

Prise en charge de la cholangite sclérosante primitive (CSP)

Rédacteur : Olivier Chazouillères

Date: avril 2019

La CSP est une maladie rare dont beaucoup d'aspects restent mal connus et dont le seul traitement à l'efficacité établie est la transplantation hépatique. Les recommandations de pratique clinique ont donc un niveau de preuve globalement faible. La CSP réalise une maladie cholestatique d'évolution très variable mais potentiellement grave. Les deux risques principaux sont la constitution d'une cirrhose et la survenue d'un cholangiocarcinome. En outre, en cas de colite inflammatoire associée (2/3 des cas), le risque de cancer du côlon est particulièrement élevé.

Diagnostic

Le diagnostic de CSP dans sa forme habituelle peut être retenu en présence d'une **cholestase** chronique et d'anomalies typiques des voies biliaires en **cholangio-IRM** en l'absence de cause de cholangite sclérosante secondaire (antécédents chirurgicaux biliaires, maladies systémiques ou hématologiques rares, infection VIH, cholangite à IgG4...). La phase diagnostique comporte ainsi plusieurs étapes : 1) s'agit-il d'une cholangite sclérosante, 2) cette cholangite n'est-elle pas secondaire ? 3) quelles sont les éventuelles maladies associées ? et 4) quelle est la sévérité de la CSP ?

Le bilan initial d'une CSP est le suivant :

- Biologie :
 - Biologie standard et tests hépatiques usuels
 - IgG, IgM, IgG4, autoanticorps (pANCA, anti-noyaux, muscle lisse, microsomes, transglutaminase,)
 - ACE, CA 19-9, TSH, sérologie VIH
- Imagerie : cholangio-IRM, idéalement 3D, (une CPRE à visée diagnostique n'est faite qu'exceptionnellement)
- Biopsie hépatique : non systématique
Les indications formelles sont :
 - suspicion de CSP des petits canaux biliaires (cholangiographie normale)

- augmentation importante des transaminases et/ou des IgG (association \geq à hépatite auto-immune ?) \geq
- Endoscopie :
 - Coloscopie (avec biopsies systématiques) +++, si MICI non connue
 - Gastroskopie (si arguments pour une hypertension portale incluant plaquettes $< 150 .000/\mu\text{L}$ ou élastométrie [Fibroscan] $\geq 20\text{kPa}$ selon les critères de Baveno VI)
- Autres
 - Elastométrie du foie
 - Ostéodensitométrie

TRAITEMENT (non symptomatique)

- Acide ursodésoxycholique AUDC) : 15-20 mg/kg/j (AMM 2012). Les posologies très fortes 28-30 mg/kg/j sont contre-indiquées.
L'AUDC améliore les tests hépatiques mais son effet bénéfique sur la survie sans transplantation n'est pas établi. Il est donc important de favoriser les inclusions dans les essais thérapeutiques évaluant de nouvelles molécules (en cours ou dans un avenir proche) : acide Norursodésoxycholique, Bezafibrate, agoniste PPAR δ , agoniste FXR, dans les centres de référence et de compétence du réseau MIVB-H (Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et Hépatites autoimmunes).
- D'autres traitements peuvent être associés dans 2 situations :
 - Sténose serrée unique ou nettement prédominante au niveau du hile ou de la voie biliaire principale, symptomatique ou avec cholestase significative: dilatation au ballonnet et/ou prothèse biliaire temporaire par voie endoscopique
 - Présence d'arguments en faveur d'une hépatite auto-immune associée (en particulier, hépatite d'interface d'activité marquée) ou d'une cholangite à IgG4: corticoïdes (\pm azathioprine)
- Transplantation hépatique (TH); les indications reconnues sont :
 - Ictère prolongé avec bilirubinémie $> 100 \mu\text{mol/l}$
 - Episodes répétés et sévères d'angiocholites
 - Cirrhose décompensée (Child-Pugh B ou C).
 - Cholangiocarcinome hilaire $< 3 \text{ cm}$ sans atteinte ganglionnaire et inclus dans un protocole très strict de radio-chimiothérapie pré-TH.

SURVEILLANCE

- Tous les 6 mois :
 - Examen clinique
 - Tests hépatiques simples
 - CA 19-9

- Tous les ans:
 - Imagerie du foie et des voies biliaires (échographie « experte » ou mieux IRM hépatique et biliaire) avec examen attentif de la vésicule biliaire (tout « polype » doit faire discuter une cholecystectomie dont l'indication est formelle si taille ≥ 8 mm)
 - coloscopie avec biopsies (si MICI associée) dès le diagnostic de CSP
 - Elastométrie
 - Dosage sérique vitamine D
- Tous les 4 ans: ostéodensitométrie

N.B. Si plaquettes $< 150 .000/\mu\text{L}$ ou élastométrie [Fibroscan] $\geq 20\text{kPa}$: endoscopie digestive haute.

Principales questions diagnostiques devant une aggravation clinique ou biologique

- Existe-t-il des arguments en faveur d'un cholangiocarcinome ? (imagerie, marqueurs tumoraux, brossage ou biopsie endobiliaire [éventuellement lors d'une cholangioscopie], Pet scan)
- Existe-t'il une sténose dominante ou une lithiase biliaire pouvant éventuellement bénéficier d'un traitement mécanique ? (imagerie),
- Existe-t'il des arguments en faveur d'une hépatite autoimmune ou d'une hépatotoxicité médicamenteuse (en particulier du traitement de MICI) ? (interrogatoire, biologie, ponction biopsie hépatique)
- Quelle est l'observance du traitement par AUDC ? (interrogatoire, chromatographie des acides biliaires).

REFERENCES (1-7)

1. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-267.
2. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-678.
3. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, American College of G. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646-659; quiz 660.
4. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, Carrat F, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2014;146:970-979; quiz e915-976.
5. Schramm C, Eaton J, Ringe KI, Venkatesh S, Yamamura J, IPSCSG MRIwgot. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group. *Hepatology* 2017;66:1675-1688.
6. Moctezuma-Velazquez C, Saffioti F, Tasayco-Huaman S, Casu S, Mason A, Roccarina D, Vargas V, et al. Non-invasive Prediction of High-risk Varices in Patients with Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2018.
7. European Society of Gastrointestinal E, European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *J Hepatol* 2017;66:1265-1281.