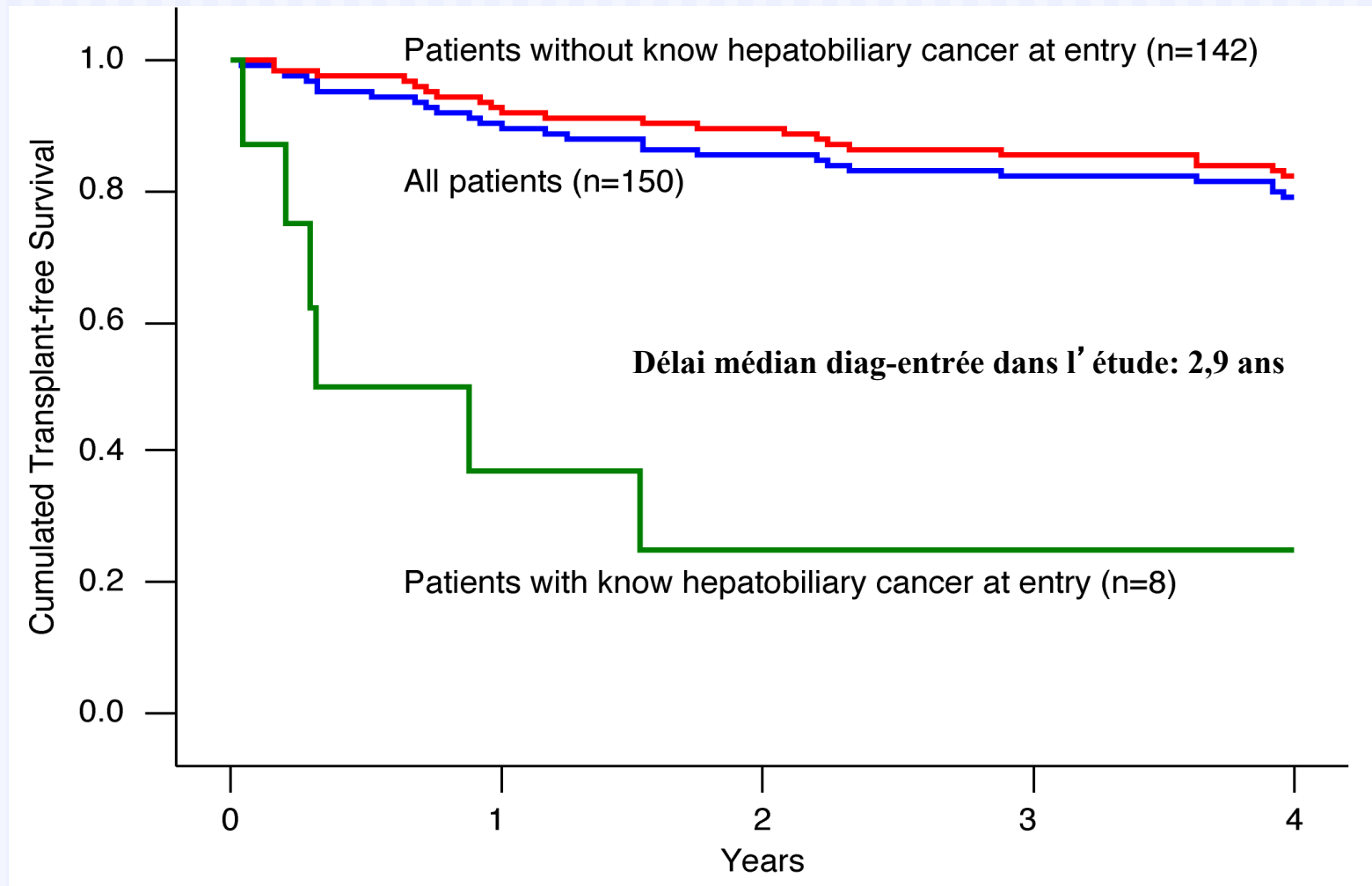

**« Primary Sclerosing Cholangitis:
Last Frontier of Hepatology ? »**

*AASLD Single Topic Conference,
Atlanta 2000*

La CSP en France



(Garioud et al, Eur J Gastroenterol Hepatol 2009)

Objectifs de la Réunion

- **Propositions consensuelles de prise en charge de la cholangite sclérosante primitive en France.**

Guidelines:

- **EASL: J Hepatol 2009;51:237-254**
- **AASLD: Hepatology 2010;51:660- 678**

NB: points de discordance !

- **Projets de recherche du réseau centre de référence – centres de compétence**

Cholangite Sclérosante Primitive (CSP)

- **Maladie de cause inconnue (multifactorielle)**
- **Epidémiologie :**
 - **Age variable (sujet jeune incluant enfant)**
 - **Homme : 2/3 cas**
 - **Association à maladie inflammatoire de l'intestin: 50 à 75%**
 - **Prévalence : estimée à environ 10/100.000 (USA, Europe du Nord)**

Maladie rare (environ 3 fois moins fréquente que CBP)

CSP - Modes de Présentation (1)

- « **Biliaire** » : douleurs, fièvre, ictère, angiocholite
- **Hépatopathie chronique** : éventuellement parvenue au stade de cirrhose avec hypertension portale
- « **acute liver failure** » (overlap ?) (*Bergquist, J Hepatol 2006*)
- **Asymptomatique** : tests hépatiques anormaux (fortuit ou bilan MICI)

CSP - Modes de Présentation (2)

	Patients diagnosed before 30 Oct. 1998 (n =185)	Patients diagnosed after 30 Oct. 1998 (n =61)	p-value
Age in years (\pm SD) at onset	37.1 (\pm 12.1)	41.1 (\pm 14.6)	0.03
Cirrhosis at diagnosis	40% (68 /169)	21% (11/52)	0.01
Any symptom at onset (except fatigue alone)	63% (117/185)	47% (29/61)	0.03
Pruritus	22% (40/185)	15% (9/61)	NS
Abdominal pain	34% (62/185)	30% (18/61)	NS
IBD at diagnosis	82% (153/185)	69% (42/61)	0.02
CC within 1 year after PSC diagnosis	5.5% (10/180)	3.5% (2/58)	NS
Hepatobiliary carcinoma at follow-up	20% (36/182)	12% (7/60)	NS

(Bergquist et al, Scand J Gastroenterol 2007)

Caractéristiques des CSP en France (Observatoire National)

150 CSP

- **Hommes: 64%**
- **MICI associée: 62% (précédant la CSP: 78%)**
- **Intra-hépatique seulement: 31% (EH: 3%)**
- **Caractéristiques initiales particulières:**
 - **Symptômes: 47%**
 - **Biliaires: ++ (prurit: 24%, angiocholite: 11%)**
 - **Signes d'hépatopathie chronique (<10%)**
 - **Phosphatases alcalines normales: 10%**
 - **Maladie très polymorphe**

(Garioud et al, Eur J Gastroenterol Hepatol 2009)

Maladies Autoimmunes et CSP

Table 1. Associated Autoimmune Diseases in PSC Patients Compared to IBD Patients Without Liver Disease

Associated Autoimmune Disease	PSC [n = 119(%)]	IBD [n = 103(%)]	P Value
IDDM	12(10.1)	3(2.9)	<0.04
Thyroid disorders	9(8.4)	2(2.0)	0.05
Psoriasis	5(4.2)	0	NS
Rheumatoid arthritis	4(3.4)	2(2.0)	NS
Nephritis	2(1.7)	0	NS
Viteligo	2(1.7)	0	NS
SLE	2(1.7)	1(1.0)	NS
Celiac disease	2(1.7)	0	NS
Vasculitis	1(0.8)	0	NS
Sarcoidosis	1(0.8)	2(2.0)	NS
Fibrosing alveolitis	1(0.8)	0	NS
Sacroileitis	1(0.8)	0	NS
Patients with autoimmune diseases	28/119(24)	9/103(8.7)	<0.005

NS = not significant.

(Saarinen et al, Am J Gastroenterol 2000)

Principaux Outils du Diagnostic de CSP

- **Biologie: cholestase chronique**
 - Tests hépatiques usuels (PAL normales: 10%)
 - Absence d' auto-anticorps spécifiques (pANNA)

- **Imagerie des voies biliaires: sténoses souvent multiples**
Bili-IRM +++

- **Biopsie hépatique: cholangite fibreuse et oblitérante**
ou signes de maladie biliaire

- **Coloscopie: pancolite souvent peu active**

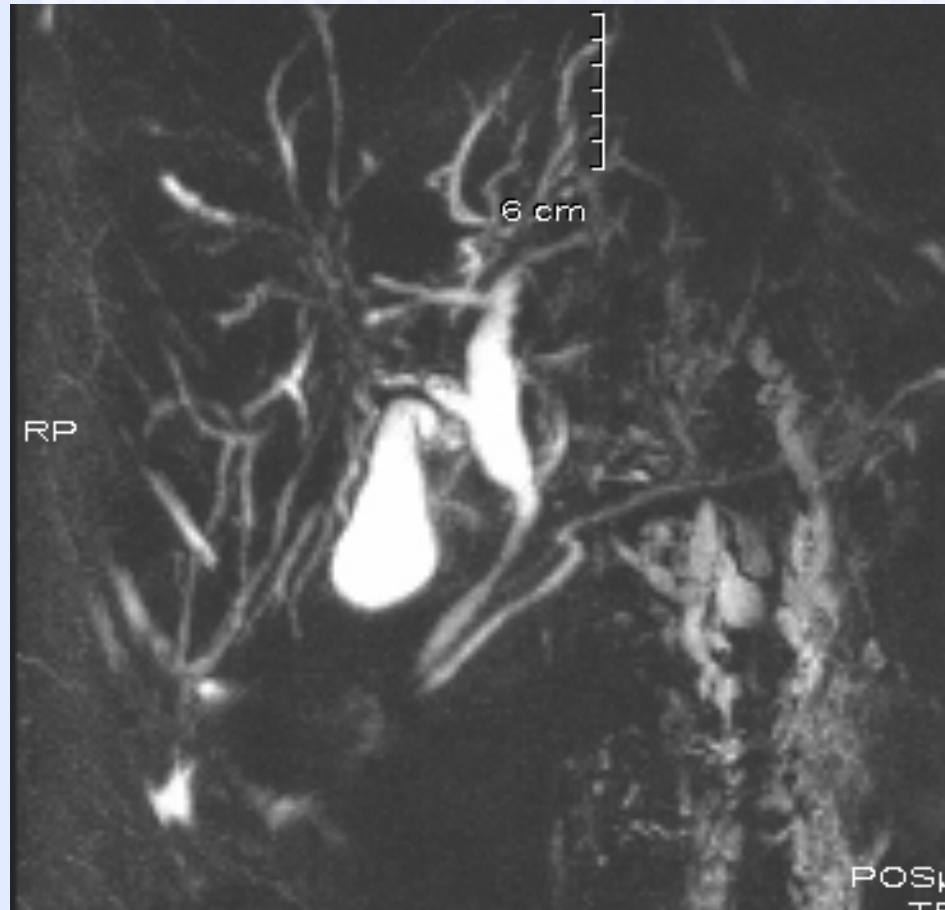
CSP - Diagnostic

A diagnosis of PSC is made in patients with biochemical markers of **cholestasis** not otherwise explained, when **MRCP** shows typical findings and causes of secondary sclerosing cholangitis are excluded (II-2/B1).

(EASL Guidelines, J Hepatol 2009)

Histologie hépatique ?

Mauvaise Corrélation Biologie-Radiologie



Homme de 23 ans

RCH

ALAT: 53 UI/L (N< 41)

γ GT: 163 UI/L (N< 60)

PAL: 162 UI/L (N< 130)

Echographie normale

Le diagnostic de CSP est à évoquer devant toute anomalie chronique des tests hépatiques d'étiologie indéterminée.

Cholangites Sclérosantes Primitives

Nombreuses formes cliniques

- **CSP des « petits » canaux biliaires**
- **Formes mixtes CSP-Hépatite Autoimmune**
(« overlap syndrome » ou « PSC with AIH features »)
- **« (Pancréato)-cholangite » autoimmune (cholangite à IgG4):**
plutôt diagnostic différentiel

"Small Duct" PSC (1)

- **Définition:** *(Ludwig, Semin Liver Dis 1991)*
 - **Cholestase chronique**
 - **Cholangiogramme normal**
 - **Histologie compatible avec PSC**
 - **(Association à une colite inflammatoire)**
 - **Absence d' autre cause de cholestase**

- **Diagnostic différentiel:**
 - Autres cholestases intrahépatiques**
(CBP, médicaments, sarcoïdose, mutations ABCB4...)

- **Faut il avoir des critères différents en fonction de la présence ou non d' une MICI ?** *(EASL Guidelines, J Hepatol 2009)*

CSP - Diagnostic

- **Cholestase chronique sans explication autre**
- **Anomalies cholangiographiques compatibles
et/ou
Histologie hépatique compatible**
- **Absence de cause de cholangite sclérosante secondaire**

"Small Duct" PSC (2)

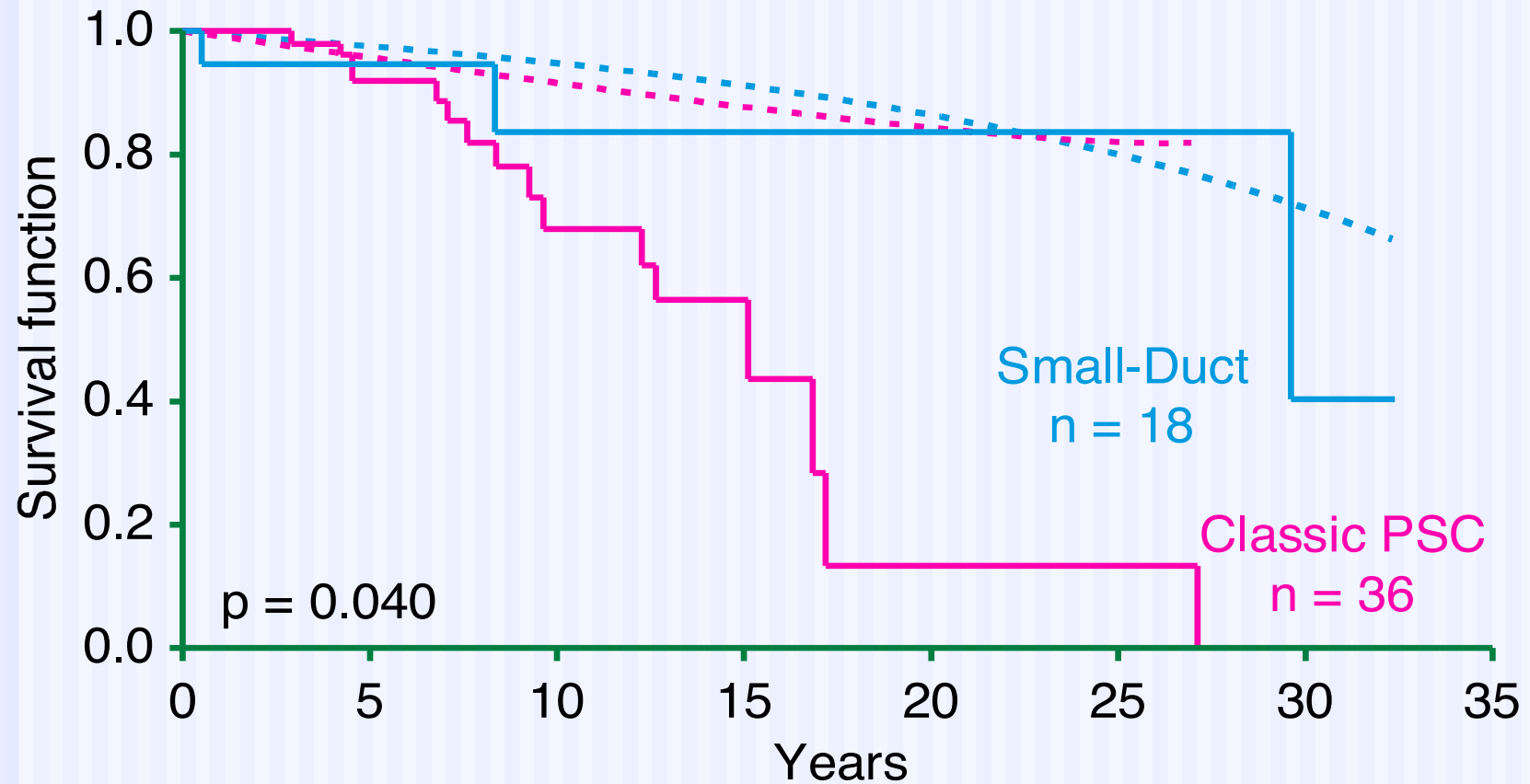
- 5 à 10% de l'ensemble des CSP
- Association plus fréquente à la maladie de Crohn
- Evolution rare vers:
 - la CSP des "grands canaux" (< 20% à 10 ans)
 - une hépatopathie sévère
- Risque de cholangiocarcinome faible voire nul
- Sous-groupe avec histoire naturelle différente ?

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)

« PSC-AIH Overlap Syndrome »

PSC–AIH overlap syndrome is an ill-defined immune-mediated disorder characterized by histological features of AIH and cholangiographic findings typical of PSC (III/C2). *(EASL Guidelines, J Hepatol 2009)*

♣ Critères « classiques » :

biologiques (ALT > 5 N),

immunologiques (AML ⊕), IgG > 1,5 N

histologiques (hépatite d'interface marquée).

♣ Score d'HAI ?

The IAIHG scoring system should not be used to establish subgroups of patients.

(Boberg et al, J Hepatol 2011)

♣ Prévalence exacte ? 1,4 – 53,8 % (~10%)

Plus fréquente chez les enfants et les adultes jeunes.

Forme Mixte CSP – HAI chez l'Enfant

55 enfants avec tableau d' HAI

Cholangiographie

Anomalies \ominus
n = 28
(HAI)

Anomalies \oplus
n = 27
(CS autoimmune)

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)

Forme Mixte CSP – HAI chez l'Adulte

- **49 patients avec HAI et Bili-IRM systématique:
un seul diagnostic de CSP associée (*Lewin et al, Hepatology 2009*)**
- **Six patients avec HAI (3 RCH):
Réponse initiale au traitement immunosuppresseur puis
résistance: CSP cholangiographiquement prouvée
(*Abdo et al, Hepatology 2002*)**
- **Small duct PSC-AIH overlap ? (*Olsson et al, Eur J Intern Med 2009*)**

Overlap CSP-HAI: Diagnostic en Pratique

■ Diagnostic initial de CSP:

A liver biopsy may also be helpful in the presence of disproportionately elevated serum transaminases and/or serum IgG levels to identify additional or alternative processes (III/C1). *(EASL Guidelines, J Hepatol 2009)*

4. In patients with disproportionately elevated aminotransferases, we recommend performing a liver biopsy to diagnose or exclude overlap syndrome (1B).

(AASLD Guidelines, Hepatology 2010)

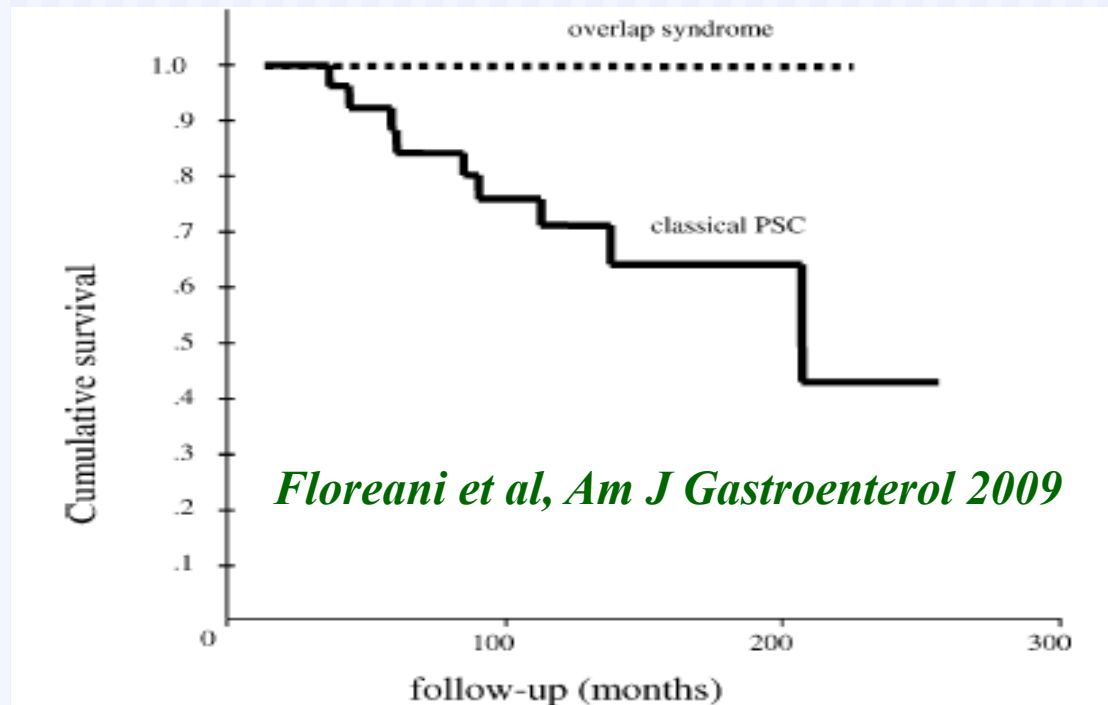
■ Diagnostic initial d' HAI:

Bili-IRM si:

- MICI
- Cholestase ou apparition d' une résistance au Tt

Overlap CSP-HAI : Traitement

Medical treatment of AIH–PSC overlap syndrome with UDCA and immunosuppressive therapy is recommended, but is not evidence-based due to lack of adequate studies (III/C2). Liver transplantation is the treatment of choice for end-stage disease (III/A1).
(EASL Guidelines, J Hepatol 2009)



Immunoglobulin G4 Associated Cholangitis: Description of an Emerging Clinical Entity Based on Review of the Literature

Einar Björnsson,¹ Suresh T. Chari,² Thomas C. Smyrk,² and Keith Lindor²

(Hepatology 2007)

Pancréato-cholangite sclérosante,

Pancréato-cholangite autoimmune,

Cholangite sclérosante associée à une pancréatite autoimmune,

Cholangite sclérosante autoimmune ...

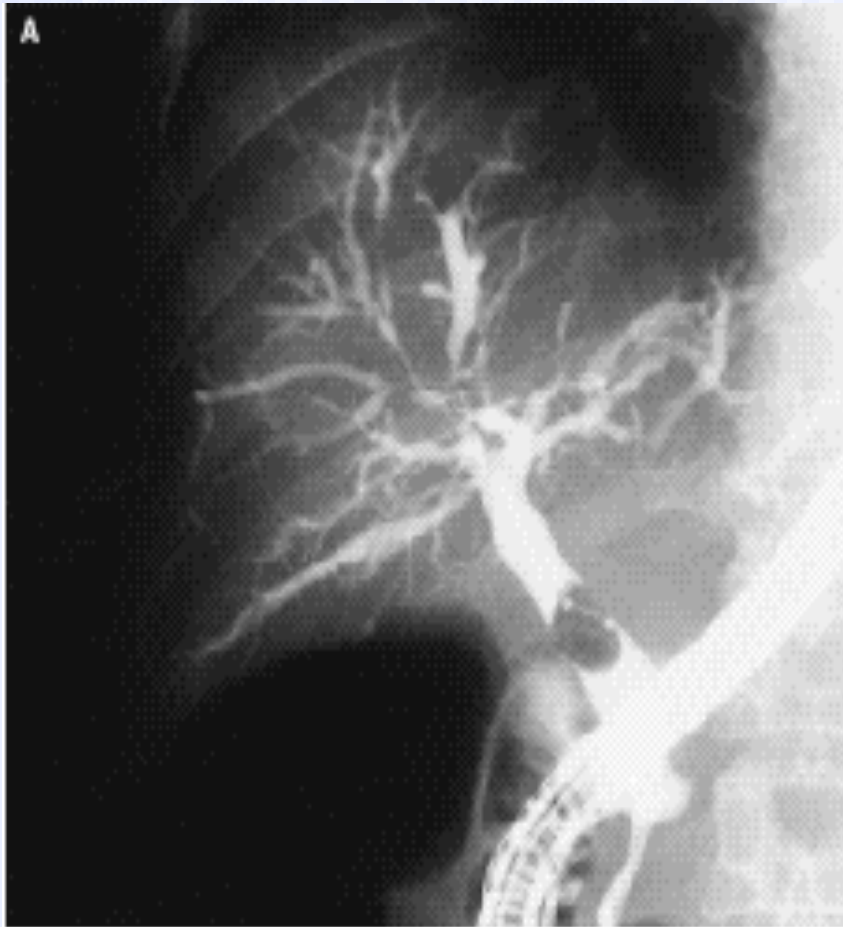
« Définition » des Cholangites à IgG4

**Maladie sténosante des voies biliaires
caractérisée typiquement par :**

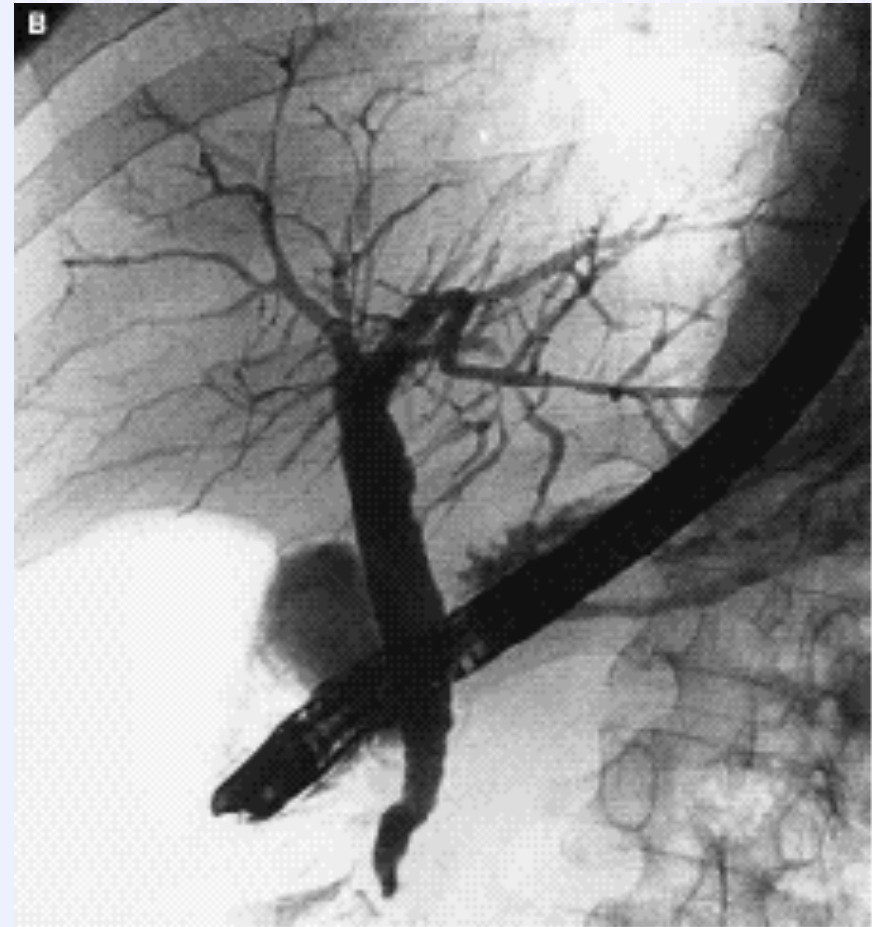
- **↑↑ IgG4 sériques**
- **Infiltration des voies biliaires par plasmocytes IgG4**
- **Touchant souvent les voies biliaires extra-hépatiques**
- **Souvent associée à une autre pathologie fibroinflammatoire (pancréatite auto-immune +++)**
- **Répondant aux corticoïdes**

NB: pas de cholangiocarcinome décrit (mais CA 19-9 souvent ↑↑)

Cholangite IgG4: Réponse aux Corticoïdes +++



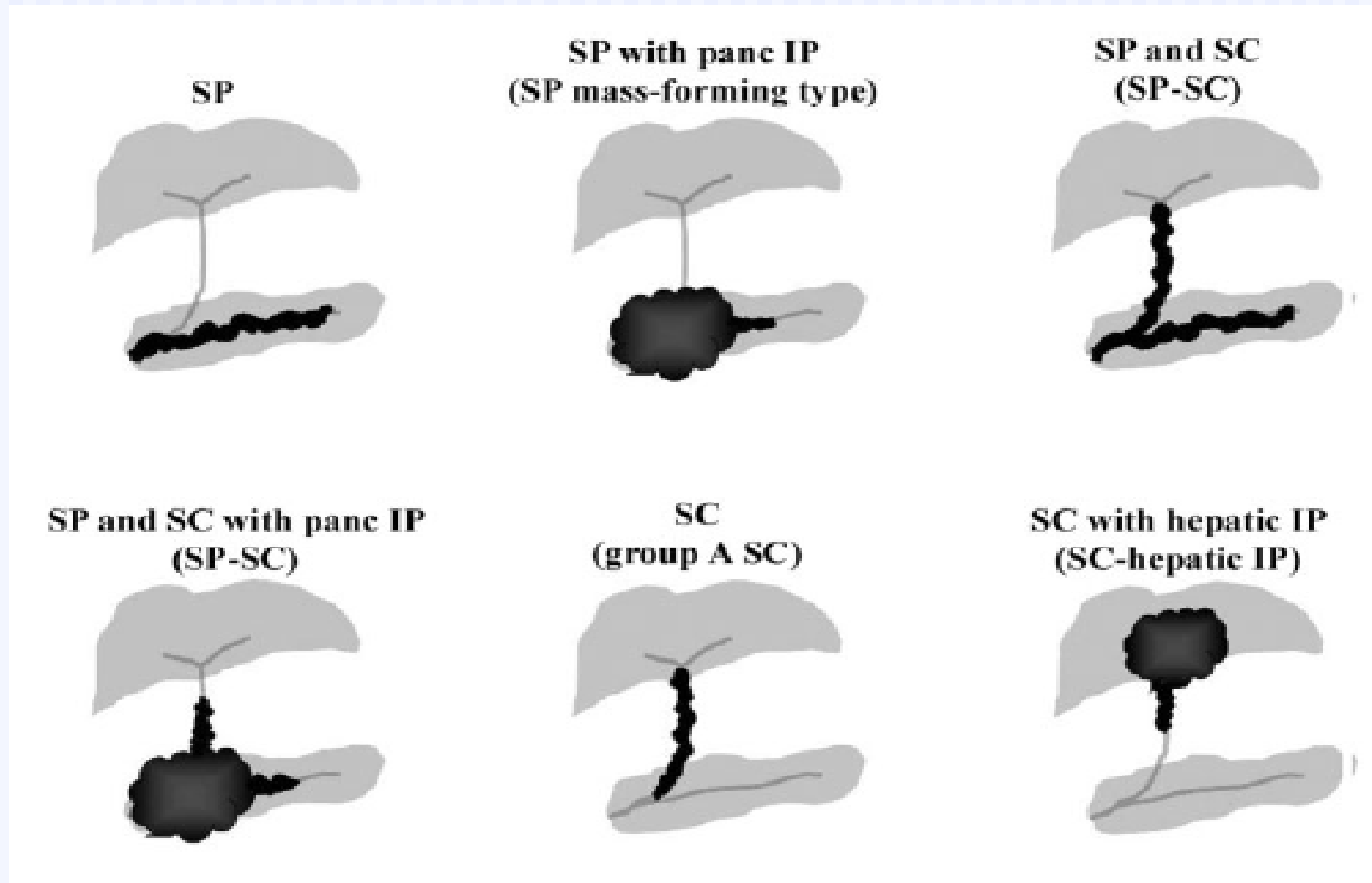
Au Diagnostic



Après 3 mois de Cort + Aza

(Erkelens et al, Lancet 1999)

Aspects des Voies Biliaires et Pancréatiques



(Zen et al, Am J Surg Pathol 2004)

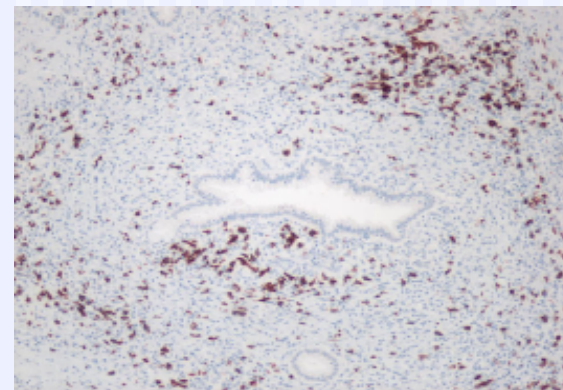
Cholangite à IgG4 vs CSP

- **Démographie : prédominance ♂ mais plus âgé (≅ 60 ans)**
- **Présentation clinique : ictère +++ (77%)**
- **Biologie : ↑ IgG4 (non constant: 75%, > 2,8g/L: 50%)**
- **Cholangiographie : pas de différences patentes (VBEH ++, sténose VBIH isolée: 10%)**
- **Maladies associées :**
 - **MICI plus rares (6%)**
 - **Autres maladies fibrosantes :**
 - **Pancréatite auto-immune +++ (92%)**
 - **Fibrose rétropéritonéale, glandes salivaires...**

(Ghazale et al, Gastroenterology 2008)

Cholangite à IgG4 - Histologie

- **Voies biliaires (résection) :**
 - **Inflammation lympho-plasmocytaire (+ eosino)**
 - **Phlébite oblitérante**
 - **Epithelium biliaire souvent intact**
 - **Plasmocytes IgG4 + (> 10 cells/hpf)**

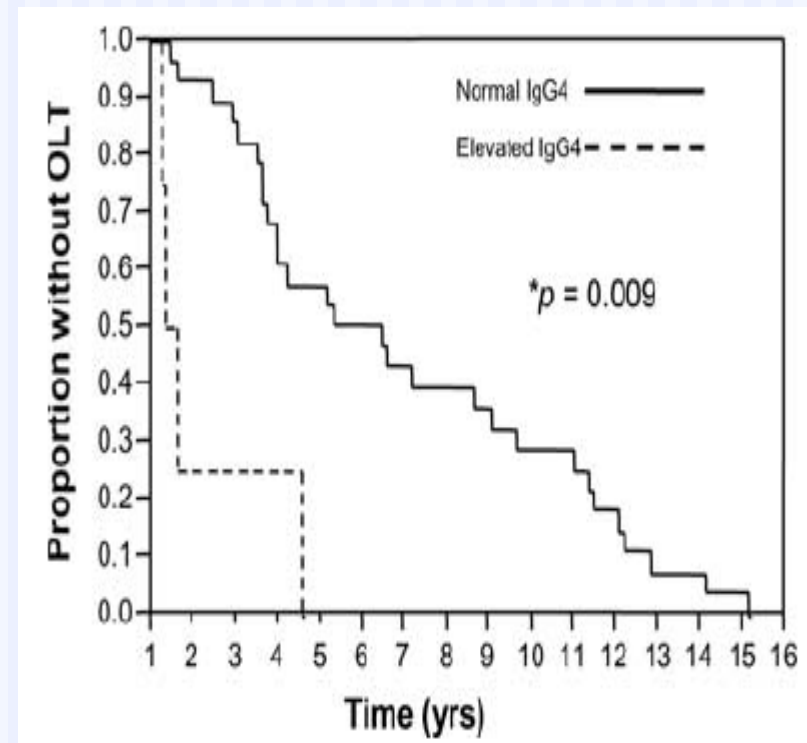


- **Biopsies endobiliaires: plasmocytes IgG4 (88% ?)**
(Ghazale et al, Gastroenterology 2008)
- **Biopsie hépatique; plasmocytes IgG4 (15 % ?)**

CSP «Classique » et IgG4

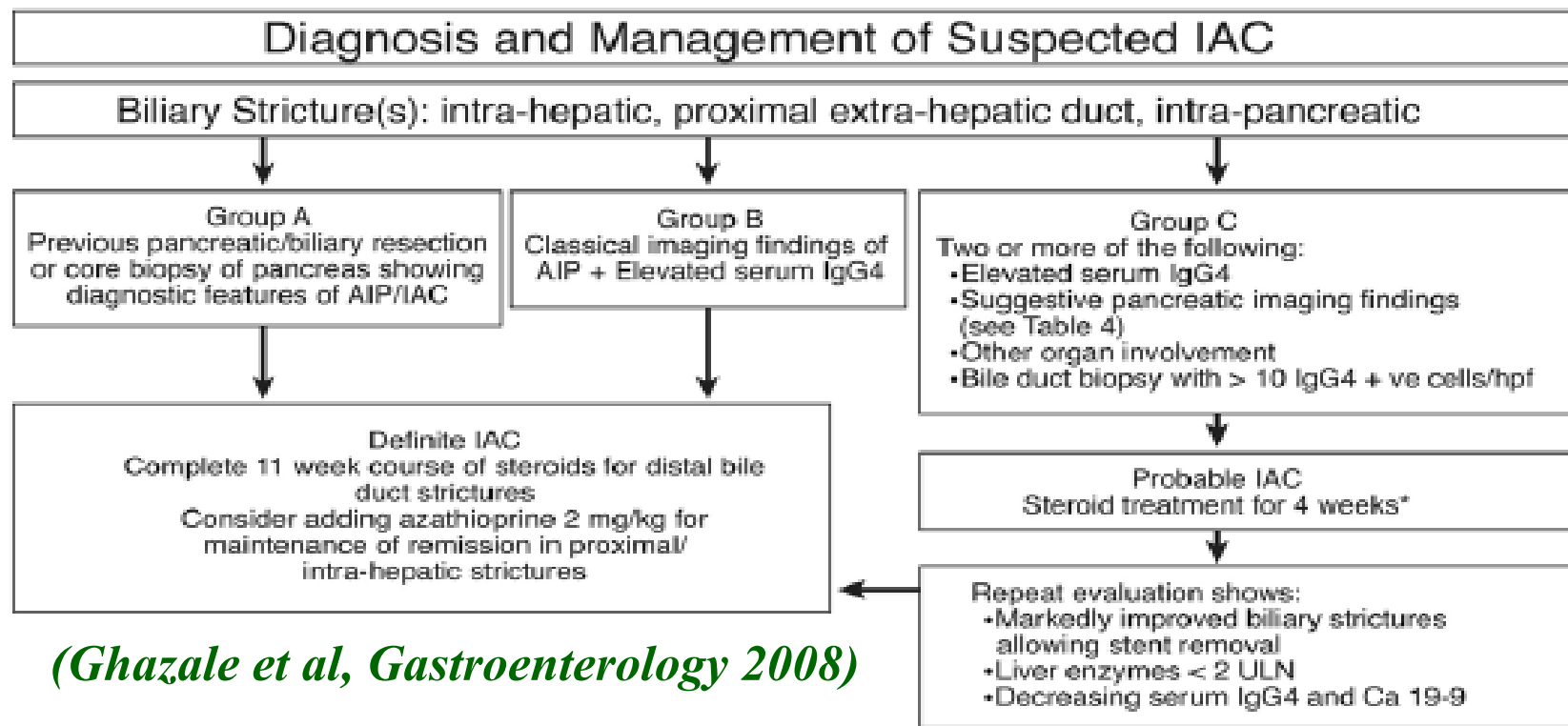
IgG4 > 1,4 g/L, médiane = 1,66 g/L

Parameter	Elevated IgG4 N = 12	Normal IgG4 N = 115	p Value
Age (years)*	49 ± 13	45 ± 12	0.38
Gender (M)	9 (75%)	68 (59%)	0.36
History of IBD	6 (50%)	97 (90%)	<0.0001
History of pancreatitis	0	4 (38%)	0.49
AST U/L (12–31 U/L)†	135 (47–193)	81 (57–131)	0.11
Total bilirubin mg/dL (0.1–1.0 mg/dL)†	1.7 (1.1–2.8)	0.9 (0.6–1.5)	0.009
Alkaline phosphatase U/L (45–115 U/L)†	1,857 (617–2,451)	864 (532–1,201)	0.01
Albumin g/dL (3.5–5.0 g/dL)*	3.7 ± 0.5	4 ± 0.4	0.07
Prothrombin time (8.4–12.0 s)†	11.7 (9.9–12.8)	11.7 (11.1–12.1)	0.9
PSC Mayo risk score†	1.0 (–0.08 to 2.5)	0.3 (–0.3 to 1.3)	0.038
Advanced fibrosis	6 (50%)	52 (45%)	0.49
Biliary involvement			0.79
Intrahepatic	3 (25%)	28 (27%)	
Extrahepatic	0	4 (3.8%)	
Both	8 (67%)	69 (66%)	
Abnormal pancreatogram	1 (16%)	3 (6%)	0.38
Number of deaths	3 (30%)	20 (22%)	0.7
Number of OLT	5 (55%)	30 (38%)	0.3



(Mendes et al, Am J Gastroenterol 2009)

Cholangite à IgG4: Diagnostic



■ En pratique, y penser :

- Toujours ?
- En cas de: pathologie pancréatique, âge > 60 ans, ictère brutal, absence de MICI, diabète récent

Conclusions Pratiques

Maladie Hétérogène, Polymorphe

Nécessité de décrire précisément le **phénotype**:

- **Adulte ou enfant**
- **MICI associée ou non (si non : pancreas ?, IgG4 ?)**
- **Autoimmunité associée ou non**
- **Intra ou extrahépatique**
- **Petits ou grands canaux**
- **Sténose dominante ou non**

→ « **Les cholangites sclérosantes** » (mode de réponse des voies biliaires à diverses agressions)