

Prise en charge de la Cholangite Sclérosante Primitive :

Dix Questions

Christophe Corpechot, Olivier Chazouillères

Hôpital Saint-Antoine, Paris

Ces questions ont été choisies pour illustrer des aspects pratiques ou des données récentes mais n'ont pas l'ambition de couvrir l'ensemble des aspects de la cholangite sclérosante primitive (CSP).

1) Faut-il demander une technique particulière de cholangio-IRM en cas de suspicion de CSP ?

Réponse : oui : cholangio 3D.

La séquence 3D a une haute résolution, un excellent rapport signal/bruit et permet des reconstructions multiplanaires. L'analyse de la morphologie des voies biliaires est ainsi de meilleure qualité.

2) La biopsie hépatique (PBH) est-elle systématique à la phase diagnostique ?

Réponse : non

Selon les récentes recommandations de l'EASL,¹ le diagnostic de CSP peut être fait en présence d'une cholestase biologique associée à des anomalies typiques de la cholangio-IRM et en l'absence de cause de cholangite sclérosante secondaire. La PBH n'est donc pas indispensable au diagnostic dans cette situation bien qu'elle puisse apporter des informations sur l'activité et le stade de la maladie. Selon l'EASL et l'AASLD, les indications formelles de la PBH sont la suspicion de CSP des petits canaux biliaires (cholangiographie normale) et d'overlap syndrome (élévation importante des transaminases et/ou des IgG)^{1,2}.

3) Quel bilan systématique faut-il faire pour éliminer une cholangite sclérosante secondaire (CSS) ?

La présence d'une MICI est un très fort argument en faveur du caractère primitif (une coloscopie doit être systématique en l'absence de MICI connue) mais les principales causes de CSS à rechercher de principe sont les suivantes : lithiase de la voie biliaire principale, antécédents de chirurgie biliaire, injection biliaire de produit caustique, infection VIH, atteinte ischémique (post-transplantation++), biliopathie d'hypertension portale et beaucoup plus rarement maladies systémiques (histiocytose, sarcoidose, mastocytose, syndrome hypereosinophilique, psoriasis pustuleux, vascularites...). Le contexte est en général très évocateur. La principale difficulté concerne la cholangite à IgG4 et un dosage des IgG4 sériques est désormais systématiquement recommandé.² L'exclusion d'une CSS repose donc essentiellement sur : **Interrogatoire ++, examen clinique, sérologie VIH, IgG4 sériques**. En cas de CSP des petits canaux sans MICI associée, un génotypage ABCB4 est également fortement recommandé¹.

4) Quelle posologie d'acide ursodésoxycholique (AUDC) doit être proposée ?

Réponse : 13-20 mg/kg/j (avis d'experts européens).

Il s'agit d'un sujet de controverse. En effet, aucune étude randomisée n'a montré de bénéfice en terme de survie sans transplantation et les très fortes doses (28–30 mg/kg/j) ont un effet délétère³. Cependant, à doses moins élevées, l'AUDC 1) améliore les tests hépatiques et certains facteurs pronostiques et 2) diminue probablement le risque de dysplasie coliques des MICI associées. De ces données, l'AASLD et l'EASL ont tiré des conclusions différentes : les recommandations américaines déconseillent l'utilisation de l'AUDC ² alors que les européennes sont moins restrictives.¹ Notre attitude est de proposer

une posologie de 20 mg/kg/j pour les CSP à un stade précoce (I-II) sans sténose dominante et de 13-15 mg/kg/j dans les autres cas.

5) Quand faut-il proposer un traitement endoscopique ?

Réponse : sténose serrée, unique ou nettement prédominante au niveau du hile ou de la voie biliaire principale, symptomatique ou avec cholestase significative.

Un effet bénéfique à court terme est habituellement observé mais le bénéfice à long terme du traitement endoscopique (dilatation et éventuellement prothèse temporaire) n'est rigoureusement établi. Un brossage ou des biopsies endobiliaires doivent être systématiquement réalisés.^{1,2}

6) Faut-il effectuer une surveillance radiologique systématique en dehors de toute aggravation clinique ou biologique ?

Réponse : oui, mais...

Si les recommandations européennes¹ et américaines² s'accordent sur le fait qu'un dépistage du cancer de la vésicule biliaire par échographie simple annuelle semble justifié⁴, il n'y a actuellement aucun consensus et aucune démonstration probante validant l'utilité d'un suivi radiologique systématique par cholangio-IRM pour le dépistage du cholangiocarcinome ou des sténoses biliaires dominantes en dehors de tout point d'appel clinique ou biologique tel que douleur, angiocholite, altération de l'état général et aggravation des tests de cholestase. Néanmoins, en attendant que des études longitudinales spécifiques puissent répondre à cette question, la plupart des experts préconisent la réalisation d'une imagerie annuelle du foie et des voies biliaires, de préférence par IRM.

7) Faut-il doser régulièrement les marqueurs tumoraux ACE et CA19-9 dans le dépistage du cholangiocarcinome au cours de la CSP ?

Réponse : on ne sait pas...

Là aussi, il n'existe à ce jour aucune démonstration que le dosage de ces marqueurs, bien que très souvent réalisé en pratique clinique, soit d'une utilité réelle dans le dépistage du cholangiocarcinome. Les recommandations européennes¹ et américaines² ne les préconisent pas à titre systématique. Leur valeur diagnostique n'a été évaluée jusqu'à présent qu'en cas de situation de suspicion de cholangiocarcinome sur des arguments cliniques et radiologiques (apparition d'une sténose suspecte). Dans cette situation, un CA19-9 > 129 UI/ml a une valeur prédictive positive comprise entre 66% et 100%.^{5, 6} La combinaison du CA19-9 et de l'ACE (selon la formule $CA19-9 + (ACE \times 40)$) pourrait augmenter la valeur diagnostique.⁷ En pratique clinique, la plupart des experts dosent le CA19-9 et l'ACE annuellement.

8) Le diagnostic de cholangiocarcinome au cours de la CSP exclue t'il la possibilité d'une transplantation hépatique?

Réponse : non, au contraire, mais cela dépend de la localisation et de l'extension.

Si le cholangiocarcinome intra-hépatique reste une contre-indication absolue à la transplantation hépatique du fait de son très mauvais pronostic, le cholangiocarcinome du hile hépatique (tumeur de Klatskin) ou de la voie biliaire principale, si il est dépisté précocement (tumeur de moins de 3 cm sans métastases intra ou extra-hépatiques, carcinome in situ ou dysplasie sévère), constitue une indication potentielle chez des patients pré-conditionnés par un traitement néo-adjuvant associant radiothérapie (externe et in situ) et chimiothérapie (capécitabine) et chez lesquels la laparoscopie pré-thérapeutique n'a mis

en évidence aucune extension tumorale locorégionale.^{8,9} Chez ces patients, la survie à 5 ans dépasse 75% dans l'expérience de la Mayo Clinic.

9) A partir de quand et à quel rythme doit-on faire une coloscopie de dépistage du cancer colorectal chez les patients ayant à la fois une MICI et une CSP ?

Réponse : dès le diagnostic de la CSP (quel que soit l'ancienneté de la MICI) et tous les 1 à 2 ans.^{1, 2} L'existence d'une CSP chez un patient atteint de MICI est un facteur de risque majeur et parfaitement établi de dysplasie et/ou de cancer colorectal (RR=4,8).¹⁰ Le diagnostic de MICI précède généralement celui de la CSP ; il s'agit souvent (80%) d'une RCH pancolitique pauci- ou asymptomatique, justifiant la réalisation d'une coloscopie avec biopsies étagées systématiques dans le bilan initial de toute CSP sans MICI connue. Il est démontré que le sur-risque de cancer colorectal chez ces patients existe dès le diagnostic de CSP.¹¹ Il ne faut donc pas attendre que la MICI ait plus de 10 ans d'évolution (comme cela est recommandé en l'absence de CSP) pour proposer un dépistage de la dysplasie colorectale tous les 1 à 2 ans.

10) À l'instar de la cirrhose biliaire primitive, doit-on proposer un dépistage de l'ostéoporose par ostéodensitométrie chez les patients atteints de CSP ?

Réponse : oui.

Dans une étude récente, la prévalence de l'ostéoporose au cours de la CSP a été évaluée à 15%, ce qui est 24 fois plus élevé que ce qui est observé dans une population témoin appariée pour l'âge et le sexe.¹² Dans cette étude, l'âge (> 54 ans), l'ancienneté de la MICI (> 19 ans) et un IMC plus faible (< 24 kg.m⁻²) étaient des facteurs de risque indépendants. La sévérité de la maladie hépatique, des antécédents de résection chirurgicale intestinale et les facteurs de risques classiques non liés à la maladie (sexe féminin, ménopause, tabac, hérédité) sont également associés au risque d'ostéoporose. Les recommandations

européennes¹ et américaines² préconisent la réalisation d'une ostéodensitométrie dans le bilan initial de la CSP, puis tous les 2 à 5 ans en fonction des résultats du bilan osseux initial et des facteurs de risque en présence.

Références

1. EASL EAftSotL. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-67.
2. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-78.
3. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808-14.
4. Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2008;48:598-605.
5. Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Halling KC, et al. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008;48:1106-17.
6. Sinakos E, Saenger AK, Keach J, et al. Many patients with primary sclerosing cholangitis and increased serum levels of carbohydrate antigen 19-9 do not have cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:434-9 e1.
7. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, et al. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995;108:865-9.
8. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005;242:451-8; discussion 458-61.
9. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int* 2010;23:692-7.
10. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48-54.
11. Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, et al. Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:46-55.
12. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2011;140:180-8.