

CHOLESTASE INEXPLIQUEE

Dominique-Charles Valla

Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif - Service d'Hépatologie

Université Denis Diderot - Paris7 ; et INSERM CRB3 - U773

Hôpital Beaujon, Clichy

On peut définir comme inexplicée une cholestase dont la cause n'a pu être élucidée par des examens non vulnérants et largement disponibles. Le diagnostic de cholestase peut être posé lorsque (a) les phosphatases alcalines atteignent plus de 2 fois la limite supérieure des valeurs normales du laboratoire (N) ; (b) il s'y associe une augmentation de la GGT, ou de la bilirubine conjuguée ou des transaminases ; et (c) une lésion osseuse a été écartée. Au troisième trimestre de la grossesse (où les phosphatases alcalines placentaires brouillent l'interprétation), le diagnostic de cholestase repose sur l'association d'un prurit et d'une augmentation des transaminases, ou sur l'augmentation des acides biliaires. L'augmentation isolée et persistante de la GGT n'est pas ici considérée une cholestase. Une augmentation des phosphatases alcalines à moins de 2N peut être observée dans pratiquement toutes les maladies du foie et des voies biliaires incluant celles qui sont discutées ici.

On peut considérer qu'une cholestase comme inexplicée si (a) l'échographie hépatobiliaire n'a pas montré de tumeur hépatique, de dilatation localisée ou diffuse des voies biliaires, ni de matériel anormal dans les voies biliaires; (b) si les anticorps antimitocondries sont indétectables par immunofluorescence indirecte sur coupes de tissus ; et (c) si une cholangiographie IRM n'a pas montré d'anomalie indiscutable des voies biliaires.

En pratique, une première raison au défaut de diagnostic étiologique par des moyens simples peut être le manque de sensibilité des tests non vulnérants pour le diagnostic d'obstruction des grosses voies biliaires ou de cirrhose biliaire primitive. Une deuxième raison peut être l'atteinte des seules petites voies biliaires, ou l'origine purement hépatocytaire de la cholestase.

DEFAUT DE SENSIBILITE DES EXAMENS NON VULNERANTS POUR LE DIAGNOSTIC D'AFFECTIONS COMMUNES.

Atteinte des grosses voies biliaires

Un manque de sensibilité des examens non vulnérants peut empêcher de reconnaître des causes triviales de cholestase. Pour le diagnostic de lithiase de la voie biliaire principale, les sensibilités de l'échographie transpariétale et de la cholangiographie IRM sont aux alentours de 60% ; pour le diagnostic de tumeur des voies biliaires ou de compression par une affection pancréatique ou une tumeur extrinsèque aux voies biliaires, aux alentours de 90%; et pour celui de cholangite sclérosante primitive, aux alentours de 80%.¹⁻³ L'échoendoscopie biliaire permet généralement d'affirmer ou d'écarter les lésions pariétales, endoluminales ou extrinsèques produisant une obstruction de la voie biliaire principale ou de la convergence biliaire supérieure.⁴⁻⁶ Lorsque l'échoendoscopie ne permet pas de répondre, la cholangiographie rétrograde endoscopique (CPRE) peut encore montrer une atteinte biliaire, principalement intrahépatique.¹⁻³ Toutefois, comparée à l'échoendoscopie et à la cholangio-IRM, CPRE présente plus d'avantage en terme de spécificité qu'en terme de sensibilité. Elle est même moins sensible que l'IRM pour mettre en évidence des secteurs biliaires exclus.

A l'inverse, on ne doit pas considérer que la dilatation congénitale des voies biliaires (kyste congénital du cholédoque, syndrome ou maladie de Caroli) soit une explication à un syndrome de cholestase, en l'absence d'angiocholite ou de cholangiocarcinome.

Cirrhose biliaire primitive

Par définition, les anticorps antimitochondries sont indétectables, au cours de la cholangite auto-immune caractérisée par une cholangite lymphocytaire des petites voies biliaires identique à la cholangite destructrice non suppurée de la cirrhose biliaire primitive, et de même évolution.⁷⁻⁹ Le diagnostic de CBP peut cependant être affirmé sans recourir à une biopsie hépatique lorsque des anticorps antinucléaires cerclés ou en points multiples (« multiple dots ») sont mis en évidence. Leur spécificité, dans ce contexte de cholestase inexpliquée, est voisine de 100%.¹⁰ Dans les autres cas, le diagnostic ne peut être fait que par la mise en évidence des lésions de cholangite par biopsie hépatique.

CHOLESTASE PAR ATTEINTE DES PETITES VOIES BILIAIRES

Du pédicule hépatique principal aux plus petits espaces porte, on compte au moins 7, et jusqu'à 20, ordres de division des pédicules vasculo-biliaires.¹¹ Seuls les 3 ou 4 premiers sont explorables par l'imagerie biliaire radiologique. Les affections touchant spécifiquement les conduits biliaires de moyen à petit calibre ne sont donc pas explorables par les moyens d'imagerie.¹² Parmi ces affections figurent des atteintes inflammatoires (cholangites immunoallergiques médicamenteuses, cholangite auto-immunes, cholangite sclérosante des petits canaux, cholangite destructrice de la sarcoïdose, réaction du greffon contre l'hôte, rejet aigu cellulaire de greffe hépatique), et des atteintes de mécanisme encore obscur comme la ductopénie idiopathique, une entité mal définie.¹³

Il faut avoir bien présent à l'esprit que la ponction biopsie hépatique ne prélève que les voies biliaires des 2 ou 3 derniers ordres de division. Cet échantillonnage est approprié pour les atteintes diffuses des plus petites voies biliaires (cholangite immunoallergique, réaction du greffon contre l'hôte, rejet de greffe), à condition qu'il soit de taille suffisante. En revanche, les atteintes discontinues des petites voies biliaires peuvent échapper au diagnostic histologique (cholangite auto-immune, sarcoïdose, cholangite sclérosante), de même que les atteintes prédominantes des voies biliaires de calibre intermédiaire (cholangite sclérosante en particulier). Des lésions d'hépatite chronique dans un contexte de cholestase pure peuvent être le seul signe de cholangite sclérosante primitive, surtout au début. La fibrose concentrique des petits canaux est un signe très inconstant de la cholangite sclérosante primitive sur un fragment prélevé à l'aiguille. La paucité canalaire (ou ductopénie) est un signe non spécifique de toute cholangiopathie chronique ou prolongée (médicamenteuse, auto-immune, sclérosante, granulomateuse ou ischémique).¹³

CHOLESTASE PAR ATTEINTE HEPATOCYTAIRE

La caractérisation des transporteurs du pôle canaliculaire et de la membrane basolatérale des hépatocytes a permis de préciser leur fonctionnement dans différentes situations pathologiques.¹⁴ Ces transports peuvent être affectés par des mutations germinales, par la réaction inflammatoire, par l'ischémie artérielle hépatique, et par des médicaments.

Mutations germinales des transporteurs biliaires

Des mutations germinales inactivant profondément, l'un ou l'autre de ces transporteurs expliquent les syndromes de cholestase familiale progressive (PFIC pour *Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis*) dont on distingue 3 types, toutes de transmission autosomale récessive: PFIC1, PFIC2 et PFIC3.^{15, 16}

- Dans le cas de PFIC1 (ou maladie de Byler), la fonction de la protéine affectée (FIC1 ou ATB89B1) n'est par encore parfaitement claire.
- Dans le cas de PFIC2, c'est le transporteur des acides biliaires (BSEP ou ABCB11) qui est affecté, expliquant leur accumulation dans les hépatocytes et la lésion de ces derniers. Au cours de PFIC1 et PFIC2, il n'y a pas initialement de lésion des petits canaux biliaires, pas de prolifération ductulaire, ni d'augmentation de la GGT.
- Dans le cas de PFIC3, c'est le processus de sécrétion des phospholipides dans la bile qui est affecté par une mutation d'un transporteur de la phosphatidylcholine du feuillet interne au feuillet externe de la membrane canaliculaire (MDR3 ou ABCB4). Le défaut de formation de micelles par manque de phospholipides explique une toxicité des acides biliaires pour les canalicules et les petits canaux biliaires, conduisant à une prolifération ductulaire et à une augmentation de la GGT.¹⁷

Les PFIC sont caractérisées par un syndrome de cholestase débutant chez le nourrisson ou dans la petite enfance et aboutissant à une cirrhose terminale en quelques années. Certaines formes d'évolution lente peuvent se manifester de façon tardive, en particulier dans le cas des mutations affectant MDR3 et n'inactivant que partiellement la protéine.^{17, 18}

Une inactivation moins sévère de FIC1 ou de BSEP joue un rôle dans le syndrome de cholestase récurrente bénigne observé chez l'adulte.¹⁹ De même, une inactivation moins sévère de MDR3 joue un rôle dans la cholestase intrahépatique de la grossesse.^{17, 20-24}

- La cholestase récurrente bénigne est caractérisé par des poussées cholestase de fréquence imprévisible, et de durée très diverses d'un patient à l'autre et chez un même patient.²⁵ Les transaminases peuvent être supérieures à 5N alors que la GGT est généralement normale ou très peu augmentée. Un prurit sévère est plus fréquent qu'un ictère. Un amaigrissement profond est habituel au cours des poussées. Les lésions histologiques sont essentiellement représentées par une cholestase centrolobulaire. L'évolution à long terme

est considérée comme bénigne (il ne se développe pas de fibrose biliaire). L'efficacité thérapeutique de l'acide ursodéoxycholique est incertaine. Le drainage nasobiliaire semble être très efficace pour abrégé la poussée. Sur ce fond d'anomalie génétique permanente, les facteurs déclenchant les poussées et amenant les rémissions ne sont pas connus.

- La cholestase intrahépatique de la grossesse se manifeste par un prurit et une augmentation des transaminases, survenant généralement au cours du 3^{ème} trimestre et rentrant dans l'ordre dès l'accouchement ; le risque fœtal est augmenté.^{26, 27} Certains cofacteurs de la cholestase ont été identifiés comme de fortes doses de progestérone exogène²⁸. L'effet cholestasiant non spécifique des oestrogènes peut expliquer que les maladies chroniques du foie se révèlent au cours de la grossesse (hépatite C²⁹, cirrhose biliaire primitive). La cholestase des contraceptifs oraux a un mécanisme très voisin de celui de celle de la grossesse.³⁰ Elle est devenue très rare du fait de la diminution du contenu en oestrogène des contraceptifs actuels.

Atteinte due à la réaction inflammatoire

Les médiateurs libérés par une réaction inflammatoire (TNF α , IL1 β et IL6 en particulier) modifient profondément le métabolisme des hépatocytes dans le sens d'une synthèse de protéines dites « de la réaction inflammatoire », au détriment de la sécrétion biliaire et de la synthèse d'autres protéines plasmatique.³¹ L'atteinte de la sécrétion biliaire est due à la modification de l'expression des transporteurs canaliculaires et basolatéraux, par plusieurs mécanismes combinés.^{32, 33} Selon le type de réaction inflammatoire, l'atteinte des transporteurs des sels biliaires ou ceux de la bilirubine peut prédominer, donnant dans certains cas une cholestase anictérique pure, dans d'autres une hyperbilirubinémie conjuguée pure, et une atteinte mixte dans le reste des cas.^{32, 33} Outre l'atteinte des transporteurs hépatocytaires, la réaction inflammatoire peut entraîner des désordres de la microcirculation hépatique et une atteinte des petits canaux biliaires.^{32, 33} Il est possible que des interactions médicamenteuses et un polymorphisme génétique des transporteurs MDR3 et BSEP³⁴ expliquent également cette variabilité d'expression de l'atteinte excrétoire biliaire de la réaction inflammatoire.

Le stimulus de la réaction inflammatoire peut être une infection bactérienne, parasitaire ou virale, une translocation bactérienne source d'endotoxémie sans réelle infection, une tumeur maligne, une granulomatose, une maladie inflammatoire non infectieuse. Le site inflammatoire initial peut être le foie lui-même ou les voies biliaires, mais aussi le tube

digestif ou un autre organe. Les médiateurs pro-inflammatoires gagnent le foie par voie systémique, ou sont produits dans le foie par les cellules de l'immunité innée ou adaptative, en particulier les cellules de Kupffer et les cellules sinusoidales activées.³¹⁻³³

Ce mécanisme rend compte de la cholestase et de l'ictère des hépatites cytolytiques sans insuffisance hépatique ni cholangite (hépatites virales aiguës, hépatite auto-immune ou immunoallergique). Il explique en partie, les formes cholestatiques de l'hépatite alcoolique et l'ictère de l'angiocholite lithiasique. Il explique le syndrome de cholestase des granulomatoses hépatiques sans cholangite, quelle qu'en soit la cause. Il explique en partie l'ictère associé aux infections bactériennes de la cirrhose. Il explique en partie l'ictère fluctuant des cholangites sclérosantes primitives compliquées d'angiocholite. Il explique, mieux qu'une compression des petites voies biliaires intrahépatiques, le syndrome de cholestase associé aux métastases hépatiques. Il pourrait expliquer la cholestase para néoplasique, notamment au cours des hémopathies malignes et du cancer du rein sans localisation tumorale hépatique.

Atteinte de l'ischémie artérielle

L'ischémie artérielle hépatique pure produit chez le rat une cholestase par atteinte des transporteurs canaliculaires.³⁵ Un tel mécanisme rendrait compte chez le transplanté hépatique, du syndrome de cholestase observé en cas de thrombose de l'artère hépatique avant que ne soient détectables les anomalies des grosses voies biliaires caractéristiques d'une cholangiopathie ischémique. Ce mécanisme ischémique pourrait peut-être expliquer aussi le syndrome de cholestase anictérique habituel (et parfois marqué) au cours de l'hyperplasie nodulaire régénérative isolée ou associée à une veinopathie portale oblitérante³⁶ puisque l'on y a incriminé une atteinte artérielle.³⁷⁻³⁹ De la même façon, ce mécanisme pourrait expliquer une part de la cholestase observée au cours de l'amylose.^{40, 41}

Atteinte médicamenteuse

Deux types de mécanisme peuvent conduire à une cholestase médicamenteuse : (a) une réaction immunoallergique, et (b) une interférence entre le médicament et les transporteurs canaliculaires ou basolatéraux de l'hépatocytes.

- Les réactions immunoallergiques sont responsables d'une hépatite cholestatique ou mixte ; elles peuvent évoluer vers une cholestase prolongée⁴² et une ductopénie^{43, 44}
- Certains agents produisent une cholestase dose-dépendante par interférence avec les systèmes de transport hépatocytaires des constituants de la bile (indépendamment de toute réaction inflammatoire) ont été bien documentés chez l'homme (ciclosporine et estrogènes)⁴⁵⁻⁴⁷ et chez l'animal (ciclosporine, estrogènes, rifampicine).⁴⁸⁻⁵⁰

EXPLORATION D'UNE CHOLESTASE INEXPLIQUÉE

Au total, l'analyse des anticorps antinucléaires est le seul examen non vulnérant pouvant mettre en évidence la cause d'une cholestase inexplicée, en l'espèce une cholangite auto-immune. Cette affection étant exceptionnelle, l'utilité globale de ce test est réduite.

Les autres examens ont d'importantes limites. Bien que l'échoendoscopie n'ait qu'une faible morbidité, elle nécessite une anesthésie générale et sa qualité dépend de l'opérateur ; c'est donc un examen de seconde ligne. La cholangiographie rétrograde et la biopsie hépatique sont sources potentielles de complication grave et peuvent ne pas apporter d'information diagnostique. Les manifestations associées permettent d'en ordonner l'indication. En premier lieu, il convient de séparer les atteintes cholestatiques d'allure aiguë de celle d'évolution chronique.

Les atteintes cholestatiques d'allure aiguë

Elles sont caractérisées par des symptômes récents ainsi que l'association (a) à des douleurs biliaires, une angiocholite ou une pancréatite ; ou (b) à une augmentation marquée des transaminases (>10N) ; ou (c) à une maladie aiguë inflammatoire extrahépatique ; ou (d) à une grossesse.

- En cas de douleurs biliaires, d'angiocholite ou de pancréatite aiguë, une échoendoscopie est indiquée parce qu'une lithiase biliaire est le diagnostic le plus probable et que c'en est le test le plus sensible. Une lithiase récidivante survenant chez un sujet jeune, particulièrement après cholécystectomie, doit faire envisager une mutation de MDR3. Des signes échographiques de petits calculs ou de cholangite des voies biliaires intrahépatiques (« queues de comète ») sont très spécifiques de cette entité.¹⁸

- En cas d'augmentation marquée des transaminases, une hépatite aiguë cholestatique A, B, C, D ou E peut-être facilement écartée ou retenue par les examens habituels. Une hépatite ou une cholangite immunoallergique médicamenteuse peuvent être facile à reconnaître parce que un ou plusieurs médicaments, connus pour cela, ont été administrés dans un délai compatible. Un piège possible est l'arrêt du médicament dans les quelques semaines précédant les symptômes. Une forme cholestatique d'hépatite auto-immune, une cholangite auto-immune de début aigu, ou une forme de chevauchement sont habituellement faciles à documenter par l'augmentation des gammaglobulines, les auto-anticorps ou l'association à d'autres atteintes auto-immunes. Une cholestase récurrente bénigne doit être évoquée lorsque la GGT est normale ou très peu élevée. La biopsie hépatique est indiquée lorsque l'évolution n'est pas spontanément régressive et que les tests étiologiques sont restés négatifs.
- En cas d'association à une maladie aiguë inflammatoire extrahépatique, le diagnostic le plus probable est celui de cholestase hépatocytaire. Des explorations invasives ne sont indiquées que si la cholestase subsiste alors que l'affection inflammatoire aiguë a été contrôlée.
- En cas de cholestase d'allure aiguë survenant au cours d'une grossesse, il peut s'agir d'une cholestase gravidique (dont il importante alors de chercher les facteurs favorisants médicamenteux ou génétiques) ; ou d'une affection chronique du foie révélé par la grossesse. Les examens invasifs ne sont pratiquement jamais indiqués au cours de la grossesse.

Les autres cas

Dans tous les autres cas, l'échoendoscopie est l'examen ayant le meilleur rapport coût/bénéfice pour dépister une anomalie des voies biliaires extrahépatiques, à caractériser par d'autres explorations si nécessaire. Lorsqu'elle ne montre pas d'anomalie, les places respectives de la biopsie hépatique et de la CPRE ont été discutées. Les progrès dans la définition spatiale de la cholangiographie IRM rendent de moins en moins probables que la CPRE permette de déceler des anomalies non détectées par l'IRM. De plus la CPRE expose au risque d'infection secondaire d'une cholangiopathie diffuse.

Pour ces raisons, en dehors des formes d'allure aiguës discutées plus haut, la biopsie hépatique semble bien l'examen de troisième intention en cas de cholestase inexplicquée par

l'échographie et l'IRM, puis par l'échoendoscopie. La biopsie a pour principal but de déterminer s'il existe des signes d'obstruction des voies biliaires, de cholangite, de fibrose péricanalaire, ou une ductopénie. On doit garder à l'esprit que la sensibilité et la spécificité de l'examen histologique sont limitées sur un échantillon de biopsie à l'aiguille, et que le diagnostic lésionnel n'est qu'une étape initiale du diagnostic étiologique. Les autres éléments à prendre en compte incluent les antécédents familiaux de maladie biliaire, les affections extrahépatiques (colite inflammatoire, maladie auto-immune ou connectivite, granulomatose systémique, prise médicamenteuse). La place des analyses moléculaire pour chercher des mutations des transporteurs n'est pas encore parfaitement claire en raison du grand nombre de mutation possible et du fait que toute mutation n'entraîne pas nécessairement de modification fonctionnelle de la protéine.

Lorsqu'une maladie extrahépatique étroitement associée à une atteinte hépatique est connue, l'utilité de la biopsie peut-être mise en question, eu égard à son risque, à son manque de sensibilité, et aux informations relativement peu spécifiques qu'elle apporte. Il s'agit principalement de la sarcoïdose et des autres granulomatoses systémiques, de la sclérodermie, et de l'amylose. Ecarter la biopsie hépatique dans ce contexte suppose cependant qu'aucune autre cause de cholestase puisse raisonnablement être envisagée.

POINTS IMPORTANTS

1. Les causes de cholestase ne se résument pas aux obstructions des voies biliaires.
2. Les cholestases marquées sont souvent multifactorielles.
3. La réaction inflammatoire, en affectant le transport hépatocytaire des constituants de la bile, est une cause majeure de cholestase. Elle participe à la cholestase observée au cours de nombreuses affections inflammatoires du foie et des voies biliaires, indépendamment de l'obstruction biliaire que celles-ci peuvent provoquer. Elle explique la cholestase de nombreuses affections systémiques sans localisation hépatique propre.
4. Les atteintes génétiques des systèmes de transport biliaire peuvent être plus ou moins profondes. Dans leur forme sévère, elles expliquent les cholestases intrahépatiques familiales progressives. Dans leurs formes moins sévères, elles contribuent largement au mécanisme de la cholestase récurrente bénigne et de la cholestase gravidique. Elles

pourraient expliquer les formes cholestatiques rares de maladies hépatiques fréquentes. Leur rôle dans les cholestases médicamenteuses pourrait être envisagé.

5. Une cholestase avec GGT normale fait envisager une anomalie de FIC1 ou de BSEP (cholestase familiale progressive ou cholestase récurrente bénigne).
6. Les anticorps antinucléaires cerclés (anti-gp210), ou en point multiples, sont spécifiques de cholangite auto-immune dans un contexte de cholestase inexplicée.
7. L'échoendoscopie est l'examen de choix pour le diagnostic d'atteinte des voies biliaires extrahépatiques. La biopsie hépatique est l'examen de choix pour le diagnostic d'atteinte des petites voies biliaires intrahépatiques. La place de la CPRE purement diagnostique est limitée. Le diagnostic lésionnel apporté par ces examens est un élément important mais souvent insuffisant de l'identification de la cause de la cholestase.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kaltenthaler E, Vergel YB, Chilcott J, Thomas S, Blakeborough T, Walters SJ, Bouchier H. A systematic review and economic evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography compared with diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Health Technol Assess* 2004;8:iii, 1-89.
2. Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003;139:547-57.
3. Soto JA, Barish MA, Yucel EK, Siegenberg D, Ferrucci JT, Chuttani R. Magnetic resonance cholangiography: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 1996;110:589-97.
4. Amouyal P, Palazzo L, Amouyal G, Ponsot P, Mompont D, Vilgrain V, Gayet B, Flejou JF, Paolaggi JA. Endosonography: promising method for diagnosis of extrahepatic cholestasis. *Lancet* 1989;2:1195-8.
5. Scheiman JM, Carlos RC, Barnett JL, Elta GH, Nostrant TT, Chey WD, Francis IR, Nandi PS. Can endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangiopancreatography replace ERCP in patients with suspected biliary disease? A prospective trial and cost analysis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2900-4.

6. Rosch T, Meining A, Fruhmorgen S, Zillinger C, Schusdziarra V, Hellerhoff K, Classen M, Helmberger H. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2002;55:870-6.
7. Goodman ZD, McNally PR, Davis DR, Ishak KG. Autoimmune cholangitis: a variant of primary biliary cirrhosis. Clinicopathologic and serologic correlations in 200 cases. *Dig Dis Sci* 1995;40:1232-42.
8. Lacerda MA, Ludwig J, Dickson ER, Jorgensen RA, Lindor KD. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:247-9.
9. Kim WR, Poterucha JJ, Jorgensen RA, Batts KP, Homburger HA, Dickson ER, Krom RA, Wiesner RH, Lindor KD. Does antimitochondrial antibody status affect response to treatment in patients with primary biliary cirrhosis? Outcomes of ursodeoxycholic acid therapy and liver transplantation. *Hepatology* 1997;26:22-6.
10. Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, Podda M, Wesierska-Gadek J. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2005;25:298-310.
11. Ludwig J, Ritman EL, LaRusso NF, Sheedy PF, Zumpe G. Anatomy of the human biliary system studied by quantitative computer-aided three-dimensional imaging techniques. *Hepatology* 1998;27:893-9.
12. Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006;44:1063-74.
13. Lazaridis KN, Strazzabosco M, Larusso NF. The cholangiopathies: disorders of biliary epithelia. *Gastroenterology* 2004;127:1565-77.
14. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 2003;83:633-71.
15. Harris MJ, Le Couteur DG, Arias IM. Progressive familial intrahepatic cholestasis: genetic disorders of biliary transporters. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:807-17.
16. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Genetic basis and treatment. *Clin Liver Dis* 2000;4:753-63.
17. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, Sokal EM, Sturm E, Dumont M, Scheffer GL, Paul M, Burdelski M, Bosma PJ, Bernard O, Hadchouel M, Elferink RP. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001;120:1448-58.
18. Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, Parc R, Taboury J, Poupon R. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003;125:452-9.

19. van Mil SW, van der Woerd WL, van der Brugge G, Sturm E, Jansen PL, Bull LN, van den Berg IE, Berger R, Houwen RH, Klomp LW. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. *Gastroenterology* 2004;127:379-84.
20. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, Donaldson O, Chambers J, Egginton E, Weaver J, Nelson-Piercy C, de Swiet M, Warnes G, Elias E, Higgins CF, Johnston DG, McCarthy MI, Williamson C. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet* 2000;9:1209-17.
21. Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001;120:1459-67.
22. Mullenbach R, Linton KJ, Wiltshire S, Weerasekera N, Chambers J, Elias E, Higgins CF, Johnston DG, McCarthy MI, Williamson C. ABCB4 gene sequence variation in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2003;40:e70.
23. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, Simon E, Bartz C, Rath W, Mattsson LA, Marschall HU, Lammert F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter gene ABCB4. *Gut* 2006.
24. Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y, Zodan-Marin T, Jung D, Breyman C, Zimmermann R, Kenngott S, Beuers U, Reichel C, Kerb R, Penger A, Meier PJ, Kullak-Ublick GA. Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics* 2004;14:91-102.
25. Brenard R, Geubel AP, Benhamou JP. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. A report of 26 cases. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:546-51.
26. Poupon R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: from bedside to bench to bedside. *Liver Int* 2005;25:467-8.
27. Riely CA, Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* 2004;8:167-76.
28. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997;26:358-64.

29. Paternoster DM, Fabris F, Palu G, Santarossa C, Bracciante R, Snijders D, Floreani A. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:99-103.
30. Ganne-Carrie N, Baussan C, Grando V, Gaudelus J, Cresteil D, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 revealed by oral contraceptive pills. *J Hepatol* 2003;38:693-4.
31. Dhainaut JF, Vallet B. Combined procoagulant and innate immune responses to infection: Toward more potent drugs in septic patients. *Crit Care Med* 2001;29:202-219.
32. Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:574-85.
33. Trauner M, Fickert P, Stauber RE. Inflammation-induced cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:946-59.
34. Lang T, Haberl M, Jung D, Drescher A, Schlagenhauser R, Keil A, Mornhinweg E, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Kerb R. Genetic variability, haplotype structures, and ethnic diversity of hepatic transporters MDR3 (ABCB4) and bile salt export pump (ABCB11). *Drug Metab Dispos* 2006;34:1582-99.
35. Fouassier L, Beaussier M, Schiffer E, Rey C, Mergey M, Barbu V, Wendum D, Callard P, Scoazec J, Lasnier E, Lienhart A, Housset C. Hypoxia-induced changes in the expression of rat hepatobiliary transporter genes. (communication personnelle) 2006.
36. Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, Casadevall N, Cadranet JF, Lebrec D, Valla D, Degott C. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002;51:275-80.
37. Reynolds WJ, Wanless IR. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in a patient with rheumatoid vasculitis: a morphometric study suggesting a role for hepatic arteritis in the pathogenesis. *J Rheumatol* 1984;11:838-42.
38. Shimamatsu K, Wanless IR. Role of ischemia in causing apoptosis, atrophy, and nodular hyperplasia in human liver. *Hepatology* 1997;26:343-50.
39. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985;5:1194-200.
40. Kitamura Y, Yokomori H. Hepatic amyloidosis manifesting severe intrahepatic cholestasis. *Intern Med* 2005;44:675-6.

41. Liu CJ, Chien RN, Huang SF, Chiang JM. Severe intrahepatic cholestasis in an elderly patient with primary amyloidosis and colon adenocarcinoma. *Chang Gung Med J* 2004;27:74-9.
42. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, Garcia-Munoz B, Borraz Y, Pachkoria K, Garcia-Cortes M, Fernandez MC, Pelaez G, Rodrigo L, Duran JA, Costa J, Planas R, Barriocanal A, Guarner C, Romero-Gomez M, Munoz-Yague T, Salmeron J, Hidalgo R. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006;44:1581-8.
43. Geubel AP, Sempoux C, Rahier J. Bile duct disorders. *Clin Liver Dis* 2003;7:295-309.
44. Vuppalanchi R, Chalasani N, Saxena R. Restoration of Bile Ducts in Drug-induced Vanishing Bile Duct Syndrome Due to Zonisamide. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1619-1623.
45. Bluhm RE, Rodgers WH, Black DL, Wilkinson GR, Branch R. Cholestasis in transplant patients--what is the role of cyclosporin? *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:207-19.
46. Cadranel JF, Erlinger S, Desruenne M, Luciani J, Lunel F, Grippon P, Cabrol A, Opolon P. Chronic administration of cyclosporin A induces a decrease in hepatic excretory function in man. *Dig Dis Sci* 1992;37:1473-6.
47. Kreek MJ. Female sex steroids and cholestasis. *Semin Liver Dis* 1987;7:8-23.
48. Byrne JA, Strautnieks SS, Mieli-Vergani G, Higgins CF, Linton KJ, Thompson RJ. The human bile salt export pump: characterization of substrate specificity and identification of inhibitors. *Gastroenterology* 2002;123:1649-58.
49. Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2006;44:778-87.
50. Stieger B, Fattinger K, Madon J, Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Drug- and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (Bsep) of rat liver. *Gastroenterology* 2000;118:422-30.