

# Cholangite sclérosante

## Objectifs pédagogiques

- Savoir évoquer une cholangite sclérosante ;
- Savoir confirmer le diagnostic ;
- Connaître les différents traitements et modalités de surveillance.

## Introduction

La cholangite sclérosante ou plutôt les cholangites sclérosantes sont caractérisées par une atteinte inflamma-

toire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra hépatiques. Lorsqu'un mécanisme causal de lésion biliaire est bien identifié, la cholangite sclérosante est dite secondaire ; en son absence, la cholangite sclérosante est dite primitive mais elle est alors souvent associée à des maladies extra-hépatiques, essentiellement les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) et beaucoup plus rarement diverses maladies fibrosantes idiopathiques, dysimmunitaires, ou infiltratives (sarcoïdose...) [1]. En fait, l'identification



O. CHAZOUILLÈRES  
(Paris)

d'une cause est soit bien établie et alors habituellement propre à des contextes très particuliers (par exemple après transplantation hépatique), soit plus hypothétique et d'appréciation diverse selon les auteurs, ce qui est à l'origine de classifications variables des cholangites [1, 2]. Une proposition de classification est donnée dans le tableau I.

Dans un souci de clarté et de pertinence dans la population générale, cette courte mise au point sera centrée sur les cholangites sclérosantes primitives (CSP) définies strictement par l'absence de toute association pathologique particulière à l'exception des MICI. La CSP est une maladie cholestatique chronique de présentation et d'évolution très variables [3]. Il s'agit d'une maladie dont de nombreux aspects restent mal connus. Les principales complications de la CSP sont la constitution d'une cirrhose biliaire secondaire, la survenue d'un cholangiocarcinome et, en cas de MICI associée, la survenue d'un cancer du colon. Les aspects les plus récents concernant cette maladie sont la prise de conscience de son caractère polymorphe et hétérogène et le débat sur l'efficacité de l'acide ursodésycolique (AUDC) [4].

TABLEAU I  
CAUSES DE CHOLANGITES SCLÉROSANTES SECONDAIRES (d'après [2])

<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Obstructions biliaires prolongées*</b><ul style="list-style-type: none"><li>• lithiase biliaire</li><li>• post-chirurgicales</li><li>• autres (mucoviscidose...)</li></ul></li><li>- <b>Cholangites bactériennes (en l'absence d'obstruction biliaire)</b><ul style="list-style-type: none"><li>• anastomose bilio-digestive</li><li>• sphinctérotomie</li></ul></li><li>- <b>Déficits immunitaires sévères**</b><ul style="list-style-type: none"><li>• secondaires : SIDA</li><li>• primitifs : déficit immunitaire lié à l'X, syndrome hyper IgM...</li></ul></li><li>- <b>Ischémie</b><ul style="list-style-type: none"><li>• De façon certaine :<ul style="list-style-type: none"><li>- transplantation hépatique</li><li>- chimio +/- embolisation artérielle hépatique</li><li>- maladie de Rendu Osler, périartérite noueuse</li><li>- radiothérapie, traumatisme vasculaire</li></ul></li><li>• De façon probable :<ul style="list-style-type: none"><li>- maladies thrombogènes : hémoglobinurie paroxystique nocturne, syndrome des antiphospholipides (lupus), drépanocytose</li><li>- vascularites : maladies de Horton, Behçet, Kawasaki...</li><li>- syndrome de Turner</li></ul></li></ul></li><li>- <b>Cholangite caustique***</b> formol ou sérum salé hypertonique</li><li>- <b>Choc septique</b></li><li>- <b>Maladies hématologiques****</b><ul style="list-style-type: none"><li>• histiocytose langerhansienne, mastocytose</li><li>• syndrome hyperéosinophilique, lymphadénopathie angioimmunoblastique</li></ul></li></ul>
---

\* rôle important de l'infection bactérienne des voies biliaires

\*\* le plus souvent mais non constamment en relation avec des infections opportunistes (cytomegalovirus, cryptosporidium parvum...)

\*\*\* dans le cadre du traitement d'un kyste hydatique

\*\*\*\* en rapport avec une atteinte spécifique au moins partielle des voies biliaires.

Tirés à part : Olivier Chazouillères, Hôpital Saint-Antoine, Service d'Hépatologie, Centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliaires - 184, rue du Faubourg Saint-Antoine -75571 Paris Cedex 12.

## Éléments épidémiologiques et pathogénie

La CSP est classiquement une maladie du sujet jeune (âge habituellement inférieur à 40 ans au moment

du diagnostic) touchant plutôt l'homme (2/3 des cas). Contrairement à la cirrhose biliaire primitive (CBP), cette maladie peut atteindre l'enfant. Toutes les races peuvent être touchées. Une caractéristique importante est son association fréquente (2/3 des cas en France,  $\geq 80\%$  en Scandinavie) à une MICI (rectocolite hémorragique (RCH) principalement). La prévalence exacte de la CSP n'est pas connue mais peut être estimée entre 8 et 14/100 000 chez les sujets de race blanche selon les résultats des 2 principales études menées en Norvège et aux Etats-Unis. Ces données font considérer la CSP comme une maladie rare environ 3 fois moins fréquente que la CBP [5].

La pathogénie de la CSP reste mystérieuse bien que des mécanismes immunologiques et non immunologiques (infectieux, toxiques, ischémiques, génétiques, anomalies de la composition de la bile (« bad bile » des anglosaxons) ...) aient été suggérés [4, 6]. Les différentes hypothèses ne sont pas exclusives, la fibrose inflammatoire des voies biliaires caractéristique de la cholangite sclérosante pouvant constituer le mode de réponse de l'arbre biliaire à différents types d'agression. En d'autres termes, le phénotype « cholangite sclérosante » pourrait résulter de mécanismes très différents à l'image des « hépatites » dont le démantèlement s'est fait progressivement au cours des dernières décennies. La CSP est classiquement considérée comme une maladie auto-immune mais la prédominance masculine et l'absence d'effet clairement bénéfique des corticoïdes ont fait remettre en cause sa nature exclusivement auto-immune. Très schématiquement, on considère que, en cas d'association à une colite inflammatoire, il pourrait s'agir d'une réponse inflammatoire inadaptée d'origine intestinale chez des patients ayant une susceptibilité génétique particulière [7]. Comme dans d'autres maladies à composante auto-immune, l'association à certains groupes HLA a été bien documentée (augmentation du risque : B8-DRB1\*0301, DRB1\*1301 ; diminution du risque : DRB1\*0401). Des gènes non-MHC pourraient également jouer un rôle [8].

## Diagnostic

### Circonstances de découverte

Le mode de révélation est extrêmement variable. Schématiquement, le diagnostic est évoqué dans trois grandes circonstances :

- 1) symptomatologie « biliaire » (angiocholite, ictère, douleurs de l'hypochondre droit ou prurit) ;
- 2) tableau de maladie du foie, très habituellement chronique (éventuellement parvenue au stade de cirrhose), exceptionnellement sous forme d'insuffisance hépatique aiguë [9] et ;
- 3) anomalies des tests hépatiques chez des malades asymptomatiques avec ou sans MICI.

Les proportions relatives de ces modes de révélation varient selon les séries. En outre, la présentation semble s'être modifiée au cours du temps. Une étude scandinave récente ayant comparé deux périodes de diagnostic (avant et après 1998) a montré que, dans la période la plus récente, le diagnostic de CSP a été porté chez des patients plus âgés (41 *vs* 37 ans), moins symptomatiques (47 % *vs* 63 %) et moins souvent porteurs d'une MICI (69 % *vs* 82 %) [10].

### Éléments du diagnostic

Le diagnostic repose sur l'association de 4 types de signes indiqués dans le tableau II. La corrélation entre les signes biologiques, histologiques et radiologiques est faible.

#### SIGNES BIOLOGIQUES

Contrairement à la CBP, il n'existe pas d'anticorps anti-tissus très spécifiques

et quasi-constants. En effet, la sensibilité des anti-cytoplastes des polynucléaires neutrophiles de type péri-nucléaire (pANCA) est très variable selon les séries (26 à 85 %) et leur spécificité est médiocre car ils sont observés également dans les MICI et les hépatites auto-immunes. Il est très important de noter que la cholestase biologique (notamment l'augmentation de l'activité des phosphatases alcalines) peut être minime voire absente [11]. En conséquence, le diagnostic de CSP doit être évoqué devant toute anomalie chronique des tests hépatiques restant d'étiologie indéterminée après le bilan habituel.

#### SIGNES HISTOLOGIQUES

La lésion la plus évocatrice, la cholangite fibreuse et oblitérante est absente dans plus de 2/3 des cas du fait de la répartition hétérogène des lésions à l'intérieur du foie. Le plus souvent, sont donc observées des lésions simplement « compatibles » avec le diagnostic de maladie des voies biliaires : inflammation portale péribiliaire, aspect discrètement atrophique des canaux biliaires sans fibrose péri-canalalaire, réaction (prolifération) ductulaire ou encore ductopénie [12]. Enfin, 5 à 10 % des biopsies sont normales [13]. En conséquence, une biopsie hépatique sans anomalies particulières voire normale ne doit pas faire éliminer le diagnostic de CSP si le contexte est évocateur. Une classification en 4 stades a été proposée : le stade I caractérisé par des lésions purement portales (image de cholangite), le stade II ou périportal dans lequel l'infiltrat inflammatoire et/ou la fibrose débordent de l'espace porte, le stade III caractérisé par une fibrose extensive

TABLEAU II  
ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC DE CSP

- Biologiques : cholestase (parfois minime)  
Tests hépatiques
- Radiologiques (anomalies des voies biliaires intra et/ou extra hépatiques)  
Bili-IRM
- Histologiques (signes de maladie biliaire)  
Biopsie hépatique
- Association à une MICI  
Coloscopie (avec biopsies systématiques)

Diagnostic de CSP retenu en présence de deux (incluant au moins le critère histologique ou radiologique) de ces quatre critères, en l'absence d'autre étiologie identifiable.

sans cirrhose et enfin le stade IV de véritable cirrhose avec présence de nodules de régénération.

#### SIGNES RADIOLOGIQUES

La mise en évidence d'anomalies macroscopiques des voies biliaires reste un élément clé du diagnostic malgré l'existence de formes particulières (cf. infra). L'échographie, la tomodensitométrie ou l'écho-endoscopie peuvent montrer des anomalies évocatrices et permettent d'éliminer les autres causes envisagées devant un ictère cholestatique. L'atteinte hétérogène des voies biliaires est souvent à l'origine d'une dysmorphie hépatique marquée. Cependant, la normalité de ces examens ne permet pas d'exclure le diagnostic de CSP. L'examen de référence est l'opacification directe des voies biliaires, le plus souvent par cathétérisme rétrograde (CPRE). Les anomalies observées sont des sténoses souvent longues et multiples, typiquement sans dilatation d'amont nette ; un aspect en chapelet est très évocateur ; des irrégularités murales, voire des aspects diverticulaires sont possibles [14]. L'atteinte est le plus souvent intra et extra-hépatique, rarement uniquement intra-hépatique (< 20%) ou uniquement extra-hépatique (< 10%). Des atteintes du canal cystique, de la vésicule et du canal pancréatique ont été rapportées. Cependant, la CPRE est techniquement difficile et a une morbidité certaine puisque, lorsque pratiquée à visée diagnostique, le taux de complications peut atteindre 12% chez les patients ayant une CSP. Il est désormais possible de visualiser les voies biliaires de façon non invasive par la cholangio-IRM (ou bili-IRM). L'expérience des centres de référence a montré son intérêt dans la CSP (sensibilité : 88-90%, spécificité : 91-97%) [15, 16]. Toutefois, les malades inclus dans ces études avaient surtout des formes évoluées et il n'est pas possible de généraliser les conclusions aux formes débutantes de la maladie. En particulier, des sténoses peu marquées peuvent être méconnues, la longueur de sténoses franches peut au contraire être surestimée et l'interprétation d'anomalies minimales des voies biliaires intra-hépatiques est délicate. En outre, la concordance inter-observateurs peut

être médiocre [16]. Quoiqu'il en soit, le développement de cette technique d'imagerie au cours des dernières années a été un événement majeur dans le diagnostic des cholangites sclérosantes. La cholangio-IRM est désormais l'examen de première intention, le cathétérisme rétrograde n'étant pratiqué qu'à visée thérapeutique ou plus rarement en cas de difficulté diagnostique.

#### MICI

La prévalence rapportée des MICI au cours des CSP est très variable selon les études et les pays (de 21 à 98%). En Europe, il semble exister un gradient Nord-Sud. En France, les CSP sont associés à une MICI dans environ 2/3 des cas. Les méthodes de diagnostic de la MICI peuvent expliquer en partie ces différences car une coloscopie n'a pas été systématique dans toutes les études. Parmi les MICI, la RCH est très largement majoritaire. Les RCH associées à une CSP ont les caractéristiques suivantes : il s'agit habituellement d'une pancolite (dépassement de l'angle gauche dans 90% des cas) peu active (indications de corticothérapie ou d'hospitalisation moins fréquentes que dans les RCH sans CSP), voire totalement quiescente [17]. Des cas d'atteinte uniquement histologique (avec aspect endoscopique normal) ont même été rapportés de même qu'une possible épargne rectale. On estime que la prévalence de la CSP est d'environ 5% lorsque la colite dépasse l'angle gauche et de seulement 0,5% en cas de colite distale. Sur un plan pratique, une coloscopie avec biopsies doit être réalisée systématiquement dans le bilan d'une CSP en raison du caractère possible-ment asymptomatique de la colite. La RCH est diagnostiquée avant la CSP dans plus de 2/3 des cas mais la séquence inverse est possible et une RCH peut même débuter après transplantation hépatique. Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de la RCH et la sévérité de la CSP et une colectomie ne semble pas modifier l'évolution de la CSP. Chez les patients ayant une RCH, on estime que la CSP est responsable de 40% des anomalies chroniques des tests hépatiques, les autres causes étant les suivantes : stéatose, consommation excessive d'alcool,

hépatite virale, granulomatose, processus septique ou encore toxicité médicamenteuse [18]. La prévalence de la maladie de la maladie de Crohn (MC) au cours de la CSP varie de 1 à 17% selon les séries. Les MC associées à une CSP ont la particularité de comporter constamment une atteinte colique. Parmi les MC coliques, la prévalence de la CSP peut atteindre 9%.

L'ensemble de ces 4 signes n'est observé que dans les formes « caricaturales » et on considère maintenant que le diagnostic de CSP peut être retenu en présence de deux (incluant au moins le critère histologique ou radiologique) de ces quatre critères, en l'absence d'autre étiologie identifiable [12]. Une démarche rigoureuse est toutefois indispensable pour éviter de passer d'une phase de probable « sous diagnostic » (avant le développement de la bili-IRM) à une période de « sur diagnostic » de CSP, par exemple devant des anomalies minimales et discutables des voies biliaires intra-hépatiques à la bili-IRM.

Le bilan initial d'une CSP comporte donc habituellement un examen clinique, des examens biologiques (tests hépatiques), des examens d'imagerie (échographie et cholangio-IRM), une ponction biopsie hépatique et une coloscopie (en l'absence de maladie colique connue). La ponction biopsie hépatique n'est pas toujours indispensable mais est recommandée car elle fournit des éléments pronostiques et, dans les formes atypiques, des arguments diagnostiques.

#### Formes particulières de CSP

Ces formes illustrent bien le caractère hétérogène de la maladie et sont importantes à connaître.

##### CSP DES PETITS CANAUX BILIAIRES

Une image histologique de cholangite sclérosante peut être observée en l'absence d'anomalie radiologique des voies biliaires. Le diagnostic de CSP des petits canaux biliaires (small-duct PSC), « ancienne péricholangite », est classiquement retenu si les critères suivants sont réunis : cholestase biologique, histologie compatible avec une CSP, cholangiographie normale,

association à une MICI et absence d'autres causes de cholestase [19]. Cependant, les séries récentes ne retiennent plus comme nécessaire l'association à une MICI [20]. Cette forme fait discuter les autres causes de cholestase à voies biliaires macroscopiquement normales et en particulier la CBP, la sarcoïdose et les cholangites médicamenteuses. La prévalence est habituellement inférieure à 10% dans les séries n'ayant inclus des patients qu'avec une cholangiographie d'excellente qualité [19]. L'abandon de la CPRE diagnostique au profit de la cholangio-IRM va probablement être à l'origine d'une augmentation apparente de cette forme. Celle-ci pourrait représenter le stade initial des CSP puisqu'une atteinte secondaire des grands canaux biliaires a été décrite. Cet événement semble cependant relativement rare puisque rapporté seulement dans environ 15% des cas après un suivi moyen d'une dizaine d'années [20]. Bien que de rares observations de survenue d'une hépatopathie évoluée aient été rapportées chez des patients semblant toujours n'avoir qu'une CSP des petits canaux biliaires, le pronostic à long terme semble bon et aucun cas de cholangiocarcinome n'a été décrit. Cette forme dite de CSP des petits canaux biliaires pourrait donc, dans la majorité des cas, ne pas correspondre au stade très précoce de l'ensemble des CSP, mais plutôt à une maladie des voies biliaires ayant une histoire naturelle différente.

*FORME MIXTE CHOLANGITE  
SCLÉROSANTE  
PRIMITIVE – HÉPATITE AUTOIMMUNE*

Chez l'enfant ou l'adulte jeune, une CSP peut être très difficile à distinguer d'une hépatite auto-immune (HAI). Le diagnostic est suspecté sur les critères biologiques, immunologiques et histologiques habituels d'HAI : a) élévation de l'activité des transaminases supérieure à 5 N ; b) élévation des IgG supérieure à 2 N ou présence d'anti-muscles lisses de spécificité anti-actine ; c) lésions inflammatoires périportales et lobulaires marquées. Chez l'adulte jeune, des observations convaincantes d'association CSP/HAI (overlap des anglo-saxons) ont été rapportées [21] mais les principales données sont

pédiatriques. En effet, chez l'enfant, il a été décrit des patients ayant des signes caractéristiques d'HAI (anticorps anti-noyaux et/ou anti-muscle lisse, hyper-gammaglobulinémie et histologie compatible) et chez lesquels ont ensuite été mises en évidence des anomalies cholangiographiques typiques de CSP. Surtout, la réalisation systématique d'une cholangiographie chez des enfants ayant des anomalies des tests hépatiques associées à la présence d'autoanticorps a permis de montrer des anomalies des voies biliaires dans la moitié des cas, y compris en l'absence de cholestase biologique [22]. Le terme de cholangite sclérosante auto-immune a été proposé. Le fait que les CSP de l'enfant puissent avoir une présentation d'HAI a conduit à proposer l'hypothèse que certaines CSP pourraient correspondre à l'évolution d'HAI passées méconnues et « éteintes » sur le plan de l'activité hépatitique. Sauf dans les formes caricaturales, les critères diagnostiques de ces formes mixtes ne sont pas encore bien établis. Le traitement optimal de ces formes n'est pas connu mais un effet bénéfique des corticoïdes (éventuellement associés à l'azathioprine) a été rapporté dans la majorité des observations [21, 22].

*CHOLANGITE À IgG4*

Cette forme très particulière est d'identification récente [23] et a été décrite sous différentes appellations : pancréato-cholangite sclérosante, pancréato-cholangite auto-immune... Cette maladie sténosante des voies biliaires a les caractéristiques suivantes : augmentation des IgG4 sériques, infiltration des voies biliaires par des plasmocytes à IgG4, atteinte préférentielle des voies biliaires extra-hépatiques, association fréquente à une autre pathologie fibrosante et en particulier à la pancréatite auto-immune (> 50%) et surtout régression spectaculaire des sténoses biliaires sous corticoïdes. On sait

désormais que des formes sans pathologie pancréatique associée peuvent être observées et l'association avec la RCH a été décrite. En pratique, le diagnostic doit être évoqué (donc un dosage d'IgG4 demandé) devant un début brutal (ictère franc) et bien sûr, en cas d'anomalies pancréatiques. En raison du faible nombre de cas rapportés et de la méconnaissance de la pathogénie (possiblement auto-immune voire allergique), il est difficile de savoir s'il s'agit d'une forme atypique de CSP ou d'une entité différente.

L'existence de ces formes particulières incite à rechercher des arguments en faveur d'une CSP devant des tableaux inhabituels (Tableau III).

**Diagnostic différentiel**

Il se discute habituellement en plusieurs étapes :

- 1) s'agit-il d'une cholangite sclérosante ?
- 2) cette cholangite sclérosante est-elle primitive ou secondaire ?

Le diagnostic est essentiellement discuté sur des aspects radiologiques d'anomalies des voies biliaires. Devant des anomalies cholangiographiques, les principaux diagnostics différentiels sont : 1) un cholangiocarcinome, dont le diagnostic différentiel est particulièrement difficile, voire impossible sauf en cas de masse tumorale, et qui peut être associé à une CSP (voir plus bas). Le diagnostic de CSP ne doit être retenu qu'avec beaucoup de réticence en cas de sténose isolée ; 2) des anomalies congénitales ou acquises des voies biliaires (Caroli, lymphome, tuberculose, cavernome portal ...). Il faut noter que l'existence de dilatactions biliaires remplies de calculs chez certains patients porteurs de mutations du gène ABCB4 (MDR3) a été récemment rapportée [24]. En cas d'ano-

TABLEAU III  
PRÉSENTATIONS INHABITUELLES DES CHOLANGITES SCLÉROSANTES

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cholestase et MICI avec cholangiographie normale : → PBH</li> <li>- Tableau d'hépatite auto-immune et MICI : → bili-IRM</li> <li>- Suspicion de cholangiocarcinome en association avec des anomalies pancréatiques : → IgG4</li> </ul>
---

malies uniquement intra-hépatiques, peuvent en outre être discutées une cirrhose, une infiltration du foie par une affection maligne, une granulomatose ou une amylose. Les renseignements fournis par la biopsie hépatique sont alors essentiels.

Lorsque le diagnostic de cholangite sclérosante est posé, le caractère primitif ou secondaire doit être discuté en l'absence de MICI. Les principales causes (tableau I) à rechercher sont les suivantes : lithiase de la voie biliaire principale, antécédents de chirurgie biliaire, injection de produit caustique dans les voies biliaires, infection VIH ou atteinte ischémique. Il faut noter qu'une lithiase biliaire peut être observée dans la CSP [25]. En conséquence, la présence de calculs dans les voies biliaires ne signifie pas nécessairement qu'il s'agisse d'une cholangite sclérosante secondaire.

## Histoire naturelle et pronostic de la CSP

### Pronostic global

L'évolution de la CSP se fait habituellement vers l'aggravation. La médiane de survie était classiquement de 9-12 ans après l'affirmation du diagnostic mais atteint désormais 18 ans dans les séries récentes [26]. Différents modèles pronostiques ont été proposés. Dans l'étude comportant le plus grand nombre de malades, les facteurs pronostiques identifiés étaient l'âge, la bilirubinémie, le stade histologique et la présence d'une splénomégalie [27]. Une modification de ce score n'incluant plus les données histologiques a été proposée par les auteurs de la Mayo Clinic (âge, bilirubinémie, albuminémie, activité des transaminases, hémorragie digestive) [28]. Le calcul de ce score est disponible sur le site : [www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel3.html](http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel3.html) (et prochainement sur le site du centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliaires de l'hôpital Saint-Antoine). La valeur pronostique du type d'anomalies cholangiographiques a été suggérée par certains auteurs [26]. Il existe toutefois une grande variabilité individuelle et

le calcul des scores est peu réalisé en pratique clinique. Quoiqu'il en soit, il paraît pertinent d'évaluer régulièrement les facteurs pronostiques identifiés et en particulier la bilirubinémie. La place de la ponction biopsie hépatique (PBH) dans la surveillance n'est pas bien établie. Une PBH systématique (en l'absence d'aggravation clinique, biologique ou cholangiographique) n'apparaît pas indiquée. Il faut noter qu'aucun marqueur non invasif de fibrose (hormis les plaquettes, voir paragraphe hypertension portale) n'a été validé. Il est raisonnable de penser que les scores biologiques comportant des paramètres directement influencés par la cholestase ( $\gamma$ GT, cholestérol...) ne sont pas adaptés. Des données préliminaires suggèrent l'intérêt de l'élastométrie [29].

### Hypertension portale

En dehors même des faux négatifs de la PBH dans le diagnostic de cirrhose, une hypertension portale peut être observée dans des CSP authentiquement non cirrhotiques par un mécanisme de type présinusoidal (les médicaments utilisés dans le traitement de la colite peuvent également jouer un rôle ; par exemple, azathioprine et hyperplasie nodulaire régénérative). Dans une étude récente, près de la moitié des CSP ayant des varices œsophagiennes (VO) n'avaient pas de cirrhose histologique et une thrombopénie relative ( $< 150.000$ ) était un facteur prédictif indépendant de présence de VO (OR : 6,3 ; 95% CI : 2,6-15,8) [30]. Une endoscopie digestive haute est donc indiquée lorsqu'une thrombopénie  $< 150.000$  apparaît lors de la surveillance.

### Cholangiocarcinome

La survenue d'un cholangiocarcinome (de topographie très majoritairement hilaire) est bien sûr un événement majeur. Sa prévalence est habituellement estimée à 10-20%, mais des chiffres très variables de détection, allant de 0 à 42% ont été rapportés lors de l'examen systématique de pièces d'hépatectomie obtenues au cours de transplantation ou d'autopsie. Les grandes séries médicales suggèrent que

l'incidence annuelle (au-delà de la première année suivant le diagnostic de CSP) du cholangiocarcinome est en fait relativement faible, de l'ordre de 0,6 à 1,5% [31, 32]. Aucun facteur prédictif de survenue d'un cholangiocarcinome n'a été clairement mis en évidence. Il est important de noter que le cholangiocarcinome n'est pas nécessairement une complication observée dans les CSP évoluées et que 30 à 50% des cholangiocarcinomes sont diagnostiqués dans l'année suivant la découverte de la CSP [33]. Le diagnostic du cholangiocarcinome est extrêmement difficile en raison des anomalies préexistantes des voies biliaires. Une aggravation clinique ou biologique peut survenir en l'absence de tout cholangiocarcinome. Les anomalies radiologiques évocatrices sont, outre l'apparition d'une masse tumorale (qui peut être intrahépatique), une lacune intracanalair polypoïde d'au moins un cm, un épaississement supérieur à 4 mm de la paroi biliaire et la majoration d'une dilatation ou d'une sténose biliaire [34]. Cependant, ces signes sont inconstants et non totalement spécifiques (hormis l'apparition d'une masse tumorale à limites nettes). Le risque majoré de cancer biliaire concerne également la vésicule biliaire et celle-ci doit donc être soigneusement examinée. Le cholangiocarcinome développé sur CSP a un pronostic très mauvais et constitue classiquement une contre-indication à la transplantation hépatique [35]. Les marqueurs tumoraux sériques utilisés en pratique clinique sont le CA 19-9 et l'ACE. L'index :  $CA\ 19-9 + (ACE \times 40)$  supérieur à 400 U a été décrit initialement comme ayant une performance diagnostique de 86% pour le diagnostic de cholangiocarcinome chez les patients en attente de transplantation [36]. Cependant, l'intérêt de ces marqueurs n'a pas été retrouvé par tous les groupes [37]. En outre, il est établi qu'une augmentation modérée de l'ACE ( $< 3N$ ) peut être observée en cas de maladie chronique du foie et qu'une élévation importante du CA 19-9 peut être en rapport avec une cholestase bénigne intra ou extra hépatique (notamment en cas d'angiocholite). Des espoirs importants ont été fondés sur la tomographie par émission de

positons (PET scan) utilisant le [18 F] fluoro-2-désoxy-o-glucose (FDG) [38]. Sa performance diagnostique précise reste débattue [39] mais le PET semble avoir une valeur prédictive négative élevée. Le PET peut en outre permettre la découverte fortuite d'un cancer du colon (données personnelles). Chez les patients avec sténose dominante, des données récentes suggèrent que, en milieu spécialisé, la cytologie sur brossage endobiliaire peut avoir une relative bonne performance diagnostique.

En pratique, bien qu'aucune stratégie n'ait été validée ni même clairement évaluée, l'attitude suivante (malgré les limites discutées ci-dessus) peut être proposée pour le diagnostic précoce du cholangiocarcinome :

- Systématiquement : 1) ACE et CA19-9 tous les 6 mois ; 2) Imagerie du foie et des voies biliaires (échographie « experte » ou mieux IRM hépatique et biliaire) tous les ans.
- En cas de sténose isolée ou évolutive : 1) Brossage endo-biliaire ; 2) PET scan.

## MICI

Chez les patients ayant une RCH, l'association à une CSP a été identifiée comme facteur de risque de survenue de dysplasie ou de cancer colique dans la plupart des études. Dans une étude cas-contrôle scandinave, ce risque était 5 fois plus élevé que chez les patients ayant une RCH seule et atteignait 50% après 25 ans d'évolution [40]. En raison du risque carcinologique accru et de l'incertitude sur l'ancienneté réelle de la MICI, les recommandations de la British Society of Gastroenterology sont donc de réaliser une coloscopie annuelle en cas de MICI (RCH ou Crohn) dès le diagnostic de CSP associée [41].

## Traitement général de la CSP

La méconnaissance de la pathogénie de la CSP est un obstacle majeur à l'élaboration de propositions thérapeutiques rationnelles. En outre,

l'évaluation des traitements est gênée par l'hétérogénéité et la relative rareté de la maladie. De ce fait, la plupart des essais thérapeutiques n'ont inclus qu'un petit nombre de malades, souvent graves et suivis sur des périodes assez courtes.

Différents traitements immunosuppresseurs ou à visée anti-fibrosante, incluant notamment la D-penicillamine, les corticoïdes (dont le budésone), la ciclosporine, le tacrolimus, le mycophenolate mofetil, le méthotrexate et la colchicine ont été testés dans des études ouvertes ou randomisées sans qu'aucun d'entre eux ne fasse clairement la preuve de son efficacité [4].

L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est la principale proposition thérapeutique [42]. En raison de la similitude avec la CBP, l'AUDC a été testé initialement à la même posologie (13-15 mg/kg/j) chez les patients ayant une CSP. Une étude contrôlée AUDC *vs* placebo portant seulement sur 14 malades et plusieurs études pilotes ont montré une amélioration biologique sous AUDC. Une grande étude randomisée menée par la Mayo Clinic (105 patients, AUDC *vs* placebo) a confirmé l'effet sur la biologie (diminution de la bilirubinémie, de l'activité des phosphatases alcalines et des transaminases, augmentation de l'albuminémie) mais n'a pas montré de bénéfice en terme de survie sans transplantation [43]. Toutefois, les patients inclus dans cette étude étaient à un stade avancé de la maladie comme en atteste une survie à 4 ans sans transplantation inférieure à 55% dans le groupe placebo.

Par la suite, deux études ont apporté des arguments en faveur de l'administration de l'AUDC à une posologie plus forte ( $\geq 20$  mg/kg/j). Ces 2 études ont en commun l'absence d'inclusion de patients avec hépatopathie décompensée. Une posologie de 25-30 mg/kg/j a été utilisée dans l'étude pilote de la Mayo Clinic portant sur 30 patients suivis 1 an ; la tolérance a été excellente et il a été observé une amélioration significative des paramètres biologiques (phosphatases alcalines, transaminases, bilirubine, albumine) entraînant une amélioration

du score pronostique de la Mayo Clinic et une augmentation significative de la survie prédite à 4 ans [44]. La seconde étude, randomisée en double aveugle AUDC *vs* placebo a inclus 26 patients suivis pendant 2 ans [45]. Dans le groupe AUDC (20 mg/kg/j), il a été observé une amélioration biologique et une moindre progression des lésions histologiques et cholangiographiques. Ces résultats encourageants n'ont malheureusement pas été confirmés par une grande étude scandinave randomisée (AUDC [17-23 mg/kg/j] *vs* placebo) incluant 209 patients suivis 5 ans [46]. En effet, il n'a pas été observé d'amélioration significative de la survie sans transplantation. Cependant, il existait une tendance en faveur de l'effet bénéfique de l'AUDC et des critiques méthodologiques importantes peuvent être formulées. Un point important est le possible effet préventif de l'AUDC sur la survenue du cholangiocarcinome qui repose sur des arguments expérimentaux (effet anti-Cox2 notamment) et cliniques (absence de traitement par AUDC identifiée comme facteur de risque indépendant de la survenue de cancer hépato-biliaire dans une large étude menée chez des patients transplantés [47] et faible nombre de cholangiocarcinomes observés chez les patients traités par AUDC dans la plupart des séries) [48]. Quoiqu'il en soit, une grande étude randomisée (AUDC [25-30 mg/kg/j] *vs* placebo) est en cours aux Etats-Unis et devrait permettre d'aboutir enfin à des conclusions solides.

Des combinaisons de traitement avec l'AUDC ont été testées chez un petit nombre de malades sans mise en évidence de bénéfice clair, sauf dans un essai pilote étudiant l'association AUDC-prednisone-azathioprine mais dont les résultats doivent être confirmés [49]. Un dérivé de l'AUDC, l'acide norursodésoxycholique a par ailleurs un effet spectaculairement efficace dans un modèle expérimental de cholangite sclérosante [50]. Les autres molécules à évaluer sont sans doute les anti-TNF et de nouveaux agents anti-fibrosants [4].

Un traitement mécanique, endoscopique (dilatation, prothèse) ou plus

TABLEAU IV  
TRANSPLANTATION HÉPATIQUE ET CSP

<p><b>Indications à la TH :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ictère persistant avec bilirubinémie &gt; 100 µmol/l</li> <li>- Épisodes d'angiocholites récidivants mal contrôlés par les traitements antibiotiques</li> <li>- Cirrhose décompensée (Child-Pugh B ou C)</li> <li>- Suspicion de cholangiocarcinome ou dysplasie biliaire (?)</li> </ul> <p><b>Non-indications à la TH :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirrhose non compliquée</li> <li>- Prurit</li> </ul> <p><b>Contre-indications à la TH :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cholangiocarcinome patent (sauf protocole particulier)</li> </ul>
---

rarement chirurgical, ne peut raisonnablement être proposé qu'à une minorité de malades ayant une sténose unique des voies biliaires extra-hépatiques. Un groupe a rapporté un effet bénéfique de l'association dilatation endoscopique des sténoses - AUDC (amélioration significative de la survie sans transplantation observée dans le groupe traité par rapport à la survie prédite par le modèle pronostique de la Mayo Clinic) [51]. La faisabilité et la place réelle de cette approche endoscopique très agressive restent à préciser.

En pratique clinique, la quasi totalité des CSP (plus de 90% en France), reçoit actuellement de l'AUDC, en raison notamment de sa très bonne tolérance. Un argument supplémentaire en faveur de l'utilisation de l'AUDC est extra hépatique. En effet, plusieurs études ont suggéré que la prise d'AUDC au long cours était associée à une diminution de la prévalence de la dysplasie colique chez les patients ayant une RCH associée à la CSP [52]. Une posologie d'environ 25 mg/kg/j semble indiquée dans l'état actuel de nos connaissances.

D'autres traitements peuvent être associés dans 2 situations :

- sténose unique ou nettement prédominante au niveau du hile ou de la voie biliaire principale : dilatation au ballonnet et/ou prothèse biliaire temporaire par voie endoscopique ;
- présence d'arguments en faveur d'une hépatite auto-immune associée (en particulier, hépatite d'interface d'activité marquée) ou d'une cholangite à IgG4 : corticoïdes (± azathioprine).

Le traitement chirurgical se résume désormais pratiquement à la transplantation hépatique pour les formes évoluées. Le taux de survie à 5 ans des CSP transplantées est supérieur à 70-80% dans les séries récentes. Les indications de la transplantation sont indiquées dans le tableau IV [53]. La difficulté principale concerne le cholangiocarcinome. Les résultats de la TH sont clairement très mauvais en cas de cholangiocarcinome manifeste en raison d'un taux de récurrence habi-

tuellement très supérieur à 50%. Pour les «petits» cholangiocarcinomes tels que ceux découverts sur pièce d'hépatectomie (≤ 1 cm, sans atteinte ganglionnaire), les rares données de la littérature sont très contrastées avec des taux de survie à 3 ans variant de 30% à 90% [54]. Ces éléments expliquent les attitudes non uniformes des équipes de transplantation. Cependant, il existe un certain consensus sur les points suivants : le risque d'évolution vers le cholangiocarcinome ne constitue pas une indication (pas d'indication «prophylactique») et un cholangiocarcinome patent est une contre-indication à la TH [sauf si <3 cm sans atteinte ganglionnaire et inclusion dans des protocoles thérapeutiques (radio, chimiothérapie pré transplantation) extrêmement stricts et sélectifs]. Par contre, les attitudes des équipes varient en cas de suspicion de cholangiocarcinome ou de présence d'une dysplasie biliaire (sur un prélèvement obtenu par brossage endobiliaire et nécessitant une grande expertise anatomopathologique) ; les groupes scandinaves recommandent alors la TH au contraire des groupes américains, en raison notamment d'un taux de faux positifs (absence de dysplasie ou de cholangiocarcinome sur la pièce d'hépatectomie) élevé (de l'ordre de 25%) [55]. En France, la plupart des équipes retiennent l'indication de TH mais les résultats d'une telle politique ne sont pas encore bien connus (absence de grande série). Longtemps sujet de controverse, la récurrence de la CSP sur le greffon est désormais un fait bien établi. Cette récurrence, de l'ordre de 20% à 5 ans, n'est toutefois pas une cause importante de décès ou de retransplantation [56]. Chez les patients

transplantés ayant une RCH, une poussée de la maladie intestinale peut être observée malgré le traitement immunosuppresseur et une surveillance coloscopique au moins annuelle est nécessaire en raison d'un risque majoré de cancer du côlon.

## Surveillance (Synthèse)

En raison de l'absence de traitement médical à l'efficacité prouvée et des difficultés du diagnostic du diagnostic précoce du cholangiocarcinome, le principe même d'une surveillance systématique peut être contesté. Cependant, s'il est exact que le bénéfice d'une surveillance n'est pas actuellement établi pour les complications strictement biliaires (cholangiocarcinome), une surveillance régulière peut, comme dans les autres maladies sévères du foie, être à l'origine d'un bénéfice individuel direct notamment en terme de dépistage et de traitement précoce des complications des cholestases chroniques, de l'hypertension portale, du carcinome hépatocellulaire et des pathologies associées à la CSP tant hépatiques (hépatite auto-immune) qu'extra hépatiques (MICI et néoplasie colique). Une surveillance régulière apparaît donc raisonnablement indiquée à l'échelon individuel et contribuera en outre, à l'échelon collectif, à l'amélioration de notre connaissance de l'histoire naturelle de la CSP grâce aux réseaux et observatoires mis en place. Malheureusement, aucune stratégie de surveillance de la CSP n'a été validée ni même clairement évaluée. Ainsi, les récentes «guidelines for clinical practice» de l'American College of

Gastroenterology [57] ne comportent pas de propositions précises de surveillance. En conséquence, le niveau de preuve de l'ensemble des propositions faites dans le tableau V est faible (grade EBM III ou IV).

Au stade de cirrhose, les recommandations générales concernant le dépistage de l'hypertension portale et du carcinome hépatocellulaire chez les patients cirrhotiques doivent être appliquées (en sus des recommandations faites ci-dessus). La survenue de carcinome hépatocellulaire est en effet un événement bien documenté chez les patients ayant une CSP au stade de cirrhose.

Chez les patients ayant un ictère prolongé ou une cirrhose, il est recommandé de réaliser une ostéodensitométrie tous les 2 ans et un dosage sérique annuel des vitamines liposolubles [57].

En dehors du cadre strict de la surveillance, si une majoration des anomalies biologiques est constatée, ou

bien sûr en cas d'évènement clinique (altération de l'état général, douleur, prurit, ictère, angiocholite), il faut s'efforcer de répondre par les examens appropriés aux questions posées dans le tableau VI.

## Conclusions

La CSP reste une maladie de diagnostic et de traitement difficiles. Pour le praticien, il est important d'en connaître les différentes formes cliniques. Une meilleure compréhension des mécanismes en cause est un objectif essentiel. Dans l'état actuel des connaissances, le traitement médical reste basé sur l'acide ursodésoxycholique. Les modalités de prise en charge exposées dans ce texte ne sont que des propositions dont le niveau de preuve est faible et dont l'évaluation est nécessaire. En raison de la rareté de la maladie, le recueil des données dans le cadre d'un réseau est hautement souhaitable.

TABLEAU V  
PROPOSITIONS DE SURVEILLANCE DES CSP

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous les 6 mois :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• examen clinique,</li> <li>• tests hépatiques simples (bilirubine, enzymes, électrophorèse des protéides, NFS plaquettes, TP),</li> <li>• marqueurs tumoraux (ACE, CA 19-9) ;</li> </ul> </li> <li>- Tous les ans :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• imagerie du foie et des voies biliaires (échographie « experte » ou mieux IRM hépatique et biliaire),</li> <li>• coloscopie avec biopsies systématiques (si MICI associée),</li> <li>• élastométrie (?) ;</li> </ul> </li> <li>- Tous les 4 ans :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostéodensitométrie ;</li> <li>• dosage sérique des vitamines liposolubles.</li> </ul> </li> </ul>
--

N.B. Si plaquettes < 150.000 : endoscopie digestive haute. Ces modalités de surveillance doivent être évaluées.

TABLEAU VI  
QUESTIONS DIAGNOSTIQUES DEVANT UNE AGGRAVATION CLINIQUE OU BIOLOGIQUE

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Existe-t-il des arguments en faveur d'un cholangiocarcinome ? (imagerie, marqueurs tumoraux, brossage endobiliaire, Pet scan) ;</li> <li>- Existe-t-il une sténose dominante ou une lithiase biliaire pouvant éventuellement bénéficier d'un traitement mécanique ? (imagerie) ;</li> <li>- Existe-t-il des arguments en faveur d'une hépatite auto-immune ou d'une hépatotoxicité médicamenteuse (en particulier du traitement de MICI) ? (interrogatoire, biologie, ponction biopsie hépatique) ;</li> <li>- Quelle est l'observance du traitement par AUDC ? (interrogatoire, chromatographie des acides biliaires).</li> </ul>
---

## RÉFÉRENCES

1. Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006;44:1063-1074.
2. Chazouillères O, Housset C. Intrahepatic cholestasis. *Textbook of hepatology: from basic science to clinical practice 3e*. Oxford: Blackwell Publishing, 2007.
3. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 332:924-933.
4. LaRusso NF, Shneider BL, Black D, Gores GJ, James SP, Doo E, Hoofnagle JH. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology* 2006;44:746-764.
5. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, Loftus EV, Jr., et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003;125:1364-1369.
6. O'Mahony CA, Vierling JM. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2006;26:3-21.
7. Grant AJ, Lalor PF, Salmi M, Jalkanen S, Adams DH. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet* 2002;359:150-157.
8. Donaldson PT. Genetics of liver disease: immunogenetics and disease pathogenesis. *Gut* 2004;53:599-608.
9. Bergquist A, Glaumann H, Lindberg B, Broome U. Primary sclerosing cholangitis can present with acute liver failure: Report of two cases. *J Hepatol* 2006;44:1005-1008.
10. Bergquist A, Said K, Broome U. Changes over a 20-year period in the clinical presentation of primary sclerosing cholangitis in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:88-93.
11. Balasubramaniam K, Wiesner RH, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis with normal serum alkaline phosphatase activity. *Gastroenterology* 1988;95:1395-1398.
12. Chazouillères O, Wendum D. [Diseases of the intrahepatic bile duct: diagnosis and principles of treatment]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27: 307-318.
13. Olsson R, Hagerstrand I, Broome U, Danielsson A, Jarnert G, Loof L, Prytz



- H, et al. Sampling variability of percutaneous liver biopsy in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Pathol* 1995;48:933-935.
14. Chen LY, Goldberg HI. Sclerosing cholangitis: broad spectrum of radiographic features. *Gastrointest Radiol* 1984;9:39-47.
  15. Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, Henry JJ, LaRusso NF, Petersen BT, Lindor KD. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:520-527.
  16. Moff SL, Kamel IR, Eustace J, Lawler LP, Kantsevov S, Kalloo AN, Thuluvath PJ. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis: a blinded comparative study using magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Gastrointest Endosc* 2006;64:219-223.
  17. Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006;26:31-41.
  18. Broome U, Glaumann H, Hellers G, Nilsson B, Sorstad J, Hultcrantz R. Liver disease in ulcerative colitis: an epidemiological and follow up study in the county of Stockholm. *Gut* 1994; 35:84-89.
  19. Ludwig J. Small-duct primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:11-17.
  20. Bjornsson E, Boberg KM, Cullen S, Fleming K, Clausen OP, Fausa O, Schrupf E, et al. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut* 2002;51:731-735.
  21. Gohlke F, Lohse AW, Dienes HP, Lohr H, Marker-Hermann E, Gerken G, Meyer zum Buschenfelde KH. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1996;24: 699-705.
  22. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33: 544-553.
  23. Bjornsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007;45:1547-1554.
  24. Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:29.
  25. Kaw M, Silverman WB, Rabinovitz M, Schade RR. Biliary tract calculi in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:72-75.
  26. Ponsioen CY, Vrouenraets SM, Prawirodirdjo W, Rajaram R, Rauws EA, Mulder CJ, Reitsma JB, et al. Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. *Gut* 2002;51:562-566.
  27. Dickson ER, Murtaugh PA, Wiesner RH, Grambsch PM, Fleming TR, Ludwig J, LaRusso NF, et al. Primary sclerosing cholangitis: refinement and validation of survival models. *Gastroenterology* 1992;103:1893-1901.
  28. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, Poterucha JJ, Benson JT, Malinchoc M, LaRusso NF, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:688-694.
  29. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, de Ledinghen V, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43: 1118-1124.
  30. Zein CO, Lindor KD, Angulo P. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004; 39:204-210.
  31. Bergquist A, Ekbohm A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, Hultcrantz R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36: 321-327.
  32. Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor KD. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:523-526.
  33. Leidenius M, Hockersted K, Broome U, Ericzon BG, Friman S, Olausson M, Schrupf E. Hepatobiliary carcinoma in primary sclerosing cholangitis: a case control study. *J Hepatol* 2001;34: 792-798.
  34. Campbell WL, Ferris JV, Holbert BL, Thaete FL, Baron RL. Biliary tract carcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: evaluation with CT, cholangiography, US, and MR imaging. *Radiology* 1998;207:41-50.
  35. Devlin J, O'Grady J. Indications for referral and assessment in adult liver transplantation: a clinical guideline. *British Society of Gastroenterology. Gut* 1999;45 Suppl 6:VI1-VI22.
  36. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108:865-869.
  37. Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, Loof L, Ryden BO, Wahren B, et al. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1999;30:669-673.
  38. Keiding S, Hansen SB, Rasmussen HH, Gee A, Kruse A, Roelsgaard K, Tage-Jensen U, et al. Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology* 1998;28:700-706.
  39. Fevery J, Buchel O, Nevens F, Verslype C, Stroobants S, Van Steenberghe W. Positron emission tomography is not a reliable method for the early diagnosis of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2005;43:358-360.
  40. Broome U, Lofberg R, Veress B, Eriksson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995;22:1404-1408.
  41. Eaden JA, Mayberry JF. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002;51 Suppl 5:V10-12.
  42. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002;36: 525-531.
  43. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. N Engl J Med* 1997;336:691-695.
  44. Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, Larusso NF, Lindor KD. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1558-1562.
  45. Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Von Bergmann K, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary



- sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001;121:900-907.
46. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, Bell H, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005;129:1464-1472.
47. Brandsaeter B, Isoniemi H, Broome U, Olausson M, Backman L, Hansen B, Schrupf E, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J Hepatol* 2004;40:815-822.
48. Chazouilleres O. Primary sclerosing cholangitis and biliary malignancy: a glimmer of hope? *J Hepatol* 2004;40:857-859.
49. Schramm C, Schirmacher P, Helmreich-Becker I, Gerken G, zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Combined therapy with azathioprine, prednisolone, and ursodiol in patients with primary sclerosing cholangitis. A case series. *Ann Intern Med* 1999;131:943-946.
50. Fickert P, Wagner M, Marschall HU, Fuchsbichler A, Zollner G, Tsybrovskyy O, Zatloukal K, et al. 24-norUrsodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in the treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology* 2006;130:465-481.
51. Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002;36:151-156.
52. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, Brentnall TA. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134:89-95.
53. Bjoro K, Schrupf E. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2004;40:570-577.
54. Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG, Arnaout WS, Seu P, Markowitz JS, Martin P, et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience. *Ann Surg* 1997;225:472-481; discussion 481-473.
55. Gores GJ, Nagorney DM, Rosen CB. Cholangiocarcinoma: Is transplantation an option? For whom? *J Hepatol* 2007.
56. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR, Poterucha JJ, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999;30:1121-1127.
57. Lee YM, Kaplan MM. Management of primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:528-534.

## Cholangites Sclérosantes

- Les cholangites sclérosantes ont une présentation très polymorphe et il existe de nombreuses formes cliniques.
- Le diagnostic repose sur la biologie, la bili-IRM, l'histologie hépatique et la coloscopie.
- Le traitement médical repose sur l'AUDC à doses « fortes » (25 mg/kg/j). La combinaison avec un traitement immunosuppresseur est indiquée lorsqu'une composante autoimmune est identifiée.
- Une surveillance régulière (clinique et biologie / 6 mois, imagerie biliaire et coloscopie / 12 mois) est recommandée.