



République Algérienne Démocratique et Populaire



Université Abou Bekr Belkaid
Faculté de Médecine « Dr. Benzerdjeb »

7^{ème} Année Médecine

Service de : gastrologie

L'ENCADREUR DU TRAVAIL : "DR DIB

Mémoire de fin d'étude :

cholangite sclérosante primitive

Préparé par:

MANKOURI FATNA

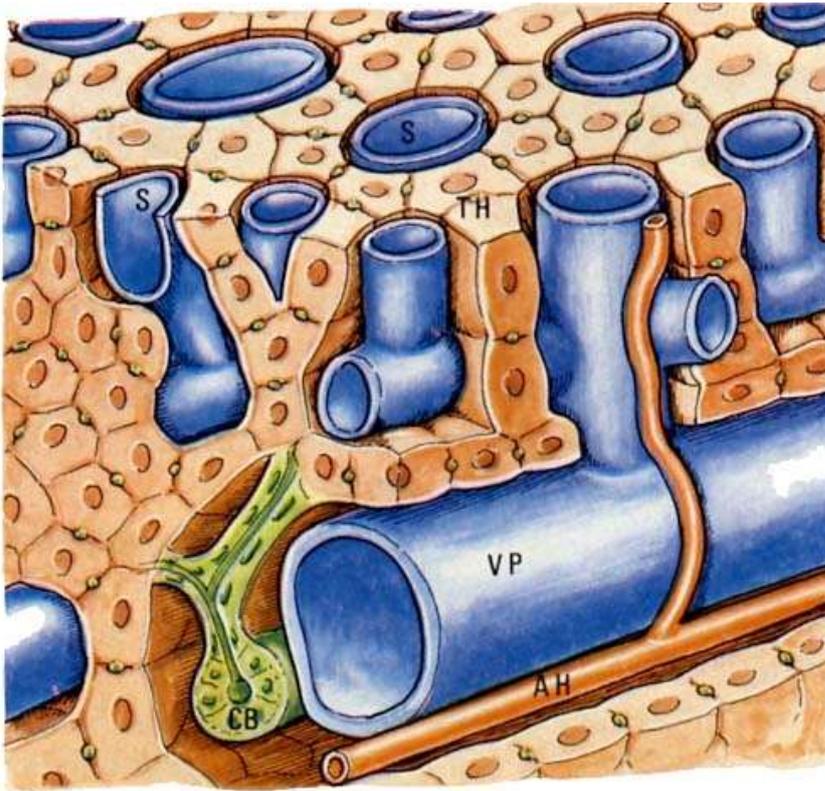
ANNEE UNIVERSITAIRE : 2014/2015

Sommaire

1. Introduction
2. Éléments épidémiologiques et pathogénie
3. Physiopathologie
- 4. Clinique**
5. Diagnostic positif
6. Evolution et complication
7. Formes particulières de CSP
8. Diagnostic différentiel
9. Traitement
10. Surveillance
11. Conclusion

1) Introduction :

- La cholangite sclérosante ou plutôt les cholangites sclérosantes sont caractérisées par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra hépatiques.
- Lorsqu'un mécanisme causal de lésion biliaire est bien identifié, la cholangite sclérosante est dite secondaire; en son absence, la cholangite sclérosante est dite primitive.
- Elle est souvent associée à des maladies extrahépatiques, essentiellement les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) et beaucoup plus rarement diverses maladies fibrosantes idiopathiques, dysimmunitaires, ou infiltratives (sarcoïdose...)
Maladies des voies biliaires O.Chazouillères, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p150)
- La CSP est une maladie rare cholestatique chronique de présentation et d'évolution très variables avec un caractère Polymorphe et hétérogène
- Décrite en 1874, puis déterminée par Delbet 1924.
- Son diagnostic est basé sur l'association d'un faisceau d'arguments biochimiques, radiologiques et histologiques



Figuration dans l'espace des rapports entre vascularisation, lames de cellules hépatiques et canaux biliaires.

VP : veine porte

CB : canal biliaire

AH : artère hépatique

S : sinusoire

TH : travées hépatiques.

www.hepatoweb.com

2)Eléments épidémiologiques et pathogénie :

A/EPIDEMIOLOGIE

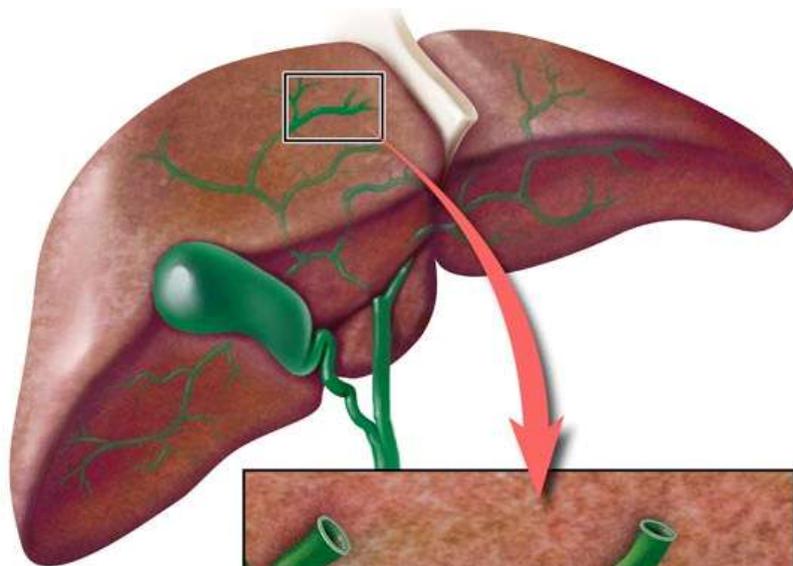
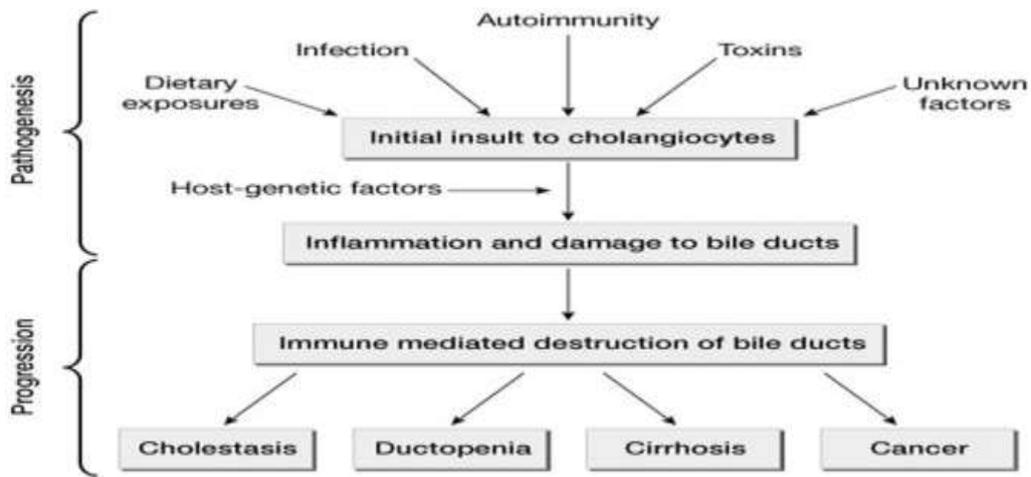
- L'incidence est de 1/100.000 habitants. **(benhammou p194)**
- Sa prévalence n'est pas bien connue mais elle peut être estimée entre 8-14/100.000 habitants pour les hommes et 6,8 /100.000 habitants pour les femmes selon deux études menées sur des sujets de race blanche aux états USA et en Norvège. **(Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p149)**
- Toutes les races peuvent être touchées.
- Elle est trois fois moins fréquente que la CBP donc elle est considérée comme une maladie rare.
- C'est une maladie masculine le plus souvent dans 70%.
- Elle affecte le sujet entre 25 et 40 ans c'est-à-dire le sujet jeune. Contrairement à la CBP cette pathologie peut affecter les enfants.

- Il y a une prédisposition génétique qui augmente de 100 fois entre frères et sœurs. (**Worthington, Clin Rev Allergy Immunol 2005;28:93-103 Bergquist, J Hepatol 2005;42:252- 256.**)
- Elle représente 1% des étiologies des cirrhoses.
- Associée à une RCH dans 65% des cas et à une maladie de Crohn dans 5% des cas. En Scandinavie ces chiffres sont plus importants estimés à 80%. En Europe un gradient nord/sud semble exister.
- Et chez les malades atteints de colites inflammatoires on retrouve une CSP dans 4-6% des cas. La colite inflammatoire est diagnostiquée plus d'un an avant la CSP dans 67% et dans 22% les diagnostics des deux associations sont faits moins d'un an l'un de l'autre. (**Hepatology 2012 Clinical Textbook, Stefan Mauss, Thomas Berg, Juergen Rockstroh, Christoph Sarrazin, Heiner Wedemeyer Hepatology 2012Third Edition**).
- 80% des cas de CSP les lésions siègent dans les voies biliaires intra et extra hépatiques et 20% des cas intéressent les voies intra hépatiques uniquement alors que l'atteinte des voies extra hépatique elle n'est observée que dans 1% des cas. La vésicule biliaire peut être atteinte ainsi que les canaux pancréatiques qui peuvent donner un aspect de pancréatite chronique. (**benhammou p195**)

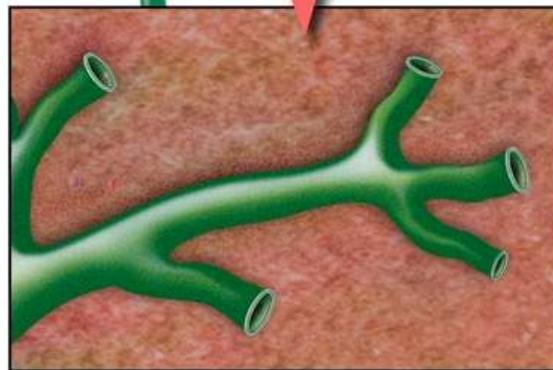
B/ Étiopathogénie

- Mécanisme immunologique et non immunologique (infectieux, toxiques, ischémiques, génétiques, anomalies de la composition de la bile (« bad bile» des anglo-saxons).
- Susceptibilité immunogénétique et bactéries intestinales, induisant une réaction inflammatoire et fibrosante biliaire.
- Association à certains groupe HLA-B8, HLADRB1 0301, HLADRB1 0101.
- Les cellules impliquées sont des lymphocytes T immunosuppresseurs.

World gastroentrol 2005



Normal bile ducts



Inflammation and scar tissue destroy ducts



3)Physiopathologie :

De cause inconnue et non encore clairement élucidée.

Une théorie auto immune est avancée bien qu'il n'y a aucune réponse aux immunosuppresseurs. Des auto-anticorps sont retrouvés chez certains malades : anticorps anti muscle lisse, anticorps anti cytoplasmiques P-ANCA dans 84% des cas, anticorps anti cardiopiline dans 66% des cas, anticorps anti nucléaires dans 53%. De plus cette théorie est renforcée du fait de l'association a une colite inflammatoire type Crohn ou une colite granulomateuse, ou une RCH le plus souvent. HLA B-8, HLA-DR3 sont plus élevés que chez la population générale. HLA-w52a est nettement plus fréquent 50-100% des cas. Une association à d'autres maladies auto-immunes a été retrouvée chez certains patients atteints du syndrome de gougerot-sjogren et a la fibrose rétroperitonéale.

Table 6 Evidence for the influence of immune mechanisms on the aetiology of PSC

	Evidence for the influence of immune mechanisms
Humoral immunity	Increased circulating immune complexes Elevated immunoglobulin levels (IgG and IgM) Low titres of non-organ specific autoantibodies (ANA and SMA) High titres of antineutrophil nuclear antibody (ANNA)
Cell mediated immunity	Decreased levels of circulating peripheral CD8+ve Tcells Portal T cell and NK cell infiltrate Increased activated and memory T cells Restricted T cell receptor repertoire (Vβ3) Aberrant expression of HLA-DR on BEC Coexpression of costimulatory molecules and HLA-DR on BECs Abnormal expression of adhesion molecules on biliary epithelial cells Abnormal expression of chemokine ligands on biliary epithelial cells
Immune effector mechanisms	Enhanced cytokine expression in the liver
Immunogenetic mechanisms	HLA associations

Une autre théorie proposée est qu'il y a un rôle infectieux : bactérien ou viral. Du fait de l'association avec une RCH les bactéries passent a travers une muqueuse lésée vers le système porte et donc vers le foie. Il pourrait s'agir d'une réponse inflammatoire inadaptée d'origine intestinale chez des patients ayant une susceptibilité génétique

particulière. (**Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p151, 12.7**)

Une origine ischémique a été elle aussi discutée.

En plus de cette théorie une hypothèse génétique est suspectée, il semblerait qu'il existe une prédisposition à développer cette pathologie, le caractère héréditaire de la maladie est démontré par l'augmentation du risque de transmission aux apparentés qui est multiplié par 100. Mais le modèle génétique est très complexe et non mendélien. Les études ont remarqué une association fréquente avec les allèles du système majeur d'histo-compatibilité situé sur le chromosome 6p21.3, incluant des Ag (HLA) classe I (*A, B et Cw*), classe II (*DRB, DQA, DQB et DPB*) genes; et 2 gènes MHC classe III (*MICA et TNFA*)

Relation CSP-MICI :

- Rôle des « toll-like receptors » TLR, un système de récepteurs trans-Mb, les plus connus étant: TLR4 (récepteur des lipopolysaccharides), TLR3 (dsRNA), TLR5 (flagellin), TLR7/8 (ss-RNA) et TLR9 (CpG DNA).
- Exprimés sur la Mb épithéliale digestive et biliaire. Activation des TLRs peut moduler la résistance trans-épithéliale et augmenter sa perméabilité.
- NOD1 and NOD2 sont des récepteurs intracellulaires qui stimulent l'immunité. Les MICI seraient dues à une augmentation de la réactivité immunitaire aux stimulations bactériennes
- une altération des TLR et des récepteurs NODs pourrait jouer un rôle dans la pathogénie de la MICI et de la CSP .

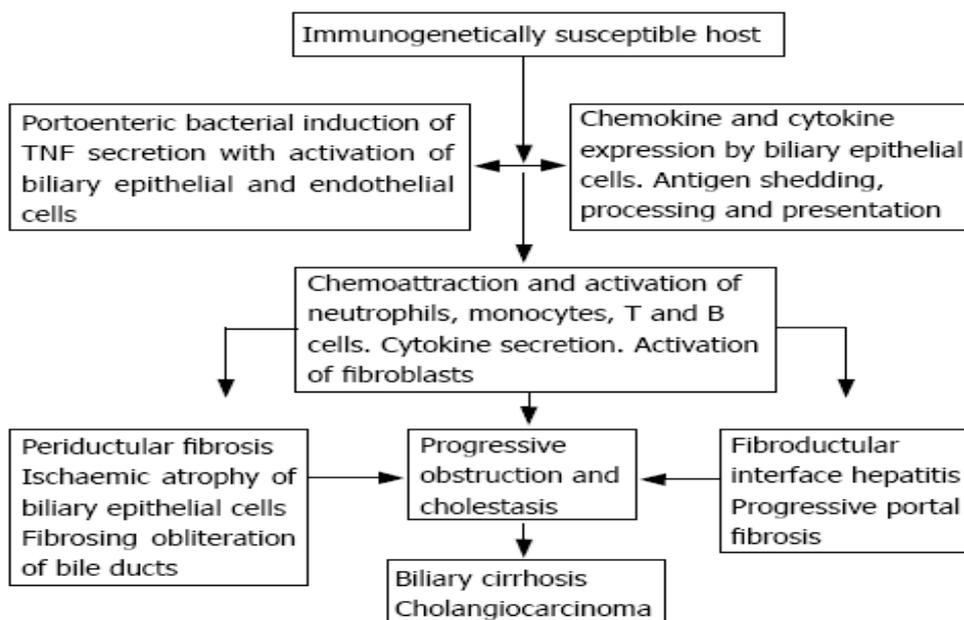


Figure 2 Vierling's hypothesis of the pathogenesis of primary sclerosing cholangitis^[72].

4)Clinique :

Le mode de présentation est très polymorphe et il existe de nombreuses formes cliniques si bien qu'une cholangite sclérosante doit être évoquée devant toute maladie du foie dont l'étiologie est non étiquetée.

(Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p149)

Le début est insidieux chez un patient mâle en général âgé entre 25- 40 ans. Parfois les patients sont asymptomatiques dans 21-44% des cas. **(T,j Weiss müller et al, journal of hepatology 2008)**

- Asthénie
- Perte de poids
- Fièvre fluctuante
- Douleur de l'hypochondre droit
- L'ictère est souvent révélateur associé a des signes d'angiocholite dans 20% des cas. qui elle peut être due à une lithiase pigmentaire ou a une manœuvre de CPRE ou de chirurgie. **(benhammou p195, 30)**
- Prurit :
- Maladie inflammatoire du colon type RCH ou Crohn. La CSP peut être la principale manifestation extra digestive d'une colite inflammatoire.

Les signes observés sont :

- une douleur abdominale
- diarrhée liquidienne, glaireuse, sanglante
- un amaigrissement
- des douleurs articulaires
- des fistules anales ou abdominales
- un érythème noueux des membres inférieurs.

Les RCH associées à la CSP ont certaines particularités. Il s'agit le plus souvent d'une pancolite, peu active voir totalement quiescente. **(Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p153, 12.17)**

Des cas ont été rapportés sur des atteintes histologiques pures. **(Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p153, 12.18)**

La RCH est diagnostiquée avant la CSP dans plus de 2/3 des cas. Elle peut se voir même après transplantation du foie.

Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de la RCH et de la CSP.

La maladie de Crohn est le plus souvent colique.

L'examen clinique peut retrouver une hépatomégalie, une splénomégalie, l'ictère, des lésions de grattages ainsi qu'une hyperpigmentation.

Symptom	Frequency, %
None	15–55
Fatigue	50–75
Pruritus	40–70
Jaundice	9–69
Abdominal pain	16–60
Weight loss	10–34
Fevers and chills	5–28
Hyperpigmentation	25

TABLE 1
Prevalence of primary sclerosing cholangitis symptoms

5)Diagnostic positif :

Selon Chazouilleres (**Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p151**) :

Le diagnostic est évoqué devant trois grandes circonstances :

- Symptomatologie biliaire : angiocholite, ictère, douleur, prurit
- Tableau d'une hépatopathie chronique probablement au stade de cirrhose
- Anomalies des tests hépatiques chez des malades asymptomatiques avec ou sans MICI.

Le diagnostic repose essentiellement sur l'imagerie (l'aspect macroscopique des voies biliaires intra ou extra hépatiques) et sur la PBF (l'aspect microscopique), qui sont considérés comme des critères majeurs. Les deux autres critères du diagnostic sont la biologie (une cholestase parfois même minime) et l'association à une autre maladie essentiellement une colite inflammatoire (Colonoscopie avec biopsies systématiques). Et pour retenir le diagnostic il faut deux de ces quatre critères avec au moins un critère majeur. (**Chazouilleres O, GastroenterolClin Biol 2003**)

Une stratégie peut être proposée: on commence par une cholangio-IRM puis une ponction biopsie en cas de doute persistant on pratique une CPRE.

A/LES ELEMENTS BIOLOGIQUES:

- Cholestase : Gamma GT et/ou PAL augmentés souvent >3 fois la normale.
La bilirubine est normale au début mais augmente en fluctuant. Due à une sténose, une angiocholite, sludge ou une lithiase.
La cholestase cependant peut être très minime voire absente. (**Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p152**)
- TGO/TGP : légèrement augmentés chez la majorité des malades.

Electrophorèse des protéines : retrouve une hypergammaglobulinémie dans 30% des cas. (**benhammou p195**)

Le bilan du cuivre : est toujours anormal

Immuno- Electrophorèse des protéines : augmentation des IGM.

Immunologie :

- Il n'y a pas de marqueurs sérologiques spécifiques à la différence de la cirrhose biliaire primitive.
- Les AC anti mitochondrie : doivent être négatifs pour éliminer une CBP.
- Les P-ANCA (anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles), sont positifs dans 84% des cas. Mais ils sont peu spécifiques. **(benhammou p195, 12)**
- Les AC anti endothéliales sont présents dans 35% des cas.
- Les AC anti cardiolipines sont présents dans 4-66 % des cas
- Les AC anti muscle lisse et anti nucléaires sont présents dans 20-40% des cas mais leur spécificité est médiocre car on les observe dans les MICI. **(Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p151)**

B)LES ELEMENTS RADIOLOGIQUES :

➤ Echographie :

Effectuée elle élimine une tumeur ou une lithiase ou les autres causes d'un ictère cholestatique.

Elle peut retrouver une dilatation des voies biliaires intra hépatiques en aspect dit en « queue de comète » avec un épaississement de la paroi des voies biliaires intra ou extra hépatiques. **(Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p156, 12.26)**

➤ La CPRE :

Elément important en faveur du diagnostic. Cependant sa normalité ne permet pas d'exclure le diagnostic de CSP. **(Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p152)**

Réalisée elle nous offre une bonne résolution spéciale. Elle est d'une grande sensibilité dans l'exploration des VBIH périphériques permettant la détection des sténoses à un stade très précoce.

Mais elle n'est pas dénuée de complications avec un taux de 12%, elle doit être utilisée avec précaution du fait du grand risque infectieux. Elle peut provoquer un ictère ou une angiocholite, une hémorragie et elle majore toujours les tests hépatiques. **(benhammou p196, 6)**

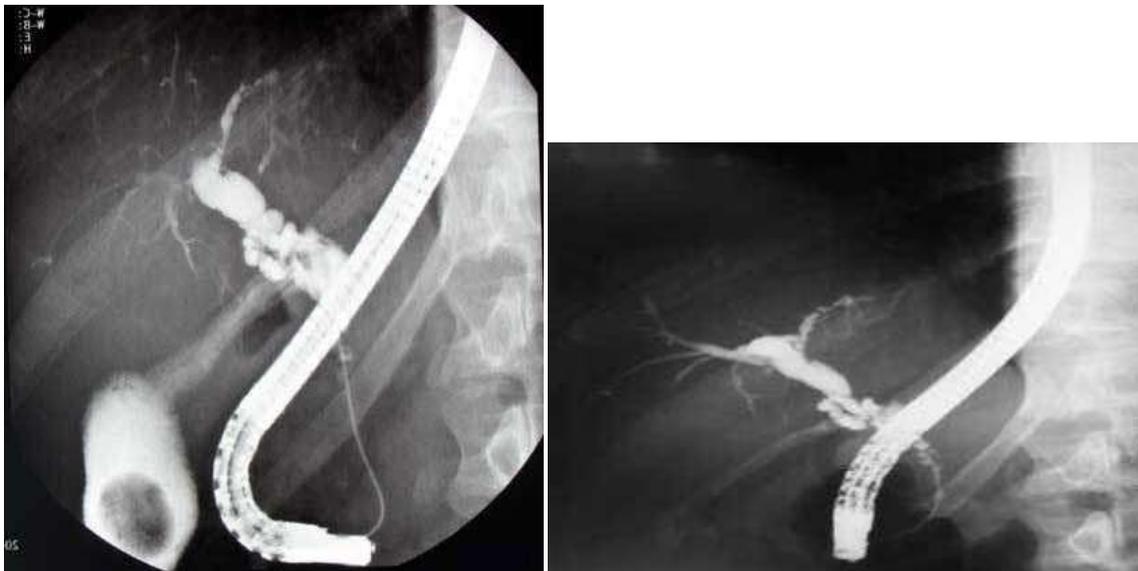
Donc pour cela quand elle est envisagée on doit coupler avec le geste diagnostique un geste thérapeutique de drainage des voies biliaires :endoprothèses, dilatation et biopsies. Sa spécificité et sa sensibilité est voisine de celle de la cholangio-IRM. **(benhammou p195, 3,5)**

Elle montre des sténoses courtes, multiples, irrégulières, réparties de façon disharmonieuses le long des voies biliaires surmontées de segments de calibre

normaux ou augmentés. Ces dernières peuvent être dilatées au cours d'un geste thérapeutique par CPRE. Un aspect en chapelet est très évocateur.

Un autre signe très spécifique de la maladie et assez fréquent, est la présence de lésions pseudo-diverticulaires au niveau de la paroi des canaux biliaires appelées microectasies. (**Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p152, 12.14**)

L'atteinte est le plus souvent intra et extra hépatique rarement uniquement intra hépatique (20% des cas) ou uniquement extra hépatique (10% des cas). Le canal cystique, la vésicule et le canal pancréatique peuvent présenter des anomalies selon des études rapportées dans la littérature. (**Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p152**) .

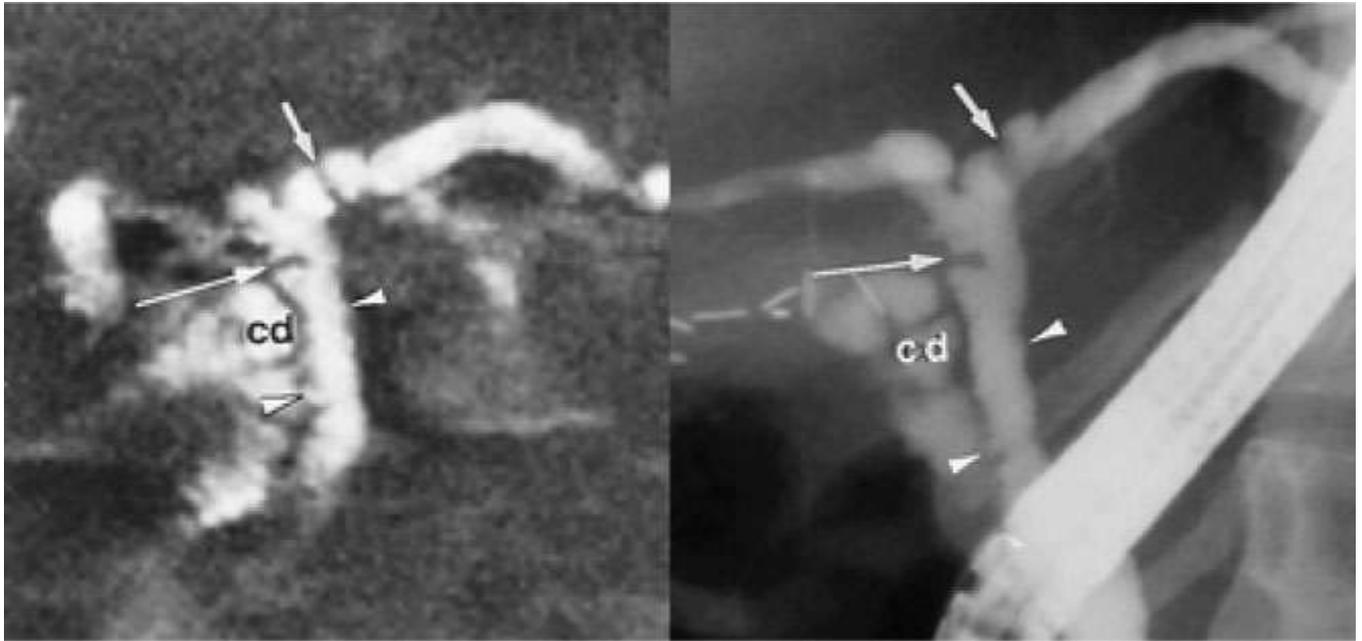


➤ La cholangio-IRM :

C'est un examen non invasif, sans injection de produit de contraste, reproductible et il est considéré comme le gold standard ; sa sensibilité est de 88-90% et sa spécificité est de 91-97%. (**Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p152, 12.15, 12.16**)

Sa précision diagnostique est voisine à celle de la CPRE. (**benhammou p195, 3,5**). Elle peut montrer des sténoses courtes et irrégulières séparées de segments de calibre normal ou peu augmenté. Elles sont réparties de façon irrégulières le long de la voie

biliaire. Ces dernières vont donner un appauvrissement des voies biliaires avec le classique aspect dit en « arbre mort » les dilatations des segments sus sténoses vont apparaître comme des perles enfilées donnant un aspect dit en « chapelet ».



Une classification radiologique a été proposée dite : **Classification de Majoie :**

- 3 types d'anomalies des VBIH :
 - Type 0 : absence d'anomalies
 - Type 1 : présence de multiples sténoses étendues séparées par des segments de calibre normal ou peu dilatés.
 - Type 2 : présence de multiples sténoses, de dilatations canalaire et d'une réduction de l'arborisation des voies biliaires.
 - Type 3 : disparition presque complète des voies biliaires intrahépatiques avec identification que de quelques branches hilaires.

- 4 types d'anomalies des VBEH :
 - Type 0 : absence d'anomalies
 - Type 1 : petites irrégularités du contour de la voie biliaire sans sténose segmentaire ou totale sans rétrécissement distinct.
 - Type 2 : sténoses segmentaires de la voie biliaire principale
 - Type 3 : sténose canalaire complète avec aspect en perle enfilé sur toute la longueur.
 - Type 4 : présence de micro-ectasies ou de pseudo diverticules les bords sont très irréguliers avec alternance de rétrécissement et de dilatation.

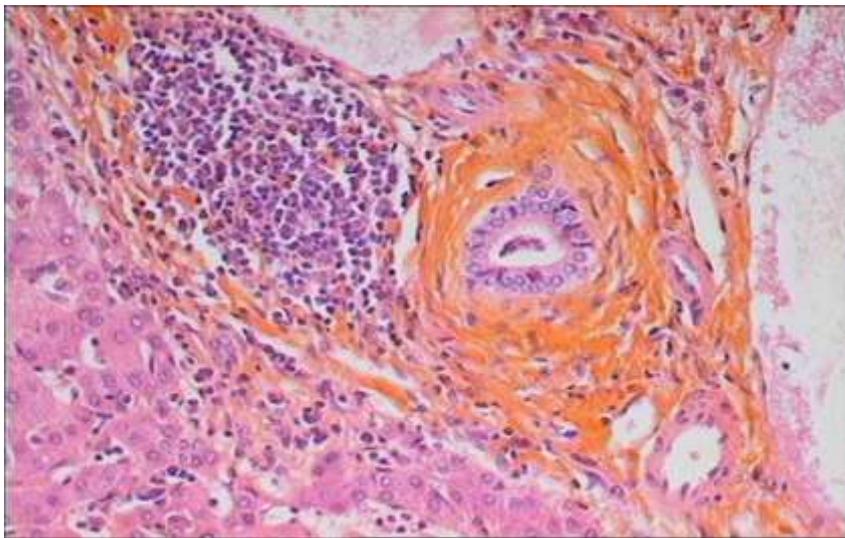
➤ La ponction biopsie du foie :

Elle n'est pas indispensable pour poser un diagnostic. Elle est réalisée s'il y a un doute diagnostique.

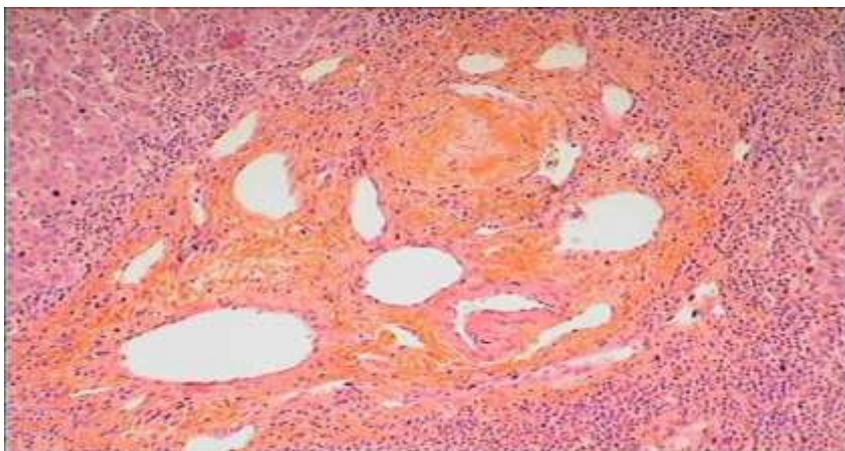
- les lésions « compatibles » avec le diagnostic de maladie des voies biliaires sont :

- 1) Fibrose péricanalaire avec cholangite ou atrophie biliaire.
- 2) Prolifération néoductale.
- 3) Une diminution du nombre des canaux biliaires.
- 4) Une nécrose hépatocyttaire parcellaire en bordure de l'espace porte.

- Cholangite fibreuse et oblitérante: très évocatrice mais présente dans 1/3 des cas. du fait de la Répartition hétérogène des lésions.



Infiltrat inflammatoire mononucléé de l'espace porte avec fibrose concentrique péricanalaire et altération des cholangiocytes



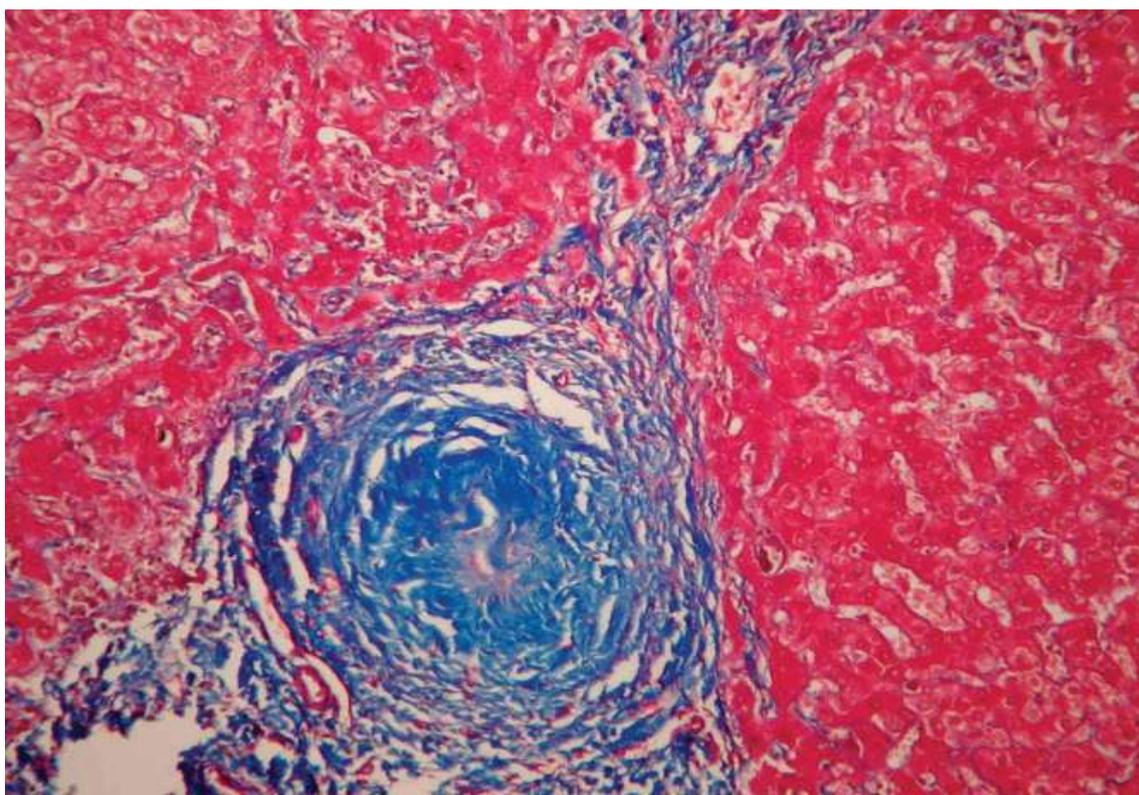
Oblitération fibreuse complète du canal biliaire qui a disparu avec persistance des sections artérielles bien visibles

Une classification histologique a été proposée par Ludwig :

- stade 1 : lésions limitées à l'espace porte.
- stade 2 : lésions périportales.
- stade 3 : fibrose extensive.
- stade 4 : cirrhose.

Hepatic histology in primary sclerosing cholangitis Ludwig staging system

Portal stage (stage 1)	Portal hepatitis, bile duct abnormalities, or both; fibrosis or edema may be present; abnormalities do not exist beyond the limiting plate
Periportal stage (stage 2)	Periportal fibrosis with or without inflammation extending beyond the limiting plate; piecemeal necrosis may be present
Septal stage (stage 3)	Septal fibrosis, bridging necrosis, or both
Cirrhotic stage (stage 4)	Biliary cirrhosis



Une biopsie hépatique sans anomalies particulières voire normale ne doit pas faire éliminer le diagnostic de CSP si le contexte est évocateur. (**Maladies des voies biliaires**
O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p152))

➤ colonoscopie :

Elle doit être réalisée pour rechercher une atteinte inflammatoire rectale pour la RCH. Des biopsies le long du colon étagées doivent être réalisées même sur muqueuse saine pour ne pas méconnaître une maladie de Crohn avec son caractère asymptomatique possible.

➤ La fibroscopie œsogastroduodénale :

Recherche des varices œsophagiennes ou gastriques avec biopsies au niveau du post bulbe pour rechercher une maladie de Crohn au niveau du duodénum.

6)Evolution et complications:

L'Évolution est variable d'un patient à un autre mais pas de régression spontanée. La progression est lente et insidieuse. La médiane de survie était auparavant de 9-12 ans actuellement elle a été améliorée dans les séries récentes à 18 ans. **(Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p156, 12.27)**

Une réponse biochimique soutenue est définie par :

- PAL < 1,5 fois la Normale 1 à 2 ans ou bien
- PAL normales ou diminuées de plus de 40% à 1 an

Elle est observée chez 40 % des malades avec un pronostic bien meilleur et une survie sans transplantation estimée à 10 ans d'environ 20-30% des cas. **(Prise en charge des cholestases : êtes vous à jour ? hépato Gastro 2013 ; 20 :791-801. P797, 21)**

La durée d'évolution de la CSP n'est pas un facteur de risque.

Les facteurs pronostiques sont :

- L'âge
- La bilirubinémie
- Le stade histologique
- Une splénomégalie

(Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p156, 12.28)

Au cours de l'évolution de la maladie quatre risques principaux menacent les malades :

- Le risque de cancer
- Le risque infectieux (angiocholite)
- Le risque osseux

Le risque de cirrhose biliaire secondaire due à l'évolution de la cholestase prolongée

(Prise en charge des cholestases : êtes vous à jour ? hépato Gastro 2013 ; 20 :791-801. P796)

Parmi les complications il y a aussi celles liées au syndrome d'H T P, celles liées à la CSP ou celles liées à la colite. Avec aussi des complications liées à la cholestase chronique type : Diarrhée, Stéatorrhée.

7) Formes particulières de CSP:

A) CSP des petits canaux biliaires: « SMALL DUCT PSC » :

Appelée anciennement la péricholangite. Elle représente 5-10% des CSP. Elle s'associe plus à la maladie de Crohn que les autres formes de CSP. Elle évolue rarement vers une hépatopathie sévère. Elle est caractérisée par : (**Björnsson et al, Gut 2002 Ludwig, Semin Liver Dis 1991**)

(**Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p154, 12.20**)

- Une cholestase chronique
- Une Histologie compatible avec une CSP
- Association à une colite inflammatoire +/-
- Une cholangiographie normale
- L'absence d'autre cause de cholestase

Cependant les séries récentes ne retiennent plus la nécessité d'une MICI.

(**Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p154, 12.21**)

Elle évolue rarement vers une CSP des grands canaux moins de 20% à 10 ans. Le risque de développer un cholangiocarcinome est presque nul.

B) Overlap syndrome :

Il se développe surtout chez l'adulte jeune et les enfants de 2-10ans et il est rare. L'atteinte des VBIH est prédominante et les symptômes de la CSP sont retardés, au second plan.

Le diagnostic est suspecté sur les critères de l'HAI :

- transaminases > 5 N
- IgG > 2 N ou AC anti-muscles lisses de spécificité anti-actine positif
- des lésions inflammatoires périportales et lobulaires marquées

Le traitement : corticoïdes +/- immunosuppresseur type azathioprine est très efficace.

(**Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p155, 12.22, 12.23**)

Le recours à la TH est de 30% des cas à l'âge adulte.

C) Cholangite à IgG4 :

Elle a eu différentes appellations : pancréato-cholangite sclérosante ou la pancréato-cholangite auto-immune... en raison d'une méconnaissance de la pathogénie et des faibles cas rapportés est ce que c'est une forme atypique de CSP ou d'une entité différente?

Dans cette variante il y a une atteinte préférentielle des voies biliaires extra-hépatiques et il y a une association fréquente à une autre pathologie fibrosante et en particulier à la pancréatite auto-immune dans > 50 %

Il y a une augmentation des IgG4 sériques et une infiltration des voies biliaires par des plasmocytes à IgG4.

La régression des sténoses biliaires est spectaculaire sous corticoïdes+++.

Le diagnostic doit être évoqué devant un début brutal ictère franc et des anomalies pancréatiques. Un dosage a IgG 4 doit être demandé.

Au total l'existence de ces formes inhabituelles incite à rechercher les arguments en rapport avec un CSP : **(Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M.**

Regimbeau, R.Poupon 2009 p155)

- Cholestase et MICI avec cholangiographie normale = PBH
- Tableau d'hépatite auto immune et MICI = cholangio-IRM
- Hépatite auto immune résistant au traitement = cholangio-IRM
- Tableau de cholangiocarcinome et/ou association avec les anomalies pancréatiques = IgG4

8) Diagnostic différentiel :

Devant des anomalies cholangiographiques, les principaux diagnostics différentiels sont :

1) un cholangiocarcinome, dont le diagnostic différentiel est particulièrement difficile

2) des anomalies congénitales ou acquises des voies biliaires (Caroli, lymphome, tuberculose, cavernome portal ...).

- 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.
- le caractère primitif ou secondaire doit être discuté en l'absence de MICI.

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.

9) Traitement :

Aucun traitement spécifique n'a été mis en évidence. La méconnaissance de la pathogénie et la rareté de la maladie empêchent une élaboration de propositions thérapeutiques rationnelles.

Une corticothérapie, la colchicine, l'imurel ; tous sont inefficaces. Une corticothérapie en cas de forme d'overlap syndrome CSP-HAI a donné de bons résultats.

(benhammou p196, 8).

Le but du traitement est de :

- ralentir ou arrêter la progression histologique
- Traiter les conséquences de la choléstase

Prévenir et traiter les complications

A) Traitement symptomatique :

- injection intraveineuse de vitamines liposolubles
- Stéatorrhée: TG à chaînes moyennes, des enzymes pancréatiques
- Calcium (1500 mg/J) pour l'ostéopénie.
- Cholangite bactérienne: une ATB à large spectre, ATB systématique en cas de manœuvres instrumentales sur les voies biliaires et s'il y a une Cholangite à répétition : Antibio prophylaxie

B) **AUDC** : (acide ursodesoxycholique) il est largement utilisé malgré l'absence de gain démontré en matière de survie sans une transplantation.

(Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p149, p 158, 12.44)

Mode d'action :

- Protection contre l'hépatotoxicité des sels biliaires endogènes
- Inhibition compétitive de l'absorption iléale des sels biliaires endogènes
- Suppression de l'expression des Ag HLA classe I sur la Membrane hépatocytaire

Donné à la dose de 13-15 mg/Kg/J.

Il y a un effet bénéfique sur le bilan hépatique (diminution de la bilirubinémie, des phosphatases alcalines et des transaminases et une augmentation de l'albuminémie), mais sur les lésions histologiques son effet est moindre.

(Erlinger S. indications actuelles de l'AUDC. Hepato gastro 2012 ; 19 :817-822. P 818, 6)

Il est possible que des sténoses serrées empêchent l'action de l'AUDC.
(Erlinger S. indications actuelles de l'AUDC. Hepato gastro 2012 ; 19 :817-822. P 819)

Chez certains patients a fortes doses (25-30 mg/kg/J) il y a une amélioration clinique et biologique et histologiques il réduit la progression de la fibrose.

(Erlinger S. indications actuelles de l'AUDC. Hepato gastro 2012 ; 19 :817-822. P 819, 7)

Toutefois même prolongé à 5-6 ans les complications persistent et la survie n'est pas améliorée. **(Hepatology 2012 Clinical Textbook, Stefan Mauss, Thomas Berg, Juergen Rockstroh, Christoph Sarrazin, Heiner Wedemeyer Hepatology 2012Third Edition). (benhammou p196, 23).**

cancer du colon en diminuant la dysplasie dans les polypes et ceci à des doses aussi faibles que 10-15 mg / kg de poids corporel. **(Hepatology 2012 Clinical Textbook, Stefan Mauss, Thomas Berg, Juergen Rockstroh, Christoph Sarrazin, Heiner Wedemeyer Hepatology 2012Third Edition).**

(benhammou p194, 9,27).

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux A type de selles pâteuses et de diarrhées.

Un dérivé de l'AUDC appelé l'acide norursodesoxycolique a un effet spectaculaire sur les cas de CSP et est en cours d'évaluation. **(Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p158, 12.52)**

(Erlinger S. indications actuelles de l'AUDC. Hepato gastro 2012 ; 19 :817-822. P 819, 8, 9)

Selon les recommandations de l'EASL il convient de ne pas dépasser la posologie de 20mg/kg/J.

Il semble qu'il est un effet préventif contre le cholangiocarcinome et contre le

C) Corticoïdes/azathioprines :

La plus part des centres ne les recommandent pas pour éviter le risque de cholangite bactérienne et cholangiosepsis. **(Hepatology 2012 Clinical Textbook, Stefan Mauss, Thomas Berg, Juergen Rockstroh, Christoph Sarrazin, Heiner Wedemeyer Hepatology 2012Third Edition).**

Proposés si présence d'argument en rapport avec une hépatite auto immune associée ou d'une cholangite a IgG4

D) Traitement endoscopiques :

Est indiqué pour les sténoses généralement lorsqu'elles sont localisées et prédominantes. Et surtout pour les sténoses majeures.

Une combinaison de dilatation associée à l'acide ursodesoxycholique semble être meilleure. **(benhammou p196, 33) (Maladies des voies biliaires O.Chazouilleres, J M. Regimbeau, R.Poupon 2009 p159, 12.53)**
Et parfois elle a un effet spectaculaire. **(Erlinger S. indications actuelles de l'AUDC. Hepato gastro 2012 ; 19 :817-822. P 819, 10)**

E) Autres médicaments :

- Tacrolimus : cette molécule a des effets plus importants que la ciclosporine A. Utilisé aussi dans les HAI de type 1 a la dose de 0,03-0,75mg/kg/J pendant 12 a 27 mois. **(autoimmune hepatitis Prof. Dr.U.Leuschner, P33 3rd édition 2009)**
- Fibrates : c'est un médicament qui a été utilisé dans des séries de CBP et qui a prouvé son efficacité. Une étude effectuée par l'hôpital saint Antoine chez des patients ayant une CSP avec une réponse incomplète à l'AUDC ; a montré que le fenofibrate utilisé a la dose de 200 mg/J combiné à l'AUDC a la dose de 13-22mg/Kg/J sur une durée de 48 mois est efficace pour induire une réponse biochimique. Ce traitement peut en effet représenter une option variable pour les patients, avec réponse incomplète au traitement standard. **(Etude pilote fénofibrate chez les patients avec cholangite sclérosante primitive et une réponse incomplète à l'acide ursodésoxycholique, service d'hépatologie Pr Chazouilleres hôpital st Antoine.)**
- Les Anti TNF restent à évaluer

F) Traitement de la colite :

Il doit être conduit avec délicatesse du fait du risque induit par les corticoïdes et des immunosuppresseurs.
Mesalazine, traitement local, topiques, suppositoires, chirurgie.

G) Traitement du prurit :

Selon les recommandations de l'EASL 2009 : **(Prise en charge des cholestases : êtes vous à jour ? hépatogastro 2013 ; 20 :791-801. P798, 20)**

- Il faut s'assurer que le prurit provient de la cholestase et non d'une obstruction des voies biliaires et que dans ce cas la meilleure chose à faire est de traiter l'obstacle. Dans le cas du prurit qui survient au cours de la cholestase gravidique l'AUDC donne de bons résultats mais il doit être débuté avec des doses faibles à raison de 250 mg/J puis on procède à une augmentation progressive sur les 2 à 4 mois prochains.
- Prurit non lié à un obstacle ou à une grossesse on donne en premier lieu la cholestyramine

- En cas d'échec on aura recours à la rifampicine qui fait disparaître le prurit dans 80% des cas. (**Prise en charge des cholestases : êtes vous a jour ? hépto Gastro 2013 ; 20 :791-801. P798, 22**)
- En cas de prurit tenace non répondeurs aux médicaments sus cités on peut avoir recours à quelques séances de dialyse à l'albumine. (**Prise en charge des cholestases : êtes vous a jour ? hépto Gastro 2013 ; 20 :791-801. P800, 25**)

10)Surveillance :

- aucune stratégie de surveillance de la CSP n'a été validée
- **Tous les 6 mois :**
 - examen clinique
 - tests hépatiques simples (bilirubine, enzymes, électrophorèse des protides, NFS plaquettes, TP)
 - marqueurs tumoraux (ACE, CA 19-9)
- **Tous les ans :**
 - imagerie du foie et des voies biliaires (échographie « experte » ou mieux IRM hépatique et biliaire)
 - coloscopie avec biopsies systématiques (si MICI associée),
- **Tous les 4 ans :**
 - ostéodensitométrie
 - dosage sérique des vitamines liposolubles
- Si plaquettes < 150.000 : endoscopie digestive haute.
- 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

11)Conclusions:

La CSP reste une maladie de diagnostic et de traitement difficiles.

Il est important de connaître les différentes formes cliniques.

Une meilleure compréhension des mécanismes en cause est un objectif essentiel.

Dans l'état actuel des connaissances, le traitement médical reste basé sur l'acide ursodésoxycholique.

