

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Cholangite Sclérosante Primitive

Texte du PNDS

**Centre de référence coordonnateur des maladies
inflammatoires des voies biliaires et hépatites autoimmunes**



Novembre 2022

Coordinateur :

Pr Olivier Chazouillères (Paris)

Comité rédactionnel :

Pr Olivier Chazouillères (Hépatologue, Paris)

Pr Alexandre Louvet (Hépatologue, Lille)

Pr Dominique Debray (Hépatologue pédiatre, Paris)

Comité de relecture :

Dr Bertrand Hanslik (Hépto-gastroentérologue, Montpellier)

Dr Odile Goria (Hépatologue, Rouen)

Dr Isabelle Rosa-Hezode (Hépto-gastroentérologue, Créteil)

Pr Christophe Bureau (Hépatologue, Toulouse)

Dr Thierry Paupard (Hépto-gastroentérologue, Dunkerque)

Dr Arnaud Boruchowicz (Hépto-gastroentérologue, Valenciennes)

Dr Véronique Tissandier (Médecin généraliste, Haubourdin)

Dr Oanez Ackermann (Hépatologue pédiatre, Paris)

Mme Nathalie Bernard (Infirmière d'éducation thérapeutique maladies rares du foie, Paris)

Mme Angela Leburgue (Présidente de l'association de lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires - Hépatites autoimmunes (ALBI), Versailles)

Aide logistique :

Mme Emilie Le Beux (Paris)

Mme Amina Malek (Paris)

Mme Emma Brochard (Toulouse)

Mme Pauline Roumaud (Rennes)

M Thierry Poumaroux (Lyon)

Mme Paola Squarzoni (Paris)

Sommaire

Liste des abréviations	6
Synthèse du PNDS Cholangite Sclérosante Primitive à l'attention du médecin traitant Erreur ! Signet non défini.	
Texte du PNDS	10
1 Introduction.....	10
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	10
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	11
3.1 Objectifs	11
3.2 Diagnostic positif de cholangite sclérosante	11
3.2.1 Examens non invasifs	11
3.2.1.1 Contexte et examen clinique	11
3.2.1.2 Examens biochimiques	12
3.2.1.3 Examens radiologiques	12
3.2.1.4 Examens sérologiques	13
3.2.2 Examens invasifs	14
3.2.2.1 Examen histologique du foie	14
3.2.2.2 Cholangiographie rétrograde endoscopique (CRE) et échoendoscopie des voies biliaires	15
3.3 Diagnostic différentiel : exclusion des cholangites sclérosantes secondaires	16
3.4 Diagnostic des maladies extra-hépatiques associées	18
3.5 Diagnostic positif de CSP : synthèse	19
3.6 Diagnostic de sévérité	19
3.6.1 Examens non invasifs	20
3.6.1.1 Données cliniques et phénotypiques	20
3.6.1.2 Examens biochimiques	20
3.6.1.3 Examens radiologiques	21
3.6.1.4 Marqueurs de fibrose	21
3.6.1.5 Densitométrie osseuse	22
3.6.2 Examens invasifs	22
3.6.2.1 Examen histologique du foie	22
3.6.2.2 Endoscopie oesogastroduodénale	23
3.6.3 Diagnostic de sévérité : synthèse	23
3.7 Particularités du diagnostic de CSP chez l'enfant	23
3.8 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	26
3.9 Annonce du diagnostic et information du patient	26
4 Prise en charge thérapeutique.....	27
4.1 Objectifs thérapeutiques	27
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	27
4.3 Traitement de fond	28
4.3.1 Traitement pharmacologique	28
4.3.1.1 Acide ursodésoxycholique	28
4.3.1.2 Corticoïdes, immunosuppresseurs et autres traitements de fond	29
4.3.1.3 Antibiothérapie curative et préventive	29
4.3.2 Traitement endoscopique	30
4.3.3 Transplantation hépatique	31
4.4 Traitement des symptômes	32
4.4.1 Prise en charge du prurit	32
4.4.2 Prise en charge de la fatigue	33
4.5 Traitement des comorbidités et pathologies associées	33

4.5.1	Prise en charge de l'ostéoporose	33
4.5.2	Prise en charge de l'hypertension portale (HTP)	34
4.5.3	Prise en charge des angiocholites	34
4.5.4	Prise en charge des MICI	34
4.6	Particularités de la prise en charge chez l'enfant et transition enfant-adulte	35
4.6.1	Traitement médical	35
4.6.2	Traitement endoscopique	35
4.6.3	Transplantation hépatique	35
4.6.4	La transition enfant-adulte	35
4.7	Cas particulier de la grossesse	36
4.8	Éducation thérapeutique	36
4.9	Recours aux associations de patients	37
4.10	Prise en charge thérapeutique : synthèse	37
5	Surveillance.....	38
5.1	Objectifs	38
5.2	Identification des patients à risques	38
5.3	Dépistage et prise en charge des complications hépatiques	39
5.3.1	Hypertension portale (HTP)	39
5.3.2	Cholangiocarcinome	39
5.3.2.1	Explorations	40
5.3.2.2	Prise en charge du cholangiocarcinome	41
5.3.3	Carcinome hépatocellulaire	41
5.4	Dépistage des complications extra-hépatiques : MICI	42
5.5	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	42
5.6	Rythme et contenu des consultations	42
5.7	Populations particulières	46
5.7.1	Patients cirrhotiques	46
5.7.2	Patients transplantés hépatiques	46
5.8	Surveillance : synthèse	46
Annexe 1. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients (Novembre 2022)		47
Annexe 2. Liste des participants		54
Références		55

Liste des abréviations

AAM	Anticorps Anti-Mitochondries
AAN	Anticorps Anti-Nucléaires
AFEF	Association Française pour l'Étude du Foie
ALAT	Alanine Aminotransférases
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASAT	Aspartate Aminotransférases
AUDC	Acide Ursodésoxycholique
CCK	Cholangiocarcinome
CSP	Cholangite Sclérosante Primitive
EASL	European Association for Study of Liver
ELF	Enhanced Liver Fibrosis
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
EVA	Échelle Visuelle Analogique
GGT	Gamma-Glutamyltranspeptidase
HAI	Hépatite Autoimmune
HAS	Haute Autorité de Santé
HCL	Histiocytose Langheransienne
HTP	Hypertension Portale
IFI	Immunofluorescence Indirecte
IgM	Immunoglobulines M
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LPAC	Low Phospholipid Associated Cholelithiasis
MC	Maladie de Crohn
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
N	Valeur supérieure de la Normale
PAL	Phosphatases Alcalines
PBH	Ponction Biopsie Hépatique
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PRO	Patients Related Outcomes
PXR	Pregnane X Receptor
RCH	Recto-Colite Hémorragique
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
Score APRI	Score AST to Platelet Ratio Index (Index du rapport ASAT sur plaquettes)
Score FBI	Score Fibrosis, Bile duct ratio, Interface hepatitis
Score MELD	Model for End stage Liver Disease
TH	Transplantation Hépatique
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone

Synthèse du PNDS Cholangite Sclérosante Primitive à l'attention du médecin traitant

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie cholestatique chronique rare (prévalence estimée en Europe : 6 à 10/10⁵) et complexe affectant l'adulte (typiquement l'homme jeune) ou l'enfant. La CSP est caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques, de mécanisme inconnu, mais probablement dysimmunitaire. La CSP est souvent (2/3 des cas) associée à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). La CSP a une évolution très variable mais potentiellement grave. Les deux risques principaux sont la constitution d'une cirrhose biliaire secondaire et la survenue d'un cholangiocarcinome de diagnostic précoce très difficile. En outre, en cas de MICI associée, il existe un risque élevé de cancer du côlon justifiant une surveillance particulière (coloscopie tous les ans à deux ans). Aucun médicament n'a d'efficacité prouvée sur l'évolution de la CSP.

Diagnostic. Celui-ci n'est pas toujours facile. En effet, le mode de présentation est très polymorphe (ictère, prurit, angiocholite, hépatopathie chronique ou anomalies isolées des tests hépatiques : élévation des phosphatases alcalines (PAL) et de la gamma GT (GGT) voire de la bilirubine). Il existe de nombreuses formes cliniques (formes touchant uniquement les petits canaux biliaires ou association à une hépatite auto-immune) si bien qu'une CSP doit être évoquée devant toute maladie du foie de cause indéterminée après recherche des causes habituelles. Le diagnostic repose essentiellement sur les techniques d'imagerie des voies biliaires (en particulier la cholangio-IRM) qui visualisent des sténoses habituellement multiples (+/- dilatations). L'interprétation des cholangio-IRM des CSP est souvent délicate et la prise d'avis auprès de centres spécialisés pour confirmation du diagnostic est recommandée. L'échoendoscopie peut aider à préciser l'épaississement de la paroi des voies biliaires extra-hépatiques. La ponction-biopsie hépatique (PBH) n'est habituellement pas nécessaire sauf en cas de suspicion d'hépatite auto-immune (HAI) associée (transaminases et IgG élevées), de cholangite des petits canaux (cholangio-IRM normale) ou de doute diagnostique. La cholangiographie rétrograde endoscopique n'est plus pratiquée à visée purement diagnostique. Une MICI doit être systématiquement recherchée par une coloscopie même en l'absence de signes digestifs. Les causes de cholangite sclérosante secondaire (ischémie, cholangite à IgG4 voire d'autres maladies de système) doivent être recherchées, particulièrement en l'absence de MICI associée. Enfin une densitométrie osseuse fait partie du bilan pour déceler une ostéoporose.

Le diagnostic de gravité de la CSP repose essentiellement sur des méthodes non-invasives : éléments cliniques, tests hépatiques usuels (bilirubine, phosphatases alcalines et plaquettes) et élastométrie du foie (une valeur > 10 kPa permet de classer la maladie dans un stade avancé). Les principaux éléments de bon pronostic sont les suivants : absence de symptômes, bilirubine, albumine, plaquettes et TP normaux, PAL < 1,5 N, Fibroscan < 6,5 kPa et anomalies biliaires peu marquées à la cholangio-IRM. Une endoscopie digestive haute à la recherche de varices œsophagiennes n'est réalisée qu'en cas d'arguments pour une hypertension portale significative.

Le cholangiocarcinome, est la complication majeure de la CSP avec une incidence annuelle de 1%. Son diagnostic est très difficile et suspecté en cas de détérioration clinique rapide et/ou de sténose biliaire serrée ou évolutive en imagerie. Des méthodes invasives (cholangiographie rétrograde avec brossages cytologiques ou biopsies endo-biliaires) sont nécessaires pour obtenir un diagnostic de certitude. Leur indication doit être portée en milieu spécialisé après discussion multidisciplinaire. L'examen de la paroi vésiculaire (échographie ou cholangio-IRM) doit être très soigneux car les polypes vésiculaires au cours de la CSP ont un fort potentiel de dégénérescence.

Traitement. Le seul traitement d'efficacité établie est la transplantation hépatique mais elle n'est indiquée que dans les formes très évoluées (cholestase majeure avec ictère chronique, cirrhose décompensée, insuffisance hépatique sévère (score de de Child-Pugh B /C, ou score MELD > 15), angiocholites à répétition), si bien qu'une transplantation ne sera pas nécessaire chez la grande majorité des patients. Le bénéfice réel du traitement par l'acide ursodésoxycholique (AUDC) (à une posologie de 15 à 20 mg/kg/j) est débattu mais l'AUDC est très fréquemment proposé en raison de son effet bénéfique sur la cholestase et son excellente tolérance. La participation à des essais thérapeutiques est vivement encouragée. L'adjonction de corticoïdes est indiquée lorsqu'une composante auto-immune associée est clairement identifiée. Le traitement endoscopique (dilatation ou prothèse temporaire) est réservé aux sténoses symptomatiques et serrées des voies biliaires extra-hépatiques ou en cas de calculs biliaires symptomatiques. L'indication d'un traitement endoscopique doit être confirmée lors de réunions multidisciplinaires en raison de sa morbidité potentielle. Le traitement médicamenteux du prurit d'intensité moyenne à sévère repose sur la rifampicine (300 mg/j) ou le bézafibrate (400 mg/j). Les angiocholites sont traitées par antibiotiques (habituellement amoxicilline couplée à l'acide clavulanique) et dilatation endoscopique en cas de sténose serrée accessible. La prise en charge du cholangiocarcinome (de très mauvais pronostic) doit être faite en milieu très spécialisé et discutée en RCP. Un polype vésiculaire de taille égale ou supérieure à 8 mm est une indication de cholécystectomie.

Suivi. Un suivi rigoureux est indispensable. En raison de la rareté et de la complexité de la CSP, une consultation initiale auprès d'un médecin spécialiste est souhaitable dans tous les cas et est impérative en cas de symptômes ou complications (douleurs, ictère, prurit, fièvre...). Le rythme de surveillance de la CSP doit être adapté à la sévérité de la maladie. Dans tous les cas, cette surveillance doit comporter au minimum une évaluation annuelle des symptômes (prurit, fatigue) et des paramètres biologiques du foie, incluant les PAL, la bilirubine et les transaminases, ainsi qu'une imagerie annuelle des voies biliaires (idéalement par cholangio-IRM) et de la vésicule biliaire pour faire dépister précocement un cholangiocarcinome. Dans les formes peu évoluées de la maladie, un contrôle de l'élastométrie (Fibroscan®) tous les deux ans est suffisant. Dans les autres cas, un contrôle annuel du Fibroscan® est conseillé. En cas de forme évoluée et notamment de cirrhose confirmée ou suspectée, la surveillance clinique et biologique doit être semestrielle et une échographie hépatique semestrielle (en alternance avec la cholangio-IRM) est nécessaire dans le cadre du dépistage du carcinome hépatocellulaire. Si une MICI est associée à la CSP, une coloscopie tous les un à deux ans avec biopsies systématiques est recommandée en raison du sur-risque important de cancer du côlon. La densitométrie osseuse doit également être répétée tous les 2 à 4 ans.

En raison d'une présentation initiale variée, le médecin généraliste peut être amené à prendre en charge une CSP au début de ses manifestations mais le diagnostic de CSP doit être confirmé par un hépatologue (éventuellement pédiatre) en raison de la rareté et de la complexité de la maladie (centres de référence, centres de compétence et leurs réseaux de correspondants). Le suivi médical au cours de la CSP est au mieux assuré par le médecin spécialiste, le plus souvent hépatogastroentérologue. Un suivi par un médecin spécialisé en hépatologie peut être indiqué, en collaboration étroite avec un médecin davantage spécialisé en gastroentérologie si une MICI est associée. La prise d'avis auprès de centres spécialisés multidisciplinaires est indispensable en cas d'apparition de symptômes ou de progression de la maladie.

Informations utiles :

Ce PNDS est disponible sur le site :

- de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr
- de la Filière des maladies rares du foie (FILFOIE): <https://www.filfoie.com/>

Liste des centres de référence et de compétence : Annexe 1.

Filière de santé des maladies rares du foie (Filfoie): <https://www.filfoie.com>

Orphanet : www.orpha.net

Associations de patients ALBI: association pour la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires - Hépatites auto-immunes: <https://www.albi-france.org>

Texte du PNDS

1 Introduction

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie cholestatique chronique rare (prévalence estimée en Europe : 6 à 10/10⁵) et complexe, d'évolution difficilement prévisible. Elle est caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques, de mécanisme inconnu, mais probablement dysimmunitaire, souvent associée à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) (1-3). Le diagnostic de CSP repose essentiellement sur l'imagerie non-invasive des voies biliaires, la nature fibro-inflammatoire des anomalies étant beaucoup plus souvent retenue sur l'aspect en IRM que prouvée histologiquement. La CSP est une maladie cholestatique chronique d'évolution très variable mais potentiellement grave. Les deux risques principaux sont la constitution d'une cirrhose biliaire secondaire et la survenue d'un cholangiocarcinome de diagnostic précoce très difficile. En outre, en cas de MICI associée, il existe un risque très élevé de cancer du côlon justifiant une surveillance stricte par coloscopie. Le diagnostic de la maladie du foie, l'évaluation de sa sévérité et son suivi reposent en très grande partie sur des examens non ou peu invasifs (analyses sanguines, imagerie, élastométrie). A l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement médicamenteux à l'efficacité établie (4) mais de nombreux essais thérapeutiques sont en cours. Les formes symptomatiques font discuter un traitement endoscopique biliaire en réunion multidisciplinaire et les formes très évoluées une transplantation hépatique.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'exposer aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une cholangite sclérosante primitive (CSP). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection prévue dans l'ALD 6 (maladies chroniques actives du foie et cirrhoses).

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de CSP. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<https://www.filfoie.com/>).

Le contenu de ce PNDS a été discuté et validé par le groupe de travail (cf. Annexe 2).

Ce PNDS a pris en compte les recommandations françaises (5) et internationales (6, 7).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

La phase diagnostique comporte plusieurs étapes qui sont en fait parallèles : 1) Il s'agit d'une cholangite sclérosante, 2) Cette cholangite n'est pas secondaire, 3) Quelles sont les éventuelles maladies extra-hépatiques associées ? et 4) Quelle est la sévérité de la CSP ? Les méthodes non-invasives occupent une place majeure dans le diagnostic et le suivi de la CSP.

3.2 Diagnostic positif de cholangite sclérosante

Le diagnostic de CSP est retenu en présence d'une cholestase chronique et d'anomalies typiques des voies biliaires en cholangio-IRM, et en l'absence de cause de cholangite sclérosante secondaire (8).

3.2.1 Examens non invasifs

3.2.1.1 Contexte et examen clinique

- La maladie peut se révéler à tout âge, y compris chez l'enfant mais le diagnostic est habituellement fait entre 30 et 40 ans.
- Environ 2/3 des patients sont des hommes.
- Quand ils sont présents, les signes cliniques sont de deux types 1) symptomatologie « biliaire » (angiocholite, ictère, douleurs de l'hypocondre droit ou prurit), 2) tableau de maladie du foie, très habituellement chronique et cholestatique (éventuellement parvenue au stade de cirrhose),
- Les symptômes (autres que non spécifiques : asthénie, pesanteur de l'hypocondre droit) sont absents dans la moitié des cas au moment du diagnostic.
- L'examen clinique est le plus souvent normal dans les formes débutantes.
- Un subictère ou un ictère ou une hépatomégalie sont parfois présents dans les formes les plus sévères.
- La maladie peut se révéler d'emblée par une complication de la cirrhose.
- Un élément important d'orientation est la connaissance ou la présence de signes de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) : douleurs abdominales et diarrhée chronique notamment.

Si le contexte clinique peut orienter (symptômes biliaires chez un homme jeune et/ou atteint d'une MICI), l'examen clinique en lui-même est d'une faible contribution pour le diagnostic de CSP. Le diagnostic va reposer sur les examens complémentaires (biologie, imagerie).

3.2.1.2 Examens biochimiques

- La CSP est typiquement associée à une augmentation persistante des marqueurs de cholestase : augmentation de l'activité sérique des phosphatases alcalines (PAL) et de la gamma-glutamyltranspeptidase (GGT).
- Une cholestase biologique peut être définie par une augmentation des PAL $> 1,5$ fois la valeur supérieure de la normale (N) et de la GGT $> 3N$, associée ou non à une augmentation concomitante de la bilirubine totale et conjuguée.
- Une augmentation isolée de la GGT peut être observée mais ne suffit pas à porter le diagnostic de cholestase. Une consommation excessive d'alcool, un surpoids ou une prise de médicament inducteur enzymatique doivent être éliminés.
- Une augmentation isolée des PAL peut être observée mais ne suffit pas à porter le diagnostic de cholestase. Une origine osseuse doit alors être écartée. À l'opposé, l'augmentation des PAL peut manquer dans une minorité de CSP ($< 10\%$).
- Une augmentation de la bilirubine totale à prédominance conjuguée traduit l'existence d'une maladie à un stade avancé.
- Une élévation modérée (2 à 3N) des transaminases (ASAT et ALAT) est souvent présente et reflète le degré d'inflammation hépatique.
- Une augmentation anormalement élevée ($> 5N$) des transaminases doit faire suspecter un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune (HAI) (overlap syndrome des anglosaxons) après avoir écarté toute autre cause de cytolyse hépatique (virus, médicaments) mais peut également être observée dans le cadre d'une infection aigüe des voies biliaires (angiocholite).
- Une augmentation polyclonale des IgG sériques > 20 g/L doit faire suspecter un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune mais peut aussi être observée en cas de cirrhose constituée.

Sur le plan biochimique, la CSP est typiquement caractérisée par une augmentation chronique et concomitante des PAL ($> 1,5N$) et de la GGT ($> 3N$). Une augmentation anormalement élevée des transaminases ($> 5N$) et des IgG (> 20 g/l) doit faire suspecter une hépatite auto-immune associée (syndrome de chevauchement).

3.2.1.3 Examens radiologiques

- Une échographie hépatique est habituellement réalisée à titre systématique devant toute cholestase chronique afin de rechercher une dilatation des voies biliaires (cholestase obstructive) ou une lésion tumorale du foie.
- L'échographie peut montrer des anomalies des voies biliaires intra ou extrahépatiques (sténoses, dilatations) ou ne pas montrer d'anomalies significatives (car l'interprétation est souvent délicate) ou encore montrer des signes d'hépatopathie chronique avancée (dysmorphie, signes d'hypertension portale) participant ainsi à l'évaluation initiale du stade de la maladie.

- La présence d'adénomégalies péri-portales modérées est assez souvent rapportée.
- **Une cholangiographie par IRM (cholangio-IRM)** doit ensuite être systématiquement réalisée, bien sûr si l'échographie a montré des anomalies biliaires mais également si l'échographie est considérée comme normale en l'absence d'éléments orientant vers une autre maladie cholestatique chronique type cholangite biliaire primitive (CBP) (anticorps anti-mitochondries).
- **La cholangiographie-IRM avec examen systématique du pancréas** a remplacé l'opacification rétrograde des voies biliaires par voie endoscopique (CRE) à visée diagnostique car l'IRM est un examen non-invasif au contraire de la CRE. La cholangiographie-IRM permet d'établir une cartographie des voies biliaires et de mettre en évidence des sténoses le plus souvent multiples alternant avec dilatations habituellement modérées, des canaux biliaires intra et/ou extra-hépatiques. Les aspects observés sont en fait très variables, incluant des aspects diverticulaires ou kystiques. La technique 3D est la modalité recommandée car elle permet d'obtenir des images de meilleure résolution que la technique 2D et autorise des reconstructions multiplanaires. L'injection de gadolinium n'est pas constante mais est faite habituellement en cas de suspicion de cholangiocarcinome et dans les formes évoluées. Cette IRM doit être bien sûr biliaire mais également hépatique (étude du parenchyme) et abdominale (recherche de signes d'hypertension portale) ; l'étude du pancréas à la recherche de signes évocateurs de pancréatite auto-immune doit être systématique. Un protocole strict et standardisé de réalisation de la cholangiographie-IRM est recommandé (5, 9).
- D'une manière générale, l'interprétation des cholangiographie-IRM des CSP est souvent délicate et la prise d'avis auprès de centres spécialisés doit être encouragée. Une erreur « classique » est d'interpréter comme sténose sous-hilaire l'empreinte de l'artère hépatique lors de son croisement avec la voie biliaire. Le diagnostic différentiel est souvent difficile avec un cholangiocarcinome (qui peut compliquer les CSP), et parfois avec des anomalies des voies biliaires acquises voire congénitales (maladie de Caroli, lymphome, tuberculose, cavernome portal). En cas d'anomalies des voies biliaires uniquement intra-hépatiques, peuvent être discutées une cirrhose ou plus rarement une infiltration du foie par une affection maligne, une granulomatose ou une amylose.
- La cholangiographie-IRM permet de décrire la présence de sténoses sévères (high-grade) définies, selon les récentes recommandations de la société européenne d'hépatologie (EASL), par une réduction de plus de 75% du diamètre de la voie biliaire principale ou des canaux hépatiques droits ou gauches. Le terme de sténoses « dominantes » initialement proposé dans les comptes-rendus de cholangiographie directe ne devrait plus être utilisé car cette appellation est potentiellement abusive et trompeuse (6).
- La cholangiographie-IRM est normale dans la CSP avec atteinte exclusive des petits canaux biliaires.

La cholangiographie-IRM est l'examen essentiel pour le diagnostic de cholangite sclérosante et doit être systématiquement réalisée en cas de suspicion de CSP. Un protocole strict et standardisé est recommandé et la prise d'avis auprès de centres spécialisés est souhaitable si l'interprétation est délicate.

3.2.1.4 Examens sérologiques

- Le bilan auto-immun (auto-anticorps et immunoglobulines) ne joue pas un rôle important dans le diagnostic positif de CSP.
- La présence d'anticorps anti-nucléaires, anti-muscle lisse et anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) a été rapportée jusque dans 80% des cas mais leur

spécificité est faible dans ce contexte et ces anticorps ne doivent pas être utilisés à visée diagnostique ou pronostique de la CSP.

- Toutefois la présence d'anticorps anti-muscle lisse de spécificité anti-actine doit faire suspecter l'existence d'un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune (environ 10% des cas) surtout en cas d'association à une augmentation polyclonale des IgG sériques > 20 g/L et une augmentation anormalement élevée (> 5N) des transaminases.
- La recherche d'anticorps anti-mitochondries n'a pour but que d'éliminer formellement une CBP.

Au contraire de la CBP, la recherche d'auto-anticorps ne joue pas un rôle important dans le diagnostic positif de la CSP mais participe au diagnostic différentiel et à celui des maladies associées.

3.2.2 Examens invasifs

3.2.2.1 Examen histologique du foie

- Dans la très grande majorité des cas, l'examen histologique du foie n'est pas nécessaire au diagnostic de CSP car l'association d'une cholestase biologique et d'anomalies cholangiographiques caractéristiques a une performance diagnostique élevée.
- La biopsie hépatique doit être proposée à titre diagnostique en l'absence d'anomalies des voies biliaires sur une cholangio-IRM de bonne qualité (suspicion de CSP des petits canaux biliaires ou doute diagnostique persistant), de suspicion de syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune, ou de toute autre comorbidité hépatique significative suspectée (stéato-hépatite dysmétabolique par exemple chez les patients en franc surpoids).
- La suspicion d'un syndrome de chevauchement doit reposer sur l'augmentation anormalement élevée des transaminases (> 5N) et des IgG (> 20 g/L) avec ou sans anticorps anti-muscle lisse.
- La performance de l'examen histologique pour le diagnostic de CSP dépend de la taille de la biopsie et du nombre d'espaces portes analysables car les lésions caractéristiques de la maladie ne sont pas réparties de façon homogène.
- La biopsie doit idéalement faire au moins 10 mm et intéresser au moins 10 espaces portes. Plusieurs plans de coupe sont recommandés pour optimiser la détection des lésions biliaires. Un marquage de la cytotkératine 7 est recommandé pour l'identification et la numération des canaux biliaires.
- Les lésions dites typiques de la CSP sont la cholangite fibro-oblitérante et la fibrose concentrique péri-biliaire mais sont toutefois non spécifiques (car pouvant être observées au cours des cholangites sclérosantes secondaires). La lésion la plus caractéristique, la cholangite fibro-oblitérante, n'est observée que dans 10% des biopsies de CSP (10).
- Les autres lésions dites compatibles sont plus fréquentes : inflammation péri-biliaire et/ou portale, réaction ductulaire, ductopénie ou signes généraux de cholestase histologique. La fibrose parenchymateuse, parfois déjà au stade de cirrhose, doit être systématiquement évaluée.
- Même en condition optimale, la sensibilité de l'examen histologique d'une biopsie percutanée pour la détection de lésions biliaires dites typiques (cholangite fibro-oblitérante, fibrose

concentrique péri-biliaire) est inférieure à 50% et la biopsie peut même être normale dans 5 à 10% des cas.

- Le diagnostic de CSP des petits canaux biliaires (small-duct PSC), est retenu si les critères suivants sont réunis : cholestase biologique, cholangiographie de bonne qualité normale et histologie typique. En cas d'histologie simplement compatible, l'association à une colite inflammatoire est requise pour la plupart des auteurs (10). Cette forme fait discuter les autres causes de cholestase à voies biliaires macroscopiquement normales, en particulier la cholangite biliaire primitive séronégative, la sarcoïdose et les cholangites médicamenteuses. Dans cette situation, la recherche d'une origine génétique (gène impliqué dans la cholestase fibrogène familiale ou le LPAC syndrome) est recommandée via un génotypage ABCB4 (8). La prévalence de la CSP des petits canaux biliaires est habituellement inférieure à 10 %. L'évolution vers une CSP classique des grosses voies biliaires survient dans environ 25% des cas après un suivi moyen d'une dizaine d'années. Le pronostic est meilleur bien que de rares observations de survenue d'une hépatopathie évoluée aient été rapportées (11) et aucun cas de cholangiocarcinome n'a été décrit en l'absence d'évolution vers une forme des grands canaux biliaires. L'association à une maladie de Crohn semble plus fréquente que dans la forme classique de la CSP.
- La biopsie hépatique est indispensable au diagnostic de forme mixte ou de chevauchement avec une hépatite auto-immune (appellation officielle : CSP avec éléments d'hépatite auto-immune mieux que syndrome de chevauchement ou overlap) et doit montrer une hépatite d'interface d'intensité moyenne ou sévère chez un patient ayant par ailleurs un diagnostic établi de CSP.

L'examen histologique du foie n'est plus recommandé à titre systématique pour le diagnostic de CSP. Il s'agit d'un examen invasif dont la performance diagnostique est moyenne. Il doit être proposé en cas de suspicion d'hépatite auto-immune associée (syndrome de chevauchement), de suspicion de CSP des petits canaux, ou doute diagnostique persistant ou de toute autre comorbidité hépatique significative suspectée. La lésion caractéristique est une fibrose concentrique péri-biliaire (réalisant au maximum une cholangite fibreuse et oblitérante), qui n'est visible que dans moins de la moitié des cas sur une biopsie percutanée.

3.2.2.2 Cholangiographie rétrograde endoscopique (CRE) et échoendoscopie des voies biliaires

- En raison de sa morbidité et du développement de la cholangio-IRM (examen non invasif), la CPRE n'est plus réalisée pour le diagnostic de CSP. Par contre elle peut être indiquée à visée thérapeutique et pour le diagnostic de cholangiocarcinome (voir paragraphes spécifiques ci-dessous) (6).
- L'échoendoscopie des voies biliaires a une morbidité très faible mais n'est pas habituellement réalisée à la phase de diagnostic des CSP. Cependant elle peut mettre en évidence des anomalies pariétales des voies biliaires extra-hépatiques (épaississement) en cas de cholangio-IRM d'interprétation difficile. L'échoendoscopie a une place plus importante dans le diagnostic du cholangiocarcinome (voir paragraphes spécifiques ci-dessous) (12).

3.3 Diagnostic différentiel : exclusion des cholangites sclérosantes secondaires

- Les causes de cholangite sclérosante secondaires peuvent sembler nombreuses (tableau 1) mais sont à évoquer essentiellement en l'absence de MICI et sont assez facilement exclues sauf dans de rares cas (cholangite à IgG4 en particulier)
- L'interrogatoire doit rechercher des antécédents de chirurgie (ou d'endoscopie) biliaire, des arguments en faveur d'une pancréatite ou d'une maladie systémique qui feraient évoquer une cholangite secondaire (13). Un examen clinique complet doit bien sûr être réalisé.
- Des IgG4 élevées doivent faire évoquer une cholangite à IgG4, notamment devant un ictère d'apparition rapide chez un homme de plus de 50 ans et si des anomalies pancréatiques sont associées (diabète, imagerie) mais seules des valeurs d'IgG4 > 4 N sont spécifiques (14).
- La cholangite à IgG4 correspond à l'atteinte biliaire de la maladie à IgG4 qui est habituellement systémique (pancréatite auto-immune de type 1 et atteinte des glandes salivaires en particulier) (15, 16).
- Le dosage systématique des IgG4 sériques est recommandé lors du diagnostic initial de toute « cholangite sclérosante » (6, 17, 18) bien qu'il puisse être normal dans d'authentiques maladies à IgG4.
- L'aspect en cholangio-IRM des cholangites sclérosantes secondaires n'a pas de caractéristiques spécifiques (hormis peut-être un épaississement de la paroi de la voie biliaire principale > 2.5 mm dans les cholangites à IgG4). La description du pancréas en IRM à la recherche de signes évocateurs de pancréatite auto-immune doit être systématique.
- Une hyperéosinophilie majeure doit faire évoquer une cholangite à éosinophiles.
- Une sérologie VIH doit classiquement compléter le bilan pour éliminer les cholangites du SIDA mais celles-ci sont désormais devenues exceptionnelles.

Tableau 1 : Principales causes de cholangites sclérosantes secondaires

- ◆ **Obstructions biliaires prolongées*** :
Lithiase biliaire, post-chirurgicales, autres (mucoviscidose)
- ◆ **Cholangites bactériennes (en l'absence d'obstruction biliaire)** :
Anastomose bilio-digestive, sphinctérotomie
- ◆ **Déficits immunitaires sévères**** :
secondaires : SIDA ; primitifs : déficit immunitaire lié à l'X, syndrome hyper IgM
- ◆ **Ischémie** :
 - ✓ *De façon certaine* : transplantation hépatique, chimio +/- embolisation artérielle hépatique, maladie de Rendu Osler, périartérite noueuse, radiothérapie
 - ✓ *De façon probable* : maladies thrombogènes (hémoglobinurie paroxystique nocturne, syndrome des antiphospholipides (lupus), drépanocytose), vascularites (maladies de Horton, Behcet, Kawasaki), syndrome de Turner
- ◆ **Cholangite caustique***** (formol ou sérum salé hypertonique)
- ◆ **Choc, réanimation lourde et prolongée** (parfois associée à une infection à SARS COV 2)
- ◆ **Maladies hématologiques ou systémiques******
 - ✓ Sarcoïdose
 - ✓ Histiocytose langerhansienne, mastocytose, syndrome hyperéosinophilique
 - ✓ Dermatoses neutrophiliques (psoriasis pustuleux), sarcoïdose
- ◆ **Cholangite à IgG4*******

* Rôle important de l'infection bactérienne des voies biliaires ; ** le plus souvent mais non constamment en relation avec des infections opportunistes ; *** dans le cadre du traitement d'un kyste hydatique ; **** atteinte biliaire spécifique ; ***** considérée désormais comme cholangite sclérosante secondaire.

La recherche de causes de cholangite sclérosante secondaire repose sur le contexte clinique, les antécédents, l'aspect du pancréas en imagerie et le dosage systématique des IgG4 sériques. Les cholangites sclérosantes secondaires peuvent bénéficier d'un traitement spécifique avec une prise en charge dans des centres spécialisés.

3.4 Diagnostic des maladies extra-hépatiques associées

- Leur dépistage repose initialement sur la clinique à la recherche de signes ou symptômes digestifs en particulier.
- La principale maladie extra-hépatique associée à la CSP est une MICI (19) (environ 2/3 des cas en France). Dans cette situation la rectocolite hémorragique (RCH) est plus fréquente que la maladie de Crohn (MC) et leur recherche doit être systématique.
- **Une coloscopie avec biopsies étagées doit être systématique lors du diagnostic de cholangite sclérosante et devra être répétée régulièrement lors du suivi en raison du sur-risque de néoplasie colique** (voir paragraphe surveillance).
- RCH : les RCH associées à une CSP ont habituellement un phénotype particulier avec les caractéristiques suivantes : pancolite (dépassement de l'angle gauche dans 90% des cas) peu active, voire totalement quiescente, prédominance droite, fréquence de l'atteinte iléale et d'une relative épargne rectale). Des cas d'atteinte uniquement histologique (avec aspect endoscopique normal) ont même été rapportés. La RCH est diagnostiquée avant la CSP dans plus de 2/3 des cas mais la séquence inverse est possible et une RCH peut même débuter après transplantation hépatique. Les sévérités respectives de la RCH et de la CSP sont habituellement considérées comme non corrélées mais certaines données suggèrent une corrélation inverse (en dehors du contexte de transplantation hépatique).
- MC : les MC associées à une CSP comportent quasi-constamment une atteinte colique. Les CSP associées à une MC semblent être plus fréquemment de type « CSP des petits canaux biliaires » (décrite plus haut) qu'en cas d'association à une RCH et globalement avoir un meilleur pronostic.
- Une iléostomie doit être évitée chez les patients ayant une CSP en raison du risque de développement de varices péristomiales responsables d'hémorragies de traitement très difficile.
- Chez les patients ayant une anastomose iléo-anale, le risque de pouchite est augmenté en cas de CSP et persiste après transplantation hépatique.
- Un dosage de la TSH (dysthyroïdie) et la recherche d'anticorps anti-transglutaminase (maladie cœliaque) lors du bilan initial sont également recommandés.

La principale maladie extra-hépatique associée à la CSP est une MICI dont le dépistage repose sur une coloscopie systématique avec biopsies.

3.5 Diagnostic positif de CSP : synthèse

1. Le contexte clinique est un élément important d'orientation (cholestase chronique chez un homme jeune ayant une MICI), mais peut manquer.
2. L'examen complémentaire clé pour le diagnostic de CSP dans sa forme habituelle est une cholangio-IRM de bonne qualité mais son interprétation est souvent délicate et la prise d'avis auprès de centres spécialisés est recommandée.
3. Il existe des formes cliniques particulières (CSP des petits canaux et formes mixtes CSP-HAI) dont le diagnostic nécessite une biopsie hépatique alors que la biopsie n'est pas recommandée de façon systématique dans la forme habituelle de CSP (CSP des gros canaux).
4. Une MICI doit être systématiquement recherchée par une coloscopie avec biopsies.
5. Les causes de cholangite sclérosante secondaire doivent être systématiquement recherchées en cas d'absence de MICI.
6. La corrélation entre les signes biologiques, histologiques et radiologiques est faible. En particulier, la cholestase biologique (notamment l'augmentation de l'activité des phosphatases alcalines) peut être absente. En conséquence, le diagnostic de CSP doit être évoqué devant toute anomalie chronique des tests hépatiques d'étiologie indéterminée après le bilan habituel.

3.6 Diagnostic de sévérité

La deuxième grande étape dans la démarche diagnostique vise à répondre aux questions suivantes :

- Quelle est la sévérité de la maladie hépatique ?
- Quel est le retentissement extra-hépatique, notamment sur le plan osseux ?
- Des complications sont-elles déjà présentes (notamment le cholangiocarcinome) ?

Le diagnostic de sévérité de la CSP repose essentiellement sur des critères non invasifs cliniques, biologiques, cholangiographiques et élastométriques. Il peut aussi parfois reposer sur le résultat d'examen invasifs, endoscopiques ou histologiques.

La CSP est une maladie difficilement modélisable dont la médiane de survie était classiquement de 9-12 ans après l'affirmation du diagnostic mais atteint désormais 18, voire 21 ans dans les séries récentes en population générale (20). Chez les patients n'ayant pas de signes patents de cirrhose, les facteurs pronostiques sont moins bien établis que dans la CBP en raison du caractère souvent fluctuant des signes cliniques et biologiques et l'utilisation des modèles pronostiques est déconseillée pour un patient donné (6, 17). Toutefois, des modèles utilisant des données obtenues de façon non-invasive sont en cours de développement (21, 22). Par exemple, le « Amsterdam-Oxford Model » est basé sur le type de CSP (classique ou petits canaux), l'âge au diagnostic et les valeurs de PAL, ASAT, bilirubine totale, albumine et plaquettes (22).

3.6.1 Examens non invasifs

3.6.1.1 Données cliniques et phénotypiques

- Sont de meilleur pronostic : un âge jeune au moment du diagnostic, le sexe féminin, l'absence de symptômes, la CSP des petits canaux, une MC (par opposition à la RCH) (11).
- Les symptômes les plus fréquents sont l'asthénie, le prurit et les douleurs abdominales mais n'ont pas de valeur pronostique indépendante.
 - L'asthénie est fréquente au cours de la CSP. Bien que plus prononcée au stade tardif de la maladie (cirrhose), elle n'est pas corrélée à la sévérité initiale de la maladie. Son évaluation n'est pas bien standardisée en pratique clinique courante. Des échelles de qualité de vie plus spécifiques (PBC-40) ou génériques (NHP, SF36) sont utilisées en recherche mais n'ont pas prouvé leur intérêt en pratique clinique courante. Récemment des outils tels que des PROMS spécifiques (Patients-Reported Outcome measures) ont été proposés (23) et leur emploi est encouragé (6).
 - Le prurit, moins fréquent que dans la CBP, est variable dans le temps chez un même individu, souvent plus intense le soir et la nuit que dans la journée. Il peut être associé à des lésions cutanées de grattage qui témoignent de sa sévérité et peut retentir sur l'état général (troubles du sommeil, dépression, perte de poids). Il doit être évalué à l'aide d'outils de quantification (échelle visuelle analogique (EVA), échelle 5D). Un niveau de prurit $\geq 4/10$ en EVA est considéré comme significatif.
- Un subictère (à plus forte raison un ictère) est un signe témoignant d'une maladie avancée.
- Les signes cliniques de cirrhose doivent être recherchés : bord inférieur du foie ferme et tranchant, angiomes stellaires, circulation veineuse collatérale, érythrose palmaire, ascite.

Les signes cliniques ayant une valeur pronostique sont essentiellement ceux témoignant d'une maladie évoluée : ictère, signes de cirrhose.

3.6.1.2 Examens biochimiques

- Les examens biochimiques nécessaires à l'évaluation initiale de la gravité de la maladie doivent comprendre au minimum : bilirubinémie totale et conjuguée, albuminémie, TP (avec facteur V), numération plaquettaire, PAL et transaminases.
- Une bilirubinémie élevée à prédominance conjuguée, une albuminémie basse (< 35 g/l), une numération plaquettaire basse ($< 150,000$ /mm³) ou un TP bas (avec facteur V bas) au moment du diagnostic permettent de classer le patient dans un stade avancé de la maladie. Une élévation permanente de la bilirubinémie a en particulier une valeur pronostique très forte et indépendante.
- À côté de ces signes habituels de cirrhose, une élévation des PAL supérieure à 1,5 voire 1,3 fois la valeur supérieure de la normale est associée à un pronostic défavorable (24).

Une bilirubinémie élevée à prédominance conjuguée, une albuminémie basse (< 35 g/l) ou une numération plaquettaire basse ($< 150,000$ /mm³) au moment du diagnostic permettent de classer le patient dans un stade avancé (cirrhose ou fibrose sévère) de la maladie. L'élévation chronique de la bilirubinémie a une valeur pronostique particulièrement forte. Une élévation des PAL supérieure à 1,3-1,5 N est également associée à un pronostic défavorable à long terme.

3.6.1.3 Examens radiologiques

- L'échographie initiale permet de rechercher des signes d'hépatopathie à un stade avancé : dysmorphie du foie, signes directs (élargissement du tronc porte, diminution du flux portal en doppler, voies de dérivation porto-systémiques) ou indirects (splénomégalie, ascite) d'hypertension portale (HTP). L'échographie permet également de vérifier l'absence de nodule hépatique suspect en cas de cirrhose suspectée et une analyse fine de la paroi vésiculaire.
- Les particularités de la CSP concernant les examens d'imagerie à valeur pronostique concernent l'IRM (biliaire et abdominale). L'IRM est la méthode non invasive permettant d'établir une cartographie des anomalies biliaires et notamment des sténoses sévères (anciennement appelées « dominantes ») de la voie biliaire principale et des canaux hépatiques droit et gauche pouvant faire poser l'indication d'un traitement endoscopique. Les éléments suivants (dilatation des voies biliaires intra-hépatiques, dysmorphie et signes d'hypertension portale) ont une valeur pronostique en termes d'aggravation radiologique et de survie sans complications (25). Ils permettent le calcul de scores radiologiques simples dont l'usage est encouragé. La reproductibilité inter-centres n'est cependant pas excellente. L'IRM recherche également la présence de calculs dans les voies biliaires et surtout des éléments en faveur d'un cholangiocarcinome, dont le diagnostic est très difficile (voir paragraphe suivant). L'examen soigneux de la paroi vésiculaire doit être systématique (26). De nouvelles techniques basées sur l'intelligence artificielle (MRCP +) permettant une analyse quantitative des anomalies biliaires sont en cours de développement (27).

Une dysmorphie hépatique et/ou des signes d'HTP en échographie ou IRM au moment du diagnostic permettent de classer le patient dans un stade avancé (cirrhose ou fibrose sévère). La sévérité des anomalies biliaires a une valeur pronostique mais la reproductibilité inter-observateurs est imparfaite.

3.6.1.4 Marqueurs de fibrose

- La mesure de la dureté du foie par élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®) est corrélée au degré de fibrose hépatique et au stade histologique de la maladie (28) (29).
- La performance de l'élastométrie impulsionnelle pour le dépistage de la cirrhose (> 14,4 kPa) est excellente (statistique C \geq 0,90) (29-31).
- Néanmoins le pourcentage d'échec ou de mesure non fiable (interquartile des valeurs > 30% de la médiane) de l'élastométrie impulsionnelle peut atteindre 20%. En outre, les valeurs augmentent en cas de cholestase marquée (notamment si en rapport avec une sténose biliaire sévère) (30).
- L'utilisation de l'élastométrie impulsionnelle est recommandée par l'EASL pour l'évaluation initiale de la gravité de la maladie et doit donc remplacer la biopsie hépatique pour l'évaluation du stade à chaque fois que cela est possible (32, 33).
- La mesure de la dureté du foie au diagnostic a une valeur pronostique. Une valeur > 9,9 kPa (10 kPa en pratique clinique) permet de classer la maladie à un stade avancé, alors associé à un risque élevé de décompensation hépatique, de transplantation hépatique ou de décès à moyen ou long terme (29). Le seuil de 9,5 kPa a été proposé par l'EASL pour identifier les patients ayant une CSP avec fibrose avancée en l'absence de décompensation, d'hyperbilirubinémie et de sténoses sévères (33).

- L'expérience avec des techniques d'élastométrie autres qu'impulsionnelles est plus limitée. Toutefois, l'élastométrie par résonance magnétique tend à se développer aux États Unis (34).
- Le Fibrotest® et le Fibromètre®, tests sanguins d'évaluation indirecte de la fibrose hépatique, ne sont pas validés dans la CSP. Le seul test sanguin de fibrose validé est le Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score, qui n'est pas utilisé en pratique courante en France. Sa performance pour le dépistage de la fibrose sévère ou de la cirrhose au cours de la CSP est bonne et, comme l'élastométrie, le ELF score a une valeur pronostique au diagnostic (35).
- Pour la détection de varices œsophagiennes nécessitant un traitement, les critères de Baveno VI (pas de nécessité d'endoscopie si dureté du foie par Fibroscan® < 20 kPa et plaquettes > 150.000/mm³) sont applicables dans la CSP, voire les critères élargis < 25 kPa et plaquettes > 110.000/mm³ (36). Les récentes recommandations de Baveno VII (37) qui limitent encore plus le recours à l'endoscopie pour la détection de varices n'ont pas concerné spécifiquement la CSP.

L'élastométrie impulsionnelle est recommandée pour l'évaluation initiale de la gravité de la maladie et doit remplacer la biopsie hépatique pour l'évaluation du stade de fibrose à chaque fois que cela est possible. Une valeur > 10 KPa permet de classer la maladie dans un stade avancé. Une valeur > 14,4 kPa permet de porter un diagnostic de cirrhose.

3.6.1.5 Densitométrie osseuse

La CSP est associée à un risque d'ostéoporose fracturaire. Une ostéoporose est observée chez 15% des patients et une ostéopénie chez 41% d'entre eux (38). Une densitométrie osseuse (et un dosage de la vitamine D) doit être réalisée au moment du diagnostic (6). Le stade de la maladie ne semble pas être un facteur de risque majeur, ce qui souligne la nécessité d'évaluer systématiquement la densité osseuse même dans les formes débutantes (39).

3.6.2 Examens invasifs

3.6.2.1 Examen histologique du foie

- L'examen histologique du foie pour l'évaluation initiale de la gravité de la maladie est désormais rarement réalisé et n'est discuté qu'en cas d'échec ou de discordances répétées du résultat de l'élastométrie hépatique.
- L'hétérogénéité lésionnelle et l'échantillonnage aléatoire de la PBH sont des sources d'erreur et de variabilité de l'évaluation histologique du foie au cours de la CSP.
- Une fibrose extensive ou une cirrhose histologiquement documentée ont une valeur pronostique péjorative documentée (40).

La biopsie du foie pour l'évaluation initiale de la gravité de la maladie n'est pas recommandée et n'est discutée qu'en cas d'échec ou de discordances répétées du résultat de l'élastométrie. Une fibrose extensive a une valeur pronostique.

3.6.2.2 Endoscopie œsogastroduodénale

- Le dépistage par endoscopie œsogastroduodénale de l'hypertension portale cliniquement significative obéit aux critères de BAVENO VI.
- Il est donc recommandé de rechercher par endoscopie digestive haute des varices œsophagiennes ou gastriques si les plaquettes sont $< 150,000/\text{mm}^3$ ou si l'élastométrie est > 20 kPa (36).

Des varices œsophagiennes ou gastriques doivent être recherchées par endoscopie digestive haute si la numération plaquettaire est $< 150.000/\text{mm}^3$ et/ou l'élastométrie > 20 kPa.

3.6.3 Diagnostic de sévérité : synthèse

1. L'évaluation de la sévérité initiale de la CSP repose sur des moyens non invasifs : clinique, tests hépatiques biologiques simples, IRM biliaire et abdominale, élastométrie ou marqueurs sériques de fibrose (ELF test). En d'autres termes, les critères essentiels de sévérité (hors cholangiocarcinome) sont, outre les signes habituels de cirrhose (cliniques, biologiques ou morphologiques), l'existence d'une fibrose extensive, d'une bilirubinémie ou de PAL élevées.
2. L'utilisation des modèles pronostiques actuels, bien que prometteurs et basés sur des moyens non-invasifs, reste déconseillée pour un patient donné.
3. L'élastométrie impulsionnelle joue un rôle essentiel et est recommandée pour l'évaluation initiale de la gravité de la maladie. Elle doit remplacer la biopsie hépatique pour l'évaluation du stade de fibrose à chaque fois que cela est possible. Une valeur > 10 kPa permet de classer le patient à un stade avancé de la maladie. Une valeur $> 14,4$ kPa permet de porter un diagnostic de cirrhose.
4. Une dysmorphie hépatique et/ou des signes d'hypertension portale en échographie ou IRM au moment du diagnostic permettent de classer le patient dans un stade avancé (cirrhose ou fibrose sévère) de la maladie. La sévérité des anomalies biliaires appréciée en cholangio-IRM a une valeur pronostique mais la reproductibilité inter-observateurs n'est pas excellente.
5. La biopsie du foie pour l'évaluation initiale de la gravité de la maladie n'est pas recommandée et n'est discutée qu'en cas d'échec ou de discordances répétées du résultat de l'élastométrie. Une fibrose extensive a une valeur pronostique documentée.
6. Des varices œsophagiennes ou gastriques doivent être recherchées par endoscopie digestive haute si la numération plaquettaire est $< 150.000/\text{mm}^3$ et/ou l'élastométrie > 20 kPa.
7. Une densitométrie osseuse doit être réalisée au moment du diagnostic.
8. Des complications (en particulier le cholangiocarcinome) peuvent être présentes dès le diagnostic (voir paragraphe suivant).

3.7 Particularités du diagnostic de CSP chez l'enfant

La CSP est une cause rare de maladie cholestatique chronique du foie et de cirrhose biliaire secondaire chez l'enfant (41). Elle représente moins de 5% des indications de transplantation hépatique chez l'enfant.

- Le syndrome de chevauchement associant une CSP à une HAI est vraisemblablement la forme la plus fréquente de CSP chez l'enfant, dont l'incidence a été estimée à 0.23/ 100.000 enfants dans une large étude canadienne (42-44).
- La cholangio-IRM est l'examen essentiel pour le diagnostic de cholangite sclérosante. Mais chez le jeune enfant < 6 ans, des images de qualité des voies biliaires intrahépatiques sont plus difficiles à obtenir compte tenu du manque de coopération, de l'agitation fréquente et de l'impossibilité d'obtenir une apnée. Il peut être envisagé de réaliser la cholangioIRM sous anesthésie générale, voire de réaliser une opacification des voies biliaires par voie endoscopique rétrograde.
- La fréquence de l'association (concomitante ou décalée dans le temps) d'une cholangite sclérosante à une HAI (la dénomination souvent utilisée chez l'enfant est celle de syndrome de chevauchement, ou de cholangite sclérosante auto-immune qui est particulièrement fréquente en cas de MICI) impose de rechercher systématiquement dès le diagnostic de cholangite sclérosante, des marqueurs d'auto-immunité (auto-anticorps sériques et dosage des IgG sériques). De nombreux centres recommandent donc, en cas d'éléments d'auto-immunité et/ou de MICI, de réaliser une biopsie hépatique, afin de rechercher des signes histologiques évocateurs d'HAI associée tels que la présence d'une hépatite d'interface, avec nécrose hépatocytaire parcellaire et infiltrat inflammatoire lymphocytaire ou polymorphe portal péri-biliaire (aspect de cholangiopathie auto-immune) et/ou une atrophie des cellules épithéliales biliaires (44). Inversement, il est recommandé de réaliser systématiquement une cholangio-IRM lors du diagnostic d'HAI, et de la répéter au cours de l'évolution en particulier si la réponse au traitement immunosuppresseur n'est pas optimale car une cholangite sclérosante peut se développer des années après un diagnostic initial d'HAI (41, 44).
- L'association de la CSP à une MICI est fréquente (> 40% des cas). La fréquence de la CSP est estimée à 9% des enfants porteurs d'une RCH révélée avant l'âge de 15 ans (45). Les particularités de la MICI associée à une CS auto-immune, sont une symptomatologie souvent indolente, une atteinte inflammatoire colique droite prédominante avec fréquemment un infiltrat à éosinophiles, et une atteinte iléale fréquente différant des formes classiques de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique ((46, 47). Il est recommandé de doser la calprotectine fécale lors du diagnostic de cholangite sclérosante et au cours du suivi. Une coloscopie est indiquée en cas de dosage anormal afin de rechercher une MICI, justifiant d'une prise en charge spécifique et d'une surveillance régulière en raison du risque de cancer colorectal à l'âge adulte (44, 48).
- L'association de la cholangite sclérosante à une autre atteinte auto-immune n'est pas rare : des cas de psoriasis, diabète de type 1, thyroïdite, arthrite, uvéite, épidermolyse bulleuse ont été observés (49).
- La fréquence du cholangiocarcinome est estimée à 1% chez l'enfant, concernant quasi exclusivement les adolescents âgés de plus de 15 ans (49).
- Dans une grande cohorte multicentrique de 781 enfants porteurs d'une CSP avec un suivi médian de 4,4 ans, la survie globale sans transplantation hépatique est de 88% à 5 ans et de 70% à 10 ans du diagnostic (49) : 14% ont été transplantés à un âge médian de 15 ans. Onze patients sont décédés (médiane 9 ans après le diagnostic), 3 de cholangiocarcinome, 2 d'insuffisance hépatique terminale et 6 dans les suites de la transplantation hépatique.

Les principaux diagnostics différentiels des CSP sans marqueurs d'auto-immunité chez l'enfant sont la cholangite sclérosante néonatale et la cholangite sclérosante secondaire à une histiocytose langerhansienne passées inaperçues.

- La cholangite sclérosante néonatale est une entité rare, qui se révèle habituellement par un ictère cholestatique, le plus souvent présent dès les 15 premiers jours de vie, qui régresse le plus souvent avant l'âge de 1 an (50). Le diagnostic de cholangite sclérosante peut avoir été méconnu en période néonatale. Il existe une grande hétérogénéité clinique et génétique avec à présent l'identification de mutations de 2 gènes distincts : claudin-1 (CLDN1) qui code une protéine de jonction cellulaire (mutations identifiées dans les cas de cholangite sclérosante néonatale associée à une ichtyose congénitale; Syndrome NISCH) (51); et doublecortin domain containing 2 (DCDC2) qui code une protéine associée aux microtubules, requise pour la cillogénèse (52). L'existence d'une consanguinité familiale, et/ou de cas similaires dans la fratrie, la notion d'un ictère néonatal, l'association de l'atteinte biliaire à une ou plusieurs atteintes extrahépatiques telles qu'une ichtyose, myocardiopathie avec ou sans rétrécissement aortique, néphropathie interstitielle, surdité, et retard de développement, sont autant d'éléments évocateurs de cette entité invitant à une étude génétique poussée (41, 50).
- La prévalence de l'atteinte hépatique au diagnostic d'histiocytose langerhansienne (HCL) ou au cours de l'évolution dans une grande cohorte française de 1478 enfants est estimée à 10% : 4,8% des enfants ont développé une cholangite sclérosante ou cirrhose biliaire secondaire indépendamment de la rémission de l'HCL et de la réponse à la chimiothérapie (53). Plus rarement, les signes d'HCL (atteinte cutanée, osseuse, diabète insipide compensé) peuvent être passés inaperçus (50). La recherche d'une atteinte évocatrice d'HCL passée inaperçue (notamment osseuse et diabète insipide) doit être réalisée chez tout enfant atteint de cholangite sclérosante en apparence primitive. Sur le plan histologique, on ne voit qu'exceptionnellement une infiltration histiocytaire spécifique d'un ou plusieurs espaces portes.
- Les autres causes de cholangite sclérosante secondaires chez l'enfant sont semblables à celles de l'adulte. La fréquence de la cholangite sclérosante chez les enfants atteints d'un déficit immunitaire primitif et présentant des anomalies des tests hépatiques, est estimée à 15% (54).

- Le syndrome de chevauchement associant une cholangite sclérosante à une HAI est la forme vraisemblablement la plus fréquente de CSP chez l'enfant.
- Dès le diagnostic de cholangite sclérosante, la recherche de marqueurs d'auto-immunité (auto-anticorps sériques et dosage des IgG sériques) est indiquée. La réalisation d'une biopsie hépatique est recommandée si ces marqueurs sont présents et/ou en cas de MICI, afin de rechercher des signes évocateurs d'HAI, qui modifient la prise en charge thérapeutique.
- Il est recommandé de doser la calprotectine fécale lors du diagnostic de cholangite sclérosante et au cours du suivi. Une coloscopie est indiquée en cas de dosage anormal afin de rechercher une MICI.
- Un dépistage systématique du cholangiocarcinome n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 15 ans sans antécédent de traitement endoscopique d'une sténose biliaire.
- L'élastométrie hépatique est également utilisée chez l'enfant mais les résultats d'études spécifiques ne sont pas encore disponibles.

3.8 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les professionnels les plus impliqués dans le diagnostic de la CSP sont l'hépatologue et le radiologue, voire l'anatomopathologiste. Le médecin généraliste (ou le pédiatre généraliste) participe au diagnostic initial mais le diagnostic doit être confirmé par un hépatologue en raison de la rareté et de la complexité de la maladie.

3.9 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée.

Durant l'annonce, il sera notamment expliqué au patient :

- Les principales caractéristiques de la maladie,
- Les possibilités de prise en charge et de suivi,
- Une description du traitement et de ses effets secondaires,
- La possibilité de prise en charge au titre de l'ALD (ALD 6),
- L'importance de pratiquer les examens de suivi même sans diagnostic initial de sévérité,
- L'existence des associations de patients.
-

L'impact psychologique de l'annonce doit être pris en compte avec orientation, si besoin, vers un professionnel de santé approprié (psychologue, psychiatre).

Un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge le patient pour rapporter les différents points discutés lors de la consultation.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs thérapeutiques

Les objectifs principaux de la prise en charge de la CSP sont :

- Améliorer la qualité de vie du patient, notamment l'asthénie et le prurit,
- Prévenir la progression de la fibrose causée par les poussées successives d'inflammation hépato-biliaire,
- Diminuer le risque de développement de la cirrhose décompensée (insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale, carcinome hépatocellulaire) et les complications propres à la cholangite (angiocholite, prurit sévère, cholangiocarcinome),
- Diminuer le recours à la transplantation hépatique,
- Assurer un suivi conjoint de la maladie inflammatoire intestinale associée si elle est présente (ce qui est le cas dans environ 50 à 60% des cas) et dépister le cancer colorectal,
- Coordonner le dépistage et s'assurer du bon suivi des autres comorbidités.

Afin d'atteindre ces objectifs hépatiques et généraux et diminuer l'activité de la cholangite, peu d'outils cliniques et biologiques ont été validés au cours de la CSP, contrairement à la CBP et à l'HAI. Toutefois, certains outils peuvent aider à organiser le suivi (cf. *infra*). Il faut souligner que le traitement pharmacologique de la CSP reste d'efficacité limitée et est controversé dans certains pays, notamment concernant le recours à l'acide ursodésoxycholique (cf. *infra*).

La prise en charge thérapeutique de la CSP comprend plusieurs aspects, dont le traitement de fond et le traitement des symptômes et complications.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic, l'instauration du traitement médical, l'évaluation de son efficacité et de sa tolérance et la surveillance au long cours sont confiés au médecin spécialiste, le plus souvent hépato-gastroentérologue. Le suivi par un hépato-gastroentérologue est d'autant plus justifié que la présence éventuelle d'une MICI associée nécessite un traitement et une surveillance spécifiques. En raison de la relative rareté et complexité de la maladie, il est hautement souhaitable que le patient soit pris en charge par un spécialiste ayant l'expérience de la CSP (6).

Étant donné que la CSP est une maladie chronique qui implique un suivi et un traitement longs, les professionnels suivants impliqués dans la prise en charge sont donc :

- Médecin généraliste
- Hépatologue (pédiatre le cas échéant)
- Dès que nécessaire, endoscopiste biliaire
- Gastroentérologue
- Infirmière d'éducation thérapeutique
- Le cas échéant, psychologue ou psychiatre
- Le cas échéant, équipe de transplantation hépatique (cf. *infra*)
- Dans le cas où le patient participe à un essai clinique, l'équipe de recherche sera aussi impliquée dans la prise en charge

- Autres spécialistes en cas de comorbidités
- Médecin du travail en cas de symptôme invalidant (fatigue) ou de complication entravant l'activité professionnelle.

Dans tous les cas, une consultation initiale auprès d'un médecin spécialiste est recommandée et est impérative en cas de symptômes, d'évènements cliniques ou de complications.

Le plan national « Maladies rares » a permis la création de filières de soins fédérant les centres de référence et de compétence des maladies rares du foie. La CSP est une des pathologies relevant du champ d'activité de la filière FILFOIE et de ses centres des maladies inflammatoires des voies biliaires et des hépatites auto-immunes.

4.3 Traitement de fond

La prise en charge thérapeutique de la CSP reste assez limitée en raison d'un niveau de preuve d'efficacité perçu comme insuffisant. Actuellement, seul l'acide ursodésoxycholique (AUDC) est indiqué comme traitement médicamenteux de fond et possède une AMM dans cette indication en France. Il faut souligner toutefois que l'utilisation de l'AUDC dans la cholangite sclérosante est débattue et que certains pays ne recommandent pas son utilisation (55). L'autre possibilité thérapeutique est le traitement endoscopique des sténoses sévères alors que la transplantation hépatique est réservée aux formes compliquées. L'antibiothérapie est essentiellement indiquée pour le traitement des angiocholites.

4.3.1 Traitement pharmacologique

4.3.1.1 Acide ursodésoxycholique

- L'acide ursodésoxycholique (AUDC) améliore les tests hépatiques notamment les enzymes de cholestase (γ -GT et phosphatases alcalines) (56-58).
- Cependant et au contraire de la CBP, les grands essais randomisés n'ont pas démontré d'amélioration significative de la survie sans transplantation sous traitement par AUDC (56, 59).
- L'AUDC est présent mais très minoritaire (1-3%) dans la bile normale et devient l'acide biliaire majoritaire sous traitement. Ses mécanismes d'action sont multiples et associent des effets cholérétiques, cytoprotecteurs, anti-inflammatoires et immunomodulateurs.
- En France, il existe un consensus (reflété par une AMM) pour utiliser l'AUDC au cours de la CSP à la dose de 15 à 20 mg/kg/j,
- L'AUDC est initialement administré à dose plus faible (13 à 15 mg/kg/j) notamment en cas de prurit puis la posologie est progressivement augmentée vers la zone thérapeutique cible
- L'administration se fait généralement en deux prises mais une administration en une seule prise ne modifie pas la pharmacocinétique et peut être proposée en particulier pour favoriser l'observance.
- Il n'est pas indiqué de proposer des doses plus élevées d'AUDC en raison de l'absence d'efficacité démontrée, voire d'un effet néfaste à des doses très élevées (28-30 mg/kg/j) (6, 60).

- Les critères biochimiques définissant l'efficacité de l'AUDC au cours de la CSP ne sont pas formellement validés mais la diminution de la concentration sérique des PAL et de la bilirubine totale sont les plus utilisés.
- Une réponse biologique complète est définie par une normalisation de l'ensemble des tests hépatiques mais des PAL inférieures à 1,5 N et une bilirubinémie totale normale sont les critères habituels de réponse biochimique satisfaisante (6, 61, 62).
- Il n'y a pas d'argument clair pour penser que l'AUDC diminue le risque de cholangiocarcinome (6).
- La tolérance au traitement par AUDC est habituellement bonne, y compris chez les patients ayant une MICI.

4.3.1.2 Corticoïdes, immunosuppresseurs et autres traitements de fond

- Un traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs (corticoïdes donnés par voie générale, budésonide, azathioprine, inhibiteurs de la calcineurine, etc., proposés en raison du rôle suspecté d'un désordre immunitaire dans l'apparition de la cholangite) :
 - N'est pas recommandé dans le traitement habituel car ces médicaments n'ont pas montré d'effet bénéfique chez les patients ayant une CSP sans hépatite auto-immune associée (6).
 - Peut être proposé dans le sous-groupe de patients ayant une CSP avec des éléments biologiques et histologiques en faveur d'une hépatite auto-immune associée (syndrome de chevauchement) malgré l'absence d'étude randomisée dans cette situation (6). Un effet bénéfique peut en effet être observé notamment dans les formes pédiatriques (43). La prise en charge suit alors celle proposée pour l'hépatite auto-immune (63).
- D'autres traitements sont en cours d'évaluation en 2023, généralement en seconde ligne et en association à l'AUDC. Les principales molécules à l'essai dans le cadre d'études randomisées sont le bézafibrate et l'acide nor-ursodésoxycholique.

4.3.1.3 Antibiothérapie curative et préventive

- D'autres traitements médicamenteux peuvent être discutés au cours de la prise en charge de la CSP, notamment le recours à des antibiotiques en cas d'angiocholite. Il faut séparer l'indication d'antibiothérapie curative en cas d'angiocholite aiguë et le recours à une antibiothérapie préventive afin d'éviter la récurrence d'infections et/ou prévenir la progression de la maladie.
- L'angiocholite aiguë peut être brutale et accompagnée de signes généraux d'infection francs (fièvre, malaise général, ictère franc et brutal) mais peut également n'être que paucisymptomatique, par exemple marquée seulement par une augmentation modérée de la cholestase et de l'ictère. Le diagnostic est alors souvent fait rétrospectivement, après amélioration du bilan hépatique sous antibiotiques (6).
- Le choix des antibiotiques se porte le plus souvent sur l'amoxicilline couplée à l'acide clavulanique. La durée de l'antibiothérapie est habituellement de 7 à 14 jours. Les fluoroquinolones, historiquement utilisées dans cette indication, sont désormais réservées aux infections prouvées d'un point de vue bactériologique (6). En cas d'infection sévère et/ou nosocomiale, le recours à l'association pipéracilline + tazobactam ou aux céphalosporines de troisième génération est justifié (6). La décision d'antibiothérapie est prise en prenant en compte les antécédents du patient, notamment l'identification par le passé de bactéries

multirésistantes. En l'absence de réponse satisfaisante (persistance de signes d'infection), l'ajout d'antibiotiques ciblant les bactéries à Gram positif comme les entérocoques (vancomycine, linézolide) est justifié (6). Un traitement antifongique peut également être nécessaire en raison d'infection biliaire par *Candida sp.*

- Le traitement antibiotique de l'angiocholite aiguë doit toujours être associé à une évaluation morphologique à la recherche d'une sténose sévère. Si une telle sténose est mise en évidence, le traitement endoscopique doit être discutée de manière pluridisciplinaire.
- En cas d'angiocholites récidivantes, une antibioprofylaxie séquentielle peut également être proposée, bien que le niveau de preuve justifiant une telle attitude soit très faible (6). Une rotation des antibiotiques peut être proposée, de même que le recours au cotrimoxazole. L'antibiothérapie séquentielle doit prendre en compte les documentations microbiologiques précédentes.
- Inversement, l'antibiothérapie au long cours n'est pas recommandée au cours de la cholangite sclérosante en l'absence d'angiocholites répétées (6). En effet, en dehors de cette situation d'infections à répétition, l'antibiothérapie n'améliore pas l'histoire naturelle de la cholangite. Concernant la vancomycine administrée oralement, des études ont suggéré un effet favorable notamment chez l'enfant. Cependant l'étude rétrospective la plus importante (264 enfants avec CSP recevant ou non de la vancomycine et appariement soigneux) a conclu à l'absence d'effet bénéfique clinique ou biologique significatif (64) . Son administration n'est donc pas recommandée en dehors d'essais thérapeutiques rigoureux.

4.3.2 Traitement endoscopique

- La cholangite sclérosante étant responsable d'anomalies macroscopiques des voies biliaires extra-hépatiques – notamment de sténoses – un traitement endoscopique peut être envisagé lorsqu'une gêne anatomique à l'écoulement biliaire est identifiée.
- En raison de l'aspect fréquemment diffus et pluri étagé des lésions, il n'est généralement possible de traiter qu'une seule sténose dite sévère (précédemment appelée dominante).
- Le décision de traitement endoscopique doit être prise après analyse de la cholangio-IRM en réunion **multidisciplinaire** réunissant hépatologues, radiologues et endoscopistes biliaires (6).
- Les indications reconnues du traitement endoscopique sont une sténose sévère de la voie biliaire principale ou des canaux hépatiques droit ou gauche associée à des signes ou symptômes de cholestase (non nécessairement ictérique) et /ou une angiocholite. Ces critères identifient les sténoses dites (cliniquement) pertinentes (6). Les calculs biliaires symptomatiques et situés dans la voie biliaire principale ou les canaux hépatiques droit ou gauche sont également une indication à un traitement endoscopique (extraction).
- L'indication du traitement endoscopique est particulièrement formelle en cas d'angiocholite car il permet de traiter l'infection en association avec les antibiotiques (65). Par contre, Il n'est pas prouvé que le traitement endoscopique des sténoses sévères améliore la survie sans transplantation chez les patients asymptomatiques (6).
- Ce traitement repose habituellement sur la dilatation de la sténose dominante au ballonnet à l'occasion d'une cholangiographie rétrograde endoscopique (CRE) sous anesthésie générale. L'autre option est la mise en place d'une prothèse biliaire pour calibrer la sténose mais son intérêt est discuté car un essai contrôlé randomisé (prothèse versus dilatation) a

démontré une efficacité comparable à la dilatation seule mais avec un risque de complications plus élevé (pancréatite, angiocholite) (66).

- En raison du risque de contamination de l'arbre biliaire inhérent à la procédure (ouverture du sphincter d'Oddi etensemencement bactérien provenant du duodénum), le traitement endoscopique doit être encadré par une antibiothérapie (65).
- En fonction de l'évolution, les dilatations peuvent être répétées et en cas de pose de prothèses, celles-ci doivent être remplacées ou extraites 2 à 4 semaines après leur mise en place (en raison du risque d'infection) (65).

4.3.3 Transplantation hépatique

- En raison de l'absence de traitement médical à l'efficacité bien établie et de la destruction progressive de l'arbre biliaire par l'inflammation chronique, le recours à la transplantation hépatique n'est pas rare au cours de la CSP. La CSP représente 4 à 5 % de l'ensemble des transplantations hépatiques (TH) en France.
- Les critères d'éligibilité à la transplantation hépatique au cours de la CSP sont (5):
 - Des signes de décompensation de la cirrhose (ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie digestive par hypertension portale),
 - Un score MELD ≥ 15 , ou une bilirubinémie totale $\geq 80 \mu\text{mol/l}$ pendant au moins 6 mois (en l'absence de possibilité de traitement endoscopique).
 - Les indications particulières à la CSP sont :
 - La survenue d'angiocholites à répétition (avec si possible septicémie prouvée sur le plan bactériologique),
 - Le cholangiocarcinome péri-hilaire $< 3 \text{ cm}$ sans adénopathies après une sélection très soigneuse et un protocole de traitement néo-adjuvant (67). Il existe cependant un risque élevé de récurrence carcinomateuse après transplantation,
 - Éventuellement la dysplasie biliaire de haut grade confirmée qui est une indication controversée selon les pays et à discuter au cas par cas (6),
 - Plus rarement un prurit réfractaire au traitement médicamenteux et/ou endoscopique.
- Le carcinome hépatocellulaire est une indication rare de TH pour CSP.
- Historiquement, la TH pour CSP comportait une résection de l'ensemble de la voie biliaire extra-hépatique avec confection d'une anastomose bilio-digestive. Il a été proposé de ne pas effectuer de résection de la voie biliaire extra-hépatique en l'absence d'atteinte inflammatoire à ce niveau (6).
- Les résultats de la TH sont très bons avec une survie à 1 an et 5 ans de respectivement 91 % et 82% (68, 69).
- La récurrence de la CSP sur le greffon est observée dans 20 à 30% des cas (70, 71) ; Elle est de gravité variable avec parfois nécessité de retransplantation, et de façon non exceptionnelle à plusieurs reprises. Malheureusement, aucun traitement n'a fait la preuve de sa capacité à diminuer le risque de récurrence après transplantation.

4.4 Traitement des symptômes

4.4.1 Prise en charge du prurit

- Le prurit est un symptôme caractéristique des maladies cholestatiques et altère fréquemment la qualité de vie des patients.
- Parallèlement au traitement médical, il est recommandé de rechercher et de traiter endoscopiquement une sténose biliaire sévère accessible (6) (cf supra).
- Le traitement par AUDC n'a pas d'effet bénéfique clairement établi sur le prurit, même si un effet à long terme est probable du fait de l'amélioration progressive de la cholestase.
- Avant la démonstration de l'effet anti-prurigineux du bézafibrate dans les maladies cholestatiques, le traitement pharmacologique du prurit de la CSP n'était pas différent de celui du prurit des maladies cholestatiques en général et reposait sur une stratégie ascendante incluant : 1) en premier lieu les agents chélateurs des acides biliaries (cholestyramine et colestipol, 4-16 g/j), peu efficaces, de niveau de preuve très faible, et assez mal tolérés (ballonnements) ; 2) puis la rifampicine (150-600 mg/j), assez souvent efficace, mais parfois au prix d'une toxicité hématologique ou hépatique (5%-10% des cas) et avec un risque d'interactions médicamenteuses (induction enzymatique) ; 3) les anti-opiacés (naltrexone, 12,5-50 mg/j) à débiter à faible dose pour éviter des symptômes de sevrage en morphine ; 4) la sertraline (25-100 mg/j) (8).
- L'effet antiprurigineux prouvé du bézafibrate dans les cholestases (72-74) a fait modifier cet algorithme. Désormais le bézafibrate ou la rifampicine sont recommandés comme médicament de première ligne du prurit d'intensité moyenne ou sévère chez les patients ayant une CSP (6). D'autres traitements (inhibiteurs ASBT, agonistes PPAR sélectifs) ayant potentiellement des effets bénéfiques sur le prurit sont à l'étude.
- Parallèlement à ces traitements, la photothérapie UVB a montré qu'elle pouvait être efficace sur le prurit des cholestases mais elle nécessite de nombreuses séances et doit être encadrée par un dermatologue (75).
- Dans les formes sévères réfractaires aux traitements précédemment cités, des interventions de type échanges plasmatiques, épuration extra-hépatique sur colonne d'albumine (système MARS®) sont parfois nécessaires dans l'attente d'une TH.
- Des mesures non pharmacologiques doivent être associées à ces traitements: douches ou bains tiède avec application d'émollients, port de vêtements amples et non irritants (lin-coton), ongles des doigts coupés à ras, jus de pamplemousse.
- Le prurit réfractaire est en soi une indication exceptionnelle de TH chez les patients ayant une CSP.

1. Le prurit est un symptôme fréquent et invalidant de la CSP. Il doit être systématiquement recherché et évalué (au minimum par un score visuel analogique).
2. L'AUDC n'a pas d'effet bénéfique démontré sur le prurit mais cet effet est probable. Il convient donc de réévaluer un prurit peu invalidant au bout de 3 à 6 mois d'AUDC avant d'envisager un traitement spécifique.
3. En cas de prurit, une sténose biliaire sévère doit être recherchée et traitée par voie endoscopique si elle est accessible.
4. Le traitement pharmacologique d'un prurit d'intensité moyenne ou sévère repose en priorité sur le bézafibrate ou la rifampicine. La tolérance au long cours de ces traitements doit être surveillée.

5. Les autres traitements (naltrexone, sertraline, photothérapie) peuvent être proposés en 3^{ème} intention si le prurit persiste. Leur choix sera dicté par l'expérience personnelle de l'hépatologue.
6. Les échanges plasmatiques, le système MARS® doivent être considérés comme des traitements exceptionnels et d'attente de la TH en cas de prurit sévère et réfractaire à tous les traitements précédemment cités.

4.4.2 Prise en charge de la fatigue

- La fatigue est un des symptômes les plus fréquents chez les patients atteints de CSP et réduit significativement la qualité de vie jusqu'à devenir invalidante. Elle peut aussi avoir un impact social et professionnel majeur. Elle est souvent sous-évaluée en pratique clinique courante.
- Des comorbidités (hypothyroïdie, dépression, anémie, autres maladies auto-immunes) doivent être systématiquement recherchées et traitées.
- Aucun traitement n'a montré d'efficacité sur ce symptôme.
- Le traitement par AUDC n'a pas d'impact établi sur la fatigue.
- Une prise en charge globale et structurée doit être encouragée (évaluation en médecine interne, éducation thérapeutique, assistance psychologique et sociale).
- Le maintien d'une activité physique adaptée et l'évitement de l'isolement social doivent faire partie de la prise en charge.

4.5 Traitement des comorbidités et pathologies associées

4.5.1 Prise en charge de l'ostéoporose

- La maladie osseuse associée à la CSP n'a pas de traitement spécifique et les recommandations habituelles concernant l'ostéoporose doivent être suivies (6, 76).
- Une carence en vitamine D doit être recherchée et corrigée. En cas de supplémentation, l'apport doit être d'au moins 800 UI par jour par administration journalière ou séquentielle (100000 UI/ 3 mois).
- En cas d'ostéoporose ou d'ostéopénie prouvée, il convient d'éviter ou de limiter tant que possible la prescription de corticoïdes systémiques, dont le budésone, sauf si ceux-ci s'avèrent nécessaire pour contrôler médicalement l'activité de la HAI (syndrome de chevauchement) ou de la MICI associée.
- L'administration de biphosphonates permet d'augmenter la masse osseuse des patients ostéoporotiques avec maladie cholestatique (77). Ce type de traitement doit être discuté en lien avec un rhumatologue.
- En cas de varices œsophagiennes, la voie d'administration intraveineuse (ibandronate, pamidronate, acide zoledronique) est à privilégier et semble tout aussi efficace (78).
- L'indication de ces traitements est à considérer tout particulièrement chez les patients en attente de TH, chez qui le risque de fracture-tassement est majeur dans les 6 premiers mois de la greffe, notamment en raison de l'exposition aux corticoïdes.

4.5.2 Prise en charge de l'hypertension portale (HTP)

- L'HTP complique le plus souvent un état cirrhotique mais peut survenir dans quelques cas à un stade plus précoce de la CSP associée à une hyperplasie nodulaire régénérative ou une veinopathie oblitérante (79).
- La prise en charge des complications de l'hypertension portale au cours de la CSP est globalement identique à celle des autres maladies chroniques du foie selon les recommandations de Baveno régulièrement actualisées (37).
- Les principaux traitements sont les bêtabloquants non cardio-sélectifs et éventuellement la ligature endoscopique des varices oesophagiennes. Le TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) est contre-indiqué en cas de dilatation des canaux biliaires intra-hépatiques sur le trajet supposé de la prothèse (6).

4.5.3 Prise en charge des angiocholites

- Comme déjà indiqué plus haut, le traitement des angiocholites comporte une composante médicale (antibiotiques) et une composante endoscopique (décompression biliaire) si une sténose sévère est identifiée par la cholango-IRM (6).

4.5.4 Prise en charge des MICI

- La prise en charge spécifique à la CSP doit s'accompagner du traitement d'une éventuelle MICI associée, notamment la RCH.
- Malgré l'absence de corrélation claire entre l'activité de la MICI et la progression de la CSP, ces MICI doivent être activement traitées pour améliorer les symptômes et la qualité de vie des patients.
- Un point majeur est le risque accru de cancer colorectal qui justifie une surveillance particulière (voir chapitre surveillance).
- Les objectifs de traitement des MICI au cours de la CSP restent les mêmes qu'en l'absence de maladie biliaire associée avec idéalement l'obtention d'une cicatrisation muqueuse complète (6).
- Le traitement repose habituellement sur les dérivés salicylés d'autant plus qu'ils diminuent le risque de néoplasie colique (80). L'administration de thiopurines ou d'anti-TNF n'augmente pas le risque de cancer biliaire (81).
- Les anti-TNF et anti-intégrines, plus rarement utilisés en raison de l'activité habituellement faible de la MICI, ne sont pas contre-indiqués (82) sauf en cas d'angiocholite récente. Ils ne semblent pas avoir d'effet bénéfique sur les tests hépatiques (6).
- Une colectomie est recommandée en cas de MICI résistante à un traitement médical optimal, de cancer colique ou de dysplasie de haut-grade confirmée voire de bas grade si la dysplasie est confirmée à plusieurs reprises ou de localisation multiple. Le patient doit être informé du risque augmenté de pouchite après anastomose iléo-anale (6).

4.6 Particularités de la prise en charge chez l'enfant et transition enfant-adulte

4.6.1 Traitement médical

- Aucun traitement médical n'est réellement efficace pour éviter la progression des lésions fibrosantes des voies biliaires.
- Le traitement conventionnel repose sur l'acide ursodésoxycholique (AUDC) à la dose initiale de 15 à 20 mg/kg/jour habituellement prescrit en 2 doses quotidiennes (44). Aucun des traitements à l'essai chez l'adulte ne fait l'objet d'études chez l'enfant.
- En cas de syndrome de chevauchement, la prise en charge thérapeutique repose sur l'association traitement immunosuppresseur - AUDC. La prednisone (ou prednisolone) est le premier choix, initiée à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour (60 mg au maximum) (44). Dès que le dosage des transaminases diminue, la dose de corticoïdes est réduite progressivement sur une période de 4 à 8 semaines jusqu'à une dose d'entretien de 2,5 à 5 mg/jour pour une période d'environ 3 ans. L'azathioprine peut être associée: soit systématiquement, soit en cas de rémission incomplète sous corticothérapie, soit en cas de MICI associée. L'utilisation du budésonide a fait l'objet de très peu d'études en pédiatrie et son utilisation reste encore marginale. Le traitement immunosuppresseur ne semble pas éviter la progression des lésions biliaires (43, 49).
- La vancomycine par voie orale a été proposée dans les formes de CSP associée à une MICI ou les CSP d'origine auto-immune résistante au traitement immunosuppresseur. Son efficacité en termes de prévention de la cirrhose et d'amélioration de la survie n'est pas démontrée (64, 83).

4.6.2 Traitement endoscopique

- Le traitement endoscopique a les mêmes indications que chez l'adulte mais nécessite bien sûr le recours à des centres très spécialisés (6).

4.6.3 Transplantation hépatique

- La TH est à envisager en cas de cirrhose biliaire compliquée d'ictère, de cholangites infectieuses, d'hypertension portale sévère, avant l'apparition des premiers signes d'insuffisance hépatocellulaire.
- La récurrence de la CSP après TH a été rapportée chez l'enfant dans 10 à 50% des cas (49, 84), notamment chez les enfants porteurs d'une RCH qui sont plus à risque de récurrence de la CSP.

4.6.4 La transition enfant-adulte

- La transition est un processus progressif et coordonné visant au transfert du jeune patient d'un service de soins pédiatriques vers un service pour adultes. Le transfert de la responsabilité médicale est une période complexe qui nécessite une collaboration étroite des équipes pédiatriques et de médecine d'adulte, tenant compte

des besoins médicaux, psychosociaux et éducatifs des jeunes, afin d'éviter les ruptures de parcours de soins, les pertes de suivi et les arrêts de traitement.

- Des recommandations générales ont été élaborées par différentes sociétés savantes et par la filière de santé maladies rares-FILFOIE visant à optimiser la prise en charge des jeunes arrivant à l'âge adulte avant, pendant et après le transfert en médecine d'adultes (85, 86).
- Les éléments-clés sont: la préparation et l'éducation du patient, le choix anticipé du médecin référent spécialiste d'adultes, l'implication de la famille et la prise en compte de l'opinion de l'adolescent pour ce choix, la coordination des soins avec le médecin d'adultes, l'implication du médecin traitant. La transition se fait idéalement en période de stabilité clinique, psychologique et sociale. Aucun critère d'âge strict n'est établi, la flexibilité et l'adaptabilité sont essentielles au cours de cette période.
- Pendant la transition, des consultations conjointes du médecin d'adultes et du pédiatre ou des consultations alternées sont idéalement recommandées en fonction des disponibilités et de l'organisation des différents centres.

4.7 Cas particulier de la grossesse

- Une CSP non parvenue au stade de cirrhose avérée avec hypertension portale n'est pas une contre-indication à la grossesse (6).
- En effet, le pronostic maternel ne semble pas être affecté bien qu'une dégradation des tests hépatiques puisse être observée pendant la grossesse dans une minorité de cas (jusqu'à 30%) (87).
- Le pronostic fœtal est également bon malgré un risque augmenté de prématurité (88).
- L'AUDC peut être poursuivi pendant la grossesse (6).
- La patiente qui souhaite une grossesse doit en informer son hépatologue et le suivi de la grossesse doit être réalisé en parallèle par l'hépatologue et un gynécologue expert.
- Une contraception hormonale peut être utilisée chez les patientes n'ayant pas une cirrhose décompensée.

4.8 Éducation thérapeutique

- L'éducation thérapeutique (ETP) est souhaitable pour les patients atteints de CSP car elle vise à permettre au patient d'acquérir les compétences dont il a besoin dans le quotidien pour gérer au mieux le vécu et la prise en charge de la maladie. L'éducation thérapeutique doit permettre en particulier de donner au patient les éléments de compréhension de la maladie, de son évolution et du traitement.
- La Haute Autorité de Santé a émis des guides de recommandations pour aider à la mise en œuvre de programmes d'éducation thérapeutique prenant en compte :
 - Le diagnostic éducatif individualisé avec le patient pour répondre à ses besoins
 - Un programme personnalisé d'ETP qui définit les « compétences » que le patient peut acquérir
 - La mise en œuvre des séances ETP
 - L'évaluation des acquis à l'issue de l'ETP

- Au cours de la CSP, une attention renforcée lors de l'ETP est requise vis-à-vis de la surveillance de la maladie et de ses complications, notamment néoplasiques (cancer colorectal et cholangiocarcinome).
- En termes de modifications du mode de vie, il convient d'insister notamment sur la lutte contre le surpoids, l'obésité et la consommation excessive d'alcool. En effet, ces éléments sont associés à la progression de la plupart des hépatopathies, bien que la relative rareté de la maladie ne permette pas d'avoir de données spécifiques à la CSP. De même, le tabac est associé à un risque majoré de progression vers la fibrose et le carcinome hépatocellulaire dans d'autres hépatopathies que la CSP et sa consommation est donc à déconseiller.

4.9 Recours aux associations de patients

- En raison du caractère chronique de la CSP et de sa répercussion sur le quotidien et la qualité de vie, le recours aux associations de patients est une ressource potentiellement bénéfique.
- Il est donc important d'informer les patients de l'existence des associations de patients (annexe 1) dès l'annonce du diagnostic. Toutefois, la décision de rentrer en relation avec une association reste au libre choix du patient.
- L'association ALBI (Association de lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires) réunit des patients atteints de cholangite sclérosante primitive et également de cholangite biliaire primitive, d'hépatite auto-immune et d'autres maladies du foie et des voies biliaires.
- L'AMFE (Association Maladies Foie Enfants, qui soutient les enfants malades du foie et leurs familles ainsi que la recherche en hépatologie pédiatrique) est l'association spécifique pour les enfants ayant une maladie du foie incluant ceux atteints de CSP.
- Ces associations sont des partenaires importants des centres de référence et de compétence. Elles jouent un rôle non négligeable dans le parcours de santé du patient. On rappelle ici que les recommandations européennes de prise en charge de la CSP conseillent de donner une information sur la possibilité de recours aux associations de patients (6).
- Elles contribuent à l'accompagnement des malades et de leurs familles, favorisent la création de lien entre les personnes malades et/ou leur famille et/ou aidants, apportent un soutien et une aide morale et, contribuent à la recherche médicale en soutenant et en participant au financement d'études.

4.10 Prise en charge thérapeutique : synthèse

1. Les objectifs principaux de la prise en charge de la CSP sont d'améliorer la qualité de vie du patient et de prévenir la progression de la fibrose et ses complications.
2. La prise en charge doit être multidisciplinaire.
3. Seul l'acide ursodésoxycholique (AUDC) est actuellement indiqué dans le traitement médicamenteux de fond de la CSP (AMM en France)

4. L'inclusion dans des essais thérapeutiques évaluant l'efficacité et la tolérance de nouveaux agents médicamenteux est vivement encouragée.
5. Le traitement endoscopique peut être envisagé après discussion multidisciplinaire en cas de sténose biliaire sévère symptomatique ou avec cholestase marquée et/ou de lithiase biliaire symptomatique.
6. En cas d'angiocholite aiguë, l'antibiothérapie repose en première ligne sur l'amoxicilline couplée à l'acide clavulanique et, en cas d'infection nosocomiale ou récidivante, sur l'association pipéracilline + tazobactam ou sur les céphalosporines de troisième génération. Un traitement endoscopique peut être justifié en cas de sténose sévère ou de calculs obstructifs.
7. Une supplémentation orale par calcium et vitamine D est recommandée en cas de cholestase chronique, pour prévenir le retentissement osseux.
8. Un traitement médicamenteux antiprurigineux est indiqué en raison de la dégradation importante de la qualité de vie induite par des démangeaisons chroniques. Le traitement d'un prurit d'intensité moyenne ou sévère repose d'abord sur le bézafibrate ou la rifampicine.
9. La prise en charge spécifique à la CSP doit s'accompagner du traitement d'une MICI associée.
10. L'éducation thérapeutique (ETP) est souhaitable pour les patients atteints de CSP. Il est important qu'une information soit communiquée sur la possibilité de recours aux associations de patients.
11. La transplantation hépatique est discutée en cas d'insuffisance hépatique sévère, de complications de l'hypertension portale, d'angiocholites à répétition, voire de prurit réfractaire.

5 Surveillance

5.1 Objectifs

Le suivi au cours de la cholangite sclérosante primitive a pour objectifs de :

- Dépister l'apparition des complications notamment en termes d'insuffisance hépatique d'hypertension porte et de survenue d'un cholangiocarcinome.
- Assurer le suivi d'une éventuelle maladie inflammatoire de l'intestin associée et dépister le cancer colorectal
- Évaluer l'efficacité thérapeutique (acide ursodésoxycholique)
- Prendre en charge les symptômes extra-hépatiques, notamment le prurit.

5.2 Identification des patients à risques

Les éléments de sévérité ont été indiqués au paragraphe précédent (diagnostic de gravité) pour proposer une stratification. Une réévaluation régulière reposant sur des méthodes non-invasives doit être réalisée. Les éléments à prendre en considération sont cliniques, biologiques, cholangiographiques et élastographiques. Les points essentiels sont les suivants :

- L'apparition d'un ictère ou de signes (cliniques, biologiques ou morphologiques) de cirrhose ou d'hypertension portale indique de façon formelle le caractère évolutif de la maladie.
- Le suivi sous traitement des tests hépatiques sanguins de routine – bilirubinémie totale et conjuguée, PAL, transaminases, albuminémie, numération plaquettaire et taux de prothrombine – contribue à identifier les patients à risque d'évolution défavorable. La bilirubinémie et les PAL sont les éléments principaux.

- L'élastométrie du foie joue un rôle important pour établir un pronostic: une valeur > 10 kPa permet de classer la maladie dans un stade avancé. Une valeur > 14.4 kPa fait porter un diagnostic de cirrhose. La vitesse de progression de l'élastométrie au cours de la CSP est un facteur prédictif d'évènements graves (décès, transplantation, complication cirrhotique). Une large étude rétrospective a montré qu'une progression > 1,5 kPa par an était significativement associée au risque de complications (29). Une étude prospective en cours devrait confirmer ces résultats.
- L'EASL, dans ses recommandations régulières sur les marqueurs non invasifs, recommande depuis 2015 (32, 33) l'utilisation de l'élastométrie hépatique dans la surveillance de la CSP. Cependant le rythme optimal de cette surveillance reste à définir, notamment en fonction du degré de sévérité initiale.
- La cholangio-IRM est recommandée de façon annuelle en raison de sa valeur pronostique mais surtout pour le dépistage d'un cancer biliaire (voir chapitre cholangiocarcinome).
- Selon les récentes recommandations de l'EASL (6), les patients à faible risque d'évènements sont ceux avec :
 - Une CSP des petits canaux sans cirrhose ou,
 - Une CSP des gros canaux réunissant tous les critères suivants : absence de symptômes, bilirubine, albumine, plaquettes et TP normaux, PAL < 1,5 N, Fibroscan < 6,5 kPa (ou ELF test < 7,7) et anomalies biliaires peu marquées à la cholangio-IRM.
- Tous les patients ne remplissant pas ces critères sont considérés à risque de développer des évènements.
- Cependant aucune méthode en elle-même (ni aucun des modèles pronostiques actuellement proposés) ne permet d'établir un pronostic précis à l'échelon individuel (5).

5.3 Dépistage et prise en charge des complications hépatiques

5.3.1 Hypertension portale (HTP)

Les critères de dépistage et les éléments de prise en charge de l'HTP ont été déjà indiqués au paragraphe précédent (diagnostic de gravité).

5.3.2 Cholangiocarcinome

Une crainte permanente est la survenue d'un cholangiocarcinome (CCK) qui peut être présent dès le diagnostic de CSP (30 à 50% des CC sont diagnostiqués dans les 2 premières années suivant le diagnostic d'une CSP des gros canaux), notamment chez les patients ayant des sténoses biliaires serrées (89). Ces CCK sont très majoritairement hilaires avec une invasion locale et une extension le long des voies biliaires. Les CCK intra-hépatiques sous la forme d'une masse tumorale sont très minoritaires (6). Les grandes séries médicales suggèrent que l'incidence annuelle (au-delà de la première année suivant le diagnostic de CSP) du CCK est de l'ordre de 0,6 à 1,5% (20) avec un risque estimé sur le très long terme à 20%. Une cirrhose n'est pas une condition nécessaire à la survenue d'un CCK qui peut être observé à tout stade de la maladie (6). Les principaux facteurs de risque identifiés sont un âge élevé, le sexe masculin, et un antécédent de cancer du côlon (6, 20). Le risque néoplasique concerne également la vésicule biliaire (90).

5.3.2.1 Explorations

- Un CCK est suspecté en cas de CSP des gros canaux présentant une détérioration clinique rapide et/ou une sténose biliaire sévère en imagerie mais une aggravation clinique, biologique ou morphologique peut survenir en l'absence de CCK.
- L'utilisation de méthodes invasives (cholangiographie rétrograde avec prélèvements cytologiques ou histologiques endo-biliaires et/ou écho-endoscopie avec ponctions de masse ou de ganglions) est nécessaire pour obtenir un diagnostic de certitude du cholangiocarcinome (65).
- La prise d'avis d'un centre spécialisé est alors fortement recommandée.
- Les explorations doivent alors comporter dans un premier temps une IRM biliaire et abdominale ainsi qu'un dosage du CA 19-9 (6).
- L'IRM doit être réalisée avec injection de produit de contraste. Le diagnostic radiologique du CCK est extrêmement difficile en raison des anomalies préexistantes des voies biliaires et du caractère infiltrant du CCK. Une prise de contraste de la paroi biliaire est recherchée bien que non spécifique (91).
- Plusieurs situations peuvent alors être schématiquement distinguées (6) :
 - En cas de sténose suspecte sans aspect de masse, une cholangiographie rétrograde endoscopique (CRE) est indiquée avec prélèvements endobiliaires cytologiques (brossages) et/ou histologiques (biopsies parfois au cours d'une cholangioscopie (Spyglass®). Si ces examens ne montrent pas de signes de malignité, ils doivent être répétés 3 mois plus tard en sachant que la performance diagnostique des prélèvements cyto/histologiques n'est pas absolue. Seul un résultat positif est à considérer.
 - En cas de masse tumorale péri-hilaire ou intra-hépatique, un scanner abdominal est indiqué.
 - Lorsque la malignité est certaine ou toujours fortement suspectée, le dossier doit être discuté dans un centre spécialisé en réunion multidisciplinaire pour décision thérapeutique et/ou poursuite des investigations. Les prélèvements percutanés sont contre-indiqués si un projet de transplantation hépatique n'est pas exclu.
- Le dosage du CA 19-9 (et à moindre degré de l'ACE) est indiqué en cas de suspicion de CCK malgré une performance diagnostique médiocre. En particulier, une élévation importante peut être observée après une angiocholite ou de cholestase sans obstacle tumoral. D'une manière générale, une élévation continue et progressive a plus de signification diagnostique qu'une valeur absolue observée de façon isolée (92, 93).
- La sensibilité du TEP-scan est élevée dans les formes tumorales mais faible dans les formes infiltrantes. Les angiocholites sont à l'origine de faux positifs. L'utilisation systématique du TEP-scan pour le diagnostic du CCK n'est donc pas recommandée (7) mais peut-être proposée en seconde intention.
- Pour la détection des polypes vésiculaires à risque de malignité, l'échographie a une excellente performance diagnostique. Les polypes de taille supérieure ou égale à 8 mm (en échographie ou IRM) ont une forte probabilité de malignité. Pour les polypes inférieurs à 8 mm, une échographie de contraste ou une écho-endoscopie peut être proposée.
- La surveillance systématique par imagerie (cholangio-IRM ou à défaut échographie abdominale) est recommandée de façon annuelle chez tous les patients ayant une CSP des gros canaux quel que soit le stade de la maladie (6). Le dosage systématique du CA 19-9 n'est pas recommandé (6, 7).

1. Un cholangiocarcinome est suspecté en cas de CSP des gros canaux présentant une détérioration clinique rapide et/ou une sténose biliaire sévère en imagerie.
2. Le diagnostic de certitude est extrêmement difficile et, après réalisation d'une IRM de qualité avec injection de produit de contraste et dosage du CA 19-9, repose sur des examens invasifs (cholangiographie rétrograde avec prélèvements cytologiques / histologiques endo-biliaires) dont l'indication est posée au mieux en centre spécialisé.
3. La prise en charge diagnostique (puis thérapeutique) doit être décidée en réunion multidisciplinaire dans ces centres spécialisés.
4. L'examen de la paroi vésiculaire doit être systématique lors des examens d'imagerie (échographie ou IRM) et un polype vésiculaire de taille supérieure ou égale à 8 mm est associé à un risque élevé de malignité.
5. La surveillance par imagerie des CSP des gros canaux biliaires est recommandée de façon annuelle.

5.3.2.2 Prise en charge du cholangiocarcinome

- Le traitement du cholangiocarcinome (ou d'une dysplasie de haut-grade) doit être réalisé en centre très spécialisé permettant une approche multidisciplinaire discutée en RCP.
- Les options thérapeutiques, parfois en combinaison et de façon séquentielle, comportent la transplantation hépatique, la résection chirurgicale, la radiothérapie et la chimiothérapie systémique (6). Un traitement endoscopique est parfois associé.
- Le pronostic est globalement sévère avec une survie médiane à 3 ans après chirurgie n'excédant pas 40% même quand la résection initiale a été considérée comme complète (94).
- La transplantation hépatique n'est réalisable que chez une minorité de patients après une sélection très stricte (tumeur hilaire non résécable, n'excédant pas 3 cm sans métastase intra ou extra-hépatiques) et est habituellement associée à un traitement adjuvant ou néo-adjuvant. Une survie proche de 60% à 5 ans a été décrite mais la récurrence n'est pas rare (67, 95).
- Une cholécystectomie est recommandée en cas de polype vésiculaire de taille supérieure ou égale à 8 mm (6).

1. Le cholangiocarcinome dont le pronostic est sévère doit être pris en charge dans des centres spécialisés.
2. Les principales options curatives sont la résection ou la transplantation hépatique mais ces traitements chirurgicaux ne peuvent être proposés que dans une minorité de cas.
3. Une cholécystectomie est recommandée en cas de polype vésiculaire de taille supérieure ou égale à 8 mm en raison d'un risque élevé de malignité.

5.3.3 Carcinome hépatocellulaire

- La survenue d'un carcinome hépatocellulaire est relativement rare au cours de la CSP, y compris au stade de cirrhose (96). Quoiqu'il en soit la surveillance habituelle par imagerie est recommandée tous les 6 mois chez les patients cirrhotiques (6).

5.4 Dépistage des complications extra-hépatiques : MICI

- En raison de l'incidence élevée du cancer colorectal chez les patients présentant une CSP associée à une MICI, une surveillance endoscopique renforcée est indiquée.
- Une coloscopie annuelle avec biopsies étagées (ou tous les 1 à 2 ans chez les patients n'ayant pas d'activité inflammatoire) est recommandée chez les patients présentant ces deux pathologies associées, quelle que soit l'ancienneté de la MICI ou l'existence ou non d'une TH (6). La chromo-endoscopie est par ailleurs souhaitable dans ce contexte de MICI associée à la CSP car permettant des biopsies supplémentaires ciblées sur les zones anormales.
- Une coloscopie systématique est recommandée tous les 5 ans chez les patients ayant une CSP sans MICI connue (6).
- Le traitement médical des MICI associées à une CSP suit les recommandations générales du traitement des MICI. Les biothérapies ne sont pas contre-indiquées sauf au décours d'un épisode septique.

5.5 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- Le suivi médical au cours de la CSP est assuré par le médecin spécialiste, le plus souvent hépato-gastroentérologue. Un suivi plus spécifique par un médecin spécialisé en hépatologie peut être indiqué, en collaboration étroite avec un médecin davantage spécialisé en gastroentérologie si une MICI est associée.
- Idéalement, en raison de la relative rareté et complexité de la maladie, une consultation auprès d'un centre spécialisé est recommandée lors du diagnostic et est nécessaire en cas d'apparition de symptômes ou de progression de la maladie (6). En effet, les centres spécialisés sont à même d'avoir une approche multidisciplinaire et de proposer des essais thérapeutiques.
- D'autres professionnels de santé sont fréquemment sollicités :
 - Médecin généraliste
 - Infirmière d'éducation thérapeutique
 - Radiologue et/ou endoscopiste biliaire
 - Le cas échéant, psychologue ou psychiatre
 - Le cas échéant, équipe de transplantation hépatique
- La coordination médicale est assurée par les courriers de consultation et d'hospitalisation comme pour tout suivi médical spécialisé. Il est recommandé de renforcer la communication entre les praticiens pour les patients présentant une hépatopathie avancée.

5.6 Rythme et contenu des consultations

- La consultation spécialisée vise à évaluer l'état général et les symptômes, notamment la fatigue et le prurit, ainsi que la présence de symptômes digestifs en lien avec une éventuelle MICI associée. L'examen clinique comporte un examen de l'abdomen et une pesée.

Habituellement, une visite semestrielle chez le spécialiste est suffisante mais des consultations plus rapprochées peuvent être indiquées en cas d'hépatopathie avancée ou évolutive.

- Les éléments de surveillance (déjà indiqués dans les paragraphes précédents) sont indiqués dans le tableau 2 et la démarche conseillée en cas d'évènements dans le tableau 3.

Tableau 2. Éléments de surveillance (6)

- Tous les 6 à 12 mois (en fonction du stade de la maladie) :
 - Examen clinique (incluant l'appréciation de la qualité de vie).
 - Tests hépatiques simples (notamment bilirubine et PAL) et biologie usuelle
- Tous les ans :
 - Imagerie du foie et des voies biliaires (échographie par opérateur expérimenté ou mieux IRM hépatique et biliaire) avec examen attentif de la paroi de la vésicule biliaire
 - *Coloscopie (si possible chromo-endoscopie)* avec biopsies (si MICI associée) dès le diagnostic de CSP (tous les 2 ans si pas d'activité, tous les 5 ans si absence initiale de MICI)
 - Elastométrie (et/ou ELF test) (tous les 2 ans si maladie non évoluée)
- Tous les 2 à 4 ans : ostéodensitométrie et dosage sérique vitamine D

- En cas d'évènement clinique (altération de l'état général, douleur, prurit, ictère, angiocholite) ou biologique (majoration des anomalies biologiques), en dehors du cadre strict de la surveillance systématique, les questions suivantes indiquées dans le tableau 3, doivent être posées avec un rôle important mais non exclusif des examens non invasifs

Tableau 3 : Démarche en cas d'évènements

- Existe-t-il des arguments en faveur d'un cholangiocarcinome ? (Imagerie en coupes avec injection de produit de contraste, Ca 19-9, *prélèvements endobiliaires voire cholangioscopie*, TEP-scan),
- Existe-t-il une sténose biliaire serrée ou une lithiase biliaire pouvant éventuellement bénéficier d'un traitement endoscopique ? (Imagerie puis réunion multidisciplinaire),
- Existe-t-il des arguments en faveur d'une hépatite autoimmune (overlap) ou d'une hépatotoxicité médicamenteuse (en particulier du traitement de la MICI) ? (Interrogatoire, biologie, *ponction biopsie hépatique*),
- Quelle est l'observance du traitement par AUDC ? (Interrogatoire, voire chromatographie des acides biliaires si disponible).

Note : les examens indiqués en italique sont invasifs (adapté de (5)).

5.7 Populations particulières

5.7.1 Patients cirrhotiques

- Les consultations du patient cirrhotique doivent être réalisées tous les 6 mois si la cirrhose est compensée et de façon plus rapprochée si la cirrhose est décompensée.
- En sus de la surveillance habituelle de la CSP, une échographie abdominale semestrielle est nécessaire pour dépister un carcinome hépatocellulaire.

5.7.2 Patients transplantés hépatiques

- Le suivi des patients transplantés hépatiques comporte des consultations avec le médecin hépatologue spécialisé en transplantation hépatique pour l'adaptation du traitement immunosuppresseur et la surveillance du greffon.
- Les particularités du suivi des patients transplantés pour CSP sont les suivantes :
 - La récurrence de la CSP survient dans 20 à 30% des cas et son diagnostic nécessite l'exclusion des autres causes d'anomalies des voies biliaires après transplantation.
 - Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'y a pas de recommandation ferme concernant le type d'immunosuppression et les principes du traitement sont identiques à ceux d'une CSP sur foie natif (6).
 - La surveillance par coloscopie annuelle chez les patients avec MICI doit être maintenue.

5.8 Surveillance : synthèse

1. Le suivi au cours de la CSP a pour objectif de dépister l'apparition des complications, notamment d'insuffisance hépatique, d'hypertension portale et des complications néoplasiques (cholangiocarcinome, carcinome hépatocellulaire et cancer du côlon).
2. Le rythme des consultations spécialisées s'effectue sur une base annuelle ou semestrielle en fonction de la gravité de l'hépatopathie. Le bilan biologique est réalisé selon le même rythme.
3. Un avis spécialisé est souhaitable lors du diagnostic et en cas d'évènement clinique. Une information sur les essais thérapeutiques en cours est recommandée.
4. Une cholangio-IRM est préconisée sur un rythme annuel, avec comparaison aux clichés antérieurs, pour déterminer l'apparition de nouvelles zones pathologiques de l'arbre biliaire (zones inflammatoires ou fibreuses et/ou cholangiocarcinome).
5. L'élastométrie par Fibroscan® est recommandée tous les un à deux ans pour évaluer le stade de fibrose.
6. Les critères non invasifs dits de Baveno (Fibroscan® et numération plaquettaire) sont recommandés pour sélectionner les patients à risque d'hypertension portale.
7. En cas de MICI associée, une coloscopie annuelle avec biopsies étagées et chromo-endoscopie) est indiquée pour dépister l'apparition de la dysplasie et du cancer colorectal.

Annexe 1. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients (Novembre 2022)

❖ Centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliaires et des hépatites auto-immunes – site coordonnateur

APHP - Hôpital Saint-Antoine

Service d'Hépatologie - Bâtiment Jacques Caroli, 8ème étage - 184 rue du faubourg Saint Antoine, 75571 PARIS CEDEX 12.

Secrétariat : Mme Florence Gonthier-Dahan - 01 49 28 28 36

Email : cmr.mivbh@aphp.fr

Coordonnateur : Dr Christophe Corpechot

❖ Centre de référence - site constitutif

Centres d'hépatologie pédiatrique et adulte

Villejuif-Kremlin Bicêtre

Responsable : Pr Jean-Charles Duclos-Vallée

Hépatologie adulte

APHP – Hôpital universitaire Paul Brousse

Unité d'hépatologie

12, avenue Paul-Vaillant-Couturier B.P. 200 94804 VILLEJUIF Cedex

Tél : 01 45 59 34 33

Responsable : Pr Jean-Charles Duclos-Vallée

Hépatologie pédiatrique

APHP – Hôpital Bicêtre

Service d'Hépatologie et de Transplantation Hépatique Pédiatriques

78 rue du Général Leclerc 94270 LE KREMLIN BICÊTRE

Tél : 01 45 21 31 64

Responsable : Pr Emmanuel Gonzales

Lille

Responsable : Pr Alexandre Louvet

Hépatologie adulte

CHRU Lille – Hôpital Claude Huriez

Service des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition

Rue Michel Polonovski 59037 LILLE CEDEX

Tél : 03 20 44 42 18

Responsable : Pr Alexandre Louvet

Hépatologie pédiatrique

CHRU Lille – Hôpital Jeanne de Flandre

Service de pédiatrie – Unité de Gastroentérologie

2 avenue Oscar Lambert 59000 Lille

Tél : 03 20 44 46 67 tapez 1

Responsable : Pr Frédéric Gottrand

Centre d'hépatologie adulte

CHU Grenoble – Hôpital Albert Michallon

Service d'hépatogastroentérologie

Boulevard de la Chantourne 38700 La Tronche

Adresse postale : CHU Grenoble Alpes CS 10217 38043 GRENOBLE CEDEX 9

Tél : 04 76 76 54 50

Responsable : Dr Marie-Noëlle HILLERET

❖ **Centres de compétence des maladies inflammatoires des voies biliaires et des hépatites auto-immunes**

Centre d'hépatologie pédiatrique

APHP - Hôpital Necker-Enfants malades

Unité fonctionnelle d'hépatologie pédiatrique

149, rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15

Tél : 01 44 49 57 44

Responsable : Pr Dominique Debray

Centres d'hépatologie pédiatrique et adulte

Caen

Responsable : Dr Isabelle Ollivier-Hourmand

Hépatologie adulte

CHU Caen – Hôpital Côte de Nacre

Service d'hépatogastroentérologie et nutrition

Avenue de la côte de nacre 14000 CAEN

Tél : 02 31 06 45 43

Responsable : Dr Isabelle Ollivier-Hourmand

Hépatologie pédiatrique

CHU Caen – Hôpital Côte de Nacre

Service Pédiatrie médicale

Avenue de la côte de nacre 14000 CAEN

Tél : 02 31 27 25 94

Responsable : Dr Claire Dupont

Lyon

Responsable : Pr Fabien Zoulim

Hépatologie adulte

Hospices civils de Lyon - Hôpital de La Croix Rousse,

Service d'hépatologie gastro-entérologie

103 Grande Rue de la Croix-Rousse, 69004 Lyon

Tél : 04 26 10 92 07

Responsable : Pr Fabien Zoulim

Hépatologie pédiatrique

Hospices civils de Lyon - Hôpital Femme-Mère-Enfant

Service Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques,

59 Boulevard Pinel, 69677 BRON cedex

Tél : 04 72 35 70 50

Responsable : Dr Mathias Ruiz

Marseille

Responsable : Pr René Gerolami

Hépatologie adulte

CHU Marseille - Hôpital La Timone
Service d'Hépatogastroentérologie,
264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5
Tél : 04 91 38 86 45

Responsable : Pr René Gerolami

Hépatologie pédiatrique

CHU Marseille - Hôpital La Timone
Service Hépato-Gastro-Entérologie
264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5
Tél : 04 91 38 83 83

Responsable : Dr Bertrand Roquelaure

Rennes

Responsable : Pr Édouard Bardou-Jacquet

Hépatologie adulte

CHU Rennes – Hôpital Pontchaillou
Service des maladies du foie
2 rue Henri le Guilloux 35000 RENNES
Tél : 02 99 28 42 98

Responsable : Pr Édouard Bardou-Jacquet

Hépatologie pédiatrique

CHU Rennes - Hôpital Sud
Service de médecine de l'enfant et de l'adolescent,
16 Boulevard de Bulgarie, 35200 RENNES
Tél : 02 99 26 71 14

Responsable : Dr Laure BRIDOUX-HENNO

Rouen

Responsable : Dr Odile Gorla

Hépatologie adulte

CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle
Service d'hépatogastroentérologie
1 rue de Germont 76000 ROUEN
Tél : 02 32 88 82 60

Responsable : Dr Odile Gorla

Hépatologie pédiatrique

CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle
Service de Gastroentérologie pédiatrique
1 rue de Germont 76000 ROUEN
Tél : 02 32 88 06 18

Responsable : Dr Clémentine Dumant

Toulouse

Responsable : Pr Christophe Bureau

Hépatologie adulte

CHU Toulouse – Hôpital Rangueil
Service de gastro-entérologie et hépatologie
1 Avenue du Professeur Jean Poulhès, 31400 Toulouse
Tél : 05 61 32 29 60

Responsable : Pr Christophe Bureau

Hépatologie pédiatrique

CHU Toulouse - Hôpital des enfants
Service Hépatologie Gastroentérologie et nutrition pédiatriques,
330 Avenue de Grande Bretagne, 31059 TOULOUSE
Tél : 05 34 55 85 66
Responsable : Dr Pierre Broué

Centres d'hépatologie adulte

CHU Amiens – Hôpital Sud

Service d'hépatogastroentérologie
1 rond-point du Professeur Christian Cabrol 80054 Amiens
Tél : 03 22 08 88 71
Responsable : Pr Eric Nguyen-Khac

CHU Angers

Service d'hépatologie gastro-entérologie et oncologie digestive
4 rue Larrey 49100 ANGERS
Tél : 02 41 35 31 42
Responsable : Dr Adrien Lannes

CHU Besançon – Hôpital Jean Minjoz

Service d'hépatologie
3 Boulevard Alexandre Fleming 25030 BESANÇON
Tél : 03 81 66 84 21
Responsable : Pr Vincent di Martino

APHP – Hôpital Avicenne

Service d'Hépatologie
125 rue de Stalingrad 93 000 Bobigny
Tél : 01 48 02 62 55
Responsable : Pr Nathalie Ganne-Carrié

CHU Bordeaux – Hôpital Haut-Lévêque

Service d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive
Avenue Magellan 33600 PESSAC
Tél : 05 57 65 64 39
Responsable : Pr Victor de Lédinghen

CHU Brest

Service d'hépatologie gastro-entérologie
Boulevard Tanguy Prigent 29609 BREST CEDEX
Tél : 02 98 34 71 15
Responsable : Pr Jean-Baptiste Nousbaum

CHU Clermont-Ferrand – CHU Estaing

Service de médecine digestive et hépato-biliaire
1 Place Lucie Aubrac 63100 CLERMONT-FERRAND
Tél : 04 73 75 05 04
Responsable : Pr Armand Abergel

APHP – Hôpital Beaujon

Service d'Hépatologie
100 Boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy
Tél : 01 40 87 55 22
Responsable : Dr Audrey Payancé

APHP – Hôpital Henri Mondor

Service d'hépatologie

51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94000 CRETEIL

Tél : 01 49 81 23 67

Responsable : Pr Vincent Leroy

CHU Dijon – Hôpital du Bocage

Service d'hépatogastroentérologie

14 rue Paul Gaffarel, 21000 DIJON

Tél : 03 80 29 37 50

Responsable : Dr Anne Minello

CHU Limoges – Hôpital Dupuytren

Service d'hépatogastroentérologie et nutrition

2 avenue Martin Luther King 87000 LIMOGES

Tél : 05 55 05 87 26

Responsable : Dr Marilyn Debette Gratien

CHRU Montpellier – Hôpital Saint-Eloi

Service hépatogastroentérologie

80 avenue Augustin Fliche 34000 MONTPELLIER

Tél : 04 67 33 70 62

Responsable : Pr Dominique Larrey

CHRU Nancy - Hôpitaux de Brabois

Service de Gastro-Entérologie et Hépatologie

5 Rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy

Tél : 03 83 15 33 54

Responsable : Pr Jean-Pierre Bronowicki

CHU Nantes - Hôtel Dieu

Service hépatogastroentérologie, cancérologie digestive et assistance nutritionnelle

1 Place Alexis-Ricordeau, 44000 NANTES

Tél : 02 40 08 31 52

Responsable : Dr Jérôme Gournay

CHU Nice – Hôpital de l'Archet

Service d'hépatologie

151, route de Saint Antoine de Ginestière, CS 23079 - 06202 Nice Cedex 3

Tél : 04 92 03 60 12

Responsable : Pr Albert Tran

CHR Orléans – Nouvel hôpital d'Orléans

Service d'hépatologie gastro-entérologie et oncologie digestive

14, avenue de l'hôpital, 45100 Orléans La Source

Tél : 02 38 51 42 45

Responsable : Dr Damien Labarriere

APHP – Hôpital Cochin

Service d'hépatologie

27, rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 PARIS

Tél : 01 58 41 42 43

Responsable : Dr Marion Corouge

APHP – Hôpital La Pitié Salpêtrière

Service d'hépatogastroentérologie
47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 PARIS
Tél : 01 42 17 80 14
Responsable : Dr Pascal Lebray

CHU Pointe à Pitre/Les Abymes

Service d'Hépatogastroentérologie
1 Route De Chauvel, 97139 Les Abymes
Tél : +590 590 89-1010
Responsable : Dr Moana Gelu-Simeon

CHU Poitiers – Hôpital de la Milétrie

Service d'hépatogastroentérologie et assistance nutritive
2 rue de la Milétrie 86000 POITIERS
Tél : 05 49 44 44 38
Responsable : Pr Christine Silvain

CHU Reims – Hôpital Robert Debré

Service gastro-entérologie et hépatologie
Avenue du Général Koenig 51092 REIMS CEDEX
Tél : 03 26 78 71 70
Responsable : Dr Alexandra Heurgué

CHRU Strasbourg – Hôpital Civil

Service d'hépatologie
1 place de l'hôpital BP 426 67091 STRASBOURG cedex
Tél : 03 69 55 05 12
Responsable : Pr François Habersetzer

Centre hospitalier de Polynésie française

Service de gastro entérologie
Avenue Charles de Gaulles, 98713 TAHITI, POLYNESIE FRANCAISE
Tél : +689 40 48 62 95
Responsable : Dr Bertrand Condat

CHRU Tours – Hôpital Trousseau

Service hépato-gastro-onco-entérologie
Avenue de la République 37170 Chambray-Lès-Tours
Tél : 02 47 47 59 16
Responsable : Dr Charlotte Nicolas

❖ **Associations de patients**

Association pour la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires (ALBI)

Courrier : Association ALBI 3, rue Louis Le Vau – 78000 – Versailles

Mail : info@albi-france.org

Présidente : Mme Angela Leburgue

Site internet : <https://www.albi-france.org>

Association Maladie Foie Enfants (AMFE)

Courrier : Au Philantrolab, 13-15 Rue de la Bûcherie, 75005 Paris

Présidente : Mme Camille Thérond-Charles

Site internet: www.amfe.fr

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Olivier Chazouillères, Centre de référence coordonnateur des maladies inflammatoires des voies biliaires et hépatites auto-immunes (CRMIVB-H ; AP-HP Sorbonne Université, 184 Rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Comité rédactionnel :

Pr Olivier Chazouillères (Hépatologue, Paris)
Pr Alexandre Louvet (Hépatologue, Lille)
Dr Dominique Debray (Hépatologue pédiatre, Paris)

Comité de relecture :

Dr Bertrand Hanslik (Hépatogastroentérologue, Montpellier)
Dr Odile Gorla (Hépatologue, Rouen)
Dr Isabelle Rosa-Hezode (Hépatogastroentérologue, Créteil)
Pr Christophe Bureau (Hépatologue, Toulouse)
Dr Thierry Paupard (Hépatogastroentérologue, Dunkerque)
Dr Arnaud Boruchowicz (Hépatogastroentérologue, Valenciennes)
Dr Véronique Tissandier (Médecin généraliste, Haubourdin)
Dr Oanez Ackermann (Hépatologue pédiatre, Paris)
Mme Nathalie Bernard (Infirmière d'éducation thérapeutique maladies rares du foie, Paris)
Mme Angela Leburgue (Présidente de l'association de lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires - Hépatites auto-immunes (ALBI), Versailles)

Aide à l'élaboration du document final :

Mme Emilie Le Beux (Paris)
Mme Amina Malek (Paris)
Mme Emma Brochard (Toulouse)
Mme Pauline Roumaud (Rennes)
M Thierry Poumaroux (Lyon)
Mme Paola Squarzoni (Paris)

Déclarations d'intérêt :

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt.

Références

1. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:1161-1170.
2. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol* 2017;67:1298-1323.
3. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2018;391:2547-2559.
4. Muir AJ, Levy C, Janssen HLA, Montano-Loza AJ, Shiffman ML, Caldwell S, Luketic V, et al. Simtuzumab for Primary Sclerosing Cholangitis: Phase 2 Study Results With Insights on the Natural History of the Disease. *Hepatology* 2019;69:684-698.
5. Chazouilleres O, Potier P, Bouzbib C, Hanslik B, Heurgue A, E NG-K, Gournay J, et al. Non-invasive diagnosis and follow-up of primary sclerosing cholangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022;46:101775.
6. European Association for the Study of the Liver. Electronic address jee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on Sclerosing Cholangitis. *J Hepatol* 2022.
7. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GGJ, Rushbrook SM, Alexander G, Collier J, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019;68:1356-1378.
8. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-267.
9. Venkatesh SK, Welle CL, Miller FH, Jhaveri K, Ringe KI, Eaton JE, Bungay H, et al. Reporting standards for primary sclerosing cholangitis using MRI and MR cholangiopancreatography: guidelines from MR Working Group of the International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group. *Eur Radiol* 2022;32:923-937.
10. Ponsioen CY, Assis DN, Boberg KM, Bowlus CL, Deneau M, Thorburn D, Aabakken L, et al. Defining Primary Sclerosing Cholangitis: Results From an International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group Consensus Process. *Gastroenterology* 2021;161:1764-1775 e1765.
11. Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H, Ponsioen CY, Holm K, et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2017;152:1975-1984 e1978.
12. Fung BM, Tabibian JH. Biliary endoscopy in the management of primary sclerosing cholangitis and its complications. *Liver Res* 2019;3:106-117.
13. Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006;44:1063-1074.
14. Bjornsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007;45:1547-1554.
15. Lohr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frokjaer JB, Buttgerit F, Capurso G, et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J* 2020;8:637-666.
16. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Topazian MD, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706-715.

17. 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.
18. Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM, van Heerde MJ, van Erpecum KJ, Poen AC, van Nieuwkerk KM, et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014;59:1954-1963.
19. Sorensen JO, Nielsen OH, Andersson M, Ainsworth MA, Ytting H, Belard E, Jess T. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977-2011. *Liver Int* 2018;38:532-541.
20. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW, Poen AC, van Nieuwkerk KM, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013;58:2045-2055.
21. Eaton JE, Vesterhus M, McCauley BM, Atkinson EJ, Schlicht EM, Juran BD, Gossard AA, et al. Primary Sclerosing Cholangitis Risk Estimate Tool (PREsTo) Predicts Outcomes of the Disease: A Derivation and Validation Study Using Machine Learning. *Hepatology* 2020;71:214-224.
22. de Vries EM, Wang J, Williamson KD, Leeflang MM, Boonstra K, Weersma RK, Beuers U, et al. A novel prognostic model for transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2017.
23. Younossi ZM, Afendy A, Stepanova M, Racila A, Nader F, Gomel R, Safer R, et al. Development and validation of a primary sclerosing cholangitis-specific patient-reported outcomes instrument: The PSC PRO. *Hepatology* 2018;68:155-165.
24. de Vries EM, Wang J, Leeflang MM, Boonstra K, Weersma RK, Beuers UH, Geskus RB, et al. Alkaline phosphatase at diagnosis of primary sclerosing cholangitis and 1 year later: evaluation of prognostic value. *Liver Int* 2016;36:1867-1875.
25. Lemoine S, Cazzagon N, El Mouhadi S, Trivedi PJ, Dohan A, Kemgang A, Ben Belkacem K, et al. Simple Magnetic Resonance Scores Associate With Outcomes of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019.
26. 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.
27. Goldfinger MH, Ridgway GR, Ferreira C, Langford CR, Cheng L, Kazimianec A, Borghetto A, et al. Quantitative MRCP Imaging: Accuracy, Repeatability, Reproducibility, and Cohort-Derived Normative Ranges. *J Magn Reson Imaging* 2020;52:807-820.
28. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, de Ledinghen V, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43:1118-1124.
29. 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.
30. Ehlken H, Wroblewski R, Corpechot C, Arrive L, Rieger T, Hartl J, Lezius S, et al. Validation of Transient Elastography and Comparison with Spleen Length Measurement for Staging of Fibrosis and Clinical Prognosis in Primary Sclerosing Cholangitis. *PLoS One* 2016;11:e0164224.
31. Krawczyk M, Ligocka J, Ligocki M, Raszeja-Wyszomirska J, Milkiewicz M, Szparecki G, Ilczuk T, et al. Does transient elastography correlate with liver fibrosis in patients

- with PSC? Laennec score-based analysis of explanted livers. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:1407-1412.
32. European Association for Study of L, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-264.
 33. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Clinical Practice Guideline P, Chair, representative EGB, Panel m. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 2021;75:659-689.
 34. Eaton JE, Dzyubak B, Venkatesh SK, Smyrk TC, Gores GJ, Ehman RL, LaRusso NF, et al. Performance of magnetic resonance elastography in primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1184-1190.
 35. Vesterhus M, Hov JR, Holm A, Schrupf E, Nygard S, Godang K, Andersen IM, et al. Enhanced liver fibrosis score predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2015;62:188-197.
 36. 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* 2019;114:446-452.
 37. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Baveno VIIF. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959-974.
 38. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, Keach JC, Lindor KD, Bjornsson E, Koch A. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2011;140:180-188.
 39. Campbell MS, Lichtenstein GR, Rhim AD, Pazianas M, Faust T. Severity of liver disease does not predict osteopenia or low bone mineral density in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2005;25:311-316.
 40. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, Arvanitakis M, Chazouilleres O, Dumonceau JM, Farkkila M, 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.
 41. Girard M, Franchi-Abella S, Lacaille F, Debray D. Specificities of sclerosing cholangitis in childhood. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:530-535.
 42. Jimenez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, Yap J, Aglipay M, Barrowman N, Graitson S, et al. Incidence and Characteristics of Autoimmune Hepatitis. *Pediatrics* 2015;136:e1237-1248.
 43. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544-553.
 44. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, Fischler B, et al. Diagnosis and Management of Paediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017.
 45. Lindberg J, Stenling R, Palmqvist R, Rutegard J. Early onset of ulcerative colitis: long-term follow-up with special reference to colorectal cancer and primary sclerosing cholangitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:534-538.
 46. Ordonez F, Lacaille F, Canioni D, Talbotec C, Fournet JC, Cerf-Bensussan N, Goulet O, et al. Pediatric ulcerative colitis associated with autoimmune diseases: a distinct form of inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1809-1817.

47. Bjarnason I, Hayee B, Pavlidis P, Kvasnovsky C, Scalori A, Sisson G, Charlesworth A, et al. Contrasting Pattern of Chronic Inflammatory Bowel Disease in Primary and Autoimmune Sclerosing Cholangitis. *EBioMedicine* 2015;2:1523-1527.
48. Sokol H, Cosnes J, Chazouilleres O, Beaugerie L, Tiret E, Poupon R, Seksik P. Disease activity and cancer risk in inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3497-3503.
49. Deneau MR, El-Matary W, Valentino PL, Abdou R, Alqoer K, Amin M, Amir AZ, et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology* 2017;66:518-527.
50. Debray D, Pariente D, Urvoas E, Hadchouel M, Bernard O. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994;124:49-56.
51. Hadj-Rabia S, Baala L, Vabres P, Hamel-Teillac D, Jacquemin E, Fabre M, Lyonnet S, et al. Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: a tight junction disease. *Gastroenterology* 2004;127:1386-1390.
52. Girard M, Bizet AA, Lachaux A, Gonzales E, Filhol E, Collardeau-Frachon S, Jeanpierre C, et al. DCDC2 Mutations Cause Neonatal Sclerosing Cholangitis. *Hum Mutat* 2016;37:1025-1029.
53. Rigaud C, Barkaoui MA, Thomas C, Bertrand Y, Lambilliotte A, Miron J, Aladjidi N, et al. Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age. *Br J Haematol* 2016;174:887-898.
54. Rodrigues F, Davies EG, Harrison P, McLauchlin J, Karani J, Portmann B, Jones A, et al. Liver disease in children with primary immunodeficiencies. *J Pediatr* 2004;145:333-339.
55. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2022;77:761-806.
56. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:691-695.
57. Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, Weinzierl M, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992;16:707-714.
58. Chazouilleres O, Poupon R, Capron JP, Metman EH, Dhumeaux D, Amouretti M, Couzigou P, et al. Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1990;11:120-123.
59. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, Bell H, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005;129:1464-1472.
60. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, Harnois D, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808-814.
61. Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, Chapman RW. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013;58:329-334.
62. Ponsioen CY, Chapman RW, Chazouilleres O, Hirschfield GM, Karlsen TH, Lohse AW, Pinzani M, et al. Surrogate endpoints for clinical trials in primary sclerosing cholangitis: Review and results from an International PSC Study Group consensus process. *Hepatology* 2016;63:1357-1367.

63. Duclos-Vallee JC, Debray D, De Martin E, Beux EL, Louvet A. Best practice guidelines for France regarding the diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022;46:101871.
64. Deneau MR, Mack C, Mogul D, Perito ER, Valentino PL, Amir AZ, DiGuglielmo M, et al. Oral Vancomycin, Ursodeoxycholic Acid, or No Therapy for Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis: A Matched Analysis. *Hepatology* 2021;73:1061-1073.
65. 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.
66. Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, Rauws EA, Paulsen V, Cantu P, Parzanese I, et al. No Superiority of Stents vs Balloon Dilatation for Dominant Strictures in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2018;155:752-759 e755.
67. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, Botha JF, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012;143:88-98 e83; quiz e14.
68. Adam R, Karam V, Cailliez V, JG OG, Mirza D, Cherqui D, Klempnauer J, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int* 2018;31:1293-1317.
69. Berenguer M, Di Maira T, Baumann U, Mirza DF, Heneghan MA, Klempnauer JL, Bennet W, et al. Characteristics, Trends, and Outcomes of Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis in Female Versus Male Patients: An Analysis From the European Liver Transplant Registry. *Transplantation* 2021;105:2255-2262.
70. Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:1-15.
71. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, LaRusso NF, Porayko MK, Hay JE, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology* 1999;29:1050-1056.
72. Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, Gorla O, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2018;378:2171-2181.
73. Reig A, Sese P, Pares A. Effects of Bezafibrate on Outcome and Pruritus in Primary Biliary Cholangitis With Suboptimal Ursodeoxycholic Acid Response. *Am J Gastroenterol* 2018;113:49-55.
74. de Vries E, Bolier R, Goet J, Pares A, Verbeek J, de Vree M, Drenth J, et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2021;160:734-743 e736.
75. Cholestasis-induced pruritus treated with ultraviolet B phototherapy: an observational case series study. *J Hepatol* 2012;57:637-641.
76. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJL, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2022;17:58.
77. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2013;58:2070-2078.
78. Parenteral bisphosphonates for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Ther* 2011;18:375-381.

79. Abraham SC, Kamath PS, Eghtesad B, Demetris AJ, Krasinskas AM. Liver transplantation in precirrhotic biliary tract disease: Portal hypertension is frequently associated with nodular regenerative hyperplasia and obliterative portal venopathy. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1454-1461.
80. Carrat F, Seksik P, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Beaugerie L, Group CS. The effects of aminosalicylates or thiopurines on the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:533-541.
81. Biron A, Beaugerie L, Chazouilleres O, Kirchgesner J. Impact of thiopurines and tumour necrosis factor antagonists on primary sclerosing cholangitis outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56:857-868.
82. Hedin CRH, Sado G, Ndegwa N, Lytvyak E, Mason A, Montano-Loza A, Gerussi A, et al. Effects of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2295-2304 e2292.
83. Di Giorgio A, Tulone A, Nicastro E, Norsa L, Sonzogni A, D'Antiga L. Use of oral vancomycin in children with autoimmune liver disease: A single centre experience. *World J Hepatol* 2021;13:2113-2127.
84. Charatchoenwittaya P, Lindor KD. Recurrence of primary sclerosing cholangitis: what do we learn from several transplant centers? *Liver Transpl* 2008;14:130-132.
85. Antonini TM, Girard M, Habes D, Gorla O, Debray D. Optimization of the transition process of youth with liver disease in adulthood: A position paper from FILFOIE, the French network for paediatric and adult rare liver diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;44:135-141.
86. American Academy of P, American Academy of Family P, American College of Physicians-American Society of Internal M. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics* 2002;110:1304-1306.
87. Wellge BE, Sterneck M, Teufel A, Rust C, Franke A, Schreiber S, Berg T, et al. Pregnancy in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2011;60:1117-1121.
88. Ludvigsson JF, Bergquist A, Ajne G, Kane S, Ekblom A, Stephansson O. A population-based cohort study of pregnancy outcomes among women with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:95-100 e101.
89. Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, Johnson GJ, Wittmann J, Pereira SP. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1051-1058.
90. van Erp LW, Cunningham M, Narasimman M, Ale Ali H, Jhaveri K, Drenth JPH, Janssen HLA, et al. Risk of gallbladder cancer in patients with primary sclerosing cholangitis and radiographically detected gallbladder polyps. *Liver Int* 2020;40:382-392.
91. Arrive L, Ruiz A, El Mouhadi S, Azizi L, Monnier-Cholley L, Menu Y. MRI of cholangitis: traps and tips. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:757-770.
92. Wannhoff A, Brune M, Knierim J, Weiss KH, Rupp C, Gotthardt DN. Longitudinal analysis of CA19-9 reveals individualised normal range and early changes before development of biliary tract cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:769-778.
93. Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A, Järnerot G, Loof L, Ryden BO, Wahren B, et al. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1999;30:669-673.

94. Jansson H, Olthof PB, Bergquist A, Ligthart MAP, Nadalin S, Troisi RI, Groot Koerkamp B, et al. Outcome after resection for perihilar cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: an international multicentre study. *HPB (Oxford)* 2021;23:1751-1758.
95. Mantel HT, Westerkamp AC, Adam R, Bennet WF, Seehofer D, Settmacher U, Sanchez-Bueno F, et al. Strict Selection Alone of Patients Undergoing Liver Transplantation for Hilar Cholangiocarcinoma Is Associated with Improved Survival. *PLoS One* 2016;11:e0156127.
96. Zenouzi R, Weismuller TJ, Hubener P, Schulze K, Bubenheim M, Pannicke N, Weiler-Normann C, et al. Low risk of hepatocellular carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1733-1738.