

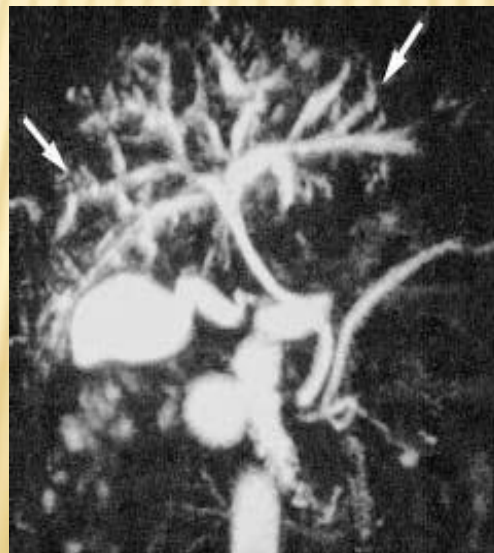
XIV Seminaire atelier d'alger

EPH Bologhine

Annee 2010-2011

Cholangite sclerosante primitive

Diagnostic et therapeutique



DÉFINITION

- ✘ Hépatopathie chronique cholestatique
- ✘ Atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra hépatiques de mécanisme immun probablement aboutissant à la formation de sténose multifocales des voies biliaires
- ✘ Evolue progressivement vers la cirrhose et ses complications.

ÉLÉMENTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

- × Rare
- × Prévalence : 8 et 14/100 000 chez les sujets de race blanche
- × Age: jeune < 40 ans (incluant enfant)
- × Sexe: H 2/3 cas
- × Toutes les races peuvent être touchées.
- × Association fréquente (2/3 des cas en France, ≥ 80 % en Scandinavie) à une MICI (rectocolite hémorragique (RCH) principalement).

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- ✘ Symptomatologie « biliaire »
 - angiocholite,
 - ictère,
 - douleurs de l'hypocondre droit
 - prurit
- ✘ Anomalies des tests hépatiques chez des malades asymptomatiques avec ou sans MICI.
- ✘ Tableau de maladie du foie
 - chronique (cirrhose) +++
 - insuffisance hépatique aigue: exceptionnelle

BergquistA,J

ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC

SIGNES CLINIQUES

- × Asymptomatique: 21 - 44 %
- × Douleurs abdominales : 33 – 37 %
- × Prurit: 20 – 40 %
- × Ictère: 27 – 30 %
- × Fièvre: 11 – 35 %
- × Hépatomégalie: 44 – 55 %
- × Splénomégalie: 29 – 30 %
- × Ascite: 2 – 4 %
- × Hémorragie digestive: 2,6 – 6 %
- × Asthénie

ELÉMENTS DU DIAGNOSTIC

Signes biologiques:

- la cholestase (PAL) peut être minime ou absente
- une cytolysse 2 à 3 N
- IG : modérément élevés (60 % des cas)
- pas d'anticorps antitissus très spécifiques et quasi-constants .



Evoquer la CSP devant toute anomalie chronique des tests hépatiques restant d'étiologie indéterminée.

SERUM AUTOANTIBODIES IN PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS

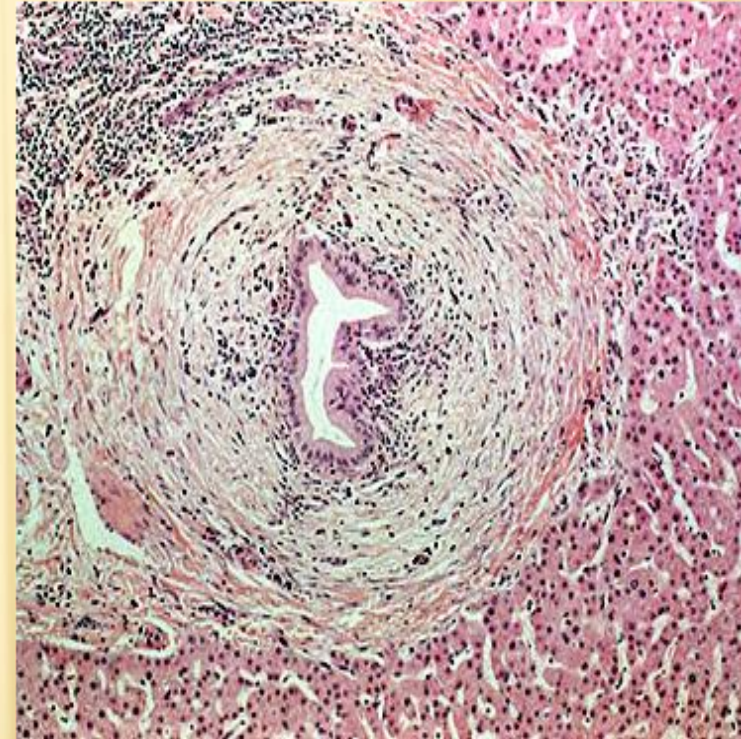
Antibody Prevalence

- | | |
|---|----------------|
| × Anti-neutrophil cytoplasmic antibody | 50%–80% |
| × Anti-nuclear antibody | 7%–77% |
| × Anti-smooth muscle antibody | 13%–20% |
| × Anti-endothelial cell antibody | 35% |
| × Anti-cardiolipin antibody | 4%–66% |
| × Thyroperoxidase | 7%–16% |
| × Thyroglobulin | 4% |
| × Rheumatoid factor | 15 % |

Signes histologiques :

4 lésions histologiques :

- Fibrose péricanalaire avec cholangite ou atrophie des cellules biliaires +++
- Prolifération néoductulaire
- Diminution du nombre des canaux biliaires
- Nécrose hépatocytaire parcellaire en bordure de l'espace porte (*piecemeal necrosis*).



SIGNES HISTOLOGIQUES (2):

Classification de **Ludwig** :

- stade 1 : lésions limitées à l'espace porte.
- stade 2 : lésions périportales.
- stade 3 : fibrose extensive.
- stade 4 : cirrhose.

SIGNES HISTOLOGIQUES (3):

- ✘ la cholangite fibreuse et oblitérante absente dans 2/3 des cas
- ✘ Lésions « compatibles » : inflammation portale péri-biliaire, aspect discrètement atrophique des canaux biliaires sans fibrose péri-canalalaire, réaction ductulaire, ductopenie
- ✘ 5 à 10 % des biopsies sont normale



une PBH normale n'élimine pas le diagnostic

SIGNES RADIOLOGIQUES

Cholangio-IRM

sensibilité 80%

spécificité 87%,

Avantages:

récent, non invasif, rapide, non irradiant, sans injection de pc, facile à réaliser, reproductible.

pas d'anesthésie permet une imagerie des VB de bonne qualité mais avec une résolution inférieure à la CPRE

visualise les VB en amont d'un obstacle

Réalisable chez un patient asymptomatique, ou à un stade évolué de la maladie

Berstad AE, Clin GastroenterolHepatol 2006;

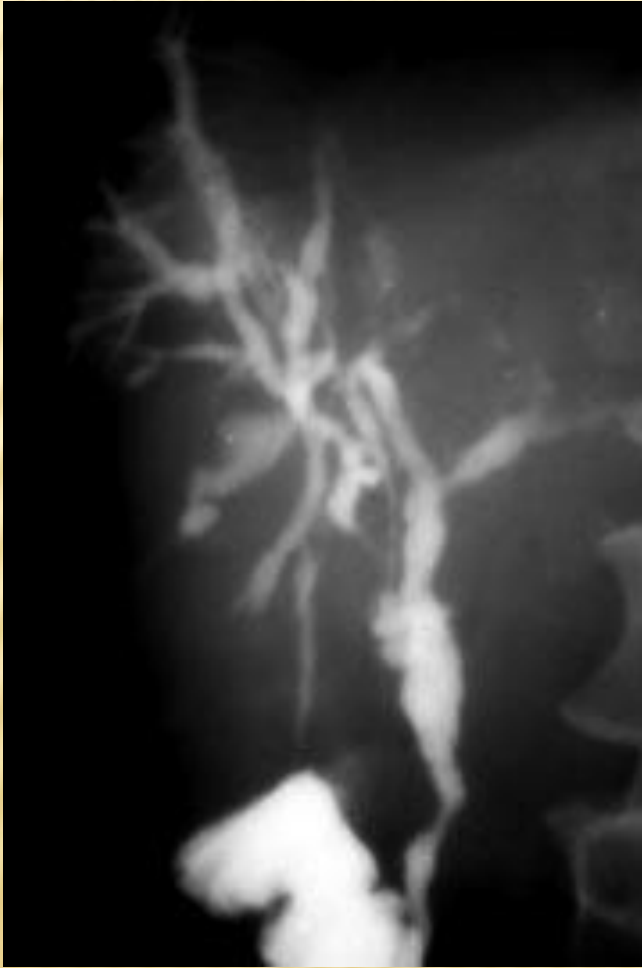
Angulo P, J Hepatol 2000

CHOLANGIO-IRM

Inconvenient :

visualisation inconstante et imparfaite des voies biliaires intrahépatiques périphériques. De ce fait, elle peut méconnaître de minimes sténoses ou irrégularités pariétales des VBIH si elles ne s'accompagnent pas de dilatations d'amont

cholangio-IRM



CHOLANGIO-PANCREATO GRAPHIE RÉTROGRADE ENDOSCOPIQUE

CPRE : est l'examen de référence

Avantages :

une bonne résolution spatiale

une grande sensibilité dans l'exploration des VBH périphériques permettant la détection des sténoses à un stade précoce

première étape d'un geste interventionnel : biopsies, dilatation des sténoses ou mise en place d'endoprothèses biliaires.

Désavantage :

caractère invasif

risque d'hémorragie, d'infection, de pancréatite aiguë ou de perforation digestive

Indications

thérapeutique

difficulté diagnostique

ASPECTS RADIOLOGIQUES

- ✘ Sténoses souvent longues et multiples, typiquement sans dilatation d'amont nette.
- ✘ Un aspect en chapelet
- ✘ irrégularités murales
- ✘ aspects diverticulaires
- ✘ souvent intra et extra-hépatique; intra hépatique (< 25%) ou extra hépatique (< 5 %)
- ✘ atteintes du canal cystique, la vésicule et du canal pancréatique.

CPRE



Classification de Majoie modifié:

✘ 3 types d'anomalies des VBIH :

- Type 0 : absence d'anomalies
- Type 1 : présence de multiples sténoses étendues séparées par des segments de calibre normal ou peu dilatés.
- Type 2 : présence de multiples sténoses, de dilatations canalaire et d'une réduction de l'arborisation des voies biliaires.
- Type 3 : disparition presque complète des voies biliaires intrahépatiques avec identification que de quelques branches hilaires.

✘ 4 types d'anomalies des VBEH :

- Type 0 : absence d'anomalies
- Type 1 : petites irrégularités du contour de la voie biliaire sans sténose.
- Type 2 : sténoses segmentaires.
- Type 3 : sténose canalaire complète.
- Type 4 : présence de micro-ectasies ou de pseudo diverticules.

L'ÉCHOGRAPHIE, LA TOMODENSITOMÉTRIE OU L'ÉCHOENDOSCOPIE

- Anomalies évocatrices.
- Éliminer les autres causes d'ictère cholestatique.

La répartition très hétérogène de la maladie est souvent à l'origine d'une dysmorphie hépatique marquée.



la normalité de ces examens ne permet pas d'exclure le diagnostic de CSP

CSP ET MALADIES ASSOCIÉES

MICI

- × **Prévalence** : 60 – 80 %
RCH 48% à 86% - MC 13% -CI
inversement ; csp (2.4 -7.5%) RCH s MC 3.4%
- × Le Dg de RCH est avant la CSP > 2/3 des cas **mais**
la séquence inverse est possible.
- × pas de corrélation entre la évérité de la RCH et celle de la
CSP
- × La colectomie ne modifie pas l'évolution de la CSP.

CSP ET MALADIES ASSOCIÉES 2

Fibrosclérose multifocale

Pancréatite chronique et diabète

Autres : sarcoidose

- Polyarthrite rhumatoïde

- sclérodermie

- syndrome sec

- lymphome hodjkin

- déficit en alpha-1-antitrypsine

- Vitiligo

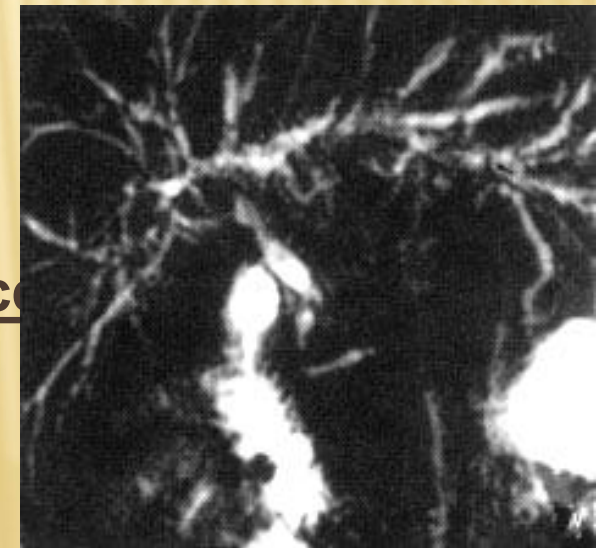
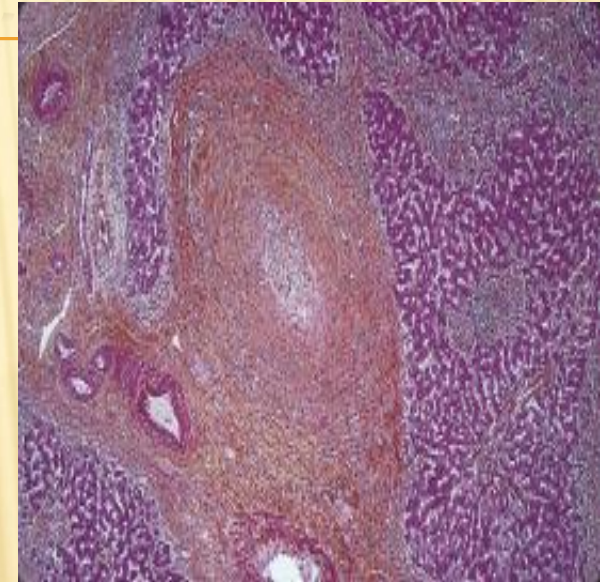
- maladie coeliaque

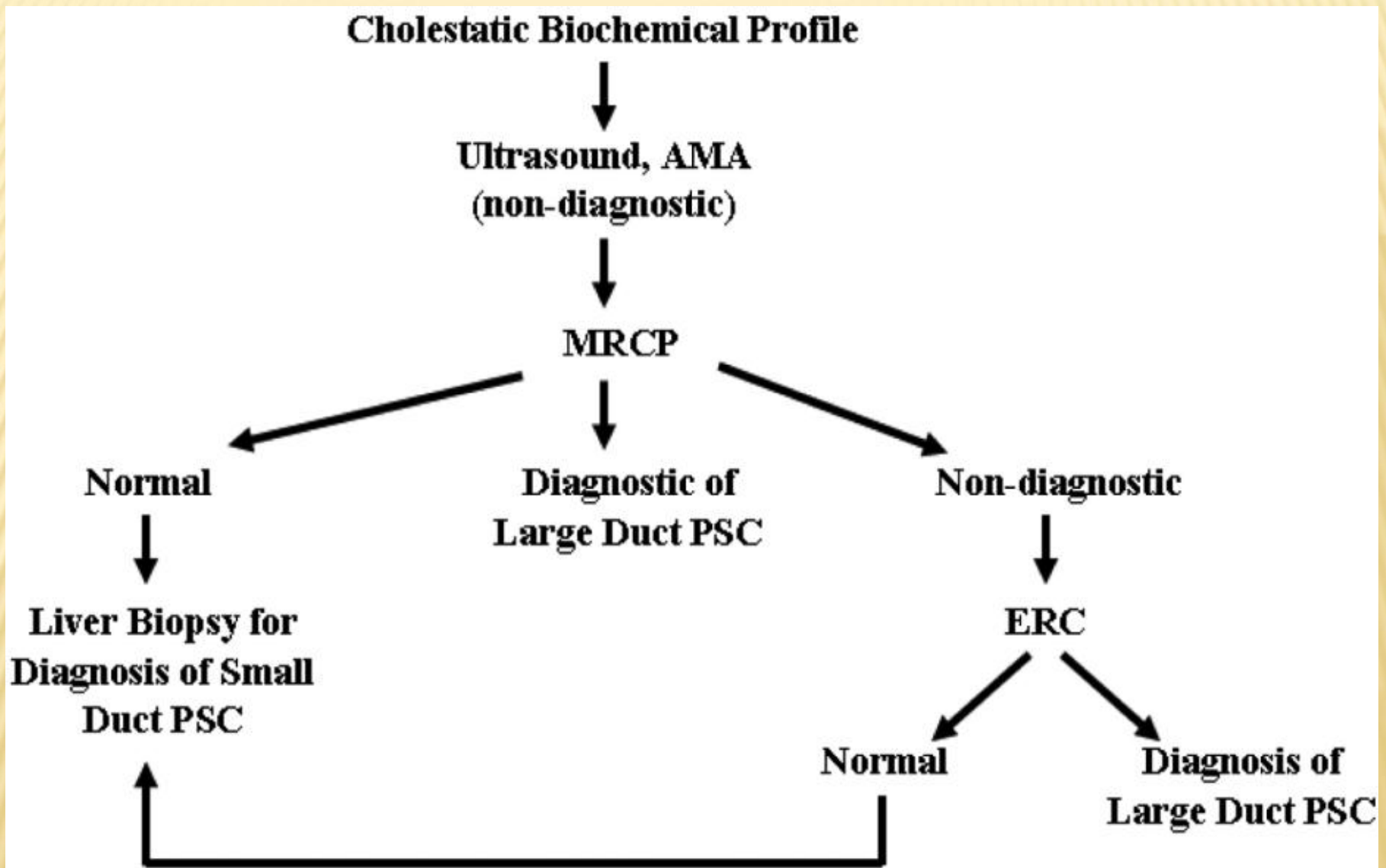
CSP - DIAGNOSTIC

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.





**Algorithm for the diagnosis of
PSC.**

AASLD 2010

Formes particulières de CSP

CSP DES PETITS CANAUX BILIAIRES: "SMALL DUCT" PSC

- × Ancienne péricholangite
- × Définition:
 - + Cholestase chronique
 - + Histologie compatible avec CSP
 - + Association à une colite inflammatoire +/-
 - + **Cholangiogramme normal**
 - + Absence d'autre cause de cholestase
- × Diagnostic différentiel:
 - Autres cholestases intrahépatiques
(CBP, médicaments, sarcoïdose, ...)

"SMALL DUCT" PSC

- × 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 ?

FORME MIXTE

CSP – HÉPATITE AUTO-IMMUNE (OVERLAP SYNDROME)

Touche l'enfant +++ ou l'adulte jeune

Le diagnostic est suspecté sur les critères de l'HAI

a) transaminases $> 5 N$

b) IgG $> 2 N$ ou anti-muscles lisses de spécificité anti-actine

c) lésions inflammatoires périportales et lobulaires marquées

le traitement : corticoïdes (+/- azathioprine)

Gohlke F, J et al Hepatol

1996;

Gregorio GV et al Hepatology 2001

CHOLANGITE À IGG4 :

-Différentes appellations :

pancréato-cholangite sclérosante

pancréato-cholangite autoimmune...

-augmentation des IgG4 sériques,

-infiltration des voies biliaires par des plasmocytes à IgG4,

-atteinte préférentielle des voies biliaires extra-hépatiques,

-association fréquente à une autre pathologie fibrosante et en particulier à la pancréatite autoimmune (> 50 %)

-régression spectaculaire des sténoses biliaires sous corticoïdes+++

forme atypique de CSP ou d'une entité différente ?

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

1) S'agit-il d'une cholangite sclérosante ?

2) Cette cholangite sclérosante est-elle
primitive
ou
secondaire ?

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

→ **Devant des anomalies cholangiographiques** : éliminer

1) **un cholangiocarcinome** : Dg difficile +++,
sauf en cas de masse tumorale
sténose isolée ++

2) **des anomalies congénitales ou acquises
des voies biliaires**

Caroli,

lymphome,

TBC, cavernome portal,

→ **Devant des anomalies intra-hépatiques isolées**: éliminer

une cirrhose,

une infiltration du foie par une affection maligne,

une granulomatose ou une amylose.

PBH ++

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL



cholangites sclérosantes secondaires

- × Obstructions biliaires prolongées
- × Cholangites bactériennes (en l'absence d'obstruction biliaire)
- × Déficits immunitaires sévères
- × Ischémie
- × Cholangite caustique
- × Choc septique
- × Maladies hématologiques

Chazouilleres Oet al Blackwell

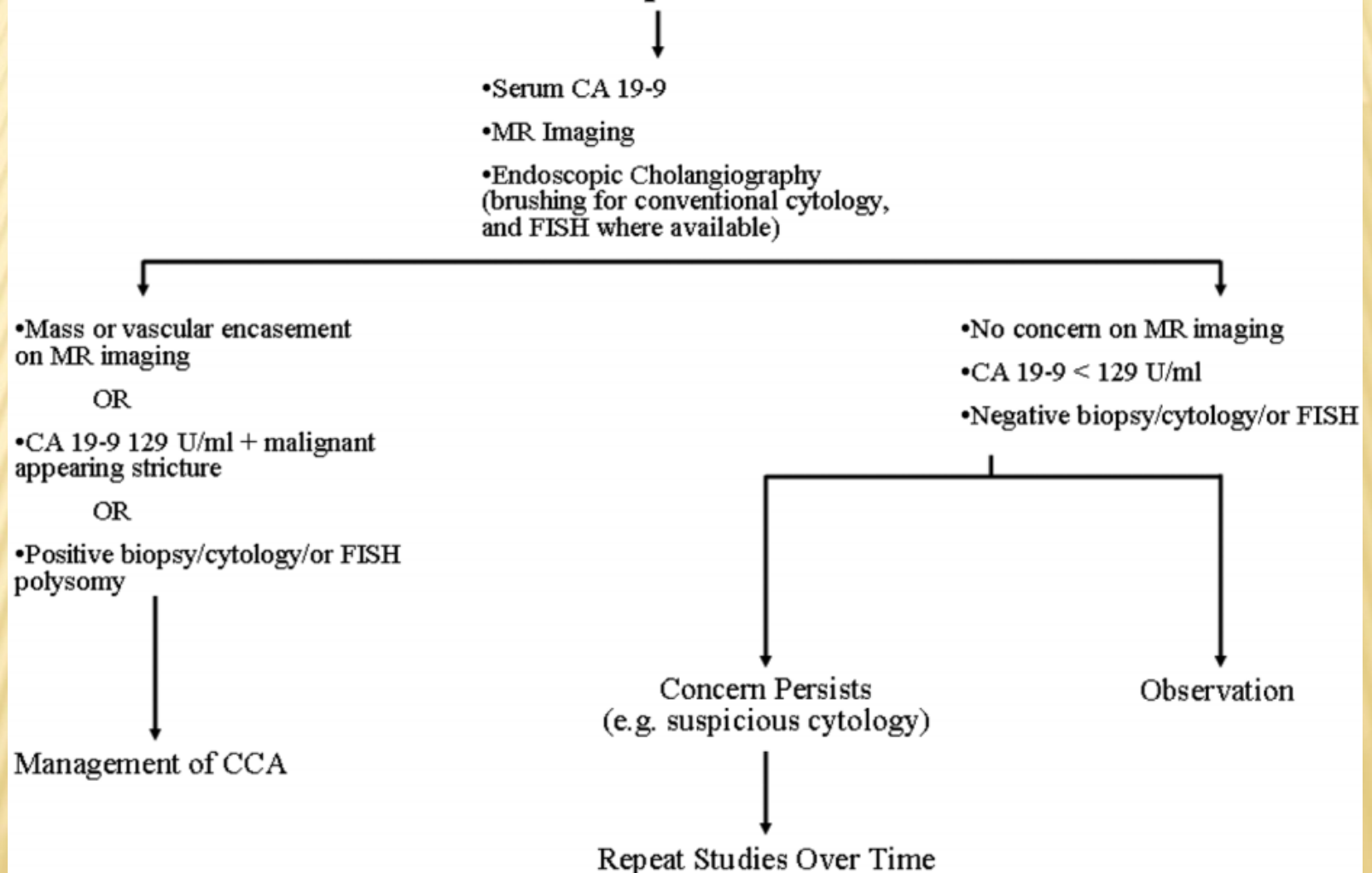
Publishing, 2007

COMPLICATIONS

CHOLANGIOCARCINOME

- ✗ 30 %-50% : diagnostiquée dans l'année
- ✗ Facteurs de risques: bilirubinémie élevée, hémorragie digestive, procto-colectomie, RCUH avec dysplasie ou néoplasie colique
 - Durée d'évolution de la MICI
 - Polymorphisme du gène NKG2D
- ✗ La durée d'évolution de la CSP n'est pas un facteur de risque
- Le diagnostic extrêmement difficile +++
- CA19-9 >130 : sensibilité 79%, spécificité: 98%*
- ✗ Radiologie: masse tumorale
 - une lacune intracanalalaire polypoïde > 1 cm,
 - un épaissement > 4 mm de la paroi biliaire
 - majoration d'une dilatation ou d'une sténose biliaire
- ✗ Endoscopique brossage des VB (cytologie), biopsie, étude de la bile

Clinical Suspicion of CCA



COMPLICATIONS

- Fatigue ;
- Prurit ;
- Maladie métabolique de l'os;
- Stéatorhée ;
- Déficit en micronutriments : VIT A , D , E , K .
- Lithiase vésiculaire et cholédocienne ;
- Sténose ;
- Cholangite bactérienne ;
- Hypertention portale ;
- Dysplasie et carcinome colique ;

TRAITEMENT GÉNÉRAL DE LA CSP

- ✘ Différents traitements immunosuppresseurs ou à visée anti-fibrosante, D-pénicillamine, les corticoïdes, la ciclosporine, le tacrolimus, le mycophénolate mofetil, le méthotrexate et la colchicine n'ont pas prouvé leurs efficacités

TRAITEMENT MÉDICAL

AUDC: mécanismes multiples :

- Suppression de la sécrétion des Ac.biliaires endogènes cytotoxiques;
- Stabilisation membranaire - Réduction de l'expression des molécules d'HLA I sur l'hépatocytes ;
- Amélioration de la dysfonction mitochondriale par les sels biliaires,
- Diminution de la production des cytokines et de l'apoptose;

Essais contrôlés publiés étudiant l'acide ursodésoxycholique (AUDC)

Auteurs	Posologie quotidienne	Nombre de patients A/P	Durée	Bénéfice thérapeutique
Beuers al <i>Hepatology</i> 1992	13-15 mg/kg	6/8	1 an	B : oui ; C : +/- H : oui
Stiehl et al <i>J Hepatol</i> 1994	750 mg	10/10	3 mois	B : oui
Lindor <i>N Engl J Med</i> 1997	13-15 mg/kg	51/51	2 ans	B : oui; C : non H : non; Survie : non

Traitement endoscopique

- Minorité des patients;
- Efficace pour la PEC des obstructions biliaires mécaniques:
 - Sphinctérotomie endoscopique;
 - Dilatation hydrostatique au ballonnet ;
 - Drain naso-biliaire ;
 - Placement d'un stent.
- Effet bénéfique dilatation + AUDC → amélioration significative de la survie sans TH *
- La faisabilité et la place réelle de cette approche endoscopique très agressive restent à préciser.

* Stiehl A.J Hepatol 1997

CSP ET TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

- ✘ Indications habituelles :
 - + Ictère prolongé avec bilirubinémie > 100 µmol/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

- ✘ Survie à 2 ans: 85% [excellent taux de survie mais taux de retransplantation élevé: 10% (x2)]
- ✘ Récidive : environ 20% à 5 ans
- ✘ Côlon :
 - ✘ Poussée possible de colite
 - ✘ Risque majoré de néoplasie : coloscopie annuelle

Tableau 5. Proposition de surveillance des CSP

- **Tous les 6 mois :**
 - examen clinique
 - tests hépatiques simples (bilirubine, enzymes, électrophorèse des protides, NFS plaquettes, TP)
 - marqueurs tumoraux (ACE, CA 19-9)
 - **Tous les ans :**
 - imagerie du foie et des voies biliaires (échographie « experte » ou mieux IRM hépatique et biliaire)
 - coloscopie avec biopsies systématiques (si MICI associée)
 - élastométrie (?)
 - **Tous les 4 ans :**
 - ostéodensitométrie
 - dosage sérique des vitamines liposolubles
-

N.B. Si plaquettes < 150 000 : endoscopie digestive haute.
Ces modalités de surveillance doivent être évaluées.

CONCLUSION

- ✘ La CSP est une maladie rare
- ✘ Mécanisme inconnu
- ✘ Présentation est hétérogène
- ✘ Le diagnostique repose sur la morphologie
- ✘ La cirrhose de le cholangiocarcinome sont les principales complications
- ✘ Pas de traitement médical curatif

MERCI