

Les manifestations hépatobiliaires au cours des MICI

Objectifs pédagogiques

- Connaître les différentes hépatopathies pouvant être liées aux MICI (hors complication du traitement);
- Savoir à quel moment rechercher ces hépatopathies ;
- Connaître l'influence de ces hépatopathies sur l'histoire naturelle des MICI

Introduction

La prévalence des diverses anomalies hépatobiliaires associées aux maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) est élevée (jusqu'à 50 % dans certaines séries de malades sélectionnés). La plus fréquente est la stéatose et la plus spécifique est la cholangite sclérosante primitive (CSP) (Tableau 1).

Les mécanismes de ces lésions hépatobiliaires sont variés : pathogénie possiblement commune, au moins en partie, avec les MICI (CSP, hépatite auto-immune, hépatite granulomateuse) ; complication directe des MICI (thrombose portale, abcès du foie) ou encore conséquence indirecte (lithiase

biliaire, stéatose, amylose, hépatotoxicité des traitements des MICI). La fréquence de l'association aux manifestations hépatobiliaires peut varier en fonction de la nature de la MICI, rectocolite hémorragique (RCH) ou maladie de Crohn (MC). Le dépistage des anomalies hépatobiliaires repose sur les tests biologiques hépatiques. La prévalence de ces anomalies biologiques (toute augmentation de l'activité des transaminases ou des phosphatases alcalines) a été évaluée à pratiquement un tiers dans une étude américaine récente [1]. D'un point de vue pratique, il est cependant important de distinguer les anomalies transitoires et les anomalies chroniques des tests hépatiques. La principale étude épidémiologique des anomalies des tests hépatiques est un travail suédois ayant inclus 1 274 patients ayant une RCH [2]. Onze pour cent des patients (n = 134) ont présenté des anomalies biologiques hépatiques définies par une augmentation de l'activité des phosphatases alcalines ou des transaminases supérieure à 2 fois la normale et confirmée à au moins 2 mois d'intervalle. Les

O. Chazouillères

anomalies ont été transitoires chez 60 patients (5 % de la population totale) et observées essentiellement lors d'une poussée de la colite (infections, chirurgie, stéatose...) ou plus rarement rapportées à une hépatite aiguë virale ou médicamenteuse. Les anomalies ont persisté chez 74 patients (6 % de la population totale) et ont été rapportées à une CSP chez 29 (40 % de cette population) et à des causes diverses chez les autres (stéatose, consommation excessive d'alcool, hépatite virale C, hépatite auto-immune... par ordre de fréquence décroissante).

Dans cette courte mise au point, seront privilégiés les aspects diagnostiques (à l'exclusion des complications spécifiques des traitements des MICI qui font l'objet d'une présentation distincte) et seuls les principes du traitement de la CSP seront exposés. La CSP occupera une place importante en raison de sa complexité, de sa potentielle gravité et de ses interactions particulières avec les MICI.

Manifestations hépatobiliaires de pathogénie commune avec les MICI

Cholangite sclérosante primitive

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques. Il a été récemment mis l'accent sur le caractère hétérogène de cette maladie et il est sans doute plus pertinent

Tableau 1. Lésions hépatobiliaires associées aux MICI

<ul style="list-style-type: none"> - Cholangite sclérosante primitive (<i>pouvant se compliquer de cholangiocarcinome</i>) - Stéatose - Hépatite auto-immune - Hépatite granulomateuse - Lithiase biliaire - Lésions hépatiques iatrogènes (médicaments ++) 	<ul style="list-style-type: none"> - Lésions diverses (rares) : <ul style="list-style-type: none"> • abcès du foie • thrombose portale • lésions vasculaires du foie (hors médicaments) • amylose • obstruction cholédocienne (<i>en cas de MC duodénale</i>)
---	--

■ O. Chazouillères (✉)

Service d'Hépatologie, centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliaires
Pôle Digestif, Hôpital Saint Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Paris, France

E-mail : olivier.chazouilleres@sat.aphp.fr

d'utiliser le terme « les cholangites sclérosantes ». Une cholangite sclérosante peut être soit primitive, c'est-à-dire de mécanisme inconnu, mais probablement dysimmunitaire et alors souvent associée à une colite inflammatoire, soit secondaire à une cause établie de lésion biliaire (ischémie en particulier). 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 [3]. Le diagnostic de cholangite sclérosante repose essentiellement sur l'imagerie des voies biliaires. Les cholangites sclérosantes réalisent une maladie cholestatique chronique d'évolution très variable. Les deux risques principaux sont la constitution d'une cirrhose biliaire secondaire et la survenue d'un cholangiocarcinome de diagnostic précoce très difficile.

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est classiquement une maladie du sujet jeune (âge habituellement inférieur à 40 ans au moment du diagnostic) touchant surtout l'homme (2/3 des cas). Sa prévalence exacte n'est pas connue mais peut être estimée entre 8 et 14/100 000 chez les sujets de race blanche. Ces données font considérer la CSP comme une maladie rare environ 3 fois moins fréquente que la CBP [4].

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 (éventuel-

Tableau 2. Eléments du diagnostic de CSP

<ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>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.</p>

lement parvenue au stade de cirrhose), exceptionnellement sous forme d'insuffisance hépatique aiguë [5] ;

3) anomalies des tests hépatiques chez des malades asymptomatiques (ou avec des symptômes modérés et non spécifiques : asthénie, pesanteur de l'hypochondre droit) avec ou sans MICI.

Les proportions relatives de ces modes de révélation varient selon les séries. En outre, la présentation s'est 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 %) [6].

Eléments du diagnostic

Le diagnostic repose sur l'association de 4 types de signes indiqués dans le tableau 2.

Une notion cliniquement importante est la faible corrélation entre les signes biologiques, histologiques et radiologiques.

Signes biologiques

Contrairement à la CBP, il n'existe pas d'anticorps anti-tissus très spécifiques et quasi-constants. En effet, la sensibilité des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles de type périnucléaire (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 [7]. 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 péricanalaire, réaction (prolifération) ductulaire ou encore ductopénie [8]. Enfin, 5 à 10 % des biopsies sont normales [9]. 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 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. La cholangiographie est l'examen clé du diagnostic. 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 [10]. L'atteinte est le plus souvent intra et extra-hépatique, très rarement uniquement extra-hépatique (< 10 %), moins rarement uniquement intra-hépatique (< 25 %). Des atteintes du canal cystique, de la vésicule et du canal pancréatique ont été rapportées. Le cathétérisme rétrograde (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 experts a montré son intérêt dans la CSP (sensibilité : 88-90 %, spécificité : 91-97 %) [11,12]. 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 [12]. Quoiqu'il en soit, le développement de cette technique d'imagerie au cours des dernières années, a été un progrès majeur dans le diagnostic des cholangites sclé-

santes. La cholangio IRM est désormais l'examen de première intention, le cathétérisme rétrograde n'étant pratiqué qu'à visée thérapeutique ou beaucoup plus rarement en cas de difficulté diagnostique.

MICI

Les particularités des MICI associées aux CSP sont détaillées dans un paragraphe spécifique (cf. infra).

L'ensemble de ces 4 signes (biologie, histologie, imagerie hépatique et MICI) 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 [8]. 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.

En raison du caractère possiblement asymptomatique de la CSP, l'attitude suivante peut être proposée pour le dépistage des CSP :

- 1) lors du diagnostic de MICI : tests hépatiques simples (bilirubine, transaminases, γ gt, phosphatases alcalines) ;
- 2) lors du suivi : tests hépatiques annuels chez les patients ayant une pancolite.

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 : a) 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. Le diagnostic de CSP ne doit être retenu qu'avec beaucoup de réticence en cas de sténose isolée ; b) des anomalies congénitales ou acquises des voies biliaires (Caroli, lymphome, tuberculose, cavernome portal...). Il faut noter que l'existence de dilatations biliaires remplies de calculs chez certains patients porteurs de mutations du gène ABCB4 (MDR3) a été récemment rapportée [13]. En cas d'anomalies 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. Cependant, la présence d'une MICI est un très fort argument en faveur du caractère primitif. Les principales causes 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 (14). Il faut noter qu'une lithiase biliaire peut être observée dans la CSP (15). En conséquence, la présence de calculs dans les voies biliaires ne signifie pas nécessairement qu'il s'agit 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 [16]. 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 [17]. 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) [18]. Le calcul de ce score est disponible sur le site : 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). 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. Il faut noter qu'aucun marqueur non invasif de fibrose (hormis les plaquettes) [19] n'a été validé. Il est raisonnable de penser que les scores biologiques comportant des paramètres directement influencés par la cholestase (GT, cholestérol...) ne sont pas adaptés. Des données préliminaires suggèrent l'intérêt de l'élastométrie [20].

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 % [21,22]. 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 [23]. 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 holangiocarcinome. 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 [24]. 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 [25]. Les marqueurs tumoraux sériques utilisés en pratique clinique sont le CA 19-9 et l'ACE. Cependant, l'intérêt réel de ces marqueurs n'est pas clairement établi [26]. 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 extrahépatique (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) [27]. Sa performance diagnostique précise reste

débatue [28] mais le PET semble avoir une valeur prédictive négative élevée [29]. 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 [30], 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 :
 - CA19-9 tous les 6 mois,
 - 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 :
 - Brossage endo-biliaire
 - PET scan

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 [31]. Cependant, les séries récentes ne retiennent plus comme nécessaire, l'association à une MICI. 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 [31]. 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 25 % des cas après un suivi moyen d'une dizaine d'années [32]. 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 est meilleur que dans la CSP « classique » 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 auto-immune

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, des observations convaincantes d'association CSP/HAI (overlap des anglo-saxons) ont été rapportées [33] et le développement d'une cholangite sclérosante a été décrit comme facteur de résistance au traitement des HAI. Cependant, 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-gam-

maglobulinémie 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 [34]. 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.

Cholangite à IgG4

Cette forme très particulière est d'identification récente [35] 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 [36]. 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) chez un homme de plus de 50 ans 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.

Aspects particuliers CSP et MICI

Prévalence et caractéristiques des MICI associées aux CSP

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 existe 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.

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 [37]. Des cas d'atteinte uniquement histologique (avec aspect endoscopique normal) ont même été rapportés. Il a été récemment suggéré que les MICI associées à la CSP seraient particulières par la fréquence de l'atteinte iléale et d'une relative épargne rectale [38] soulignant l'intérêt du franchissement systématique de la valvule de Bauhin lors de la coloscopie. 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 [39]. 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 débuter après transplantation hépatique. Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de la RCH et la sévérité de la CSP [40].

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

constamment une atteinte colique. Parmi les MC coliques, la prévalence de la CSP peut atteindre 9 % [41].

Caractéristiques des CSP associées aux MICI

RCH : les CSP associées à une RCH ne semblent pas différentes des CSP sans RCH et la présence d'une RCH n'est habituellement pas identifiée comme facteur pronostique de la CSP [42]. La colectomie ne semble pas modifier l'histoire naturelle de la CSP (qui peut d'ailleurs débuter après colectomie) [43].

Maladie de Crohn: 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 [32].

CSP et néoplasie colique

La majorité des études (dont une française récemment publiée [44]) montre que l'association à une CSP augmente le risque de cancer du colon (surtout droit) chez les patients ayant une RCH. Une étude suédoise a suggéré que le risque de développer une dysplasie ou un cancer du colon pourrait être multiplié par 5 : risque cumulé de 9, 31, et 50 % après respectivement 10, 20, et 25 ans d'évolution de la colite dans le groupe RCH avec CSP, versus 2, 5 et 10 % dans le groupe RCH sans CSP [45]. Ces données incitent à proposer une surveillance endoscopique particulièrement stricte. En raison du risque carcinologique accru et de l'incertitude sur l'ancienneté réelle de la MICI, il est habituellement recommandé de commencer le programme de surveillance colonoscopique dès le diagnostic de CSP associée [46,47].

CSP et traitement chirurgical des MICI

La survenue d'une hypertension portale en rapport avec une CSP évoluée peut avoir des conséquences graves chez les patients iléostomisés. Dans cette situation, se développent des varices péristomales responsables d'hémorragies de traitement difficile et pouvant nécessiter la réalisation d'un shunt portosystémique, voire

d'une transplantation hépatique [48]. Une iléostomie doit donc être évitée chez les patients ayant une CSP.

Chez les patients ayant une anastomose iléoanale, le risque de pouchite est augmenté en cas de CSP [49]. Le risque de pouchite persiste après transplantation hépatique [50].

MICI et acide ursodesoxycholique

Plusieurs études ont suggéré un effet bénéfique de l'AUDC sur le risque de dysplasie colique chez les patients ayant une RCH associée à une CSP. Dans la première étude publiée [51], la prise d'AUDC était, en analyse multivariée, très significativement associée à une diminution du risque de dysplasie (Odds ratio : 0,14, IC 95% : 0,03 – 0,64). Ces résultats ont été retrouvés dans le sous-groupe des patients ayant une RCH inclus dans l'essai de la Mayo Clinic évaluant l'effet de l'AUDC vs placebo dans la CSP (risque relatif de cancer ou dysplasie: 0,26, IC 95% : 0,06 – 0,92) [52] et sont en accord avec l'effet bénéfique de l'AUDC observé, d'une part dans des modèles expérimentaux de carcinogenèse colique et d'autre part, en termes de récurrence de polype colique après polypectomie chez les malades ayant une cirrhose biliaire primitive.

MICI et transplantation hépatique

Dans les séries publiées, la présence d'une MICI ne modifie pas la survie des patients transplantés pour CSP. Toutefois, le risque de récurrence de la CSP sur le greffon pourrait être significativement diminué chez les patients ayant été colectomisés avant la transplantation [53]. De façon inattendue en raison de l'immunosuppression, une RCH peut débuter 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) [54]. D'autre part, le risque de cancer du côlon est particulièrement important après transplantation (incidence du cancer : 1,25 %/personne/an et incidence cumulée de dysplasie : 15 % à 5 ans). En conséquence, les

auteurs de la Mayo Clinic conseillent de réaliser une coloscopie annuelle de surveillance avec chromoendoscopie et, en cas de dysplasie, une colectomie [55].

Traitement de la CSP (principes)

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. Différents traitements immunosuppresseurs ou à visée antifibrosante, incluant notamment la D-penicillamine, les corticoïdes (dont le budésonide), la ciclosporine, le tacrolimus, le mycophénolate 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 [56]. L'inflximab ne semble pas avoir d'effets bénéfiques sur la CSP [57].

L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est la principale proposition thérapeutique. En raison de la similitude avec la CBP, l'AUDC a été d'abord testé à la même posologie (13-15 mg/kg/j). L'étude randomisée la plus importante a montré une amélioration de la biologie mais n'a pas montré de bénéfice en termes de survie sans transplantation [58]. En raison d'arguments en faveur de l'intérêt d'une posologie plus forte d'AUDC, une grande étude randomisée scandinave a testé cette hypothèse (17-23 mg/kg/j) mais a seulement mis en évidence une tendance en faveur de l'AUDC [59]. Surtout, la seconde grande étude randomisée (AUDC (28-30 mg/kg/j) vs placebo) menée aux Etats-Unis vient d'être interrompue en raison d'une surmortalité dans le groupe AUDC (avec notamment majoration de l'hypertension portale). En conséquence, les très fortes doses d'AUDC (> 20 mg/kg/j) sont désormais déconseillées et, dans l'état actuel de nos connaissances, semble indiquée une posologie de 20 mg/kg/j pour les CSP à un stade

Tableau 3. Propositions de surveillance des CSP

- Tous les 6 mois :
 - examen clinique,
 - tests hépatiques simples (bilirubine, enzymes, électrophorèse des protéides, NFS plaquettes, TP),
 - marqueurs tumoraux (CA 19-9) (?) ;
- Tous les ans :
 - imagerie du foie et des voies biliaires (échographie « experte » ou mieux IRM hépatique et biliaire),
 - coloscopie avec chromoendoscopie et biopsies systématiques (si MICI associée),
 - élastométrie (?) ;
- Tous les 4 ans :
 - ostéodensitométrie,
 - dosage sérique des vitamines liposolubles.

N.B. Si plaquettes < 150.000/mm³ : endoscopie digestive haute à la recherche de varices oesophagiennes (19). Ces modalités de surveillance doivent être évaluées. 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).

précoce (I-II) et de de 13-15 mg/kg/j pour les stades plus avancés. Comme déjà indiqué, un autre argument 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.

Un traitement associé à l'AUDC peut être proposé 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 ;
- Arguments en faveur d'une composante auto-immune : corticoïdes ± azathioprine.

Le traitement chirurgical se résume désormais pratiquement à la transplantation hépatique qui est la seule option thérapeutique pour les patients ayant atteint le stade terminal de leur hépatopathie.

Surveillance de la CSP (synthèse)

En raison de l'absence de traitement médical à l'efficacité prouvée et des difficultés 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 termes 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'extrahépatiques (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. En conséquence, le niveau de preuve de l'ensemble des propositions faites dans le tableau 3 est faible (grade EBM III ou IV).

Hépatite auto-immune et cirrhose biliaire primitive

De nombreux cas d'HAI, diagnostiqués sur les critères habituels décrits plus haut, ont été rapportés chez les patients atteints de RCH. Certaines séries d'HAI comportent jusqu'à 16 % de RCH associée [60]. En raison des relations étroites entre CSP et HAI et des difficultés diagnostiques déjà indiquées,

une cholangiographie (Bili-IRM) apparaît indispensable lorsqu'un diagnostic d'HAI est proposé chez un patient ayant une MICI, notamment chez l'enfant et l'adulte jeune [34]. En effet, dans cette situation, jusqu'à 40 % des patients ont des anomalies des voies biliaires [60]. La réponse au traitement de l'HAI (sans association à une CSP) ne semble pas affectée par la présence d'une MICI [60].

Quelques cas d'association à une cirrhose biliaire primitive ont été rapportés mais le caractère fortuit de l'association n'est pas exclu [61].

Hépatite granulomateuse

Une granulomatose hépatique, révélée par une cholestase anictérique, peut être observée chez des patients ayant une MICI (quasi constamment une MC et exceptionnellement une RCH) [62]. La prévalence est très faible car estimée à moins de 1 % des cas de MICI. La maladie est le plus souvent asymptomatique mais peut se manifester par une fièvre ou une hépatosplénomégalie. L'évolution vers une maladie sévère du foie semble exceptionnelle. Des observations de régression après résection intestinale ont été rapportées [63].

Complications hépatobiliaires directes des MICI

Thrombose de la veine porte

Une prévalence accrue de thromboses veineuses profondes est établie au cours des MICI. La pathogénie des thromboses de la veine porte associe souvent des facteurs loco-régionaux à des facteurs systémiques prothrombotiques qu'il convient de rechercher systématiquement afin de guider la prise en charge, notamment par une anti-coagulation au long cours. Parmi les facteurs acquis favorisant figurent le syndrome inflammatoire (activité de la MICI) et ses conséquences sur les divers facteurs de la coagulation mais aussi le tabac, la contraception

œstroprogestative et l'alitement prolongé [64-66]. La majorité des cas de thrombose de la veine porte décrits dans la littérature ont été observés soit lors d'une poussée de la maladie soit après chirurgie. Une particularité est la possible présence d'une aéroportie. L'analyse de 19 cas de thrombose de la veine porte associées à une aéroportie montre que dans 8 cas, un facteur régional prédisposant était identifié (fistule entéro-veineuse, coloscopie ou lavement baryté, traumatisme abdominal) [67]. Les quelques cas publiés de thromboses d'origine septique (pyléphlébites) concernaient en général des malades ayant des complications infectieuses de la MICI, notamment des abcès [68]. Un cas était révélateur d'une MC [69].

Abcès hépatiques

Les abcès hépatiques ne sont pas exceptionnels au cours des MICI, particulièrement au cours de la MC et quel qu'en soit le siège ou l'ancienneté [70]. Ils peuvent même être le mode de révélation de la MICI [71]. La MICI est le plus souvent en phase active ; le rôle éventuellement favorisant de traitements par corticoïdes, immunosuppresseurs ou anti-TNF est possible mais n'a pas été évalué spécifiquement [72]. Les abcès sont souvent multiples et localisés préférentiellement au lobe hépatique droit [70]. La symptomatologie clinique n'est pas spécifique et le diagnostic peut être rendu difficile par la coexistence des signes de la MICI. Aussi faut-il utiliser largement les examens morphologiques tels que l'échographie et surtout la tomodensitométrie en cas de manifestations infectieuses survenant chez un sujet porteur d'une MC. A la différence des abcès hépatiques observés au cours d'autres pathologies, l'infection est le plus souvent mono-microbienne avec par ordre de fréquence *Streptococcus milleri*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, nombreux bacilles Gram négatif et *Staphylococcus aureus* [70]. Le traitement repose sur une antibiothérapie adaptée au(x) germe(s)

identifié(s) (idéalement grâce à une ponction guidée) et sur un drainage en cas d'abcès volumineux.

Autres

L'obstruction de la voie biliaire principale par localisation duodénale d'une MC est tout à fait exceptionnelle [73].

Manifestations hépatobiliaires conséquences indirectes des MICI

Stéatose hépatique

La stéatose est l'anomalie hépatique la plus fréquemment associée aux MICI. Sa prévalence estimée selon des critères échographiques peut atteindre 40 % [74]. Cette stéatose est généralement asymptomatique et entraîne peu de modifications des tests hépatiques (augmentation modérée de l'activité de la γ GT et/ou des transaminases). La stéatose en elle-même n'a habituellement pas de conséquence clinique. Cependant, la prévalence des lésions de stéatohépatite n'est pas connue. L'existence d'une stéatose apparaît corrélée à l'état général du patient et à la sévérité de la MICI (rôle de la malnutrition, de la corticothérapie et de la nutrition parentérale...) [63]. L'incidence de la stéatose a probablement diminué au cours des 20 dernières années en raison d'une meilleure prise en charge des MICI. Des travaux récents suggèrent que les traitements anti-TNF pourraient avoir un effet bénéfique dans le syndrome métabolique au cours de la maladie de Crohn comme cela a été décrit au cours de la polyarthrite rhumatoïde [75].

Lithiase biliaire

La prévalence de la lithiase biliaire cholestérolique est plus élevée (jusqu'à un tiers) chez les patients ayant une MC iléale et/ou une résection de la partie terminale de l'iléon. La formation accrue des calculs est due à la malabsorption des acides biliaires (aboutissant à une sur-saturation de la bile en cholestérol) en rapport avec

l'atteinte iléale. Par contre, la prévalence de la lithiase biliaire ne semble pas différente de celle de la population générale en cas de RCH [76]. Cependant, une cholecystectomie systématique lors d'une résection iléale n'apparaît pas recommandée [77].

Autres lésions

D'autres lésions ont été décrites mais sont anecdotiques bien que parfois graves :

- *L'amylose hépatique* est observée surtout en cas de MC sévère avec complications infectieuses et/ou résection intestinale [78]. Il existe une prédominance masculine. Le tableau associe à des degrés divers hépatomégalie, cholestase et hypertension portale.
- *Le syndrome de Budd-Chiari* est exceptionnel [79]. Une thrombophilie associée doit toujours être recherchée. Parmi les cas rapportés, il s'agissait plus souvent d'une RCH que d'une MC [80].
- *Péliose et dilatation sinusoidale* ont été rapportées au cours des MICI en dehors de toute prise de contraception œstroprogestative ou d'azathioprine [81]. La principale manifestation est une cholestase anictérique parfois compliquée d'une hypertension portale.

Conclusions pratiques

Devant des anomalies chroniques des tests hépatiques, la connaissance des pathologies hépatobiliaires énumérées ci-dessus ne doit pas faire négliger la recherche des causes habituelles d'hépatopathie dans la population générale (consommation excessive d'alcool, hépatite C, stéatohépatite...). Les examens complémentaires de 1^{re} ligne à visée étiologique sont le dosage pondéral des immunoglobulines, la recherche des autoanticorps et l'échographie abdominale. Les principaux diagnostics « spécifiques » à envisager sont : a) en cas d'augmentation chronique des transaminases (+/- γ GT) : une stéatose, une HAI, une toxicité médicamenteuse voire une CSP et b) en cas

Tableau 4. Orientation pratique du diagnostic des principales hépatopathies associées aux MICI

↑ Transaminases (+/- γGT) (pathologies « spécifiques »)	↑ Phosphatases Alc (+/- γGT) (pathologies « spécifiques »)
Toxicité médicamenteuse	Cholangite sclérosante
Hépatite auto-immune	Pathologie vasculaire du foie (HNR médicamenteuse +++)
Cholangite sclérosante (Stéatose)	Granulomatose hépatique Amylose

d'augmentation des phosphatases alcalines (+/- γGT) : une CSP, une pathologie vasculaire intra-hépatique (en particulier une hyperplasie nodulaire régénérative d'origine médicamenteuse) et plus rarement une granulomatose voire une amylose (Tableau 4). Les examens de 2^e intention sont la Bili-IRM (en cas de cholestase) et la PBH dont l'interprétation requiert une bonne connaissance des lésions biliaires et vasculaires. Un diagnostic précoce est important en raison des implications thérapeutiques : arrêt d'un médicament hépatotoxique, traitement par corticoïdes des HAI, traitement par acide ursodésoxycholique (20 mg/kg/j) des CSP à un stade initial. Le diagnostic de CSP a également des conséquences sur la prise en charge globale des patients en raison du risque de cholangiocarcinome et du risque accru de cancer du colon.

Références

- Mendes FD, Levy C, Enders FB, Loftus EV, Jr., Angulo P, Lindor KD. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:344-50.
- 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;35:84-9.
- 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;359:150-7.
- 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;125:1364-9.
- Bergquist A, Glaumann H, Lindberg B, Broome U. Primary sclerosing cholangitis can present with acute liver failure: Report of two cases. *J Hepatol* 2006;44:1005-8.
- 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.
- Balasubramaniam K, Wiesner RH, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis with normal serum alkaline phosphatase activity. *Gastroenterology* 1988;95:1395-8.
- Chazouilleres O, Wendum D. [Diseases of the intrahepatic bile duct: diagnosis and principles of treatment]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:307-8.
- Olsson R, Hagerstrand I, Broome U, Danielsson A, Jarnerot G, Loof L, Prytz H, et al. Sampling variability of percutaneous liver biopsy in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Pathol* 1995;48:933-5.
- Chen LY, Goldberg HI. Sclerosing cholangitis: broad spectrum of radiographic features. *Gastrointest Radiol* 1984;9:39-47.
- 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;33:520-7.
- 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;64:219-23.
- Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:29.
- Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006;44:1063-74.
- Kaw M, Silverman WB, Rabinovitz M, Schade RR. Biliary tract calculi in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:72-5.
- 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;51:562-6.
- 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.
- 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;75:688-94.
- Zein CO, Lindor KD, Angulo P. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004;39:204-10.
- Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Zioli 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;43:1118-24.
- Bergquist A, Ekbom A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, Hultcrantz R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321-7.
- 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;99:523-6.

23. Leidenius M, Hockersted K, Broome U, Ericzon BG, Friman S, Olausson M, Schruppf E. Hepatobiliary carcinoma in primary sclerosing cholangitis: a case control study. *J Hepatol* 2001;34:792-8.
24. 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.
25. Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2008;48:598-605.
26. 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;30:669-73.
27. 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;28:700-6.
28. 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;43:358-60.
29. Prytz H, Keiding S, Bjornsson E, Broome U, Almer S, Castedal M, Munk OL. Dynamic FDG-PET is useful for detection of cholangiocarcinoma in patients with PSC listed for liver transplantation. *Hepatology* 2006;44:1572-80.
30. Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Halling KC, Lindor KD. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008;48:1106-17.
31. Ludwig J. Small-duct primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:11-17.
32. Bjornsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, Boberg KM, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2008;134:975-80.
33. 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.
34. 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;33:544-53.
35. 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;45:1547-54.
36. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Topazian MD, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706-15.
37. Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006;26:31-41.
38. Loftus EV, Jr., Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Jewell DA, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005;54:91-6.
39. Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, Lindstrom E, Loof L, Rolny P, Ryden BO, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991;100:1319-23.
40. Fausa O, Schruppf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:31-9.
41. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, Vyberg M, Tage-Jensen U, Rasmussen SN. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:604-10.
42. Broome U, Olsson R, Loof L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, Prytz H, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:610-5.
43. Cangemi JR, Wiesner RH, Beaver SJ, Ludwig J, MacCarty RL, Dozois RR, Zinsmeister AR, et al. Effect of proctocolectomy for chronic ulcerative colitis on the natural history of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1989;96:790-4.
44. Sokol H, Cosnes J, Chazouilleres O, Beaugerie L, Tiret E, Poupon R, Seksik P. Disease activity and cancer risk in inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3497-503.
45. Broome U, Lofberg R, Veress B, Eriksson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995;22:1404-8.
46. 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.
47. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004;126:1634-48.
48. Wiesner RH, LaRusso NF, Dozois RR, Beaver SJ. Peristomal varices after proctocolectomy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1986;90:316-22.
49. Penna C, Dozois R, Tremaine W, Sandborn W, LaRusso N, Schleck C, Ilstrup D. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:234-9.
50. Mathis KL, Dozois EJ, Larson DW, Cima RR, Sarmiento JM, Wolff BG, Heimbach JK, et al. Ileal pouch-anal anastomosis and liver transplantation for ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis. *Br J Surg* 2008;95:882-6.
51. 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.

52. Pardi DS, Loftus EV, Jr., Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-93.
53. Vera A, Moledina S, Gunson B, Hubscher S, Mirza D, Olliff S, Neuberger J. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis of liver allograft. *Lancet* 2002;360:1943-4.
54. Papatheodoridis GV, Hamilton M, Mistry PK, Davidson B, Rolles K, Burroughs AK. Ulcerative colitis has an aggressive course after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1998;43:639-44.
55. Loftus EV, Jr., Aguilar HI, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Krom RA, Zinsmeister AR, Graziadei IW, et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1998;27:685-90.
56. LaRusso NF, Shneider BL, Black D, Gores GJ, James SP, Doo E, Hoofnagle JH. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology* 2006;44:746-64.
57. Hommes DW, Erkelens W, Ponsioen C, Stokkers P, Rauws E, van der Spek M, ten Kate F, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:522-6.
58. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group*. *N Engl J Med* 1997;336:691-5.
59. 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;129:1464-72.
60. Perdigoto R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1992;14:325-31.
61. Jang HJ, Kim GS, Eun CS, Kae SH, Jang WY, Lee J. Development of primary biliary cirrhosis in a patient with Crohn's disease: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2005;50:2335-7.
62. McCluggage WG, Sloan JM. Hepatic granulomas in Northern Ireland: a thirteen year review. *Histopathology* 1994;25:219-28.
63. Memon MI, Memon B, Memon MA. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *HPB Surg* 2000;11:363-71.
64. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:617-28.
65. Spina L, Saibeni S, Battaglioli T, Peyvandi F, de Franchis R, Vecchi M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: role of inherited thrombophilia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2036-41.
66. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, Grisar J, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542-8.
67. Ng SS, Yiu RY, Lee JF, Li JC, Leung KL. Portal venous gas and thrombosis in a Chinese patient with fulminant Crohn's colitis: a case report with literature review. *World J Gastroenterol* 2006;12:5582-6.
68. Tung JY, Johnson JL, Liacouras CA. Portal-mesenteric pylephlebitis with hepatic abscesses in a patient with Crohn's disease treated successfully with anticoagulation and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:474-8.
69. Baddley JW, Singh D, Correa P, Persich NJ. Crohn's disease presenting as septic thrombophlebitis of the portal vein (pylephlebitis): case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1999;94:847-9.
70. Margalit M, Elinav H, Ilan Y, Shalit M. Liver abscess in inflammatory bowel disease: report of two cases and review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1338-42.
71. Navot-Mintzer D, Koren A, Shahbari A, Nussinson E, Sakran W. Liver abscesses as the presenting manifestation of Crohn's disease in an adolescent. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:666-7.
72. Patel TR, Patel KN, Boyarsky AH. Staphylococcal liver abscess and acute cholecystitis in a patient with Crohn's disease receiving infliximab. *J Gastrointest Surg* 2006;10:105-10.
73. Yung K, Oviedo J, Farraye FA, Becker JM, Andrews CW, Jr., Lichtenstein D. Ampullary stenosis with biliary obstruction in duodenal Crohn's disease: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2005;50:1118-21.
74. Bargiggia S, Maconi G, Elli M, Molteni P, Ardizzone S, Parente F, Todaro I, et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:417-20.
75. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li TK, Li EK. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1495-8.
76. Parente F, Pastore L, Bargiggia S, Cucino C, Greco S, Molteni M, Ardizzone S, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology* 2007;45:1267-74.
77. Chew SS, Ngo TQ, Douglas PR, Newstead GL, Selby W, Solomon MJ. Cholecystectomy in patients with Crohn's ileitis. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1484-88.
78. Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:295-300.
79. Praderio L, Dagna L, Longhi P, Rubin G, Sabbadini MG. Budd-Chiari syndrome in a patient with ulcerative colitis: association with anticardiolipin antibodies. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:203-4.
80. Whiteford MH, Moritz MJ, Ferber A, Fry RD. Budd-Chiari syndrome complicating restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1220-4.
81. Launay D, Hatron PY, Queyrel V, Leteurtre E, Beaulieu S, Lemann M, Hachulla E, et al. [Unusual association: hepatic peliosis and Crohn's disease]. *Rev Med Interne* 2002;23:198-202.

Questions à choix unique

Question 1

MICI et pathologies hépato-biliaires

- A. L'amylose hépatique est une complication fréquente
- B. La stéatose est rare (< 10 %)
- C. En cas d'anomalies chroniques des tests hépatiques, la cholangite sclérosante primitive est un des principaux diagnostics à envisager
- D. L'absence d'augmentation de l'activité des phosphatases alcalines permet d'éliminer une cholangite sclérosante
- E. L'hépatotoxicité des médicaments utilisés dans les MICI ne se discute qu'en cas de « cytolysse »

Question 2

MICI et pathologies hépato-biliaires

- A. Chez les patients ayant une RCH, la prévalence de la lithiase biliaire est plus élevée que dans la population générale
- B. Chez les patients ayant une maladie de Crohn, la prévalence de la lithiase biliaire est plus élevée que dans la population générale
- C. Chez les patients ayant une MICI, la cirrhose biliaire primitive est plus fréquente que l'hépatite auto-immune
- D. En cas d'association MICI-CSP, l'activité de la MICI est habituellement importante
- E. En cas d'association MICI-CSP, les recommandations concernant la surveillance du colon ne sont pas différentes de celles d'une RCH sans CSP

Question 3

Imagerie des voies biliaires et cholangite sclérosante primitive

- A. Une échographie normale permet d'éliminer le diagnostic
- B. Le cathétérisme rétrograde des voies biliaires est fait quasi-systématiquement
- C. Il existe une forme particulière caractérisée par l'absence d'anomalies des voies biliaires en cholangiographie (Bili-IRM ou cathétérisme rétrograde)
- D. Il est habituellement facile d'éliminer un cholangiocarcinome
- E. La corrélation entre la sévérité des anomalies cholangiographiques et l'intensité des anomalies biologiques est bonne