
« Primary Sclerosing Cholangitis: Last Frontier of Hepatology ? »

*AASLD Single Topic
Conférence, Atlanta 2000*

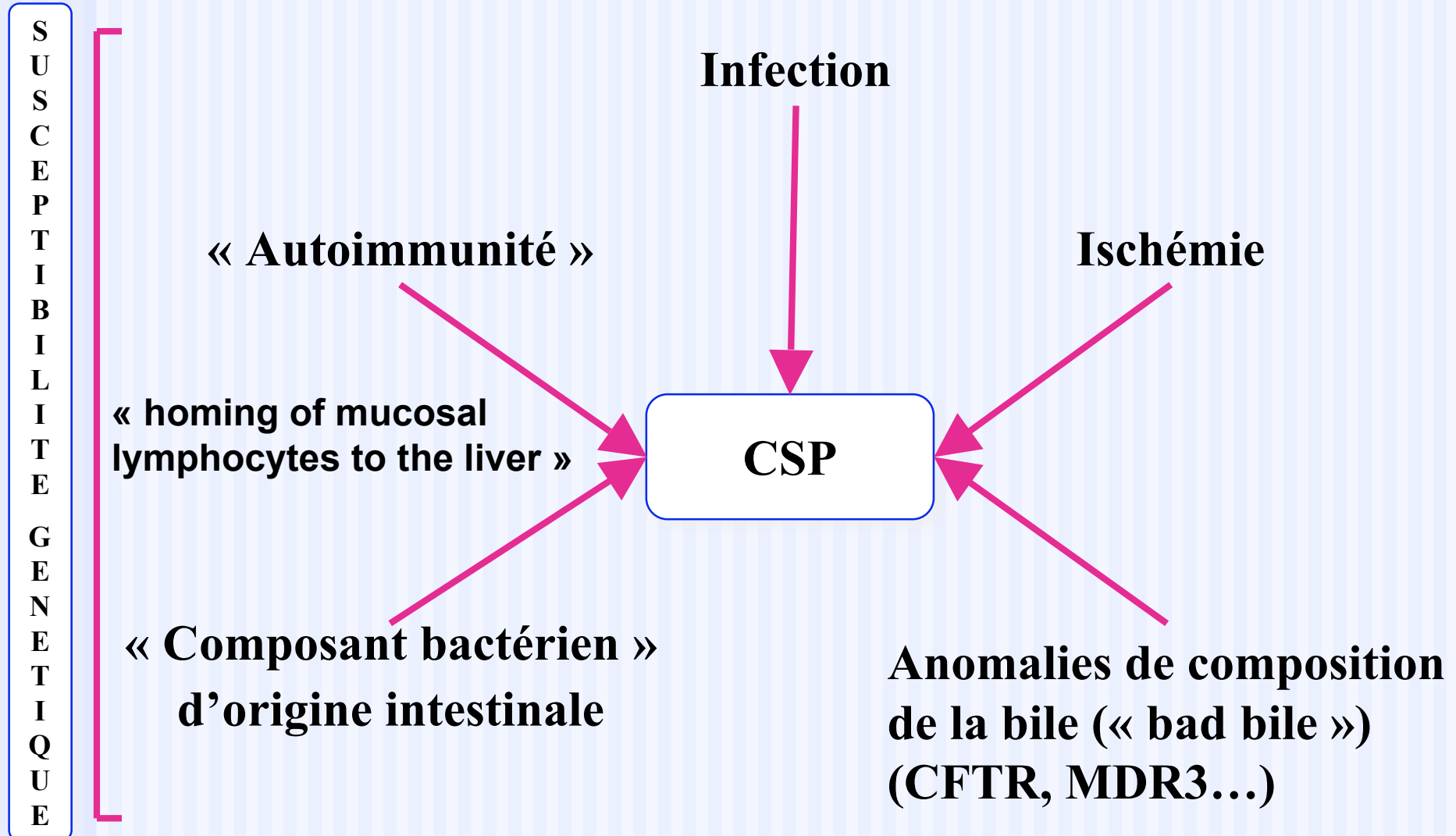
Cholangite Sclérosante Primitive (CSP)

- **Maladie de cause inconnue**
 - **Caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra- et/ou extra-hépatiques**
 - **Pouvant évoluer vers la cirrhose et ses complications.**
- **Epidémiologie :**
 - **Sujet jeune (incluant enfant)**
 - **Homme : 2/3 cas**
 - **Association à maladie inflammatoire de l'intestin: $\frac{3}{4}$ cas**
 - **Prévalence : estimée à 1 à 14/100.000 aux USA**

Gradient Nord-Sud en Europe

Maladie Rare (environ 3 fois moins fréquente que CBP)

CSP - Hypothèses Pathogéniques



CSP - Modes de Présentation

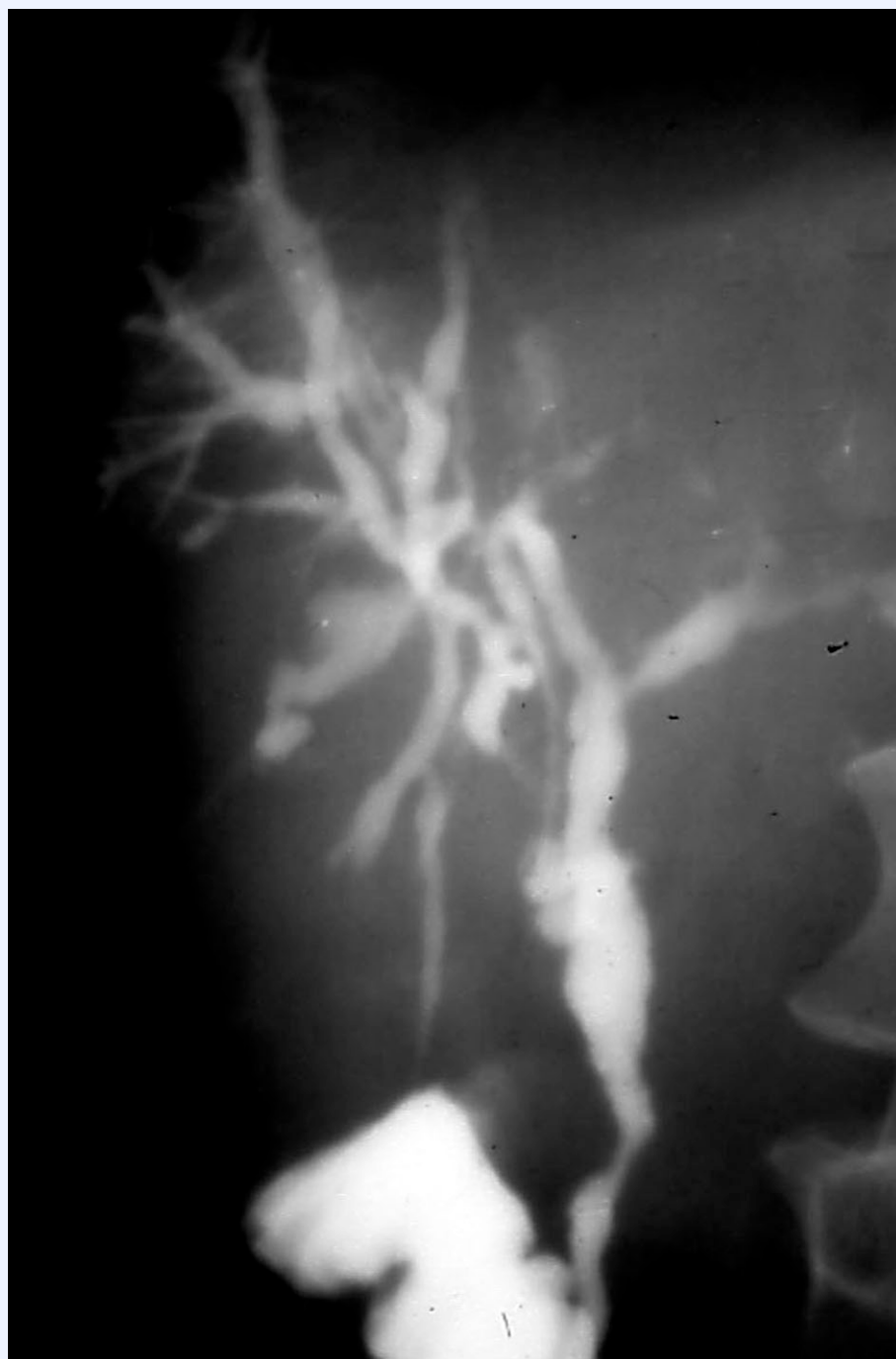
- **Biliaire : douleurs, fièvre, ictère**
- **Hépatopathie chronique : hépatite chronique active, cirrhose, hypertension portale**
- **Asymptomatique : tests hépatiques anormaux
(fortuit ou bilan MICI)**

Cholangite Sclérosante Primitive - Diagnostic

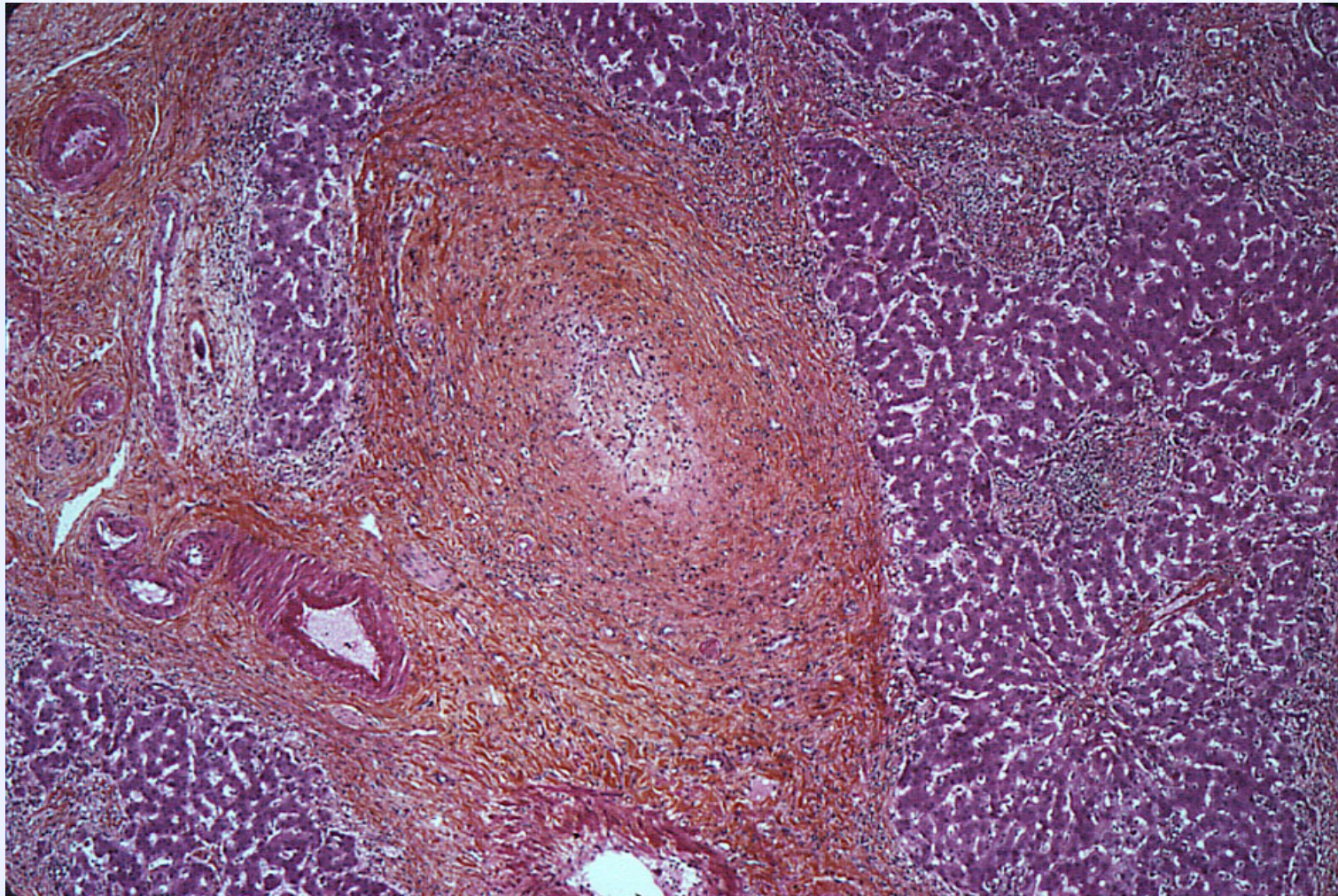
4 grands signes

- **Biologie: cholestase chronique**
- **Histologie: cholangite fibreuse et oblitérante**
- **Radiologie: anomalies des voies biliaires
intra et/ou extra-hépatiques (Bili-IRM +++)**
- **Association à une autre maladie
(maladie inflammatoire du côlon +++)**

Diagnostic retenu si présence de 2 (dont histo ou radio) de ces 4 critères, en l'absence d'autre étiologie identifiable.



Cholangite Fibreuse et Oblitérante



CSP - Radiologie

- **Opacification directe : examen de référence (CPRE)**
 - **Difficultés techniques**
 - **Morbidité : 2 – 12 %**
- **Cholangiographie IRM : examen non invasif**
 - ➔ **Examen de première intention**

CSP – Difficultés Diagnostiques (1)

Absence de cholestase (Ph Alc normales) :

- 12/394 (3%) (*Balasubramaniam et al, Gastroenterology 1988*)
- 15/154 (10%) (*Observatoire de la CSP*)

NB : Absence d'auto-anticorps caractéristiques :

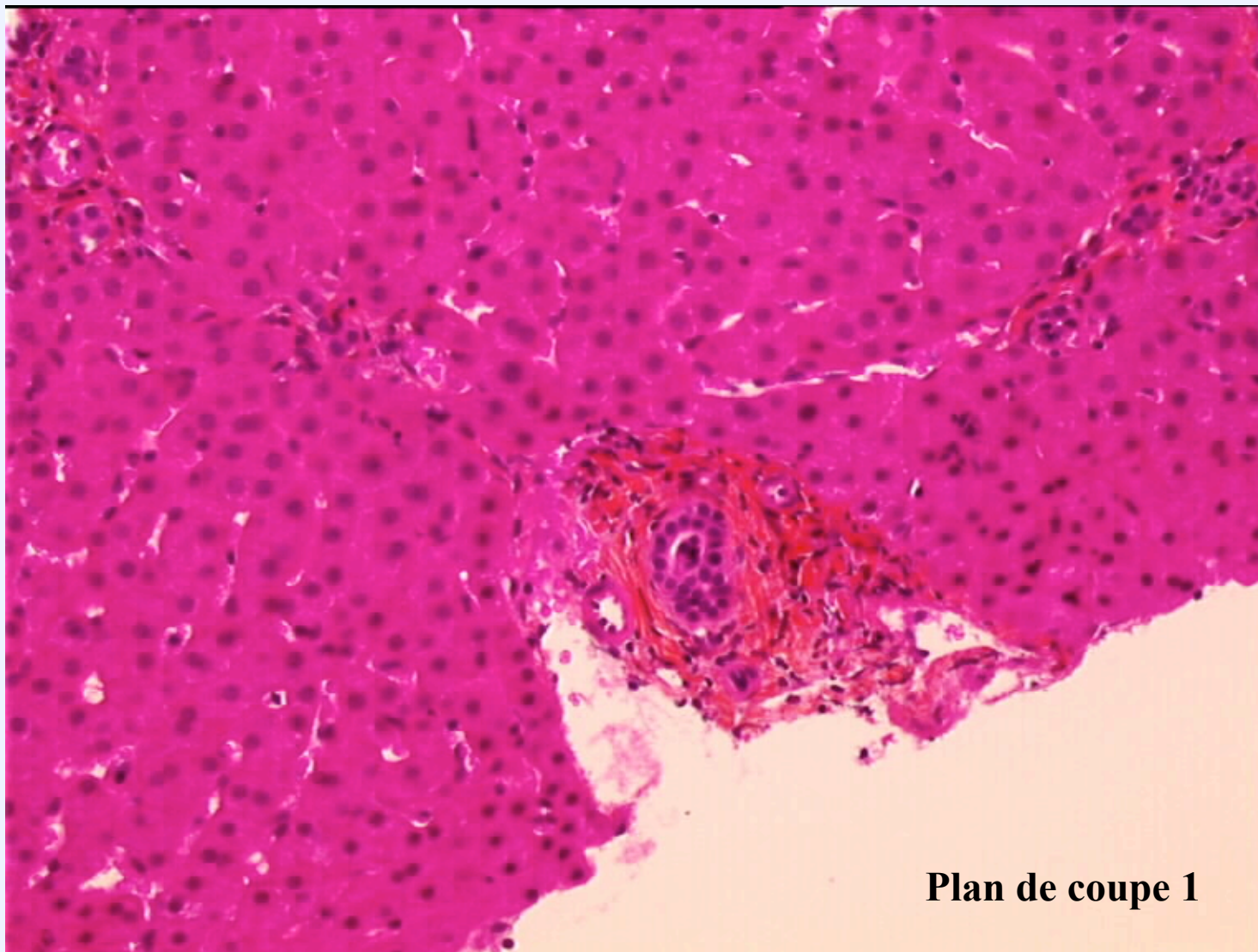
pANCA + : 26 à 85%

(non spécifiques : MICI, HAI)

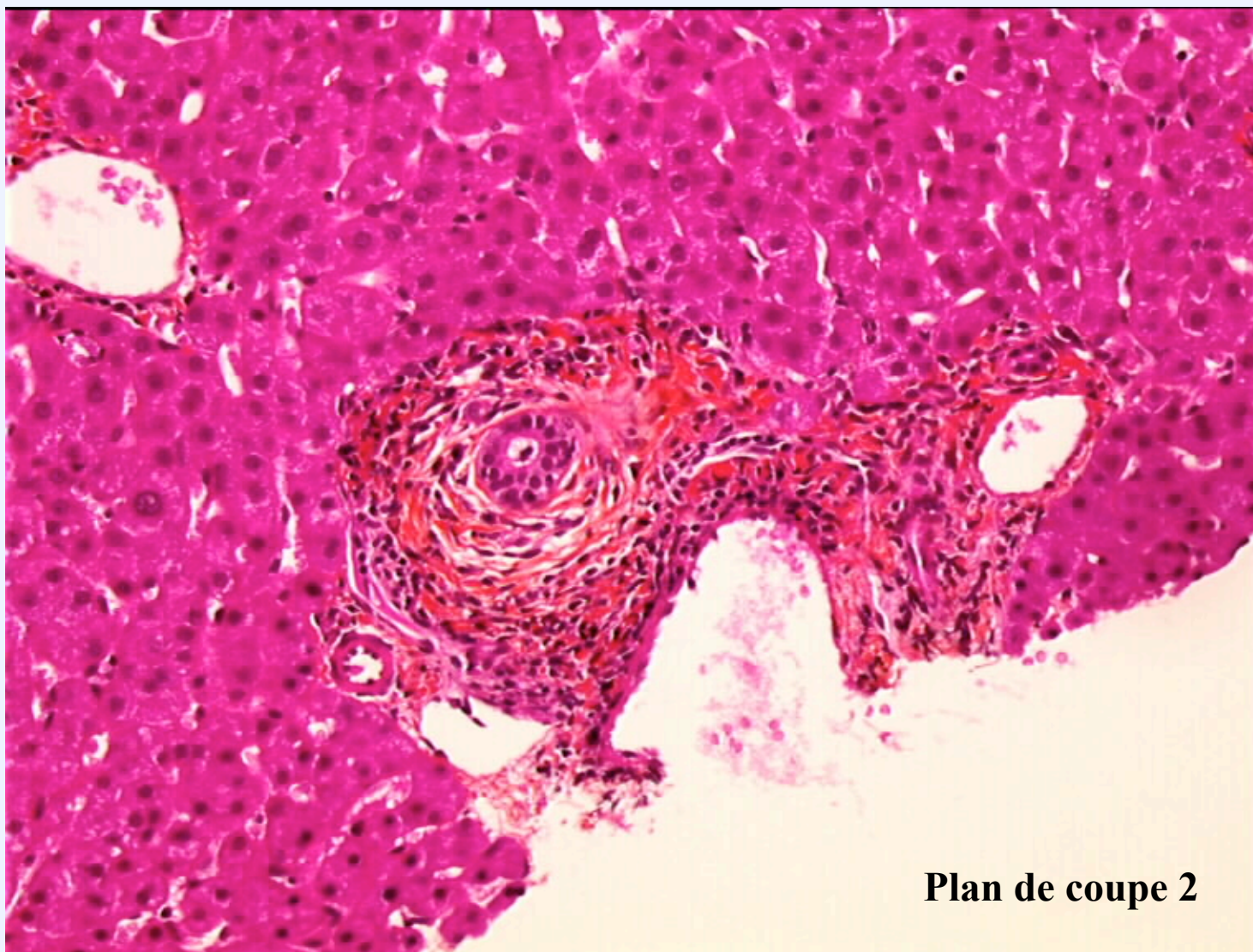
CSP - Difficultés Diagnostiques (2)

Absence de cholangite fibreuse (> 2/3) :

- **Taille de la biopsie, échantillonnage ++**
- **Biopsies “compatibles” :**
 - **Cholangite lymphocytaire ou inflammation portale péribiliaire**
 - **Prolifération ductulaire**
 - **Ductopénie**
 - **Dystrophie des canaux biliaires**
- **Biopsie normale : 5–10%**



Plan de coupe 1



Plan de coupe 2

CSP - Difficultés Diagnostiques (3)

**Absence d'anomalies
morphologiques des voies biliaires
Cholangiographie (Bili-IRM) normale**

**⇒ CSP des petites voies biliaires
(Small - Duct PSC), ancienne « péricholangite »**

"Small Duct" PSC (1)

- **Définition:** *(Ludwig, Semin Liver Dis 1991)*
 - Cholestase chronique
 - Histologie compatible avec PSC
 - (Association à une colite inflammatoire)
 - Cholangiogramme normal
 - Absence d'autre cause de cholestase
- **Diagnostic différentiel:**
 - Autres cholestases intrahépatiques
(CBP, médicaments, sarcoïdose, ...)

"Small Duct" PSC (2)

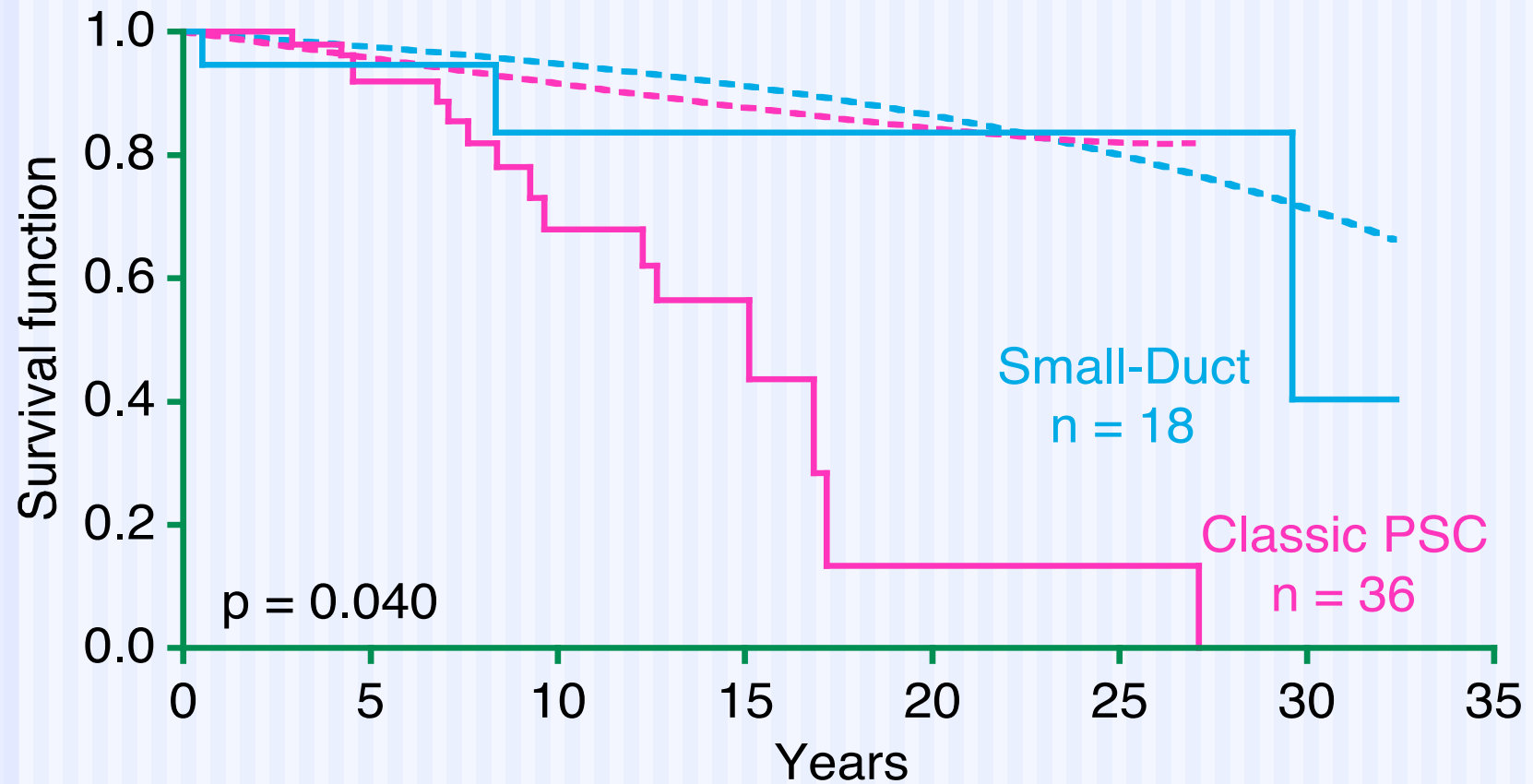
- 5 à 10% de l'ensemble des CSP
- Association plus fréquente à la maladie de Crohn
- Evolution rare vers:
 - la CSP des "grands canaux" (< 20% à 10 ans)
 - une hépatopathie sévère
- Risque de cholangiocarcinome faible voire nul
- Sous-groupe avec histoire naturelle différente ?

Broomé et al, J. Hepatol 2002

Björnsson et al, Gut 2002

Angulo et al, Hepatology 2002

Survie CSP vs Population Contrôle



(Angulo et al, Hepatology 2002)

CSP - Difficultés Diagnostiques (4)

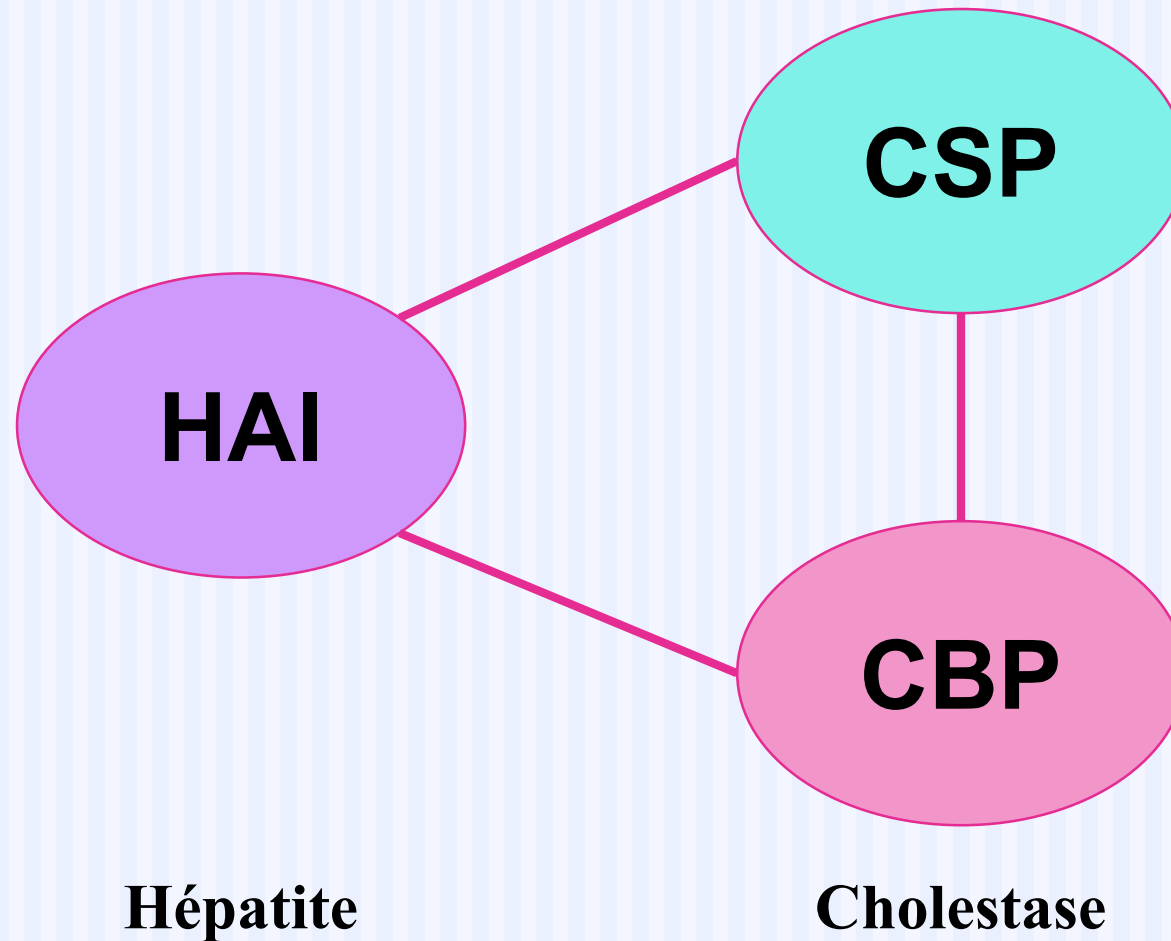
**Absence d'association à colite inflammatoire (25 – 35 %)
(RCH, Crohn)**

- **Pancolite souvent peu active :
intérêt d'une coloscopie avec biopsies systématiques
pancolite \Rightarrow CSP : 5,5%; colite distale \Rightarrow CSP : 0,5%**
- **Association possible à d'autres maladies :
fibrosclérose multifocale, dysimmunité, ...**
- **Cholangites sclérosantes secondaires :**

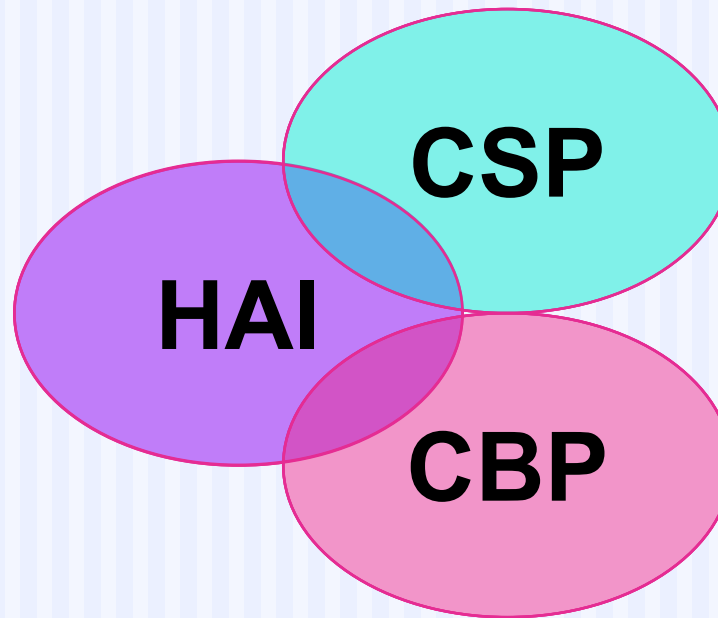
Causes de Cholangites Sclérosantes Secondaires

- **Obstructions biliaires prolongées**
- **Cholangites bactériennes (en l'absence d'obstruction biliaire)**
- **Cholangite caustique**
- **Déficits immunitaires sévères**
- **Maladies hématologiques: histiocytose, mastocytose...**
- **Mucoviscidose**
- **Ischémie:**
 - **transplantation hépatique, chimio +/- embolisation, maladie de Rendu Osler, radiothérapie**
 - **maladies thrombogènes, vascularites...**

Maladies Autoimmunes du Foie (MAIF)



Autoimmune Overlap Syndromes

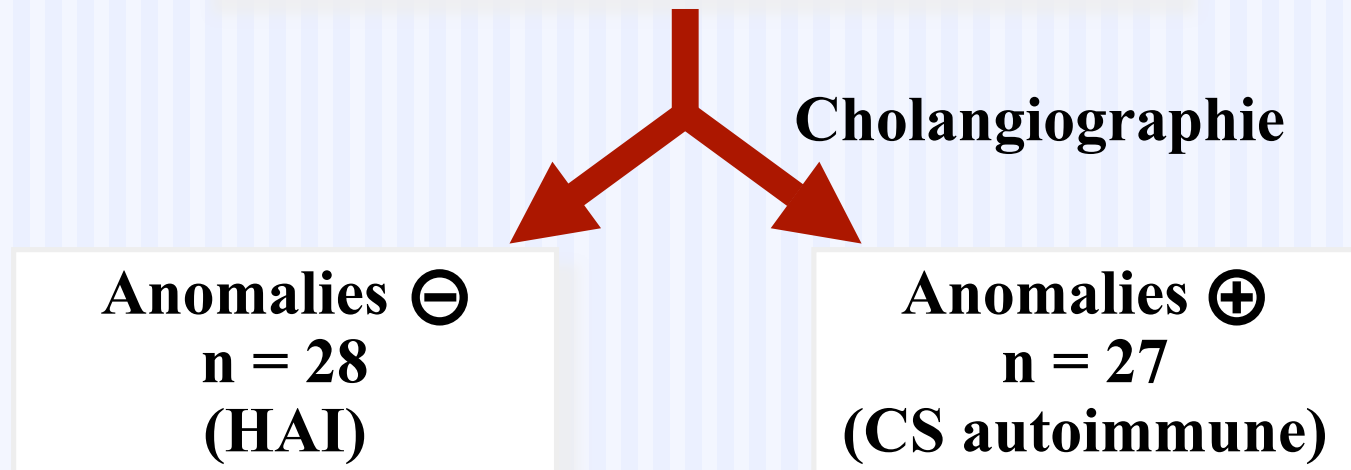


Forme Mixte CSP – Hépatite Autoimmune

- **Association possible CSP – HAI**
 - **Critères classiques :**
 - biologiques (ALT > 5 N),
 - immunologiques (AML ⊕),
 - histologiques (hépatite d'interface marquée).
 - **Score d'HAI ?**
- **Prévalence exacte?**
 - 1,4 – 53,8 %
 - Plus fréquente chez les enfants et les adultes jeunes.

Forme Mixte CSP – HAI chez l'Enfant

55 enfants avec tableau d'HAI



25 % avec Ph Alc et γ GT N

Bonne réponse clinique, biologique et histologique au traitement immunosuppresseur (suivi médian = 7 ans)

→ CSP de l'adulte : CS autoimmune « burn out » ?

(Gregorio et al., Hepatology 2001)

Conclusions Pratiques pour le Diagnostic des Overlaps

- Une hépatite autoimmune (HAI) peut précéder, accompagner ou compliquer l'évolution d'une CSP.
- Les signes devant faire suspecter une HAI sont :
 - l'élévation des ALAT $> 5N$
 - l'élévation des IgG $> 2N$ ou la présence d'AML
 - des lésions inflammatoires périportales et lobulaires marquées.

Conclusions Pratiques

Maladie Hétérogène

(cadre nosologique à démembrer)

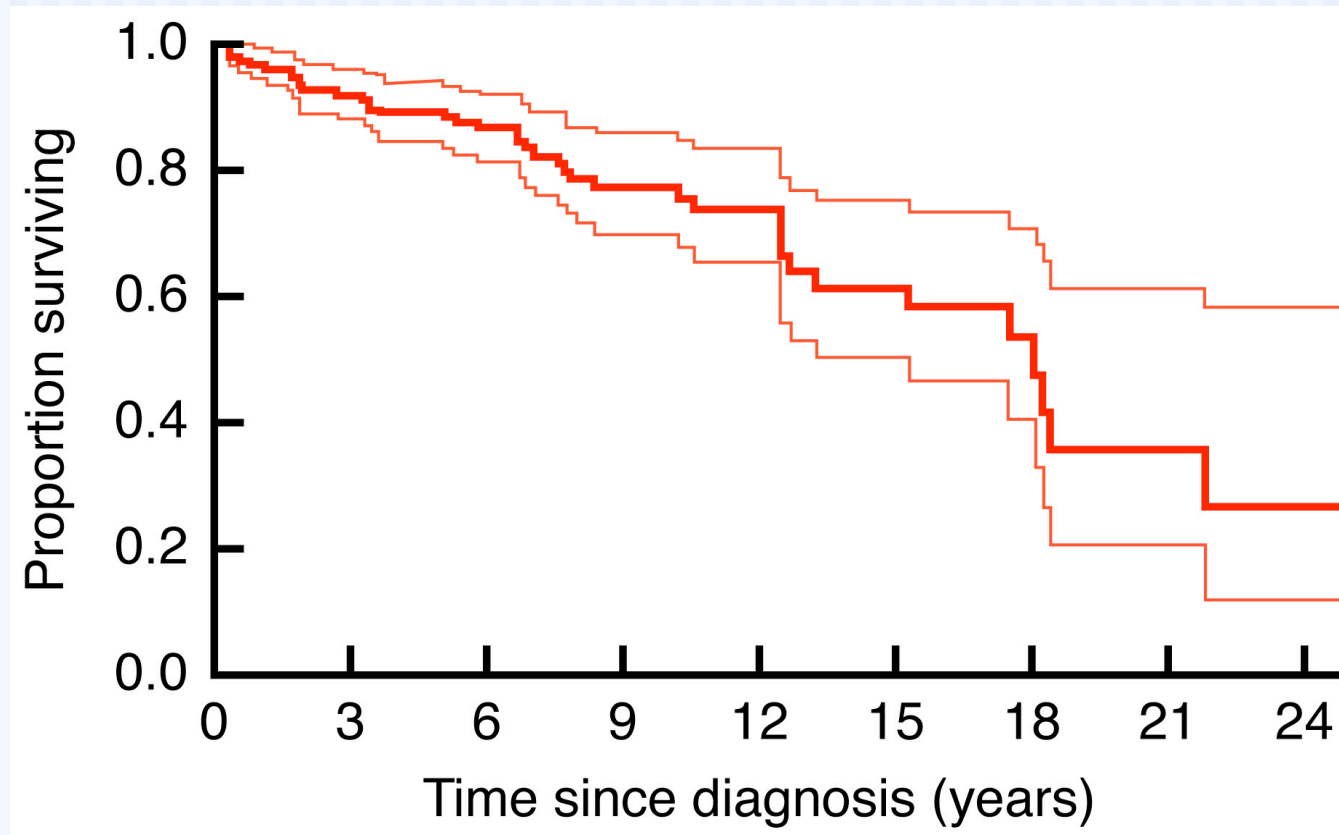
Nécessité de décrire précisément le phénotype:

- **Adulte ou enfant**
- **Intra ou extrahépatique**
- **Petits ou grands canaux**
- **Sténose dominante ou non**
- **Autoimmunité associée**
- **Autres maladies associées (pancréatite...)**

→ « Les cholangites sclérosantes »

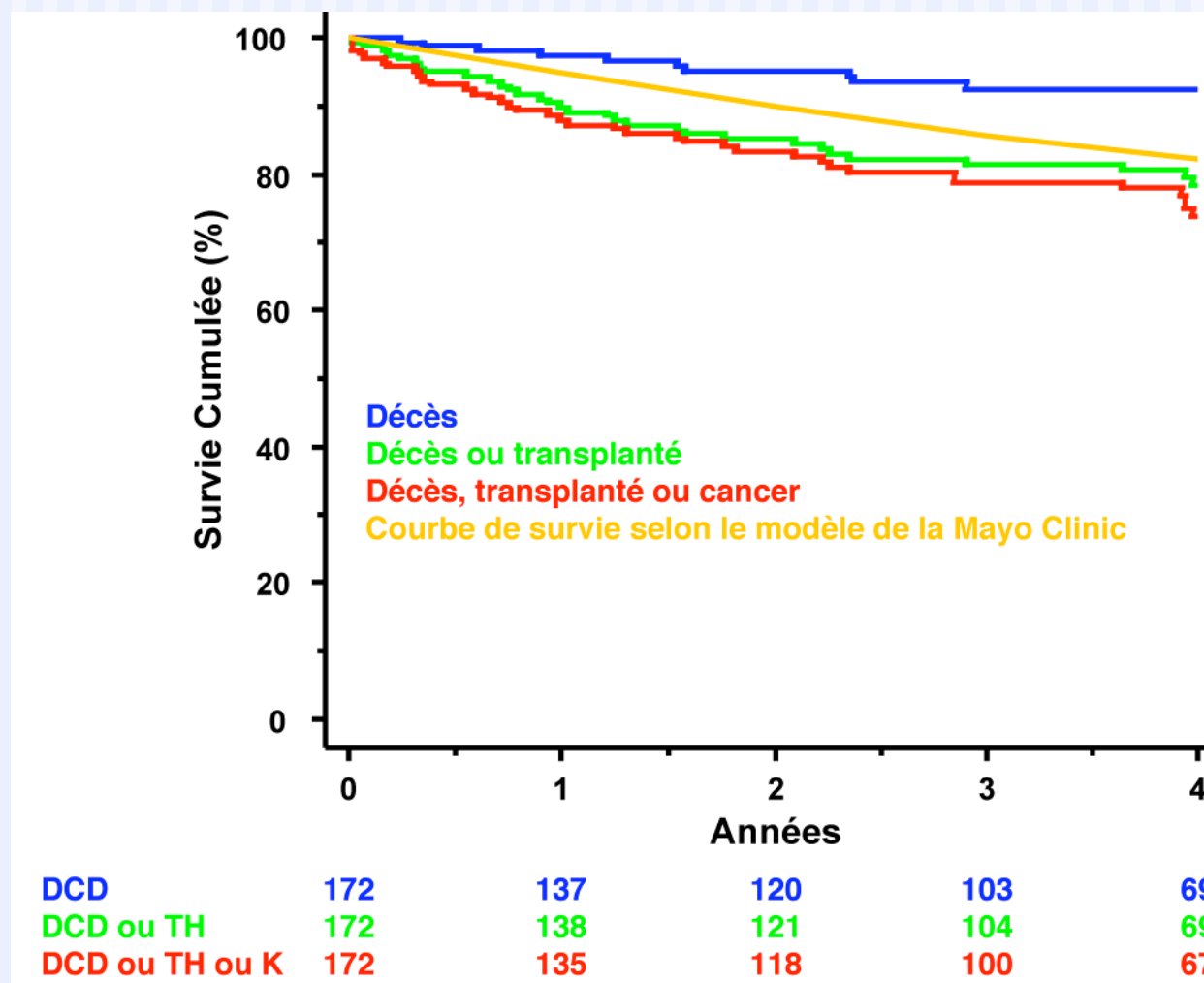
(mode de réponse du cholangiocyte à diverses agressions)

Cholangite Sclérosante : Survie



(Ponsioen et al, Gut 2002)

Observatoire Français de la CSP



**Survie sans
TH à 4 ans:
79%**

(A Garioud)

Modèles Pronostiques de la CSP (1)

Mayo Clinic	King's College	Multicentrique	Suède
(n=174)	(n=126)	(n=426)	(n=305)
Age	Age	Age	Age
Bilirubine	Hépatomégalie	Bilirubine	Bilirubine
Stade Histo	Stade Histo	Stade Histo	Stade Histo
Hb	Splénomégalie	Splénomégalie	
MICI	Phosphatases alc.		

Modèles Pronostiques de la CSP (2)

- New Mayo risk score for PSC:

$R = 0,03$ (**age** [an])

+ $0,54 \log$ (**bilirubine** [mg/dL])

+ \log (**ASAT** [UI/L])

+ $1,24$ (**rupture VO** [0/1])

– $0,84$ (**albumine** [g/dL])

(Kim et al, Mayo Clin Proc 2000)

- www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel3.html

Gastroenterology

Overview

Diseases, Treatments
and Services

Appointments

List of Doctors

Patient Stories

Research

For Medical
Professionals

Medical Education

► Mathematical Models

Other Web Resources

Gastroenterology -
JacksonvilleGastroenterology -
Arizona

The Revised Natural History Model for Primary Sclerosing Cholangitis

In the following model, survival probability of a patient with primary sclerosing cholangitis is estimated based on the following variables. Please enter data in the corresponding boxes.

How old is the patient? (years)

What is the bilirubin? (mg/dl)

What is the albumin? (g/dl)

What is the AST? (IU/l)

Please choose one of the following for history of variceal bleeding.

☒ No history

☐ Past history

Risk score:

Estimated Probability of Survival (%)

Time 0	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4
100	<input type="text" value="99"/>	<input type="text" value="98"/>	<input type="text" value="96"/>	<input type="text" value="95"/>



Terminé

Tests Non Invasifs de Fibrose et CSP

- **Elastométrie ?**

études en cours

- **Marqueurs biologiques:**

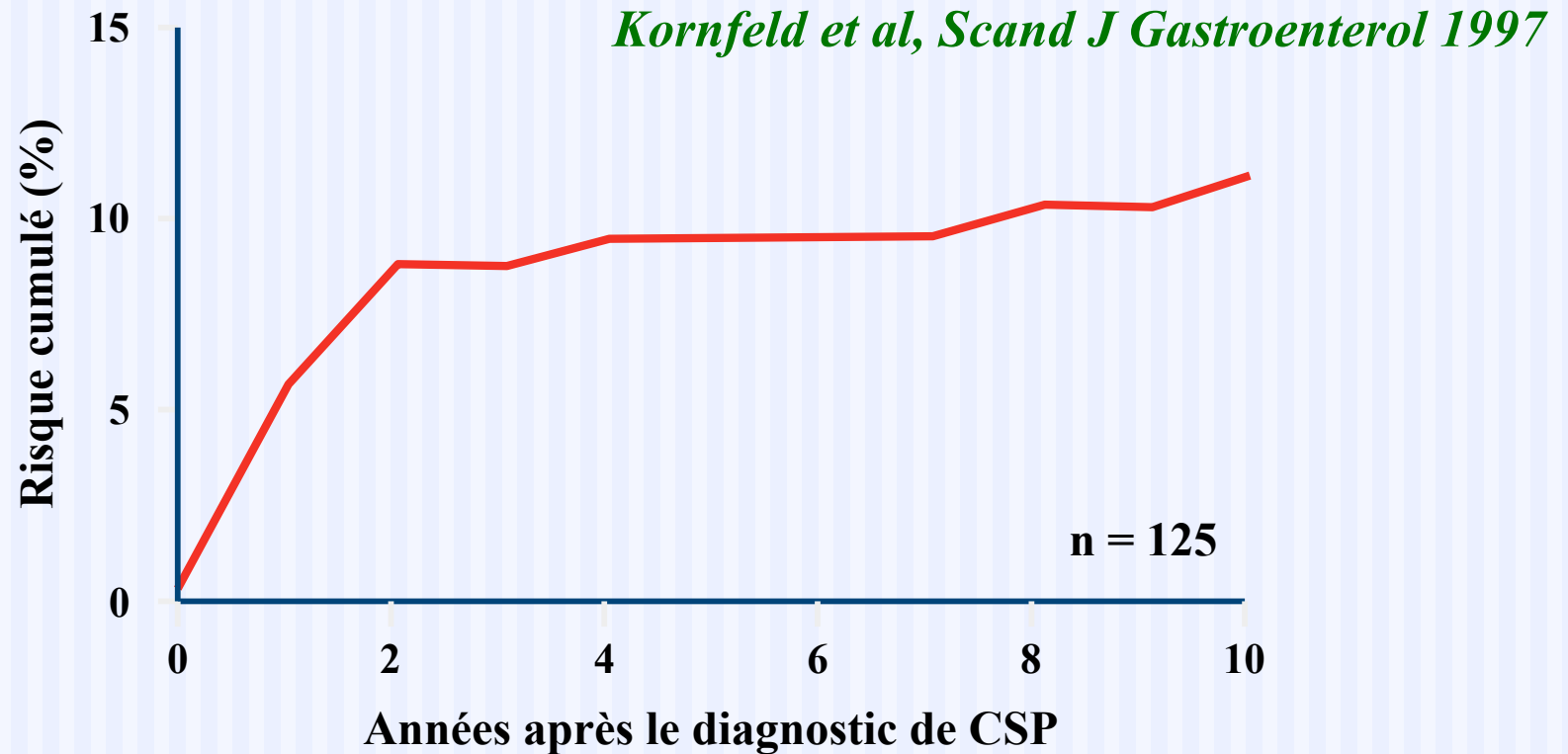
aucun validé (ni même étudié sur une large population)

sauf plaquettes (HTP)

Plaquettes < 150.000/mm³ ⇒ Endoscopie digestive haute

(Zein et al, Hepatology 2004)

CSP et Cholangiocarcinome



1 an après diagnostic de CSP:

- cancer hépatobiliaire: 1,5% /an (n = 604) (*Bergquist et al, J Hepatol 2002*)
- cholangiocarcinome: 0,6% /an (n = 161) (*Burak K et al, Am J Gastroenterol 2004*)

Facteurs de Risque de CC sur CSP

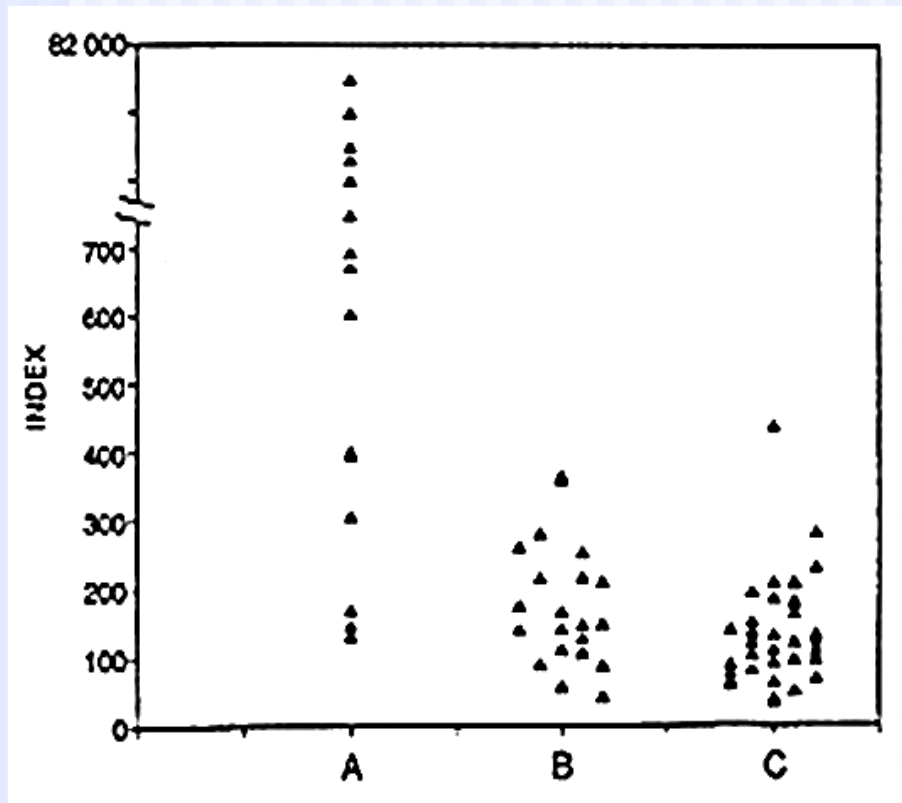
Facteurs inconstamment retrouvés:

- **Âge,**
- **Consommation de tabac ou d'alcool,**
- **Association à colite inflammatoire,**
- **Ancienneté de la colite inflammatoire,**
- **Dysplasie ou cancer colique,**
- **Cirrhose,**
- **Hémorragie digestive par rupture de VO (RR : 24,2),**
- **Bilirubinémie lors du diagnostic de CSP,**
- **Score de gravité,**
- **Dysplasie (?) biliaire sur la PBH.**

Radiologie et Dépistage du CC

- **Dépistage du cholangiocarcinome:**
 - **Modifications biliaires: diagnostic différentiel très difficile avec anomalies non malignes de la CSP**
 - **Syndrome de masse**
 - **Vésicule biliaire (++)**
- **Moyens disponibles:**
échographie, IRM hépatique et biliaire, scanner
- **Pas d'examen invasif dans le cadre de la surveillance mais brossage endobiliaire si dilatation d'une sténose prédominante (recherche mutation K-ras ?)**

Marqueurs Tumoraux et Dépistage du Cholangiocarcinome



A : CSP + CC

B : CSP transplantées sans CC

C : CSP non greffées sans CC

(Ramage et al, Gastroenterology 1995)

Index : $CA\ 19-9 + ACE \times 40 > 400$:

sensibilité = 66 % et spécificité = 100 %

chez les malades en attente de transplantation

« PET Scan » et Dépistage du Cholangiocarcinome

Positron emission tomography is not a reliable method
for the early diagnosis of cholangiocarcinoma in patients
with primary sclerosing cholangitis

10 patients: 3 faux + , 1 faux \ominus

(Fevery et al, J Hepatol 2005)

- ▶ 24 patients sur liste de TH: - 7 PET +, 3 CC
- 21 PET \ominus , 0 CC

(Prytz et al, AASLD 2005)

Dépistage du CC sur CSP – Propositions

- **Systématiquement :**
 - **Tous les 6 mois, ACE et CA19-9,**
 - **Tous les ans, imagerie du foie et des voies biliaires (échographie « experte » ou mieux IRM hépatique et biliaire).**
- **Dans certains cas :**
 - **Brossage endo-biliaire (en cas de sténose dominante)**
 - **PET scan (chez les patients sur liste de transplantation)**

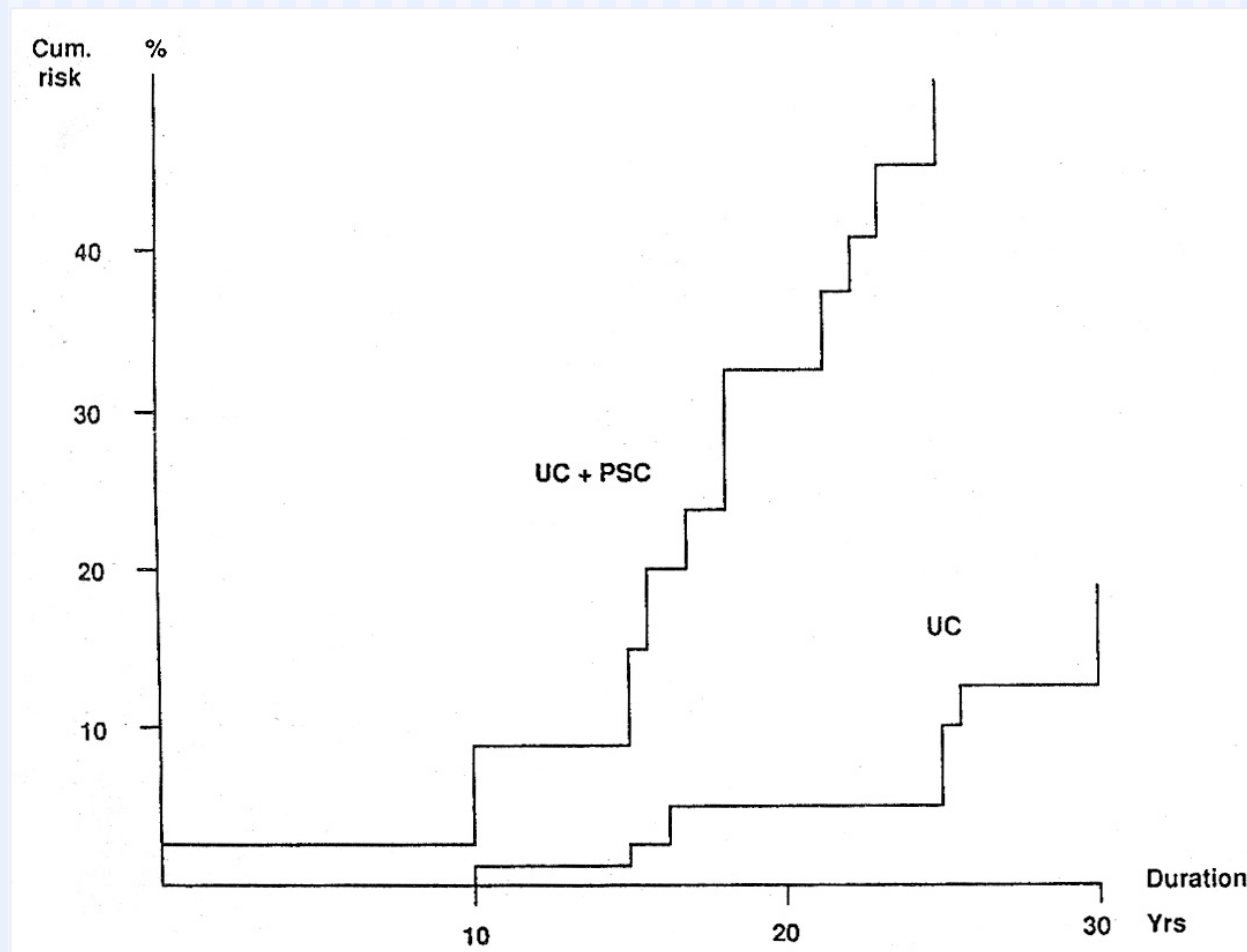
PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis

Table 2 Clinical features and outcomes of PSC-IBD (cases) and controls with CUC

	PSC-IBD (n = 71)	Comparison CUC (n = 142)
Demographics and clinical features		
Males (n (%))	46 (65%)	92 (65%)
Age at IBD diagnosis (y) (median (range))	32 (9–73)	28 (6–80)
Age at PSC diagnosis (y) (median (range))	42 (10–71)	NA
Panocolitis (n (%))	62 (87%)	76 (54%)
Rectal sparing (n (%))	37 (52%)	8 (6%)
Ileitis (n (%))	23/45 (51%)	10 (7%)

*(Loftus Jr et al, Gut
2005)*

CSP – RCH et Néoplasie Colique



(Broomé et al, Hepatology 1995)

COLORECTAL CANCER SCREENING

Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease

J A Eaden, J F Mayberry

Get 2002;51(Suppl V):v10-v12

« Patients with PSC represent a subgroup at higher risk of cancer and they should have **annual coloscopy** (Recommendation Grade: C) »

Biopsies multiples et systématiques (+++)

Traitement Endoscopique ?

- «Efficacy of UDCA treatment and endoscopic dilatation of major duct stenoses in PSC» *(Stiehl et al, J Hepatol, 1997)*

Mais :

- difficultés
- morbidité
- rôle à long terme de la sphinctérotomie ?
- modification de l'histoire naturelle ?

- «Endoscopic management of PSC: less is better» *(Al-Kawas, Am J Gastroenterol, 1999)*

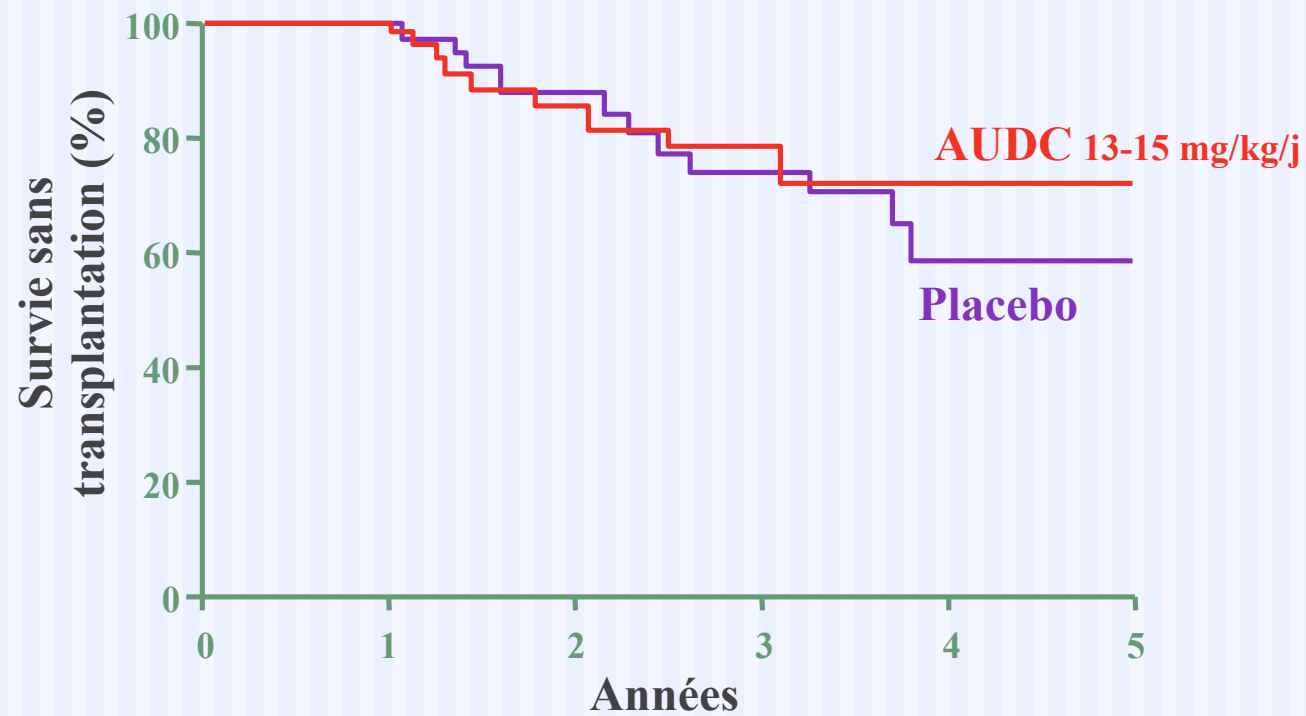
⇒ dilatation au ballonnet (+/- prothèse biliaire temporaire) si sténose unique ou nettement prédominante au niveau du hile ou de la VBP

CSP et Essais Thérapeutiques (monothérapie, $n \geq 10$)

Immunosuppresseur	Anti-fibrosant	Autres
Corticostéroïdes	Pénicillamine*	AUDC*
Pénicillamine*	Colchicine*	Pentoxifylline
Ciclosporine*	Pirfenidone	Etanercept
FK506		Nicotine
Methotrexate*		
Budesonide		
Mycophenolate		

*** Essais randomisés**

Essai AUDC-CSP (Mayo Clinic)



Nb de patients
Placebo
AUDC

43	29	19	8	4
46	39	20	17	5

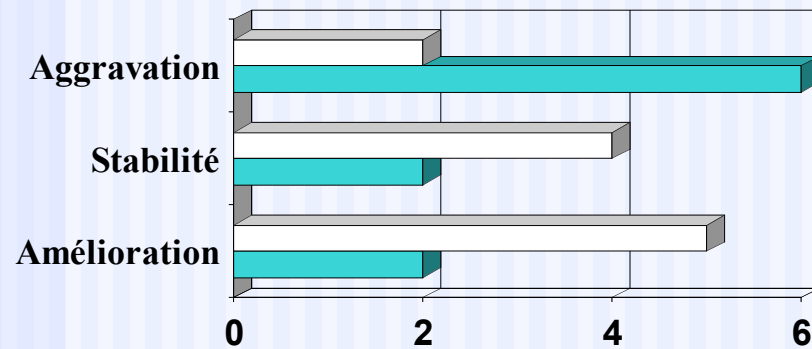
(Lindor et al, N Eng J Med 1997)

CSP et AUDC

- Absence de bénéfice démontré en terme de survie sans transplantation
- Mais :
 - amélioration des tests hépatiques (bilirubine, albumine)
 - très bonne tolérance
 - diminution du risque de cancer du côlon ?
(Tung et al, Ann Intern Med 2001; Pardi et al, Gastroenterology 2003)
- Intérêt de doses fortes (≥ 20 mg/kg/j) ?

CSP et AUDC Forte Dose

Inflammation portale
(p=0,07)

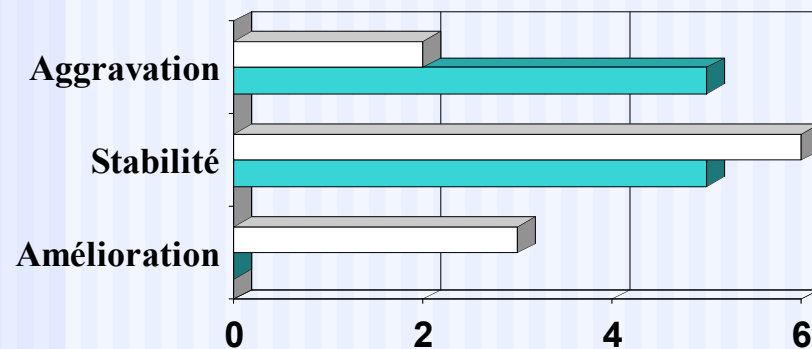


Essai randomisé en double aveugle
AUDC 20 mg/kg/jour vs Placebo 2 ans

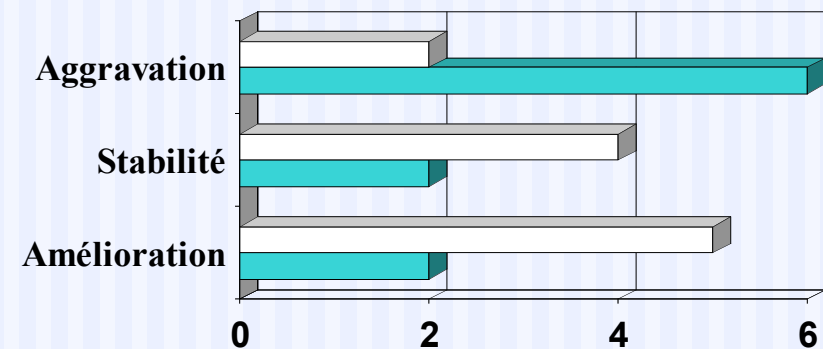
(Mitchell et al, Gastroenterology 2001)

□ AUDC (n = 11)
■ Placebo (n = 10)

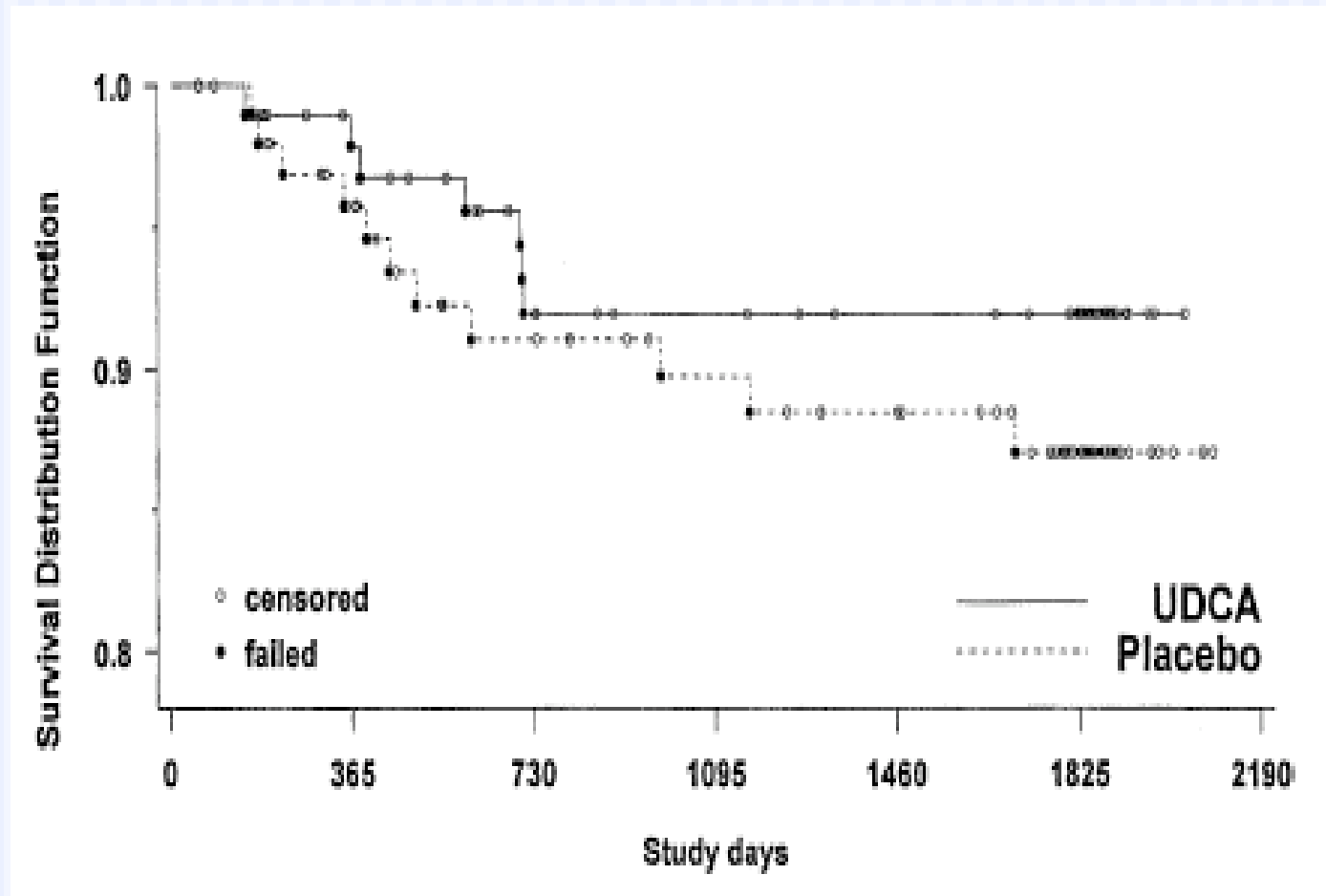
Stade histologique
(p=0,05)



Anomalies cholangiographiques
(p=0,02)



CSP et AUDC (17-23 mg/kg/j)



n=97
n=101

(Olsson et al, Gastroenterology 2005)

Acide Ursodésoxycholique, CSP et RCH

- 59 RCH + CSP, AUDC (69%, durée moy : 3,5 ans)
- Dysplasie : n = 26 (44%) (haut grade : n = 11)

Facteur de risque	OR ajusté pour le risque dysplasie (95%IC)	P
AUDC	0,14 (0,03-0,64)	0,01
Age début RCH*	0,49 (0,25-0,95)	0,04
Durée RCH*	0,86 (0,38-2,0)	> 0,2

* Pour 10 ans d'augmentation,
OR ajusté pour sexe, âge début et durée RCH, durée CSP, Child,
prise AUDC et sulfasalazine.

(Tung et al, Ann Intern Med 2001)

Autres Médicaments ?

- **Monothérapie : résultats négatifs**
- **Traitement combiné avec l'AUDC ?**
 - **Méthotrexate, nicotine : résultats négatifs**
 - **Prednisone (5-10 mg/j) – Azathioprine (1-1,5 mg/kg/j) : ?**
(Schramms et al, Ann Intern Med 1999)
 - **Flagyl ((600-800 mg/kg/j): ?**
(Farkkila et al, Hepatology 2005)
- **Cas particulier : hépatite autoimmune associée**
 - ➔ **corticoïdes +/- azathioprine (+ AUDC)**

CSP et Transplantation Hépatique

- **Indications habituelles (grade B) :**
 - **Ictère prolongé avec bilirubinémie $> 100 \mu\text{mol/L}$**
 - **Score de Child Pugh B ou C**
 - **Episodes répétés d'angiocholite mal contrôlés par les antibiotiques**
- **Contre-indication habituelle : cholangiocarcinome connu**

CSP et Post-transplantation

- **Récidive : environ 20% à 5 ans**
- **Côlon :**
 - **Poussée possible de colite**
 - **Risque majoré de néoplasie : coloscopie annuelle**

Colon après Transplantation pour CSP

- **Augmentation du risque de cancer**
- **« Poussée » de MICI malgré immunosuppression**
- **Apparition de MICI de novo**
- **Expérience française:**
 - **97 patients (58) avec suivi médian de 5 ans**
 - **Poussée: 23%**
 - **MICI de novo: 36% (11/58)**
 - **Cancer ou dysplasie de haut grade: 6,4% (3/47)**

(Lamare et al, EASL 2005)

Conclusions (1)

- **Le diagnostic de CSP est à évoquer devant toute anomalie chronique des tests hépatiques d'étiologie indéterminée.**
- **Les examens essentiels sont la cholangio-IRM, la PBH et la coloscopie avec biopsies.**
- **Deux tableaux particuliers sont à individualiser :**
 - **la cholangite sclérosante des petites VB**
 - **la forme mixte CSP-HAI.**

Conclusions (2)

- **L'acide ursodésoxycholique à doses fortes (20-30 mg/kg/j) pourrait être un traitement efficace dans les formes peu évoluées.**
- **La combinaison avec un traitement immuno-suppresseur est probablement bénéfique lorsqu'une composante autoimmune est identifiée.**
- **Le diagnostic précoce de la CSP devrait permettre une meilleure connaissance de la maladie et une amélioration de son pronostic à long terme.**