



Prise en charge endoscopique des sténoses biliaires bénignes

La prise en charge endoscopique des sténoses biliaires bénignes a connu d'importants développements. L'exclusion d'une étiologie maligne est la première étape diagnostique ; ceci est facilité par des progrès significatifs récents qui ont permis d'augmenter la fiabilité de la distinction entre sténoses bénignes et malignes. Le traitement de choix actuel des sténoses bénignes est la dilatation endoscopique accompagnée de la pose temporaire de prothèses plastiques. Néanmoins, cette technique présente quelques inconvénients (répétition des procédures endoscopiques et un risque faible de cholangite). Pour y remédier, l'insertion temporaire de prothèses métalliques couvertes semble prometteuse. Cette revue décrit les étiologies des sténoses biliaires bénignes, leur présentation clinique, la démarche diagnostique et les traitements endoscopiques.

Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 1714-9

T. Nguyen-Tang
J.-L. Frossard
J.-M. Dumonceau

Pr Jean-Louis Frossard
Drs Thai Nguyen-Tang
et Jean-Marc Dumonceau
Division de gastroentérologie
et hépatologie
HUG, 1211 Genève 14
Thai.Nguyen-Tang@hcuge.ch

INTRODUCTION

La sténose biliaire bénigne est une pathologie qui peut mener si elle n'est pas reconnue précocement à un ictère, à des épisodes de cholangite, des abcès hépatiques, voire une cirrhose biliaire secondaire. Au vu de cette morbidité importante, le diagnostic précoce et la décompression biliaire sont essentiels dans la prise en charge. Nous discuterons dans cette revue des étiologies principales, de la présentation clinique, des méthodes diagnostiques ainsi que des traitements endoscopiques.

Endoscopic management of benign biliary strictures

Endoscopic management of benign biliary strictures has significantly changed in recent years. Excluding a malignant etiology remains the first, critical, step; significant progress is being made to increase diagnostic accuracy of bile duct stricture sampling, although negative predictive value does not reach 100%. The currently preferred treatment consists of stricture dilation followed by placement of multiple temporary plastic stents. Drawbacks of this technique include repetition of endoscopic procedures and a small risk of cholangitis. Larger diameter covered self-expandable metal biliary stents seem to be a promising alternative. In this review, we will discuss the various etiologies of benign biliary strictures, their clinical presentation, the diagnostic tools and the endoscopic treatment.

ÉTIOLOGIE

La compréhension de l'étiologie des sténoses biliaires bénignes (tableau 1) permet de guider le choix du traitement.

- L'étiologie prépondérante en Occident est la chirurgie, en particulier la cholécystectomie. L'incidence des sténoses post-cholécystectomie est de 0,2-0,5% avec récemment une tendance à la baisse;¹ elles surviennent après des délais très variables (d'un jour à plusieurs dizaines d'années), par exemple s'il y a eu pose de clip ou électrocoagulation à proximité de la voie biliaire (figure 1).
- La sténose de l'anastomose entre les voies biliaires du donneur et du receveur est la complication la plus fréquente après transplantation hépatique (figure 2). Les sténoses précoces (< 60 jours) sont généralement la conséquence de l'œdème et de l'inflammation postopératoire; le pronostic est excellent et nécessite en général un seul traitement endoscopique. Les sténoses plus tardives sont généralement fibrotiques et nécessitent plusieurs traitements endoscopiques. Les sténoses n'impliquant pas l'anastomose sont souvent plus difficiles à traiter; l'ischémie du greffon avec de multiples sténoses intrahépatiques est parfois l'indication à une retransplantation.
- 10-30% des pancréatites chroniques se compliquent d'une sténose biliaire symptomatique.² Lorsque celle-ci est due à un œdème ou un pseudokyste, la réponse au traitement endoscopique est meilleure qu'en cas de sténose à prédominance fibrotique.



Tableau I. Etiologies des sténoses biliaires bénignes

Traumatique

- Postopératoire (Cholécystectomie, transplantation hépatique, reconstruction des voies biliaires, néphrectomie D)
- Traumatisme externe

Inflammatoire

- Cholangite sclérosante primitive
- Pancréatite aiguë et chronique
- Radiothérapie

Infectieuse

- Cholangite ascendante
- *Clonorchis sinensis*
- *Ascaris lumbricoides*
- Tuberculose

Tumorale

- Adénome, adénomyome
- Papillomatose mucosécrétante

Compression extrinsèque

- Cavernome porte
- Maladie polykystique du foie
- Tumeurs bénignes ou adénopathies du hile hépatique
- Syndrome de Mirrizi

Ischémie, vasculite

Cholédocholithiase

Cholangiopathie VIH

- En Asie, une des causes les plus fréquentes est l'infection par une douve, *Clonorchis sinensis*; la présentation clinique classique est une cholangite à répétition avec dilatation prédominante des canaux biliaires intrahépatiques gauches.
- La présence d'une rectocolite ulcéro-hémorragique doit suggérer une cholangite sclérosante primitive dont le diagnostic est parfois difficile en cas de maladie débutante. La cholangite sclérosante primitive est une des rares pathologies pour laquelle la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) à but exclusivement diagnostique peut rester indiquée si la cholangio-pancréatographie par résonance magnétique (CPRM) est non conclusive. Le traitement

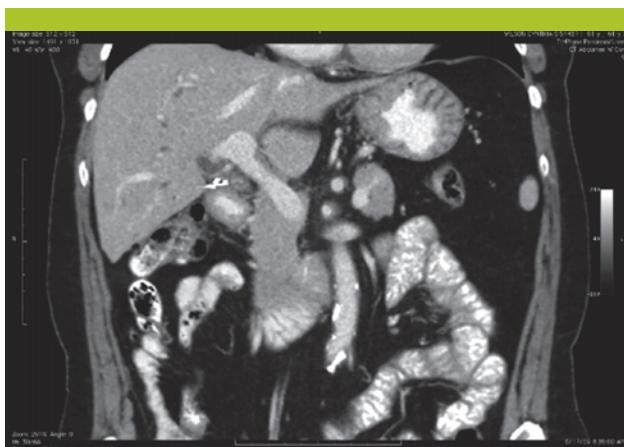


Figure 1. Clips chirurgicaux dans le hile hépatique obstruant la voie biliaire

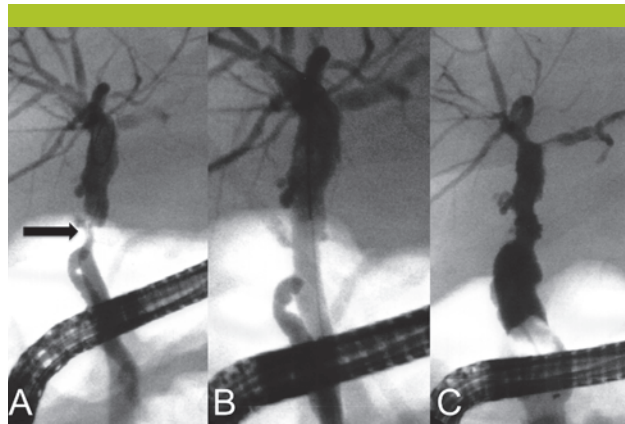


Figure 2. Traitement d'une sténose biliaire anastomotique post-transplantation hépatique

A. L'injection de produit de contraste lors de la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique met en évidence une courte sténose (flèche); B. Dilatation de la sténose à l'aide d'un ballon rempli sous pression de produit de contraste; C. Résolution de la sténose en fin de traitement.

endoscopique d'une sténose extrahépatique, dite «dominante», peut prolonger la survie et retarder la nécessité d'une transplantation hépatique.³ Il est néanmoins important, au vu du risque augmenté de cholangiocarcinome dans cette pathologie, d'exclure une étiologie maligne de la sténose.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Le spectre des tableaux cliniques est très large: de plus en plus de patients se présentent avec une dilatation des voies biliaires découverte fortuitement; cependant, un prurit nocturne, une cholangite spontanée ou un ictère nu causé par une obstruction biliaire sévère (éventuellement compliquée de cirrhose biliaire secondaire) sont d'autres formes de présentation relativement courantes. Des symptômes associés tels que fuite biliaire peuvent être présents, en particulier dans le cas des sténoses postopératoires. Dans les pancréatites chroniques, le tableau peut être mixte (hépatopathie alcoolique et sténose cholédocienne).

DIAGNOSTIC

Avant de décider de la prise en charge thérapeutique, il est important d'exclure une origine néoplasique. Dans les cas postopératoires, l'histoire clinique est suffisante pour confirmer une origine bénigne. Dans les cas plus ambigus, des investigations complémentaires sont nécessaires.

Marqueurs tumoraux

Le CA 19-9 est couramment utilisé pour le diagnostic de sténose biliaire néoplasique. Plus sa valeur est élevée, plus la spécificité du test pour une néoplasie (cancer du pancréas, cholangiocarcinome) est élevée. Les causes fréquentes d'erreur sont la cholestase et un diabète mal contrôlé (faux positifs) ainsi qu'un génotype Lewis a-b- (faux négatifs; ces sujets représentent 10% environ de la population générale et ne synthétisent pas le CA19-9).⁴ La cinétique des dosages peut être utile (par exemple, retour à la normale après drainage biliaire plaident pour une étiologie bénigne).

La recherche de nouveaux marqueurs par techniques de protéomique est prometteuse pour pallier ces lacunes.⁵

Imagerie

L'échographie abdominale est souvent le premier examen effectué pour détecter une obstruction des voies biliaires, mais elle ne permet pas souvent de déterminer la nature de l'obstacle.

Le CT-scan abdominal ou la CPRM permettent de localiser plus précisément l'obstacle et parfois d'apporter de précieuses informations quant à l'étiologie. Ces examens ont l'avantage d'être non invasifs, mais ils ne permettent néanmoins pas d'établir un diagnostic de certitude (anatomopathologique). Une étude prospective randomisée récente a montré une sensibilité/spécificité pour diagnostiquer une étiologie maligne d'une sténose biliaire de 77%/63% vs 85%/71% par CT-scan vs CPRM, respectivement.⁶ Le PET-CT ne semble pas supérieur à ces deux techniques pour distinguer les sténoses biliaires bénignes vs malignes.⁷

Techniques endoscopiques diagnostiques

L'échoendoscopie permet d'examiner les voies biliaires quasiment à leur contact direct, et ainsi de très bien les visualiser. L'examen est habituellement complété par une ponction à l'aiguille fine, afin de permettre un diagnostic microscopique. La sensibilité pour le diagnostic de cancer du pancréas à l'examen du matériel de ponction est d'environ 80% lorsqu'une lésion pancréatique visible et accessible est mise en évidence; les résultats sont moins bons pour les cholangiocarcinomes.⁸ L'échoendoscopie est néanmoins une technique opérateur-dépendant et nécessite une formation spécifique. Elle n'est pas disponible dans tous les centres.

La CPRE permet d'accéder à la voie biliaire par voie rétrograde à partir de la papille, de prélever du tissu au niveau de la sténose et, dans le même temps, de drainer les voies biliaires obstruées. Les méthodes standards de prélèvement par CPRE sont le brosseage et la prise de biopsies à l'aide d'une pince au sein de la sténose sous contrôle radioscopique. La spécificité pour le diagnostic de cancer est proche de 100%, mais la sensibilité est modeste (18-57%).^{9,10}

De nouvelles méthodes visent à améliorer ces résultats.

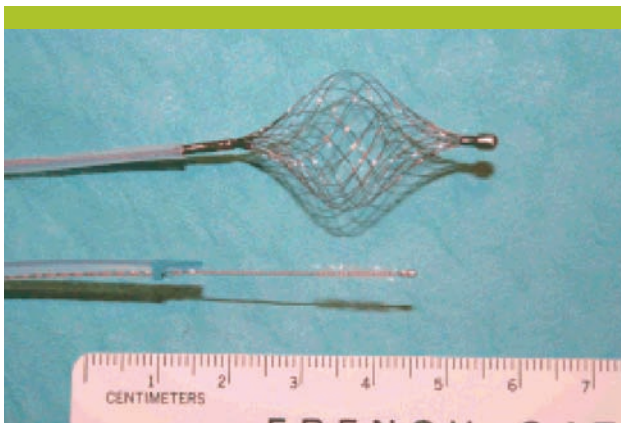


Figure 3. Panier souple et brosse standard pour prélèvements biliaires durant la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique

Panier souple

Un panier souple (figure 3) permet de réaliser des prélèvements au sein des sténoses biliaires; il fournit un diagnostic de malignité avec une meilleure sensibilité (80%) que le brosseage tout en gardant une spécificité de 100% (figure 4).¹¹

Cholangioscopie avec biopsies sous vision directe

La disponibilité récente d'un cholangioscope de manipulation plus aisée que les systèmes précédents a repopularisé cette technique. Le cholangioscope est introduit dans les voies biliaires au cours d'une CPRE et des microbiopsies sont réalisées (figure 5); les sensibilité et spécificité pour le diagnostic de malignité sont d'environ 60% et 75%, respectivement.¹²

Méthodes d'analyse cytologique avancées: hybridation par fluorescence in situ (FISH) et analyse digitale d'images (DIA)

L'hybridation par fluorescence in situ utilise des sondes marquées par fluorescence permettant d'analyser l'aneuploïdie de cellules individuelles (perte ou gain anormal de

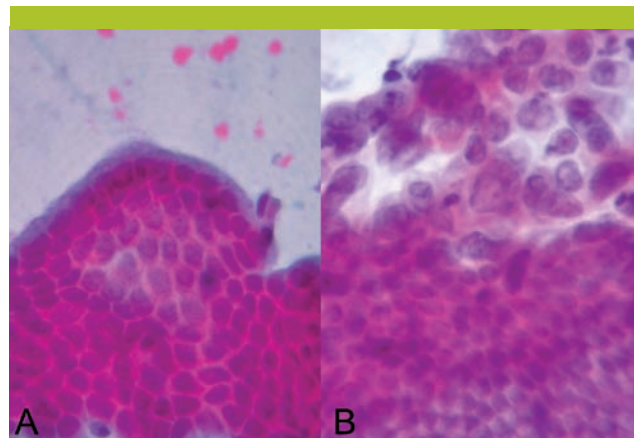


Figure 4. Examen microscopique de prélèvements biliaires obtenus par CPRE à l'aide d'un panier souple

A. Echantillon normal: monocouche de cellules avec architecture régulière sans superposition nucléaire. **B.** Echantillon malin: dans la partie supérieure, cellules malignes nettement différentes des cellules bénignes présentes dans la partie inférieure de l'image (cellules géantes isolées, superposées, avec un rapport nucléocytoplasmique élevé, anisocaryocytose et nucléole proéminent).

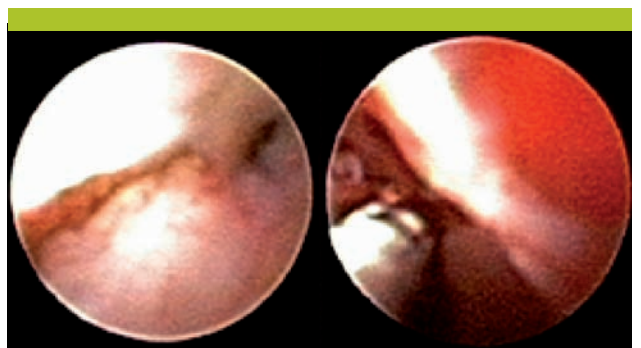


Figure 5. Masse tumorale intraluminaire en cholangioscopie et biopsie ciblée sous vision directe

chromosomes ou de loci chromosomiques). L'analyse digitale d'images est une technique permettant de quantifier les anomalies d'ADN nucléaire comme l'aneuploïdie et la tétraploïdie. Ces anomalies chromosomiques ne sont présentes qu'en cas de pathologies malignes. Dans une étude prospective récente, 86 patients avec une sténose biliaire d'origine indéterminée ont été étudiés.¹³ La sensibilité des prélèvements standards seuls (brossage et biopsie au sein de la sténose) était de 32%. La sensibilité des analyses associées FISH et DIA était de 70%. Ces analyses pourraient compléter à l'avenir l'examen cytologique standard dans les cas d'interprétation difficile.

TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE

Le succès à long terme des traitements endoscopiques par CPRE est similaire à celui de la chirurgie (80%) avec l'avantage d'être non invasif.¹⁴ Dans les cas de transection ou de ligature complète de la voie biliaire, une reconstruction chirurgicale est généralement nécessaire, mais des accès combinés percutané et endoscopique (technique du rendez-vous) peuvent être réalisés.

Les traitements endoscopiques disponibles par CPRE sont les suivants.

Dilatation simple de la sténose

Un cathéter de dilatation est introduit dans la sténose via le canal opérateur de l'endoscope; l'efficacité immédiate est bonne mais le risque de récurrence élevé.

Prothèses plastiques

C'est actuellement le traitement standard. Les prothèses plastiques présentent un diamètre maximal de 3,4 mm (elles doivent être assez fines pour passer dans le canal opérateur de l'endoscope) et, du fait de ce calibre étroit, leur occlusion est relativement rapide. De ce fait, il est nécessaire de les remplacer à intervalles réguliers (tous les trois à quatre mois). Il semble que l'insertion d'un nombre élevé de prothèses pendant une durée d'une année soit

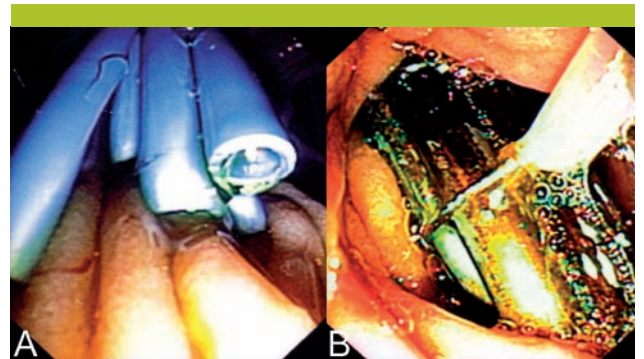


Figure 6. Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique pour traitement de sténose biliaire bénigne par prothèses plastiques multiples (vues endoscopiques)

A. Cinq prothèses biliaires plastiques sortant de la papille majeure, dans le duodénum; **B.** Retrait des prothèses à l'aide d'une anse métallique (visible autour des prothèses, sortant du cathéter blanc). A noter que les prothèses ont changé de couleur après être restées en place durant plusieurs mois.

la technique la plus efficace (figure 6). Costamagna et coll. ont rapporté avec cette technique un succès thérapeutique à deux ans de 89% chez 55 patients.¹⁵ Dans cette étude, le traitement agressif des sténoses biliaires a nécessité néanmoins en moyenne quatre CPRE par patient durant l'année de traitement. 9% des patients ont eu des complications précoces (en majorité des cholangites) et 18% une occlusion des prothèses qui a nécessité leur remplacement.

Prothèses métalliques auto-expansibles

Elles présentent un diamètre plus large après insertion dans la voie biliaire (jusqu'à 10 mm), et restent donc perméables plus longtemps que les prothèses plastiques. Seuls les modèles de prothèse métallique dits couverts (une membrane synthétique couvre l'espace entre les mailles de la prothèse, empêchant le passage de tissu entre les mailles)



Figure 7. Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique pour traitement de sténose papillaire récidivante biliaire bénigne par prothèse métallique entièrement couverte (vues endoscopiques)

A. Insertion de la prothèse, cathéter introducteur en place; **B.** Extraction de la prothèse à l'aide d'une pince; **C.** Cholangioscopie immédiatement après retrait de la prothèse montrant un épithélium biliaire d'aspect normal (pas de réaction hyperplasique significative).



sont utilisés pour les sténoses bénignes. L'intérêt éventuel de ce type de prothèses est la possibilité de les retirer des voies biliaires de manière reproductible et non traumatique. Kahaleh et coll. ont montré l'efficacité des prothèses biliaires partiellement couvertes dans les sténoses bénignes biliaires avec 90% de succès thérapeutique chez 65 patients, douze mois après le retrait de la prothèse. Behm et coll. ont récemment rapporté 90% de résolution de sténose après six mois de suivi chez vingt patients porteurs d'une sténose biliaire sur pancréatite chronique (prothèse métallique partiellement couverte insérée pour une médiane de cinq mois).¹⁶ Des prothèses métalliques entièrement couvertes (figure 7) dédiées au traitement des sténoses biliaires bénignes sont récemment devenues disponibles sur le marché. Mahajan et coll. ont rapporté, dans une étude pilote, 83% de résolution de sténose trois mois après traitement temporaire par prothèse entièrement couverte chez 44 patients.¹⁷ De plus amples données quant à leur efficacité et le risque de migration sont attendues.

CONCLUSIONS

L'endoscopie interventionnelle a un rôle prépondérant dans la prise en charge des sténoses biliaires bénignes. Les techniques ont connu d'importantes avancées ces dernière-

res années. Du point de vue diagnostique, de nouveaux accessoires de prélèvement sont apparus et les techniques d'examen microscopique se sont améliorées. Du point de vue thérapeutique, les résultats à long terme sont devenus excellents en termes de perméabilité biliaire avec l'utilisation de prothèses plastiques multiples; les prothèses métalliques couvertes devraient permettre d'obtenir des résultats similaires tout en réduisant le nombre d'endoscopies. ■

Implications pratiques

- > La compréhension de l'étiologie des sténoses biliaires permet de guider le choix du traitement et d'évaluer le pronostic
- > L'étiologie la plus fréquente, en Occident, des sténoses biliaires bénignes est la sténose postopératoire
- > Lorsque l'étiologie n'est pas établie, une origine maligne doit être recherchée, entre autres par des prélèvements tissulaires endoscopiques
- > Le traitement endoscopique standard des sténoses bénignes biliaires consiste en une dilatation de la sténose et la pose temporaire de prothèses plastiques

Bibliographie

- 1 Archer SB, Brown DW, Smith CD, Branum GD, Hunter JG. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: Results of a national survey. *Ann Surg* 2001;234:549-58; discussion 58-9.
- 2 Jakobs R, Riemann JF. The role of endoscopy in acute recurrent and chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:783-800.
- 3 Stiehl A. Primary sclerosing cholangitis: The role of endoscopic therapy. *Semin Liver Dis* 2006;26:62-8.
- 4 Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:204-7.
- 5 Farina A, Dumonceau JM, Lescuyer P. Proteomic analysis of human bile and potential applications for cancer diagnosis. *Expert Rev Proteomics* 2009;6:285-301.
- 6 * Rosch T, Meining A, Fruhmorgen S, et al. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2002;55:870-6.
- 7 Kim JY, Kim MH, Lee TY, et al. Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: A prospective study compared with conventional imaging. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1145-51.
- 8 * Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997; 45:387-93.
- 9 * Ponchon T, Gagnon P, Berger F, et al. Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: Results of a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995;42:565-72.
- 10 * Rosch T, Hofrichter K, Frimberger E, et al. ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? A prospective comparative study. *Gastrointest Endosc* 2004;60:390-6.
- 11 Dumonceau JM, Casco C, Landoni N, et al. A new method of biliary sampling for cytopathological examination during endoscopic retrograde cholangiography. *Am J Gastroenterol* 2007;102:550-7.
- 12 Chen KY, Parsi AM, Binmoeller FK, et al. Peroral Cholangioscopy (POCS) using a disposable steerable single operator catheter for biliary stone therapy and assessment of indeterminate strictures – A multi-center experience using spyglass. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:AB103.
- 13 * Levy MJ, Baron TH, Clayton AC, et al. Prospective evaluation of advanced molecular markers and imaging techniques in patients with indeterminate bile duct strictures. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1263-73.
- 14 Tocchi A, Mazzoni G, Liotta G, et al. Management of benign biliary strictures: Biliary enteric anastomosis vs endoscopic stenting. *Arch Surg* 2000;135:153-7.
- 15 ** Costamagna G, Pandolfi M, Mutignani M, Spada C, Perri V. Long-term results of endoscopic management of postoperative bile duct strictures with increasing numbers of stents. *Gastrointest Endosc* 2001; 54:162-8.
- 16 Behm B, Brock A, Clarke BW, et al. Partially covered self-expandable metallic stents for benign biliary strictures due to chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2009;41:547-51.
- 17 Mahajan A, Ho H, Sauer B, et al. Temporary placement of fully covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: Midterm evaluation (with video). *Gastrointest Endosc* 2009. In Press (doi:10.1016/j.gie.2008.11.029).

* à lire

** à lire absolument