikha, et M. Snoussi, « LA CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE EN MILIEU DE MEDECINE INTERNE PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS IN THE INTERNAL MEDICINE ».
- [361] A.-C. B. Wilde *et al.*, « Real-World Clinical Management of Patients with Primary Biliary Cholangitis—A Retrospective Multicenter Study from Germany », *J. Clin. Med.*, vol. 10, n° 5, Art. n° 5, janv. 2021, doi: 10.3390/jcm10051061.
- [362] V. S. Hegade *et al.*, « Pruritus Is Common and Undertreated in Patients With Primary Biliary Cholangitis in the United Kingdom », *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 17, n° 7, p. 1379-1387.e3, juin 2019, doi: 10.1016/j.cgh.2018.12.007.
- [363] C. Quarneti *et al.*, « Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis », *Liver Int.*, vol. 35, n° 2, p. 636-641, 2015, doi: 10.1111/liv.12560.
- [364] Q. Xu, W. Zhu, et Y. Yin, « Diagnostic value of anti-mitochondrial antibody in patients with primary biliary cholangitis: A systemic review and meta-analysis », *Medicine (Baltimore)*, vol. 102, n° 45, p. e36039, nov. 2023, doi: 10.1097/MD.00000000000036039.

- [365] « Meta-Analysis of Antinuclear Antibodies in the Diagnosis of Antimitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cholangitis - PubMed ». Consulté le: 5 mars 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31281353/>
- [366] Z. M. Younossi *et al.*, « Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 114, n° 1, p. 48-63, janv. 2019, doi: 10.1038/s41395-018-0390-3.
- [367] Y. Jin, M. Wang, Y. Liu, et A. Xu, « Antimitochondrial antibody associated with liver cirrhosis in patients with primary biliary cholangitis », *Medicine (Baltimore)*, vol. 102, n° 42, p. e35617, oct. 2023, doi: 10.1097/MD.00000000000035617.
- [368] M. M. Tana *et al.*, « The Significance of Autoantibody Changes Over Time in Primary Biliary Cirrhosis », *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 144, n° 4, p. 601-606, oct. 2015, doi: 10.1309/AJCPQV4A7QAEEFEV.
- [369] D.-T. Zhao, H.-P. Yan, Y. Han, W.-M. Zhang, Y. Zhao, et H.-Y. Liao, « Prevalence and prognostic significance of main metabolic risk factors in primary biliary cholangitis: a retrospective cohort study of 789 patients », *Front. Endocrinol.*, vol. 14, nov. 2023, doi: 10.3389/fendo.2023.1142177.
- [370] T. Himoto *et al.*, « Clinical impact of antibodies to Sp100 on a bacterial infection in patients with primary biliary cholangitis », *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 35, n° 11, p. e24040, nov. 2021, doi: 10.1002/jcla.24040.
- [371] A. Granito, L. Muratori, F. Tovoli, et P. Muratori, « Autoantibodies to speckled protein family in primary biliary cholangitis », *Allergy Asthma Clin. Immunol. Off. J. Can. Soc. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 17, n° 1, p. 35, mars 2021, doi: 10.1186/s13223-021-00539-0.
- [372] D. Haldar *et al.*, « Antibodies to gp210 and understanding risk in patients with primary biliary cholangitis », *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 41, n° 3, p. 535-544, mars 2021, doi: 10.1111/liv.14688.
- [373] Z. Wang *et al.*, « Clinical performance of AMA-M2, anti-gp210 and anti-sp100 antibody levels in primary biliary cholangitis: When detected by multiplex bead-based flow fluorescent immunoassay », *Immun. Inflamm. Dis.*, vol. 12, n° 1, p. e1161, janv. 2024, doi: 10.1002/iid3.1161.
- [374] A. Bauer, A. Habior, P. Wieszczy, et D. Gawel, « Analysis of Autoantibodies against Promyelocytic Leukemia Nuclear Body Components and Biochemical Parameters in Sera of Patients with Primary Biliary Cholangitis », *Diagnostics*, vol. 11, n° 4, p. 587, avr. 2021, doi: 10.3390/diagnostics11040587.
- [375] M. Biewenga, A. Farina Sarasqueta, M. E. Tushuizen, E. S. M. de Jonge-Muller, B. van Hoek, et L. A. Trouw, « The role of complement activation in autoimmune liver disease », *Autoimmun. Rev.*, vol. 19, n° 6, p. 102534, juin 2020, doi: 10.1016/j.autrev.2020.102534.

- [376] R. Lubbers, M. F. van Essen, C. van Kooten, et L. A. Trouw, « Production of complement components by cells of the immune system », *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 188, n° 2, p. 183-194, mai 2017, doi: 10.1111/cei.12952.
- [377] C. Homann *et al.*, « Acquired C3 deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality », *Gut*, vol. 40, n° 4, p. 544-549, avr. 1997, doi: 10.1136/gut.40.4.544.
- [378] M. Schlesinger, C. Benbassat, et Y. Shoenfeld, « Complement profile in primary biliary cirrhosis », *Immunol. Res.*, vol. 11, n° 2, p. 98-103, juin 1992, doi: 10.1007/BF02918614.
- [379] M. Gardinali *et al.*, « Complement System Is Not Activated in Primary Biliary Cirrhosis », *Clin. Immunol. Immunopathol.*, vol. 87, n° 3, p. 297-303, juin 1998, doi: 10.1006/clin.1998.4542.
- [380] P. Garred, H. Lyon, P. Christoffersen, T. E. Mollnes, et J. Trandum-Jensen, « Deposition of C3, the terminal complement complex and vitronectin in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis », *Liver*, vol. 13, n° 6, p. 305-310, 1993, doi: 10.1111/j.1600-0676.1993.tb00650.x.
- [381] Zhou H., Niu B., Mi Y., Liu Y., et Li P., « Value of serum complement C3 in the diagnosis of liver fibrosis associated with primary biliary cholangitis », *临床肝胆病杂志*, vol. 39, n° 11, p. 2596-2606, 2023, doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.11.013.
- [382] M. Hsu, J. Y. Ju, M. M. Pearson, L. Yu, P. E. Swanson, et M. M. Yeh, « IgG and IgM Immunohistochemistry in Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Autoimmune Hepatitis (AIH) Liver Explants », *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 158, n° 6, p. 770-773, déc. 2022, doi: 10.1093/ajcp/aqac101.
- [383] R. N. M. MacSween, C. H. W. Horne, A. J. Moffat, et H. M. Hughes, « Serum protein levels in primary biliary cirrhosis », *J. Clin. Pathol.*, vol. 25, n° 9, p. 789-792, sept. 1972, doi: 10.1136/jcp.25.9.789.
- [384] E. I. Rigopoulou, V. Lygoura, S. Gabeta, N. Gatselis, G. Giannoulis, et G. N. Dalekos, « Increased IgG Levels at Diagnosis Are Associated With Worse Prognosis of Patients With Primary Biliary Cholangitis », *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 45, n° 4, p. e70074, avr. 2025, doi: 10.1111/liv.70074.
- [385] D. Ding *et al.*, « Immunoglobulin M: A Neglected Serum Biomarker in Treatment-Naïve Primary Biliary Cholangitis With Normal Alkaline Phosphatase », *Hepatol. Commun.*, vol. 6, n° 6, p. 1403-1412, juin 2022, doi: 10.1002/hep4.1907.
- [386] R. K. Moreira, F. Revetta, E. Koehler, et M. K. Washington, « Diagnostic utility of IgG and IgM immunohistochemistry in autoimmune liver disease », *World J. Gastroenterol.*, vol. 16, n° 4, p. 453-457, janv. 2010, doi: 10.3748/wjg.v16.i4.453.
- [387] M. B. A. Elnaggar, I. Elkhattib, A. A. A. Abomhaya, et J. L. Boyer, « Primary biliary cholangitis, a rising health burden », *Explor. Immunol.*, vol. 4, n° 5, Art. n° 5, oct. 2024, doi: 10.37349/ei.2024.00165.

- [388] K. Takano *et al.*, « IgM response is a prognostic biomarker of primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid and bezafibrate », *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 35, n° 4, p. 663-672, avr. 2020, doi: 10.1111/jgh.14900.
- [389] Y.-J. Zhu *et al.*, « Role of biochemical markers and autoantibodies in diagnosis of early-stage primary biliary cholangitis », *World J. Gastroenterol.*, vol. 29, n° 34, p. 5075-5081, sept. 2023, doi: 10.3748/wjg.v29.i34.5075.
- [390] F. de Liso, C. Matinato, M. Ronchi, et R. Maiavacca, « The diagnostic accuracy of biomarkers for diagnosis of primary biliary cholangitis (PBC) in anti-mitochondrial antibody (AMA)-negative PBC patients: a review of literature », *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 56, n° 1, p. 25-31, nov. 2017, doi: 10.1515/cclm-2017-0249.
- [391] J. Banga *et al.*, « Inhibition of IRF5 cellular activity with cell-penetrating peptides that target homodimerization », *Sci. Adv.*, vol. 6, n° 20, p. eaay1057, mai 2020, doi: 10.1126/sciadv.aay1057.
- [392] J.-M. Wang, A.-F. Huang, Z.-C. Yuan, L.-C. Su, et W.-D. Xu, « Association of IRF5 rs2004640 polymorphism and systemic lupus erythematosus: A meta-analysis », *Int. J. Rheum. Dis.*, vol. 22, n° 9, p. 1598-1606, sept. 2019, doi: 10.1111/1756-185X.13654.
- [393] M.-R. C, C. E, L. P, P. X, H. E, et M. X, « Association of an IRF5 gene functional polymorphism with Sjögren's syndrome », *Arthritis Rheum.*, vol. 56, n° 12, déc. 2007, doi: 10.1002/art.23142.
- [394] H. Li, J. A. Ice, C. J. Lessard, et K. L. Sivils, « Interferons in Sjögren's Syndrome: Genes, Mechanisms, and Effects », *Front. Immunol.*, vol. 4, sept. 2013, doi: 10.3389/fimmu.2013.00290.
- [395] P. Dieudé *et al.*, « Association between the IRF5 rs2004640 functional polymorphism and systemic sclerosis: a new perspective for pulmonary fibrosis », *Arthritis Rheum.*, vol. 60, n° 1, p. 225-233, janv. 2009, doi: 10.1002/art.24183.
- [396] X. Jia, M. Hu, Q. Lin, et H. Ren, « Association of the IRF5 rs2004640 polymorphism with rheumatoid arthritis: a meta-analysis », *Rheumatol. Int.*, vol. 33, n° 11, p. 2757-2761, nov. 2013, doi: 10.1007/s00296-013-2806-0.
- [397] S. Garnier *et al.*, « IRF5 rs2004640-T allele, the new genetic factor for systemic lupus erythematosus, is not associated with rheumatoid arthritis », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 66, n° 6, p. 828-831, juin 2007, doi: 10.1136/ard.2006.061390.
- [398] R. R. Graham *et al.*, « A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus », *Nat. Genet.*, vol. 38, n° 5, p. 550-555, mai 2006, doi: 10.1038/ng1782.
- [399] D. Li *et al.*, « IRF5 genetic risk variants drive myeloid-specific IRF5 hyperactivation and presymptomatic SLE », *JCI Insight*, vol. 5, n° 2, janv. 2020, doi: 10.1172/jci.insight.124020.
- [400] W. Ma, G. Huang, Z. Wang, L. Wang, et Q. Gao, « IRF7: role and regulation in immunity and autoimmunity », *Front. Immunol.*, vol. 14, p. 1236923, 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1236923.

- [401] L. Wang, F. Yang, J. Ye, L. Zhang, et X. Jiang, « Insight into the role of IRF7 in skin and connective tissue diseases », *Exp. Dermatol.*, vol. 33, n° 5, p. e15083, 2024, doi: 10.1111/exd.15083.
- [402] H. J. Cordell *et al.*, « An international genome-wide meta-analysis of primary biliary cholangitis: Novel risk loci and candidate drugs », *J. Hepatol.*, vol. 75, n° 3, p. 572-581, sept. 2021, doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.055.
- [403] Q. Fu *et al.*, « Association of a functional IRF7 variant with systemic lupus erythematosus », *Arthritis Rheum.*, vol. 63, n° 3, p. 749-754, mars 2011, doi: 10.1002/art.30193.
- [404] Q. Yao *et al.*, « IRF7 Gene Variations Confer Susceptibility to Autoimmune Thyroid Diseases and Graves' Ophthalmopathy », *Int. J. Endocrinol.*, vol. 2019, n° 1, p. 7429187, 2019, doi: 10.1155/2019/7429187.
- [405] S. Joshita *et al.*, « STAT4 Gene Polymorphisms Are Associated with Susceptibility and ANA Status in Primary Biliary Cirrhosis », *Dis. Markers*, vol. 2014, n° 1, p. 727393, 2014, doi: 10.1155/2014/727393.
- [406] « Association between STAT4 polymorphisms and risk of primary biliary cholangitis: a meta-analysis | Genes & Genomics ». Consulté le: 28 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13258-018-0717-x>
- [407] M. Dong *et al.*, « Multiple Genetic Variants Associated with Primary Biliary Cirrhosis in a Han Chinese Population », *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 48, n° 2, p. 316-321, juin 2015, doi: 10.1007/s12016-015-8472-0.
- [408] B. D. Juran et K. N. Lazaridis, « Environmental factors in primary biliary cirrhosis », *Semin. Liver Dis.*, vol. 34, n° 3, p. 265-272, août 2014, doi: 10.1055/s-0034-1383726.
- [409] M. Martins *et al.*, « Genetic association of CD247 (CD3 ζ) with SLE in a large-scale multiethnic study », *Genes Immun.*, vol. 16, n° 2, p. 142-150, mars 2015, doi: 10.1038/gene.2014.73.
- [410] L. Bossini-Castillo, E. López-Isac, M. D. Mayes, et J. Martín, « Genetics of systemic sclerosis », *Semin. Immunopathol.*, vol. 37, n° 5, p. 443-451, sept. 2015, doi: 10.1007/s00281-015-0499-z.
- [411] M. Teruel *et al.*, « Association of CD247 Polymorphisms with Rheumatoid Arthritis: A Replication Study and a Meta-Analysis », *PLoS ONE*, vol. 8, n° 7, p. e68295, juill. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0068295.
- [412] « TNFAIP3 - Tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 - Homo sapiens (Human) | UniProtKB | UniProt ». Consulté le: 1 mars 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P21580/entry>
- [413] D. T, C. Z, H. Rw, et K. M, « A20/Tumor Necrosis Factor α -Induced Protein 3 in Immune Cells Controls Development of Autoinflammation and Autoimmunity: Lessons from Mouse Models », *Front. Immunol.*, vol. 9, févr. 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.00104.
- [414] H. Gaballah, R. Abd-elkhalek, O. Hussein, et S. A. El-wahab, « Association of *TNFAIP3* gene polymorphism (*rs5029939*) with susceptibility and

- clinical phenotype of systemic lupus erythematosus », *Arch. Rheumatol.*, vol. 36, n° 4, p. 570-576, 2021, doi: 10.46497/ArchRheumatol.2022.8769.
- [415] M.-Y. Zhang, X.-K. Yang, H.-F. Pan, et D.-Q. Ye, « Associations between TNFAIP3 gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus risk: an updated meta-analysis », *HLA*, vol. 88, n° 5, p. 245-252, 2016, doi: 10.1111/tan.12908.
- [416] K. Sk *et al.*, « TNFAIP3 gene polymorphisms associated with differential susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Korean population », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 53, n° 6, juin 2014, doi: 10.1093/rheumatology/ket473.
- [417] D. P *et al.*, « Association of the TNFAIP3 rs5029939 variant with systemic sclerosis in the European Caucasian population », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, n° 11, nov. 2010, doi: 10.1136/ard.2009.127928.
- [418] A. C. Cheung, N. F. Larusso, G. J. Gores, et K. N. Lazaridis, « Epigenetics in the Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis », *Semin. Liver Dis.*, vol. 37, n° 2, p. 159-174, mai 2017, doi: 10.1055/s-0037-1603324.

ANNEXES

Annexe 01

Centre Hospitalo-Universitaire De Sétif

Laboratoire Central

Unité d'Immunologie

FICHE DE RENSEIGNEMENT POUR BILAN IMMUNOLOGIQUE (CBP)

Nom : Prénom : Age : Sexe :
 Date de prélèvement : N° d'Identification :
 Externe : ☐ Numéro de Téléphone du Patient :
 Hospitalisé : ☐ Date d'admission : Numéro de billet de salle :
 Service : Médecin traitant :
 Hôpital :

Motif de la demande : Diagnostic ☐ Suivi ☐

ATCDs Familiaux :

ATDS Personnels :

MAI associés :

Age au moment du diagnostic :

Signes cliniques :

Asymptomatique ☐ Symptomatique ☐

Asthénie ☐ Prurit ☐ Ictère ☐ Hépatomégalies ☐ Œdèmes des membres inférieures ☐

Douleurs abdominales ☐ Mélanodermie ☐ Syndrome Sec ☐

Complication :

Splénomégalie ☐ Ascite ☐ Ostéoporose ☐ Cirrhose ☐ Hypertension Portale ☐

Varices Œsophagiennes ☐ Encéphalopathie Hépatique ☐ Insuffisance Hépatique Terminale ☐ Décès ☐

Bilan biologique :

Cholestase chronique : Oui / Non PAL : Taux (x N) : GGT : Taux (x N) :

Cytolse : Oui / Non ASAT : Taux (x N) : ALAT : Taux (x N) :

Sérologie Virale :

Autres :

Ponction Biopsie Hépatique:**Examens d'Imagerie:****Traitement:**

Annexe 2

Dr BENKARI Lamia
CHU de Sétif – Laboratoire Central
Faculté de Médecine de Sétif
Numéro de Téléphone : ()
Email : l.....

CONSENTEMENT ECLAIRE

Je soussigné (e) né (e), le
à agissant pour moi-même/tuteur légal de

Accepte la réalisation d'un prélèvement sanguin pour étudier les marqueurs immunologiques et génétiques de la cholangite biliaires primitives dans la région de Sétif.

Les résultats des examens biologiques me sont communiqués.

Ma participation à cette partie de la recherche est volontaire. Je suis libre de me retirer en tout temps ou de refuser de répondre à certaines questions, sans subir de conséquences négatives. J'ai été informé que mon identité n'apparaîtra dans aucun rapport et que mes informations seront traitées de façon confidentielle.

Fait à Sétif le : / /

Signature du patient

ou de son tuteur légal

Annexe 3: Mode opératoire de la technique d'immunofluorescence indirecte [321].

1 Incubation avec les échantillons

Pipetage des échantillons dilués



Dépôt de la lame à l'envers sur le TITERPLANE



 **30'**
Incubation



2 Lavage au PBS-Tween

 **1"**
Rincer



 **5'**
dans le bac de lavage



3 Incubation avec le conjugué

Pipetage du conjugué couplé à la FITC



Dépôt de la lame à l'envers sur le TITERPLANE



 **30'**
Incubation



4 Lavage au PBS-Tween

 **1"**
Rincer



 **5'**
dans le bac de lavage



5 Inclusion et observation

Inclusion par dépôt de la lame incubée sur la lamelle.



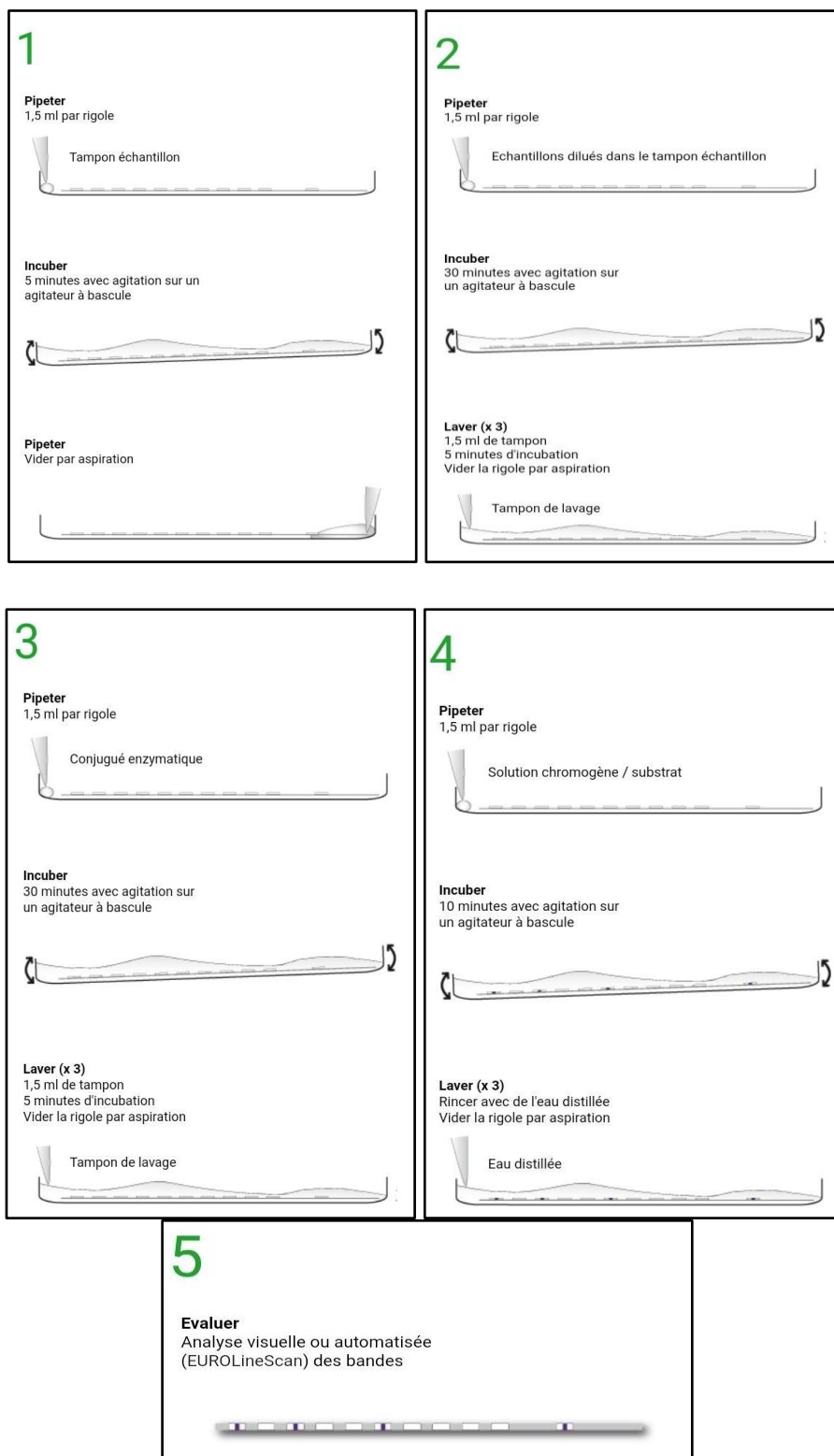
Evaluation: lecture de fluorescence au microscope.



1. Dépôt de la lamelle couvre objet sur le portoir en polystyrène du TITERPLANE.
2. Dépôt du milieu d'inclusion (glycérine) sur la lamelle.

NB : dans le cas de l'automatisation de l'IFI, les lames sont techniques à l'endroit de façon "traditionnelle".

Annexe 4: Mode opératoire de la technique de l'immunodot [322].

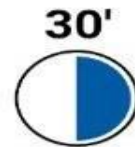
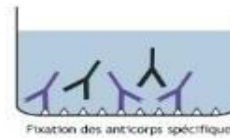
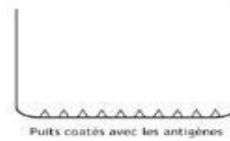


Annexe 5: Mode opératoire de la technique ELISA indirecte [323].

1

Incubation de l'échantillon

Par puits, déposer 100 µl de chaque calibrateur (1, 2 et 3) non-dilué, de sérum de contrôle (positif ou négatif) ou de sérum échantillon dilué.



2

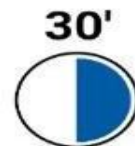
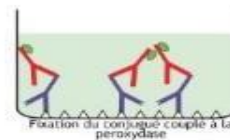
Lavage

Vider les puits, laver 3 fois avec 300 µl de tampon de lavage

3

Incubation avec le conjugué

Par puits, déposer 100 µl de conjugué



4

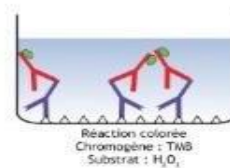
Lavage

Vider les puits, laver 3 fois avec 300 µl de tampon de lavage

5

Incubation avec le substrat

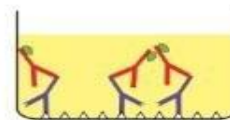
Par puits, déposer 100 µl de solution chromogène/substrat



6

Arrêt

Par puits, déposer 100 µl de solution d'arrêt



7

Lecture photométrique

Lecture à 450 nm (référence à 620 nm).
A réaliser dans les 30 minutes suivant l'arrêt de la réaction.

ABSTRACT

Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic autoimmune liver disease characterized by progressive destruction of the small intrahepatic bile ducts. Without treatment, it can progress to cirrhosis and end-stage liver failure. In Algeria, data on the immunological and genetic profiles of PBC patients remain scarce. The main objective of this study was to characterize the immunological profiles of PBC patients in the Sétif region and to assess their clinical correlations. Secondary objectives included the evaluation of selected genetic polymorphisms (SNPs) and the detection of novel specific autoantibodies. This was a case-control study conducted from March 2022 to November 2024, including fifty-six patients fulfilling the EASL (2018) diagnostic criteria for PBC and fifty-six matched healthy controls. The analysis involved detection of autoantibodies (ANA, AMA-M2, SP100, GP210, PML, anti-HK1, anti-KLHL12), immunoglobulin levels, complement fractions, specific serum proteins, and five genetic polymorphisms analyzed by real-time PCR (TaqMan® technology). AMA-M2 was detected in 80.4% of patients. The addition of anti-SP100 and anti-GP210 raised the diagnostic sensitivity to 92.9%, significantly reducing seronegative cases. A predominant elevation of IgG was observed in the majority of patients. Anti-HK1 antibodies were present in 36% of cases and were absent in healthy controls. A significant association was found between the rs5029939 polymorphism of the TNFAIP3 gene and advanced liver complications, while the other SNPs (IRF5, IRF7, STAT4, CD247) showed no significant associations. PBC patients in the Sétif region display an immunological profile largely comparable to that reported in Western countries, with notable particularities, especially the predominant IgG elevation. These findings highlight the value of an integrated diagnostic approach combining serological markers and genetic analyses to better identify and understand severe disease forms.

Keywords:

Primary biliary cholangitis; Autoantibodies; AMA-M2; Anti-HK1; SNP; TNFAIP3.

الملخص

التهاب القنوات الصفراوية الأولي هو مرض مزمن يصيب الكبد بسبب المناعة الذاتية ويتميز بالتدمير التدريجي للقنوات الصفراوية الصغيرة داخل الكبد. إذا تُرك دون علاج يمكن أن يتطور إلى تليف الكبد وفشل الكبد في مرحلته النهائية. في الجزائر تظل البيانات الخاصة بهذا المرض محدودة وخاصة فيما يتعلق بالخصائص المناعية والوراثية للمرضى. كان الهدف الرئيسي لهذه الدراسة هو تحديد الخصائص المناعية للمرضى المصابين بالتهاب الأقنية الصفراوية الأولي في منطقة سطيف ودراسة ارتباطهم بالخصائص السريرية وتضمنت الأهداف الثانوية تقييم بعض تعددات أشكال النوكليوتيدات المفردة والبحث عن أجسام مضادة ذاتية جديدة. هي دراسة حالة وشاهد، أجريت بين مارس 2022 ونوفمبر 2024 وشملت ستة وخمسين مريضاً يستوفون المعايير البيولوجية للجمعية الأوروبية لدراسة الكبد (2018)، بالإضافة إلى ستة وخمسين شاهداً أصحاء تم اختيارهم بطريقة متوافقة من حيث العمر والجنس. شملت التحاليل البحث عن الأجسام المضادة الذاتية، قياس مستويات الغلوبينات المناعية، مكونات المتمم والبروتينات المصلية النوعية، بالإضافة إلى تحليل خمسة تعددات أشكال النوكليوتيدات المفردة باستخدام تقنية تفاعل البوليميراز المتسلسل اللحظي. تم الكشف عن الأجسام المضادة للميتوكوندريا لدى 80.4% من المرضى، أدى إضافة الأجسام المضادة لSp100 و Gp210 إلى رفع الحساسية التشخيصية إلى 92.9% مما قلل من الحالات المصنفة كسلبية مصلية. كما تم ملاحظة ارتفاع في IgG لدى غالبية المرضى. تم العثور على أجسام مضادة ل HK1 في 36% من الحالات وكانت غير موجودة عند الشواهد. أظهرت الدراسة وجود ارتباط بين تعدد شكل النوكليوتيدات المفردة rs 5029939 لجين TNFAIP3 ومضاعفات الكبد المتقدمة، في حين لم تظهر أشكال تعدد النوكليوتيدات المفردة الأخرى ارتباطاً إحصائياً معها. تظهر حالات التهاب القنوات الصفراوية الأولي في منطقة سطيف ملامح مناعية مشابهة لما تم الإبلاغ عنه عالمياً مع تميزها بالارتفاع السائد لـ IgG. إن توسيع نطاق التحاليل المصلية الجينية يساهم في تحسين التشخيص وفهم الأنماط الشديدة من المرض.

الكلمات المفتاحية:

إلتهاب الأقنية الصفراوية الأولي، الأجسام المضادة الذاتية، مضاد الميتوكوندريا، مضاد HK1، أشكال تعدد النوكليوتيدات المفردة.

RESUME

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une affection hépatique auto-immune chronique, caractérisée par une destruction progressive des petits canaux biliaires intra-hépatiques. En l'absence de traitement, elle peut évoluer vers une cirrhose et une insuffisance hépatique terminale. En Algérie, les données spécifiques à cette pathologie restent limitées, notamment en ce qui concerne les profils immunologiques et génétiques des patients. L'objectif principal de cette étude est de caractériser le profil immunologique des patients atteints de CBP dans la région de Sétif, et d'étudier leur association avec les caractéristiques cliniques. Les objectifs secondaires visent à évaluer certains marqueurs génétiques (SNP) et la recherche de nouveaux auto-anticorps spécifiques. Il s'agit d'une étude cas-témoins menée entre mars 2022 et novembre 2024. Cinquante-six patients répondant aux critères diagnostiques de l'EASL (2018) et cinquante-six témoins sains appariés ont été inclus. Les investigations ont porté sur le dosage des auto-anticorps (AAN, AAM-M2, SP100, GP210, anti-HK1, anti-KLHL12), des immunoglobulines sériques, des fractions du complément, des protéines sériques spécifiques ainsi que sur l'analyse de cinq polymorphismes génétiques par PCR en temps réel (TaqMan®). L'AAM-M2 a été détecté chez 80,4 % des patients. L'ajout des anti-SP100 et anti-GP210 a permis d'augmenter la sensibilité diagnostique à 92,9 %, réduisant significativement le nombre de formes séronégatives. Une élévation de l'IgG a été observée chez la majorité des patients. Les anticorps anti-HK1 ont été retrouvés dans 36 % des cas, avec une spécificité marquée vis-à-vis des témoins. L'analyse génétique a mis en évidence une association significative entre le polymorphisme rs5029939 du gène TNFAIP3 et la présence de complications hépatiques avancées, tandis que les autres SNP (IRF5, IRF7, STAT4, CD247) n'ont pas montré de lien statistique significatif. La CBP dans la région de Sétif présente un profil immunologique comparable à celui des pays occidentaux, avec des particularités, notamment l'élévation prédominante des IgG. Ces résultats soulignent l'intérêt d'une approche combinant marqueurs sérologiques et analyses génétiques pour mieux identifier et comprendre les formes sévères.

Mots clé : Cholangite biliaire primitive ; Autoanticorps ; AAM-M2 ; Anti-HK1 ; SNP ; TNFAIP3.

L'auteur : Docteur BENKARI Lamia.

Unité d'Immunologie, Laboratoire Central du CHU de Sétif.

Laboratoire d'Immunologie, Faculté de médecine de Sétif.

Adresse mail : lamia.benkari@univ-setif.dz