

---

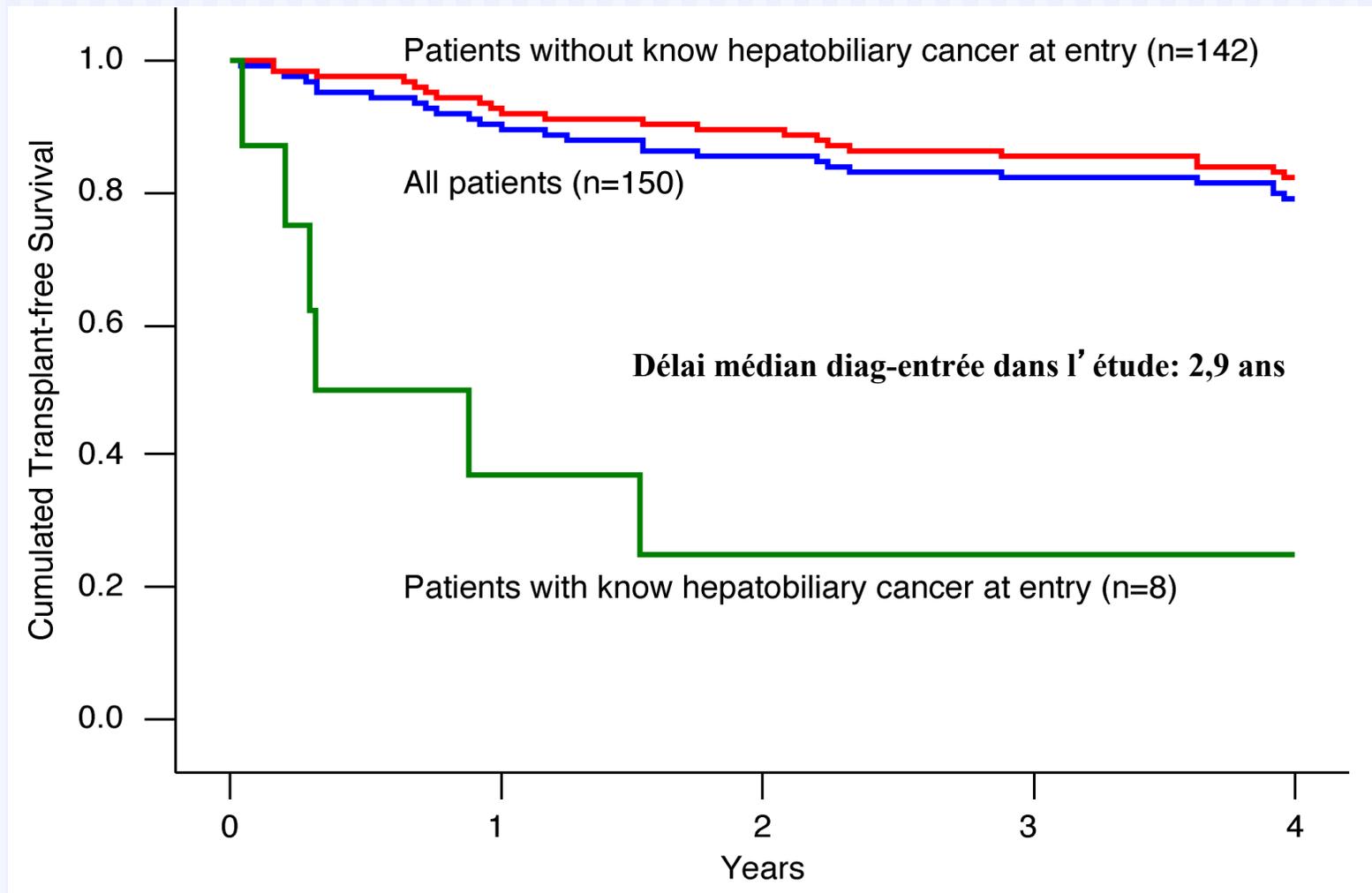
---

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

*AASLD Single Topic Conférence,  
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<br>(n = 185) | Patients diagnosed after 30 Oct. 1998<br>(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<br>(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<br>PSC diagnosis        | 5.5% (10/180)                                       | 3.5% (2/58)                                       | NS      |
| Hepatobiliary carcinoma<br>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<br>[n = 119(%)] | IBD<br>[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**

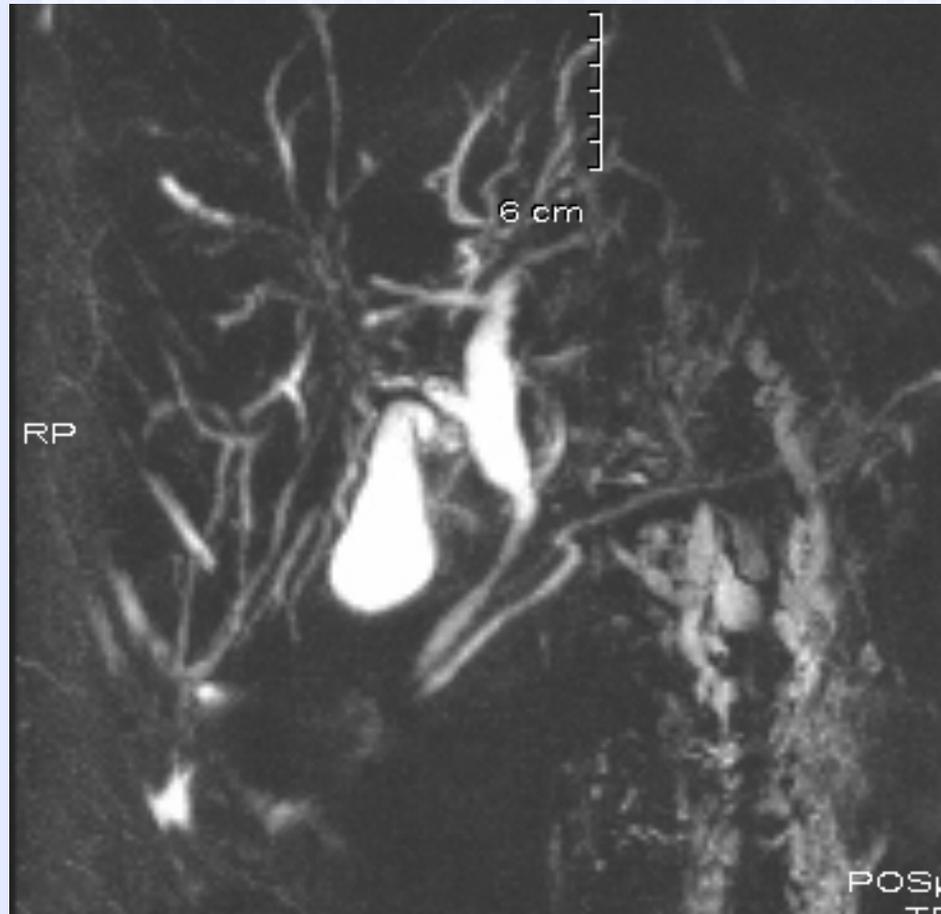
# CSP - Diagnostic

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)**

**$\gamma$ 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)

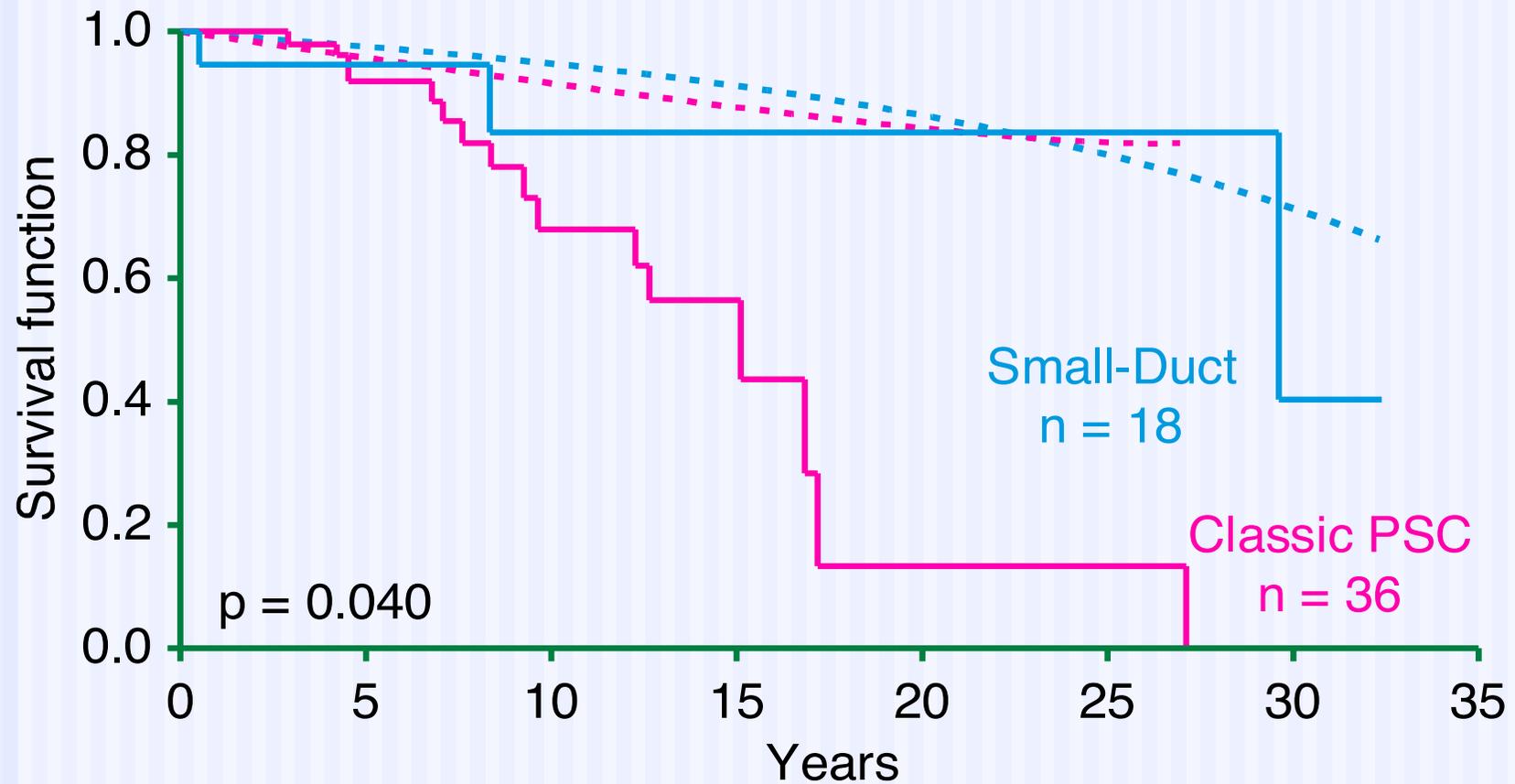
- 5 à 10% de l'ensemble des CSP
- Association plus fréquente à la maladie de Crohn
- Evolution rare vers:
  - la CSP des "grands canaux" (< 20% à 10 ans)
  - une hépatopathie sévère
- Risque de cholangiocarcinome faible voire nul
- Sous-groupe avec histoire naturelle différente ?

*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  $\gamma$ 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)*

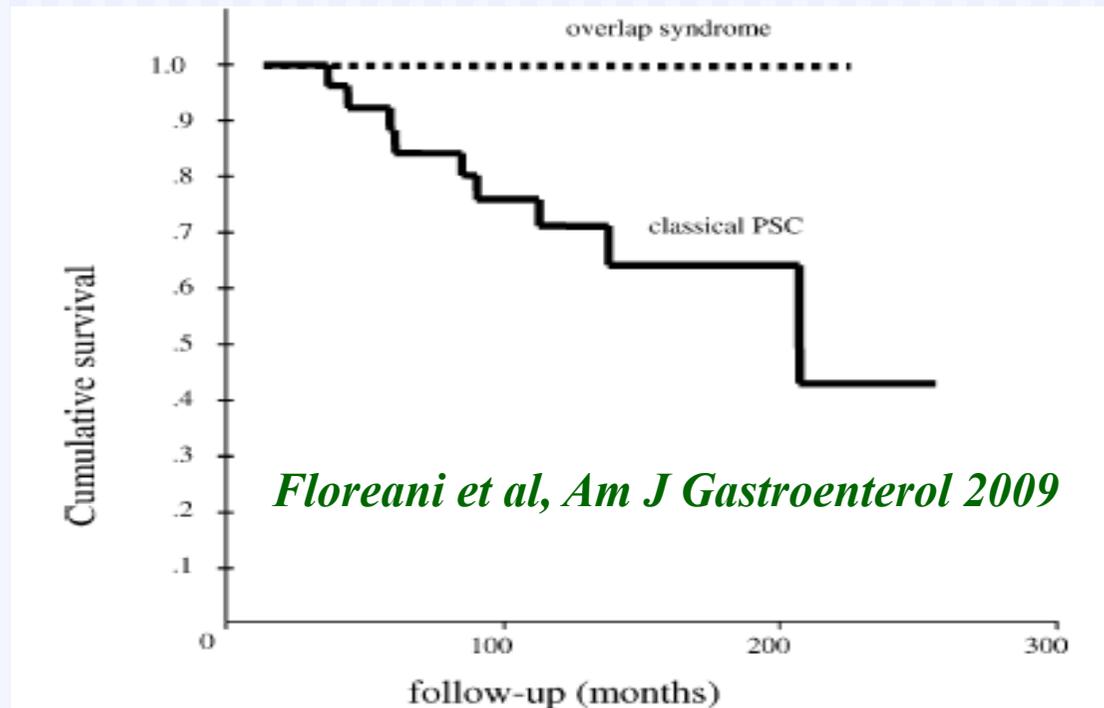
## ■ Diagnostic initial d' HAI:

**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,<sup>1</sup> Suresh T. Chari,<sup>2</sup> Thomas C. Smyrk,<sup>2</sup> and Keith Lindor<sup>2</sup>

*(Hepatology 2007)*

**Pancréato-cholangite sclérosante,**

**Pancréato-cholangite autoimmune,**

**Cholangite sclérosante associée à une pancréatite autoimmune,**

**Cholangite sclérosante autoimmune ...**

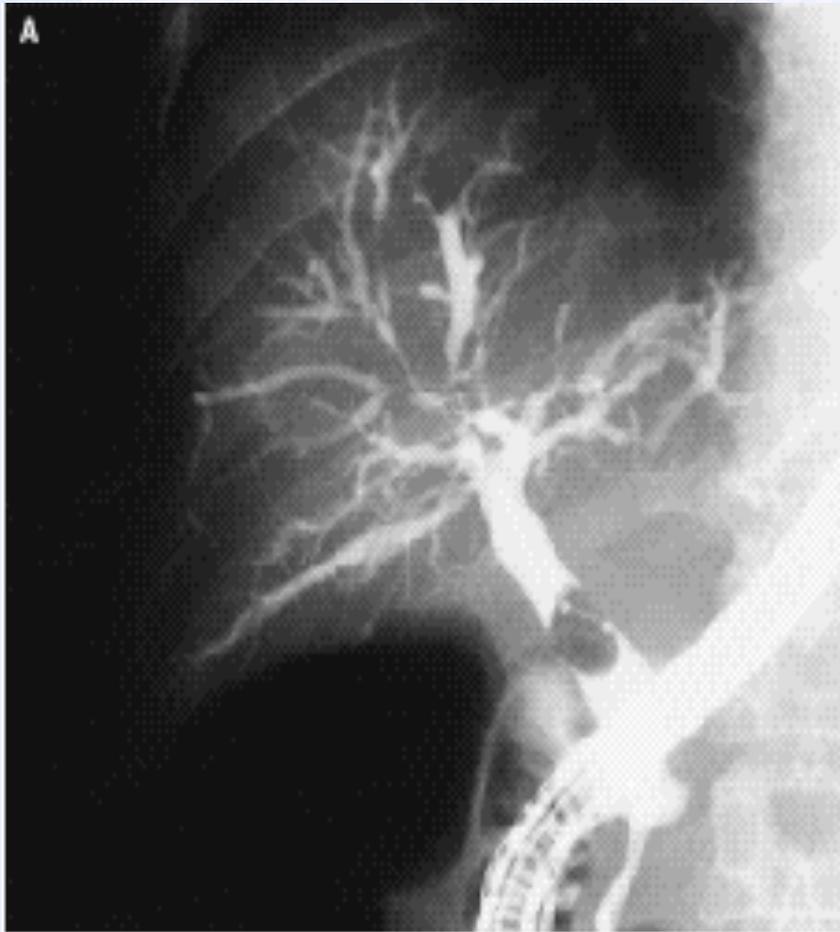
# « Définition » des Cholangites à IgG4

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

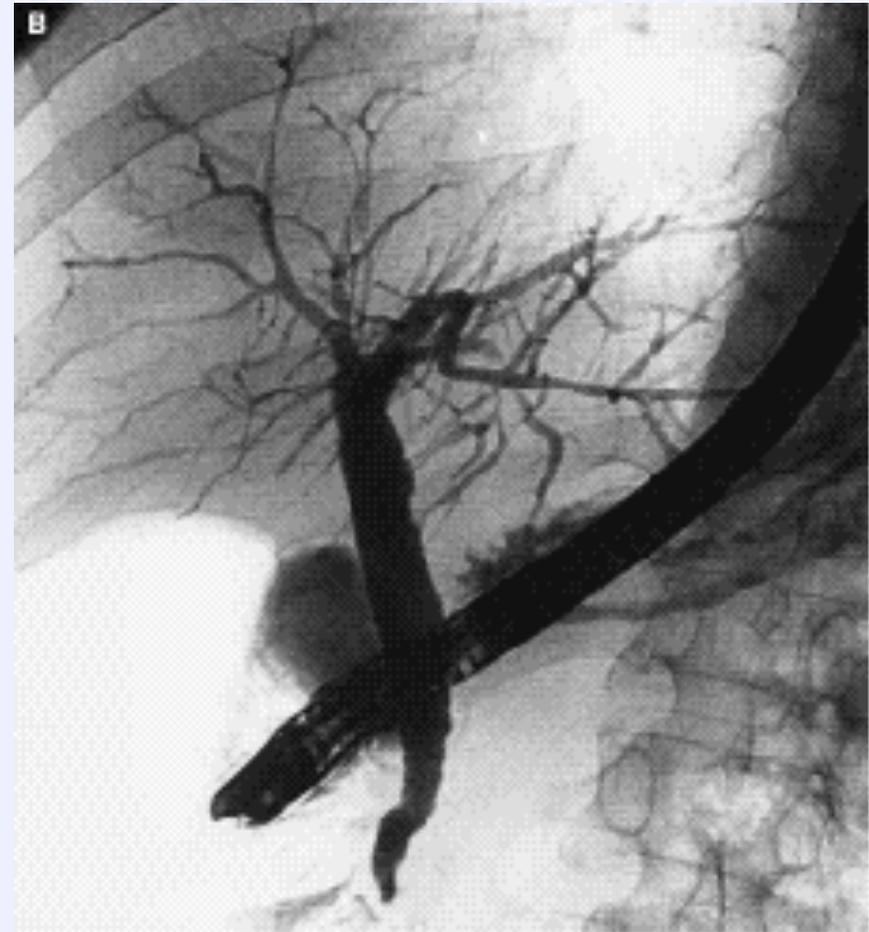
- **↑↑ IgG4 sériques**
- **Infiltration des voies biliaires par plasmocytes IgG4**
- **Touchant souvent les voies biliaires extra-hépatiques**
- **Souvent associée à une autre pathologie fibroinflammatoire (pancréatite auto-immune +++)**
- **Répondant aux corticoïdes**

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

# Cholangite IgG4: Réponse aux Corticoïdes +++



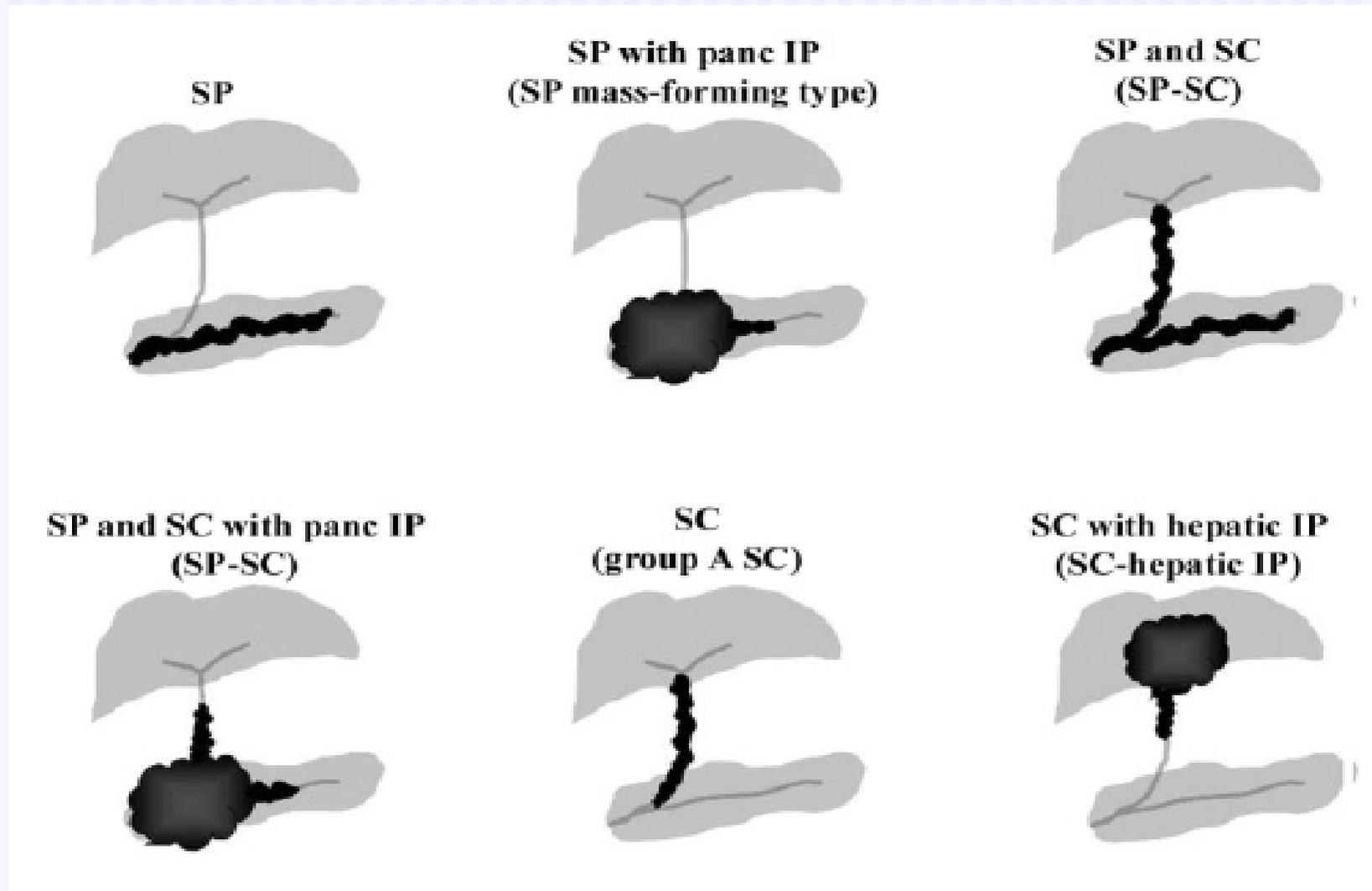
**Au Diagnostic**



**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)*

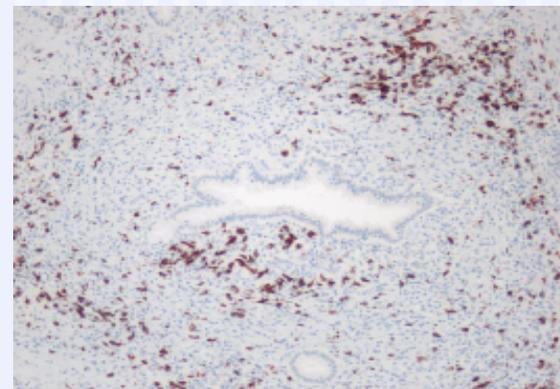
# Cholangite à IgG4 vs CSP

- **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)**

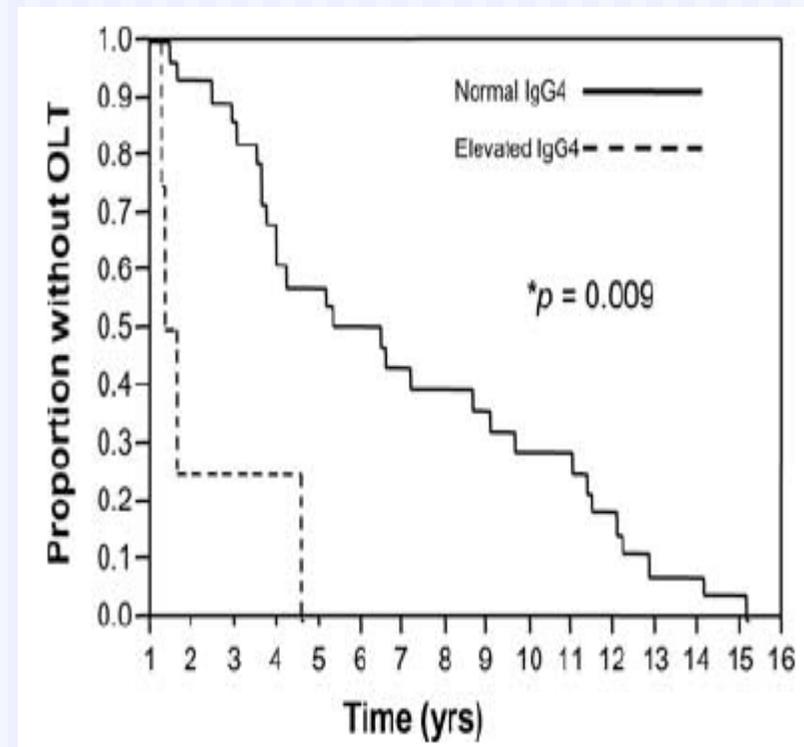


- **Biopsies endobiliaires: plasmocytes IgG4 (88% ?)**  
*(Ghazale et al, Gastroenterology 2008)*
- **Biopsie hépatique; plasmocytes IgG4 (15 % ?)**

# CSP «Classique » et IgG4

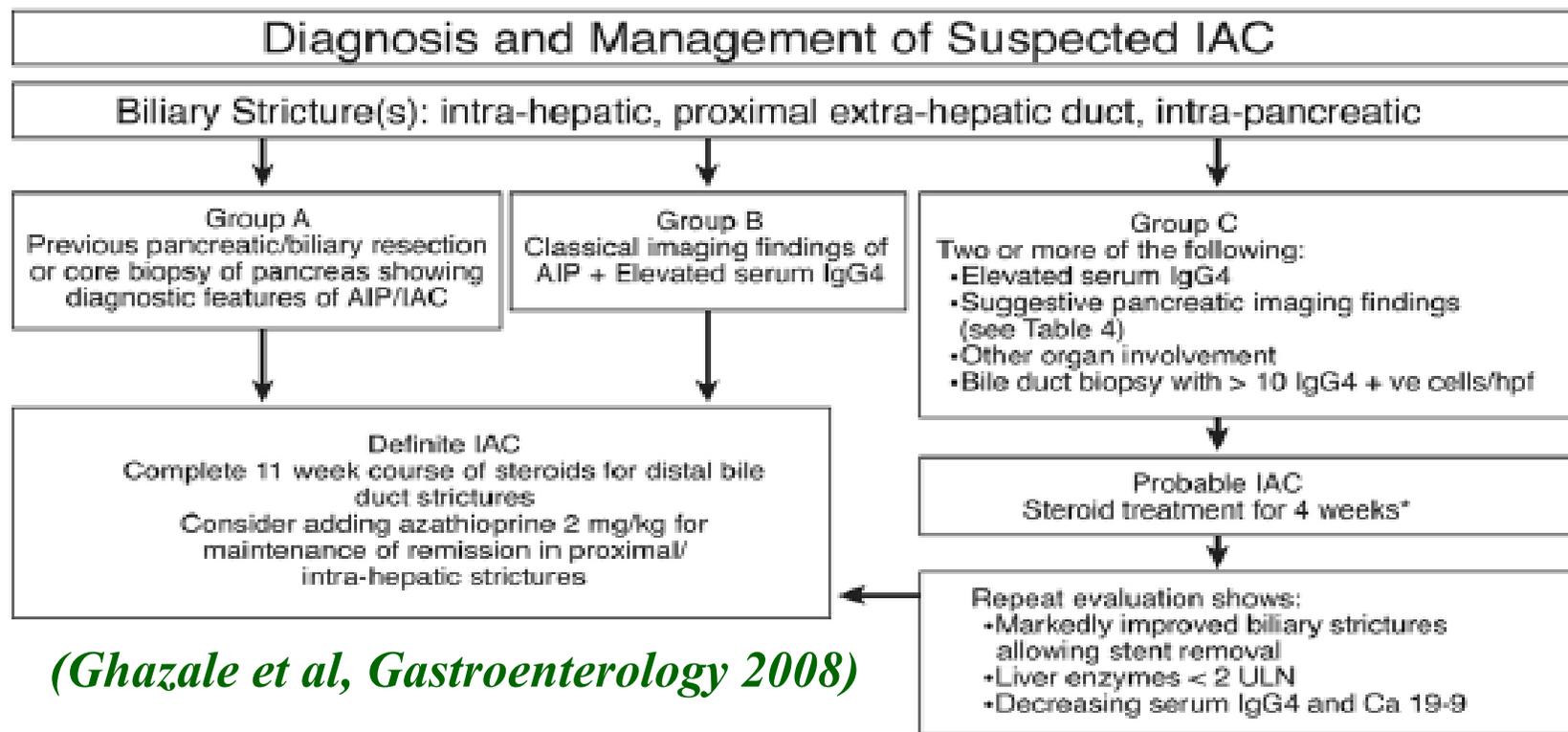
**IgG4 > 1,4 g/L, médiane = 1,66 g/L**

| Parameter                              | Elevated IgG4<br>N = 12 | Normal IgG4<br>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)