

Cholangite sclérosante primitive et Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

Dr. Mouni Bensenane

CHU Nancy

Sixième rencontre autour des Maladies
Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

Alger, le 09 novembre 2011

Cholangite sclérosante

- Atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra hépatiques
- Cholangite sclérosante :
 - Secondaire à cause établie de lésion biliaire;
 - Primitive (CSP), de mécanisme inconnu mais probablement dysimmunitaire, souvent associée à une **MICI**.

Cholangite sclérosante primitive

- Sujet jeune < 40 ans
- Sexe ratio: 2 hommes / 1 femme
- 75 % des CSP → MICI (RCH+++)
- 2,5 – 7,5 % des RCH → CSP
- Mécanisme dysimmunitaire

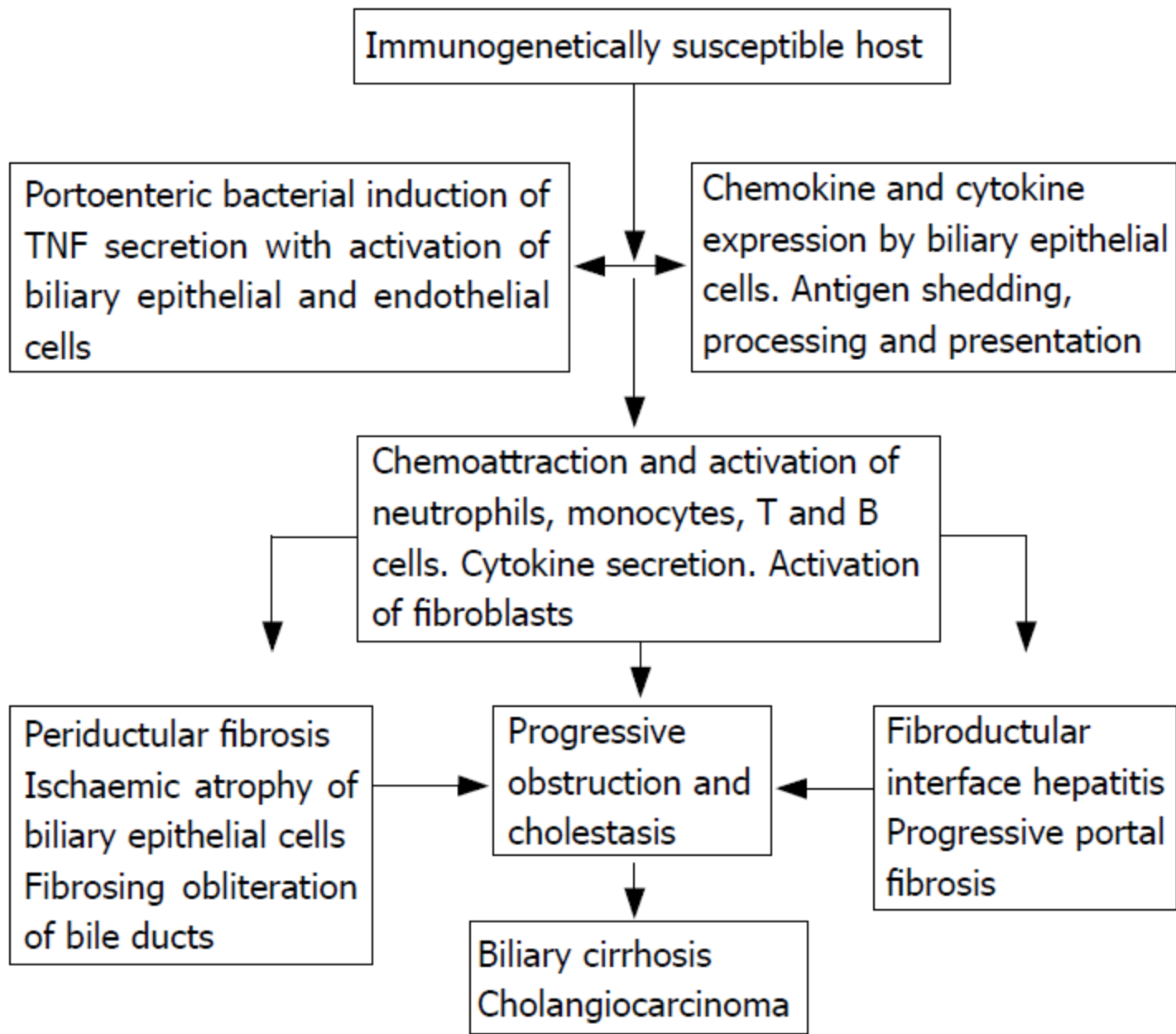
Étiopathogénie

- Individus génétiquement susceptibles: **HLA-B8, HLA-DR13**
 - Lymphocytes provenant de l'inflammation intestinale → circulation entéro hépatique → foie → **hépatopathie immuno médiée**
 - Agents infectieux et toxines → côlon perméable → circulation porte → **réponse immunitaire anormale**

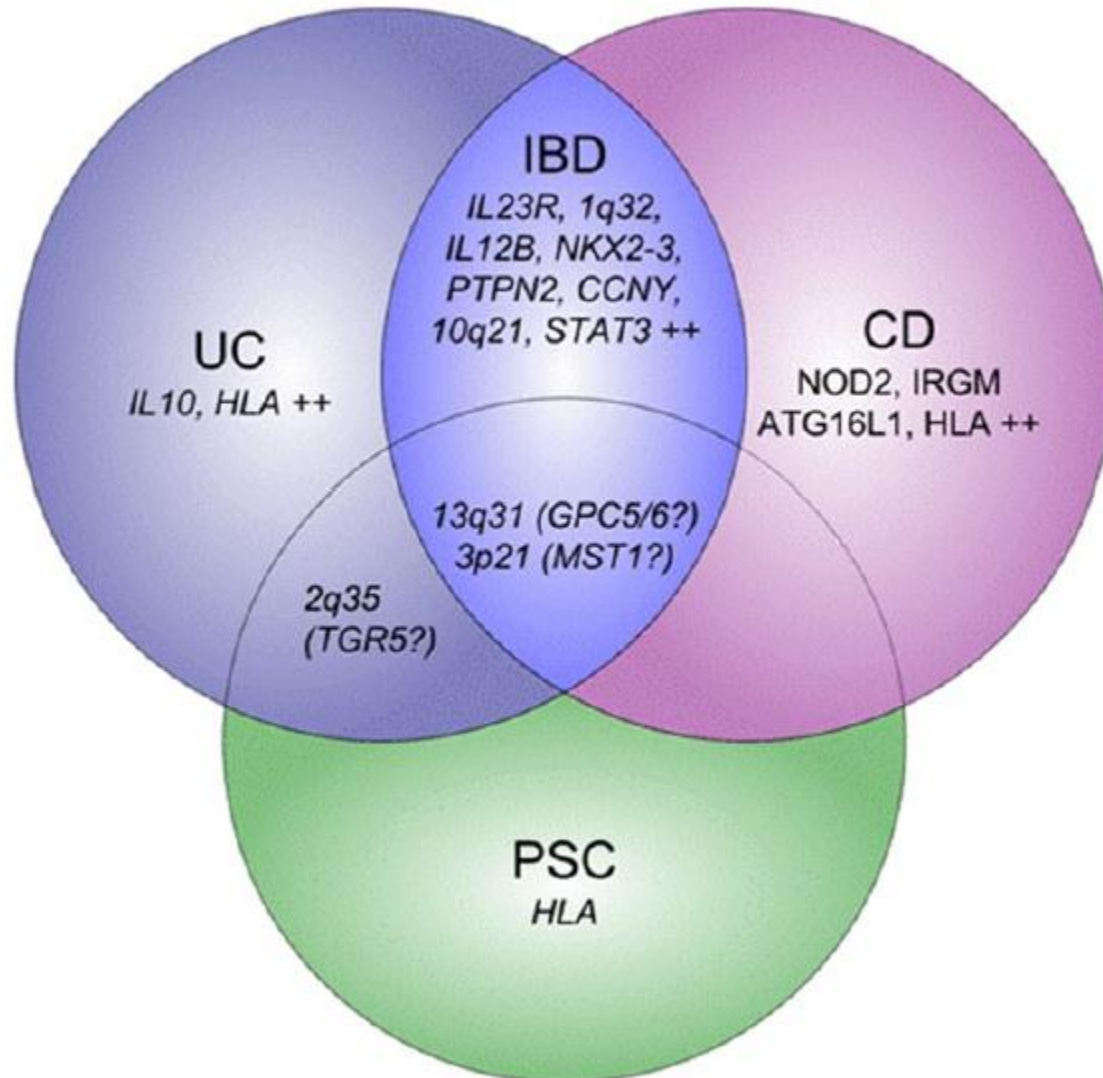
Bergquist, *et al.* Clin Gastroenterol Hepato 2008

Chapman R, *et al.* World J Gastroenterol 2008

Bowlus C, *et al.* Liver Transpl 2010



Génétique

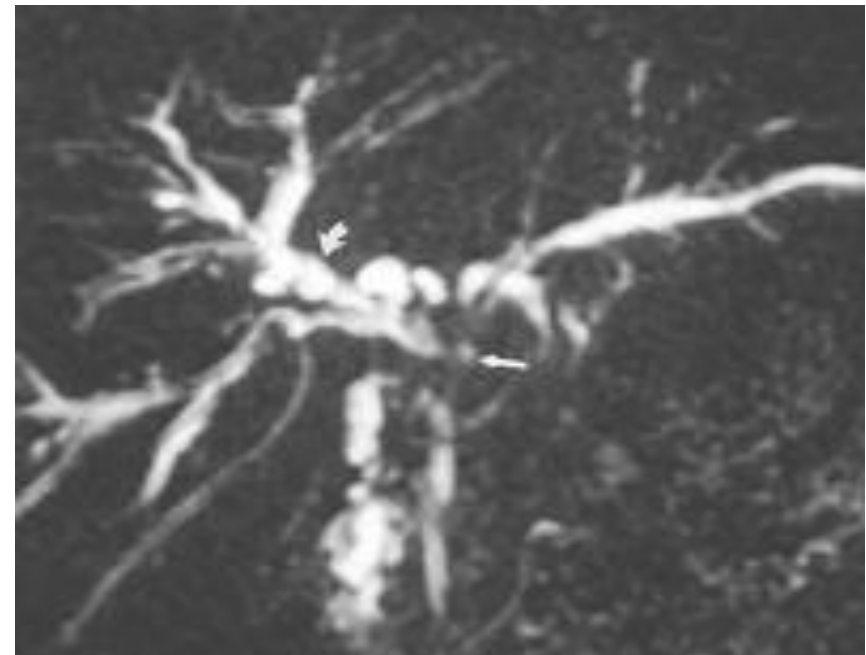


Circonstances diagnostiques

- Anomalie des tests hépatiques (MICI ++)
- Symptomatologie biliaire:
 - Prurit
 - Ictère
 - Angiocholite

Diagnostic positif

- **Cholangio IRM ++**
 - Sténoses longues, parfois multiples, typiquement sans dilatation d'amont: aspect en « chapelet »
 - Parfois: aspect diverticulaire, atteinte de la vésicule et du canal cystique
 - Sièges: intra (<20%) **ET** extra hépatique (<7%)
- CPRE → thérapeutique ++



Diagnostic positif

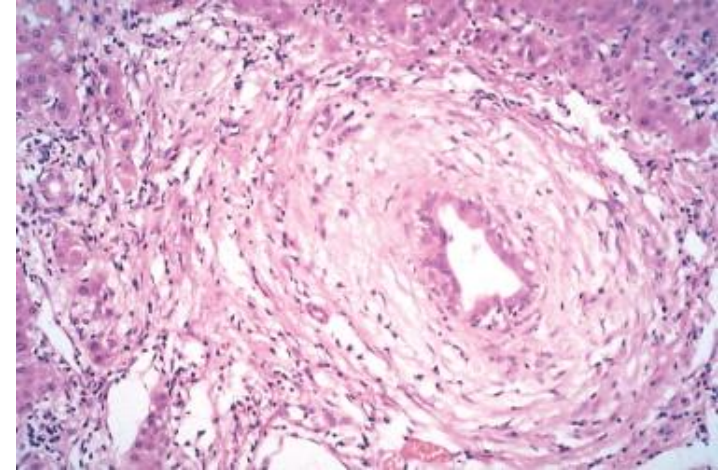
- Biopsie hépatique:

- Répartition hétérogène des lésions

- **Cholangite fibreuse et oblitérante**: très évocatrice mais présente dans 1/3 des cas.

- Prolifération néoductulaire

- Diminution du nombre des canaux biliaires



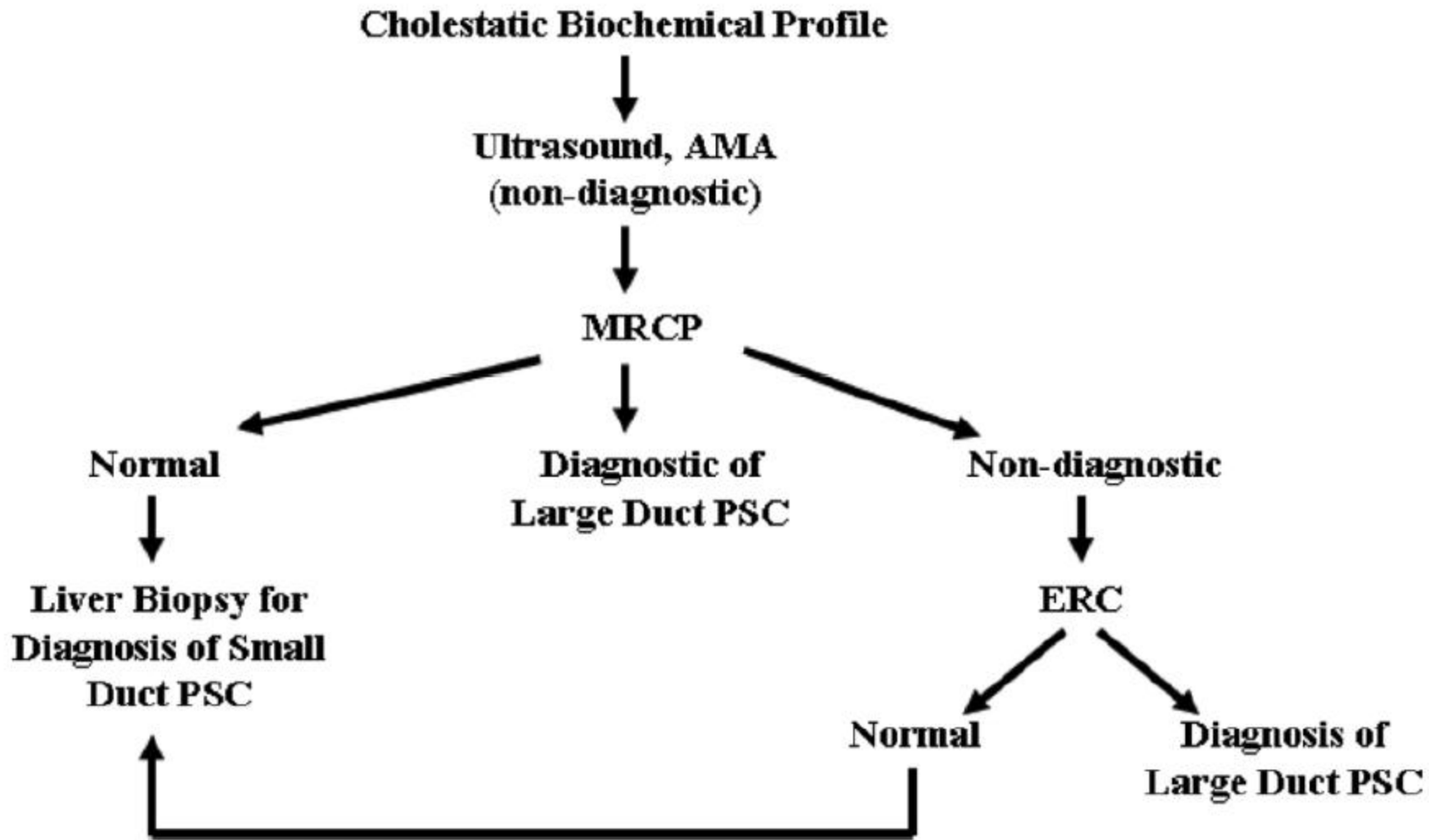


Fig. 1. Algorithm for the diagnosis of PSC.

Situations particulières

- CSP des petits canaux
- Cholangite à IgG4
- HAI + CSP

Situations particulières

- CSP des petits canaux
- Cholangite à IgG4
- HAI + CSP

CSP des petits canaux biliaires¹

- Cholestase biologique
- Absence d'anomalies radiologiques
- Absence d'autres causes de cholestase
- Histologie compatible CSP
- Association MICI +++
 - Pas d'impact sur le pronostic de l'hépatopathie²
- Aucun cholangiocarcinome n'a été décrit

1. Bjornsson E, *et al.* Curr Gastroenterol Rep 2009

2. Chapman R, *et al.* Hepatology 2010

Situations particulières

- CSP des petits canaux
- **Cholangite à IgG4**
- HAI + CSP

Cholangite à IgG4

- « *Variante CSP-like* »
- *Association à une pancréatite auto immune*
- Augmentation IgG4 plasmatiques
- Infiltration plasmocytaire tissulaire
- Bonne réponse aux corticoïdes +++

1. Silveira M, *et al.* World J Gastroenterol 2008

2. Chapman R, *et al.* Hepatology 2010

Situations particulières

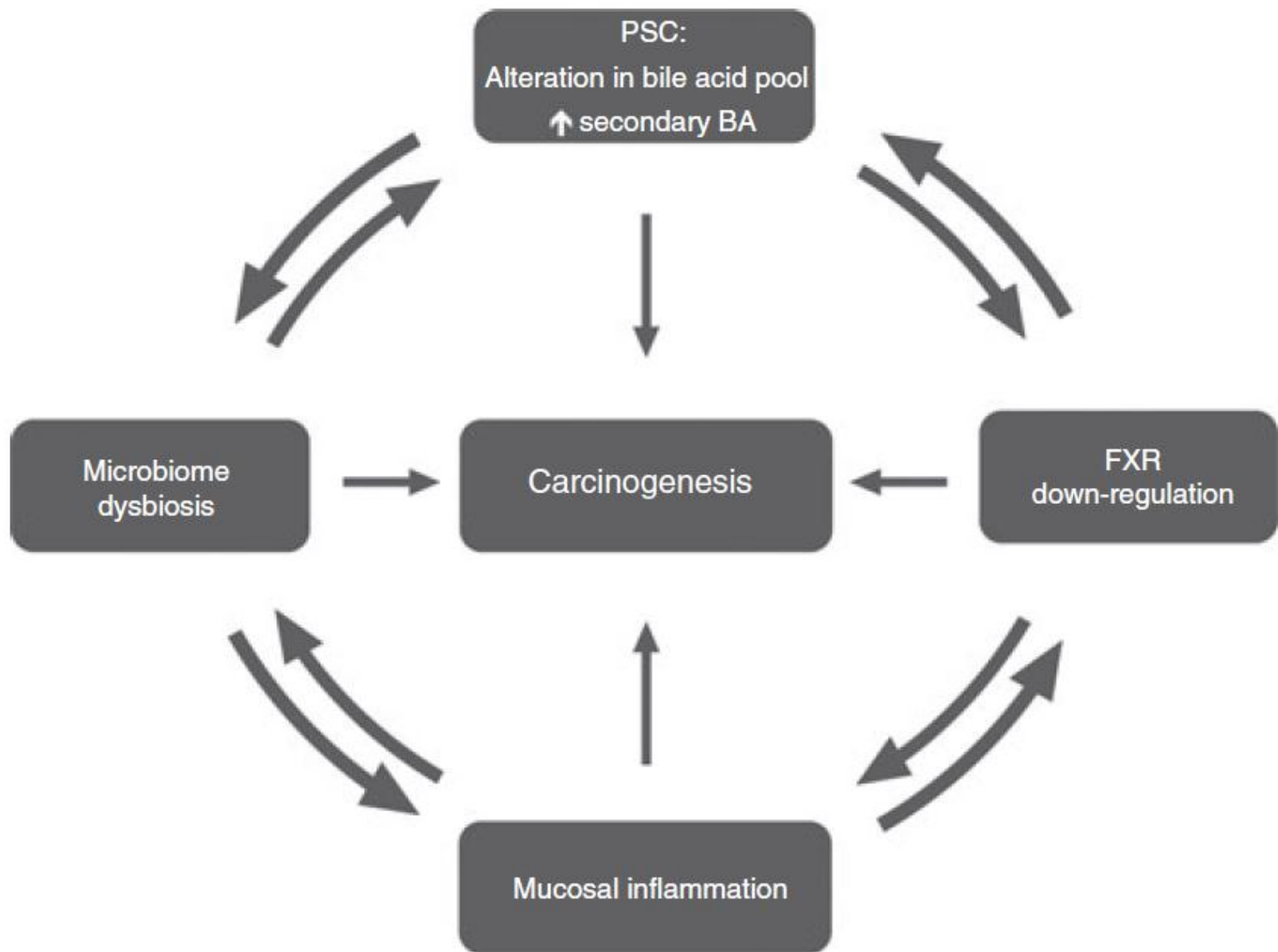
- CSP des petits canaux
- Cholangite à IgG4
- HAI + CSP

HAI + CSP

« Overlap syndrome »:

- Caractéristiques d'HAI
- Caractéristiques de CSP

Cholangite sclérosante primitive
et
Cancer



CSP + cancer

- Augmentation risque :
 - Cholangiocarcinome
 - Cirrhose biliaire secondaire → Carcinome hépatocellulaire
 - Cancer de la vésicule biliaire
 - Cancer du pancréas
 - Cancer colique

Razumilava N, *et al.* Hepatology 2011

KitiyakaraT, *et al.* Postgrad Med J 2008

CSP + cancer

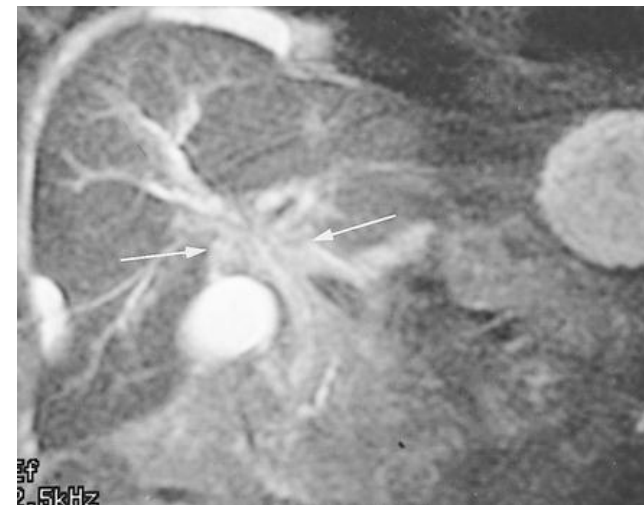
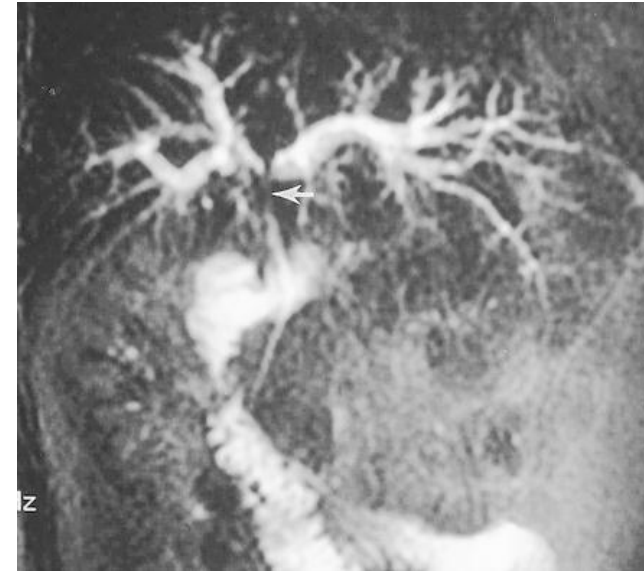
- Augmentation risque :
 - **Cholangiocarcinome**
 - Cirrhose biliaire secondaire → Carcinome hépatocellulaire
 - Cancer de la vésicule biliaire
 - Cancer du pancréas
 - Cancer colique

Razumilava N, *et al.* Hepatology 2011

KitiyakaraT, *et al.* Postgrad Med J 2008

Cholangiocarcinome¹

- Diagnostic difficile → anomalies pré existantes des voies biliaires
 - Aggravation du tableau clinique
 - Majoration d'une sténose ou d'une dilatation
 - Masse tumorale
- Brossage cytologique, biopsie endoscopique
- Traitement:²
 - Absence cirrhose → résection chirurgicale++, parfois chimiothérapie pré opératoire ou post opératoire
 - Transplantation hépatique en évaluation en cas de tumeur du hile (de Klatskin) avec envahissement pédiculaire bilatéral



1. Kitiyakara T, *et al.* Postgrad Med J 2008

2. Chapman R, *et al.* Hepatology 2010

Cholangiocarcinome

- Dépistage:
 - Tests hépatiques / 6mois
 - Marqueurs tumoraux:
 - CA 19-9 (*Mayo Clinic*)¹
 - Index du *King's College*: $CA\ 19-9 + (ACE \times 40) > 400$: VPP 100% et sensibilité de 66%²
 - Imagerie non invasive

1. Nichols JC, *et al.* Mayo Clinic Proc 1993

2. Razumilava N, *et al.* Hepatology 2011

Clinical Suspicion of CCA



- Serum CA 19-9
- MR Imaging
- Endoscopic Cholangiography
(brushing for conventional cytology,
and FISH where available)



•Mass or vascular encasement
on MR imaging

OR

•CA 19-9 ≥ 129 U/ml + malignant
appearing stricture

OR

•Positive biopsy/cytology/or FISH
polysomy



Management of CCA

•No concern on MR imaging

•CA 19-9 < 129 U/ml

•Negative biopsy/cytology/or FISH



Concern Persists
(e.g. suspicious cytology)



Repeat Studies Over Time

Observation

Cholangite sclérosante primitive et MICI

75 % des CSP → MICI (RCH+++)

2,5 – 7,5 % RCH → CSP

CSP → MICI

CSP confirmée → réaliser **systematiquement** une **coloscopie avec biopsies** à la recherche d'une MICI

MICI + anomalie tests hépatiques → CSP

- CSP
- Autres causes de perturbation des tests hépatiques:
 - Hépatite virale
 - Hépatite alcoolique
 - Stéatose
 - Granulomatose
 - Toxicité médicamenteuse
 - Processus septique

CSP + MICI

- CSP et MICI évoluent chacune pour leur propre compte
- Risque plus important d'ostéoporose¹
 - Age ≥ 54 ans
 - IMC $\leq 24\text{kg/m}^2$
 - Age MICI ≥ 19 ans
- Ostéodensitométrie au moment du diagnostic et 2-3 ans²

1. Angulo P *et al.* Gastroenterology 2011

2. Chapman *et al.* Hepatology 2010

CSP + MICI

CSP + MICI¹

- Age de diagnostic plus précoce
- Mortalité plus importante
- Recours à la TH plus fréquent
- Facteur de risque de **cholangiocarcinome**^{2,3} (ancienneté MICI, dysplasie-cancer colique)

1. Ngu JH et al Clin Gastroenterol Hepatol 2011
2. Lichtenstein DR et al. Curr Gastroenterol Rep 2011
3. Bjornsson E et al Am J Gastroenterol 2007

CSP + MICI

CSP + MICI¹

- Age de diagnostic plus précoce
- Prévalence plus élevée:
 - Pancolite
 - Varices péristomiales
 - Pouchite
- Inflammation colique histologique moins importante²

1. Joo M et al. Am J Surg Pathol 2009

2. Marelli L et al. Gut 2011; Sokol H et al. World J Gastroenterol 2008

CSP + MICI

- ➔ facteur de risque de survenue du cancer du colorectal (CCR)¹⁻³
 - Stade plus avancée⁴
 - Côlon droit (67 % versus 36 %, $P=0.006$)⁴
 - Taux de survie plus bas (40 versus 75% $p=0,001$)⁴
 - Risque persiste même après TH⁵

➔ coloscopie annuelle de dépistage

1. Razumilaya N et al. Hepatology 2011.
2. Kaplan G et al. Inflamm Bowel Dis 2007;
3. Thakeray E et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011
4. Claessen M et al. Inflamm Bowel Dis 2009
5. Hanouneh I A et al. Inflamm Bowel Dis 2011

Table 2 | Summary of studies describing colorectal neoplasia after liver transplant (OLT)

Reference	IBD-PSC Pts transplanted (n)	Pts with intact colon after OLT for F-up (n)	Age at OLT (years)	CRN after OLT (n)	IBD duration in pts w/cancer (years)	Time interval between OLT and colorectal cancer	F-up after OLT (months)
39	43	36	41	2	m: 19	11 months, 21 months	m: 45
40	33	27	46	3	m: 19	9 months, 12 months, 13 months	m: 39
41	29	21	43.4	3	NR	2 years, 4 years, NR	NR
42	81	57	45.2	9	NR	3.5 months, 10 months, 7.8 years	M: 50.4
43	73	61*	46.5 (UC) 50.6 (CD)	5*	4 pts: 7-23	m: 48 months	6-132
44	192	169	NR	7	NR	NR	m: 70.9
45	100	83	44.9	8	m: 22.5	m: 46 months	NR
46	18	17	42	4	m: 13.5	13 months, 20 months	62
47	73	43	46	11†	NR	-	54.7

Pts, patients; m, mean; M, median; NR, not reported.

* It includes one patients with ileo-rectal anastomosis developing rectal cancer after OLT.

† No patient developed cancer, results refer only to dysplasia.

Prise en charge thérapeutique

Acide ursodesoxycholique (AUDC)

Cholestase

Transplantation hépatique

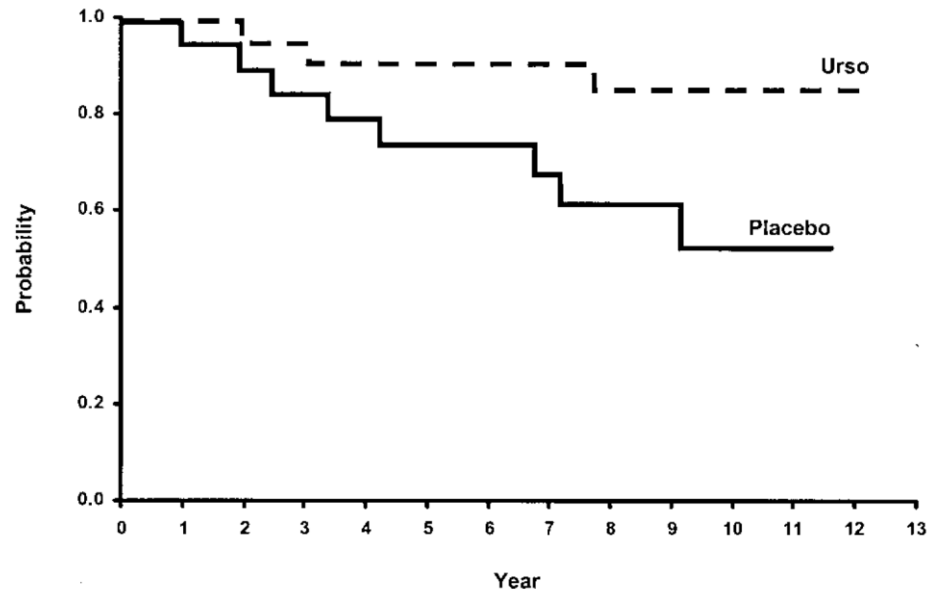
Acide ursodesoxycholique (AUDC)

Cholestase

Transplantation hépatique

AUDC^{1,2}

- Amélioration biologique
- Pas de bénéfice :
 - Progression de la maladie
 - Survie sans TH



- Réduit le risque de dysplasie et de CCR associé à la RCH^{3,4}

1. Lichtenstein DR et al. Curr Gastroenterol Rep 2011
2. Torres J et al. Aliment Pharmacol Ther 2011
3. Pardi DS, et al. Gastroenterology. 2003
4. Tung BY et al. Ann Int Med 2001

AUDC

- Essai multicentrique randomisé :
 - AUDC 28-30mg/kg/jour vs. placebo
 - Similitude des deux groupes :
 - Age
 - Durée CSP et de la RCH
 - Traitement
 - Histoire familiale de CCR
 - Tabac

Utilisation au long cours de fortes doses d'AUDC → facteur de risque de néoplasie colorectale (dysplasie, CCR) p=0.02

Acide ursodesoxycholique (AUDC)

Cholestase

Transplantation hépatique

cholestase

- Prurit → chélateurs sels biliaires
- Stéatorrhée
- Traitement endoscopique¹:
 - Sténose dominante, extra hépatique
 - Dilatation +/- mise en place d'une prothèse
 - Pas de bénéfice sur la survie
 - Recours à la TH inchangé

Acide ursodesoxycholique (AUDC)

Cholestase

Transplantation hépatique

Transplantation hépatique

- Indications:
 - Prurit intraitable
 - Ictère prolongé: BT > 100 $\mu\text{mol/L}$
 - Episodes répétés d'angiocholite
 - Cirrhose biliaire secondaire décompensée
- Taux de survie à 5 ans après TH : 70-80%
- Récidive CSP sur greffon à 5 ans : 20%
- Maintien coloscopie annuelle.

Effet de la TH sur la MICI

Variable:

- Effet bénéfique sur l'histoire clinique de la RCH → immunosuppression ^{1,2}
- Progression de la MICI ^{3,4}
- Risque d'abcès intra abdominal ⁵

1. Saldeen K, *et al. Scand J Gastroenterol* 1999
2. Riley TR, *et al. Am J Gastroenterol* 1997
3. Papatheodoridis GV, *et al. Gut* 1998
4. Verdonk RC, *et al. Am J Transplant* 2006
5. VENKATESH GK P, *et al. Journal of Digestive Diseases* 2011

Effet de la colectomie pour MICI sur la CSP

- Evolution indépendante de la CSP après procto colectomie
- Colectomie + TH → diminution du risque de pouchite

Conclusion

- CSP: maladie cholestatique chronique d'évolution variable
- Diagnostic: cholangio IRM++, PBF+/-
- Effet sur la carcinogénèse prouvé
- CSP + MICI → grande influence sur l'histoire naturelle des deux pathologies:
 - CSP → néoplasie colo rectale → coloscopie annuelle
 - MICI → cholangiocarcinome → dépistage systématique
- Seul traitement : transplantation hépatique