



# Cholangite sclérosante primitive : diagnostic et suivi

 **Olivier CHAZOILLÈRES**

 AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Service d'Hépatologie, F-75012 - INSERM, UMR\_S 938, CDR Saint-Antoine, Paris, France  
Sorbonne Université, CRMR « Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et Hépatites Auto-immunes », Filière Maladies Rares FILFOIE  
 [olivier.chazouilleres@aphp.fr](mailto:olivier.chazouilleres@aphp.fr)

## OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Comment établir le diagnostic et évaluer la gravité de la maladie ?
- Savoir dépister un cholangiocarcinome
- Connaître les particularités des formes associées à une MICI
- Connaître les modalités de traitement et de surveillance
- Quand se rapprocher d'un centre de transplantation ?

## LIENS D'INTÉRÊT

Consultant Intercept, PeptiMimesis Pharma, Genfit, Pliant Therapeutics

## MOTS-CLÉS

cholestase, cholangio-IRM, cholangiocarcinome

## ABRÉVIATIONS

CSP : cholangite sclérosante primitive, ANCA : anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, AUDC : acide ursodésoxycholique, CA 19-9 : carbohydre 19-9, CBP : cholangite biliaire primitive, CC : cholangiocarcinome, CPRE : cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique, EASL : european association for the study of the liver, FGF 19 : fibroblast growth factor 19, FXR : farnesoid X receptor, HAI : hépatite auto-immune, IMC : indice de masse corporelle, LKM : liver kidney microsome, MDR3 : multidrug resistance protein 3, MELD : model for end-stage liver disease, MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin, PAL : phosphatases alcalines, RCH : rectocolite hémorragique, TP : taux de prothrombine.

## Introduction

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie cholestatique chronique d'évolution très variable, caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques, de mécanisme inconnu, mais probablement dysimmunitaire, souvent associée à une colite inflammatoire (MICI) (1-3). L'évolution est très variable mais potentiellement grave. Les deux risques principaux sont la constitution d'une cirrhose biliaire secondaire et la survenue d'un cholangiocarcinome de diagnostic précoce très difficile. En outre, en cas de MICI associée, il existe un risque élevé de cancer du côlon justifiant une surveillance particulière.

La phase diagnostique comporte plusieurs étapes qui sont en fait parallèles : 1) il s'agit d'une cholangite sclérosante, 2) cette cholangite n'est pas secondaire, 3) quelles sont les éventuelles maladies associées ? et 4) quelle est la sévérité de la CSP ? Les méthodes non-invasives occupent une place majeure dans le diagnostic et le suivi de la CSP. Le diagnostic de CSP repose essentiellement sur l'imagerie des voies biliaires. Ainsi la nature fibro-inflammatoire de l'atteinte biliaire est beaucoup plus souvent retenue sur l'aspect en IRM que prouvée histologiquement.

## Diagnostic de CSP

**Le diagnostic de CSP, dans sa forme habituelle, est retenu en présence d'une cholestase chronique et d'anomalies typiques des voies biliaires**

**en cholangio-IRM, et en l'absence de cause de cholangite sclérosante secondaire (4, 5).**

Le mode de révélation est extrêmement variable. Schématiquement le diagnostic doit être évoqué dans trois grandes circonstances : 1) symptomatologie « biliaire » (angiocholite, ictère, douleurs de l'hypocondre droit ou prurit), 2) tableau de maladie du foie, très habituellement chronique et cholestatique (éventuellement parvenue au stade de cirrhose), et 3) anomalies des tests hépatiques chez des malades asymptomatiques (ou avec des symptômes non spécifiques : asthénie, pesanteur de l'hypocondre droit).

Environ 50 % des patients ont des symptômes cliniques (5). La présentation sur un mode biliaire est particulièrement évocatrice si elle survient chez un homme jeune et/ou atteint d'une MICI.

### Examens non invasifs

**Il existe une cholestase, le plus souvent anictérique**

Des phosphatases alcalines normales n'éliminent cependant pas le diagnostic. Les transaminases peuvent être modérément augmentées (< 5N, sauf au décours immédiat d'une angiocholite). Une augmentation importante des transaminases (> 5N) doit faire suspecter une hépatite auto-immune associée (syndrome de chevauchement, encore nommé *overlap*). Une augmentation de la bilirubine totale à prédominance conjuguée (sauf au décours immédiat d'une angiocholite) traduit une maladie à un stade évolué.

*Un bilan immunologique doit compléter les tests hépatiques simples, mais plus dans le cadre du diagnostic différentiel que positif.*

Le bilan auto-immun doit comprendre le dosage des IgG et la recherche des auto-anticorps « hépatiques » habituels : anti-nucléaires, anti-muscle lisse, anti-LKM et anti-mitochondries (ces derniers uniquement pour exclure formellement une cholangite biliaire primitive devant une cholestase chronique alors que la présence des premiers doit faire évoquer une possible hépatite auto-immune associée), ainsi que les p-ANCA dont la sensibilité est toutefois très variable et la spécificité faible (surtout en cas d'association à une MICI) et les anti-transglutaminases (association possible à une maladie cœliaque). Une augmentation polyclonale des IgG sériques > 20 g/L doit faire suspecter un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune mais peut aussi être observée en cas de cirrhose constituée.

### **Il existe des anomalies des voies biliaires évocatrices de cholangite sclérosante**

La cholangio-IRM avec examen systématique du pancréas a remplacé l'opacification rétrograde des voies biliaires (CPRE) diagnostique (6). L'IRM est le plus souvent réalisée après une échographie abdominale qui est l'examen radiologique de 1<sup>re</sup> intention devant une cholestase chronique mais dont la normalité n'exclut pas le diagnostic de cholangite sclérosante. La cholangio-IRM permet de mettre en évidence des sténoses le plus souvent multiples, alternant avec des dilatations habituellement modérées, des canaux biliaires intra et/ou extra-hépatiques (**figure 1**). Les aspects observés sont en fait très variables, incluant des aspects diverti-

culaires ou kystiques. La technique 3D est la modalité recommandée car elle permet d'obtenir des images de meilleure résolution que la technique 2D et elle autorise des reconstructions multiplanaires (7). L'injection de gadolinium n'est pas constante mais est faite habituellement en cas de suspicion de cholangiocarcinome et dans les formes évoluées. Cette IRM doit être bien sûr biliaire mais également hépatique (étude du parenchyme) et abdominale. L'étude du pancréas à la recherche de signes évocateurs de pancréatite auto-immune doit être systématique. Un protocole strict et standardisé de réalisation de la cholangio-IRM est recommandé (7).

Une erreur « classique » est d'interpréter comme sténose sous-hilaire l'empreinte de l'artère hépatique lors de son croisement avec la voie biliaire principale. Le diagnostic différentiel est souvent difficile avec un cholangiocarcinome (qui peut compliquer les CSP), et parfois avec des anomalies des voies biliaires acquises, voire congénitales (maladie de Caroli, lymphome, tuberculose, cavernome portal). En cas d'anomalies des voies biliaires uniquement intra-hépatiques, peuvent être discutées une cirrhose ou plus rarement une infiltration du foie par une affection maligne, une granulomatose, ou une amylose (8).

D'une manière générale, l'interprétation des cholangio-IRM des CSP est souvent délicate et la prise d'avis auprès de centres spécialisés doit être encouragée (7).

La cholangio-IRM est normale dans la CSP avec atteinte exclusive des petits canaux biliaires.

### **Il n'y a pas d'éléments en faveur d'une cholangite sclérosante secondaire**

Les principales causes de cholangite sclérosante secondaire sont indiquées dans le **tableau 1**. L'interrogatoire doit rechercher des antécédents de chirurgie ou d'endoscopie biliaires, des arguments en faveur d'une pancréatite ou d'une maladie systémique qui feraient évoquer une cholangite secondaire (4, 9). Un examen clinique complet doit bien sûr être réalisé.

Des IgG4 élevées doivent faire évoquer une cholangite à IgG4, notamment devant un ictère d'apparition rapide chez un homme de plus de 50 ans et si des anomalies pancréatiques sont associées mais seules des valeurs > 4 N sont spécifiques (10). Le dosage systématique des IgG4 sériques est recommandé lors du diagnostic initial de toute « cholangite sclérosante » (11). En effet, la cholangiographie des cholangites sclérosantes secondaires n'a pas de caractéristiques très spécifiques, hormis peut-être un épaississement de la paroi de la voie biliaire principale > 2,5 mm dans les cholangites à IgG4. La description du pancréas en IRM à la recherche de signes évocateurs de pancréatite auto-immune doit être systématique.

Une hyperéosinophilie majeure doit faire évoquer une cholangite à éosinophiles.

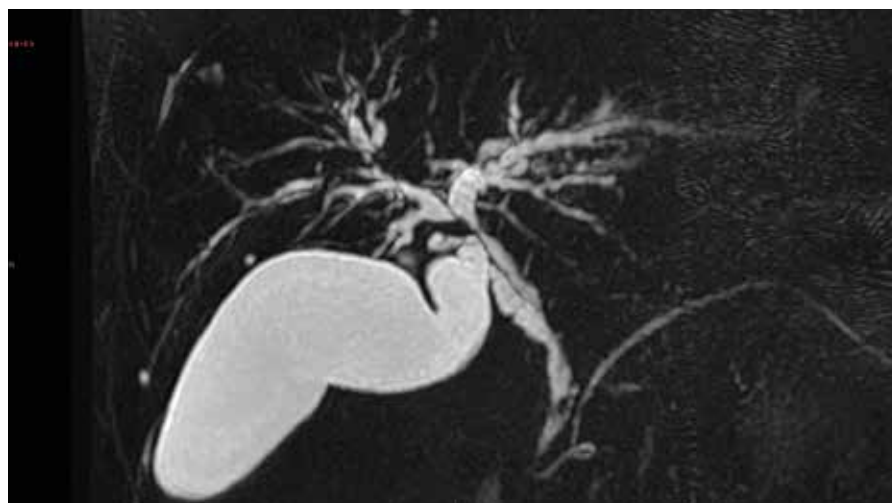
Une sérologie VIH doit compléter le bilan pour éliminer les désormais exceptionnelles cholangites du SIDA.

Il faut noter que la corrélation entre les signes biologiques, histologiques et radiologiques est faible. En particulier, la cholestase biologique (notamment l'augmentation de l'activité des phosphatases alcalines) peut être absente. En conséquence, le diagnostic de CSP doit être évoqué devant toute anomalie chronique des tests hépatiques restant d'étiologie indéterminée après le bilan habituel.

### **Place restante des examens invasifs dans le diagnostic positif de CSP**

#### **Endoscopie**

La CPRE n'a plus sa place à visée diagnostique mais reste indiquée à visée thérapeutique ou pour réalisation de prélèvements endo-biliaires en cas de suspicion de cholangiocarcinome (6).



**Figure 1 : Cholangio-IRM d'une CSP. Sténoses et dilatations multiples des voies biliaires intra et extra-hépatiques**

Tableau 1 : Principales causes de cholangites sclérosantes secondaires

Obstructions biliaires prolongées*	lithiase biliaire, post-chirurgicales, autres (mucoviscidose)
Cholangites bactériennes (en l'absence d'obstruction biliaire)	anastomose bilio-digestive, sphinctérotomie
Déficits immunitaires sévères**	secondaires : SIDA, primitifs : déficit immunitaire lié à l'X, syndrome hyper IgM
Ischémie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ de façon certaine : transplantation hépatique, chimio +/- embolisation artérielle hépatique, maladie de Rendu Osler, périartérite noueuse, radiothérapie</li> <li>▪ de façon probable : maladies thrombogènes (hémoglobinurie paroxystique nocturne, syndrome des antiphospholipides (lupus), drépanocytose), vascularites (maladies de Horton, Behcet, Kawasaki), syndrome de Turner</li> </ul>
Cholangite caustique*** (formol ou sérum salé hypertonique)	
Choc, réanimation lourde et prolongée	
Maladies hématologiques ou systémiques****	histiocytose langerhansienne, mastocytose, syndrome hypereosinophilique dermatoses neutrophiliques (psoriasis pustuleux), sarcoidose
Cholangite à IgG4*****	

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

\*\* le plus souvent mais non constamment en relation avec des infections opportunistes

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

\*\*\*\* atteinte biliaire spécifique

\*\*\*\*\* considérée désormais à part des CSP.

La **coloscopie** avec biopsies à la recherche d'une MICI est systématiquement indiquée lors du diagnostic de CSP, même en l'absence de symptômes digestifs.

### Histologie

La biopsie hépatique n'est pas indispensable au diagnostic de CSP mais reste indiquée en cas de suspicion d'overlap syndrome ou de CSP des petits canaux (Bili IRM normale) (4, 5, 12).

Forme mixte cholangite sclérosante primitive - hépatite auto-immune (overlap)

En particulier chez l'enfant ou l'adulte jeune, des éléments évocateurs d'hépatite auto-immune (HAI) peuvent être présents. 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 1,5 N ou présence d'anticorps anti-muscles lisses de spécificité anti-actine, c) lésions histologiques inflammatoires périportales et lobulaires marquées. Chez l'adulte jeune, des observations convaincantes d'association CSP/HAI ont été rapportées mais les principales données sont pédiatriques. En effet, 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 (13). Le terme de cholangite sclérosante auto-immune a été proposé. Sauf dans les formes caricaturales, les critères diagnostiques de ces formes mixtes ne sont pas encore bien établis et les données histologiques avec la mise en évidence d'une hépatite d'interface d'intensité moyenne ou sévère sont indispensables (12).

### CSP des petits canaux biliaires

Une image histologique de cholangite sclérosante peut être observée en l'absence d'anomalie radiologique des voies biliaires. Cette forme fait discuter les autres causes de cholestase à voies biliaires macroscopiquement normales et en particulier la CBP, la sarcoïdose, les cholangites médicamenteuses, voire les déficits MDR3 (4). La prévalence est estimée à environ 10 % de l'ensemble des CSP. Une atteinte secondaire des grands canaux biliaires semble relativement rare puisque rapportée seulement dans environ 15 % des cas après un suivi moyen d'une dizaine d'années (14). Le pronostic à long terme est meilleur que dans la forme classique et aucun cas de cholangiocarcinome (CC) n'a été décrit en l'absence de passage à une forme des « grands canaux » (15).

## Diagnostic de sévérité de la CSP et des maladies extra-hépatiques associées

Cette deuxième étape vise à répondre aux questions suivantes :

- quelle est la sévérité de la maladie hépatique ?
- des complications sont-elles déjà présentes (notamment le cholangiocarcinome) ?
- des maladies extra-hépatiques (MICI et autres) sont-elles présentes et quel est le retentissement osseux ?

Cette évaluation repose essentiellement sur des critères non invasifs cliniques, biologiques, radiologiques et élastométriques mais peut aussi parfois reposer sur le résultat d'exams invasifs, endoscopiques ou histologiques.

### Sévérité de la CSP

La CSP est une maladie difficilement modélisable, dont la médiane de survie était classiquement de 9-12 ans après l'affirmation du diagnostic mais atteint désormais 18, voire 21 ans dans les séries récentes en population générale (16). Les facteurs pronostiques sont moins bien établis que dans la CBP et l'utilisation des modèles pronostiques est déconseillée

pour un patient donné (11). Toutefois, des modèles utilisant des données obtenues de façon non-invasive sont en cours de développement (17).

De façon simple et pragmatique, on peut retenir que les critères essentiels de sévérité (hors cholangiocarcinome) sont, outre les signes cliniques habituels de cirrhose, l'existence d'une fibrose extensive, d'une bilirubinémie ou de PAL élevées. En effet, une élévation des PAL supérieure à 1,5 voire 1,3 fois la valeur supérieure de la normale est associée à un pronostic défavorable (18). En pratique, l'évaluation de la sévérité de la CSP repose en partie sur les examens habituels communs à toute maladie chronique du foie : biologie (bilirubinémie, albuminémie, TP, PAL, plaquettes) et échographie abdominale (dysmorphie, signes d'hypertension portale). L'échographie abdominale permet également de vérifier l'absence de nodule hépatique en cas de cirrhose suspectée et d'anomalie de la paroi de la vésicule biliaire.

Les particularités de la CSP concernant les examens non-invasifs sont les suivantes :

#### **IRM biliaire et hépatique**

L'IRM est la méthode non invasive permettant d'établir une cartographie des anomalies biliaires et notamment des sténoses très serrées (parfois appelées « dominantes ») de la voie biliaire principale et des canaux hépatiques droit et gauche pouvant faire poser l'indication d'un traitement endoscopique. Il n'existe pas de consensus sur la définition en IRM de ces sténoses serrées. Toutefois, une perte de calibre > 75 % par comparaison à la voie biliaire immédiatement sous-jacente a été proposée (19). Les éléments suivants (dilatation des voies biliaires intra-hépatiques, dysmorphie et signes d'hypertension portale) ont une valeur pronostique en termes d'aggravation radiologique et de survie sans complications (19) et doivent être systématiquement indiqués. L'IRM recherche également la présence de calculs dans les voies biliaires et surtout des éléments en faveur d'un cholangiocarcinome, dont le diagnostic est très difficile. L'examen soigneux de la paroi vésiculaire doit être systématique (7).

#### **Marqueurs de fibrose**

La mesure de la dureté du foie par élastométrie impulsométrique (Fibroscan®) est corrélée au degré

de fibrose hépatique et au stade histologique de la maladie, mais les valeurs augmentent en cas de cholestase marquée, indépendamment de la fibrose (20). L'utilisation de l'élastométrie impulsométrique est recommandée par l'EASL-ALEH (niveau B2) pour l'évaluation initiale de la gravité de la maladie et peut donc remplacer la biopsie hépatique pour l'évaluation du stade (21). La mesure de la dureté du foie au diagnostic a une valeur pronostique. L'expérience avec des techniques d'élastométrie autres qu'impulsométriques est beaucoup plus limitée. Toutefois, l'élastométrie par résonance magnétique tend à se développer aux États-Unis. Le Fibrotest® et le Fibromètre® ne sont pas validés dans la CSP. Aucun test sanguin de fibrose n'a été rigoureusement validé dans la CSP. Cependant, le *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) score, qui n'est pas utilisé en pratique courante en France a une valeur pronostique (22).

#### **Détection de varices œsophagiennes nécessitant un traitement**

Les critères de Baveno VI (pas de nécessité d'endoscopie si dureté du foie par Fibroscan < 20 kPa et plaquettes > 150 000/mm<sup>3</sup>) (23) ont été récemment évalués dans la CSP et semblent applicables dans la CSP, voire les critères élargis < 25 kPa et plaquettes > 110 000/mm<sup>3</sup>) (24).

#### **Cholangiocarcinome**

Une crainte permanente est la survenue d'un cholangiocarcinome (CC) qui peut être présent dès le diagnostic de CSP (30 à 50 % des CC sont diagnostiqués dans la 1<sup>re</sup> année de connaissance de la CSP), notamment chez les patients ayant des sténoses biliaires serrées (25). Les grandes séries médicales suggèrent que l'incidence annuelle (au-delà de la première année suivant le diagnostic de CSP) du CC est de l'ordre de 0,6 à 1,5 % (16).

Les seuls facteurs de risque clairement établis sont un âge plus élevé au diagnostic de CSP et un antécédent de cancer du côlon (16). Une cholécystectomie est recommandée pour tout polype vésiculaire > 8 mm en raison d'un risque élevé de transformation maligne (5).

#### **IRM**

Le diagnostic radiologique du CC est extrêmement difficile en raison des

anomalies préexistantes des voies biliaires. Une aggravation clinique ou biologique peut survenir en l'absence de tout CC. Les anomalies radiologiques évocatrices (mais inconstantes et rarement franches aux stades débutant) sont, outre l'apparition d'une masse tumorale (qui peut être intrahépatique), une lacune intracanaléculaire polypoïde d'au moins 1 cm, un épaississement localisé supérieur à 4 mm de la paroi biliaire et la majoration d'une dilatation ou d'une sténose biliaire. Une prise de contraste de la paroi biliaire est recherchée bien que non spécifique (8). En raison du sur-risque observé la première année après le diagnostic de CSP, une IRM avec utilisation d'un produit de contraste est systématiquement recommandée dans les 6 premiers mois suivant le diagnostic de CSP si l'IRM initiale a été réalisée sans produit de contraste (7).

#### **Marqueurs tumoraux : CA 19-9**

Les marqueurs tumoraux sériques le plus souvent utilisés en pratique clinique sont essentiellement le CA19-9 et, à un moindre degré, l'ACE, mais la spécificité et la sensibilité de ces marqueurs apparaissent médiocres (26). En effet, une augmentation modérée de l'ACE (< 3N) peut être observée en cas de maladie chronique du foie et une élévation importante du CA19-9 peut être en rapport avec une cholestase bénigne intra ou extra-hépatique (notamment en cas d'angiocholite). À l'inverse, le CA 19-9 n'est pas exprimé chez les patients Lewis antigène négatifs (5-10 %) et n'augmente donc pas en cas de CC (27). Il est toutefois intéressant de disposer d'une valeur initiale lors du diagnostic de CSP. D'autres biomarqueurs semblent intéressants mais leur utilisation n'est pas encore validée (27).

#### **Pet Scan**

Sa sensibilité est élevée dans les formes tumorales mais faible dans les formes infiltrantes et les angiocholites sont à l'origine de faux positifs. L'utilisation systématique du Pet scan pour le diagnostic de cholangiocarcinome n'est donc pas recommandée (12) mais peut être proposée en seconde intention.

#### **Méthodes invasives**

L'utilisation de **méthodes invasives** (prélèvements cytologiques ou histologiques endo-biliaires par brossage ou biopsies lors d'un cathétérisme

rétrograde des voies biliaires voire d'une endoscopie endo-biliaire [spy-glass]) est nécessaire pour obtenir un diagnostic de certitude du CC (6).

### Conséquences extra-hépatiques et affections associées à la CSP

#### Maladie osseuse (ostéodensimétrie et dosage de la vitamine D)

La CSP est associée à un risque d'ostéoporose fracturaire. Une ostéoporose est observée chez 15 % des patients et une ostéopénie chez 41 % (28). Une ostéodensimétrie doit être réalisée au moment du diagnostic (5). Une carence en vitamine D doit être recherchée et corrigée.

#### MICI

Les MICI associées ont des caractéristiques particulières et il a été proposé d'identifier un phénotype « MICI associée à la CSP » mais il n'y a pas encore de consensus sur une nouvelle classification des MICI (29). En Europe, il semble exister un gradient Nord-Sud. En France, les CSP sont associés à une MICI dans environ 2/3 des cas. Parmi les MICI, la rectocolite hémorragique (RCH) est très largement majoritaire.

**RCH :** 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. Des cas d'atteinte uniquement histologique (avec

aspect endoscopique normal) ont même été rapportés. Les RCH associées à la CSP sont particulières par la prédominance droite, la fréquence de l'atteinte iléale et d'une relative épargne rectale (30). 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 possiblement 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 débiter après transplantation hépatique. Il n'y a classiquement pas de corrélation entre la sévérité de la RCH et la sévérité de la CSP mais une étude récente a suggéré que les formes les plus sévères de CSP étaient associées à des RCH à l'activité moindre (31). Les CSP associées à une RCH ne semblent pas très différentes des CSP sans RCH et la présence d'une RCH n'est habituellement pas identifiée comme facteur pronostique de la CSP. Les sévérités respectives de la RCH et de la CSP sont habituellement considérées comme non corrélées mais certaines données suggèrent une corrélation inverse (RCH modérée associée à CSP plus sévère et, inversement RCH active associée à CSP moins évolutive) (31). La colectomie ne semble pas modifier l'histoire naturelle de la CSP (qui peut d'ailleurs débiter après colectomie) mais pourrait diminuer le risque de récurrence de la CSP après transplantation hépatique.

**Maladie de Crohn (MC) :** la prévalence de la maladie de la 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 quasi-constamment une atteinte colique. Parmi les MC coliques, la prévalence de la CSP peut atteindre 9 %. Les CSP associées à une MC semblent être plus fréquemment de type « CSP des petits canaux biliaires » (décrite plus haut) qu'en cas d'association à une RCH et globalement avoir un meilleur pronostic (15).

Une iléostomie doit être évitée chez les patients ayant une CSP car peuvent se développer des varices péristomales responsables d'hémorragies de traitement très difficile.

Chez les patients ayant une anastomose iléo-anale, le risque de pochite est augmenté en cas de CSP. Le risque de pochite persiste après transplantation hépatique (32).

#### CSP et néoplasie colique

La grande majorité des études suggère que l'association à une CSP augmente le risque de cancer du côlon (surtout droit) chez les patients ayant une RCH (33). Un sur-risque de néoplasie colique est également probable chez les patients ayant un Crohn colique associé à une CSP mais moins bien établi en raison de la relative rareté de l'association. Quoiqu'il en soit, ces données incitent à proposer une surveillance endoscopique particulièrement stricte. Les sociétés européennes et américaines d'hépatologie (et d'endoscopie) ainsi que le groupe ECCO recommandent une surveil-

Tableau 2 : Bilan initial d'une CSP

<b>Examen clinique, biologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Biologie standard et tests hépatiques usuels (bilirubine, phosphatases alcalines, transaminases, <math>\gamma</math>GT, électrophorèse des protides, NFS plaquettes, TP, bilan lipidique, créatinine)</li> <li>▪ IgG, IgM, IgG4, autoanticorps (pANCA, anti-noyaux, muscle lisse, microsome, mitochondries, transglutaminase,)</li> <li>▪ ACE, CA 19-9, TSH, sérologie VIH</li> </ul>
<b>Imagerie : cholangio-IRM, idéalement 3D</b>	
<b>Biopsie Hépatique : non systématique</b>	<p>Les indications formelles sont:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ suspicion de CSP des petits canaux biliaires (cholangio-IRM normale)</li> <li>▪ augmentation importante des transaminases et/ou des IgG (association à hépatite auto-immune ?)</li> </ul>
<b>Endoscopie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Coloscopie (avec biopsies systématiques) +++, si MICI non connue</li> <li>▪ Fibroscopie OGD (si arguments pour une hypertension portale incluant plaquettes <math>\leq</math> 150 000/<math>\mu</math>L et élastométrie <math>\geq</math> 20 kPa)</li> </ul>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Élastométrie hépatique</li> <li>▪ Ostéodensitométrie</li> </ul>

lance colique tous les ans (idéalement avec chromoendoscopie et biopsies dirigées) dès le diagnostic de CSP en cas de MICI connue (6). Lorsque le bilan initial n'a pas mis en évidence de MICI associée à la CSP, il n'y a pas de recommandation ferme concernant l'indication d'une nouvelle coloscopie systématique mais il a été proposé de refaire cet examen tous les 5 ans (12).

Ainsi, le diagnostic des maladies extra-hépatiques associées repose sur les signes cliniques d'appel et sur la coloscopie systématique avec biopsies. Un dosage de la TSH et la recherche d'anticorps anti-transglutaminases lors du bilan initial sont également recommandés. Les éléments du bilan initial sont indiqués dans le **tableau 2**.

## Suivi de la CSP

Le suivi de la CSP a pour but : 1) d'identifier les patients ayant une évolution défavorable afin d'adapter les modalités de traitement et de suivi, 2) de dépister précocement les complications hépato-biliaires de la maladie notamment la survenue d'un CC, d'une cirrhose ou d'un carcinome hépatocellulaire, 3) de reconnaître et de traiter les complications extra-hépatiques, notamment le cancer du côlon en cas de MICI associée. Les éléments de cette surveillance sont indiqués dans le **tableau 3**. Ce suivi repose sur des examens non invasifs intégrant l'évaluation clinique, biologique, radiologique et élastométrique, mais certains examens invasifs restent indispensables, en particulier la coloscopie avec biopsies. Malheureusement aucune stratégie de surveillance de la CSP n'a été clairement validée (hormis pour la surveillance du côlon). Les Sociétés Savantes ont cependant émis des recommandations dont le niveau de preuve est toutefois faible (4, 5, 12).

## Évolution de l'hépatopathie

### Examens biochimiques : surveillance semestrielle associée à un examen clinique

Le suivi sous traitement des tests hépatiques sanguin de routine – Bilirubinémie totale et conjuguée, PAL, transaminases, albuminémie, numération plaquettaires et taux de prothrombine – contribue à identifier les patients à risque d'évolution défavorable. Les paramètres les plus importants sont la bilirubinémie et les PAL. En effet, bien que des critères de réponse satisfaisante à l'acide ursodéoxycholique (AUDC) (qui n'est pas d'utilisation systématique dans tous les pays) n'aient pas été déterminés contrairement à la CBP, un objectif raisonnable est l'obtention d'une bilirubinémie normale et de PAL inférieures à 1,5 N. En effet, des PAL inférieures à 1,5 N de façon persistante (avec ou sans traitement) semblent associées à une meilleure survie sans transplantation (34).

### Élastométrie : annuelle

La vitesse de progression de l'élastométrie au cours de la CSP est un facteur prédictif d'événements graves (décès, transplantation hépatique, complications cirrhotiques). Une progression > 1,3 kPa/an multiplie par 10,4 le risque d'événements (20). Ceci signifie que l'élastométrie peut être utilisée comme un marqueur indirect de la progression de la maladie.

Sur la base de ces résultats, l'EASL-ALEH recommande depuis 2015 l'utilisation de l'élastométrie hépatique dans la surveillance de la CSP (21). Le rythme de cette surveillance et les valeurs pronostiques précises de progression restent néanmoins à définir, notamment en fonction du degré de sévérité initiale de la maladie. Une augmentation importante de la dureté du foie ne doit toutefois pas

être interprétée de façon isolée. Les résultats non fiables (IQR/M > 0,30) (35) ne doivent pas être considérés. En cas d'augmentation isolée de la dureté ou lorsque les critères de fiabilité ne sont pas remplis, la répétition de l'examen à 3 mois peut être proposée.

Dans l'état actuel de nos connaissances, une surveillance annuelle de l'élastométrie peut être recommandée. Les valeurs de l'élastométrie et des plaquettes permettent de réévaluer régulièrement les indications d'endoscopie digestive haute selon les critères de Baveno VI.

### Dépistage du cholangiocarcinome (incluant cancer de la vésicule biliaire) : imagerie annuelle

Comme déjà indiqué, ce dépistage reste un problème non résolu. La recommandation la plus ferme concerne l'examen annuel de la paroi vésiculaire à la recherche de formation polypoïde qui indiquerait une cholécystectomie (4). Concernant le cholangiocarcinome, une IRM annuelle systématique est la pratique habituelle des centres dits « experts » (7). Les recommandations internationales les plus récentes ne recommandent plus le dosage régulier et systématique du CA 19-9 en raison de sa très faible performance diagnostique (12).

### Maladie osseuse ostéodensimétrie et dosage de la vitamine D

Une ostéodensimétrie doit être réalisée tous les 2 à 4 ans selon la perte de densité osseuse initiale, du risque fracturaire et des facteurs de risque associés (âge, tabac, corticoïdes, sédentarité, IMC bas et MICI) (5). Une carence en vitamine D doit être recherchée de façon annuelle et éventuellement corrigée.

**Tableau 3 : Surveillance d'une CSP**

Tous les 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Examen clinique</li> <li>▪ Tests hépatiques simples et biologie usuelle</li> </ul>
Tous les ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Imagerie du foie et des voies biliaires (échographie par opérateur expérimenté ou mieux IRM hépatique et biliaire) avec examen attentif de la vésicule biliaire (tout « polype » doit faire discuter une cholécystectomie dont l'indication est formelle si taille <math>\geq</math> 8 mm)</li> <li>▪ coloscopie avec biopsies (si MICI associée) dès le diagnostic de CSP (tous les 5 ans si absence initiale de MICI)</li> <li>▪ Élastométrie hépatique</li> <li>▪ Dosage sérique vitamine D</li> </ul>
Tous les 2 à 4 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ostéodensimétrie</li> </ul>

Note : les examens indiqués en italique sont invasifs.

## Maladie du côlon (MICI)

En raison du risque carcinologique accru et de l'incertitude sur l'ancienneté réelle de la MICI, les recommandations internationales sont de réaliser une coloscopie tous les ans en cas de MICI (RCH ou Crohn) dès le diagnostic de CSP associée et façon moins établie tous les 5 ans en l'absence initiale de MICI (5, 12). Des biopsies systématiques à la recherche d'une dysplasie doivent être pratiquées.

### Cas particuliers

#### CSP au stade de cirrhose

Les recommandations générales concernant le dépistage du carcinome hépatocellulaire chez les patients cirrhotiques doivent être appliquées (imagerie hépatique semestrielle + foetoprotéine) 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.

#### CSP des petits canaux

La surveillance par IRM peut sans doute être allégée, par exemple IRM à 1 an puis seulement tous les 3 ans car cette forme a un meilleur pronostic (se rapprochant de celui de la CBP) avec un risque minime de cholangiocarcinome et n'évolue que rarement vers une forme classique de CSP des « grands canaux » (15).

#### Évènement clinique ou biologique

En cas d'évènement clinique (altération de l'état général, douleur, prurit, ictère, angiocholite) ou biologique (majoration des anomalies biologiques), en dehors du cadre strict de la surveillance systématique, les questions suivantes doivent être posées avec un rôle important mais non exclusif des examens non invasifs :

- Existe-t-il des arguments en faveur d'un cholangiocarcinome ? (imagerie en coupes avec injection de produit de contraste, Ca 19-9, prélèvements endobiliaires, voire cholangioscopie, Pet scan),

- Existe-t-il une sténose biliaire serrée ou une lithiase biliaire pouvant éventuellement bénéficier d'un traitement endoscopique ? (imagerie puis staff multidisciplinaire),
- Existe-t-il des arguments en faveur d'une hépatite auto-immune (*overlap*) ou d'une hépatotoxicité médicamenteuse (en particulier du traitement de MICI) ? (Interrogatoire, biologie, ponction biopsie hépatique),
- Quelle est l'observance du traitement par AUDC ? (interrogatoire, voire chromatographie des acides biliaires).

## Traitement de la CSP

### Traitement médical

La méconnaissance de la pathogénie de la CSP est un obstacle majeur à l'élaboration de propositions thérapeutiques rationnelles. Une difficulté supplémentaire est l'absence de « surrogate markers » strictement validés, bien que les meilleurs candidats soient potentiellement l'histologie, les PAL et l'élastométrie (probablement à associer) (36).

Le traitement de la MICI associée ne semble pas modifier l'évolution de la CSP. En particulier ni l'infliximab, ni le Vedolizumab n'apparaissent avoir d'effets bénéfiques sur la CSP.

L'AUDC est la principale proposition thérapeutique. En raison de la similitude avec la CBP, l'AUDC a été testé initialement à des posologies proches de 13-15 mg/kg/j. Ces études ont montré une amélioration de la biologie mais l'absence de bénéfice en termes de survie sans transplantation (37, 38). Cependant une étude randomisée menée à des doses beaucoup plus fortes (AUDC [28-30 mg/kg/j] vs placebo) menée aux États-Unis a été interrompue en raison d'une surmortalité dans le

groupe AUDC (avec notamment majoration de l'hypertension portale). En conséquence, il existe un consensus pour ne pas administrer de très fortes doses d'AUDC (>20 mg/kg/j). Par contre, il existe un débat voire une polémique concernant l'utilisation de l'AUDC à des posologies inférieures : possible selon les recommandations de la société européenne d'hépatologie (EASL) (4) et, au contraire à éviter selon celles de la société américaine d'hépatologie (AASLD) (11). L'AMM française de l'AUDC, réécrite en 2012, indique que la CSP est une indication de l'AUDC à la posologie de 15-20 mg/kg/j. En France, la quasi-totalité des CSP reçoit actuellement de l'AUDC en raison notamment de sa très bonne tolérance.

Un élément important et récent est l'existence d'essais thérapeutiques (en cours ou à début proche) testant de nouveaux médicaments ayant comme cible principale soit la fibrose (Simtuzumab, essai malheureusement négatif), soit l'immunité (petites doses d'IL2), soit encore la cholestase (acide nor-ursodésoxycholique, agonistes FXR [acide obéticholique ou non-stéroïdiens], analogues du FGF19 [diminuant la synthèse des acides biliaires] ou inhibiteurs de la réabsorption iléale des acides biliaires), voire la modulation du microbiote (vancomycine, transplantation fécale). Il est clair que ces protocoles doivent, dans la mesure du possible, être proposés aux patients pour sortir de l'impasse thérapeutique actuelle.

### Traitement mécanique

Un traitement endoscopique (dilatation et/ou prothèse biliaire temporaire enlevée habituellement 1 à 2 semaines plus tard) ou exceptionnellement chirurgical, ne peut raisonnablement être proposé qu'à une minorité de malades ayant une sténose serrée unique ou nettement prédominante des voies biliaires extra-hépatiques. Ce traitement est indiqué en cas de symptômes ou de majoration de la cholestase (6). La comparaison dilatation au ballonnet

Tableau 4 : Traitement (non symptomatique et hors transplantation) des CSP

Acide ursodésoxycholique (AUDC)	▪ 15-20 mg/kg/j (AMM 2012). Les posologies très fortes 28-30 mg/kg/j sont contre-indiquées
D'autres traitements peuvent être associés dans 2 situations	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sténose serrée unique ou nettement prédominante au niveau du hile ou de la voie biliaire principale, symptomatique ou avec cholestase significative : dilatation au ballonnet et/ou prothèse biliaire temporaire par voie endoscopique (discussion RCP)</li> <li>▪ Présence d'arguments en faveur d'une hépatite auto-immune associée (en particulier, hépatite d'interface d'activité marquée) : corticoïdes (± azathioprine)</li> </ul>

vs prothèse a montré que la dilatation est associée à une moindre incidence de complications, en particulier chez les patients avec une papille intacte et représente donc la technique à privilégier (39). Ces manœuvres endoscopiques doivent être systématiquement associés à une antibiothérapie prophylactique et à des prélèvements histocytologiques (6). Les décisions de traitement endoscopique doivent être prises en réunions multidisciplinaires associant hépatologues, radiologues et endoscopistes.

## Transplantation hépatique

Le traitement chirurgical (hors cholecystectomie) 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 (40). Les indications reconnues de la transplantation sont indiquées dans le **tableau 5**. Ces indications de transplantation ont des particularités car les patients atteints de CSP n'atteignent un score MELD > 15 (seuil habituel d'indication, basé sur la bilirubine, l'INR et la créatinine) qu'à une phase tout à fait terminale malgré un ictère important en raison du caractère très tardif de l'insuffisance hépatique (INR) et de l'insuffisance rénale. Pour les patients atteints de CSP, il est possible de demander des exceptions au MELD en cas de bilirubine > 80-100 µMol, d'angiocholites sévères répétées ou de « petit » CC. En effet, si un CC patent est une contre-indication à la transplantation, un CC hilaire < 3 cm sans atteinte ganglionnaire et inclus dans des protocoles thérapeutiques (radio, chimiothérapie pré transplantation) extrêmement stricts et sélectifs est une indication potentielle (41). 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, est

de traitement difficile et peut conduire à la re-transplantation jusque dans la moitié des cas. Une fréquence élevée de rejet (aigu ou chronique) a également été rapportée (42). De façon inattendue en raison de l'immunosuppression, une RCH peut débiter après la transplantation (rarement) et surtout l'activité de la MICI peut augmenter après la transplantation surtout en cas d'arrêt des corticoïdes (jusqu'à 50 % des cas). D'autre part, le risque de cancer du côlon reste important après transplantation. En conséquence, une coloscopie annuelle de surveillance est nécessaire (43).

## Conclusion

La CSP reste une maladie de diagnostic et de traitement difficiles. Il est conseillé de travailler en collaboration avec les centres spécialisés de la filière FILFOIE (Filière des Maladies Rares du Foie de l'adulte et de l'enfant, [www.filfoie.com](http://www.filfoie.com)). 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'AUDC mais un traitement adjuvant est clairement nécessaire et l'inclusion dans les essais thérapeutiques évaluant de nouveaux agents doit être favorisée.

## Références

1. Lazaridis KN et LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:1161-1170.
2. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D et Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol* 2017;67:1298-1323.

3. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW et Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2018;391:2547-2559.
4. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-267.
5. Lindor KD, Kowdley KV et Harrison ME, American College of G. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646-659; quiz 660.
6. European Society of Gastrointestinal E, European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *J Hepatol* 2017;66:1265-1281.
7. Schramm C, Eaton J, Ringe KI, Venkatesh S et Yamamura J, IPSCSG MRIwgot. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group. *Hepatology* 2017;66:1675-1688.
8. Arrive L, Ruiz A, El Mouhadi S, Azizi L et Monnier-Cholley L, Menu Y. MRI of cholangitis: traps and tips. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:757-770.
9. Abdalian R et Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006;44:1063-1074.
10. Bjornsson E, Chari ST, Smyrk TC et Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007;45:1547-1554.
11. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-678.
12. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GGJ, Rushbrook SM et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019.
13. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544-553.

**Tableau 5 : Critères d'éligibilité à la transplantation hépatique au cours de la CSP**

Signes de décompensation de la cirrhose (ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie digestive par hypertension portale), (Child-Pugh B ou C)

Score MELD ≥ 15, ou Bilirubinémie totale ≥ 80 µmol/l pendant au moins 6 mois (en l'absence de possibilité de traitement endoscopique)

Indications particulières à la CSP :

- Angiocholites sévères à répétition (en l'absence de possibilité de traitement endoscopique).
- Cholangiocarcinome hilaire < 3 cm sans atteinte ganglionnaire et inclus dans un protocole très strict de radio-chimiothérapie pré-TH
- Prurit sévère et résistant (exceptionnel)



14. Björnsson E, Boberg KM, Cullen S, Fleming K, Clausen OP *et al.* Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut* 2002;51:731-735.
15. Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H *et al.* Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2017;152:1975-1984 e1978.
16. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW *et al.* Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013;58:2045-2055.
17. de Vries EM, Wang J, Williamson KD, Leeflang MM, Boonstra K *et al.* A novel prognostic model for transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2017.
18. de Vries EM, Wang J, Leeflang MM, Boonstra K, Weersma RK *et al.* Alkaline phosphatase at diagnosis of primary sclerosing cholangitis and 1 year later: evaluation of prognostic value. *Liver Int* 2016;36:1867-1875.
19. Ruiz A, Lemoine S, Carrat F, Corpechot C, et Chazouilleres O. Radiologic course of primary sclerosing cholangitis: assessment by three-dimensional magnetic resonance cholangiography and predictive features of progression. *Hepatology* 2014;59:242-250.
20. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, Kemgang A, Wendum D *et al.* Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2014;146:970-979; quiz e915-976.
21. European Association for Study of L, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-264.
22. Vesterhus M, Hov JR, Holm A, Schrupf E, Nygard S *et al.* Enhanced liver fibrosis score predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2015;62:188-197.
23. de Franchis R et Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-752.
24. Moctezuma-Velazquez C, Saffioti F, Tasayco-Huaman S, Casu S, Mason A *et al.* Non-invasive Prediction of High-risk Varices in Patients with Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2018.
25. Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, Johnson GJ et Wittmann J. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1051-1058.
26. Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, Loof L *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.
27. Wannhoff A et Gotthardt DN. Recent developments in the research on biomarkers of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018.
28. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, Keach JC, Lindor KD *et al.* Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2011;140:180-188.
29. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H et Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:1956-1971.
30. Loftus EV Jr., Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS *et al.* PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005;54:91-96.
31. Marelli L, Xirouchakis E, Kalambokis G, Cholongitas E, Hamilton MI *et al.* Does the severity of primary sclerosing cholangitis influence the clinical course of associated ulcerative colitis? *Gut* 2011;60:1224-1228.
32. Singh S, Loftus EV Jr. et Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1417-1425.
33. Sokol H, Cosnes J, Chazouilleres O, Beaugerie L, Tiret E *et al.* Disease activity and cancer risk in inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3497-3503.
34. Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS et Chapman RW. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013;58:329-334.
35. Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, Rousselet MC, Sturm N *et al.* Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013;57:1182-1191.
36. Ponsioen CY, Lindor KD, Mehta R et Dimick-Santos L. Design and Endpoints for Clinical Trials in Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 2018.
37. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:691-695.
38. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R *et al.* High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multi-center, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005;129:1464-1472.
39. Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, Rauws EA, Paulsen V *et al.* No Superiority of Stents vs Balloon Dilatation for Dominant Strictures in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2018;155:752-759 e755.
40. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433-485.
41. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J *et al.* Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012;143:88-98 e83; quiz e14.
42. Fosby B, Karlsen TH et Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:1-15.
43. Loftus EV Jr., Aguilar HI, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Krom RA *et al.* Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1998;27:685-690.

# 5

## Les cinq points forts

- Le diagnostic de CSP, dans sa forme habituelle, est retenu en présence d'une cholestase chronique et d'anomalies typiques des voies biliaires en cholangio-IRM, en l'absence de cause de cholangite sclérosante secondaire.
- La CPRE n'a plus sa place pour le diagnostic mais reste indiquée à visée thérapeutique et pour la réalisation de prélèvements endo-biliaires en cas de suspicion de cholangiocarcinome.
- Les décisions de traitement endoscopique doivent être prises en réunions multidisciplinaires associant hépatologues, radiologues et endoscopistes.
- Le suivi habituel comporte, de façon semestrielle, la clinique et les tests hépatiques simples, et de façon annuelle l'imagerie des voies biliaires (incluant la paroi vésiculaire), l'élastométrie du foie et la coloscopie si MICI associée.
- Le traitement médical repose sur l'acide ursodésoxycholique (15-20 mg/kg/j) dont l'efficacité est discutée. L'inclusion dans les essais thérapeutiques évaluant de nouveaux agents doit être favorisée.