

Directives de pratique clinique de l'EASL: Traitement des maladies cholestatiques du foie

Association européenne pour l'étude du foie (EASL)*

Mots-clés: cirrhose biliaire primitive; cholangite sclérosante primitive; syndrome de chevauchement; cholangite associée aux immunoglobulines G4; maladies cholestatiques d'origine médicamenteuse; maladies génétiques cholestatiques du foie; maladies cholestatiques du foie propres à la grossesse; cholestase intra-hépatique gravidique; fatigue; prurit

1. Introduction

Les directives de pratique clinique (DCP) de l'EASL concernant le traitement des maladies cholestatiques du foie définissent les modalités diagnostiques, thérapeutiques et préventives, y compris les procédures invasives ou non, dans la prise en charge des patients atteints d'une maladie cholestatique du foie. Elles visent à aider les médecins et les autres fournisseurs de soins de santé, ainsi que les patients et les individus intéressés, dans le processus de prise de décision clinique. Il s'agit de décrire des approches généralement acceptées en matière de diagnostic, de traitement et de prévention de maladies cholestatiques du foie spécifiques. Les soins cliniques apportés aux patients atteints de maladies cholestatiques du foie ont considérablement progressé au cours des dernières décennies, grâce à une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques et à des avancées méthodologiques et techniques remarquables en matière de procédures de diagnostic, ainsi que des approches thérapeutiques et préventives. Néanmoins, divers aspects de la prise en charge des patients atteints de troubles cholestatiques ne sont pas encore

entièrement résolus. Les DCP de l'EASL en matière de traitement des maladies cholestatiques du foie visent à apporter des recommandations actuelles sur les questions suivantes:

- Approche diagnostique concernant les patients atteints de troubles cholestatiques.
- Diagnostic et traitement de la cirrhose biliaire primitive (CBP).
- Diagnostic et traitement du syndrome de chevauchement entre l'hépatite auto-immune (HAI) et la cholangite biliaire primitive (CBP).
- Diagnostic et traitement de la cholangite sclérosante primitive (CSP).
- Diagnostic et traitement du syndrome de chevauchement entre la CSP et l'HAI.
- Diagnostic et traitement de la cholangite associée aux immunoglobulines G4 (CAI).
- Diagnostic et traitement des maladies cholestatiques du foie d'origine médicamenteuse.
- Diagnostic et traitement des maladies génétiques cholestatiques du foie.
- Diagnostic et traitement des maladies cholestatiques du foie propres à la grossesse.
- Traitement des manifestations extra-hépatiques des maladies cholestatiques du foie.

Un groupe d'experts sélectionné par le Conseil d'Administration de l'EASL en mai 2008 a rédigé et examiné ces recommandations entre juin et novembre 2008. Ces recommandations ont été établies à partir des données probantes issues des recherches effectuées dans les bases de données de PubMed et de Cochrane avant le 1er octobre 2008. Le niveau des données probantes et des recommandations est indiqué, lorsque cela est possible (tableaux 1a et 1b). Les données probantes et

*Bureau de l'EASL, 7 rue des Battoirs, 1205 Genève, Suisse.

Tél.: +41 22 8070360; Fax: +41 22 3280724.

E-mail: easloffice@easloffice.eu

Abréviations: HAI, hépatite auto-immune; PAI, pancréatite auto-immune; AAM, anticorps antimitocondries; PAL, phosphatases alcalines sériques; AML, Anticorps anti-muscle lisse; BRIC, cholestase intra-hépatique récurrente bénigne; CCA, cholangiocarcinome; FK, fibrose kystique; MHAFK, maladie hépatique associée à la fibrose kystique; RPC, recommandations de pratique clinique; TDM, to-modensitométrie; LHOM lésions hépatiques d'origine médicamenteuse; EASL (European Association for the Study of the Liver) association européenne pour l'étude du foie; CPRE, cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique; EUS (endoscopic ultrasound), échographie endoscopique; TEP- FGD, tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (18F); FXR, farnesoid X receptor; γ GT, γ glutamyltranspeptidase sérique; CHC, carcinome hépatocellulaire; CAI, cholangite associée aux immunoglobulines G4; GIHAI, groupe international des hépatites auto-immunes; maladies inflammatoires intestinales (MII); IgG, immunoglobulines de type G sériques; IgG4, immunoglobulines de type G4 sériques; CPRM, cholangiopancréatographie par résonance magnétique; SHNA, stéatohépatite non alcoolique; CBP, cirrhose biliaire primitive; PDC-E2, sous-unité E2 du complexe multi-enzymatique de la pyruvate-déshydrogénase; CSP, cholangite sclérosante primitive; PIINP, propeptide aminoterminal du procollagène de type III; RCH, rectocolite hémorragique; LSN, limite supérieure de la normale; US, (ultrasound) échographie.

Contributeurs: Groupe de spécialistes chargé des recommandations de pratique clinique de l'EASL: Ulrich Beuers, Kirsten M. Boberg, Roger W. Chapman, Olivier Chazouillères, Pietro Invernizzi, David E.J. Jones, Frank Lammert, Albert Parès, Michael Trauner; **Examineurs:** Antonio Benedetti, Peter L.M. Jansen, Hanns-Ulrich Marschall, James Neuberger, Gustav Paumgartner, Raoul Poupon, Jesús Prieto.

Disclaimer:

The French version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Tableau 1a
Catégories de données probantes.

Grade	Données probantes
I	Essais contrôlés randomisés
II-1	Essais contrôlés non randomisés
II-2	Études analytiques de cohortes ou de cas-témoins
II-3	Résultats remarquables d'expériences non contrôlées de plusieurs séries chronologiques
III	Opinions d'experts respectés, épidémiologie descriptive

les recommandations contenues dans les présentes directives ont été classées selon le système GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) [1]. Par conséquent, le niveau d'importance des recommandations reflète la qualité des données probantes sous-jacentes, laquelle a été classée dans l'une des trois catégories suivantes: élevée [A], moyenne [B] ou faible [C]. Le système GRADE présente deux catégories de recommandations: forte [1] ou faible [2] (tableau 1b). Les DCP tiennent donc compte de la qualité des données probantes: plus elle est élevée, plus la recommandation est susceptible d'être forte, et plus la variabilité des valeurs et des préférences est importante. À l'inverse, plus le degré d'incertitude est élevé, plus la recommandation risque d'être faible.

En cas d'absence de données probantes évidentes, les recommandations s'appuient sur le consensus issu des opinions d'experts publiées et des comités de rédaction.

2. Approche diagnostique de la cholestase

La cholestase se traduit par une diminution de la sécrétion de la bile et/ou une stagnation de la bile qui peut engendrer les signes cliniques suivants: fatigue, prurit et, dans sa forme la plus manifeste, l'ictère. Les marqueurs biochimiques précoces des patients, qui sont souvent asymptomatiques, montrent une augmentation des concentrations sériques de la phosphatase alcaline (PAL) et de la γ -glutamyltranspeptidase (γ GT), suivie d'une hyperbilirubinémie conjuguée à un stade plus avancé. La cholestase peut être classée comme maladie intra-hépatique ou extra-hépatique. La cholestase intra-hépatique peut être due à des troubles hépatocellulaires fonctionnels ou des lésions obstructives du tractus biliaire intra-hépatique au niveau des canalicules biliaires. La cholestase peut également être observée dans des maladies telles que les lymphomes [2]. Par convention, la cholestase est considérée comme étant chronique si elle persiste plus de 6 mois. La plupart des maladies cholestatiques chroniques

sont simplement intra-hépatiques, tandis que la cholangite sclérosante peut affecter les canaux biliaires, petits ou grands, intra-hépatiques et/ou extra-hépatiques. Les patients asymptomatiques sont généralement identifiés lorsqu'une augmentation de la concentration sérique des PAL et/ou des γ GT est constatée au cours de la réalisation d'analyses de laboratoire courantes ou lorsque des examens sont effectués pour une autre maladie. Une élévation de la concentration sérique isolée des γ GT est peu spécifique de la cholestase. Elle peut être due à l'induction enzymatique produite par la consommation d'alcool ou de drogues. Une élévation isolée des PAL sériques est constatée dans les maladies cholestatiques du foie, y compris certains troubles rares (par exemple, la cholestase intra-hépatique progressive familiale (PFIC) 1 et 2, ou les anomalies de la synthèse des acides biliaires). Elle peut néanmoins être due à une croissance osseuse rapide (chez les enfants par exemple), une maladie osseuse (telle que la maladie de Paget) ou la grossesse. La nécessité d'un examen diagnostique concernant les taux d'inclusion des PAL sériques et des γ GT fait l'objet d'un débat: des taux de PAL de plus de 1,5 fois la limite supérieure à la normale (LSN) et des taux de γ GT supérieurs à 3 fois la LSN ont été proposés. Le diagnostic différentiel des troubles cholestatiques peut être important (tableau 2). Toutefois, la première étape essentielle consiste à différencier les cholestases intra-hépatiques et extra-hépatiques. Une étude rigoureuse des antécédents des patients et un examen physique minutieux sont des éléments essentiels du processus de diagnostic. Ils permettent en effet de fournir de précieuses informations aux médecins qui pourront alors déterminer la nature de la cholestase dans de nombreux cas [3]. La présence de maladies extra-hépatiques doit être notée. Des dossiers professionnels et pharmacologiques détaillés doivent être constitués. Tous les médicaments pris moins de 6 semaines avant la présentation sont susceptibles d'avoir des effets indésirables (et de voir leur prise interrompue). Cela concerne également les médicaments à base de plantes, les vitamines ou autres substances. Les antécédents de fièvre, surtout si celle-ci est accompagnée de frissons et d'une douleur abdominale significative au niveau du quadrant supérieur droit, indiquent la présence d'une cholestase due à une maladie obstructive (notamment la cholédocholithiase). Cependant, ces symptômes sont également constatés chez des patients alcooliques ou, plus rarement, en cas d'hépatite virale. Les patients ayant déjà subi une intervention chirurgicale des voies biliaires sont également plus susceptibles de présenter une obstruction biliaire. Enfin, des antécédents familiaux

Tableau 1b
Classification des données probantes (adaptée du système GRADE [1]).

Données probantes	Remarques	
Haute qualité	Il est très improbable que des recherches plus approfondies altèrent la confiance que nous avons envers l'estimation des effets	A
Qualité moyenne	Il est probable que des recherches plus approfondies aient un impact important sur la confiance que nous éprouvons envers l'estimation des effets et sont susceptibles de modifier cette estimation	B
Faible qualité	Il est très probable que des recherches plus approfondies aient un impact important sur la confiance que nous éprouvons envers l'estimation des effets et sont susceptibles de modifier cette estimation. Toute modification de l'estimation est incertaine	C
Recommandation		
Forte	Les facteurs influençant le poids de la recommandation tiennent compte de la qualité des données probantes, des résultats importants constatés chez les patients et des coûts engendrés	1
Faible	Variabilité constatée dans les préférences et les valeurs, ou plus d'incertitudes. La recommandation est faite avec moins de certitude, engendre un coût ou une utilisation de ressources plus élevés	2

de maladies cholestatiques du foie indiquent l'éventualité d'un trouble héréditaire. Certains troubles cholestatiques sont observés uniquement dans des conditions particulières (par exemple, durant la grossesse ou l'enfance, après une transplantation du foie ou dans le cadre de l'infection à VIH) et sont susceptibles de nécessiter des examens spécifiques qui ne sont pas nécessaires pour d'autres populations.

Une échographie abdominale constitue généralement la première étape qui permet d'exclure une dilatation des voies biliaires intra et extra-hépatiques, et des lésions expansives en raison de son caractère sensible, spécifique, non invasif, et relativement peu coûteux. Parmi les inconvénients, il y a le fait que ses résultats sont dépendants de l'opérateur et que, par conséquent, les anomalies des canaux biliaires, telles que celles observées en cas de cholangite sclérosante, peuvent ne pas être détectées. De plus, le canal cholédoque inférieur et le pancréas ne peuvent généralement pas être examinés de manière satisfaisante. La tomодensitométrie de l'abdomen est moins dépendante de l'opérateur, bien qu'elle soit associée à la radioexposition et puisse ne pas être aussi performante qu'une échographie pour examiner l'arbre biliaire.

Si des anomalies des canaux biliaires sont constatées, des examens supplémentaires devront être réalisés en fonction des causes présumées. Dans une perspective diagnostique, la cholangiopancréatographie par résonance magnétique (CPRM) constitue le meilleur examen pour explorer l'arbre biliaire. Sa précision pour détecter l'obstruction du tractus biliaire se rapproche de celle de la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) lorsqu'elle est effectuée dans des centres expérimentés, dotés d'une technologie de pointe.

Tableau 2a
Causes d'une cholestase intra-hépatique à l'âge adulte

<i>Cholestase associée à une insuffisance hépatocellulaire</i>
Cholestase induite par un sepsis ou une endotoxémie
Diverses maladies cholestatiques liées à une hépatite virale
Stéatohépatite alcoolique ou non
Cholestase d'origine médicamenteuse ou induite par la nutrition parentérale
Troubles génétiques: par exemple, BRIC, PFIC, mutation du gène ABCB4, cholestase intra-hépatique gravidique (CIG) ou proto-porphyrurie érythroïdétique
Troubles malins liés à l'infiltration: les hémopathies ou les cancers métastatiques
Troubles bénins liés à l'infiltration: l'amyloïdose, la sarcoïdose hépatique et autres granulomatoses ou les maladies liées à une surcharge lysosomale
Syndromes paranéoplasiques: la maladie de Hodgkin ou le cancer rénal
Malformations de la plaque ductale: la fibrose hépatique congénitale Hyperplasie nodulaire régénérative
Troubles vasculaires: le syndrome de Budd-Chiari, la maladie veino-occlusive ou le foie cardiaque
Cirrhose (qu'elle qu'en soit la cause)
<i>Cholestase avec carcinome cholangiocellulaire</i>
Cholangite biliaire primitive (AAM+/AAM-) Cholangite sclérosante primitive
Syndromes de chevauchement entre la CBP/CSP et l'HA1
Cholangite associée aux immunoglobulines G4
Ductopénie idiopathique à l'âge adulte
Malformations de la plaque ductale: hamartomes biliaires, maladie de Caroli
Fibrose kystique
Cholangiopathie d'origine médicamenteuse
Réaction du greffon contre l'hôte
Cholangite sclérosante secondaire: due par exemple, à diverses formes de cholangiolithiase, de cholangiopathies ischémiques (la maladie de Rendu-Osler-Weber, la périartérite noueuse et les autres formes de vascularite), de cholangites infectieuses liées au sida et aux autres formes d'immunodépression, etc.

L'échographie endoscopique (EUS) est similaire à la CPRM concernant la détection de calculs et de lésions au niveau du canal cholédoque, à l'origine d'une obstruction extra-hépatique. Les unités d'endoscopie ont tendance à privilégier son utilisation plutôt que de recourir à la CPRM.

Une obstruction biliaire extra-hépatique peut être due à des calculs, des tumeurs, des kystes ou des sténoses. La cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) est la référence absolue pour visualiser le tractus biliaire et traiter une obstruction biliaire extra-hépatique, bien qu'elle présente un taux de complications important, même si elle est réalisée par des opérateurs expérimentés (pancréatite dans 3 à 5 % des cas; lorsqu'elle est associée à une sphinctérotomie, une hémorragie dans 2 % des cas, une cholangite dans 1 % des cas et un décès lié à la procédure dans 0,4 % des cas [4]). Par conséquent, lorsqu'une obstruction biliaire extra-hépatique est constatée et que la nécessité d'une intervention endoscopique n'est pas déterminée, une CPRM ou une EUS doit être réalisée en vue d'éviter une CPRE si celle-ci n'est pas nécessaire [3].

Si les techniques d'imagerie ne révèlent pas d'obstruction mécanique, un diagnostic de cholestase intra-hépatique peut raisonnablement être établi. Toutefois, chez un individu dont les antécédents suggèrent une cause extra-hépatique (comme un carcinome pancréatique ou ampullaire précoce), le diagnostic clinique doit amener à réaliser des échographies répétées ou une autre méthode d'imagerie [3].

Lorsqu'une obstruction extra-hépatique a été raisonnablement exclue, des examens supplémentaires doivent être effectués en fonction des conditions cliniques, afin de préciser le diagnostic de cholestase intra-hépatique (tableau 2).

Chez les patients adultes avec cholestase intra-hépatique chronique, l'étape suivante consiste à déterminer la présence d'anticorps sériques antimitocondries (AAM), étant donné que le diagnostic de la CBP, laquelle est l'étiologie principale des maladies des petits canaux biliaires [5], peut être établi en toute confiance chez les patients présentant un titre élevé d'AAM (P1/40) avec un profil d'enzymes sériques cholestatiques et en l'absence d'autres étiologies [6]. Une biopsie du foie reste indiquée pour certains patients. Si les résultats des

Tableau 2b
Causes de la cholestase intra-hépatique chez les nourrissons et les enfants [2].

Maladie métabolique
– affectant le tractus biliaire: maladie liée à un déficit en alpha1-antitrypsine, fibrose kystique
– n'infectant pas le tractus biliaire: galactosémie, tyrosinémie, troubles d'oxydation des acides gras, troubles au niveau des réserves de lipides et de glycogène, maladies péroxysomales
– défaillance de la fonction biliaire: troubles relatifs à la biosynthèse de l'acide biliaire et troubles de conjugaison de la sécrétion des canalicules (PFIC)
Raréfaction des canaux biliaires:
– syndromique: Syndrome d'Alagille (défaut Jagged 1)
– non syndromique
Malformations de la plaque ductale
Infections: bactéries, virales
Toxique: nutrition parentérale, médicaments
Syndrome hépatique néonatal idiopathique
Cirrhose (peu importe la cause)

AAM et des anticorps antinucléaires (AAN) spécifiques de la CBP sont négatifs, une CPRM (réalisée dans un centre spécialisé) peut représenter la prochaine étape pour la plupart des patients atteints de cholestase intra-hépatique chronique de cause inconnue.

Une biopsie du foie doit ensuite être réalisée si le diagnostic reste difficile à établir. Une attention particulière doit absolument être portée à l'état des canaux biliaires lors de l'évaluation histologique et une biopsie de bonne qualité doit couvrir les domaines portaux P10 en raison de la grande variabilité existant entre les échantillons de patients atteints d'une maladie des petits canaux biliaires. Les résultats de la biopsie doivent être classés dans les catégories suivantes: (i) les troubles affectant les canaux biliaires (pour connaître les lésions biliaires typiques, consultez le tableau 3) ayant pour causes principales une CBP négative pour les AAM, une CSP isolée des petits canaux biliaires, une mutation du gène ABCB4, une sarcoïdose, une ductopénie idiopathique ou une cholestase d'origine médicamenteuse prolongée; (ii) les troubles n'affectant pas les canaux biliaires, ayant pour causes principales diverses maladies liées aux réserves et à l'infiltration du foie, les granulomes hépatiques (sans cholangite), l'hyperplasie nodulaire régénérative, la péliose, la dilatation sinusoidale et la cirrhose; et (iii) la cholestase associée à une insuffisance hépatocellulaire présentant uniquement des anomalies histologiques minimales, similaires à celles observées dans la cholestase intra-hépatique chronique bénigne (BRIC), un traitement aux stéroïdes œstrogéniques ou anabolisants, un sepsis, une nutrition parentérale totale ou un syndrome paraneoplasique.

Un algorithme général permettant d'évaluer les patients adultes atteints de cholestase est indiqué dans la figure 1.

Recommandations

1. Une anamnèse détaillée et un examen physique sont essentiels (III/C1).
2. L'échographie est la procédure d'imagerie non invasive de première intention à effectuer en vue de différencier les cholestases intra-hépatiques et extra-hépatiques (III/C1).
3. Déterminer la présence d'anticorps sériques antimitocondries (AAM) est indispensable pour les adultes atteints de cholestase intra-hépatique (III/C1).
4. Une cholangiopancréatographie par résonance magnétique (CPRM) constitue la prochaine étape à effectuer pour les patients atteints d'une cholestase dont l'origine est inconnue (III/C1).
5. L'échographie endoscopique (EUS) constitue une alternative à la CPRM afin de déterminer la présence d'une obstruction distale du tractus biliaire (II-2/B1).
6. Un diagnostic effectué via une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) doit être réservé aux cas faisant l'objet d'une sélection rigoureuse (II-2/A1). Si la nécessité d'une manœuvre thérapeutique n'est pas déterminée à l'avance, le recours à une CPRM ou une EUS doit être préféré à celui d'une CPRE en raison du risque de morbidité et de mortalité associé à cette

Tableau 3

Les lésions biliaires typiques et leurs causes principales (excepté les cas de transplantation hépatique) [2].

1. Cholangite destructrice non suppurative
Cirrhose biliaire primitive
Cholangite sclérosante primitive
Hépatite auto-immune
Cholangite d'origine médicamenteuse
Sarcoïdose
Mutation du gène ABCB4 (hépatite C, B, E)
2. Cholangite fibreuse oblitérante
Cholangite sclérosante primitive
Cholangite sclérosante secondaire
Cholangite associée aux immunoglobulines G4
Sarcoïdose
3. Autres formes de cholangite (inhabituelles)
Cholangite maligne
Lymphome (hodgkinien ou non)
Mastocytose systémique
Histiocytose langerhansienne
Cholangite neutrophilique: dermatose neutrophilique
4. Malformations de la plaque ductale
Hamartomes biliaires (complexes de von Meyenburg)
Maladie de Caroli
Fibrose hépatique congénitale

dernière (II-2/A1).

7. Une biopsie du foie doit être réalisée chez les patients atteints d'une cholestase d'origine inconnue et dont les résultats au test d'AAM sont négatifs (III/C1).
8. Un dépistage génétique du gène ABCB4 (codant pour la pompe d'exportation des phospholipides biliaires) doit être réalisé, lorsque cela est possible, chez les patients présentant des résultats négatifs au test d'AAM et dont la biopsie révèle la présence éventuelle d'une CBP ou d'une CSP.

3. Cholangite biliaire primitive (CBP)

3.1. Diagnostic de la CBP

Les patients atteints de CBP sont susceptibles de présenter des symptômes tels que la fatigue, un prurit et/ou un ictère, bien que la plupart d'entre eux soient asymptomatiques au moment du diagnostic. Lors de la présentation initiale, très peu de patients sont à un stade avancé de la maladie et sujets à des complications de l'hypertension portale (ascite, encéphalopathie hépatique ou hémorragie variqueuse œsophagienne). Actuellement, un diagnostic de la CBP est établi en toute confiance dès lors que les tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques (élévation des PAL d'origine hépatique pendant au moins 6 mois) sont associés à la présence d'AAM (P1:40) sériques [6]. Le diagnostic est confirmé en présence des lésions histologiques caractéristiques des canaux biliaires. Les individus présentant un taux de PAL normal et des résultats positifs au test d'AAM sont exposés à un risque élevé de contracter une CBP durant le suivi [7].

3.1.1. Analyses en laboratoire

Marqueurs biochimiques: les PAL sériques et les γ GT sont élevées dans la CBP; les aminotransférases sériques (ALT ou AST) et la bilirubine conjuguée peuvent également être éle-

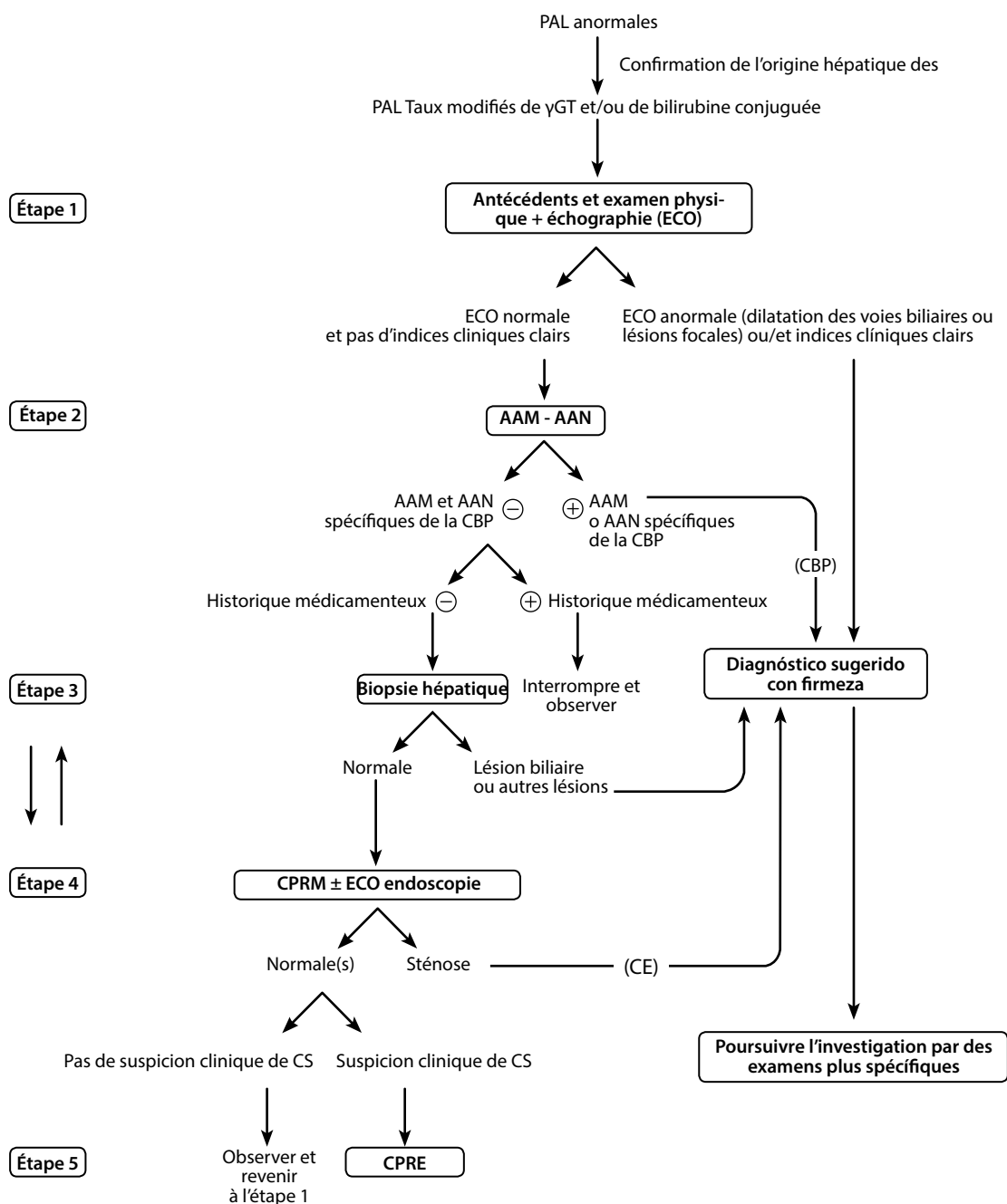


Fig. 1. Approche diagnostique de la cholestase chez les patients adultes. *Abréviations:* US, échographie; TDM, tomodensitométrie; AAM, anticorps antimitochondries; AAN, anticorps antinucléaires; CPRM, cholangiopancréatographie par résonance magnétique; CPRE, cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique; CBP, cirrhose biliaire primitive; CS, cholangite sclérosante.

vées, bien qu'elles ne constituent pas un diagnostic. Les patients dont les taux de PAL et de γ GT sont normaux, mais qui présentent des stigmates sérologiques de la CBP doivent bénéficier d'examen clinique et biochimique chaque année. Les patients atteints de CBP présentent généralement une concentration élevée en immunoglobulines M. Le cholestérol sérique est généralement élevé, à l'image des autres maladies cholestatiques. Des variations dans le temps de Quick, de l'albumine sérique et de la bilirubine conjuguée sont observées

uniquement dans des cas de maladie avancée.

Marqueurs immunologiques: la caractéristique principale du diagnostic de la CBP est la présence d'AAM, lesquels sont détectés dans le sérum de plus de 90 % des individus affectés; la présence d'AAM dans la CBP est spécifique à plus de 95 % [8]. La réactivité des AAM est généralement étudiée au moyen de l'immunofluorescence et considérée positive à un titre de P1/40 [9]. L'identification des antigènes cibles mitochondriaux moléculaires a permis la mise en place d'une analyse

immunoenzymatique avec des protéines recombinantes afin d'augmenter la sensibilité et la spécificité du test. Les anticorps antimitocondries de type M2 (anti-PDC-E2) peuvent constituer une alternative intéressante, le cas échéant. Les anticorps antinucléaires (AAN) non spécifiques se trouvent dans le sérum dans au moins 30 % des cas de CBP. Toutefois, les AAN dirigés contre le noyau des cellules ou les protéines d'enveloppe, tels que les anticorps anti-SP100 et anti-gp210 qui se présentent respectivement sous forme de multiples «nuclear dots» [6–12] et de pourtours périnucléaires lors de la coloration de l'immunofluorescence indirecte, indiquent une haute spécificité pour la CBP (> 95 %) et peuvent être utilisés en tant que marqueurs de la CBP en l'absence d'AAM. Leur sensibilité reste néanmoins faible.

3.1.2. Histologie

Une biopsie du foie n'est désormais plus considérée comme impérative pour le diagnostic de la CBP chez les patients présentant des enzymes sériques de type cholestatique et des AAM sériques. Elle peut cependant être utile pour évaluer l'activité et le stade de la maladie. Une progression histologique de la CBP (stades 1 à 4) a été proposée par Ludwig et al. [10] et Scheuer [11] selon le degré des lésions du canal cholédoque, de l'inflammation et de la fibrose. Une oblitération ductale frontale avec la formation de granulomes est appelée lésion biliaire «floride» et est considérée comme presque pathognomonique de la CBP lorsqu'elle est présente. Le foie n'est pas affecté uniformément, et les caractéristiques des quatre stades de la CBP peuvent se présenter simultanément dans une seule biopsie. Les caractéristiques histologiques les plus avancées doivent être utilisées pour déterminer la progression histologique.

3.1.3. Imagerie

Une échographie abdominale est indiquée pour tous les patients présentant une élévation des PAL sériques et des γ GT afin de déceler une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques ou extra-hépatiques (voir ci-dessus) ou des lésions hépatiques focales. Aucune caractéristique de la CBP ne peut être objectivée lors d'une échographie; notamment l'arbre biliaire qui semble normal. Les résultats de l'échographie dans le cas d'une CBP avancée ressemblent à ceux constatés dans d'autres formes de cirrhose.

Recommandations

1. Un diagnostic de la CBP peut être établi en toute confiance chez les patients adultes présentant une élévation autrement inexpliquée des PAL et une présence d'AAM (P1:40) et/ou des AAM de type M2. Une biopsie du foie n'est pas indispensable pour diagnostiquer une CBP chez ces patients, bien qu'elle permette d'évaluer l'activité et le stade de la maladie (III/A1).
2. Une biopsie du foie est nécessaire pour diagnostiquer une CBP en l'absence d'anticorps spécifiques à cette maladie. Une biopsie du foie peut également être utile pour identifier des procédés supplémentaires ou alternatifs si les transaminases sériques et/ou les taux sériques d'IgG sont

disproportionnellement élevés (III/C1).

3. Les individus présentant des résultats positifs au test d'AAM et des résultats normaux concernant les enzymes hépatiques sériques doivent être suivis, en bénéficiant d'une évaluation annuelle des marqueurs biochimiques de la cholestase (III/C2).

3.2. Traitement de la CBP

3.2.1. Acide ursodésoxycholique (AUDC)

Au cours des deux dernières décennies, une quantité croissante de données probantes s'est accumulée, indiquant que l'acide ursodésoxycholique (AUDC; 13 à 15 mg/kg/j) représente le traitement de choix pour les patients atteints de la CBP, en s'appuyant sur des essais contrôlés par placebo et des études à long terme de type cas-témoins plus récentes. L'AUDC s'est avéré avoir des effets anti-cholestatiques dans divers cas de troubles cholestatiques. Plusieurs mécanismes et sites d'action potentiels de l'AUDC ont été mis en évidence par les études cliniques et expérimentales, en permettant ainsi de comprendre ses effets bénéfiques. Leur contribution relative à l'action anticholestatique de l'AUDC est susceptible de dépendre du type de lésion cholestatique. Dans des cas de CBP précoce, la protection des cholangiocytes affectés contre les effets toxiques des acides biliaires peut prévaloir. La stimulation de la sécrétion hépatocellulaire altérée, principalement à l'aide de mécanismes post-transcriptionnels, notamment la stimulation de la synthèse, du ciblage et de l'insertion de la membrane apicale des transporteurs clés peut être efficace à des stades plus avancés de la cholestase [12]. En outre, la stimulation de la cholérèse ductulaire alcaline et l'inhibition des hépatocytes induits par les acides biliaires ainsi que l'apoptose des cholangiocytes peuvent jouer un certain rôle dans les effets bénéfiques de l'AUDC dans la CBP [12].

L'AUDC s'est avérée efficace pour réduire considérablement les taux de bilirubine sérique, de PAL, de γ GT, de cholestérol et d'immunoglobulines M, tout en améliorant les caractéristiques histologiques des patients atteints de CBP par rapport au placebo [13–17], bien qu'aucun effet considérable n'ait été observé sur la fatigue ou le prurit au cours de ces essais à grande échelle. En outre, un traitement de longue durée avec de l'AUDC a retardé la progression histologique de la maladie chez les patients traités à un stade précoce [17,18]. Toutefois, aucun effet bénéfique significatif de l'AUDC sur la survie n'a été constaté dans les études susmentionnées, probablement en raison du nombre limité de patients et de la durée insuffisante des périodes d'observation de cette maladie qui progresse lentement. Le seul effet bénéfique de l'AUDC sur la survie a été observé au cours d'une analyse combinée des données brutes issues des cohortes françaises, canadiennes et de la Clinique Mayo, suivies pendant 4 ans [19]. Au cours de cette analyse, le traitement à l'AUDC a entraîné une réduction significative du risque de transplantation hépatique ou de décès. Ce effet bénéfique a été observé chez des patients atteints de CBP modérée et grave, mais pas chez ceux atteints de CBP légère (concentration de bilirubine sérique < 1,4 mg/dL (24 μ mol/L), changement histologique de stade I ou II) pour lesquels la progression de la maladie vers le stade terminal n'a pas été constatée durant les 4 ans de la période d'observation

[19].

Les résultats positifs sur la survie ont été contestés par des méta-analyses comprenant une majorité d'études réalisées sur une durée maximale de deux ans et des essais utilisant des doses d'AUDC dont l'inefficacité a désormais été prouvée [20,21]. L'utilisation de ces essais, dont la durée s'étend sur deux ou trois ans, concernant une maladie dont la durée est estimée à une ou deux décennies sans intervention, peut convenir à l'analyse des effets biochimiques du traitement médical, bien qu'elle entraîne assurément le risque de diluer les informations nécessaires à une analyse de survie bien fondée. Par conséquent, il n'est pas surprenant que ces méta-analyses, qui excluaient les études de courte durée (moins de 24 mois) et celles qui utilisaient des doses inefficaces d'AUDC (inférieures à 10 mg/kg/j) aient démontré que l'administration d'AUDC à long terme a considérablement amélioré les chances de survie des patients sans transplantation et retardé la progression histologique des patients atteints de CBP à un stade précoce [22,23].

Des rapports récents ont démontré que l'AUDC avait des effets favorables sur la survie à long terme des patients atteints de CBP qui recevaient des doses standard (13 à 15 mg/kg/j) [24] sur une durée de 10 à 20 ans. Un traitement à l'AUDC permet une survie sans recours à la transplantation, similaire à celle d'une population témoin en bonne santé du même âge et du même sexe que les patients atteints de CBP précoce [25,26], en offrant de meilleures chances de survie que celles estimées au début du traitement via le calcul du score Mayo pour la CBP [25–27]. Fait intéressant, une «bonne réponse biochimique» à l'AUDC, définie par une diminution de > 40 % des PAL à partir de leur taux préthérapeutique ou par leur normalisation au bout d'un an («critères de Barcelone») a été associée à d'excellentes chances de survie sans transplantation de 95 % à l'issue de 14 ans de suivi, similaires à celles prédites pour une population standardisée [27]. L'impact pronostique des «critères de Barcelone» a été confirmé dans une grande cohorte indépendante de patients atteints de CBP avec une bilirubine sérique de 61 mg/dL (17 μ mol/L), des PAL à 63 \times LSN, et des AST à 62 \times LSN («critères de Paris») après un an de traitement, a permis de mieux identifier les patients ayant un bon pronostic à long terme de 90 % (contre 51 %) d'une survie de 10 ans sans transplantation [28].

Par conséquent, des options thérapeutiques supplémentaires sont justifiées pour les patients qui n'ont pas réussi à obtenir une «bonne réponse biochimique» sous un traitement à l'AUDC.

3.2.2. Corticostéroïdes et autres agents immunosuppresseurs

La prednisolone a amélioré les tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques et les caractéristiques histologiques, bien qu'elle ait considérablement détérioré la densité minérale osseuse des patients atteints de CBP [29], en interdisant donc son utilisation à long terme pour cette maladie. Associée à l'AUDC (10 mg/kg/jr), la prednisolone (10 mg/jr pendant 9 mois) a exercé des effets bénéfiques sur diverses caractéristiques de l'histologie du foie dans des cas de CBP précoce, comparativement à l'administration unique d'AUDC [30].

Le budésônide associé à l'AUDC a démontré des résultats fa-

vorables concernant les paramètres biochimiques et histologiques des cas de CBP précoce [31,32], mais pas à des stades avancés de la maladie [33,34]. Les études comprenant un suivi plus long, avec des administrations associées de budésônide et d'AUDC à des patients atteints d'une CBP précoce ne répondant pas de façon adéquate à l'administration unique d'AUDC, sont justifiées pour confirmer l'innocuité et les effets bénéfiques de l'utilisation du budésônide pour retarder ou prévenir la nécessité d'une transplantation hépatique. Le développement d'une thrombose de la veine porte, probablement lié à une administration du budésônide à court terme, a été signalé chez des patients atteints d'une CBP de stade 4 et souffrant d'une hypertension portale [34]. Par conséquent, le budésônide ne doit pas être administré aux patients cirrhotiques.

D'autres agents immunosuppresseurs, tels que l'azathioprine [35], la ciclosporine A [36], le méthotrexate [37–39], le chlorambucil [40] et le mycophénolate mofétil [41] se sont avérés peu ou pas efficaces, voire potentiellement dangereux dans le cadre d'une administration à long terme, et ne sont donc pas recommandés pour un traitement standard de la CBP.

3.2.3. Agents anti-fibrotiques

La colchicine a démontré des résultats inférieurs à ceux de l'AUDC dans le traitement de la CBP [42] et, lors d'une administration conjointe avec de l'AUDC, n'a pas amélioré considérablement les symptômes, les tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques, les marqueurs sériques de la fibrose ou les caractéristiques histologiques, comparativement à une administration unique d'AUDC [43]. Par conséquent, l'ajout de colchicine à un traitement par AUDC pour la CBP n'est actuellement pas recommandé.

La D-Penicillamine ne traite pas efficacement la CBP et peut entraîner des effets secondaires graves [44,45].

3.2.4. Autres médicaments

Le malotilate [46], le thalidomide [47], la silymarine [48] et l'atorvastatine [49] ne traitent pas efficacement la CBP. Le sulindac [50] et l'agoniste du récepteur activé par les proliférateurs des peroxyosomes α (PPAR α), le bésafibrate [51] ont amélioré certains tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques dans des groupes limités de patients présentant une réponse incomplète à l'AUDC. Le bésafibrate mérite donc d'être étudié plus en détail. L'administration de tamoxifène [52] a entraîné une diminution des taux de PAL chez deux femmes sous traitement après une chirurgie pour un cancer du sein.

Des stratégies antirétrovirales ont également été testées pour la CBP: l'administration de lamivudine seule ou associée à la zidovudine (Combivir) a entraîné des effets cliniques et biochimiques mineurs. Le combivir a également amélioré certaines caractéristiques histologiques, bien que ces résultats nécessitent d'être confirmés par des études randomisées [53].

3.2.5. Transplantation hépatique

La transplantation hépatique a considérablement amélioré les chances de survie des patients atteints de CBP à un stade avancé. Les indications ne diffèrent pas de celles des patients

présentant une autre étiologie de l'insuffisance hépatique [54]: une cirrhose décompensée associée à une qualité de vie inacceptable ou un décès anticipé dans l'année qui suit, en raison d'une ascite résistante au traitement et d'une péritonite bactérienne spontanée, d'hémorragies variqueuses récurrentes, d'une encéphalopathie ou d'un carcinome hépatocellulaire. Un prurit sévère résistant aux traitements peut amener à s'interroger sur la nécessité d'une transplantation. Les patients doivent être adressés à un centre de transplantation hépatique afin d'y subir des examens lorsque leur taux de bilirubine approche 6 mg/dL (103 μ mol/L), leur score Mayo s'élève à P7,8, et leur score MELD est au moins > 12.

Des taux de survie supérieurs à 90 % et compris entre 80 et 85 % au cours des années 1 et 5, respectivement, ont été signalés par de nombreux centres [55]. La plupart des patients ne présentent aucun signe de maladie hépatique après avoir subi une transplantation hépatique orthotopique, bien que leur taux d'anticorps antimitochondries reste le même. La maladie réapparaît selon une récurrence moyenne pondérée de 18 % [56], en étant rarement associée à un échec de la greffe [54].

Recommandations

1. Les patients atteints de CBP, y compris ceux qui sont asymptomatiques, doivent être traités à long terme avec de l'AUDC (13 à 15 mg/kg/jr) (I/A1) (II-2/B1).
2. Les effets favorables à long terme de l'AUDC sont observés chez les patients atteints de CBP à un stade précoce et chez ceux présentant une bonne réponse biochimique (II-2/B1), laquelle doit être évaluée au bout d'un an. Une bonne réponse biochimique après un an de traitement à l'AUDC est actuellement définie par une bilirubine sérique de 61 mg/dL (17 μ mol/L), des PAL de $63 \times$ LSN et des AST de $62 \times$ LSN («critères de Paris») ou par une diminution de 40 % des PAL sériques ou leur normalisation («critères de Barcelone») (II-2/B1).
3. Il n'existe actuellement aucun consensus quant à la manière de traiter les patients présentant une réponse biochimique sous-optimale à l'AUDC. L'une des approches suggérées consiste à administrer conjointement de l'AUDC et du budésone (6 à 9 mg/jr) à des patients non cirrhotiques (stades 1 à 3) (III/C2). La réalisation d'études plus approfondies de cette association ou d'autres combinaisons thérapeutiques doit constituer une priorité.
4. La transplantation hépatique doit être fortement recommandée aux patients atteints de CBP à un stade avancé, et présentant une bilirubine sérique supérieure à 6 mg/dL (103 μ mol/L) ou une cirrhose décompensée entraînant une qualité de vie inacceptable ou un décès anticipé dans l'année qui suit, en raison d'une ascite résistante aux traitements et d'une péritonite bactérienne spontanée, d'hémorragies variqueuses récurrentes, d'une encéphalopathie ou d'un carcinome hépatocellulaire. (II-2/ A1).

4. Syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI

La cholangite biliaire primitive (CBP) et l'hépatite auto-immune (HAI) sont généralement considérées comme des maladies hépatiques distinctes. Toutefois, des patients présentant

des caractéristiques cliniques, biochimiques, sérologiques et/ou histologiques évoquant les deux maladies, si-multanément ou consécutivement, ont été identifiés à plusieurs reprises. Le terme mal défini «syndrome de chevauchement» est utilisé pour décrire ces paramètres [57–60]. La pathogénèse du syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI fait l'objet d'un débat et des incertitudes persistent quant à la question de savoir si les formes de ce syndrome sont une entité distincte ou une variante de la CBP ou de l'HAI. Différents mécanismes physiopathologiques ont été évoqués: (i) une pure coïncidence issue de deux maladies auto-immunes distinctes; (ii) différents antécédents génétiques qui déterminent les aspects clinique, biochimique et histologique d'une entité pathologique auto-immune; et (iii) une représentation de la moyenne d'un spectre continu des deux maladies auto-immunes [59,60].

4.1. Diagnostic

La normalisation des critères de diagnostic du syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI n'a pas été établie pour l'instant, et l'appellation «syndrome de chevauchement» est un terme descriptif galvaudé dans le domaine de l'hépatologie [61]. Le diagnostic de la CBP et de l'HAI est basé sur l'association des caractéristiques biochimiques, sérologiques et histologiques. Toutefois, aucun test individuel n'a démontré une spécificité absolue, et le diagnostic dépend fortement de la pondération relative des critères diagnostiques individuels et du seuil des variables continues considéré comme étant représentatif de l'une ou l'autre des deux maladies [59]. Le système de classification de 1999, établi par l'International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) à des fins de recherche, comprend les éléments caractéristiques de l'HAI et aide au diagnostic de cette maladie [62]. Toutefois, l'applicabilité du caractère spécifique de ce système reste discutable dans ce contexte, étant donné qu'un score de HAI «définitif» n'est observé que chez très peu de patients présentant un syndrome de chevauchement caractéristique, tandis que près de 20 % des personnes atteintes de CBP obtiendront un score «probable» pour le syndrome de chevauchement de l'HAI [61,63,64]. Les résultats diagnostiques simplifiés récemment proposés par

Tableau 4

Critères de diagnostic du syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI.

Critères de la CBP	
1.	PAL > 2 \times LSN ou γ GT > 5 \times LSN
2.	AAM P1:40
3.	Échantillon de biopsie hépatique révélant des lésions rougeâtres au niveau du canal cholédoque
Critères de l'HAI	
1.	ALT > 5 \times LSN
2.	IgG > 2 \times LSN ou des résultats positifs au test des anticorps anti-muscle lisse (AML)
3.	Biopsie du foie indiquant une nécrose fragmentaire péri-portale ou péri-septale, modérée ou grave des lymphocytes

Les critères de diagnostic du syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI, dont respectivement au moins deux des trois critères acceptés pour la CBP et l'HAI, doivent être présents (proposés par Chazouillères et al. [57]). La preuve histologique d'une nécrose fragmentaire des lymphocytes (hépatite d'interface) modérée à grave est indispensable pour l'établissement du diagnostic.

L'IAIHG n'ont pas encore été validés chez les patients présentant un syndrome de chevauchement suspecté entre la CBP et l'HAI [65]. Pour différencier la CBP du syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI, un autre score diagnostique a été établi, mais l'utilité de cet outil assez complexe doit être confirmée par une évaluation croisée avant son introduction en milieu clinique [66]. En raison de l'applicabilité limitée des différents scores diagnostiques, une autre approche basée sur les caractéristiques principales de la CBP et de l'HAI a été proposée. Elle s'appuie sur la présence d'au moins deux des trois critères validés pour chacune des deux maladies, afin de pouvoir établir le diagnostic du syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI (tableau 4) [57], qui impose d'obtenir une preuve de l'existence d'une nécrose fragmentaire des lymphocytes (hépatite d'interface), modérée à grave.

Outre les cas où les caractéristiques propres à la CBP et à l'HAI apparaissent simultanément - mode de présentation le plus fréquent - des transitions de la CBP à l'HAI ou vice-versa ont été décrites et qualifiées de «syndromes séquentiels» ou de formes consécutives [67]. L'apparition d'une HAI superposée ne peut pas être prédite à partir des caractéristiques de référence et de la réponse initiale au traitement à l'AUDC des patients atteints de CBP [67]. Enfin, des cas de chevauchement entre une CBP négative aux AAM et une HAI ont également été signalés [57].

La prévalence précise du syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI est inconnue, bien que 10 % des adultes atteints d'HAI ou de CBP soient susceptibles d'appartenir à cette catégorie du chevauchement [67–69]. Les patients atteints du syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI pourraient présenter une forme de maladie plus sévère, avec un pronostic plus défavorable que chez les patients atteints de la seule CBP [70]. Cela renforce la notion selon laquelle le syndrome de chevauchement doit toujours être envisagé dès lors que la CBP a été diagnostiquée [68].

4.2. Traitement

Des essais thérapeutiques contrôlés ne peuvent pas être réalisés chez les patients atteints du syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI, en raison de la faible prévalence de cette maladie. Par conséquent, les recommandations thérapeutiques se fondent sur l'expérience des traitements de la CBP ou de l'HAI, ainsi que sur des études rétrospectives non randomisées. La nécessité d'une thérapie immunosuppressive en plus de l'AUDC pour le traitement du syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI fait l'objet d'un débat. Suite à un traitement à l'AUDC, la réponse biochimique au bout de 24 mois et les chances de survie de l'une des 12 cohortes de patients strictement diagnostiqués avec le syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI étaient similaires à celles de 159 patients souffrant d'une CBP «pure» [71]. Toutefois, l'adjonction d'un traitement immunosuppresseur a été nécessaire pour la plupart des patients des autres cohortes afin d'obtenir une réponse biochimique complète [57,58]. Dans le cadre de l'étude de suivi à long terme la plus importante, 17 patients strictement diagnostiqués [64] ont reçu de l'AUDC, uniquement ou conjointement avec des immunosuppresseurs, et ont été suivis pendant 7 ans et demi. Sur les 11 patients traités

uniquement avec de l'AUDC, la réponse biochimique concernant les caractéristiques de l'HAI (ALT < 2× LSN et IgG < 16 g/L) a été observée chez seulement 3 patients, tandis que les 8 autres n'ont présenté aucune réponse, avec une augmentation de la fibrose pour 4 d'entre eux. Globalement, la progression de la fibrose chez les patients non cirrhotiques était plus fréquente lors d'une monothérapie par AUDC (4/8) que lors d'une thérapie combinée (0/6) ($p = 0,04$). Ces résultats montrent clairement que la thérapie combinée (administration conjointe d'AUDC et de corticostéroïdes) représente la meilleure option thérapeutique pour la plupart des patients chez qui le syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI est strictement diagnostiqué. Une approche alternative consiste à commencer le traitement avec une administration unique d'AUDC et d'ajouter des corticostéroïdes si la monothérapie par AUDC n'entraîne pas la réponse biochimique désirée au bout d'un délai approprié (3 mois par exemple) [69]. La prednisone a été prescrite à une dose initiale de 0,5 mg/kg/jr, laquelle doit être progressivement augmentée dès lors que les taux d'ALT indiquent une réponse [64]. Le budésonide constitue une option thérapeutique prometteuse pour les patients atteints d'HAI. Il s'est également avéré efficace chez certains patients souffrant du syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI [72]. Le rôle des immunosuppresseurs, tels que l'azathioprine, dans le cadre d'un traitement à long terme pour ces patients, n'est pas clairement défini, bien que l'utilisation efficace de l'azathioprine envers l'HAI fasse de ce médicament une alternative intéressante aux corticostéroïdes concernant les traitements immunosuppresseurs à long terme. Fait intéressant, par rapport à une HAI typique, il a été suggéré que ces doses d'immunosuppresseurs pourraient être inférieures, avec un taux de succès du retrait plus élevé [64]. Concernant les patients résistants aux corticostéroïdes, d'autres immunosuppresseurs, tels que la ciclosporine A, ont montré des effets bénéfiques [73].

Concernant les patients développant une HAI (chevauchement «séquentiel») et traités à l'AUDC, le recours à un traitement immunosuppresseur est obligatoire [67].

Recommandations

1. La normalisation des critères de diagnostic du syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI n'a pas été établie à ce jour. Des critères de diagnostic stricts, tels que ceux indiqués dans le tableau 4, fournissent un modèle de diagnostic utile (III/C2).
2. Le syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI doit toujours être envisagé dès lors qu'une CBP a été diagnostiquée, en raison des implications éventuelles du traitement (III/C2).
3. Une thérapie combinée comprenant de l'AUDC et des corticostéroïdes constitue une option thérapeutique recommandée pour les patients atteints du syndrome de chevauchement entre la CBP et l'HAI (III/C2). Une approche alternative consiste à commencer le traitement avec une administration unique d'AUDC et à ajouter des corticostéroïdes si la monothérapie à l'AUDC n'entraîne pas la réponse biochimique désirée au bout d'un délai approprié (3 mois) (III/C2). L'administration d'agents épargneurs de

stéroïdes doit être envisagée pour les patients nécessitant un traitement immunosuppresseur à long terme (III/C2).

5. Cholangite sclérosante primitive

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie chronique cholestique du foie, caractérisée par des réactions inflammatoires et fibreuses au niveau des canaux biliaires intra-hépatiques et extra-hépatiques [74]. La maladie entraîne une oblitération irrégulière du canal cholédoque, y compris la formation de sténoses multifocales. La CSP est un trouble progressif qui mène à la cirrhose du foie et à une insuffisance hépatique. L'étiologie de la CSP est inconnue, bien que l'implication de facteurs de susceptibilité génétique ait été démontrée [75]. Le rapport hommes-femmes est d'environ 2:1. La CSP peut être diagnostiquée chez les enfants comme chez les personnes âgées, bien que l'âge moyen au moment du diagnostic soit d'environ 40 ans. Jusqu'à 80 % des patients atteints de CSP souffrent de maladie inflammatoire de l'intestin (MII) concomitante, une rectocolite hémorragique (RCH) dans la plupart des cas. Par conséquent, le patient «typique» atteint de CSP est un homme, jeune ou d'âge moyen, qui présente les signes biochimiques et/ou cliniques d'une maladie cholestique du foie.

5.1. Diagnostic de la CSP

Le diagnostic de la CSP est établi chez des patients présentant un taux élevé de marqueurs sériques de la cholestase (PAL, γ GT) dont l'origine n'est pas autrement expliquée, lorsqu'une cholangiopancréatographie par résonance magnétique (CPRM) ou une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) révèlent des modifications caractéristiques du canal cholédoque avec des sténoses multifocales et des dilatations segmentaires, et que les causes de cholangite sclérosante secondaire [76] et d'autres troubles cholestiques sont exclues. Les patients présentant des caractéristiques cliniques, biochimiques et histologiques compatibles avec une CSP, mais dont le cholangiogramme est normal, ont un diagnostic de CSP des petits canaux biliaires.

5.1.1. Signes et symptômes

Environ 50 % des patients atteints de CSP sont asymptomatiques lors de leur première présentation. Observés chez un nombre variable de patients, les symptômes typiques de la CSP comprennent un prurit, une douleur abdominale au niveau du quadrant supérieur droit, la fatigue, une perte de poids, ainsi que des épisodes de fièvre et de frissons [77]. Les symptômes de cirrhose du foie et de l'hypertension portale avec des ascites et des hémorragies variqueuses sont plus rarement signalés au moment du diagnostic de la CSP. Une hépatomégalie et une splénomégalie sont les signes les plus fréquemment observés lors des examens cliniques réalisés au moment du diagnostic de la CSP. La maladie osseuse ostéopénique est une complication de la CSP à un stade avancé, bien que son apparition soit moins fréquente que celle observée en cas de CBP. Un trouble d'absorption des graisses accompagné de stéatorrhée et d'une malabsorption des vitamines liposolubles survient uniquement en cas de cholestase prolongée.

5.1.2. Tests biochimiques

Une élévation du taux des PAL sériques représente l'anomalie biochimique la plus courante en cas de CSP [77–79]. Toutefois, une activité normale des PAL ne doit pas empêcher la réalisation d'examens supplémentaires pour diagnostiquer une CSP si celle-ci est suspectée d'après les données cliniques. La majorité des patients présentent des taux d'aminotransférases sériques élevés au moment du diagnostic, généralement 2 à 3 fois la limite supérieure de la normale, bien que des taux normaux soient également observés. Les taux de bilirubine sérique sont normaux au moment du diagnostic chez près de 70 % des patients. Des taux élevés d'IgG ont été constatés chez 61 % des patients, jusqu'à 1,5 fois la limite supérieure à la normale dans la plupart des cas [80]. Dans l'une des cohortes étudiée de façon rétrospective, 9 % des patients atteints de CSP ont présenté des taux d'IgG4 légèrement élevés. Les IgG totaux n'ont cependant pas été indiqués pour ces patients. Il demeure difficile de savoir si certains de ces patients souffraient de cholangite associée aux IgG4 (CAI) ou de CSP [81]. Une augmentation des taux d'IgM a été signalée dans près de 45 % des cas de CSP [78].

5.1.3. Auto-anticorps

La présence d'une variété d'auto-anticorps a été observée dans la CSP [82]. Les auto-anticorps les plus fréquemment observés sont les anticorps cytoplasmiques antineutrophiles péri-nucléaires (p-ANCA) (26 à 94 %), les anticorps antinucléaires (AAN) (8 à 77 %), et les anticorps anti-muscle lisse (AML) (0 à 83 %) [82]. Le pANCA, en cas de CSP, est «atypique», car l'antigène supposé est situé dans le noyau, plutôt que dans le cytoplasme. Les pANCA atypiques sont fréquemment présents dans la RCH et l'HAI, et leur spécificité pour le diagnostic de la CSP est faible. De même, des titres positifs d'AAN et d'AML ne sont pas spécifiques. La recherche systématique d'anticorps n'est pas nécessaire pour établir le diagnostic de la CSP. Une analyse des AAN et des AML peut être appropriée pour un sous-groupe de patients afin de confirmer les soupçons de caractéristiques «auto-immunes» susceptibles d'entraîner des incidents thérapeutiques (voir la section «Syndrome de chevauchement entre la CSP et l'HAI»).

5.1.4. Biopsie du foie

Les résultats histologiques du foie peuvent étayer le diagnostic de la CSP, bien qu'ils ne soient pas spécifiques. La CSP évolue en quatre stades. Les changements initiaux (stade 1 et stade portal) sont limités aux espaces portes et présentent des caractéristiques telles qu'un œdème portal, une hépatite bénigne portale, une cholangite non destructrice avec une infiltration des lymphocytes dans les canaux biliaires et une prolifération ductulaire. Une fibrose périductale et une cholangite fibreuse oblitérante peuvent être présentes. Au stade 2 (stade périportal), la lésion se propage et entraîne une fibrose périportale, parfois accompagnée d'une hépatite d'interface. Les espaces portes sont souvent élargis. Au stade 3 (stade septal), des cloisons fibreuses se développent, tandis que les canaux biliaires dégénèrent et disparaissent. Le stade 4 est caractérisé par l'apparition d'une cirrhose [83]. Une fibrose périductale

concentrique est considérée comme étant hautement évocatrice de la CSP, bien que ces lésions soient relativement peu observées au cours d'une biopsie à l'aiguille pour la CSP et également susceptibles d'être associées à d'autres maladies. Les changements histologiques peuvent être très subtils et les résultats d'une biopsie du foie peuvent même sembler normaux en raison de la variabilité de l'échantillonnage et du fait que le foie ne soit pas affecté de façon uniforme. Chez les patients présentant des taux relativement élevés d'aminotransférase sérique, particulièrement s'ils sont associés à des titres positifs d'AAN et/ou d'AML, et des taux d'IgG particulièrement élevés, une biopsie du foie peut être nécessaire pour mettre en évidence les caractéristiques du syndrome de chevauchement entre la CSP et l'HAI.

5.1.5. Imagerie

Échographie (US): concernant la CSP, les échographies ne permettent pas d'établir de diagnostic et leurs résultats sont souvent normaux, bien que l'épaississement de la paroi du canal cholédoque et/ou une dilatation focale du canal cholédoque puissent être observés par des experts. Une ou plusieurs anomalies de la vésicule biliaire, y compris un épaississement de la paroi, un élargissement de la vésicule biliaire [84], des calculs biliaires, une cholécystite et des lésions expansives ont été observés lors d'échographies ou de cholangiographies chez près de 41 % des patients atteints de CSP [85].

Cholangiographie: un examen détaillé de l'arbre biliaire par cholangiographie est essentiel dans l'établissement du pronostic de la CSP [86]. Des efforts doivent également être réalisés afin de bien visualiser les voies biliaires intra-hépatiques, pour ne pas obtenir de faux résultats négatifs en négligeant des changements subtils. Les résultats cholangiographiques caractéristiques de la CSP comprennent des irrégularités murales et des sténoses multifocales étendues, courtes et annulaires, en alternance avec des segments normaux ou légèrement dilatés, produisant ainsi un aspect en «chapelet» [87]. Parfois, les protrusions présentent un aspect diverticulaire [87]. Dans le cas d'une maladie plus avancée, de longues sténoses confluentes peuvent être observées [87]. Dans la majorité des cas, les canaux biliaires intra-hépatiques et extra-hépatiques sont affectés. Une proportion variable de patients (< 25 %) est décrite comme souffrant d'une maladie intra-hépatique isolée, alors que les lésions limitées aux canaux extra-hépatiques sont rarement observées (généralement < 5 %) et doivent être diagnostiquées uniquement lorsque les canaux biliaires sont correctement remplis. Étant donné que les anomalies des canaux biliaires intra-hépatiques peuvent également être présentes dans d'autres maladies hépatiques chroniques, la prudence est de rigueur lors du diagnostic de la CSP si seulement des changements intra-hépatiques sont observés. La vésicule biliaire et le canal cystique sont affectés dans certains cas, et des anomalies du canal pancréatique, similaires à celles de la pancréatite chronique, ont été observées chez un nombre variable de patients atteints de CSP [87].

La cholangiopancreatographie rétrograde endoscopique (CPRE) a été la référence absolue pour le diagnostic de la CSP [86,87], bien qu'elle soit associée à des complications, telles que la pancréatite et le sepsis [88]. Les cliniciens peuvent se

montrer réticents envers la réalisation d'une CPRE pour évaluer la cholestase, ce qui a par conséquent contribué à faire de la CSP une maladie sous-diagnostiquée. Une cholangiopancreatographie par résonance magnétique (CPRM) est une méthode non invasive qui est généralement considérée comme la principale modalité de diagnostic dans les centres expérimentés en cas de suspicion de CSP. Les études comparant la CPRE et la CPRM ont démontré que les deux méthodes présentaient la même précision diagnostique, avec toutefois une description des canaux biliaires de moins bonne qualité pour la CPRM [89]. La sensibilité et la spécificité de la CPRM sont de 80 % et 87 %, respectivement, pour le diagnostic de la CSP [89,90]. La CPRM permet de mieux visualiser les canaux biliaires proximaux, alors que les obstructions sont moins bien visualisées. La méthode peut également révéler des changements au sein des parois du canal cholédoque et des pathologies affectant le parenchyme hépatique, ainsi que d'autres organes. Toutefois, les CSP présentant de légers changements, sans dilatation du canal cholédoque, peuvent ne pas être détectées par la CPRM. Il faut donc être prudent et ne pas exclure une CSP de stade précoce sur la base d'une CPRM normale. Par conséquent, le diagnostic établi à l'aide d'une CPRE est toujours utile dans les cas équivoques. Néanmoins, le rôle principal d'une CPRE réside dans les procédures thérapeutiques ou diagnostiques, comme l'échantillonnage de la cytologie en cas de CSP.

5.1.6. CSP des petits canaux biliaires

Le terme CSP des petits canaux biliaires fait référence à une entité pathologique caractérisée par des signes cliniques, biochimiques et histologiques compatibles avec la CSP, en présence d'un cholangiogramme normal [91]. Un rapport à restreint le diagnostic de la CSP des petits canaux biliaires aux patients souffrant d'une MII non concomitante [92], alors que les MII ne sont présentes que dans une proportion (50 à 88 %) de cas dans d'autres études [93,94]. Ces études comportent le risque d'inclure les patients souffrant d'autres cholangiopathies, telles que la mutation du gène ABCB4, qui présentent des caractéristiques histologiques compatibles à celles d'une CSP des petits canaux biliaires [95]. Un cholangiogramme de haute qualité est obligatoire en vue d'exclure une CSP présentant une distribution intra-hépatique isolée. L'une des futures approches concernant le diagnostic de la CSP des petits canaux biliaires consiste à accepter qu'une CPRM soit négative pour les patients atteints d'une MII concomitante, tout en exigeant une CPRE normale et une analyse négative de la mutation du gène ABCB4 pour les patients ne souffrant pas de MII. Les critères de diagnostic pour la CSP des petits canaux biliaires sont cependant toujours discutés.

5.1.7. La CSP chez les enfants

Les critères de diagnostic de la CSP appliqués aux enfants sont les mêmes que ceux des adultes. Il convient de remarquer que les taux de l'activité des PAL sériques sont situés dans un intervalle normal pour le groupe d'âge dans près de 47 % des cas [96,97]. Les patients avec un taux de PAL normal présentaient généralement une activité élevée des γ GT [96,97]. La présentation des enfants atteints de CSP comporte fréquemment des

caractéristiques similaires à celles de l'hépatite auto-immune, notamment une concentration élevée d'IgG, des titres positifs aux AAN et/ou aux AML et une hépatite d'interface révélée lors de la biopsie du foie [96–98].

5.1.8. Diagnostic différentiel entre la CSP et les formes secondaires de cholangite sclérosante

Avant que le diagnostic de la CSP ne soit établi, les causes d'une cholangite sclérosante secondaire, telles qu'une chirurgie biliaire antérieure, une cholangiolithiase et des troubles ressemblant à la CSP, comme un carcinome au niveau des canaux biliaires, doivent être exclues, bien qu'une cholangiolithiase et un cholangiocarcinome puissent également être associés à la CSP [76]. Des résultats cliniques et cholangiographiques ressemblant à ceux de la CSP ont été observés majoritairement en cas de lithiase biliaire, de traumatisme chirurgical suite à une cholécystectomie, de lésion abdominale, de chimiothérapie intra-artérielle et de pancréatite récurrente [76]. Diverses autres maladies sont également associées à des caractéristiques ressemblant à celles de la CSP, notamment la cholangite associée aux IgG4/pancréatite auto-immune (voir ci-dessous), une pseudotumeur inflammatoire du foie, une cholangite à éosinophiles, une cholangiopathie associée à la mastocytose, une biliopathie portale hypertensive, une cholangiopathie du sida, une cholangite pyogénique récurrente, une cholangite ischémique, ainsi que d'autres maladies [76]. Parvenir à différencier des cholangites sclérosantes primaire et secondaire peut s'avérer difficile, étant donné que les patients atteints de CSP sont susceptibles d'avoir une chirurgie du canal cholédoque, de présenter une lithiase biliaire concomitante ou même un cholangiocarcinome (CCA). Des facteurs tels que les antécédents cliniques, la distribution des anomalies cholangiographiques, ou la présence d'une MII concomitante, doivent être pris en compte pour déterminer si un cholangiogramme pathologique est dû à une CSP ou s'il résulte d'une sténose bénigne ou maligne du canal cholédoque en l'absence de CSP [76].

Recommandations

1. Le diagnostic de la CSP est établi chez les patients présentant des marqueurs biochimiques de la cholestase, dont l'origine n'est pas autrement expliquée, lorsqu'une CPRM indique des résultats typiques et que les causes d'une cholangite sclérosante secondaire sont exclues (II-2/B1). Une biopsie du foie n'est pas indispensable pour établir le diagnostic de la CSP chez ces patients, bien qu'elle permette d'évaluer l'activité et le stade de la maladie.
2. Une biopsie du foie doit être réalisée afin de diagnostiquer une CSP des petits canaux biliaires si les résultats issus d'une CPRM de haute qualité sont normaux (III/C2). Une biopsie du foie peut également être utile pour identifier des procédés supplémentaires ou alternatifs si les transaminases sériques et/ou les taux sériques d'IgG sont proportionnellement élevés (III/C1).
3. La réalisation d'une CPRE peut être envisagée:
 - (i) Si les résultats d'une CPRM de haute qualité sont incertains (III/C2): le diagnostic de la CSP est établi si la

CPRE donne des résultats caractéristiques.

- (ii) Chez les patients atteints de MII dont les résultats à une CPRM de haute qualité sont normaux, mais pour qui la suspicion d'une CSP (III/C2) est forte.

5.2. Suivi de la CSP

5.2.1. Maladie inflammatoire de l'intestin et risque de cancer du côlon

LA CSP est fortement associée à une MII, avec une prévalence d'une MII dans les pays occidentaux, généralement comprise entre 60 et 80 % [77,78], tandis qu'un rapport récent a indiqué que sur 391 patients japonais, seulement 125 présentaient des antécédents de MII concomitante [99]. La majorité des cas de MII dans la CSP (80 %) sont observés dans la RCH, 10 % dans la maladie de Crohn et les 10 % restants sont classés dans la catégorie des colites indéterminées [100]. Une MII peut être diagnostiquée à tout moment au cours de la CSP, bien que dans la majorité des cas, elle apparaisse avant la CSP. Étant donné que la colite en présence de CSP est légère, voire parfois asymptomatique, une coloscopie associée aux biopsies est recommandée au cours des examens courants des patients souffrant de CSP. Le diagnostic de la MII a des incidences sur le suivi et implique une surveillance de la dysplasie/du cancer, étant donné que les patients atteints de RCH et de CSP sont les plus susceptibles de présenter une dysplasie et un cancer du côlon que ceux ne souffrant que d'une RCH isolée [101,102]. Par rapport aux patients atteints de RCH en l'absence de CSP, la colite associée à une CSP est généralement une pancolite (87 % contre 54 %), avec une iléite de reflux (51 % contre 7 %), sans affecter le rectum (52 % contre 6 %) [100]. Généralement, seul le côlon des patients atteints de CSP et de la maladie de Crohn est affecté. Nous recommandons que les patients atteints de CSP associée à une colite soient inclus dans un programme de surveillance comprenant une coloscopie annuelle et des biopsies dès le moment où la CSP a été diagnostiquée [102].

5.2.2. Affections malignes du système hépatobiliaire associées à la CSP

La CSP est associée à un risque accru d'affections malignes du système hépatobiliaire, notamment les cholangiocarcinomes (CCA). Au sein d'une cohorte importante de 604 patients suédois atteints de CSP suivis pendant 5,7 ans (en moyenne), des affections malignes du système hépatobiliaire (CCA, carcinome hépatocellulaire (CHC) et carcinome de la vésicule biliaire) ont été observées dans 13,3 % des cas, soit un risque 161 fois plus élevé que celui de la population générale [103]. Les CCA sont de loin les affections malignes du système hépatobiliaire associées à la CSP les plus courantes, avec une incidence cumulative de 10 à 15 % [104], tandis que les carcinomes de la vésicule biliaire [85] et les CHC [105] sont observés chez près de 2 % des patients atteints de CSP. Près de 50 % des CCA sont constatés au cours de la première année qui suit le diagnostic de la CSP. Après la première année, le taux d'incidence annuel est compris entre 0,5 et 1,5 % [104]. Bien que des facteurs, comme un âge plus avancé, la consommation d'alcool, le tabagisme, une MII prolongée

avant le diagnostic de la CSP et des antécédents d'affections malignes colorectales aient été soupçonnés d'entraîner un risque accru de CCA associés à la CSP, aucune variable pronostique utile sur le plan clinique n'a été identifiée jusqu'à maintenant. Des marqueurs génétiques potentiels doivent faire l'objet d'une recherche plus approfondie [75]. Les symptômes des CCA issus d'une complication de la CSP sont très difficiles à différencier de ceux associés à une CSP sans affection maligne concomitante. Toutefois, une attention particulière doit être portée aux CCA en cas de détérioration clinique rapide.

Les taux moyens de l'antigène glucidique 19-9 (CA 19-9), marqueur tumoral sérique, sont considérablement plus élevés chez les patients présentant un CCA que chez ceux qui n'en souffrent pas [104]. Dans certains cas individuels, la présence de CA 19-9 ne peut pas être utilisée pour le diagnostic différentiel de la CSP avec ou sans CCA [104]. Différencier les changements bénins et malins de la CSP par des méthodes d'imagerie, telles que les échographies, les CPRM/IRM ou les CPRE, est tout aussi difficile [104,106]. Le CA 19-9 sérique associé à une imagerie du foie peut s'avérer être une technique de dépistage pratique [107], bien qu'une validation future soit nécessaire. Il faut déterminer si une tomographie par émission de positrons au fluorodésoxyglucose (TEP- FGD) dynamique (18F) [108] s'avère plus efficace lorsqu'elle est associée à une TDM ou une IRM. Un échantillonnage cytologique à la brosse et la réalisation d'une biopsie lorsque cela est possible durant une CPRE confèrent davantage de précision au diagnostic des CCA associés à la CSP [104,107,109], bien qu'un affinage méthodologique comprenant la validation d'une analyse d'image numérique (AIN) et l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) des échantillons de cellules [107] soit nécessaire.

Des lésions expansives de la vésicule biliaire associées à la CSP représentent souvent (> 50 %) des adénocarcinomes, quelle que soit leur taille [85]. Une cholécystectomie est recommandée pour les patients atteints de CSP avec une masse au niveau de la vésicule biliaire, même si celle-ci est < 1 cm de diamètre [85]. Le risque de carcinome pancréatique était 14 fois plus important dans la cohorte suédoise de patients atteints de CSP que celui d'une population témoin appariée [103]. Toutefois, son incidence en cas de CSP est considérablement inférieure à celle des affections malignes du système hépatobiliaire, et les stratégies habituelles de dépistage ne sont pas recommandées pour l'instant.

Recommandations

1. Une coloscopie totale associée à des biopsies doit être réalisée chez les patients pour lesquels le diagnostic de la CSP a été établi en l'absence de MII connue (III/C1) et doit être effectuée chaque année (ou tous les 1 ou 2 ans chez les patients individuels) chez les patients souffrant d'une colite dès lors que la CSP a été diagnostiquée (III/C1).
2. Des échographies abdominales annuelles doivent être envisagées si la vésicule biliaire présente des anomalies (III/C2).
3. À l'heure actuelle, aucun marqueur biochimique, ni méthode d'imagerie n'est recommandé pour la détection pré-

coce d'un cholangiocarcinome. Une CPRE avec un échantillonnage cytologique à la brosse (et/ou une biopsie) doit être réalisée si cela est indiqué d'un point de vue clinique (III/C2).

5.3. Traitement de la CSP

5.3.1. Acide ursodésoxycholique (AUDC)

AUDC et progression de la maladie: l'AUDC constitue un traitement efficace contre la cholangite biliaire primitive (CBP) comme cela a été souligné ci-dessus (2.2.1). L'AUDC a, par conséquent, été évalué en vue de déterminer s'il pouvait constituer un traitement éventuel pour la CSP. De petits essais pilotes relatifs à l'AUDC ont été conduits au début des années 1990. Ils ont révélé une amélioration biochimique et, dans certains cas, histologique chez les patients atteints de CSP, suite à l'administration d'une dose comprise entre 10 et 15 mg/kg/jr [110–113]. Un essai plus important a été publié par Lindor en 1997 [114]. Cet essai placebo aléatoire contrôlé en double aveugle a été réalisé sur 105 patients, lesquels ont reçu une dose de 13 à 15 mg/kg d'AUDC pendant 2 ans. Les résultats ont indiqué une amélioration des tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques, mais pas des symptômes, et surtout, aucune amélioration n'a été observée concernant l'histologie du foie évaluée à ce stade de la maladie [114]. Des études ont ensuite démontré que des doses plus élevées d'AUDC peuvent être nécessaires pour enrichir suffisamment les acides biliaires en cas de cholestase, et que ces doses sont également susceptibles d'améliorer l'effet immunomodulateur du médicament. Des études utilisant 20 à 25 mg/kg/jr ont mis en évidence des améliorations considérables concernant la classification histologique de la fibrose hépatique et l'aspect cholangiographique de la CSP, tout en apportant l'amélioration biochimique escomptée [115]. Un essai ouvert plus court a démontré qu'une dose de 25 à 30 mg/kg/jr entraînait une amélioration significative concernant la durée de survie prédite par le score Mayo, bien qu'aucune mesure directe de la progression de la maladie, telle qu'une biopsie du foie ou une cholangiographie, n'ait été réalisée. Les résultats d'une étude pilote de 2 ans, réalisée auprès de 30 patients et axée sur l'établissement de la posologie, ont confirmé cette tendance. Une faible dose (10 mg/kg/jr) et une dose standard (20 mg/kg/jr) se sont avérées efficaces pour améliorer la survie prédite, tandis qu'une dose élevée (30 mg/kg/jr) a mené à une amélioration considérable [116].

Tout le mérite revient à l'essai scandinave relatif à l'AUDC, pour avoir recruté le plus grand groupe de patients atteints de CSP (n = 219), durant la plus longue période de traitement à ce jour (5 ans), à la dose de 17 à 23 mg/kg/jr. L'essai a démontré une tendance en faveur d'une survie accrue au sein du groupe traité à l'AUDC, contrairement au groupe sous placebo [117]. Malgré le nombre relativement important de patients recrutés, cet essai ne disposait pas des ressources suffisantes pour produire des résultats statistiquement significatifs. Comparé aux autres études, la réponse biochimique obtenue au cours de cet essai s'est avérée plus faible que prévu, et des questions ont été soulevées au sujet de la conformité d'une partie de la population étudiée. Récemment, une étude multicentrique de 5 ans, administrant des doses élevées de

28 à 30 mg/kg/jr d'AUDC à 150 patients atteints de CSP a été interrompue, car elle exposait le groupe traité à l'AUDC à un risque accru d'atteindre les principaux critères d'évaluation, tels qu'une transplantation hépatique ou l'apparition de varices en cas de maladie à un stade plus avancé, alors que les caractéristiques biochimiques de chaque patient traité à l'AUDC s'étaient améliorées [118]. Par conséquent, la capacité de l'AUDC à ralentir la progression d'une maladie hépatique associée à la CSP reste incertaine et une dose élevée d'AUDC peut être dangereuse à un stade avancé de la maladie.

AUDC et chimioprévention: des travaux récents ont suggéré que l'AUDC aurait la capacité de prévenir l'apparition d'une néoplasie colique chez les patients atteints de CSP associée à une MII sous-jacente. Des études expérimentales *in vitro* et *in vivo* ont suggéré que l'AUDC serait capable de prévenir le développement d'un carcinome du côlon. Une étude transversale a été réalisée auprès de 59 patients atteints de CSP associée à une rectocolite hémorragique (RCH) et surveillés par des coloscopies. Elle a démontré une diminution significative du risque de dysplasie colique chez les patients traités à l'AUDC, comparativement au taux de dysplasie exceptionnellement élevé du groupe témoin [119]. Une étude de cohorte historique a comparé 28 patients atteints de CSP et de RCH, traités à l'AUDC et 92 patients souffrant de CSP et de RCH, non traités à l'AUDC [120]. Les résultats du traitement à l'AUDC ont démontré une tendance à la réduction du risque de dysplasie et de néoplasie coliques (risque relatif corrigé 0,59, 95 % CI 0,26 à 1,36, $p = 0,17$) et à une baisse de la mortalité (risque relatif corrigé 0,44, 95 % CI 0,22 à 0,90, $p = 0,02$) [120]. Une troisième étude a suivi 52 patients atteints de CSP et de RCH pendant 355 années-patients. Cet essai randomisé et contrôlé contre placebo portant sur l'AUDC a démontré une réduction significative à 0,26 (95 % CI 0,06 à 0,92, $p = 0,003$) du risque de développer une dysplasie colorectale ou un carcinome chez les patients traités à l'AUDC [121].

Les données limitées concernant les effets bénéfiques de l'AUDC sur le risque de développer un CCA proviennent d'études d'observation. Des essais scandinave et américain randomisés et contrôlés contre placebo sur l'AUDC ont été effectués auprès de, respectivement, 219 et 150 patients atteints de CSP. Leurs résultats n'ont démontré aucune différence entre les patients traités à l'AUDC et ceux sous placebo concernant le développement de CCA [117]. Une étude de cohorte allemande a été réalisée auprès de 150 patients sous traitement à l'AUDC, pendant une durée médiane de 6,4 ans. La présence d'un CCA a été constatée chez cinq patients (3,3 %), soit la moitié de l'incidence prévue de CCA en cas de CSP [122]. Une étude scandinave réalisée auprès de 255 patients atteints de CSP, en attente d'une transplantation hépatique, a démontré qu'une absence de traitement à l'acide ursodésoxycholique entraîne un risque indépendant augmenté de développement d'affections malignes du système hépatobiliaire [123].

5.3.2. Immunosuppresseurs et autres agents

Les corticostéroïdes et autres agents immunosuppresseurs n'ont pas amélioré l'activité de la maladie, ni les résultats de la CSP. De petits essais randomisés, contrôlés contre placebo

ou pilotes ont étudié le rôle des agents immunosuppresseurs, tels que la prednisolone, le budésone, l'azathioprine, la ciclosporine, le méthotrexate, le mycophénolate et le tacrolimus, des inhibiteurs du TNF- α , comme la pentoxifylline, l'étanercept, ainsi que des anticorps monoclonaux anti-TNF et des agents antifibrotiques, notamment la colchicine, la pénicillamine ou la pirféridone. Aucune preuve n'existe concernant l'efficacité de ces médicaments. Par conséquent, aucun d'entre eux ne peut être recommandé pour traiter une CSP classique. Ces médicaments pourraient s'avérer efficaces en cas de syndrome de chevauchement entre la CSP et l'HAI (voir ci-dessous), étant donné que les patients pédiatriques et ceux présentant les signes de ce syndrome sont plus susceptibles de répondre à un traitement immunosuppresseur [59,60,98]. Une étude rétrospective réalisée auprès d'adultes, a également démontré les effets bénéfiques des stéroïdes dans un sous-groupe de patients présentant les caractéristiques du chevauchement avec l'HAI [124].

5.3.3. CPRE et thérapie endoscopique

La CPRE était auparavant la procédure de choix pour diagnostiquer une CSP présumée. Elle est néanmoins associée à des risques considérables, notamment l'apparition d'une pancréatite et d'une cholangite [125,126]. Même si un faible taux de complications a été constaté chez des patients «diagnostiqués» avec une CPRE, le taux de complications a toutefois augmenté de près de 14 % lorsque des interventions, telles qu'une dilatation par ballonnet, une sphinctérotomie endoscopique et la pose d'endoprothèse étaient réalisées [4,127].

Des sténoses dominantes du canal cholédoque ont été observées avec un diamètre < 1,5 mm au niveau du canal cholédoque et < 1 mm au niveau des canaux hépatiques droit et gauche [128]. La prévalence de sténoses dominantes du canal cholédoque en cas de CSP des grands canaux biliaires a fait l'objet d'évaluations diverses, avec des incidences comprises entre 10 et 15 %. Des études réalisées sur des animaux et des humains ont suggéré que la décompression d'une obstruction biliaire peut prévenir d'autres dommages et faire régresser la fibrose hépatique [129]. Un traitement endoscopique des sténoses biliaires améliore généralement la biochimie du foie et le prurit, tout en réduisant le risque de présenter une cholangite récurrente. Par conséquent, la dilatation endoscopique répétée des sténoses biliaires dominantes a été réalisée chez des patients symptomatiques [130–132]. Des études non randomisées comparant l'ictère, la cholangite, la transplantation et une analyse des taux de survie avec des estimations issues de modèles pronostiques, ont révélé que les interventions endoscopiques étaient bénéfiques pour les sténoses biliaires dominantes, même si les patients recevaient également de l'AUDC [131,133]. En revanche, une étude suédoise, comparant la biochimie du foie en présence ou en l'absence de sténoses dominantes, a démontré que les variations constatées en cas de cholestase et d'ictère étaient caractéristiques de la CSP, et qu'elles n'étaient pas liées à la dilatation des sténoses dominantes [128]. La méthode optimale et la fréquence de dilatation des sténoses dominantes ne sont donc pas clairement définies. La technique la plus utilisée pour faciliter le drainage biliaire était auparavant la pose d'une endoprothèse plastique, avec ou sans dilatation préalable. Le problème in-

hérent à cette approche est que le retrait ou le remplacement des endoprothèses nécessite la réalisation d'une CPRE et qu'il existe un taux élevé d'occlusion de l'endoprothèse et/ou un risque important de cholangite dans les 3 mois après la pose. Une étude évaluant l'efficacité et l'innocuité d'une pose d'endoprothèse à court terme (c'est-à-dire 9 jours) a donné de meilleurs résultats, notamment en ce qui concerne le risque de cholangite et les taux d'occlusion des endoprothèses [134]. La stratégie d'une pose d'endoprothèse à court terme pendant 2 à 3 semaines est pratiquée par des centres expérimentés. D'autres études ont comparé le rôle d'une pose d'endoprothèse associée à une dilatation par ballonnet. Les résultats se sont avérés similaires à ceux d'une dilatation par ballonnet unique, en termes d'efficacité, avec un taux de complications plus faible, notamment le risque de cholangite (18 % contre 50 %) [135]. Des dilatations multiples durant plusieurs mois ou années sont généralement nécessaires pour maintenir la perméabilité dès lors que les sténoses dominantes sont identifiées et traitées, bien que celles-ci ne se prêtent pas toutes à une intervention endoscopique. Une attention particulière doit être portée à ces patients, et une approche radiologique ou chirurgicale (notamment une transplantation hépatique) doit éventuellement être adoptée pour le traitement.

5.3.4. Transplantation hépatique

La transplantation hépatique constitue la seule thérapie capable de traiter une CSP à un stade avancé. Les taux de survie de un et dix ans après une transplantation hépatique ont récemment dépassé, respectivement, 90 et 80 %, dans les centres expérimentés. La résection de l'arbre biliaire extra-hépatique et la cholédochojunostomie sont généralement considérées comme les méthodes de choix pour la reconstruction des voies biliaires après une transplantation hépatique en cas de CSP [136]. La récurrence de la CSP après une transplantation hépatique a été constatée à divers degrés chez près d'un tiers des patients greffés. Elle est cependant difficile à évaluer en raison de sa similitude à des lésions biliaires de type ischémique, des infections, des lésions d'origine médicamenteuse, des lésions de conservation ou un rejet chronique [137]. Dans différentes cohortes, la récurrence de la CSP a été associée à un rejet résistant aux stéroïdes, à l'administration d'OKT3, à des lésions de conservation, à une incompatibilité ABO, à une infection à cytomégalovirus, au sexe masculin ou à une discordance entre le sexe du donneur et celui du receveur [138]. La réalisation d'une colectomie avant une transplantation hépatique en cas de colite ou de dysplasie colique à un stade avancé a permis de prévenir la récurrence de la CSP, ainsi que l'apparition d'une rectocolite hémorragique [139].

Recommandations

1. Les données disponibles indiquent que l'AUDC (15 à 20 mg/jr) améliore les résultats des tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques et les marqueurs de substitution du pronostic (I/B1), sans toutefois démontrer un bienfait manifeste en matière de survie (III/C2). Les données limitées ne permettent pas encore d'établir des recommandations spécifiques pour l'administration d'AUDC en cas de CSP.
2. A l'heure actuelle, des données probantes évocatrices, mais

limitées, incitent à l'utilisation de l'AUDC dans la chimio-prévention du cancer colorectal associé à la CSP (II-2/C2). L'AUDC est particulièrement indiquée pour les groupes exposés à un risque élevé, tels que ceux présentant des antécédents familiaux importants de cancer colorectal, de néoplasie colorectale antérieure ou de colite sévère de longue date (III/C2).

3. Les corticostéroïdes et autres immunosuppresseurs ne sont pas indiqués pour le traitement de la CSP chez les adultes, à moins que ceux-ci ne présentent les signes évocateurs d'un syndrome de chevauchement (III/C2).
4. Les sténoses dominantes du canal cholédoque, associées à une cholestase sévère doivent être traitées par le biais d'une dilatation des voies biliaires (II-2/B1). La pose d'une endoprothèse biliaire ne doit être effectuée que si la dilatation des sténoses et le drainage biliaire ne donnent pas de résultats satisfaisants (III/C2). L'administration d'une prophylaxie antibiotique est recommandée dans ces cas-là (III/C1).
5. Une transplantation hépatique est recommandée aux patients atteints d'une CSP de stade avancé (II-2/A1) et peut être envisagée pour les patients présentant des signes évocateurs de dysplasie des cholangiocytes ou une cholangite bactérienne grave et récurrente (III/C2).

6. Syndrome de chevauchement entre la CSP et l'HAI

6.1. Diagnostic

Le syndrome de chevauchement entre la CSP et l'HAIP est un trouble d'origine auto-immune mal défini, qui affecte principalement les enfants, les adolescents et les jeunes adultes [98,140–148]. Ses caractéristiques comprennent les signes cliniques, biochimiques et histologiques de l'HAI, tels qu'ils sont résumés dans le score modifié de l'HAI, établi par un groupe d'experts international à des fins d'études [62], ainsi que les données typiques issues de la cholangiographie de la CSP [60]. Le diagnostic rétrospectif du syndrome de chevauchement basé sur le score modifié de l'HAI a été établi chez 8 % des 113 patients néerlandais atteints de CSP [149], et chez 1,4 % des 211 patients américains atteints de CSP (à l'aide de données relativement incomplètes pour l'analyse rétrospective) [150]. L'analyse prospective de 41 patients italiens consécutifs atteints de CSP mettant en évidence: (i) un score corrigé de l'HAI > 15; (ii) la présence d'AAN ou d'AAML dans le titre d'au moins 1:40; et (iii) l'histologie du foie associée à une nécrose fragmentaire, une croissance des lymphocytes en rosette et une inflammation périportale ou périséptale, modérée ou grave, a révélé la présence du syndrome de chevauchement entre la CSP et l'HAI, tel que défini par ces critères dans 17 % des cas [151]. Ces patients ont été traités avec de l'AUDC (15 à 20 mg/kg/jr), de la prednisolone (0,5 mg/kg/jr, augmentée à 10 à 15 mg/jr) et 50 à 75 mg d'azathioprine, en présentant une réponse biochimique satisfaisante.

Les séries de cas les plus importantes signalées à ce jour comprennent 27 enfants anglais atteints du syndrome de chevauchement entre la CSP et l'HAI [98] sur 55 enfants présentant les signes cliniques, biochimiques et histologiques de l'HAI, suivis de façon prospective pendant 16 ans. Les enfants et les adolescents atteints du syndrome de chevauchement entre

la CSP et l'HAI souffraient plus généralement d'une MII et présentaient plus souvent des pANCA atypiques sériques que ceux atteints d'une HAI isolée. À part cela, ils présentaient des signes et des symptômes identiques à ceux des autres patients. Le taux de transaminases sériques s'est avéré être plus élevé dans l'HAI, tandis que le taux de PAL sériques, normalement plus élevé dans la CSP, peut être normal chez les patients atteints du syndrome de chevauchement entre la CSP et l'HAI et d'une HAI isolée. La sensibilisation croissante envers le syndrome de chevauchement entre la CSP et l'HAI a mené à la constatation que l'apparition de l'HAI et de la CSP est probablement séquentielle, comme cela a été observé chez les enfants [98] et les adultes [152]. Par conséquent, la CSP doit être exclue chez les patients atteints d'HAI qui développent une maladie cholestatique et/ou deviennent résistants à l'immunosuppression.

6.2. Traitement

L'AUDC est largement utilisée dans le traitement de la CSP, bien que son efficacité à long terme n'ait pas encore été établie [112–117]. L'AUDC a été utilisée conjointement avec des agents immunosuppresseurs dans le traitement du syndrome de chevauchement entre la CSP et l'HAI [98,151]. Une réponse à un traitement immunosuppresseur a été observée chez les enfants [98]. L'AUDC associée à des agents immunosuppresseurs peut donc constituer un traitement médical indiqué pour la plupart des patients atteints du syndrome de chevauchement entre la CSP et l'HAI [151], bien qu'aucune donnée provenant d'essais cliniques contrôlés ne soit disponible. Le pronostic du syndrome de chevauchement entre la CSP et l'HAI s'est avéré être meilleur que celui de la CSP [151] et moins bon que celui de l'HAI [148]. Une transplantation hépatique est indiquée pour les patients en phase terminale de la maladie.

Recommandations

1. Le syndrome de chevauchement entre la CSP et l'HAI est un trouble d'origine auto-immune mal défini, caractérisé par les signes histologiques de l'HAI et les résultats de cholangiographie typiques de la CSP (III/C2).
2. Un traitement médical à l'AUDC, associé à une thérapie immunosuppressive est recommandé dans la prise en charge du syndrome de chevauchement entre la CSP et l'HAI, malgré l'absence de données probantes due à un manque d'études adéquates (III/C2). Une transplantation hépatique constitue le traitement de choix pour les patients en phase terminale de la maladie (III/ A1).

7. Cholangite associée aux immunoglobulines G4

7.1. Diagnostic

La cholangite associée aux immunoglobulines G4 (CAI) est une maladie des voies biliaires récemment décrite, dont l'étiologie est inconnue. Elle présente des caractéristiques biochimiques et des images de cholangiographie qui sont indiscernables de ceux de la CSP, en impliquant fréquemment les canaux biliaires extra-hépatiques et une réponse à un traitement anti-inflammatoire. Elle est souvent associée à une pancréatite

auto-immune et d'autres maladies fibreuses. Elle est également caractérisée par un taux élevé d'IgG4 sériques et une infiltration des plasmocytes IgG4 positifs dans les canaux biliaires et le tissu hépatique [153–159]. Contrairement à la CSP, la CAI n'est pas associée à une MII. Des données pré-liminaires suggèrent que l'immunopathogenèse de la CAI diffère fortement de celle d'autres maladies cholestatiques du foie d'origine auto-immune, telles que la CSP et la CBP. En effet, les lymphocytes T auxiliaires (Th2) et les cytokines T régulatrices (Tregs) sont fortement surexprimés chez les patients atteints de CAI [158]. Dans les cohortes les plus importantes, respectivement de 53 et 17 patients atteints de CAI [159,157], l'âge médian de la plupart des patients de sexe masculin (7/8) au moment du diagnostic était d'environ 60 ans.

Il a récemment été proposé que le diagnostic de la CAI soit définitif si les patients présentant une ou plusieurs sténoses au niveau des canaux biliaires intra-hépatiques, extra-hépatiques proximaux et/ou intra-hépatiques:

- (i) avaient récemment subi une chirurgie pancréatique/biliaire ou une microbiopsie du pancréas révélant les signes diagnostiques d'une pancréatite auto-immune (PAI)/CAI; ou
- (ii) présentaient des résultats d'examen d'imagerie typiques d'une PAI et un taux élevé d'IgG4; ou
- (iii) remplissaient deux des trois critères suivants (taux élevé d'IgG4 sériques; résultats d'examen d'imagerie évocateurs d'une pancréatite; autres signes sur les organes, notamment une sialadénite sclérosante, une fibrose rétropéritonéale, ou une affection gastro-intestinale et une lymphadénopathie abdominale associée à une infiltration des plasmocytes IgG4 positifs; > 10 plasmocytes IgG4-pos. par champ à fort grossissement lors des biopsies du canal cholédoque) et présentaient une réponse adéquate au bout de 4 semaines de traitement par corticostéroïdes, en permettant ainsi le retrait de l'endoprothèse, sans provoquer de récurrence ou de cholestase obstructive, afin d'obtenir des résultats aux tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques <2× LSN, et de présenter des taux d'IgG4 et de CA 19-9 inférieurs [159].

Bien qu'il n'ait pas encore été contre-validé dans une cohorte indépendante de patients atteints de CAI, ce diagnostic peut temporairement servir de guide pour le diagnostic de la CAI.

7.2. Traitement

Un traitement immunosuppresseur s'est avéré avoir un effet considérable sur l'activité inflammatoire de la CAI. En outre, une rémission totale à long terme a été observée après trois mois de traitement. Toutefois, l'étendue de la maladie est susceptible d'affecter la réponse à long terme. Une analyse rétrospective a démontré que les patients présentant des altérations des canaux biliaires extra-hépatiques proximaux et intra-hépatiques sont exposés à un risque de récurrence plus élevé après l'interruption du traitement que les patients souffrant uniquement de sténoses du canal cholédoque [159]. Par conséquent, les corticostéroïdes sont considérés comme le traitement initial approprié pour cette maladie. Des doses d'azathioprine allant jusqu'à 2 mg/kg/jr sont indiquées pour les patients présentant des sténoses proximales et intra-hépatiques, ainsi que

pour ceux ayant fait l'objet d'une récurrence durant/après le traitement aux corticostéroïdes. Un traitement d'une durée de 3 mois est suffisant pour certains patients, bien qu'une thérapie d'entretien à long terme, comprenant l'administration de doses faibles, puisse être nécessaire lorsque l'activité de la maladie ne s'est pas entièrement arrêtée ou en cas de récurrence.

Recommandations

1. La CAI est une cholangite sclérosante sensible aux corticostéroïdes (II-2/C2), dont l'immunopathogénèse est inconnue. Contrairement à la CSP, cette maladie affecte surtout les patients plus âgés. Elle présente un bon pronostic à long terme après une réponse adéquate au traitement immunosuppresseur (II-2/C2).
2. Le diagnostic de la CAI est fait chez les patients présentant les images de cholangiographie typiques d'une cholangite sclérosante, sur la base des caractéristiques (i) histologiques de la pancréatite auto-immune (PAI)/CAI ou (ii) des résultats d'examen d'imagerie typiques d'une PAI et un taux élevé d'IgG4; ou (iii) deux critères diagnostiques biochimiques, histologiques et d'examen d'imagerie, ainsi qu'une réponse adéquate à un traitement aux corticostéroïdes de 4 semaines, afin de permettre le retrait de l'endoprothèse biliaire sans provoquer de récurrence ou de cholestase obstructive, en vue d'obtenir des résultats aux tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques $< 2 \times$ LSN (III/C2).
3. Un traitement de la CAI à long terme avec des corticostéroïdes et/ou de l'azathioprine peut être nécessaire après une récurrence de la maladie ou si la réponse obtenue n'est pas satisfaisante (III/C2).

8. Maladies génétiques cholestatiques du foie

8.1. Maladie hépatique associée à une fibrose kystique

La maladie hépatique associée à la fibrose kystique (MHAFK) a été observée chez près de 27 % des patients atteints de FK suivis à long terme. Elle est caractérisée par une hépatomégalie, une élévation persistante à au moins deux reprises des résultats des enzymes hépatiques sériques, ainsi que des anomalies détectées par échographie [160]. Elle se manifeste par une cholestase néonatale, une stéatose hépatique et une cirrhose focale ou multilobulaire. Les complications de la MHAFK constituent aujourd'hui la cause la plus fréquente de décès lié à la maladie chez les patients atteints de FK.

8.1.1. Diagnostic

Les critères de diagnostic pour la MHAFK ne sont pas clairement définis. L'hépatomégalie associée à un FK est présente chez un tiers des patients atteints de FK et peut résulter d'une MHAFK ou d'un cœur pulmonaire avec une congestion du foie. La réalisation de tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques (PAL, ALT, AST, bilirubine) est recommandée tous les ans chez les patients atteints de FK [161]. Une élévation des enzymes hépatiques supérieure à $1,5 \times$ LSN doit impliquer la réalisation d'un contrôle au bout de 3 à 6 mois. Lorsque cette élévation persiste, des examens supplémentaires doivent être effectués afin d'évaluer plus précisément les lésions hépa-

tiques (temps de prothrombine, albumine) et d'exclure les autres causes de maladie hépatique (comme les médicaments, les toxines, les infections, l'atrésie biliaire, les calculs biliaires, un déficit en antitrypsine, une hépatite auto-immune, une CSP ou d'autres causes expliquant une obstruction du canal cholédoque). Une échographie peut révéler les signes d'une MHAFK, tels qu'une hépatomégalie ou une altération du canal cholédoque [161]. La biopsie du foie fait l'objet de controverses, en raison de la nature focale de la fibrose/cirrhose dans de nombreux cas.

8.1.2. Traitement

Aucun traitement bénéfique pour le pronostic à long terme de la MHAFK n'a été découvert. L'optimisation de l'état nutritionnel des patients cholestatiques est recommandée afin de prévenir une carence en vitamines et la malnutrition, bien que son efficacité n'ait pas été démontrée. L'administration d'AUDC à des doses comprises entre 20 et 30 mg/kg/jr s'est avérée efficace pour améliorer considérablement les résultats des tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques [162,163], stimuler la sécrétion biliaire jusqu'alors perturbée, améliorer l'aspect histologique (au bout de 2 ans) [164] et l'état nutritionnel.

La dose optimale d'AUDC et son impact sur la survie en cas de FK reste à déterminer.

Le traitement des complications de la cirrhose n'est pas différent de celui des autres maladies hépatiques. Le traitement médical de l'hypertension portale, associée à des bêta-bloquants et/ou un traitement endoscopique des varices, n'a pas été correctement évalué en cas de MHAFK. Néanmoins, une dérivation chirurgicale facultative réalisée chez des patients hypertendus a permis d'assurer une survie à long terme dans des séries de cas [165]. Les résultats d'une transplantation hépatique sont comparables à ceux d'autres maladies hépatiques en phase terminale.

Recommandations

1. La MHAFK affecte un tiers des patients atteints de FK au cours de leur suivi à long terme, bien qu'elle ne soit pas clairement définie. Sa présence peut être révélée par la détection d'une hépatomégalie (III/C2), la réalisation annuelle de tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques (III/C2), et, en cas d'anomalies, par une échographie du foie (III/C2).
2. L'administration d'AUDC (20 à 30 mg/kg/jr) améliore les résultats des tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques (I/C1) et les paramètres histologiques (III/C1) en cas de MHAFK. Aucun traitement médical bénéfique pour la MHAFK à long terme n'a été découvert (III/C2). La transplantation hépatique constitue le traitement de choix pour une MHAFK en phase terminale (III/B1).

8.2. Cholestase intra-hépatique progressive familiale

8.2.1. Classification

La cholestase intra-hépatique progressive familiale (PFIC) comprend un groupe de trois maladies cholestatiques héréditaires, susceptibles d'apparaître peu de temps après la naissance ou à un jeune âge et évoluant rapidement vers le stade terminal [166]. Des mutations de gènes codant pour le transporteur canaliculaire des cassettes de fixation à l'ATP (ABC) sont à l'origine de ces troubles rares.

La PFIC de type 1 (anciennement «maladie de Byler») apparaît généralement au cours de la période néonatale, en étant accompagnée des signes et des symptômes (un prurit) d'une maladie hépatique. Une élévation du taux des transaminases sériques, de la bilirubine et des acides biliaires est présente, en contraste avec de faibles taux de γ GT (contrairement à l'atrésie biliaire et au syndrome d'Alagille). Une histologie du foie révèle une fibrose, mais pas de prolifération des canalicules biliaires. La plupart des patients arrivent en phase terminale de la maladie avant la fin de la première décennie de leur vie. La diarrhée, une pancréatite, un retard de croissance staturo-pondéral et des troubles auditifs sont les manifestations extra-hépatiques de ce défaut génétique, entraîné par des mutations du gène ATP8B1, lequel code pour une flippase phospholipide, la phosphatidylsérine FIC1 [167,168].

La PFIC de type 2 (anciennement «syndrome de Byler») apparaît comme la PFIC de type 1 pendant la petite enfance, en étant accompagnée des signes et des symptômes cliniques et biochimiques d'une maladie hépatique progressive, mais avec de faibles taux de γ GT. Une histologie révèle une inflammation portale et une hépatite à cellules géantes. Des études réalisées au microscope électronique ont observé une bile granulaire épaisse dans la PFIC1 et une bile amorphe dans la PFIC2. La PFIC2 est due à des mutations du gène ABCB11, lequel code pour la pompe d'exportation canaliculaire des sels biliaires, ABCB11/BSEP [169]. L'évolution de la maladie PFIC2 est compliquée par le développement fréquent de carcinomes hépatocellulaires [170], d'où le fait que la transplantation hépatique est une option thérapeutique intéressante.

La PFIC de type 3 apparaît généralement durant les premières années de l'enfance, en s'accompagnant d'une cholestase progressive [171], bien que la manifestation de la maladie et le développement d'une cirrhose aient été récemment observés chez les adultes [95]. Contrairement à la PFIC1 et la PFIC2, le taux de γ GT est généralement élevé dans la PFIC3. Outre une inflammation portale et une fibrose/cirrhose, l'histologie révèle également une prolifération importante des canalicules biliaires. La PFIC3 peut être associée à des calculs biliaires intra-hépatiques. La PFIC3 est due à des mutations du gène ABCB4, lequel code pour le transporteur canaliculaire des phospholipides, ABCB4/MDR3 [171].

8.2.2. Traitement

Aucun traitement bénéfique pour le pronostic à long terme de la PFIC n'a été découvert. Un apport supplémentaire en triglycérides à chaîne moyenne et de vitamines liposolubles est généralement recommandé pour les enfants. L'AUDC s'est avérée efficace pour améliorer les résultats de tests biochimiques chez près de 50 % des patients atteints de PFIC3

[172], bien qu'elle n'ait généralement aucun effet sur la PFIC1 et la PFIC2. La rifampicine permet d'atténuer le prurit. Une dérivation biliaire partielle et une exclusion iléale, observées dans des séries de cas, ont permis d'améliorer les signes et les symptômes de la PFIC1, mais également de la PFIC2 [173,174]. La transplantation hépatique est le traitement recommandé pour la PFIC à sa phase terminale.

Recommandations

1. Les PFIC de type 1, 2 et 3 sont des troubles cholestatiques chroniques progressifs rares qui apparaissent durant la petite enfance et l'adolescence. Les PFIC de type 1 et 2 sont caractérisées par un faible taux de γ GT, un prurit sévère et diverses manifestations extra-hépatiques.
2. Aucun traitement médical bénéfique pour le pronostic à long terme de la PFIC n'a été découvert (III/C2). L'AUDC améliore les résultats des tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques d'une partie des patients atteints de PFIC3 (III/C2). La rifampicine peut atténuer le prurit (III/C2). Une dérivation biliaire partielle s'est avérée avoir des effets cliniques et biochimiques bénéfiques pour la PFIC1 et la PFIC2 (III/C2). Une transplantation hépatique est recommandée pour les patients en phase terminale de la maladie (III/B1).

8.3. Cholestase intra-hépatique récurrente bénigne

Les cholestases intra-hépatiques récurrentes bénignes (BRIC) de type 1 et 2 sont des troubles cholestatiques aigus affectant les adolescents et les adultes. Elles correspondent aux formes bénignes de la PFIC1 et de la PFIC2, principalement en raison de mutations faux-sens des gènes ATP8B1 et ABCB11 [166,171]. La BRIC est caractérisée par des épisodes aigus de cholestase, d'ictère et de prurit sévère, entraînés par des facteurs inconnus, qui disparaissent complètement au bout de plusieurs semaines ou mois, pour réapparaître après une période asymptomatique de plusieurs mois ou années. La BRIC1, comme la PFIC1, peut être associée à une pancréatite, tandis que la BRIC2 peut s'accompagner de calculs biliaires [166]. La fibrose hépatique observée en présence d'une BRIC a mis en évidence la présence d'un continuum entre la BRIC et la PFIC dans certains cas [175].

Aucun traitement médical efficace contre la BRIC n'a été découvert. L'AUDC et la rifampicine ont fait l'objet de constatations empiriques selon lesquelles elles affecteraient l'évolution de la BRIC, en agissant comme un drain naso-biliaire [176].

Recommandations

1. La BRIC est caractérisée par des épisodes aigus de cholestase, de jaunisse et de prurit sévère, qui disparaissent complètement au bout de plusieurs semaines ou mois (III/C1).
2. Aucun traitement fondé sur des données probantes n'a été établi pour la BRIC. Des tentatives de traitement avec de l'AUDC, de la rifampicine ou un drain naso-biliaire en sont encore au stade expérimental (III/C2).

Tableau 5
Médicaments entraînant le plus fréquemment une cholestase hépatocellulaire ou ductulaire/ductale.

Cholestase hépatocellulaire	Cholestase ductulaire/ductale
Hormones sexuelles	Allopurinol
Carbamazépine	Amoxicilline/acide clavulanique
Chlorpromazine	Azathioprine
Amoxicillin-acide clavulanique	Barbituriques
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	Captopril Éryt
Érythromycine, clarithromycine	Carbamazépine
Nitrofurantoïne	Chlorpropamide
Chlorpropamide	Clindamycine
Azathioprine	Phénytoïne
Ciclosporine	Sulpiride
Propafénone	Triméthoprim-sulfaméthoxazole
Nifédipine	Plantes médicinales
Plantes médicinales	
AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), Numésulfide	

8.4. Syndrome d'Alagille

Le syndrome d'Alagille est une maladie autosomique dominante affectant plusieurs organes, présente chez les enfants et les adolescents. Elle est caractérisée par une cholestase chronique progressive associée à une ductopénie, sans provoquer de changements inflammatoires notables dans l'histologie du foie [177]. Les signes et les symptômes extra-hépatiques affectent presque tous les systèmes organiques, tels que le cœur, les reins, le squelette, le système nerveux central, et se caractérisent par un faciès typique, avec un hypertélorisme, des yeux enfoncés et une voûte nasale aplatie. L'observation de ces caractéristiques chez de jeunes patients cholestatiques souffrant d'un prurit sévère fréquent peut conduire au diagnostic du syndrome d'Alagille. La maladie est due à des mutations du gène JAG chez 70 % des patients. Aucun traitement efficace n'a été découvert. Fait intéressant, une dérivation biliaire partielle s'est avérée efficace pour soulager les patients souffrant d'un prurit sévère.

Recommandations

1. Le syndrome d'Alagille est caractérisé par une cholestase accompagnée d'un prurit et une ductopénie affectant les jeunes patients. Il est associé à une diversité de stigmates et de symptômes extra-hépatiques affectant plusieurs organes, résultant de mutations du gène JAG1 (III/C2).
2. Aucun traitement médical efficace n'a été découvert (III/C2).

9. Maladie cholestatique du foie d'origine médicamenteuse

Les lésions cholestatiques aiguës d'origine médicamenteuse correspondent à l'une des trois principales formes de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (LHOM). Elles ont été définies par un consensus international et sont caractérisées par une élévation du taux de phosphatases alcalines sériques (PAL) $>2 \times$ LSN ou un ratio alanine aminotransférase (ALT)/PAL (toutes deux supérieures à la LSN) <2 [178]. En revanche, les lésions hépatocellulaires d'origine médicamenteuse exprimées sous la forme prédominante des LHOM sont définies par un taux d'ALT isolé $>2 \times$ LSN ou un ratio ALT/AP (tous

deux supérieurs à la LSN) >5 , tandis que les lésions de type mixte sont caractérisées par un ratio ALT/AP de 2 à 5. Les lésions cholestatiques d'origine médicamenteuse présentent un meilleur pronostic que celui des lésions hépatocellulaires d'origine médicamenteuse [179]. Plusieurs centaines de médicaments, remèdes à base de plantes et produits illicites se sont révélés comme étant à l'origine de lésions cholestatiques d'origine médicamenteuse. Des réactions hépatiques indésirables sont prévisibles et doses dépendantes dans de très rares cas. Dans la grande majorité des cas, elles sont dues à des mécanismes idiosyncrasiques ou hypersensibles imprévisibles. Concernant de nombreux médicaments, la prévalence constatée des LHOM se situe entre 1 pour 10 000 et 1 pour 100 000 patients, et environ 30 % des patients cholestatiques atteints de LHOM. Ces estimations sont néanmoins affaiblies par une importante sous-déclaration des LHOM. Les facteurs environnementaux et génétiques peuvent déterminer la sensibilité [180]. Des variations déterminées génétiquement au niveau des transporteurs hépatobiliaires, ainsi que l'expression et de la fonction des enzymes de biotransformation peuvent être des facteurs de risque importants concernant la sensibilité d'un individu à la cholestase, en cas de stress xénotiques induits par des médicaments.

9.1. Diagnostic

Étant donné qu'il n'existe pas de test diagnostique spécifique, le diagnostic nécessite une suspicion clinique, une connaissance rigoureuse des médicaments prescrits, une étude de la relation temporelle entre la prise de médicament et la maladie hépatique, ainsi que l'exclusion d'autres troubles. La reprise du traitement peut confirmer le diagnostic, mais est potentiellement dangereuse, contraire à l'éthique et non indiquée dans les pratiques cliniques. Toutefois, une reprise accidentelle du traitement peut parfois permettre d'établir un diagnostic. Lorsqu'une lésion cholestatique d'origine médicamenteuse est suspectée, une biopsie du foie n'est généralement pas nécessaire, et l'évolution naturelle après l'interruption du traitement est rigoureusement suivie jusqu'à ce que les résultats des tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques soient normaux, dans un délai de 3 mois pour la plupart des cas. Une évolution sévère, progressive ou prolongée, peut nécessiter une biopsie du foie dans le but d'obtenir des informations supplémentaires sur le type de lésion hépatique et d'exclure les autres causes de cholestase. Une échographie abdominale est indiquée pour exclure d'autres maladies hépatiques (voir introduction 1).

9.2. Mécanismes pathogènes et médicaments les plus fréquemment administrés

Une cholestase d'origine médicamenteuse peut être due à deux grands mécanismes et sites d'action, [1] l'inhibition de l'expression des transporteurs hépatocellulaires et/ou la fonction associée à l'altération de la sécrétion de la bile à un niveau hépatocellulaire (tableau 5) et [2] l'induction d'une réaction inflammatoire idiosyncrasique ou hypersensible au niveau ductulaire/cholangiocellulaire de la bile, avec une cholestase ductulaire/ductale qui peut également interférer avec la sécrétion de la bile par les hépatocytes (tableau 5). Dans de

rare cas, les médicaments entraînent un syndrome de disparition des voies biliaires (SDVB) dont la progression peut induire une cirrhose biliaire [181,182]. Divers facteurs, tels que l'âge, le sexe, la posologie ou l'administration conjointe de médicaments peuvent entraîner le risque de présenter une lésion hépatique d'origine médicamenteuse [183].

9.3. Traitement

Aucun traitement efficace n'a été découvert pour la cholestase d'origine médicamenteuse, excepté le retrait du médicament [184]. La prévention et la détection précoce de résultats anormaux aux tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques, associées au retrait rapide du médicament soupçonné, sont essentielles pour éviter l'apparition d'une lésion hépatique grave. Dans certains cas, l'hépatotoxicité est sévère, invalidante ou engage le pronostic vital du patient, et peut nécessiter une transplantation hépatique. Certaines études ont révélé que l'acide ursodésoxycholique (AUDC) peut avoir des effets bénéfiques sur la cholestase dans deux tiers des cas [185]. Le bienfait potentiel d'un traitement aux corticostéroïdes en cas de cholestase d'origine médicamenteuse a été observé occasionnellement et est particulièrement attendu en cas de cholestase induite par une hypersensibilité, bien qu'aucun essai contrôlé n'ait été réalisé sur ce sujet [182]. Les résultats d'une lésion cholestatique d'origine médicamenteuse, après le retrait du médicament, sont généralement bons [186]. Une cholestase prolongée peut occasionnellement survenir par la suite. Le médicament qui, typiquement, entraîne une cholestase de plus de 6 mois est la chlorpromazine. Elle peut induire le «syndrome de paucité des voies biliaires en cas de maladie hépatique d'origine médicamenteuse», à l'origine de lésions hépatiques permanentes [187]. Une minorité de patients souffrant de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse ont présenté, durant leur suivi, des résultats anormaux aux tests hépatiques et des lésions hépatiques persistantes à l'histologie [186].

Recommandations

1. Le diagnostic d'une maladie cholestatique du foie d'origine

médicamenteuse (PAL >2× LSN ou ratio ALT (×LSN)/PAL (×LSN) < 2) est principalement appuyé par la relation temporelle entre la prise du médicament et l'apparition du tableau clinique, ainsi que l'exclusion des autres causes (III/C1). Une biopsie du foie n'est pas indispensable (III/C2).

2. Le retrait rapide du médicament soupçonné et une surveillance clinique et biochimique rigoureuse sont recommandés (III/C2). Des tentatives thérapeutiques avec de l'AUDC ou des corticostéroïdes sont considérées comme des traitements expérimentaux en raison du manque d'essais contrôlés appropriés (III/C2).

10. Troubles cholestatiques durant la grossesse

10.1. Cholestase intra-hépatique gravidique (CIG)

La cholestase intra-hépatique gravidique (CIG, également dénommée cholestase intra-hépatique gestationnelle) est une forme réversible de cholestase, caractérisée par (i) un prurit intense durant la grossesse (apparaissant au cours du deuxième ou troisième trimestre dans la plupart des cas), (ii) une activité importante des ALT sériques et un taux sérique élevé des acides biliaires à jeun, et (iii) un soulagement spontané des signes et symptômes après la naissance (dans les 4 à 6 semaines) [188,189]. En Europe, près de 0,4 à 2,0 % des grossesses sont affectées [188,190]. L'importance clinique de la CIG concerne les risques potentiels pour le fœtus (prématurité spontanée ou iatrogène, événements asphyxiques durant l'accouchement ou mort du fœtus in utero), bien que les taux de mortalité périnatale issus d'études récentes (9/1000) soient si-milaires aux chiffres de population, principalement grâce aux améliorations dans le domaine des soins obstétriques et néonataux [191]. Le prurit (généralement plus intense la nuit) altère la qualité de vie de la mère. La CIG est très rarement associée à une stéatorrhée et à une hémorragie en post-partum, en raison d'une carence en vitamine K.

La pathogenèse de la CIG est multifactorielle, et implique des facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux, lesquels jouent un rôle important. La CIG entraîne une augmentation du flux des acides biliaires de la mère vers le fœtus,

Tableau 6
Caractéristiques de la CIG, HELLP syndrome et stéatose hépatique aiguë gravidique [196].

	CIG	HELLP	SHAG
% des grossesses	0,1 à 1,0	0,2 à 0,6	0,005 à 0,01
Trimestre	(2 ^o ou) 3 ^o	3 ou post-partum	3 ou post-partum
Antécédents familiaux	Fréquents	Aucun	Occasionnels
Présence de pré-éclampsie	Aucune	Oui	50 %
Signes cliniques typiques	Prurit Taux élevé d'ALT/AST sériques à jeun dans les acides biliaires	Hémolyse Résultats élevés des tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques Throm-bocytopénie	Insuffisance hépatique associée à un ictère léger, coagulo-pathie, encéphalopathie, hypoglycémie, DIC
ALT (au-dessus de la normale)	léger à 10 à 20 fois	léger à 10 à 20 fois	5 à 15 fois, variable
Bilirubine	< 5 mg/dL (< 85 Imol/l)	généralement < 5 mg/dL (< 85 Imol/l)	souvent < 5 mg/dL (< 85 Imol/l)
Imagerie hépatique	Normale	Infarctus hépatique, héma-tomes, rupture hépatique	Infiltration de graisse
Mortalité maternelle (%)	0	1 à 25	7 à 18
Mortalité fœtale/périnatale (%)	0,4 à 1,4	11	9 à 23
Récidive au cours des grossesses subséquentes	45 à 70	4 à 19	20 à 70 (porteuses des mutations du gène codant la LCHAD) Rare (autres)

LCHAD: La sous-unité de la chaîne longue de la 3-hydroxyacyl coenzyme A déshydrogénase.

dont témoigne un taux élevé d'acides biliaires dans le liquide amniotique, le sang ombilical et le méconium [192]. Le rôle principal des facteurs hormonaux est souligné par une incidence plus élevée de la CIG dans les grossesses gémellaires et la constatation que des doses élevées de contraceptifs oraux et de progestérone peuvent entraîner une CIG [188]. Une incidence accrue de la CIG dans une même famille et les différences ethniques indiquent des facteurs génétiques. Des études génétiques récentes ont identifié des variations génétiques au niveau des protéines de transport hépatocanaliculaire (transporteur B4 de cassettes de fixation à l'ATP (ABC) = floppase phosphatidylcholine, transporteur B11 de l'ABC = pompe d'exportation des sels biliaires, transporteur C2 de l'ABC = transporteur d'anion organique conjugué, ATP8B1 = FIC1) et leurs régulateurs (tels que le farnesoid X receptor (FXR) des capteurs des acides biliaires) chez certaines patientes atteintes de CIG [189]. De légers dysfonctionnements de ces transporteurs hépatocanaliculaires peuvent entraîner une cholestase lorsque leur capacité à transporter des hormones ou d'autres substrats est dépassée durant la grossesse. Actuellement, des tests génétiques sont réalisés uniquement dans des laboratoires de recherche et ne sont pas applicables pour le diagnostic ou la stratification du risque. Toutefois, une analyse de la mutation du gène ABCB4 peut être envisagée par la suite, si la cholestase (associée à une hausse du taux d' γ GT) persiste après la naissance.

10.1.1. Diagnostic

La peau doit être examinée afin de différencier les lésions de grattage et les autres troubles cutanés, tels qu'un eczéma et une éruption pruritique en rapport avec la grossesse. Bien que le prurit puisse apparaître avant les anomalies de la fonction hépatique, des tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques (ALT, bilirubine, γ GT, acides biliaires, et temps de prothrombine) doivent être réalisés chez toutes les femmes enceintes souffrant de démangeaisons et doivent être effectués à nouveau en cas de prurit persistant si les résultats sont normaux. Le diagnostic de la cholestase gravidique est basé sur un prurit inexplicé et des concentrations sériques élevées des acides biliaires (P11 $\mu\text{mol/L}$) [192]. Une élévation isolée des acides biliaires peut se produire, bien que cela ne soit pas fréquent. Chez la plupart des patientes, l'activité des ALT est également élevée. Les acides biliaires représentent l'indicateur le plus sensible de la cholestase gravidique et leur élévation peut survenir avant l'apparition d'anomalies détectées par d'autres tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques. Des taux d'acides biliaires $> 40 \mu\text{mol/L}$ à tout moment durant la grossesse et une apparition précoce de la CIG (< 33 semaines de grossesse) peuvent être associés à un taux de complications considérablement plus élevé pour le fœtus [190,193–195]. Les patientes atteintes de CIG, avec des variantes du gène ABCB4 présentent généralement des taux d' γ -GT élevés, lesquels sont habituellement normaux en cas de CIG. Un ictère léger, associé à des concentrations sériques de bilirubine conjuguée dont l'élévation est seulement modérée, survient dans 10 à 15 % des cas. Une biopsie du foie n'est généralement pas justifiée.

Une pré-éclampsie et une stéatose hépatique aiguë gravidique sont les causes spécifiques de résultats anormaux des

Tableau 7
Possibilités de traitement médical pour les troubles cholestatiques durant la grossesse [207,208].

Indication/médicament	Risque fœtal (catégorie FDA)	Utilisation et innocuité
Troubles d'origine auto-immune		
AUDC	B	Risque faible
Prednisolone	C	Risque faible: augmenté risque de fente palatine [211], insuffisance surrénale [212]
Azathioprine	D	Risque faible
Cholangite bactérienne		
Ampicilline	B	Risque faible
Sédation et analgésie		
Fentanyl	C	À administrer à de
Mépididine	B	À administrer à de
Midazolam	D	À administrer à de
Propofol	B	Evitar en el primer (y segundo) trimestre

Catégories des risques fœtaux (FDA): A: aucun risque; B: risque observé dans les études sur les animaux, mais pas chez les humains; C: le risque pour la santé humaine ne peut être exclu; D: risque; X: contre-indication absolue.

enzymes hépatiques sériques durant la grossesse, qui peuvent faire partie du diagnostic différentiel en cas de CIG atypique ou précoce (tableau 6).

Des anomalies persistantes après l'accouchement doivent mener à la recherche d'autres maladies hépatiques chroniques, comme la CBP, la CSP, la mutation du gène ABCB4 ou une hépatite C chronique, lesquelles peuvent être associées à l'apparition d'un prurit au terme de la grossesse.

10.1.2. Traitement

L'acide ursodésoxycholique (AUDC, 10 à 20 mg/kg par jour) est considéré comme le traitement de première intention pour la CIG, et a été établi sur les données probantes issues d'essais cliniques randomisés [193,194,197–200]. L'AUDC peut atténuer le prurit et améliorer les résultats des tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques chez 67 à 80 % des patientes atteintes de CIG. Toutefois, la diminution du taux de complications pour le fœtus est inconnue, étant donné que celui-ci s'est avéré faible dans les essais récents chez les patientes traitées à l'AUDC, tout comme chez celles traitées avec un placebo.

La dexaméthasone (12 mg/jr pendant 7 jours) favorise la maturité des poumons fœtaux, bien qu'elle soit inefficace pour soulager le prurit et réduire les taux d'ALT chez les patientes atteintes de CIG [197]. Par conséquent, ce médicament n'est pas indiqué pour le traitement de la CIG [191].

La S-adénosylméthionine est moins efficace que l'AUDC [200], bien qu'elle soit susceptible d'avoir un effet additif [199]. Si le prurit ne répond pas correctement à un traitement standard par AUDC au bout de plusieurs jours, la dose peut être augmentée jusqu'à 25 mg/kg/jr [201], ou un autre traitement avec de la S-adénosylméthionine (associé à de l'AUDC) ou de la rifampicine peut être envisagé sur une base individuelle (voir la section 4.1). Les émoullissants topiques sont sans danger, mais leur efficacité est inconnue.

Une prise en charge obstétricale active (comprenant une amnioscopie et un déclenchement du travail) s'est avérée efficace dans la réduction de la mortalité périnatale, bien qu'elle ait entraîné une élévation des taux d'interventions et de complications [194,202,203]. La pratique selon laquelle l'accouchement est déclenché entre la 36 et 38^{ème} semaine de grossesse semble prévenir la mortalité du fœtus, bien qu'elle ne repose sur aucune donnée probante [191].

10.2. Diagnostic et traitement d'une cholestase obstructive durant la grossesse

Bien que près de 10 % des patientes soient atteintes de calculs ou de boues biliaires au cours de leur grossesse, des calculs biliaires symptomatiques surviennent dans seulement 1,2 % de ces grossesses [204]. Le diagnostic est établi sur des symptômes cliniques, des résultats élevés des enzymes hépatiques sériques (ALT, bilirubine, γ GT et PAL) et des échographies abdominales (ou endoscopiques). Une cholestase obstructive provoquée par un calcul au niveau du canal cholédoque ou une pancréatite biliaire indiquent la nécessité de réaliser une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE), une sphinctérotomie et une extraction des calculs sous couverture antibiotique. Plusieurs séries ont démontré l'innocuité d'une CPRE en cas de grossesse [205,206]. Cette intervention doit être réalisée par un médecin expérimenté. Un guidage échographique peut s'avérer utile afin de protéger le fœtus des rayonnements ionisants (dose pour l'utérus de 24 mSv/min). Avant de procéder à une sédation profonde, il est recommandé de consulter un médecin anesthésiste et un obstétricien. La mépéridine, le propofol, le fentanyl et le midazolam peuvent être utilisés à de faibles doses [207]. L'ampicilline constitue l'antibiotique le plus approprié, et peut être administrée durant l'allaitement [207] (tableau 7).

10.3. Médicaments traitant les troubles cholestatiques durant la grossesse

Les femmes souffrant d'une maladie cholestatique du foie peuvent être en âge de procréer, et une grossesse sans complication, ne présentant pas de poussée de la maladie est attendue chez celles qui sont atteintes d'une maladie légère ou inactive. L'évolution d'une hépatite auto-immune ou d'un syndrome de chevauchement durant la grossesse est extrêmement variable, et une poussée ou une activité de la maladie peut survenir durant la grossesse ou, plus fréquemment, au cours de la période post-partum. Le tableau 7 indique l'innocuité des médicaments traitant les maladies cholestatiques du foie [208].

Recommandations

1. Le diagnostic de la CIG est basé sur (i) un prurit durant la grossesse, (ii) une activité importante des ALT sériques et des taux d'acides biliaires à jeun élevés, et (iii) l'exclusion d'autres causes de dysfonctionnement hépatiques ou de démangeaisons (II-2/C2). La CIG est confirmée lorsque les résultats des tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques sont complètement normalisés après l'accouchement.
2. Les femmes atteintes de CIG doivent être informées que

l'incidence d'une naissance prématurée est accrue, qu'elle soit spontanée ou iatrogène (II-2/B1). Aucune surveillance spécifique n'est recommandée pour le fœtus (III/C2). L'AUDC soulage le prurit et améliore les résultats des tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques (I/B1), même si les données concernant la prévention des complications fœtales sont insuffisantes (II-1/C2). Une supplémentation en vitamine K doit être prescrite si le temps de prothrombine est prolongé (III/C2). La date de l'accouchement doit faire l'objet d'une discussion et être établie sur une base individuelle (II-2/C2).

3. L'AUDC peut être administrée aux femmes enceintes asymptomatiques souffrant d'une maladie cholestatique du foie durant le deuxième ou le troisième trimestre de leur grossesse (I/B1). L'administration de prednisolone \pm azathioprine pour le traitement de l'hépatite auto-immune doit être prolongée durant la grossesse afin de prévenir les poussées de la maladie, lesquelles peuvent être plus néfastes pour la grossesse que tous les risques potentiels des médicaments (III/C2).
4. Les calculs symptomatiques au niveau des voies biliaires durant la grossesse sont traités par la sphinctérotomie endoscopique et l'extraction des calculs biliaires (II-3/B1). La radiographie ne fait pas l'objet d'une contre-indication absolue, même au cours du premier trimestre (III/C2). Les patientes présentant simultanément des calculs au niveau de la vésicule biliaire et des voies biliaires et qui sont asymptomatiques après le dégagement des canaux biliaires doivent subir une cholécystectomie en post-partum (III/C2).

11. Prise en charge des manifestations extra-hépatiques

11.1. Prurit

Le prurit peut être le signe évocateur d'une maladie cholestatique, suffisamment grave dans certains cas, voire invalidant. Le mécanisme précis du prurit cholestatique n'a pas encore été clairement défini [214]. Les variations sont caractéristiques: à la fois au cours de la même journée et sur des périodes de temps plus longues. Le prurit peut également s'atténuer lorsque la maladie hépatique atteint sa phase terminale. En l'absence de lésions obstructives des canaux biliaires permettant un traitement correctif endoscopique, radiologique ou chirurgical (Fig. 2), l'attention est entièrement portée à la médication systémique (aucun agent topique n'a démontré son efficacité). Aucune donnée probante ne suggère que l'AUDC atténue les démangeaisons cholestatiques (en effet, une aggravation paradoxale des démangeaisons a été observée de façon anecdotique suite à l'introduction de cet agent), sauf en cas de cholestase intra-hépatique gravidique.

La cholestyramine est largement utilisée en tant que traitement de première intention, même si les données probantes qui soutiennent son administration sont limitées, principalement du fait que l'utilisation de cet agent se soit généralisée avant l'avènement de la médecine factuelle [215]. Une faible tolérance à cet agent, due à son goût, peut constituer un problème (qui peut parfois être résolu par la prise concomitante de jus de fruit). Lorsque les deux agents sont utilisés, l'AUDC et la cholestyramine doivent être administrées à au moins

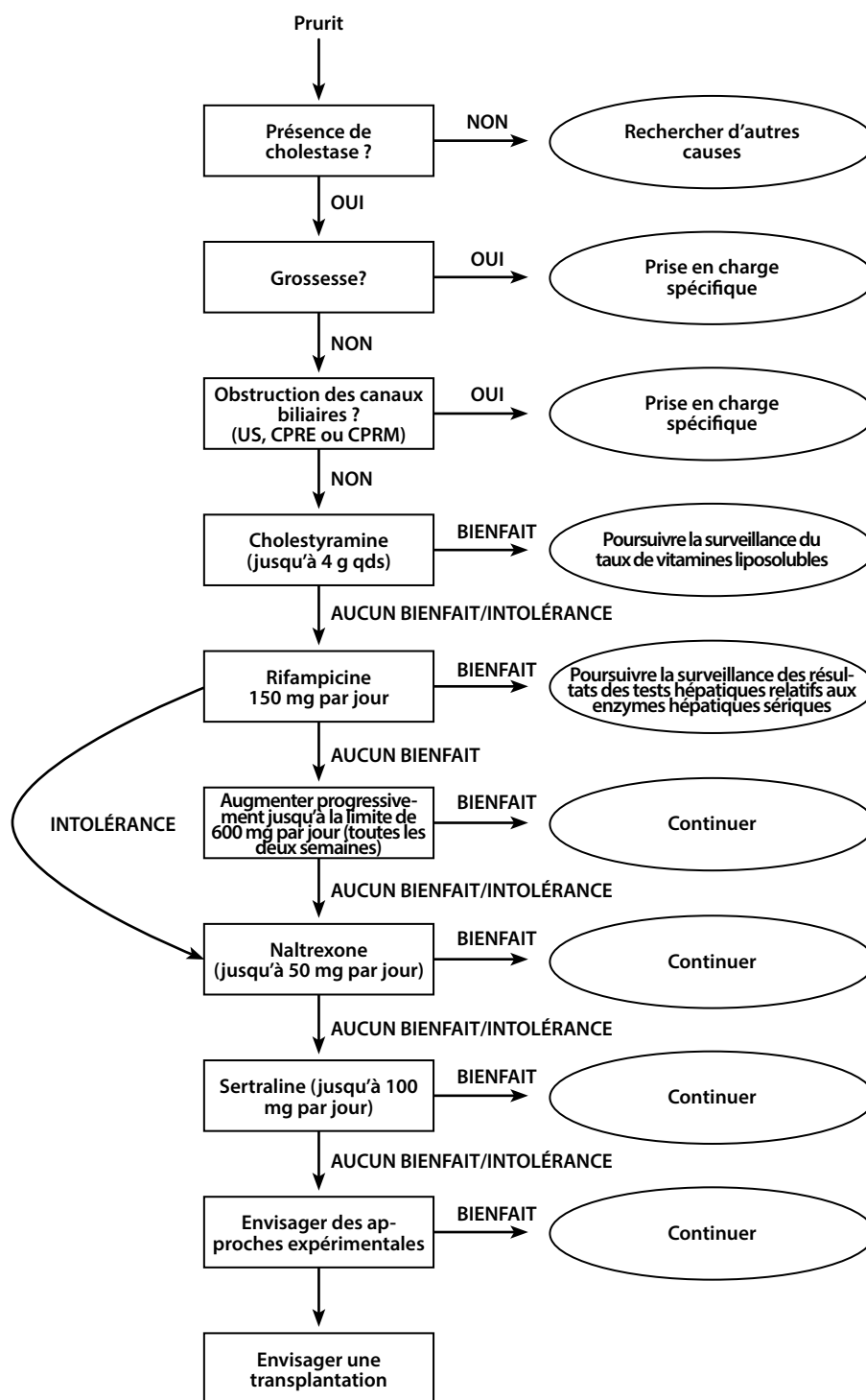


Fig. 2. Prise en charge du prurit en cas de cholestase. Abréviations: US, échographie; CPRM, cholangiopancreatographie par résonance magnétique; CPRE, cholangio-pancreatographie rétrograde endoscopique.

quatre heures d'intervalle afin d'éviter que leurs effets ne se cumulent ou que leur efficacité ne diminue [216].

L'agoniste du pregnane X receptor (PXR), la rifampicine, est largement utilisée en tant que traitement de deuxième intention, et s'appuie sur des données probantes solides [217,218]. Une efficacité continue est observée jusqu'à 2 ans de traitement (reflet de l'expérience clinique) [219]. L'urine, les larmes et les autres sécrétions corporelles sont décolorées pendant le traitement et une hépatite d'origine médicamenteuse avec un dysfonctionnement hépatique sévère ont été observés

chez près de 12 % des patients cholestatiques [220]. Il est par conséquent recommandé de commencer par administrer une dose faible et de surveiller le patient avant d'envisager d'augmenter la dose.

Les antagonistes des opiacés peuvent être utilisés en tant qu'agents de troisième intention [218]. Toutefois, des problèmes ont été signalés au sujet d'une réaction similaire à un sevrage aux opiacés au début du traitement (lequel peut être amélioré dans une certaine mesure, grâce une étape d'insertion de la naloxone par IV, au cours de laquelle la dose est

rapidement augmentée à un niveau auquel la conversion à la dose la plus faible de la préparation antagoniste de l'opiacé oral peut être établie [221,222]. Les problèmes qui persistent sont la douleur et la confusion.

Des données probantes sont en faveur de l'utilisation de la sertraline, bien que le mécanisme de son action n'ait pas encore été clairement défini [223]. Les expériences cliniques des antagonistes des opiacés et de la sertraline utilisés dans le traitement du prurit se sont avérées décevantes pour beaucoup de médecins. Il est par conséquent d'autant plus important d'envisager et d'évaluer un traitement à la cholestyramine et à la rifampicine avant de recourir à ces agents. Des observations anecdotiques sur l'utilisation de la gabapentine et de la cimétidine en cas de prurit persistant sont disponibles. L'utilisation d'antihistaminiques, d'ondansétron et de phénobarbital n'est pas recommandée, en raison, respectivement, d'un manque d'efficacité, d'une efficacité limitée et d'effets secondaires excessifs.

Dans certains cas de prurit persistant, la nécessité de recourir à des approches invasives a été établie. Ces approches comprennent une dialyse à l'albumine extracorporelle [224], une plasmaphérèse [225,226] et un drainage des canaux biliaires [176,227]. Étant donné leur nature invasive, ces approches ne conviennent qu'aux patients résistants aux traitements médicamenteux. Une transplantation est efficace pour maîtriser les démangeaisons cholestatiques, bien qu'elle soulève des problèmes inhérents à la priorité d'attribution des organes et aux risques auxquels sont exposés les patients lors d'une transplantation qui n'a pas d'autres indications [228]. La quantification des démangeaisons à l'aide d'une échelle visuelle analogue permet d'évaluer la réponse obtenue suite aux interventions. La quantification des démangeaisons grâce à une mesure de l'activité de démangeaisons a été recommandée. Cette mesure est, dans la pratique, un outil de recherche limité. Le traitement du prurit, en cas de maladie cholestatique du foie, a été soumis à un examen systématique [217,218].

Recommandations (Fig. 2)

1. La cholestyramine administrée à une dose de 4 g jusqu'à quatre fois par jour, ou d'autres résines, sont considérées comme le traitement de première intention du prurit (II-2/B1). Les résines doivent être administrées à au moins 4 heures d'intervalle de l'AUDC et d'autres médicaments (II-3/B1).
2. La rifampicine est considérée comme le traitement de deuxième intention, avec une dose initiale de 150 mg et une surveillance des résultats des tests relatifs aux enzymes hépatiques sériques. Les doses peuvent être augmentées jusqu'à atteindre la limite de 600 mg par jour (I/A1).
3. La naltrexone, un antagoniste des opiacés, administrée par voie orale à une dose quotidienne de 50 mg, doit être considérée comme un traitement de troisième intention, introduit avec une faible dose de 25 mg (I/B1). Son utilisation ne doit être envisagée que si le manque d'efficacité, une intolérance ou des effets secondaires de la cholestyramine, d'autres résines ou de la rifampicine ont été prouvés (III/C1).

4. La sertraline peut être indiquée comme traitement de quatrième intention pour les patients résistants aux traitements susmentionnés (II-2/C2).
5. Les patients résistants aux agents susmentionnés peuvent être traités avec des médicaments dont l'utilisation repose sur des données probantes anecdotiques ou être adressés à des centres spécialisés lorsque des approches plus invasives sont envisagées (III/C2).
6. Bien que la transplantation hépatique soit efficace, elle ne doit être envisagée que lorsque toutes les interventions susmentionnées se sont avérées inefficaces (III/C1).

11.2. Fatigue

La CBP peut être caractérisée par de la fatigue, dont le degré est indépendant de la gravité de la maladie hépatique sous-jacente. La mesure dans laquelle les autres maladies cholestatiques du foie peuvent être associées à la fatigue est peu étudiée. Avant que la fatigue ne soit imputée à la CBP, il est essentiel d'exclure les autres causes potentielles de fatigue, lesquelles peuvent faire l'objet d'interventions spécifiques. Cela concerne la présence de signes associés à l'HAI, lesquels peuvent être traités différemment (immunosuppresseurs). La fatigue associée à la CBP n'est que très faiblement liée à la dépression [229]. Elle dépend plus fortement d'un dérèglement du système neurovégétatif (notamment une hypotension orthostatique [230]) et d'une perturbation du sommeil (en particulier une somnolence diurne excessive [230]), lesquels peuvent eux-mêmes faire l'objet d'interventions spécifiques (des données probantes issues de séries de cas ont notamment étayé l'utilisation du modafinil chez les patients souffrant de fatigue associée à une somnolence diurne importante [231–233]). Aucune intervention spécifique n'est en capacité de prévenir la fatigue associée à la CBP, bien qu'une prise en charge clinique encourageante et complète améliore la capacité des patients à y faire face [234]. La fatigue est susceptible de ne pas s'améliorer de façon considérable après une transplantation, laquelle n'est d'ailleurs pas recommandée aux patients sans autres indications.

Recommandations

1. Une maladie associée (telle que l'hypothyroïdie, l'anémie, le diabète, la dépression, etc.) ou l'administration d'un médicament entraînant la fatigue doivent être activement exclues (III/C2).
2. Des mesures de soutien, telles que la réduction des facteurs susceptibles d'exacerber le dérèglement du système neurovégétatif (une médication excessive contre l'hypertension par exemple) et la perturbation du sommeil (comme la consommation de caféine en soirée) doivent être envisagées (III/C2). Un soutien psychologique doit être envisagé afin d'appuyer l'élaboration de stratégies de prise en charge (II-2 & II-3/C2).
3. Une transplantation hépatique ne constitue pas un traitement approprié contre la fatigue, en l'absence d'autres indications (III/C1).

11.3 Ostéoporose

Le degré auquel les patients atteints d'une maladie cholestatique du foie sont exposés au risque accru de souffrir d'ostéoporose n'est pas clairement défini, en raison de rapports contradictoires à ce sujet. Cela reflète largement les cas mixtes traités dans les différents centres (avec des différences considérables en termes d'âge, de gravité de la maladie et de degré de la cholestase). L'opinion unanime revient à considérer que les patients souffrant d'une maladie hépatique en phase terminale et/ou présentant un degré élevé de cholestase sont exposés à un risque accru de développer de l'ostéoporose, contrairement aux autres groupes qui présentent un risque considérablement plus faible. Concernant cette population de groupes établis ultérieurement, les facteurs de risque d'ostéoporose (le tabagisme, l'inactivité, les antécédents familiaux, un faible poids corporel, l'âge et le sexe féminin), l'emportent sur les risques associés à la cholestase. Par rapport à des témoins en bonne santé, les hommes atteints d'une maladie cholestatique du foie présentent un risque accru d'ostéoporose associée à cette maladie (bien que le risque absolu soit inférieur), comparativement aux femmes. L'intérêt de la supplémentation en calcium et en vitamine D est confirmé par des données épi-démiologiques (réduction ou inversion du rythme naturel de la perte osseuse), bien qu'il n'y ait aucune donnée issue d'essai appuyant ou réfutant cette approche thérapeutique [235]. Un traitement hormonal substitutif est efficace chez les femmes post ménopausées [236,237]. Un traitement à la testostérone n'est pas recommandé chez les hommes en raison du risque de carcinome hépatocellulaire. Des données issues d'essais appuient l'utilisation de bisphosphonates (notamment l'alendronate) en cas d'ostéoporose [238,239]. Seules des données limitées appuient l'utilisation du raloxifène et du fluorure de sodium [240,241]. L'évaluation de la densité minérale osseuse (DMO) constitue une orientation utile pour le traitement et doit être réalisée lors de la présentation de tout patient lorsque cela est possible, en prenant en compte les évaluations de suivi au cours de la première et la cinquième année, en fonction des résultats et du risque général d'ostéoporose [242].

Recommandations

1. Le risque d'ostéoporose doit faire l'objet d'une évaluation clinique chez tous les patients, en mettant l'accent sur les facteurs de risque réversibles et les conseils relatifs au mode de vie (III/C2).
2. La densité minérale osseuse doit être évaluée à l'aide d'une DMO lors de la présentation des patients atteints d'une maladie cholestatique du foie chronique (III/C2). Un nouveau dépistage doit être réalisé régulièrement, voire chaque année, en fonction du degré de la cholestase ou de celui d'autres facteurs de risque individuels (III/C2).
3. Une supplémentation en calcium (1 000 à 1 200 mg/jour) et en vitamine D (400 à 800 IU/jour) doit être envisagée pour tous les patients atteints d'une maladie cholestatique du foie, bien qu'aucune donnée probante ne confirme son bénéfice (III/C2).
4. L'alendronate ou d'autres bisphosphonates sont indiqués pour un score T < -2,5 (DMO) ou suivant une fracture pa-

thologique (I/B1) et peuvent être appropriés vis-à-vis d'un score T < -1,5 (III/C2).

11.4. Substitution de vitamines liposolubles

Des troubles d'absorption des graisses peuvent compliquer les nombreuses variantes des maladies cholestatiques, bien que le risque soit plus faible chez les patients cholestatiques que celui qui avait été déterminé jusqu'à présent (à l'exception des enfants, dont le degré de troubles d'absorption est généralement plus élevé). Une supplémentation en vitamine K administrée par voie parentérale doit être administrée de façon prophylactique aux patients présentant une cholestase déclarée, associée à des saignements. Une évaluation de la concentration sanguine des vitamines liposolubles a été préconisée afin de déterminer la nécessité d'une supplémentation, bien que cette approche ne soit ni largement utilisée, ni recommandée.

Recommandations

1. Des suppléments entéraux en calcium et en vitamine D sont à envisager pour tous les patients cholestatiques, en tant que mesure du protocole de prévention de l'ostéoporose (III/C2).
2. Une supplémentation en vitamines A, E et K doit être administrée par voie entérale chez les adultes souffrant d'une cholestase déclarée, lorsque les signes cliniques d'une stéatorrhée sont constatés ou que de faibles taux de vitamines liposolubles sont observés (III/C2).
3. Une administration parentérale et prophylactique de vitamine K doit être apportée avant d'envisager la réalisation de procédures invasives pour traiter une cholestase déclarée, en cas d'hémorragie (II-2/C1).

11.5. Varices et carcinomes hépatocellulaires

L'apparition de varices et des carcinomes hépatocellulaires (CHC) survient dans les maladies cholestatiques du foie de stade avancé, ainsi que dans d'autres formes de maladies hépatiques chroniques, et est associée à un pronostic défavorable [243,244]. Un dépistage, une prophylaxie et des approches thérapeutiques doivent être adoptés comme pour les autres cas de maladies hépatiques chroniques [245,246]. Toutefois, une numération plaquettaire < 200 000/mm³, un taux d'albumine sérique < 40 g/L et un taux de bilirubine sérique > 20 μmol/L constituaient des facteurs de risques indépendants concernant la présence de varices œsophagiennes dans l'une des cohortes de patients cholestatiques atteints de CBP (> 90 %) et de CSP [247]. Le seuil proposé pour le dépistage endoscopique des varices œsophagiennes est généralement plus susceptible d'être validé pour une CBP que pour une maladie cholestatique du foie.

Déclaration des conflits d'intérêts

- Ulrich Beuers a reçu des honoraires de conférencier de la part de la Falk Foundation, de Gilead, de Roche, de Schering-Plough et de Zambon.
- Kirsten M. Boberg a bénéficié de financements de re-

- cherche de la part de Meda A/S.
- Roger W. Chapman a reçu des fonds pour la recherche et des honoraires de conférencier de la part de la Falk Foundation.
 - Olivier Chazouillères n'a fait aucune déclaration.
 - Pietro Invernizzi est intervenu en tant que conseiller et conférencier pour Instrumentation Laboratory, Inova Diagnostics, Menarini Diagnostics et Euroimmun.
 - David E.J. Jones n'a fait aucune déclaration.
 - Frank Lammert n'a fait aucune déclaration.
 - Albert Parès a bénéficié de fonds pour la recherche de la part de Gambro Dialysatoren GmbH, à Hechingen, en Allemagne.
 - Michael Trauner a reçu des fonds pour la recherche et des honoraires de conférencier de la part de la Falk Foundation.
 - Antonio Benedetti n'a fait aucune déclaration.
 - Peter L.M. Jansen est intervenu en tant que conseiller pour Biorex et Debiopharm, et a bénéficié d'un financement de la part de Special Products.
 - Hanns-Ulrich Marschall a reçu des fonds pour la recherche de la part de la Falk Foundation et de MEDA AB.
 - James Neuberger a reçu des honoraires de conférencier de la part de la Falk Foundation, de Roche et de Astellas, et est intervenu en tant que chercheur principal pour Roche.
 - Gustav Paumgartner a reçu des honoraires de conférencier de la part de la Falk Foundation.
 - Raoul Poupon a bénéficié d'honoraires de conférencier de la part de la Falk Foundation, de Sanofi-Aventis, de Schering-Plough, de Roche et de Axcan.
 - Jesus Prieto a reçu des honoraires de conférencier de la part de la Falk Foundation.

Références

- [1] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
- [2] Chazouillères O, Housset C. Intrahepatic cholestasis. In: Rodes J, editor. *Textbook of hepatology: from basic science to clinical practice*. Oxford: Blackwell; 2007. p. 1481-1500.
- [3] Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:776-782.
- [4] Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsner PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-918.
- [5] Ludwig J. Idiopathic adulthood ductopenia: an update. *Mayo Clin Proc* 1998;73:285-291.
- [6] Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000;31:1005-1013.
- [7] Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1399-1402.
- [8] Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis* 2007;27:161-172.
- [9] Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41:677-683.
- [10] Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978;379:103-112.
- [11] Scheuer PJ. Primary biliary cirrhosis: diagnosis, pathology and pathogenesis. *Postgrad Med J* 1983;59:106-115.
- [12] Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:318-328.
- [13] Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1548-1554.
- [14] Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:1149-1156.
- [15] Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;106:1284-1290.
- [16] Combes B, Carithers Jr RL, Maddrey WC, Lin D, McDonald MF, Wheeler DE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:759-766.
- [17] Pares A, Caballeria L, Rodes J, Bruguera M, Rodrigo L, Garcia-Plaza A, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2000;32:561-566.
- [18] Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:1196-1199.
- [19] Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:884-890.
- [20] Gouli J, Leandro G, Burroughs A. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999;354:1053-1060.
- [21] Gong Y, Huang Z, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1799-1807.
- [22] Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1529-1538.
- [23] Lindor KD, Poupon R, Heathcote EJ, Therneau T. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2000;355:657-658.
- [24] Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, Jorgensen RA, Smith C, DeSotel CK, et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 1999;30:830-835.
- [25] Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;128:297-303.
- [26] ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2044-2050.
- [27] Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-720.
- [28] Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-877.
- [29] Mitchison HC, Bassendine MF, Malcolm AJ, Watson AJ, Record CO, James OF. A pilot, double-blind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: hepatic improvement but greater bone loss. *Hepatology* 1989;10:420-429.
- [30] Leuschner M, Guldutuna S, You T, Hubner K, Bhatti S, Leuschner U. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1996;25:49-57.
- [31] Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial.

- Gastroenterology 1999;117:918-925.
- [32] Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Pikka-rainen P, Nuutinen H, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* 2005;41:747-752.
- [33] Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Smith C, Lindor KD. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000;31:318-323.
- [34] Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003;38:196-202.
- [35] Christensen E, Neuberger J, Crowe J, Altman DG, Popper H, Portmann B, et al. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. *Gastroenterology* 1985;89: 1084-1091.
- [36] Lombard M, Portmann B, Neuberger J, Williams R, Tygstrup N, Ranek L, et al. Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: results of a long-term placebo controlled trial. *Gastroenterology* 1993;104:519-526.
- [37] Hendrickse MT, Rigney E, Gjaffer MH, Soomro I, Triger DR, Underwood JC, et al. Low-dose methotrexate is ineffective in primary biliary cirrhosis: long-term results of a placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1999;117:400-407.
- [38] Gonzalez-Koch A, Brahm J, Antezana C, Smok G, Cumsille MA. The combination of ursodeoxycholic acid and methotrexate for primary biliary cirrhosis is not better than ursodeoxycholic acid alone. *J Hepatol* 1997;27:143-149.
- [39] Combes B, Emerson SS, Flye NL, Munoz SJ, Luketic VA, Mayo MJ, et al. Methotrexate (MTX) plus ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:1184-1193.
- [40] Hoofnagle JH, Davis GL, Schafer DF, Peters M, Avigan MI, Pappas SC, et al. Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1986;91: 1327-1334.
- [41] Talwalkar JA, Angulo P, Keach JC, Petz JL, Jorgensen RA, Lindor KD. Mycophenolate mofetil for the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:168-171.
- [42] Vuoristo M, Farkkila M, Karvonen AL, Leino R, Lehtola J, Makinen J, et al. A placebo-controlled trial of primary biliary cirrhosis treatment with colchicine and ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 1995;108:1470-1478.
- [43] Poupon RE, Huet PM, Poupon R, Bonnand AM, Nhieu JT, Zafrani ES. A randomized trial comparing colchicine and ursodeoxycholic acid combination to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *Hepatology* 1996;24:1098-1103.
- [44] Neuberger J, Christensen E, Portmann B, Caballeria J, Rodes J, Ranek L, et al. Double blind controlled trial of D-penicillamine in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut* 1985;26:114-119.
- [45] Gong Y, Klingenberg SL, Gluud C. Systematic review and metaanalysis: D-penicillamine vs. placebo/no intervention in patients with primary biliary cirrhosis-Cochrane Hepato-Biliary Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1535-1544.
- [46] The results of a randomized double blind controlled trial evaluating malotilate in primary biliary cirrhosis. A European multicentre study group. *J Hepatol* 1993;17:227-35.
- [47] McCormick PA, Scott F, Epstein O, Burroughs AK, Scheuer PJ, McIntyre N. Thalidomide as therapy for primary biliary cirrhosis: a double-blind placebo controlled pilot study. *J Hepatol* 1994;21:496-499.
- [48] Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, Therneau TM, Lindor KD. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000;32:897-900.
- [49] Stojakovic T, Putz-Bankuti C, Fauler G, Scharnagl H, Wagner M, Stadlbauer V, et al. Atorvastatin in patients with primary biliary cirrhosis and incomplete biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2007;46:776-784.
- [50] Leuschner M, Holtmeier J, Ackermann H, Leuschner U. The influence of sulindac on patients with primary biliary cirrhosis that responds incompletely to ursodeoxycholic acid: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1369-1376.
- [51] Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, Zeniya M, Kaneko S, Onji M, et al. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2008;38:557-564.
- [52] Invernizzi P, Alvaro D, Crosignani A, Gaudio E, Podda M. Tamoxifen in treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1175-1176.
- [53] Mason AL, Farr GH, Xu L, Hubscher SG, Neuberger JM. Pilot studies of single and combination antiretroviral therapy in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2348-2355.
- [54] MacQuillan GC, Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003;7:941-956.
- [55] Milkiewicz P. Liver transplantation in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008;12:461-472.
- [56] Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006;12:1813-1824.
- [57] Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
- [58] Lohse AW, zum Buschenfelde KH, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29: 1078-1084.
- [59] Woodward J, Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001;33:994-1002.
- [60] Beuers U, Rust C. Overlap syndromes. *Semin Liver Dis* 2005;25:311-320.
- [61] Heathcote EJ. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1090-1092.
- [62] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938.
- [63] Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1191-1197.
- [64] Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006;44:400-406.
- [65] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-176.
- [66] Yamamoto K, Terada R, Okamoto R, Hiasa Y, Abe M, Onji M, et al. A scoring system for primary biliary cirrhosis and its application for variant forms of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol* 2003;38:52-59.
- [67] Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chretien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:85-90.
- [68] Czaja AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1996;125:588-598.
- [69] Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14:3368-3373.
- [70] Silveira MG, Talwalkar JA, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1244-1250.
- [71] Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2002;35:409-413.
- [72] Csepregi A, Rocken C, Treiber G, Malfertheiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:1362-1366.
- [73] Duclos-Vallee JC, Hadengue A, Ganne-Carrie N, Robin E, Degott C, Erlinger S. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Corticoreistance and effective treatment by cyclosporine A. *Dig Dis Sci* 1995;40: 1069-1073.
- [74] Maggs JR, Chapman RW. An update on primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:377-383.
- [75] Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Genetic epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:5421-5431.

- [76] Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006;44:1063-1074.
- [77] Broome U, Olsson R, Loof L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:610-615.
- [78] Chapman RW, Arborgh BA, Rhodes JM, Summerfield JA, Dick R, Scheuer PJ, et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut* 1980;21:870-877.
- [79] Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: a single center study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:107-114.
- [80] Boberg KM, Fausa O, Haaland T, Holter E, Mellbye OJ, Spurkland A, et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996;23:1369-1376.
- [81] Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, Katzmann JA, Smyrk T, Donlinger J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2070-2075.
- [82] Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3781-3791.
- [83] Ludwig J. Surgical pathology of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Am J Surg Pathol* 1989;13:43-49.
- [84] van de Meeberg PC, Portincasa P, Wolfhagen FH, van Erpecum KJ, VanBerge-Henegouwen GP. Increased gall bladder volume in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;39:594-599.
- [85] Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2008;48:598-605.
- [86] Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995;332:924-933.
- [87] MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J. Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology* 1983;149:39-44.
- [88] Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, Ott BJ, Lindor KD. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:855-860.
- [89] Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ, Aasen S, Boberg KM, Schrupf E. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:514-520.
- [90] Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, Henry JJ, LaRusso NF, Petersen BT, et al. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:520-527.
- [91] Bjornsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2008;134:975-980.
- [92] Broome U, Glaumann H, Lindstrom E, Loof L, Almer S, Prytz H, et al. Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis (PICX). *J Hepatol* 2002;36:586-589.
- [93] Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2002;35:1494-1500.
- [94] Bjornsson E, Boberg KM, Cullen S, Fleming K, Clausen OP, Fausa O, et al. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut* 2002;51:731-735.
- [95] Gotthardt D, Runz H, Keitel V, Fischer C, Flechtenmacher C, Wirtenberger M, et al. A mutation in the canalicular phospholipid transporter gene, ABCB4, is associated with cholestasis, ductopenia, and cirrhosis in adults. *Hepatology* 2008;48: 1157-1166.
- [96] Wilschanski M, Chait P, Wade JA, Davis L, Corey M, St. Louis P, et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995;22:1415-1422.
- [97] Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2003;38:210-217.
- [98] Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544-553.
- [99] Tanaka A, Takamori Y, Toda G, Ohnishi S, Takikawa H. Outcome and prognostic factors of 391 Japanese patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2008;28:983-989.
- [100] Loftus Jr EV, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. PICX-B3K: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005;54:91-96.
- [101] Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a metaanalysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48-54.
- [102] Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006;26:31-41.
- [103] Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321-327.
- [104] Lazaridis KN, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2006;26:42-51.
- [105] Harnois DM, Gores GJ, Ludwig J, Steers JL, LaRusso NF, Wiesner RH. Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular cancer? *J Hepatol* 1997;27:512-516.
- [106] Fevery J, Verslype C, Lai G, Aerts R, Van Steenberghe W. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:3123-3135.
- [107] Charatcharoenwithaya P, Enders FB, Halling KC, Lindor KD. Utility of serum tumor markers, визуализация, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008;48:1106-1117.
- [108] Prytz H, Keiding S, Bjornsson E, Broome U, Almer S, Castedal M, et al. Dynamic FDG-PET is useful for detection of cholangiocarcinoma in patients with PICX listed for liver transplantation. *Hepatology* 2006;44:1572-1580.
- [109] Boberg KM, Jebsen P, Clausen OP, Foss A, Aabakken L, Schrupf E. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2006;45:568-574.
- [110] Chazouilleres O, Poupon R, Capron JP, Metman EH, Dhumeaux D, Amouretti M, et al. Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1990;11:120-123.
- [111] O'Brien CB, Senior JR, Arora-Mirchandani R, Batta AK, Salen G. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis: a 30-month pilot study. *Hepatology* 1991;14: 838-847.
- [112] Beuers U, Spengler U, Kruijs W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992;16:707-714.
- [113] Stiehl A. Ursodeoxycholic acid therapy in treatment of primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;204: 59-61.
- [114] Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:691-695.
- [115] Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Von Bergmann K, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001;121:900-907.
- [116] Cullen SN, Rust C, Fleming K, Edwards C, Beuers U, Chapman R. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *J Hepatol* 2008;48:792-800.
- [117] Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005;129:1464-1472.
- [118] Lindor KD, Enders FB, Schmoll JA, Hoskin TL, Jorgensen RA, Petz JL, et al. Randomized, double-blind controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008;48:378A.
- [119] Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134:89-95.
- [120] Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:783-788.
- [121] Pardi DS, Loftus Jr EV, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-893.

- [122] Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Rost D, Stiehl A. The incidence of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis after long-time treatment with ursodeoxycholic acid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:487–491.
- [123] Brandsaeter B, Isoniemi H, Broome U, Olausson M, Backman L, Hansen B, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J Hepatol* 2004;40:815–822.
- [124] Boberg KM, Egeland T, Schrupf E. Long-term effect of corticosteroid treatment in primary sclerosing cholangitis patients. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:991–995.
- [125] Etzel JP, Eng SC, Ko CW, Lee SD, Saunders MD, Tung BY, et al. Complications after EPXIII in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2008;67: 643–648.
- [126] Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post- EPXIII complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1781–1788.
- [127] van den Hazel SJ, Wolffhagen EH, van Buuren HR, van de Meeberg PC, Van Leeuwen DJ. Prospective risk assessment of endoscopic retrograde cholangiography in patients with primary sclerosing cholangitis. Dutch PICX Study Group. *Endoscopy* 2000;32:779–782.
- [128] Bjornsson E, Lindqvist-Ottosson J, Asztely M, Olsson R. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:502–508.
- [129] Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, Flejou JF, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med* 2001;344:418–423.
- [130] Stiehl A, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002;36: 151–156.
- [131] Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA, Hoen H, Chalasani N. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2001;53:308–312.
- [132] Johnson GK, Geenen JE, Venu RP, Schmalz MJ, Hogan WJ. Endoscopic treatment of biliary tract strictures in sclerosing cholangitis: a larger series and recommendations for treatment. *Gastrointest Endosc* 1991;37:38–43.
- [133] Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, Benz C, Stremmel W, Walker S, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. *J Hepatol* 1997;26:560–566.
- [134] van Milligen de Wit AW, Rauws EA, van Bracht J, Mulder CJ, Jones EA, Tytgat GN, et al. Lack of complications following short-term stent therapy for extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 1997;46:344–347.
- [135] Kaya M, Petersen BT, Angulo P, Baron TH, Andrews JC, Gostout CJ, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1059–1066.
- [136] Welsh FK, Wigmore SJ. Roux-en-Y choledochojejunostomy is the method of choice for biliary reconstruction in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation* 2004;77:602–604.
- [137] Gordon F. Recurrent primary sclerosing cholangitis: clinical diagnosis and long-term management issues. *Liver Transpl* 2006;12:S73–S75.
- [138] LaRusso NF, Shneider BL, Black D, Gores GJ, James SP, Doo E, et al. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology* 2006;44:746–764.
- [139] Cholongitas E, Shusang V, Papatheodoridis GV, Marelli L, Manousou P, Rolando N, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:138–143.
- [140] el-Shabrawi M, Wilkinson ML, Portmann B, Mieli-Vergani G, Chong SK, Williams R, et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood. *Gastroenterology* 1987;92:1226–1235.
- [141] Minuk GY, Sutherland LR, Pappas G, Kelly JK, Martin SE. Autoimmune chronic active hepatitis (lupoid hepatitis) and primary sclerosing cholangitis in two young adult females. *Can J Gastroenterol* 1988;2:22–27.
- [142] Rabinovitz M, Demetris AJ, Bou-Abboud CF, Van Thiel DH. Simultaneous occurrence of primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis in a patient with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1992;37:1606–1611.
- [143] Lawrence SP, Sherman KE, Lawson JM, Goodman ZD. A 39 year old man with chronic hepatitis. *Semin Liver Dis* 1994;14:97–105.
- [144] Debray D, Pariente D, Urvoas E, Hadchouel M, Bernard O. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994;124:49–56.
- [145] Wilschanski M, Chait P, Wade JA, Davis L, Corey M, St. Louis P, et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995;22:1415–1422.
- [146] Gohlke F, Lohse AW, Dienes HP, Lohr H, Marker-Hermann E, Gerken G, et al. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1996;24:699–705.
- [147] McNair AN, Moloney M, Portmann BC, Williams R, McFarlane IG. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in five cases. *Am J Gastroenterol* 1998;93:777–784.
- [148] Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, McFarlane IG, Hene-ghan MA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:209–220.
- [149] van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T, Schalm SW, Vleggaar FP. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:543–548.
- [150] Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000;33:537–542.
- [151] Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, Carderi I, Caroli D, Blasone L, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1516–1522.
- [152] Abdo AA, Bain VG, Kichian K, Lee SS. Evolution of autoimmune hepatitis to primary sclerosing cholangitis: a sequential syndrome. *Hepatology* 2002;36:1393–1399.
- [153] Stathopoulos G, Nourmand AD, Blackstone M, Andersen D, Baker AL. Rapidly progressive sclerosing cholangitis following surgical treatment of pancreatic pseudotumor. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:143–148.
- [154] Erkelens GW, Vleggaar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999;354:43–44.
- [155] van Buuren HR, Vleggaar FP, Willemien Erkelens G, Zondervan PE, Lesterhuis W, Van Eijck CH, et al. Autoimmune pancreato-cholangitis: a series of ten patients. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006;243:70–78.
- [156] 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.
- [157] Umemura T, Zen Y, Hamano H, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K. Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology* 2007;46:463–471.
- [158] Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007;45:1538–1546.
- [159] Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706–715.
- [160] Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002;36:1374–1382.
- [161] Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:S1–S13.
- [162] Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology* 1996;23:1484–1490.
- [163] van de Meeberg PC, Houwen RH, Sinaasappel M, Heijerman HG, Bijleveld CM, Vanberge-Henegouwen GP. Low-dose versus high-dose ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related cholestatic liver disease. Results of a randomized study with 1-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:369–373.
- [164] Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology* 1998;27:166–174.

- [165] Debray D, Lykavieris P, Gauthier F, Dousset B, Sardet A, Munck A, et al. Outcome of cystic fibrosis-associated liver cirrhosis: management of portal hypertension. *J Hepatol* 1999;31:77-83.
- [166] Oude Elferink RP, Paulusma CC, Groen AK. Hepatocanalicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology* 2006;130:908-925.
- [167] de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Bosma PJ, Aten J, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 282-287.
- [168] Paulusma CC, Groen A, Kunne C, Ho-Mok KS, Spijkerboer AL, Rudi de Waart D, et al. Atp8b1 deficiency in mice reduces resistance of the canalicular membrane to hydrophobic bile salts and impairs bile salt transport. *Hepatology* 2006;44: 195-204.
- [169] Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998;20:233-238.
- [170] Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, Stieger B, Byrne JA, Portmann BC, et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2006;44:478-486.
- [171] Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis* 2007;27:77-98.
- [172] Jacquemin E. Role of multidrug resistance 3 deficiency in pediatric and adult liver disease: one gene for three diseases. *Semin Liver Dis* 2001;21:551-562.
- [173] Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intrahepatic pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1988;95:130-136.
- [174] Arnell H, Bergdahl S, Papadogiannakis N, Nemeth A, Fischler B. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2008;43: 1312-1320.
- [175] van Ooteghem NA, Klomp LW, van Berge-Henegouwen GP, Houwen RH. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: low GGT cholestasis is a clinical continuum. *J Hepatol* 2002;36:439-443.
- [176] Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, Venneman NG, Schwartz TP, van Berge Henegouwen GP, et al. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2006;43:51-53.
- [177] Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome and the Jagged1 gene. *Semin Liver Dis* 2001;21:525-534.
- [178] Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-276.
- [179] Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512-521.
- [180] Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:489-499.
- [181] Marschall HU, Wagner M, Zollner G, Trauner M. Clinical hepatotoxicity. Regulation and treatment with inducers of transport and cofactors. *Mol Pharm* 2007;4:895-910.
- [182] Maddrey WC. Drug-induced hepatotoxicity: 2005. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S83-S89.
- [183] Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *J Hepatol* 1997;26:S1-S4.
- [184] Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731-739.
- [185] Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2006;10:207-217.
- [186] Aithal PG, Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut* 1999;44:731-735.
- [187] Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *J Hepatol* 1997;26:S31-S35.
- [188] Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000;33:1012-1021.
- [189] Pusch T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:26.
- [190] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-474.
- [191] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. RCOG Guideline No. 43, 2006:1-10.
- [192] Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol* 2002;1:20-28.
- [193] Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Almuna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997;27:1022-1028.
- [194] Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004;111:676-681.
- [195] Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2008;25:341-345.
- [196] Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008;47: 1067-1076.
- [197] Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42:1399-1405.
- [198] Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005;129:894-901.
- [199] Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med* 2006;34:383-391.
- [200] Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Camerini I, Pezzullo JC, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004;111:17-21.
- [201] Mazzella G, Nicola R, Francesco A, Patrizia S, Luciano B, Anna M, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001;33:504-508.
- [202] Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002;109:282-288.
- [203] Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;100:167-170.
- [204] Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, Matsumoto AM, Lee SP. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005;41:359-365.
- [205] Kahaleh M, Hartwell GD, Arseneau KO, Pajewski TN, Mullick T, Isin G, et al. Safety and efficacy of ЭРХИИ in pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:287-292.
- [206] Tham TC, Vandervoort J, Wong RC, Montes H, Roston AD, Slivka A, et al. Safety of ЭРХИИ during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2003;98:308-311.
- [207] Cohen LB, Delege MH, Aisenberg J, Brill JV, Inadomi JM, Kochman ML, et al. AGA Institute review of endoscopic sedation. *Gastroenterology* 2007;133:675-701.
- [208] Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131:283-311.
- [209] Poupon R, Chretien Y, Chazouilleres O, Poupon RE. Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:418-419.
- [210] Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid-adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:963-972.
- [211] Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-392.
- [212] Armenti VT, Moritz MJ, Cardonick EH, Davison JM. Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health. *Drugs* 2002;62:2361-2375.
- [213] Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2479-2488.
- [214] Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Pusch T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs* 2008;68:2163-2182.
- [215] Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1966;50:323-332.

- [216] Rust C, Sauter GH, Oswald M, Buttner J, Kullak-Ublick GA, Paumgartner G, et al. Effect of cholestyramine on bile acid patterns and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest* 2000;30:135-139.
- [217] Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for the treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int* 2006;26:943-948.
- [218] Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. The efficacy and safety of bile acid binding agents, opioid antagonists or rifampicin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1528-1536.
- [219] Bachs L, Pares A, Elena M, Piera C, Rodes J. Effects of longterm rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:2077-2080.
- [220] Prince MI, Burt AD, Jones DEJ. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002;50:436-439.
- [221] Jones EA, Dekker RL. Flurid opioid withdrawal-like reaction precipitated by naltrexone in a patient with chronic cholestasis. *Gastroenterology* 2000;118:431-432.
- [222] Jones EA, Neuberger JM, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *Q J Med* 2002;95:547-552.
- [223] Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobs H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007;45:666-674.
- [224] Pares A, Cisneros L, Salmeron JM, Caballeria L, Mas A, Torras A, et al. Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intracTable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1105-1110.
- [225] Pusch T, Denk GU, Parhofer KG, Beuers U. Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intracTable pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2006;45:887-891.
- [226] Alallam A, Barth D, Heathcote EJ. Role of plasmapheresis in the treatment of severe pruritus in pregnant patients with primary biliary cirrhosis: case reports. *Can J Gastroenterol* 2008;22: 505-507.
- [227] Beuers U, Gerken G, Pusch T. Biliary drainage transiently relieves intracTable pruritus in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:280-281.
- [228] Gross CR, Malinchoc M, Kim WR, Evans RW, Wiesner RH, Petz JL, et al. Quality of life before and after liver transplantation for cholestatic liver disease. *Hepatology* 1999;29:356-364.
- [229] Jones DEJ. Fatigue in cholestatic liver disease: is it all in the mind? *J Hepatol* 2007;46:992-994.
- [230] Newton JL, Pairman J, Sutcliffe K, Wilton K, Jones DEJ. A predictive model for fatigue and its aetiological associations in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:228-233.
- [231] Newton JL, Gibson JG, Tomlinson M, Wilton K, Jones DEJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology* 2006;44:91-98.
- [232] Jones DE, Newton JL. An open study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:471-476.
- [233] Ian Gan S, de Jongh M, Kaplan MM. Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience. *Dig Dis Sci* 2008 Dec 12. [Epub ahead of print].
- [234] Jones DEJ, Sutcliffe K, Pairman J, Wilton K, Newton JL. An integrated care pathway improves quality of life in primary biliary cirrhosis. *QJM* 2008;101:535-543.
- [235] Pares A, Guanabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis* 2008;12:407-424.
- [236] Pereira SP, O'Donohue J, Moniz C, Phillips MG, Abraha H, Buxton-Thomas M, et al. Transdermal hormone replacement therapy improves vertebral bone density in primary biliary cirrhosis: results of a 1-year controlled trial. *Aliment Pharmacol Therap* 2004;19:563-570.
- [237] Boone RH, Cheung AM, Gurlan M, Heathcote EJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial of the efficacy and feasibility of estrogen/progestin. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1103-1112.
- [238] Guanabens N, Pares A, Ros I, Alvarez L, Pons F, Caballeria L, et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2268-2274.
- [239] Musialik J, Petelenz M, Gonciarz Z. Effects of alendronate on bone mass in patients with primary biliary cirrhosis and osteoporosis: preliminary results after one year. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:873-874.
- [240] Guanabens N, Pares A, del Rio L, Roca M, Gomez R, Munoz J, et al. Sodium fluoride prevents bone loss in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1992;15:345-349.
- [241] Levy C, Harnois DM, Angulo P, Jorgensen R, Lindor KD. Raloxifene improves bone mass in osteopenic women with primary biliary cirrhosis: results of a pilot study. *Liver Int* 2005;25:117-121.
- [242] Newton JL, Francis R, Prince M, James OFW, Bassendine MF, Rawlings D, et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut* 2001;49:282-287.
- [243] Gores GJ, Wiesner RH, Dickson ER, Zinsmeister AR, Jorgensen RA, Langworthy A. Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history, and influence on survival. *Gastroenterology* 1989;96:1552-1559.
- [244] Jones DEJ, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OFW. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology* 1997;26:1138-1142.
- [245] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
- [246] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
- [247] Bressler B, Pinto R, El-Ashry D, Heathcote EJ. Which patients with primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis should undergo endoscopic screening for oesophageal varices detection. *Gut* 2005;54:407-410.