



# Les hépatopathies auto-immunes et leurs traitements

Rev Med Suisse 2005 ; 1 : 242-7

**J. Hess, J. Thorens,  
I. Pache,  
F.-X. Troillet,  
D. Moradpour,  
J.-J. Gonvers**

Drs Jürg Hess, Joël Thorens, Isabelle Pache, François-Xavier Troillet, Prs Darius Moradpour et Jean-Jacques Gonvers, Service de gastro-entérologie et d'hépatologie, CHUV  
Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne  
jurghess@bluewin.ch  
joelthorens@hotmail.com  
Isabelle.Pache@hospvd.ch  
Francois-Xavier.Troillet@chuv.hospvd.ch  
Darius.Moradpour@hospvd.ch  
Jean-Jacques.Gonvers@hospvd.ch

Dr Isabelle Pache  
Toronto Western Hospital  
Liver Clinic, 399 Bathurst St  
Toronto, Ontario, M5T 2S8, Canada

## Auto-immune liver diseases and their treatment

There are three main types of auto-immune liver disease, auto-immune hepatitis, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. In the case of auto-immune hepatitis, prednisone therapy, with or without azathioprine, can improve quality of life and halt progression to cirrhosis. If there is no response or if the therapy is poorly tolerated, mycophenolate mofetil or cyclosporin should be considered. Ursodeoxycholic acid (UDCA), at a dosage of 13 to 15 mg/kg/day slows the progression of fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis. Pruritis may be treated with cholestyramine, rifampicin or opiate antagonists. Ursodeoxycholic acid at a dosage of 20 to 30 mg/kg/day will slow the evolution of fibrosis.

Les hépatopathies auto-immunes peuvent être classées en trois formes principales : l'hépatite auto-immune, la cirrhose biliaire primitive et la cholangite sclérosante primitive. Dans l'hépatite auto-immune, la prednisone, associée ou non à l'azathioprine, permet d'améliorer la qualité de vie et de freiner l'évolution vers la cirrhose. En cas de non-réponse ou d'intolérance, le mycophénolate mofétile ou la ciclosporine peuvent être envisagés. L'acide ursodésoxycholique (AUDC) à la dose de 13 à 15 mg/kg/j permet de ralentir la progression de la fibrose chez les patients atteints de cirrhose biliaire primitive. Le prurit peut être traité par la cholestyramine, la rifampicine ou les antagonistes des opiacés. Dans la cholangite sclérosante primitive l'AUDC à la dose de 20 à 30 mg/kg/j permet de ralentir l'évolution de la fibrose.

L'hépatite auto-immune, la cirrhose biliaire primitive et la cholangite sclérosante primitive représentent trois formes différentes d'affections hépatiques auto-immunes.

## HÉPATITE AUTO-IMMUNE

Décrite pour la première fois par Waldenström en 1950, l'hépatite auto-immune est une hépatite chronique d'étiologie inconnue, généralement associée à la présence d'auto-anticorps circulants et à une hypergammaglobulinémie.

Trois types d'hépatite auto-immune ont été décrits sur la base des différents marqueurs immunologiques. Le type 1 est le type le plus fréquent. Il est caractérisé par la présence d'anticorps antinucléaires et/ou d'anticorps antimuscles lisses. Le type 2 est caractérisé par la présence d'anticorps «anti-liver/kidney microsome» (LKM1) et le type 3 par la présence d'anticorps contre le «soluble liver antigen/liver pancreas antigen».

Depuis le milieu des années 70 le traitement de premier choix de l'hépatite auto-immune est représenté par la prednisone seule ou combinée à l'azathioprine.<sup>1,2</sup> Un traitement adéquat améliore la qualité de vie des patients et retarde la nécessité d'une transplantation hépatique.<sup>3</sup> La décision de traiter doit se prendre sur une base individuelle en fonction de la sévérité des symptômes, de l'image histologique et des effets secondaires potentiels. Les différentes modalités de traitement de l'hépatite auto-immune chez l'adulte ont été revues par Czaja en 2002<sup>4</sup> et sont résumées dans le **tableau 1**.

Dans une étude portant sur 73 patients Czaja et Carpenter<sup>5</sup> ont montré que lorsque les patients sont traités par des stéroïdes, seule une minorité d'entre eux (7%) va progresser vers la cirrhose malgré le traitement. Une réponse incomplète au traitement et une récurrence à l'arrêt du traitement n'augmentent pas le risque de cirrhose. Ces résultats ne sont pas confirmés par Verma et coll.,<sup>6</sup> qui ont observé, dans un collectif de 71 patients suivis pendant quatre ans, que 20% des patients traités ont évolué vers la cirrhose et que ce risque était significativement plus important lorsque les transaminases demeuraient élevées malgré



**Tableau 1. Traitement de l'hépatite auto-immune chez l'adulte selon les recommandations de l'AASLD** (Czaja et Freese, Hepatology 2002).

	Prednisone seule (mg/j)	Combinaison	
		Prednisone (mg/j)	Azathioprine (mg/j)
<b>Semaine 1</b>	60	30	50
<b>Semaine 2</b>	40	20	50
<b>Semaine 3</b>	30	15	50
<b>Semaine 4</b>	30	15	50
<b>TTT entretien</b>	20	10	50
<b>Raisons de préférer la prednisone seule</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cytopénie</li> <li>- Thiopurine</li> <li>  Déficit en méthyltransférase</li> <li>- Grossesse</li> <li>- Affections malignes</li> <li>- Durée du traitement &lt; 6 mois</li> </ul>		<b>Raisons de préférer le traitement combiné</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Postménopause</li> <li>- Ostéoporose</li> <li>- Diabète</li> <li>- Obésité</li> <li>- Acné</li> <li>- Hypertension artérielle</li> <li>- Labilité émotionnelle</li> </ul>	

le traitement immunosuppresseur. Chez ces mêmes patients, le risque de récidive à l'arrêt du traitement était significativement plus marqué lorsque les transaminases mettaient plus de cinq mois pour revenir à une valeur inférieure à deux fois la limite supérieure de la norme.

Le mycophénolate mofétil et la ciclosporine ont fait l'objet de petites études cliniques non contrôlées. Ces deux médicaments pourraient représenter une alternative en cas de non-réponse ou d'intolérance à la prednisone et à l'azathioprine.<sup>7-9</sup>

La greffe hépatique peut être envisagée chez les patients qui n'ont pas répondu au traitement médicamenteux. La survie à cinq ans après transplantation est de 80%, avec toutefois un risque non négligeable de rejet aigu et de récidive de la maladie sur le greffon.<sup>10</sup> Duclos-Vallée et coll.<sup>11</sup> ont mis en évidence un taux de récidive de l'hépatite auto-immune à dix ans de 41%. L'atteinte hépatique peut apparaître quelques mois après la greffe mais également après plus de dix ans. Chez 24% des patients, la récidive a d'abord été histologique puis biologique. Des biopsies itératives régulières doivent être envisagées pour détecter précocement les récidives et modifier l'immunosuppression en conséquence.

Vingt pour cent des patients souffrant d'une hépatite auto-immune présentent un syndrome de chevauchement (*overlap syndrome*), soit l'association d'une hépatite auto-immune avec une cirrhose primitive ou avec une cholangite primaire sclérosante.<sup>12,13</sup> Czaja et coll.<sup>14</sup> se sont intéressés à des patients présentant une hépatite auto-immune et une atteinte histologique des canaux biliaires en l'absence de marqueurs sériques de cirrhose biliaire primitive témoignant d'un syndrome de chevauchement (*overlap syndrome*). Ces patients peuvent recevoir le même traitement que les patients souffrant d'une hépatite auto-immune classique. Le taux de rémission sous traitement défini par des

transaminases à moins de deux fois la limite supérieure de la norme chez un patient asymptomatique avec une activité inflammatoire minime à l'histologie est le même que celui des patients ne présentant pas d'atteinte des voies biliaires. Malgré un suivi de plus de cinq ans en moyenne, il est difficile de déterminer si ces patients souffrent d'une cholangite primaire sclérosante des canalicules biliaires indétectable à l'ERCP ou à la résonance magnétique.

### En résumé

Le traitement de l'hépatite auto-immune permet d'améliorer la qualité de vie et le pronostic vital des patients. En cas de non-réponse ou d'effets secondaires sévères à la prednisone et à l'azathioprine, d'autres immunosuppresseurs peuvent être envisagés. Une atteinte des voies biliaires au moment du diagnostic ne modifie pas la réponse au traitement standard.

### CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une maladie cholestatique chronique du foie, d'origine indéterminée, affectant surtout la femme d'âge moyen. Deux excellents articles de revue sur le sujet ont été publiés récemment.<sup>15,16</sup> Il est de plus en plus probable que des facteurs infectieux et environnementaux jouent un rôle dans le développement de l'affection chez des patients présentant une susceptibilité génétique. Récemment *Novosphingobium aromaticivorans*<sup>17</sup> et des bêta-rétrovirus<sup>18</sup> ont été retrouvés de manière statistiquement significative en plus grande quantité chez les patients souffrant de CBP que chez des patients atteints d'autres pathologies hépatiques ou chez des donneurs de sang.

La CBP peut être asymptomatique et son diagnostic basé uniquement sur l'existence d'une perturbation des tests hépatiques et la présence d'anticorps antimitocondries. Les patients asymptomatiques ont tendance à être plus âgés que les patients symptomatiques. Avec le temps la plupart des patients asymptomatiques vont développer des symptômes et l'atteinte hépatique progresser.<sup>19</sup> Dans la forme symptomatique de CBP, les symptômes les plus fréquents sont la fatigue et le prurit. L'ictère est un symptôme tardif.<sup>20</sup> Le diagnostic de la CBP repose sur la présence d'une élévation des phosphatases alcalines et sur la présence d'anticorps antimitocondries. La sensibilité et la spécificité des anticorps antimitocondries pour la CBP dépassent 95%.

Le traitement de base de la CBP est représenté par l'acide ursodésoxycholique (AUDC). Alors que les premières études ont clairement démontré que l'AUDC améliorait les tests hépatiques de cholestase, bilirubine, phosphatase alcaline et GGT, il a fallu attendre plus longtemps pour démontrer que l'AUDC inhibait la progression de l'affection. L'étude de Poupon et coll.<sup>21</sup> est importante car elle confirme que l'AUDC ralentit la progression de la CBP lorsqu'il est administré précocement, c'est-à-dire aux stades histologiques I et II. L'UDCA est prescrit à une dose de 13 à 15 mg/kg/j de manière ininterrompue.<sup>22</sup>

Dans environ 25% des cas, l'AUDC n'est pas efficace. Dans ces situations, l'AUDC a été évalué en combinaison avec d'autres médicaments tels que la colchicine,<sup>23,24</sup> le méthotrexate,<sup>25</sup> et le mycophénolate mofétil.<sup>26</sup> Aucun bénéfice sur



l'histologie et la survie n'a été rapporté. Dans une étude portant sur 39 cas avec un suivi de deux ans, l'UDCA combiné à 9 mg de budésonide s'est révélé supérieur à l'UDCA seul en terme d'amélioration des tests de laboratoire et de l'histologie hépatique.<sup>27</sup> Par contre, en cas de cirrhose avérée, l'adjonction de budésonide à l'AUDC doit être évitée à cause de ses effets délétères.<sup>28</sup>

Le méthotrexate en monothérapie (15 mg/semaine) permet d'améliorer les symptômes et les anomalies biologiques sans toutefois modifier la fibrose hépatique. Ses nombreux effets secondaires en limitent l'emploi.<sup>29</sup>

La transplantation hépatique représente la seule possibilité de traitement en cas d'insuffisance hépatique terminale ou d'une qualité de vie extrêmement diminuée par les symptômes (fatigue, prurit ne répondant pas au traitement, ostéoporose sévère). La survie à cinq ans est excellente et supérieure à 80%.<sup>30</sup>

Le prurit est un symptôme particulièrement gênant de la CBP. Le traitement de première intention est la cholestyramine, dont la dose efficace est de 4-16 g/j, administrée quatre heures avant la prise d'autres médicaments. En cas d'échec, la rifampicine (150-300 mg 2 x/jour) peut être essayée.<sup>16</sup> Les antagonistes des opiacés par voie orale, le nalméfène (60-120 mg/j) ou la naltrexone (50 mg/j), représentent d'autres possibilités de troisième intention ; ils sont souvent accompagnés d'une amélioration du prurit.<sup>31,32</sup> Récemment une petite étude a montré que la sertraline pouvait également être utile.<sup>33</sup>

## En résumé

L'UDCA administré précocement dans la CBP permet d'en ralentir l'évolution. Administré tardivement, il n'a que peu ou pas d'effets sur la progression de la CBP. L'effet favorable de la combinaison UDCA et budésonide demande à être confirmé dans une plus grande étude. En cas d'insuffisance hépatique terminale ou lorsque la qualité de vie est extrêmement diminuée la transplantation hépatique donne d'excellents résultats.

## LA CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie d'étiologie inconnue, caractérisée par une atteinte inflammatoire des voies biliaires intra- et extrahépatiques et qui évolue vers la cirrhose. Il existe une forte association entre la CSP et les maladies inflammatoires non spécifiques de l'intestin.<sup>34</sup> Des facteurs immunologiques et non immunologiques jouent probablement un rôle et influencent le développement de la maladie chez des patients qui présentent une susceptibilité génétique.<sup>35</sup> Son incidence et sa prévalence ne sont pas bien connues. Dans le monde occidental on estime la prévalence de la CPS à six à huit cas par 100 000 personnes.<sup>35</sup> La CSP affecte plus fréquemment l'homme jeune.<sup>36</sup>

Près de 44% des patients sont asymptomatiques au mo-

ment de la présentation mais avec le temps les symptômes apparaissent. Les symptômes principaux sont le prurit, l'ictère, les douleurs abdominales et la fatigue. Le diagnostic de la CSP repose sur la combinaison de symptômes cliniques, d'anomalies biologiques et la mise en évidence d'anomalies caractéristiques des voies biliaires à la cholangiographie. Des études récentes ont montré que la cholangio-IRM est une technique valable pour le diagnostic et le suivi des patients avec CSP. Cette méthode semble en outre être meilleure que l'ERCP pour le diagnostic des lésions intrahépatiques.<sup>37</sup> Une biopsie hépatique n'est nécessaire que lorsque la cholangiographie ne permet pas de poser le diagnostic ou pour juger de la sévérité de la maladie.<sup>38</sup> Une colonoscopie devrait être systématiquement effectuée dans la CSP car une colite ulcéreuse asymptomatique est souvent associée et comporte un risque accru de développer un cancer colorectal.<sup>39</sup> Le cholangiocarcinome représente une complication redoutable et de diagnostic difficile de la CSP. Son incidence annuelle est de 1,5% par an dès l'année qui suit le diagnostic de CSP.<sup>40</sup> Le risque de cancer du pancréas est également augmenté de quatorze fois par rapport à une population normale.<sup>40</sup>

L'AUDC à des doses plus élevées que celles utilisées dans la CBP, c'est-à-dire à une dose de 20 à 30 mg/kg/j pendant un à deux ans améliore la biologie, l'histologie et les anomalies morphologies des voies biliaires, sans effets secondaires importants mais également sans effets sur les symptômes.<sup>41</sup> L'efficacité de l'AUDC sur la survie sans transplantation hépatique n'est pas établie. L'efficacité du méthotrexate<sup>42</sup> et du tacrolimus<sup>43</sup> n'a à ce jour pas été démontrée. Le budésonide, qui n'est pas efficace en monothérapie<sup>44</sup> peut, en association avec l'AUDC, améliorer le prurit.<sup>45</sup> Dans une petite étude non contrôlée de quinze patients, un traitement combiné d'azathioprine, de prednisone et d'AUDC a été associé avec une amélioration des tests biologiques et de l'histologie hépatique.<sup>46</sup> Dans une autre étude ne comportant pas de groupe contrôle et associant l'AUDC à la dilatation endoscopique des sténoses de la voie biliaire principale, une amélioration de la survie des patients par rapport à la survie calculée a été observée.<sup>47</sup>

Une transplantation hépatique est indiquée en présence d'une insuffisance hépatique terminale, d'une cholestase avancée, d'une péritonite bactérienne spontanée, d'une qualité de vie très diminuée (prurit ne répondant pas au traitement, ostéoporose). Le taux de retransplantation est plus élevé et la survie inférieure dans la CPS que dans la CBP.<sup>48</sup>

## En résumé

La CSP est une affection hépatique cholestatique étroitement liée aux maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. L'AUDC à la dose de 20-30 mg/kg/j est la seule option médicamenteuse dont nous disposons pour freiner l'évolution de la fibrose hépatique. La transplantation hépatique est indiquée en présence d'une hépatopathie terminale ou d'une qualité de vie très diminuée. ■

## Bibliographie

### Hépatite auto-immune

1 Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe

chronic active liver disease: A controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972; 63: 820.

2 Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973; 1: 735.



- 3 Czaja AJ. Diagnosis, prognosis, and treatment of classical autoimmune chronic active hepatitis. *Autoimmune Liver Diseases*, Krawitt EL, Wiesner RH (eds), New York: Raven Press, 1991; 143.
- 4 Czaja AJ, Carpenter HA. Progressive fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 1631-8.
- 5 Czaja AJ, Freese DK. AASLD practice guidelines. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479-97.
- 6 Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajn S, Redeker A. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: Role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission, and plasma cell activity in the liver biopsy. USC Liver Unit, Rancho Los Amigos Medical Center, California. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1510-6.
- 7 Devlin SM, Swain MG, Urbanski SJ, Burak KW. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standard therapy. *Canadian J Gastroenterology* 2004; 5: 321-6.
- 8 Brunt EM, Di Bisceglie AM. Histological changes after the use of mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis. *Human Pathology* 2004; 35: 509-12.
- 9 Sciveres M, Caprai S, Palla G, Ughi C, Maggiore G. Effectiveness and safety of ciclosporin as therapy for autoimmune diseases of the liver in children and adolescents. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 209-17.
- 10 Vogela A, Heinricha E, Bahr MJ, et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplant* 2004; 18: 62-9.
- 11 Duclos-Vallée JC, Sebagh M, Rifai K, et al. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: Histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut* 2003; 52: 893-7.
- 12 Gheorghie L, Jacob S, Gheorghie C, et al. Frequency and predictive factors for overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary cholestatic liver disease. *Europ J Gastroenterology* 2004; 16: 585-92.
- 13 Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, et al. Clinical and pathological characteristics of the autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlaps syndrome. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 699-706.
- 14 Czaja AJ, Muratori P, Muratori L, Carpenter HA, Bianchi FB. Diagnostic and therapeutic implications of bile duct injury in autoimmune hepatitis. *Liver International* 2004; 24: 322-9.
- Cirrhose biliaire primitive**
- 15 Heathcote EJ. AASLD practice guidelines. Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 1005-13.
- 16 Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003; 362: 53-61.
- 17 Selmi C, Balkwill DL, Invernizzi P, et al. Patients with primary biliary cirrhosis react against a ubiquitous xenobiotic-metabolizing bacterium. *Hepatology* 2003; 38: 1250-7.
- 18 Xu L, Shen Z, Guo L, et al. Does a betaretrovirus infection trigger primary biliary cirrhosis? *PNAS* 2003; 100: 8454-9.
- 19 Metcalf JV, Bhopal RS, Gray J, Howel D, James OF. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis in the city of Newcastle upon Tyne, England. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 830-6.
- 20 Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis: Past, present and future. *Gastroenterology* 2002; 123: 1392-3.
- 21 Poupon RE, Lindor KD, Pares A, Chazouilleres O, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 39: 12-6.
- 22 Pares L, Caballeria, Rodes J, 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: 561-6.
- 23 Shibata J, Fujiyama S, Honda Y, Sato T. Combination therapy with ursodeoxycholic acid and colchicine for primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 277.
- 24 Battezzati PM, Zuin M, Crosignani A, et al. Ten-year combination treatment with colchicine and ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: A double-placebo-controlled trial on symptomatic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1427-34.
- 25 Combes B. The primary biliary cirrhosis ursodiol plus methotrexate or its placebo study (PUMPS). A multicenter randomized trial (abstract). *Hepatology* 2003; 38: 61A.
- 26 Jones EA. Rationale for trials of long-term mycophenolate mofetil therapy for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 258.
- 27 Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, et al. Oral budenoside and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: Results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999; 117: 918-25.
- 28 Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budenoside in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003; 38: 196-202.
- 29 Angulo P, Dickson ER. Methotrexate in the treatment of primary biliary cirrhosis: The hype and the hope. *Gastroenterology* 1999; 177: 492-5.
- 30 Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: Retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001; 33: 22-7.
- 31 Bergasa NV, Schmitt JM, Talbot TL, et al. Open-label trial of oral nalmefene therapy for the pruritus of cholestasis. *Hepatology* 1998; 27: 679.
- 32 Terg R, Coronel E, Sordá J, Muñoz AE, Findor J. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2002; 37: 717.
- 33 Browning J, Combes B, Mayo MJ. Long-term efficacy of sertaline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2736-41.
- Cholangite sclérosante primitive**
- 34 Brambha K, Kim WR, Talwalkar J, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003; 125: 1364-9.
- 35 Mendes FD, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 195-211.
- 36 Poupon R, Chazouillères O, Poupon RE. Chronic cholestatic diseases. *J Hepatol* 2000; 32: (Suppl. 1):129-40.
- 37 Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, et al. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: Its role in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000; 33: 520-7.
- 38 Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1155-8.
- 39 Kornfeld D, Ekbohm A, Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? *Gut* 1997; 41: 522-5.
- 40 Bergquist A, Ekbohm A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 36: 321-7.
- 41 Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, Larusso NF, Lindor KD. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1558-62.
- 42 Knox TA, Kaplan MM. A double blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 494-9.
- 43 Van Thien DH, Wright H, Carrol P, et al. Tacrolimus: A potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: Results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 771-6.
- 44 Angulo P, Batts KP, Jorgensen RA, LaRusso NA, Lindor KD. Oral budenoside in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2333-7.
- 45 Van Hoogstraten HJ, Vleggaar FP, Boland GJ, et al. Budenoside or prednisone in combination with ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: A randomized double-blind pilot study. *Belgian-Dutch PSC study group. Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2015-22.
- 46 Schramm C, Schirmacher P, Helmreich-Becker I, et al. Combined therapy with azathioprine, prednisone, and ursodiol in patients with primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 943.
- 47 Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. *J Hepatology* 1997; 26: 560-6.
- 48 Maheshwari A, Yoo HY, Thuluvath PJ. Long-term outcome of liver transplantation in patients with PSC: A comparative analysis with PBC. *Am J Gastroenterology* 2004; 99: 538-42.