

Cholangite Sclérosante Primitive

Modalités de surveillance

C. Corpechot
Centre de Référence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires
Hôpital Saint-Antoine, APHP, Paris

Objectifs principaux

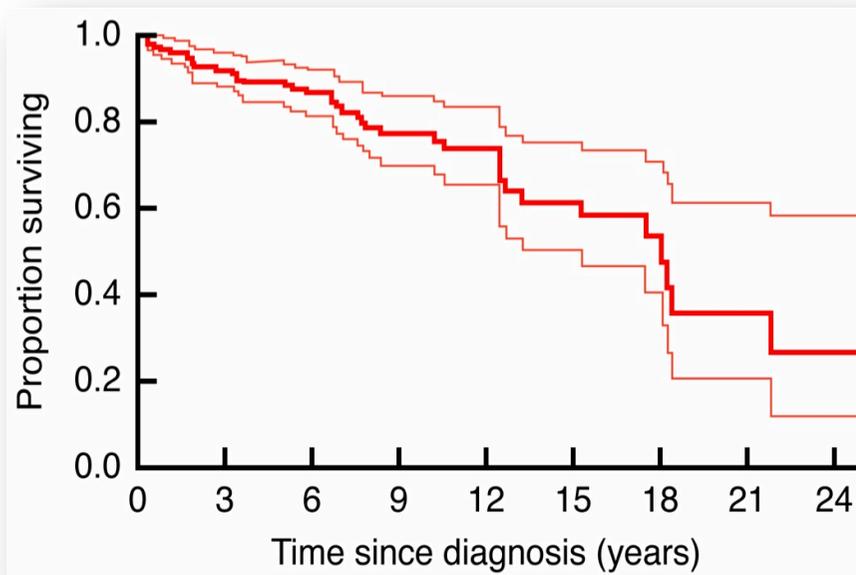
- Evaluer la progression de l'hépatopathie
- Dépister les cancers hépatobiliaires
- Dépister le cancer colorectal
- Dépister l'ostéoporose

Objectifs principaux

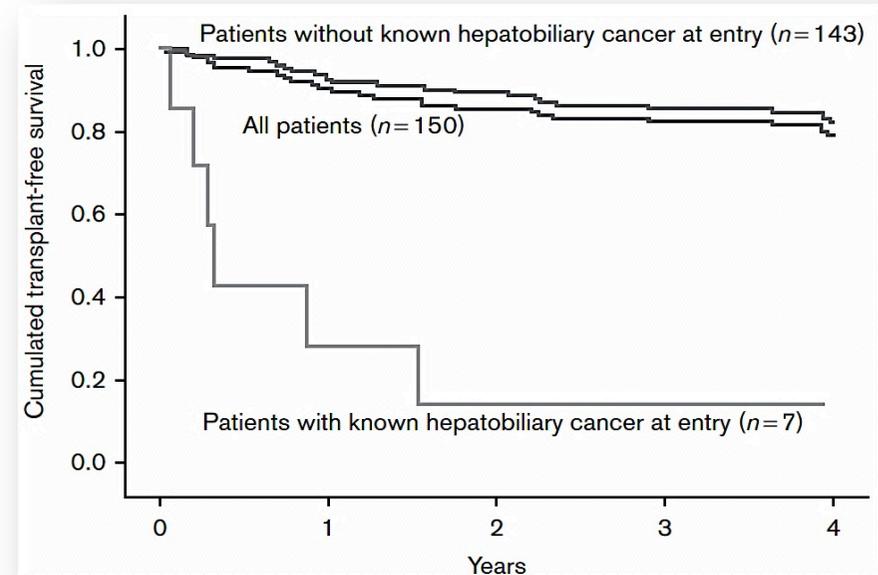
- 1 Evaluer la progression de l'hépatopathie
- 2 Dépister les cancers hépatobiliaires
- 3 Dépister le cancer colorectal
- 4 Dépister l'ostéoporose

Progression de l'hépatopathie

Survie sans transplantation hépatique



Ponsioen et al. Gut 2002



Garioud et al. J Gastroenterol Hepatol 2009

Causes de décès au cours de la CSP

Causes of death in 45 patients with primary sclerosing cholangitis.

	(n = 45)	(%)
Liver failure	13*	29
Cholangiocarcinoma	11	24
Colorectal carcinoma	5	11
Other malignancies	4	9
During/within 30 days after liver transplantation	4	9
Sepsis after colectomy	4	9
Cardiac arrest	2	4
Pulmonary embolism	1	2
Unknown	1	2

* added to 49 liver transplantations = 62 liver failures!

Variables pronostiques

Etats-Unis 2000 (n=405) [4 ans]	Norvège 2002 (n=330) [8 ans]	Hollande 2002 (n=174) [6 ans]	Allemagne 2007 (n=273) [6 ans]	Japon 2008 (n=391) [5 ans]	France 2009 (n=150) [4 ans]
Age	Age	Age	Age	Age	
			Hépatomégalie		
			Splénomégalie		
Rupture de VO					
Bilirubine	Bilirubine		Bilirubine	Bilirubine	Bilirubine
Albumine	Albumine		Albumine		
ASAT					
					P. Alcalines
					Plaquettes
		Score CPRE	Sténose domin.		
			Intra+ extra		

Profils de progression

Clinique

- Symptômes
- Cholestase
- Dureté du foie
- Signes de cirrhose

Examen clinique
Biologie
Elastométrie
Fibroscopie

Histologique

- Fibrose
- Ductopénie

Biopsie hépatique

Radiologique

- Sténoses biliaires
- Dymorphie hépatique
- Hypertension portale

Echographie
Cholangio-IRM

Quel crédit accorder aux symptômes ?

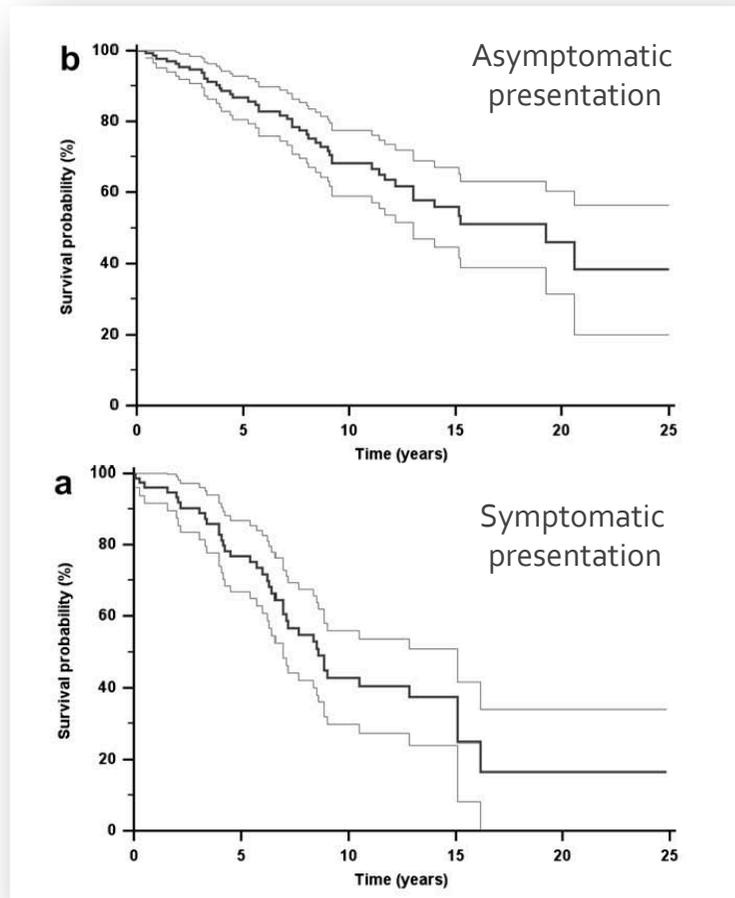


Table 3. Univariate Statistical Analysis of Categorical Variables

Variable	HR	95% CI	Cox Regression P	Additive Model P
Sex	0.841	0.577-1.224	.3652	.3863
IBD	1.164	0.696-1.947	.5627	.5821
Jaundice (symptom)	3.449	2.41-4.936	0	0
Pruritus	1.866	1.256-2.774	.002	.0085
Fever	1.84	1.008-3.359	.0472	.1212
Abdominal pain	2.123	1.408-3.202	.0003	.0039
Fatigue	3.268	2.215-4.822	0	0
Weight loss	2.061	1.302-3.262	.002	.0154
Variceal bleeding	1.869	0.591-5.911	.2873	.42
Jaundice (finding)	3.679	2.556-5.296	0	0
Ascites	5.545	2.838-10.834	0	.0099
Hepatomegaly	2.039	1.367-3.039	.0005	.0027
Splenomegaly	2.103	1.164-3.801	.0138	.0636
Esophageal varices	2.813	1.577-5.02	.0005	.0141

Claessen et al. J Hepatol 2009

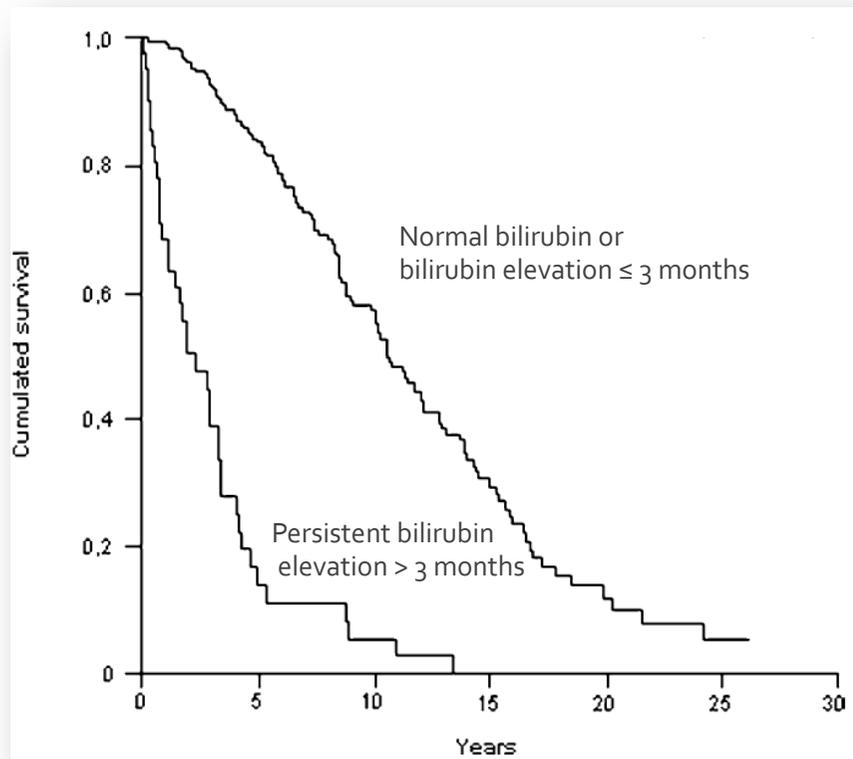
Boberg et al. Hepatology 2002

Quel crédit accorder aux symptômes ?

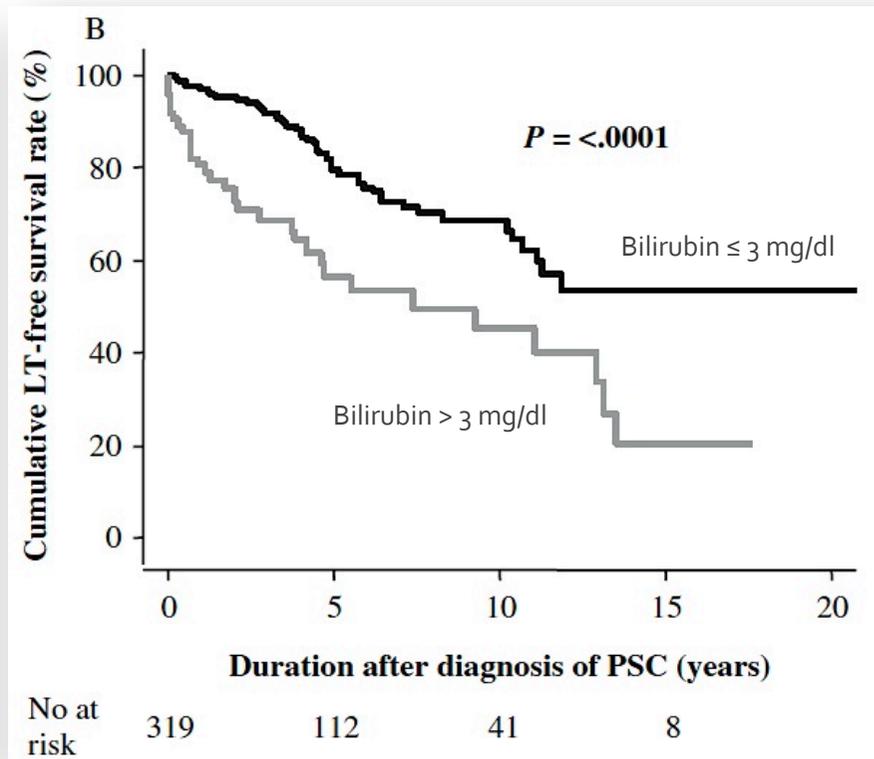
- 65 patients suivis pendant 3 ans.
- Enregistrement prospectif des symptômes.
- 85% des patients ont eu au moins 1 épisode symptomatique.
- Le plus souvent: prurit ou douleur isolés, intermittents, de durée limitée (≤ 2 jours).
- Aucune corrélation avec la sévérité biologique ou histologique sauf le prurit avec les PAL.

Quel crédit accorder aux tests biologiques hépatiques ?

Valeur pronostique de la Bilirubine



Tischendorf et al, Am J Gastroenterol 2007



Tanaka et al, Liver Int 2008

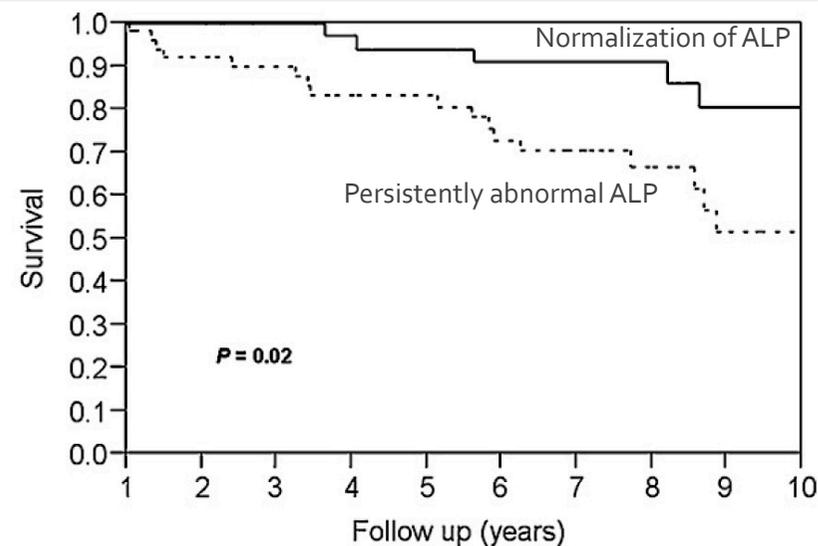
Quel crédit accorder aux tests biologiques hépatiques ?

Valeur pronostique des Phosphatases Alcalines

Table 3 Prognostic variables by multivariate analysis

Variable	Odds ratio	95% Confidence interval	P value
Bilirubin $\geq 23 \mu\text{mol/l}$	4.31	1.66–11.11	0.003
AP ≥ 3 ULN	5.65	1.76–18.18	0.004
Platelets $\leq 150\,000/\text{mm}^3$	6.33	1.86–21.28	0.003

AP, alkaline phosphatase.



Number at risk:

Normalized	35	35	35	34	31	28	26	20	12	7
Abnormal	52	45	42	37	35	29	25	18	11	6

Faut-il (et comment) évaluer la progression histologique ?

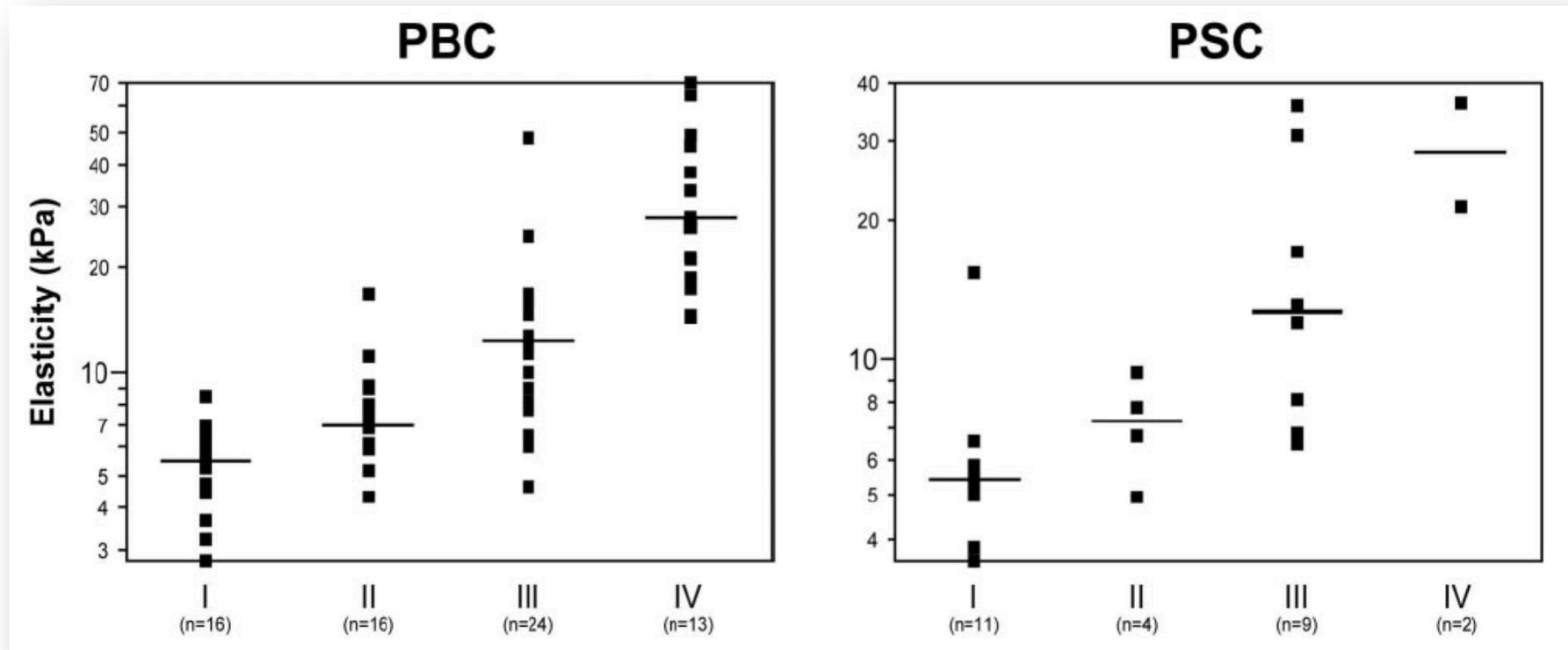
Table 2. Histological Progression as Predicted by the Markov Model

Stage	Histological Progression (%)		
	1 yr	2 yr	5 yr
II	42	66	93
III	14	25	52

Overall, the probability of understaging a patient, as a result of sampling error, was estimated by the model to be 11% for stage II, 26% for stage III, and 23% for stage IV.

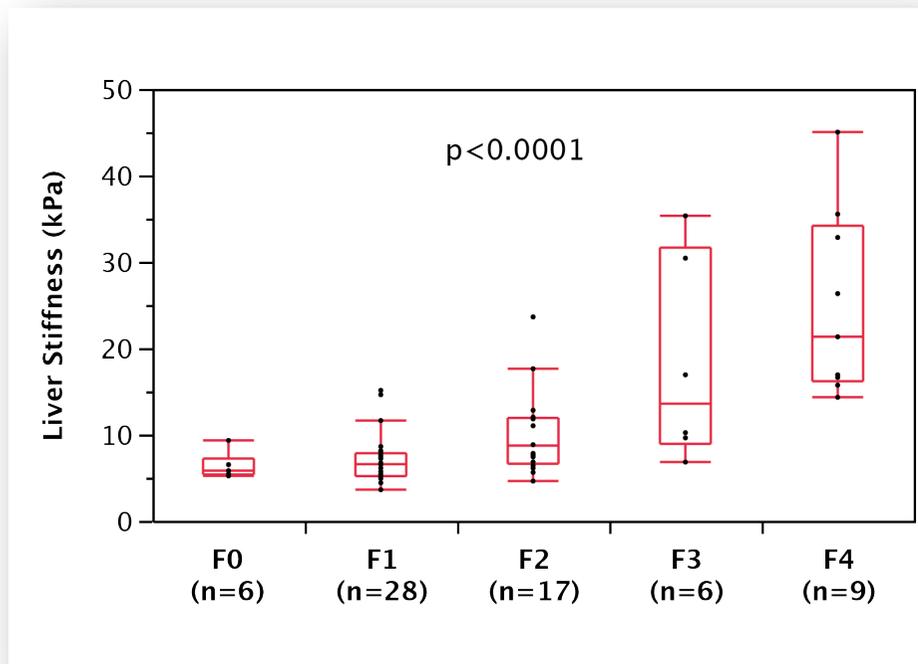
Faut-il (et comment) évaluer la progression histologique ?

Elastométrie impulsionnelle



Faut-il (et comment) évaluer la progression histologique ?

Elastométrie impulsionnelle



	Seuil (kPa)	AUROC
$\geq F_1$	7,4	0,71
$\geq F_2$	8,7	0,84
$\geq F_3$	9,6	0,93
$\geq F_4$	14,3	0,95

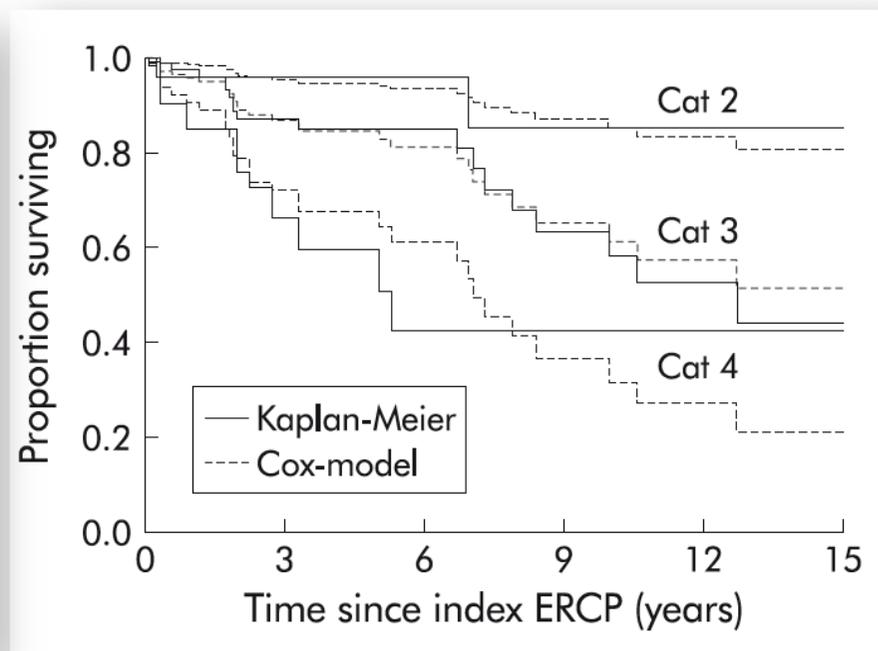
Données non publiées, Saint-Antoine 2011

Faut-il évaluer la progression radiologique ?

L'extension des lésions radiologiques a-t-elle une valeur pronostique ?

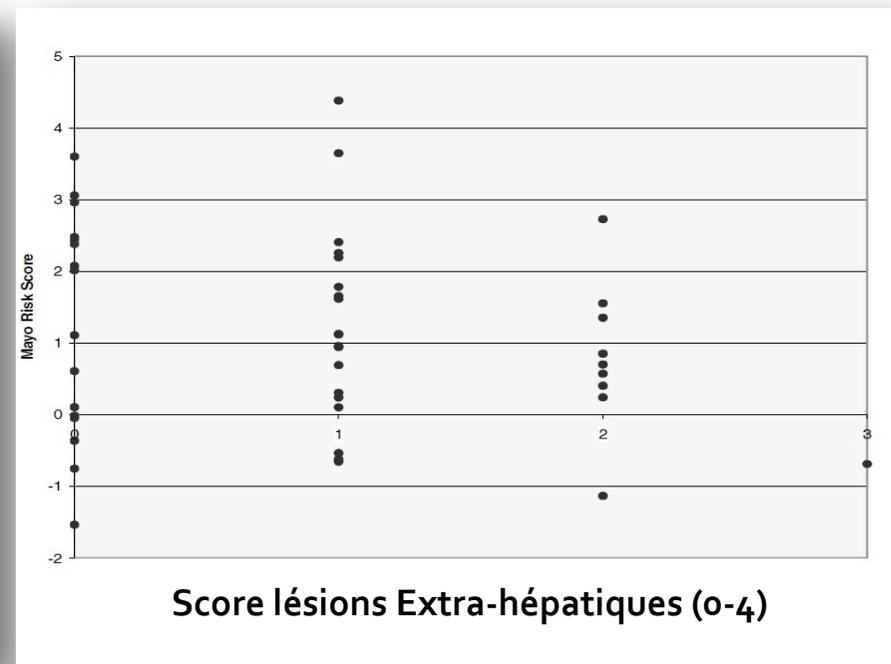
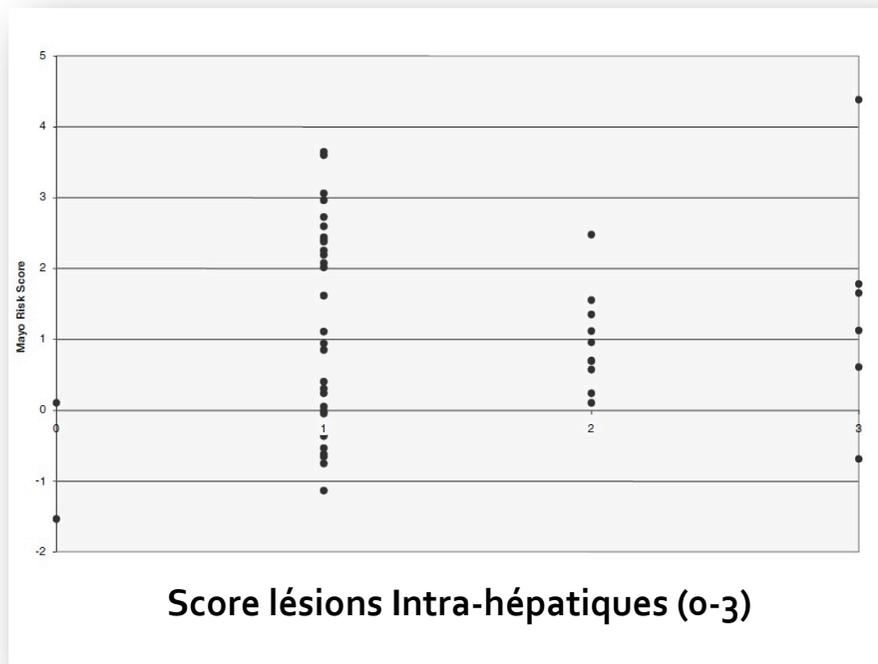
Table 2 Resultant SUMIHDEHD' score from intrahepatic (IHD) and extrahepatic (EHD) disease. The score can be read from the intersection of the pertaining EHD row and IHD column (the combination 0-0 is non-existent because it would preclude a diagnosis of primary sclerosing cholangitis)

	IHD			
	0	I	II	III
EHD				
0	—	2	3	3
I	1	2	3	3
II	2	3	3	4
III	3	3	4	5
IV	3	3	4	5



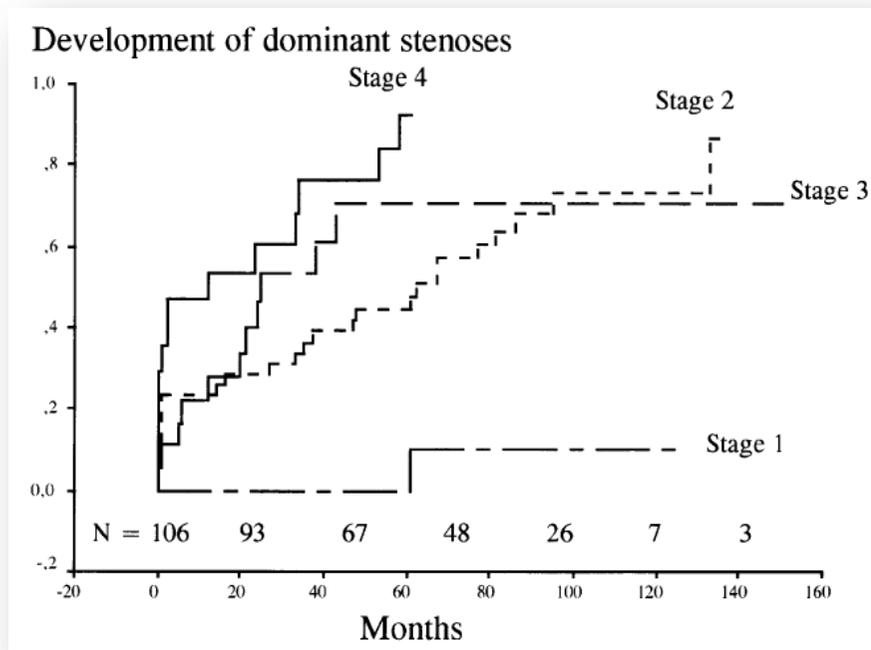
Faut-il évaluer la progression radiologique ?

L'extension des lésions radiologiques a-t-elle une valeur pronostique ?

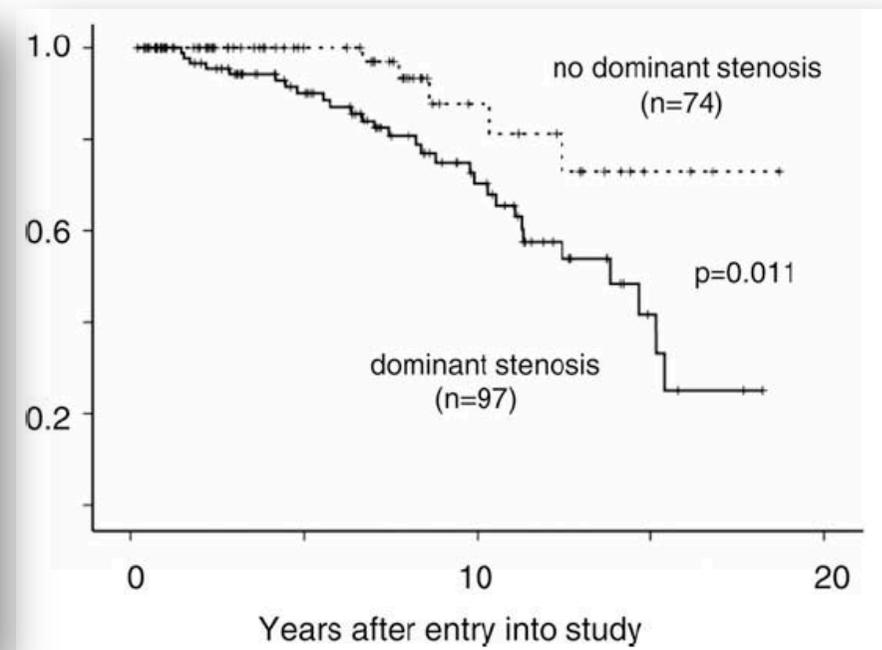


Faut-il évaluer la progression radiologique ?

Incidence et impact pronostique des sténoses dominantes



Stiehl et al. J Hepatol 2002



Rudolph et al. J Hepatol 2009

Evaluer la progression de l'hépatopathie

- Eléments clés -

- ✧ Les symptômes sont fréquents et mal corrélés à la sévérité. Ils ont toutefois une valeur pronostique statistique.
- ✧ Les tests biologiques les plus fortement liés à la progression sont la bilirubine, les phosphatases alcalines, l'albumine et les plaquettes.
- ✧ La majorité des patients progresse histologiquement. La PBH sous-estime le stade dans 25% des cas.
- ✧ L'élastométrie est corrélée à la fibrose. Son utilité dans la surveillance est possible mais non démontré.
- ✧ Seules les sténoses biliaires dominantes ont un impact pronostique certain. Elles sont presque toujours associées à une aggravation de la cholestase.

Evaluer la progression de l'hépatopathie

- Recommandations -

- ★ En l'absence d'ictère, de douleur ou de prurit, une surveillance semestrielle basée sur l'examen clinique et la mesure de tests biologiques simples (bilirubine, enzymes hépatiques, plaquettes, albumine) peut être recommandée.
- ★ Compte tenu de son innocuité et de sa bonne performance diagnostique pour la cirrhose, une surveillance annuelle de l'élastométrie hépatique paraît raisonnable.
- ★ En l'absence de signes d'orientation clinique ou biologique, il n'est pas démontré qu'une surveillance radiologique systématique apporte un bénéfice dans la prise en charge thérapeutique des patients.
- ★ Néanmoins, la plupart des experts préconise une imagerie annuelle du foie et des voies biliaires (écho ou IRM).

Objectifs principaux

- Evaluer la progression de l'hépatopathie
- Dépister les cancers hépatobiliaires
- Dépister le cancer colorectal
- Dépister l'ostéoporose

CSP et cancers hépatobiliaires

- L'incidence cumulée des cancers hépatobiliaires au cours de la CSP (cholangiocarcinome, carcinome hépatocellulaire, vésicule biliaire) est estimée à 20%.
- 40 à 50% des cholangiocarcinomes (CCK) sont découverts dans l'année qui suit le diagnostic de la CSP.
- Passé 2 ans, l'incidence estimée est de 0,5 à 1,5% /an.
- 10 à 20% des sténoses dominantes sont néoplasiques.
- La survie médiane après le diagnostic est de 6 mois.

Y a t'il des facteurs de risque ?

- Facteurs de risque diversement rapportés:
 - Age
 - Tabac
 - Ancienneté de la colite inflammatoire
 - Antécédent de cancer colorectal
 - Antécédent de rupture de varice oesophagienne
 - Absence de traitement par AUC
 - Polymorphismes du gène NKG2D
- Aucun de ces facteurs n'a été validé et n'est utilisable en pratique clinique.

Stratégies de dépistage

Clinique / Biologie

- Modification symptomatique ou biologique

Marqueurs sériques

- Elévation

Morphologie

- Apparition d'une sténose dominante ou d'une masse
- Hyperfixation du FDG
- Cytologie ou histologie

Orientation clinique

	PSC patients who later developed cholangiocarcinoma (n = 48) n (%)	PSC patients without cholangiocarcinoma (n = 346) n (%)	Comparison of patients with and without cholangiocarcinoma* P
Symptom at diagnosis of PSC			
<u>Jaundice (45/307)†</u>	22 (49)	73 (24)	0.001
<u>Pruritus (43/306)</u>	17 (40)	70 (23)	0.018
<u>Fatigue (43/305)</u>	18 (42)	61 (20)	0.001
<u>Abdominal pain (41/305)</u>	16 (39)	61 (20)	0.006
<u>Weight loss (42/300)</u>	9 (21)	36 (12)	0.09
Parameter (unit) (normal range)	PSC patients who later developed cholangiocarcinoma (n = 48) n (%)	PSC patients without cholangiocarcinoma (n = 346) n (%)	Comparison of patients with and without cholangiocarcinoma† P
<u>Bilirubin (μmol/l) (3–26)</u>	24 (4–564)	16 (4–612)	0.004
Alanine transaminase (U/l) (10–50)	97 (14–598)	128 (13–2416)	0.181
Alkaline phosphatase (U/l) (70–230)	748 (156–3453)	720 (114–7990)	0.315
Albumin (g/l) (35–50)	36 (18–47)	40 (21–56)	0.006
Normotest‡ (%) (>70)	93 (42–144)	100 (15–200)	0.006

Quel crédit accorder aux marqueurs sériques ?

Combinaison CA 19-9 et ACE

Patient no.	Histological stage	CEA	CA19-9
1	3	16.2	24.3
2	4	9.0	334.5
3	?	703	20,314
4	4	1.1	125.7
5	1	9.8	81,362
6	3	1.4	346.4
7	4	3.0	25.9
8	1	55.8	20,219
9	2	0.1	3080
10	4	2.2	44.4
11	2	13.9	275.4
12	3	1.3	254.6
13	4	61.2	51.7
14	4	3.0	484.2
15	4	7.0	116.9

CA 19-9 + [ACE x 40]	CSP avec CCK	CSP sans CCK
> 400	10	0
≤ 400	5	22

Sensibilité: 68%

Spécificité: 100%

Valeur prédictive positive: 100%

Valeur prédictive négative: 81%

Quel crédit accorder aux marqueurs sériques ?

Seuils diagnostiques du CA 19-9

Table 3. Diagnostic Performance of Serum CA 19-9 with Different Cutoff Values

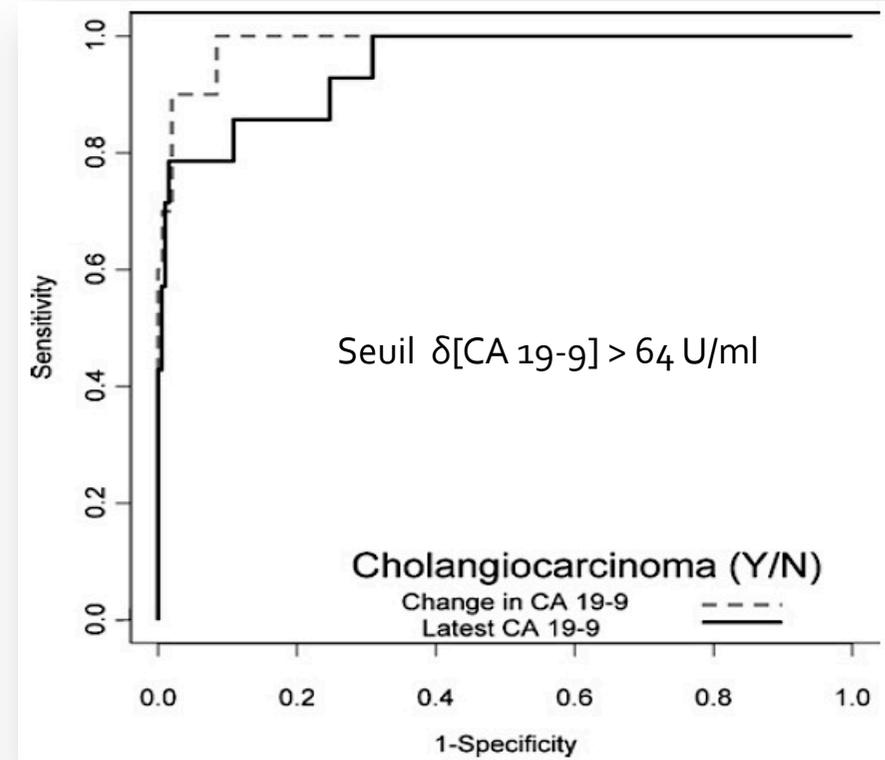
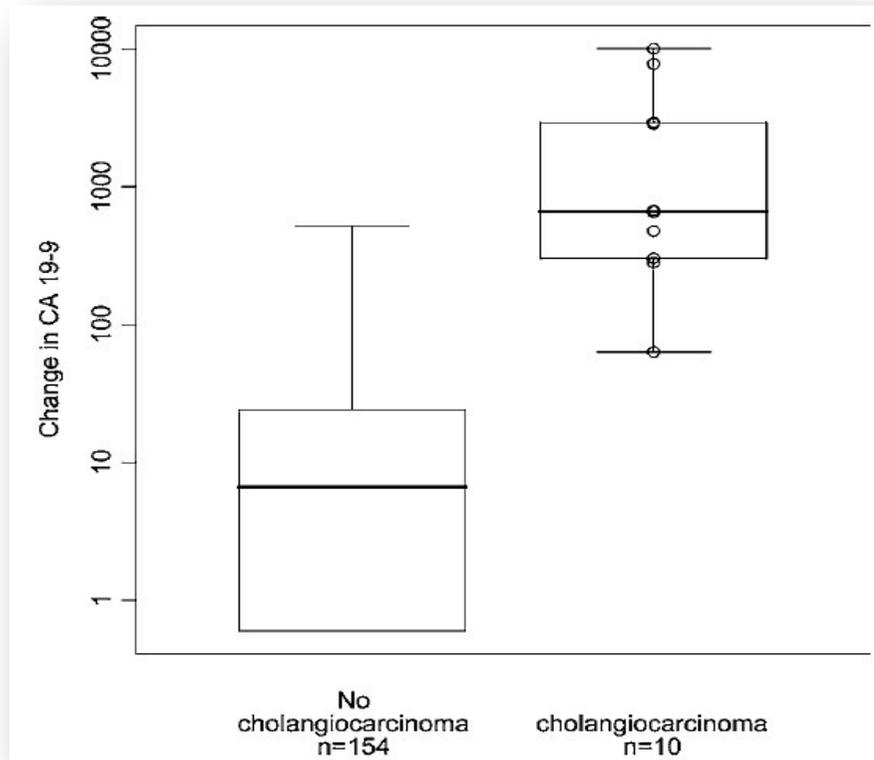
	20 U/mL	40 U/mL	100 U/mL	129 U/mL	200 U/mL
True positive (n)	18	13	5	3	3
Tumor location (n)					
Intrahepatic	4	3	2	1	1
Extrahepatic	14	10	3	2	2
Tumor staging (n)					
Stage I-II	11	6	2	0	0
Stage III-IV	7	7	3	3	3
AUC	0.79	0.71	0.60	0.57	0.57
Sensitivity (95% CI)	78% (0.58-0.90)	57% (0.37-0.74)	22% (0.10-0.42)	13% (0.05-0.32)	13% (0.05-0.32)
Specificity (95% CI)	67% (0.60-0.73)	84% (0.78-0.88)	99% (0.96-1)	100% (0.99-1)	100% (0.99-1)
PPV (95% CI)	23% (0.15-0.33)	30% (0.19-0.45)	71% (0.36-0.92)	100% (0.44-1)	100% (0.44-1)
NPV (95% CI)	96% (0.91-0.98)	94% (0.89-0.97)	91% (0.86-0.94)	90% (0.85-0.94)	90% (0.85-0.94)
Accuracy (95% CI)	68% (0.62-0.74)	81% (0.75-0.86)	90% (0.86-0.94)	90% (0.86-0.94)	90% (0.86-0.94)

Quel crédit accorder aux marqueurs sériques ?

- Analyse rétrospective (Mayo Clinic, 2000-2010).
- 73 patients avec CA 19-9 > 129 U/mL.
- 2/3 avaient un cholangiocarcinome.
- 1/3 n'avaient aucun de signe de CCK après un recul médian de 30 mois:
 - Leur CA 19-9 était significativement inférieur.
 - 22% avaient des angiocholites répétées.
 - 26% avaient eu un traitement endoscopique.
 - 50% avaient une cirrhose (vs 24%, $p < 0.05$).
 - Aucun facteurs retrouvé dans 1/3 des cas.

Quel crédit accorder aux marqueurs sériques ?

Variation dans le temps CA 19-9



La Bili-IRM est-elle l'examen radiologique le plus performant ?

	AUC	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Accuracy (95% CI)
US						
Overall finding	0.76	57% (0.37-0.76)	94% (0.90-0.97)	48% (0.29-0.67)	95% (0.91-0.97)	90% (0.86-0.94)
Definite finding	0.55	10% (0.03-0.29)	100% (0.98-1)	100% (0.34-1)	91% (0.86-0.94)	91% (0.86-0.94)
Probable finding	0.60	19% (0.08-0.40)	97% (0.93-0.99)	40% (0.17-0.69)	92% (0.87-0.95)	89% (0.84-0.93)
Possible finding	0.63	29% (0.14-0.50)	97% (0.94-0.99)	55% (0.28-0.79)	92% (0.88-0.95)	90% (0.86-0.94)
CT						
Overall finding	0.78	75% (0.51-0.90)	80% (0.71-0.87)	38% (0.23-0.55)	95% (0.89-0.98)	79% (0.71-0.86)
Definite finding	0.63	25% (0.10-0.49)	100% (0.96-1)	100% (0.51-1)	89% (0.82-0.94)	90% (0.83-0.94)
Probable finding	0.57	19% (0.07-0.43)	95% (0.89-0.98)	38% (0.14-0.69)	88% (0.81-0.93)	85% (0.77-0.90)
Possible finding	0.58	31% (0.14-0.56)	85% (0.77-0.91)	25% (0.11-0.47)	89% (0.81-0.94)	78% (0.69-0.84)
MRI						
Overall finding	0.71	63% (0.41-0.81)	79% (0.69-0.86)	40% (0.25-0.58)	91% (0.82-0.95)	76% (0.67-0.83)
Definite finding	0.66	32% (0.15-0.54)	100% (0.96-1)	100% (0.61-1)	87% (0.79-0.92)	88% (0.80-0.93)
Probable finding	0.52	11% (0.03-0.31)	95% (0.89-0.98)	33% (0.10-0.70)	83% (0.74-0.89)	80% (0.71-0.87)
Possible finding	0.58	21% (0.09-0.43)	84% (0.75-0.90)	22% (0.09-0.45)	83% (0.73-0.89)	72% (0.63-0.80)
MRCP plus MRI						
Overall finding	0.82	89% (0.57-0.98)	75% (0.67-0.83)	23% (0.12-0.39)	99% (0.94-1)	76% (0.68-0.83)
Definite finding	0.72	44% (0.02-0.44)	100% (0.97-1)	100% (0.51-1)	96% (0.90-0.98)	96% (0.91-0.98)
Probable finding	0.52	22% (0.06-0.55)	82% (0.74-0.88)	9% (0.03-0.28)	93% (0.86-0.96)	77% (0.69-0.84)
Possible finding	0.60	22% (0.06-0.55)	94% (0.87-0.97)	22% (0.06-0.55)	94% (0.87-0.97)	88% (0.81-0.93)

Nb: dans cette étude, seule l'échographie était faite annuellement dans une optique de dépistage.

Charatcharoenwitthaya et al. Hepatology 2008

Le TEP-scan a t'il une place dans le dépistage du CCK ?

Table 3. Comparison of Results of Dynamic FDG-PET Prior to Liver Transplantation and Histopathology of Explanted Livers

FDG-PET	Histology of Explanted Liver		
	CC or High-Grade Bile Duct Dysplasia	No CC	Total
Malignant lesion	3*	1†	4
No malignant lesions	1‡	19	20
Total	4	20	24

NOTE. Sensitivity = $3/(3 + 1) = 0.75$; specificity = $19/(1 + 19) = 0.95$; positive predictive value = $3/(3 + 1) = 0.75$; negative predictive value = $19/(1 + 19) = 0.95$.

Quel crédit accorder à la cytologie par brossage endoscopique ?

Valeur diagnostique de la dysplasie de haut grade

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Ponsioen (1999)	60%	89%	59%	89%
Furmanczyk (2005)	63%	100%	-	-
Boberg (2006)	73%	95%	85%	91%
Charatcharoenwitthaya (2008)	50%	97%	86%	83%

Valeur diagnostique de la dysplasie de bas / haut grade

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Boberg (2006)	100%	84%	68%	100%

Furmanczyk et al. Am J Clin Pathol 2005
Charatcharoenwitthaya et al. Hepatology 2008
Ponsioen et al. Endoscopy 1999
Boberg et al. J Hepatol 2006

Cas particulier de la vésicule biliaire

Gallbladder (GB) abnormalities in 286 patients with PSC

GB abnormality	Frequency in all patients	Frequency in males/females
Gallstone	25% (72/283)	22% (41/187)/32% (31/96)
Cholecystitis	25% (71/284)	28% (53/188)/9% (18/96)
GB mass lesion	6% (18/286)	7% (13/189)/5% (5/97)
GB malignancy	3.5% (10/286)	3% (6/189)/4% (4/97)
One or more abnormalities	41% (116/286)	40% (75/189)/42% (41/97)

Nb: Tous les patients ayant une masse de la vésicule avaient une atteinte des voies biliaires extra-hépatiques.

Dépister les cancers hépatobiliaires

- Éléments clés -

- ✧ Des signes d'aggravation clinique survenant dans l'année qui suit le diagnostic de CSP sont évocateurs de CCK. Passé cette période, leur valeur diagnostique est faible.
- ✧ Les marqueurs sériques et les méthodes d'imagerie actuels ont une faible sensibilité pour le diagnostic de CCK et n'ont pas été évalués de manière prospective au cours de la CSP.
- ✧ 10 à 20% des sténoses biliaires dominantes au cours de la CSP sont des CCK.
- ✧ La recherche de dysplasie de haut grade par brossage a une bonne spécificité mais une sensibilité incomplète pour le diagnostic de CCK.
- ✧ Le cancer de la vésicule biliaire est observé chez 5% des patients. Il est facilement diagnostiqué par échographie.

Dépister les cancers hépatobiliaires

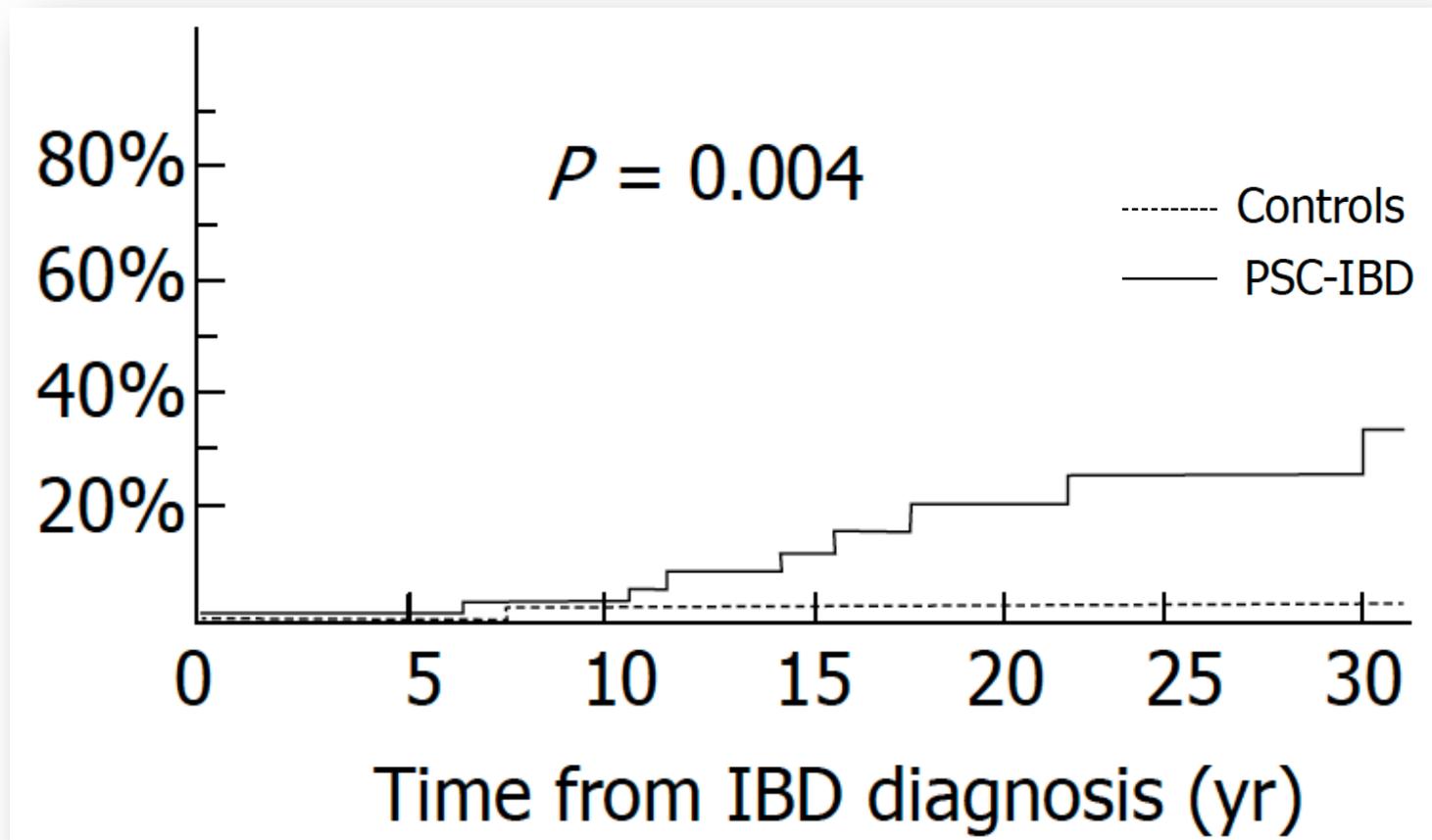
- Recommandations -

- ★ Au cours de la CSP, un cancer hépatobiliaire doit être activement recherché en cas d'aggravation clinique et/ou biologique.
- ★ Il n'y a pas de stratégie validée de dépistage du CCK au cours de la CSP. Un dosage semestriel des marqueurs sériques (CA 19-9, ACE) et une imagerie annuelle du foie et des voies biliaires (échographie ou IRM) peuvent être suggérés.
- ★ Une échographie annuelle de la vésicule biliaire est recommandée.
- ★ Toute sténose biliaire dominante récente doit faire l'objet d'une étude cytologique (ou si possible histologique).
- ★ En cas de cirrhose, le CHC doit être dépisté selon les recommandations usuelles (échographie / 6 mois).

Objectifs principaux

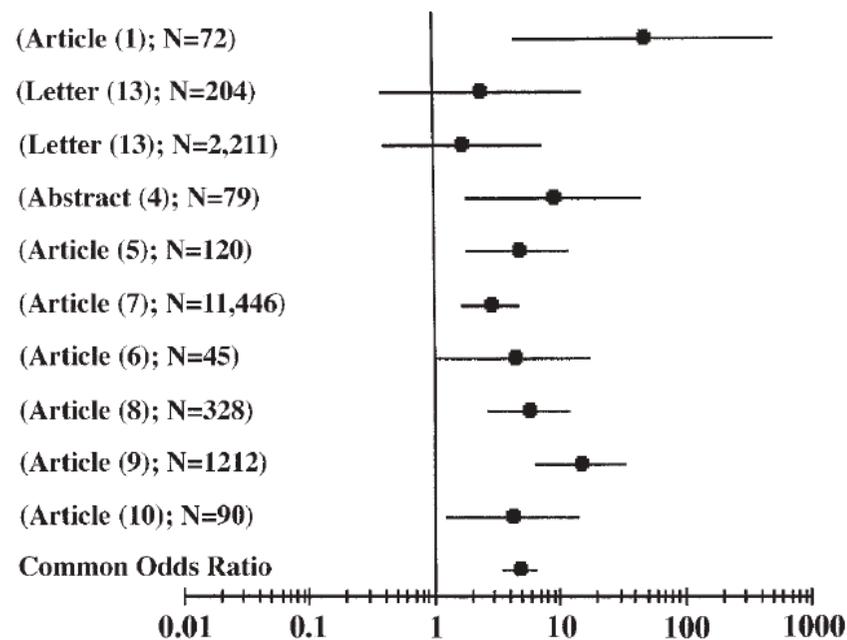
- Evaluer la progression de l'hépatopathie
- Dépister les cancers hépatobiliaires
- Dépister le cancer colorectal
- Dépister l'ostéoporose

CSP et risque de dysplasie / cancer colorectal

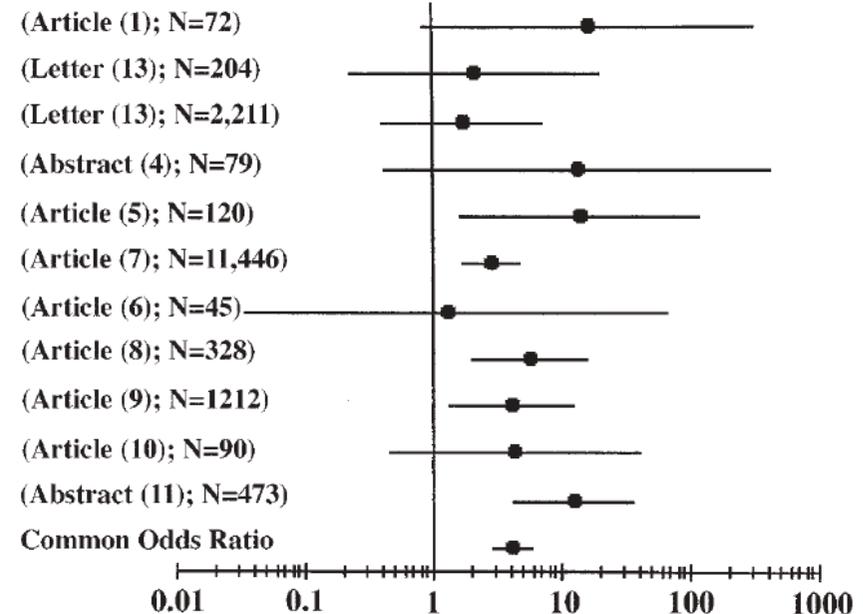


CSP et risque de dysplasie / cancer colorectal: méta-analyse

Dysplasie / Cancer



Cancer



Dépister le cancer colorectal

- Éléments clés / Recommandations -

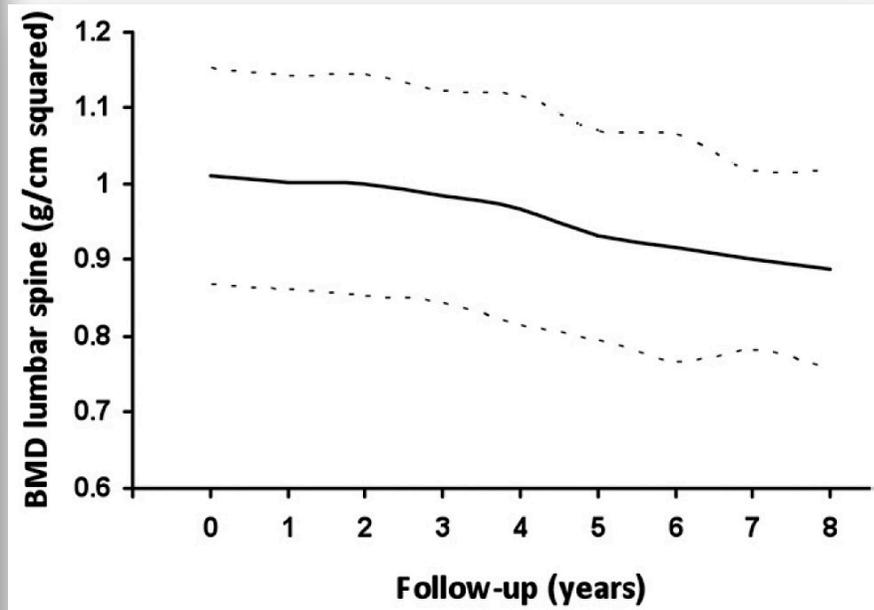
- ✧ 60 à 80% des patients atteints de CSP ont une MICI, souvent pancolitique et peu symptomatique.
- ✧ La CSP est un facteur de risque majeur de cancer colorectal au cours des MICI. Ce risque existe dès les premières années du suivi.
- ★ En l'absence de MICI connue, une coloscopie avec biopsies doit faire partie du bilan initial de la CSP.
- ★ Chez les patients ayant une MICI et une CSP, une coloscopie avec biopsies étagées est préconisée tous les 1 à 2 ans.

Objectifs principaux

- Evaluer la progression de l'hépatopathie
- Dépister les cancers hépatobiliaires
- Dépister le cancer colorectal
- Dépister l'ostéoporose

Prévalence et facteurs de risque de l'ostéoporose

- 237 patients suivis pendant 10 ans.
- Densitométrie /an.
- Ostéoporose: 15%.
- RR /pop. générale: x 24
- Facteurs associés:
 - Age > 54 ans.
 - IMC ≤ 24 Kg.m⁻².
 - Durée MICI ≥ 19 ans.



Perte moyenne de masse osseuse: -1%/an

Dépister l'ostéoporose

- Eléments clés / Recommandations -

- ✧ Le risque d'ostéoporose est augmenté au cours de la CSP. Ce risque augmente avec l'âge et l'ancienneté de la MICI.
- ★ Une densitométrie est recommandée dans le bilan initial, puis tous les 3 à 4 ans.
- ★ En cas d'ostéopénie, une supplémentation en calcium et vitamine D est conseillée.
- ★ En cas d'ostéoporose, un traitement par biphosphonates est préconisé.

Modalités de surveillance de la CSP

- Conclusion -

- **Tous les 6 mois:**
 - Examen clinique.
 - Bilirubine, enzymes hépatiques, plaquettes, albumine.
 - Marqueurs sériques (CA 19-9, ACE).
[Echographie hépatique et α FP en cas de cirrhose]
- **Tous les ans:**
 - Imagerie hépatobiliaire (échographie ou Bili-IRM).
 - Elastométrie hépatique.
- **Tous les 1-2 ans:**
 - Coloscopie avec biopsies en cas de MICI.
- **Tous les 3-4 ans:**
 - Densitométrie osseuse.