

Mise-au-point

La cholangite
sclérosante
primitive

Primary sclerosing cholangitis

Sara Lemoine⁽¹⁾, Marine Camus⁽¹⁾
Edouard Chambenois⁽²⁾, Dominique Wendum⁽³⁾¹ Hôpital Saint-Antoine, Service d'hépatogastroentérologie,
Centre de référence des maladies inflammatoires des voies
biliaires et des hépatites auto-immunes, Paris² Hôpital Saint-Antoine, Service de radiologie, Paris³ Hôpital Saint-Antoine, Service d'anatomie pathologique, Paris

e-mail : <sara.lemoine@aphp.fr>

Résumé

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie rare caractérisée par des lésions fibro-inflammatoires sténosantes des voies biliaires. Elle affecte préférentiellement le sujet de sexe masculin, à un âge médian de 40 ans, souvent porteur d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Sa présentation clinique est variable allant du sujet asymptomatique, de signes aspécifiques tels que l'asthénie ou le prurit jusqu'à la cirrhose décompensée. Le diagnostic repose sur l'association de trois critères : 1) une cholestase chronique, 2) des lésions typiques sur l'imagerie ou bien l'histologie hépatique, 3) l'absence d'arguments pour une cholangite sclérosante secondaire. La cholangite à IgG4 fait partie des causes de cholangites sclérosantes secondaires. La cholangio-IRM est l'examen-clé pour le diagnostic de CSP. En plus de mettre en évidence les lésions radiologiques typiques des voies biliaires, elle apprécie le retentissement sur le parenchyme hépatique. La biopsie hépatique est indispensable pour le diagnostic de CSP lorsque la cholangio-IRM est non diagnostique (CSP des petits canaux) ou pour le diagnostic de syndrome de chevauchement (CSP + hépatite auto-immune). La CSP expose aux risques d'angiocholites et de cirrhose biliaire secondaire. En dehors de toute cirrhose, la CSP expose au risque de cholangiocarcinome et de carcinome de la vésicule biliaire. Alors que sa prise en charge diagnostique a nettement été améliorée par les progrès de l'imagerie (notamment de la cholangio-IRM), la prise en charge thérapeutique de la CSP n'a que peu progressé. Le traitement de la CSP repose sur l'acide ursodésoxycholique alors que celui-ci n'a pas montré d'efficacité sur la survie des malades. Le traitement endoscopique est indiqué en cas de sténose serrée symptomatique et doit toujours être accompagné de prélèvements biliaires du fait du risque élevé de cholangiocarcinome. La transplantation hépatique est indiquée en cas de cirrhose décompensée ou d'altération importante de la qualité de vie. Malgré un risque de récurrence de CSP sur le greffon, le pronostic des patients CSP après transplantation hépatique est bon.

■ **Mots clés** : voies biliaires, MICI, bili-IRM, cholangiocarcinome, acide ursodésoxycholique, traitement endoscopique

Pour citer cet article : Lemoine S, Camus M, Chambenois E, Wendum D. La cholangite sclérosante primitive. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 912-921. doi : 10.1684/hpg.2018.1680

Abstract

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a rare progressive liver disease characterised by bile duct strictures caused by inflammatory and fibrotic damages. PSC patients are usually male patients, with a median age of 40, most often with inflammatory bowel disease. Clinical symptoms of PSC can be absence of any symptom, fatigue and pruritus or end stage liver disease. Diagnosis of PSC can be made if the three following criteria are met: 1) chronic cholestasis, 2) typical radiological or histological features, 3) exclusion of causes of secondary sclerosing cholangitis. Autoimmune IgG4 -related cholangitis is part of the causes of secondary sclerosing cholangitis. Magnetic resonance cholangiography has become the key tool for diagnosis of PSC. Magnetic resonance cholangiography shows typical radiological features of bile ducts and also evaluates impact of bile duct strictures on liver parenchyma. Liver biopsy is essential for diagnosis of small duct PSC, in which magnetic resonance cholangiography is normal, and for the diagnosis of overlap syndrome (PSC+ autoimmune hepatitis). PSC patients are at risk to develop iterative acute cholangitis and secondary biliary cirrhosis. Moreover, PSC is associated with an increased risk of cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. Whereas diagnostic management of PSC has improved, notably with development of magnetic resonance cholangiography, therapeutic management remains limited. Ursodeoxycholic acid is the only treatment for PSC patients although studies have not shown benefit of this medication on survival of PSC patients. Therapeutic endoscopy should be restricted to symptomatic biliary strictures and should always be performed with concomitant ductal sampling because of high risk of cholangiocarcinoma. Liver transplantation is the therapeutic option for PSC patients with end stage liver disease or seriously reduced quality of life. Despite a risk of PSC recurrence on liver graft, prognosis of PSC patients after liver transplantation is good.

■ **Key words:** biliary disease, IBD, magnetic resonance cholangiography, cholangiocarcinoma, ursodeoxycholic acid, therapeutic endoscopy

Définition et épidémiologie

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie inflammatoire des voies biliaires de cause précise inconnue mais pour laquelle un mécanisme auto-immun est fortement suspecté. Elle se caractérise par des lésions fibro-inflammatoires sténosantes des voies biliaires [1]. C'est une maladie rare dont la prévalence est estimée à 1 pour 10 000 habitants. Il existe un gradient nord-sud avec une prévalence plus importante dans les pays du nord que dans les pays du sud. La CSP survient le plus

souvent chez un homme (sex ratio M:F de 2:1), à un âge médian de 40 ans au diagnostic, souvent porteur d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) [2].

Abréviations

AUDC	acide ursodésoxycholique
CPRE	cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
CSP	cholangite sclérosante primitive
Ig	immunoglobuline
MICI	maladie inflammatoire chronique de l'intestin
PBH	ponction biopsie hépatique

“ La cholangite sclérosante primitive survient le plus souvent chez un homme, à un âge médian de 40 ans, souvent porteur d'une MICI ”

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin associée à la cholangite sclérosante primitive

La CSP est associée à une MICI dans 70 % des cas, ce qui justifie de chercher systématiquement la présence d'une MICI lors du diagnostic de CSP (tableau 1). À l'inverse, seulement 8 % des patients avec MICI ont une CSP. On estime que les patients atteints de CSP qui ont une MICI ont une rectocolite hémorragique dans les trois quarts des cas et une maladie de Crohn dans un quart des cas. Néanmoins, les données récentes de la littérature rapportent un phénotype de MICI spécifique chez le patient avec CSP, en faveur d'une MICI du 3^e type [3]. Ce phénotype se caractérise par une pancolite plus fréquente, une iléite de reflux, une épargne rectale, et surtout un risque de cancer colorectal nettement plus élevé que chez les patients avec MICI sans CSP, justifiant une coloscopie de dépistage de façon annuelle.

“ Les patients atteints de cholangite sclérosante primitive avec MICI ont un sur-risque de cancer colorectal, justifiant une coloscopie de dépistage annuelle ”

Tableau 1. Bilan initial à réaliser lors du diagnostic de cholangite sclérosante primitive.

Examen	But
Cholangio-IRM	Diagnostic positif
Dosage sérique IgG4	Éliminer une cholangite à IgG4
Sérologie VIH	Éliminer une cholangite secondaire à une immunodépression
Iléocoloscopie avec biopsies	Chercher une MICI associée
Mesure élasticité hépatique	Évaluer fibrose (valeur basale)
Dosage sérique CA19-9	Dépister un cholangiocarcinome (valeur basale)
Dosage vitamine D Ostéodensitométrie	Dépister une ostéoporose secondaire
Bilan lipidique	Dépister une dyslipidémie

Présentation clinico-biologique

Sur le plan clinique, la présentation clinique de la CSP est très variable. Le patient peut être asymptomatique, et le diagnostic est fait devant des anomalies du bilan hépatique. Les manifestations cliniques de la CSP peuvent être une asthénie, un prurit, des douleurs de l'hypochondre droit, ou bien la survenue d'angiocholites à répétition. Enfin, la CSP peut être diagnostiquée à un stade avancé de la maladie avec cirrhose décompensée. Sur le plan biologique, la CSP se manifeste par une cholestase chronique avec ou sans ictère. Les anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) peuvent être positifs mais sont peu sensibles ; leur dosage n'est donc pas recommandé.

“ La présentation clinique de la cholangite sclérosante primitive est très variable : asymptomatique, asthénie, prurit, douleurs de l'hypochondre droit ”

Présentation radiologique

La CSP se manifeste par des lésions typiques des voies biliaires sur l'imagerie. L'imagerie des voies biliaires était réalisée hier par cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) et l'est aujourd'hui par imagerie par résonance magnétique (cholangio-IRM), technique non invasive ayant montré une très bonne sensibilité pour le diagnostic positif de CSP. Ainsi, la cholangio-IRM est la modalité d'imagerie recommandée en première intention pour le diagnostic de CSP [4]. L'IRM permet d'étudier à la fois les voies biliaires et le parenchyme hépatique.

“ La cholangio-IRM est l'imagerie recommandée en première intention pour le diagnostic de cholangite sclérosante primitive ”

La cholangio-IRM (ou bili-IRM) est un examen d'interprétation difficile qui doit être réalisé par un radiologue expérimenté [5]. Cet examen comprend des séquences de cholangio-IRM, de préférence en 3D, ainsi que des séquences classiques en T1, T2 et diffusion ; il est également recommandé de réaliser des séquences avec injection de produit de contraste. Le diagnostic radiologique de CSP repose sur la mise en évidence de multiples sténoses biliaires associées à des dilatations [6] (figures 1 et 2 A). Ces lésions peuvent affecter soit uniquement les voies biliaires intrahépatiques, soit les voies biliaires intra-

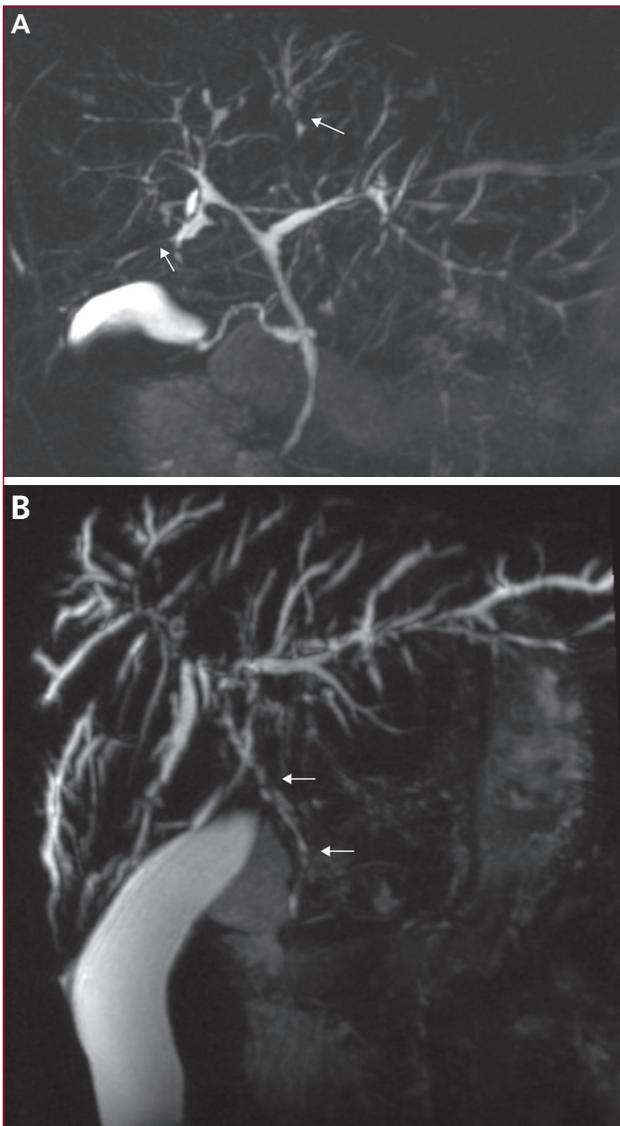


Figure 1. Lésions typiques de cholangite sclérosante primitive en bili-IRM. A) Séquence bili-IRM 3D montrant une atteinte des voies biliaires intrahépatique : Respect global de la voie biliaire principale et de la convergence. Atteinte diffuse des voies biliaires intrahépatiques avec alternance de sténoses (flèches) et dilatations. B) Séquence bili-IRM 3D montrant une atteinte des voies biliaires intra- et extrahépatiques : atteinte sévère de la voie biliaire principale avec multiples sténoses courtes et serrées (flèches). Atteinte diffuse des voies biliaires intrahépatiques avec alternance de sténoses et dilatations.

et extrahépatiques soit plus rarement les voies biliaires extrahépatiques seules (figure 1). La cholangio-IRM permet de réaliser une véritable cartographie des lésions des voies biliaires : localisation, sténose courte ou longue, serrée ou non. Il peut également exister un épaississement de la paroi des voies biliaires, visible sur les séquences en pondération T2 ; cet épaississement est souvent bien

visible sur les séquences injectées car la paroi est intensément rehaussée (figure 2D).

“ Le diagnostic radiologique de cholangite sclérosante primitive repose sur la mise en évidence de multiples sténoses biliaires associées à des dilatations ”

En plus de l'étude des voies biliaires, l'IRM apporte des informations sur le parenchyme hépatique. En effet, les lésions biliaires entraînent un retentissement sur le parenchyme hépatique. Des anomalies de signal sont visibles en correspondance des territoires avec sténoses biliaires. Ces anomalies se traduisent par une hétérogénéité du signal du parenchyme avec des plages en hypersignal T2 et surtout en diffusion (figures 2B et C). Elles sont de topographie souvent périphérique et segmentaire. Ces modifications sont vraisemblablement secondaires à la cholestase, l'inflammation voire la fibrose. Ce retentissement parenchymateux se voit également sous la forme de troubles de perfusion avec une hétérogénéité du rehaussement du parenchyme hépatique au temps artériel. À des stades plus avancés de la maladie apparaissent des signes d'hépatopathie chronique avec une dysmorphie hépatique (contours bosselés, atrophie de certains segments) et des signes d'hypertension portale (voies de dérivation, splénomégalie, ascite).

“ L'IRM permet également d'apprécier le retentissement des lésions biliaires sur le parenchyme hépatique ”

Il existe un grand polymorphisme des lésions radiologiques de la CSP. Les formes discrètes peuvent se traduire par des sténoses biliaires intrahépatiques sans dilatation et sans retentissement parenchymateux témoignant d'une maladie peu obstructive et peu fibrosante. *A contrario*, il existe des formes sévères, progressives, avec dilatations des voies biliaires intrahépatiques en amont de sténoses avec retentissement parenchymateux important. L'histoire naturelle tend soit vers une stabilité soit vers une aggravation des lésions radiologiques [7]. La cholangio-IRM a un rôle-clé dans le diagnostic initial de la maladie mais aussi une place importante au cours du suivi de la maladie. L'IRM peut également mettre en évidence des calculs intrahépatiques en amont de sténoses sous la forme d'hypersignaux T1 au sein des voies biliaires. En effet, la fréquence des calculs biliaires a été rapportée à 56 % au cours de la CSP [7]. Ces calculs apparaissent de façon secondaire aux sténoses biliaires et augmentent encore davantage le risque d'angiocholites déjà présent chez les patients atteints de CSP.

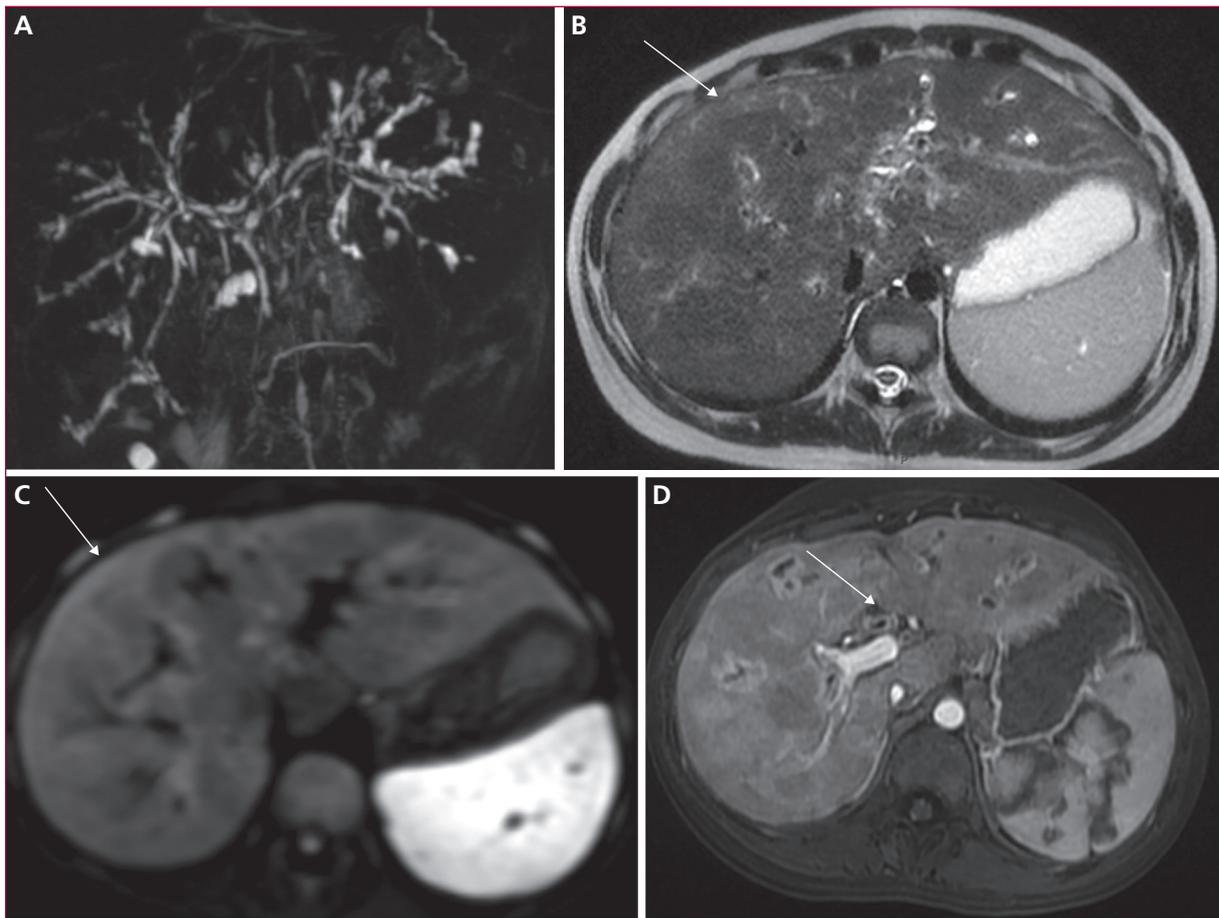


Figure 2. Lésions biliaires et parenchymateuses de la cholangite sclérosante primitive en IRM. A) Séquence bili-IRM 3D : atteinte diffuse avec alternance de sténoses et dilatations des voies biliaires intra- et extrahépatiques. B) Séquence T2 : Retentissement parenchymateux sous la forme de plages en hypersignal T2, de topographie périphérique et segmentaire. C) Séquence diffusion : retentissement parenchymateux sous la forme de plages en hypersignal, de topographie périphérique et segmentaire. D) Séquence T1 après injection de gadolinium : épaissement avec prise de contraste de la paroi des voies biliaires. Hétérogénéité du rehaussement du parenchyme en rapport avec des troubles perfusionnels.

Aspects histologiques

Sur l'histologie hépatique, la lésion typique de cholangite sclérosante est la cholangite fibreuse qui se présente sous la forme d'une fibrose lamellaire concentrique autour d'un canal biliaire pouvant aboutir à une obstruction canalaire (*figure 3*). Cette lésion est spécifique de la cholangite sclérosante mais elle est peu sensible, trouvée dans seulement 30 % des cas, en moyenne. Une biopsie hépatique de grande taille et la réalisation de multiples niveaux de coupe améliorent la sensibilité diagnostique. Il est important de souligner que cette lésion histologique de cholangite fibreuse peut être tout aussi bien présente en cas de CSP qu'en cas de cholangite sclérosante secondaire (*cf. infra*) et que le contexte clinique et l'imagerie seront indispensables pour distinguer l'une ou l'autre maladie. L'histologie hépatique permet de

chercher d'autres signes moins spécifiques mais qui orienteront vers une maladie biliaire ou cholangiopathie : atrophie des cholangiocytes, irrégularité du canal biliaire, cholestase, réaction ductulaire marquée. L'histologie hépatique permettra également de chercher des signes d'hépatite auto-immune en cas de suspicion d'« *overlap syndrome* » (*cf. infra*). Enfin, l'histologie hépatique pourra évaluer la sévérité de la fibrose hépatique. Il est important de préciser que la ponction biopsie hépatique (PBH) n'est pas indispensable pour poser le diagnostic de CSP lorsque la cholangio-IRM est diagnostique. Les indications de la PBH au cours de la CSP sont détaillées dans le *tableau 2*.

“ La biopsie hépatique n'est pas indispensable pour poser le diagnostic de cholangite sclérosante primitive lorsque la cholangio-IRM est diagnostique ”

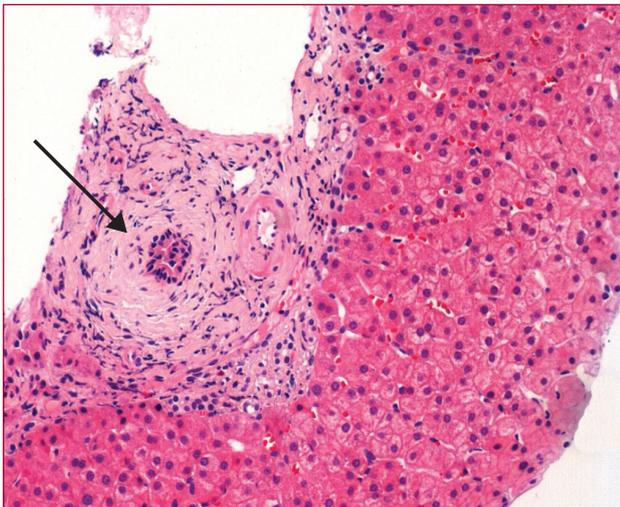


Figure 3. Aspects histologiques de la cholangite sclérosante primitive. Ponction biopsie hépatique montrant une cholangite fibreuse (coloration hématoxyline-éosine, $\times 100$ grandissement original).

Démarche diagnostique

Le diagnostic positif de CSP se fait sur l'association des trois critères suivants : cholestase chronique, lésions typiques à l'imagerie des voies biliaires ou sur l'histologie hépatique et absence d'arguments pour une cause de cholangite sclérosante secondaire [4, 8] (figure 4). Les cholangites sclérosantes secondaires représentent donc les diagnostics différentiels de la CSP. Il existe de nombreuses causes de cholangite secondaire : les principales sont un obstacle chronique (calcul, tumeur), une cause infectieuse (chez le patient VIH positif immunodéprimé) ou une cause ischémique (notamment après un séjour en réanimation [9] ou bien encore après thrombose de l'artère hépatique dans les suites d'une transplantation hépatique). La cholangite à IgG4

Tableau 2. Indications de la ponction biopsie hépatique au cours d'une cholangite sclérosante primitive.

Indication	But
Élévation transaminases $> 5 N$ Ou gammaglobulines ou IgG élevées Ou anticorps anti-tissu positifs	Chercher <i>overlap syndrome</i>
Cholangio-IRM normale	Chercher une cholangite sclérosante primitive des petits canaux
Essai thérapeutique	Évaluer la fibrose avant et après traitement

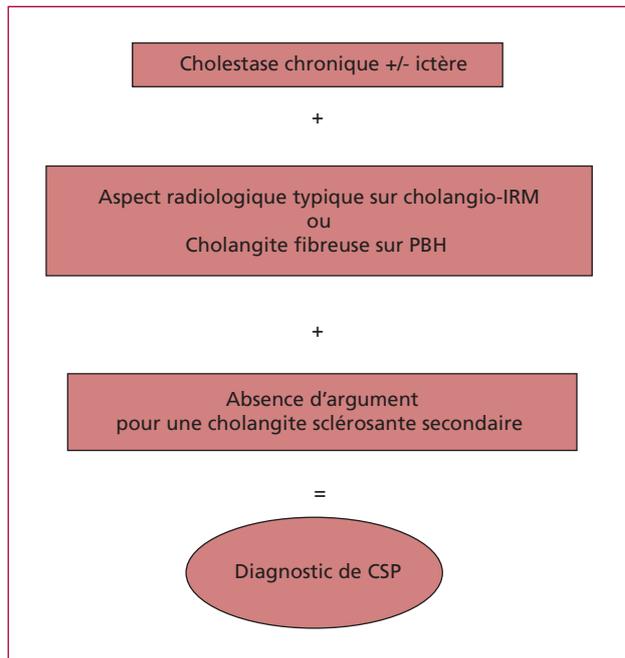


Figure 4. Démarche diagnostique. PBH : ponction biopsie hépatique.

représente une cause particulière de cholangite secondaire. Elle survient sur un terrain différent de la CSP : plutôt un homme d'âge mûr, âge médian de 65 ans, sans MICI, et est souvent associée à une pancréatite auto-immune. Dans la cholangite à IgG4, la concentration sérique d'IgG4 est élevée. Le diagnostic de cholangite à IgG4 est difficile et repose sur un faisceau d'arguments cliniques biologiques radiologiques et histologiques [10]. Néanmoins, il est important de savoir évoquer ce diagnostic car contrairement à la CSP, la cholangite à IgG4 se caractérise par une forte sensibilité à la corticothérapie qui permet le plus souvent une rémission. C'est pourquoi il est recommandé de réaliser le dosage des IgG4 sériques lors du bilan diagnostique initial de CSP (tableau 1) même si l'élévation des IgG4 n'est pas spécifique de la cholangite à IgG4 et peut aussi se rencontrer au cours de la CSP ou du cholangiocarcinome.

“ Les cholangites sclérosantes secondaires représentent donc les diagnostics différentiels de la cholangite sclérosante primitive ”

Formes cliniques

Il existe des formes cliniques particulières de CSP. La CSP des petits canaux (« *Small Duct PSC* ») affecte, comme

son nom l'indique, seulement les canaux biliaires de petite taille. Cette forme représente 5-10 % des CSP. Elle est plus fréquemment associée à une maladie de Crohn. Dans cette forme, l'imagerie des voies biliaires est normale et donc l'histologie hépatique est indispensable pour en faire le diagnostic. La CSP des petits canaux a un pronostic meilleur que la CSP classique [11].

“ Dans la forme cholangite sclérosante primitive des petits canaux (Small Duct), l'imagerie des voies biliaires est normale ”

La deuxième forme clinique est le syndrome de chevauchement ou « *overlap syndrome* » défini par l'association d'une CSP et d'une hépatite auto-immune. Cette forme représente 10 % des CSP et affecte surtout l'enfant et l'adulte jeune, elle est désignée « cholangite sclérosante auto-immune » par la littérature anglo-saxonne [12]. En cas d'*overlap syndrome*, la biologie hépatique montre une cytolysse importante (transaminases supérieures à 5 fois la normale). L'histologie est également indispensable pour poser le diagnostic d'*overlap syndrome*. Le pronostic de l'*overlap syndrome* est meilleur que celui de la CSP classique [11].

“ L'overlap syndrome est défini par l'association d'une cholangite sclérosante primitive et d'une hépatite auto-immune ”

Pronostic

L'évolution de la CSP est très variable. Alors que certains patients restent asymptomatiques toute leur vie, d'autres vont présenter des angiocholites à répétition et d'autres vont évoluer rapidement vers la cirrhose biliaire secondaire. Le délai médian de survie sans transplantation hépatique est estimé à 21,3 ans [13]. Plusieurs facteurs ont été rapportés comme ayant une valeur pronostique au cours de la CSP : l'âge, la bilirubinémie, le score de fibrose sur l'histologie et l'élastométrie hépatique mesurée par le FibroScan® [14], la diminution des phosphatases alcalines au cours du temps, les lésions radiologiques de CSP.

“ La cholangite sclérosante primitive expose aux risques d'angiocholites et de cirrhose biliaire secondaire ”

En dehors de toute cirrhose, les patients atteints de CSP sont à risque de développer un cholangiocarcinome (risque 400 fois supérieur par rapport aux patients sans CSP).

Dans la moitié des cas, le cholangiocarcinome survient dans la première année qui suit le diagnostic de CSP. Après la première année, le risque de cholangiocarcinome est estimé à 0,5 à 1,5 % par an. Plusieurs facteurs favorisant la survenue du cholangiocarcinome ont été identifiés : le sexe masculin, un âge élevé au diagnostic, un antécédent de dysplasie ou cancer colorectal, la présence d'une RCH versus maladie de Crohn ou absence de MICI [11]. Son diagnostic est un véritable défi car l'imagerie est peu performante pour distinguer une sténose biliaire d'origine inflammatoire d'une sténose d'origine tumorale. Ce diagnostic devra être suspecté devant toute aggravation clinique (apparition d'un ictère, altération de l'état général), biologique (majoration de la cholestase augmentation du CA 19-9) et/ou aggravation radiologique (apparition ou aggravation d'une sténose biliaire) (figure 5). Si un cholangiocarcinome est suspecté, il est recommandé de réaliser une CPRE avec brossage et biopsies endobiliaires (cf. *infra*). Si le cholangiocarcinome est résécable, le traitement curatif sera la résection chirurgicale. Certains patients très sélectionnés atteints d'un cholangiocarcinome hilaire peuvent être éligibles à une transplantation hépatique avec radiochimiothérapie néoadjuvante et chimiothérapie adjuvante permettant une survie de 50 % à 5 ans [15]. En cas de tumeur non résécable, le traitement repose sur la chimiothérapie à visée palliative. Le pronostic du cholangiocarcinome est sombre, avec une survie inférieure à 10 % à 5 ans du diagnostic [16].

Les patients atteints de CSP sont aussi à risque de développer des lésions de la vésicule biliaire : calcul ou tumeur (dont 50 % seront des tumeurs malignes). Le carcinome de la vésicule affecte 3 % des patients

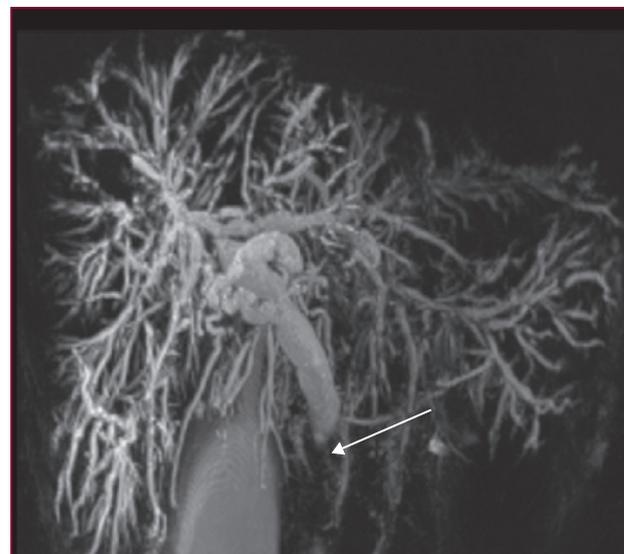


Figure 5. Aspect radiologique d'un cholangiocarcinome. Séquence bili-IRM 3D montrant une sténose serrée (flèche) avec dilatation de l'ensemble des voies biliaires au-dessus de la sténose.

atteints de CSP poussant les sociétés savantes à recommander un dépistage par une imagerie annuelle de la vésicule biliaire [17].

“ En dehors de toute cirrhose, les patients atteints de cholangite sclérosante primitive sont à risque de développer un cholangiocarcinome ou un carcinome de la vésicule biliaire ”

“ Il est recommandé de réaliser un dépistage par une imagerie annuelle de la vésicule biliaire chez tout patient atteint de cholangite sclérosante primitive ”

Traitement

Le seul traitement de la CSP est l'acide ursodésoxycholique (AUDC). L'AUDC a montré une amélioration significative de la biologie des patients atteints de CSP mais pas de leur survie. Deux études ont rapporté un effet délétère de l'AUDC au cours de la CSP : une surmortalité de cause hépatique et un sur-risque de cancer colorectal [18, 19]. C'est probablement ces résultats qui ont motivé l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) à se positionner contre le traitement par AUDC au cours de la CSP. Il est important de noter que dans ces deux études, le traitement par AUDC était donné à forte dose (28-30 mg/kg/j). L'EASL (European Association for the Study of the Liver) se montre plus permissive en proposant le traitement de la CSP par AUDC à la dose modérée de 15 à 20 mg/kg/j sans toutefois le recommander formellement [4]. De nombreux essais thérapeutiques sont en cours pour identifier de nouvelles molécules efficaces contre la CSP. Notamment, l'acide nor-ursodésocycholique [20] et l'acide obéticholique font actuellement l'objet d'une étude de phase 3. Pour juger l'efficacité des nouveaux traitements, l'évaluation histologique de la maladie reste indispensable (tableau 2).

“ Le seul traitement disponible pour la cholangite sclérosante primitive est l'acide ursodésoxycholique mais il n'est pas formellement recommandé par les sociétés savantes ”

La place de l'endoscopie dans la prise en charge de la CSP a été bien définie par des recommandations communes de la société européenne d'endoscopie digestive (ESGE) et de la société européenne d'hépatologie (EASL) [21]. Selon ces recommandations, les indications de la CPRE avec

prélèvements biliaires associés au cours de la CSP sont : (i) symptômes cliniques significatifs ou en cours d'aggravation (ictère, angiocholite, prurit) ; (ii) augmentation rapide du taux des enzymes cholestatiques ; (iii) nouvelle sténose dominante ou progression de sténoses dominantes existantes identifiées sur la cholangio-IRM, et accessibles à un traitement endoscopique. La définition de la sténose dominante a été faite sur la CPRE et était la suivante : sténose ayant un diamètre $\leq 1,5$ mm dans le canal cholédoque et/ou $\leq 1,0$ mm dans un canal hépatique à moins de 2 cm de la confluence hépatique principale. Sur la bili-IRM, il a été proposé comme équivalent de sténose dominante le concept de sténose biliaire serrée, définie par une diminution de plus de 75 % du diamètre du canal cholédoque ou des canaux hépatiques droit ou gauche [7]. En résumé, le traitement endoscopique est indiqué en cas de sténose biliaire serrée symptomatique. Le traitement de ces sténoses biliaires serrées doit être envisagé dans un centre expert par des endoscopistes chevronnés. Les recommandations laissent à l'appréciation de l'opérateur le choix entre la dilatation au ballon et/ou la mise en place d'une prothèse biliaire comme options thérapeutiques (figure 6). En effet, les études presque essentiellement rétrospectives, avec de nombreux biais de sélection, ne permettent pas de conclure sur la supériorité de l'une ou l'autre technique ou des deux associées [21]. En raison des complications inhérentes à la CPRE et plus particulièrement en cas de CSP, une antibioprophylaxie systématiques avant la CPRE est recommandée en raison du risque d'angiocholite iatrogène.

“ Le traitement endoscopique est indiqué en cas de sténose biliaire serrée symptomatique ”

Un cholangiocarcinome doit être suspecté chez tout patient avec CSP présentant une perte de poids, une aggravation de la cholestase, une augmentation sérique du CA19-9 et/ou l'apparition ou aggravation d'une sténose biliaire serrée, en particulier si elle est associée à une masse d'allure tumorale. La suspicion de cholangiocarcinome est une indication à réaliser une CPRE. Les prélèvements endocanalaux pratiqués lors de la CPRE, à savoir le brossage cytologique et les biopsies endocanalaux, peuvent aider au diagnostic de cholangiocarcinome. Cependant, ces deux techniques d'une grande spécificité (97 %) mais d'une sensibilité modeste (43 %) ont une performance diagnostique limitée [21, 22]. C'est pourquoi, des investigations complémentaires telles que l'écho-endoscopie et la cholangioscopie peuvent être utiles dans certains cas. L'écho-endoscopie peut être intéressante en cas de masse hilaire ponctionnable ou pour la ponction de ganglions lymphatiques locorégionaux.

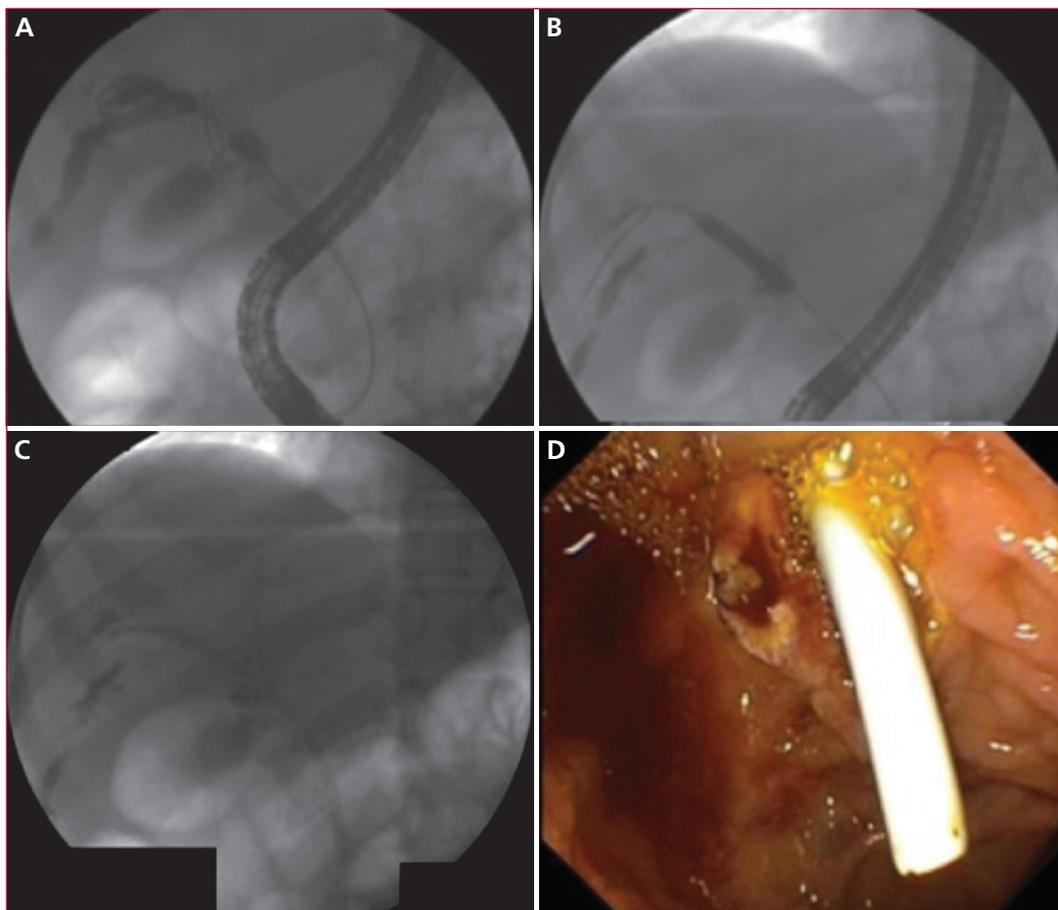


Figure 6. Traitement endoscopique d'une sténose biliaire chez un patient atteint de cholangite sclérosante primitive. A) Cholangiographie avec cathétérisme du secteur postérieur droit, montrant une sténose hilare avec dilatation en amont. B) Dilatation hydrostatique au ballonnet de 6mm de diamètre. C et D) Vues scopique et endoscopique de la prothèse biliaire plastique de 8,5 French mise en place, après dilatation de la sténose, dans le secteur postérieur droit dont l'extrémité est transpapillaire.

La cholangioscopie gagne actuellement en popularité, notamment depuis la sortie du vidéocholangioscope à usage unique (SpyglassDS™, Boston Scientific). Cette technique a montré son intérêt pour le diagnostic des sténoses biliaires d'origine indéterminée mais son utilité chez les patients atteints de CSP reste à déterminer. D'autres techniques, telles que l'échoendoscopie intracanalalaire par minisonde et l'endomicroscopie confocale endocanalalaire [23], ont montré une utilité potentielle dans la littérature pour le diagnostic du cholangiocarcinome, mais ne se sont pas établies dans la pratique clinique, probablement du fait d'un équipement lourd et coûteux pour une maladie qui reste rare.

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de CSP devra également inclure le traitement des symptômes tels que le prurit et l'asthénie ainsi que le traitement des complications éventuelles (notamment ostéoporose ou dyslipidémie secondaires à la cholestase chronique) [4]. En cas de cirrhose décompensée ou bien d'altération importante de la qualité de vie (angiocholites à répétition, prurit réfractaire), la transplantation hépatique est indiquée. Le risque de récurrence de CSP sur le greffon hépatique existe et est évalué à 20 % [1]. Néanmoins, l'efficacité de la transplantation hépatique pour CSP est bonne avec une survie à 5 ans de 75 %.

“ La suspicion de cholangiocarcinome est une indication à réaliser une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique ”

“ En cas de cirrhose décompensée ou bien d'altération importante de la qualité de vie, la transplantation hépatique est indiquée ”

Take-home messages

- La cholangite sclérosante primitive est une maladie rare, caractérisée par des lésions fibro-inflammatoires sténosantes des voies biliaires.
- La cholangite sclérosante primitive affecte préférentiellement le sujet masculin, d'un âge médian de 40 ans, souvent atteint d'une MICI.
- Le patient atteint de cholangite sclérosante primitive avec MICI a un sur-risque de cancer colorectal justifiant d'une coloscopie de dépistage annuelle.
- Le diagnostic de cholangite sclérosante primitive repose sur l'association d'une cholestase chronique, de lésions typiques sur la cholangio-IRM ou l'histologie hépatique et de l'absence d'arguments pour une cholangite sclérosante secondaire.
- La cholangite sclérosante primitive expose non seulement au risque d'angiocholites et de cirrhose biliaire secondaire mais également au risque de cholangiocarcinome et de carcinome de la vésicule secondaire.
- Le traitement de la cholangite sclérosante primitive repose sur l'acide ursodésoxycholique et la transplantation hépatique.
- La CPRE est indiquée en cas de sténose biliaire serrée symptomatique ou de suspicion de cholangiocarcinome.

Liens d'intérêts : MC a une activité de conseil auprès de Boston Scientific. SL, EC et DW déclarent n'avoir aucun liens d'intérêts en rapport avec l'article. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, et al. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol* 2017.
2. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis : a systematic review. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 1181-8.
3. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, et al. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2015 ; 21 : 1956-71.
4. European Association for the Study of the L. **EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases.** *J Hepatol* 2009 ; 51 : 237-67.
5. Arrive L, Ruiz A, El Mouhadi S, et al. MRI of cholangitis : traps and tips. *Diagn Interv Imaging* 2013 ; 94 : 757-70.
6. Azizi L, Raynal M, Cazejust J, et al. MR Imaging of sclerosing cholangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012 ; 36 : 130-8.
7. Ruiz A, Lemoine S, Carrat F, et al. Radiologic course of primary sclerosing cholangitis: Assessment by three-dimensional magnetic resonance cholangiography and predictive features of progression. *Hepatology* 2014 ; 59 : 242-50.
8. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. **Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis.** *Hepatology* 2010 ; 51 : 660-78.
9. Laurent L, Lemaitre C, Minello A, et al. Cholangiopathy in critically ill patients surviving beyond the intensive care period : a multicentre survey in liver units. *Aliment Pharmacol Ther* 2017 ; 46 : 1070-6.
10. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunglobulin G4-associated cholangitis: Clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 706-15.
11. Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, et al. **Patient age, sex, and inflammatory bowel disease phenotype associate with course of primary sclerosing cholangitis.** *Gastroenterology* 2017 ; 152 : 1975-1984 e8.
12. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood : a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001 ; 33 : 544-53.
13. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013 ; 58 : 2045-55.
14. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, 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 : 970-9 ; quiz e15-6.
15. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 88-98 e3quiz e14.
16. Bergquist A, Ekbohm A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002 ; 36 : 321-7.
17. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, et al. **ACG Clinical Guideline : Primary Sclerosing Cholangitis.** *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 646-59 ; quiz 660.
18. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009 ; 50 : 808-14.
19. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 1638-45.
20. Fickert P, Hirschfield GM, Denk G, et al. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2017 ; 67 : 549-58.
21. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, et al. **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.** *Endoscopy* 2017 ; 49 : 588-608.
22. Trikudanathan G, Navaneethan U, Njei B, et al. Diagnostic yield of bile duct brushings for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis : a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014 ; 79 : 783-9.
23. Heif M, Yen RD, Shah RJ. ERCP with probe-based confocal laser endomicroscopy for the evaluation of dominant biliary stenoses in primary sclerosing cholangitis patients. *Dig Dis Sci* 2013 ; 58 : 2068-74.