

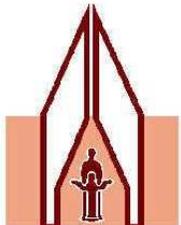
Les Hépatopathies cholestatiques chroniques

Marc Bourliere , MD
Hôpital Saint Joseph
Marseille France

69^{ième} congrès de SNFMI

Bastia

19 Juin 2014

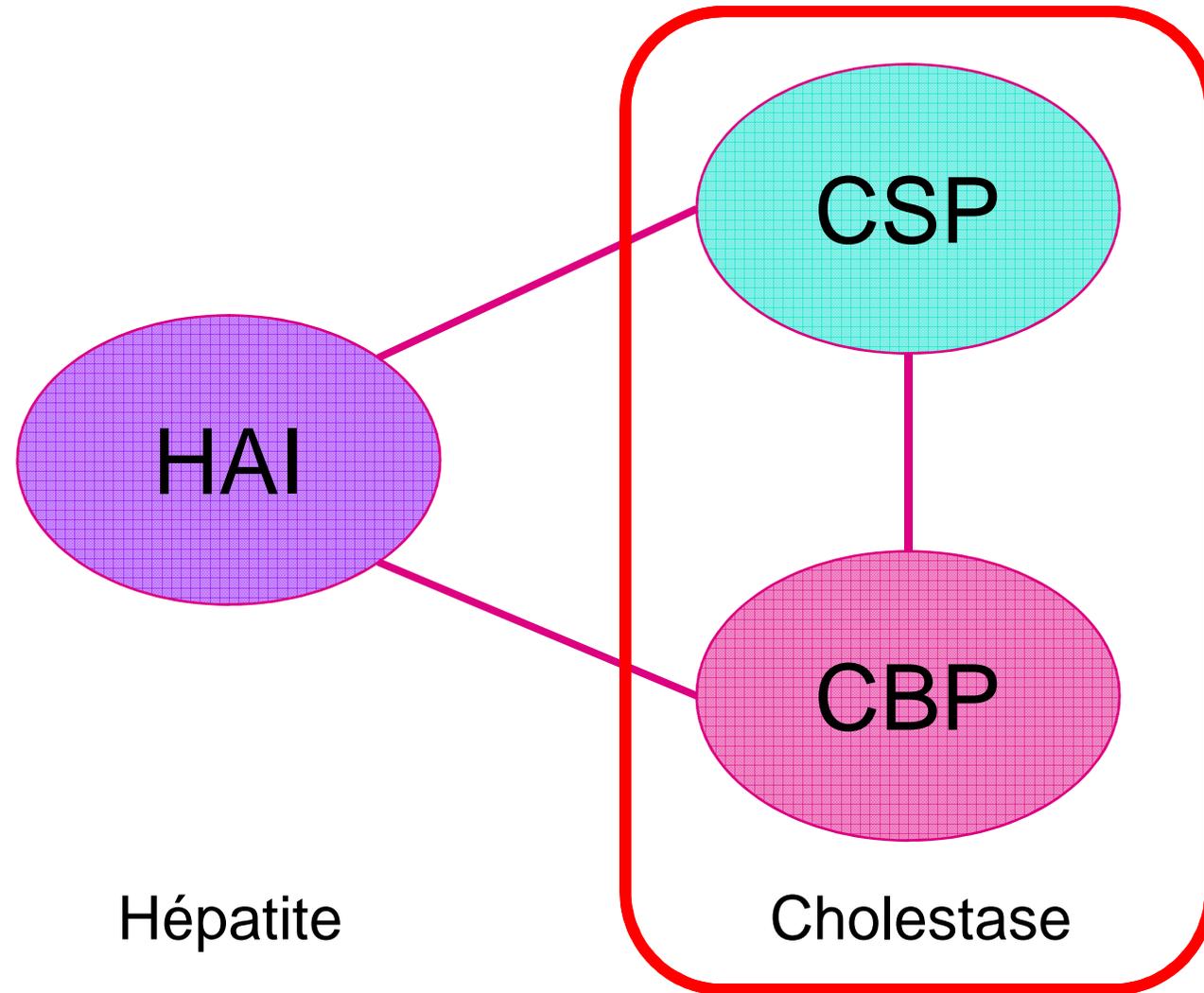


anRS
Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales

Conflits d'intérêts

- Participation a des Boards :
 - MSD,
 - Janssen,
 - Gilead,
 - Boehringer Ingelheim,
 - BMS,
 - Novartis,
 - Roche,
 - Abbvie,
 - GSK,
 - Vertex
- Orateurs pour : Roche, MSD, Janssen, Gilead, BMS, Abbvie

Maladies Autoimmunes du Foie (MAIF)



Cirrhose Biliaire Primitive

- CBP : maladie chronique d'origine auto immunitaire avec destruction des petits canaux biliaires intra hépatiques
- Prévalence : 0,6-40/ 100.000
- Prédominance féminine 10/1
- Age au diagnostic : 50 -60 ans
- Ac anti mitochondrie M2
- A/G CTLA4-exon 1 (2q33) et C/A TNF α 5' (6p21.3)
- Expression clinique : asymptomatique ou symptomatique (prurit , ictère)

Facteurs de risques de CBP

- Etudes cas/ témoins : 222 CBP / 509 contrôles

| Facteurs de risques | RR (IC 95%) |
|---|----------------------|
| ATCD familiaux 1 ^{er} degré CBP | 6,8 (2,8-16,4) |
| Thyroidite AI | 7,1 (3,5-14,5) |
| Tabagisme présent ou passé | 3,1 (2-5) |
| Infections urinaires récidivantes | 2,7 (2-3,7) |
| Thyroidite AI | 7,7 (4,8-12,3) |
| Sd Gougerot Sjögren | 11,9 (5,4-26,3) |
| Sd de Raynaud | 7,2 (4,3-12,1) |
| Prurit pendant la grossesse | 3,9 (2,8-5,3) |
| Avortement | 2 (1,6-2,5) |
| Contraceptifs OP | 0,6 (0,5-0,8) |

Facteurs associés dans l'initiation de la maladie

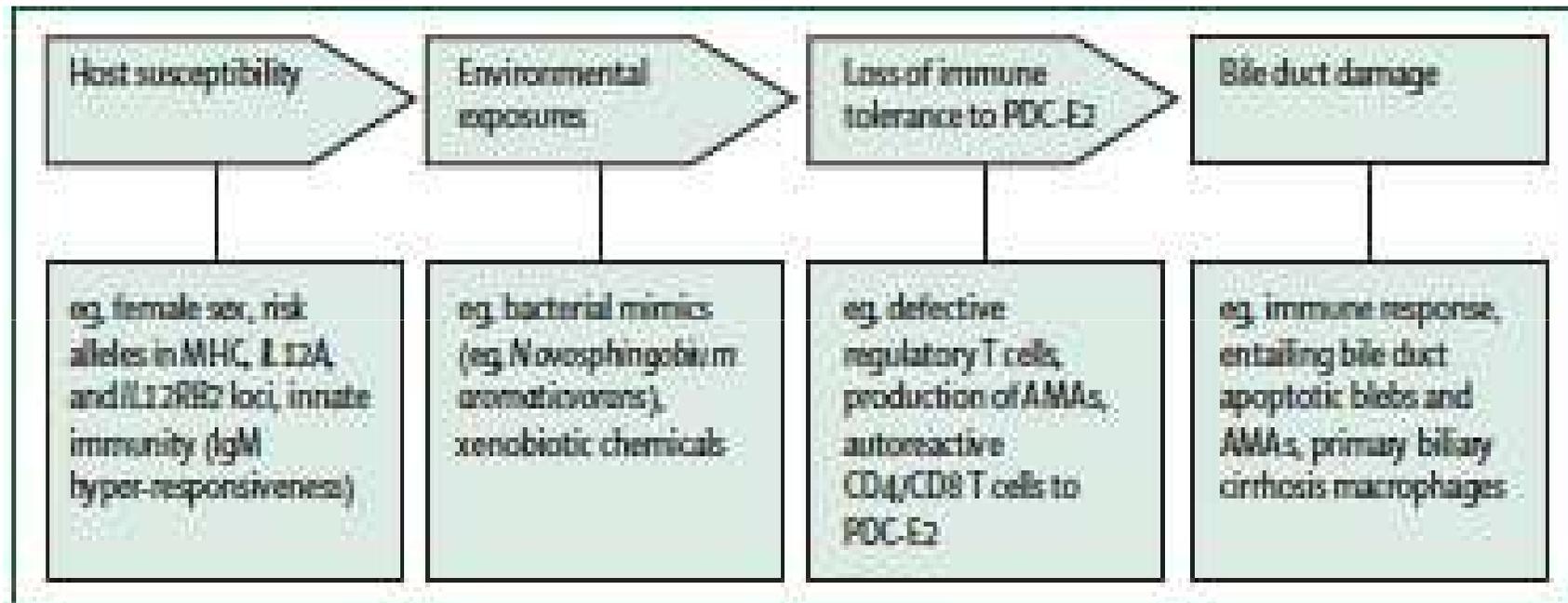


Figure 1: Factors possibly entailed in onset and perpetuation of bile-duct injury in primary biliary cirrhosis. PDC-E2—E2 component of the pyruvate dehydrogenase complex. AMAs—antimitochondrial antibodies.

Cirrhose Biliaire Primitive

Diagnostic

- Deux des trois critères suivant :
 - Ac anti mitochondrie >1/40
 - Phosphatases alcalines > 1,5 x LSN depuis 6 mois
 - Histologie compatible : cholangite non infectieuse, lésions des canaux biliaires

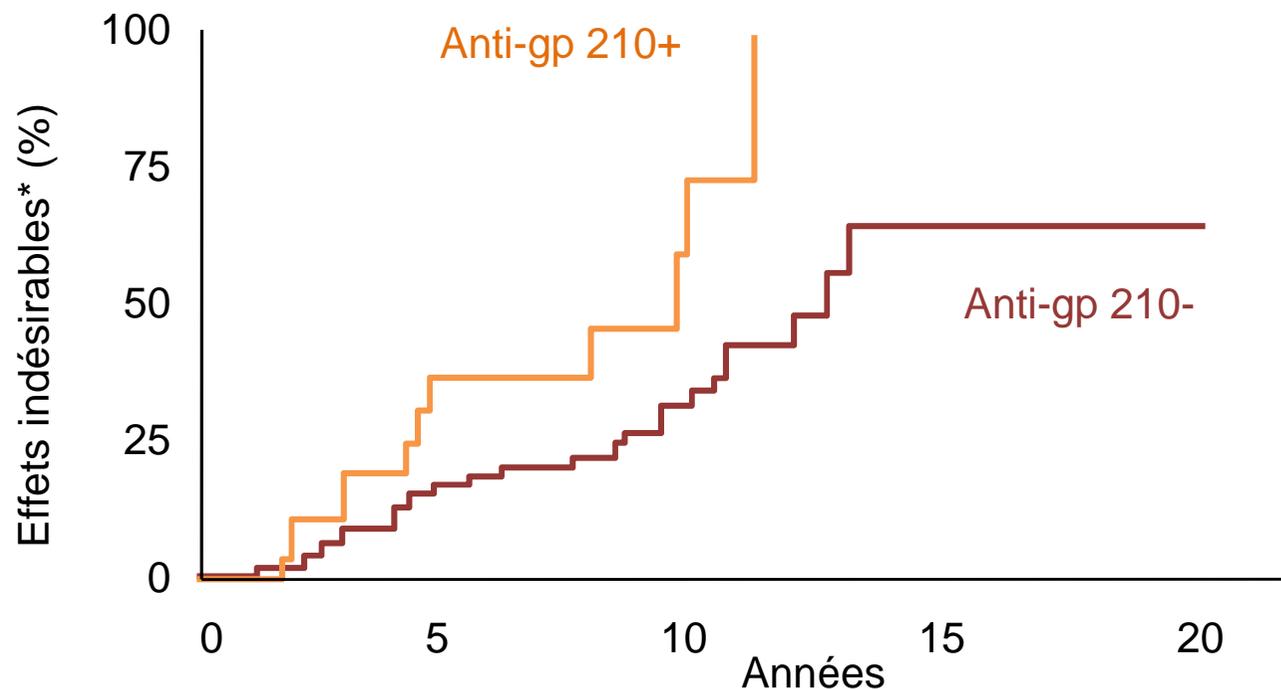


Bili IRM

- Pas de corrélation entre titre AAM et sévérité de la maladie
- Ac anti Nucléaire (Sp100 et gp210) : maladie plus sévère

L'anticorps anti-gp 210 est un marqueur d'évolution péjorative de la cirrhose biliaire primitive (CBP)

- Cohorte de 168 patients français ayant une CBP
- Progression actuarielle vers la cirrhose ou la transplantation hépatique ou le décès en fonction de la présence d'anti-gp 210



* Effets indésirables = progression vers la cirrhose, transplantation hépatique ou décès

L'anticorps anti-gp 210 est un marqueur d'évolution péjorative de la cirrhose biliaire primitive (CBP) (1)

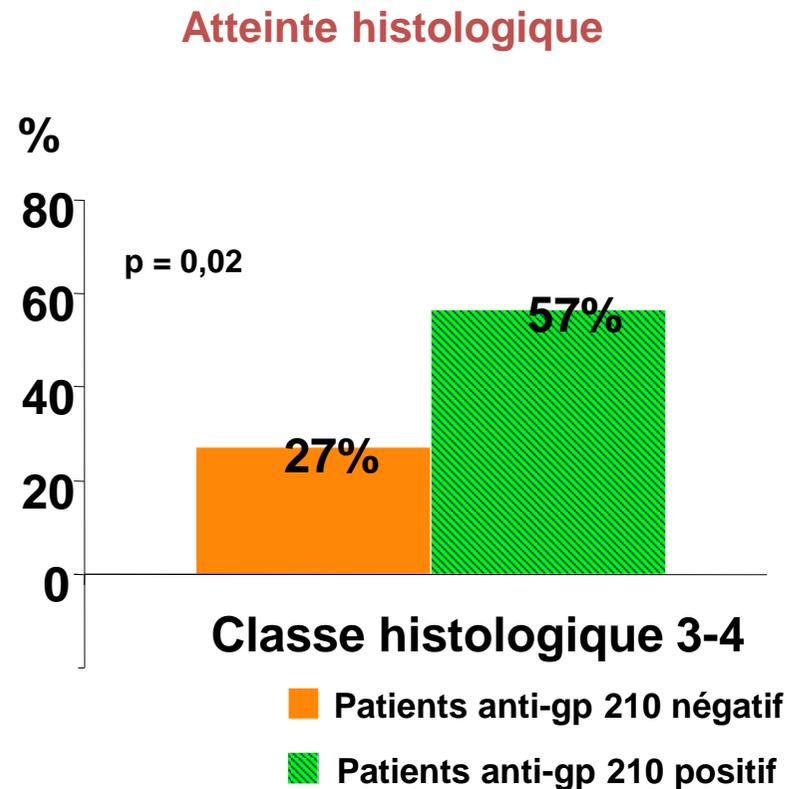
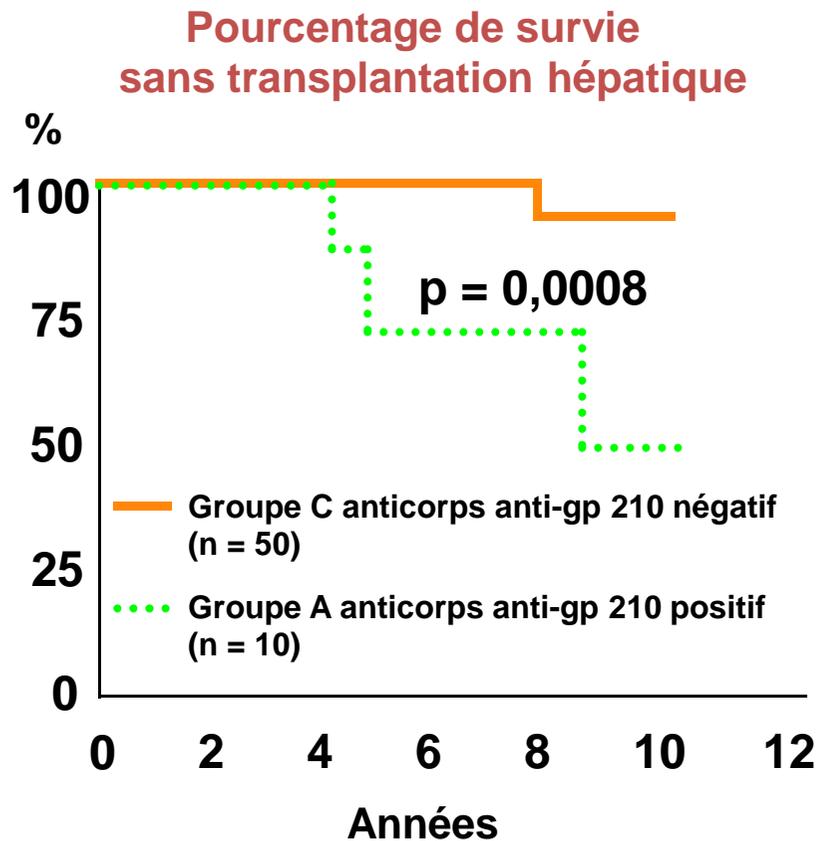
- Facteurs prédictifs indépendants de progression vers la cirrhose, la transplantation ou le décès

| | Risk ratio | IC₉₅ | p |
|----------------------------------|-------------------|------------------------|----------|
| Bilirubine > 17 µmol/l | 2,15 | (1,05-4,50) | 0,037 |
| TP < 80 % | 3,15 | (1,29-7,27) | 0,013 |
| Anti-gp 210+ | 1,73 | (1,21-2,47) | 0,003 |

- **L'anticorps anti-gp 210 est associé à une évolution plus sévère**
- **La recherche de cet anticorps doit être systématique lors de la prise en charge initial d'un malade avec CBP**

La persistance d'Ac anti-gp 210 sous traitement par AUC: marqueur d'évolution péjorative ?

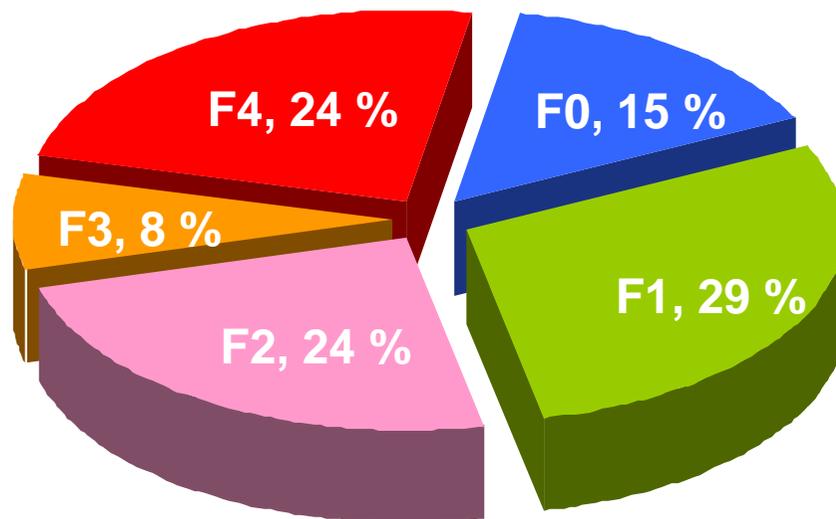
■ Étude rétrospective chez 71 patients



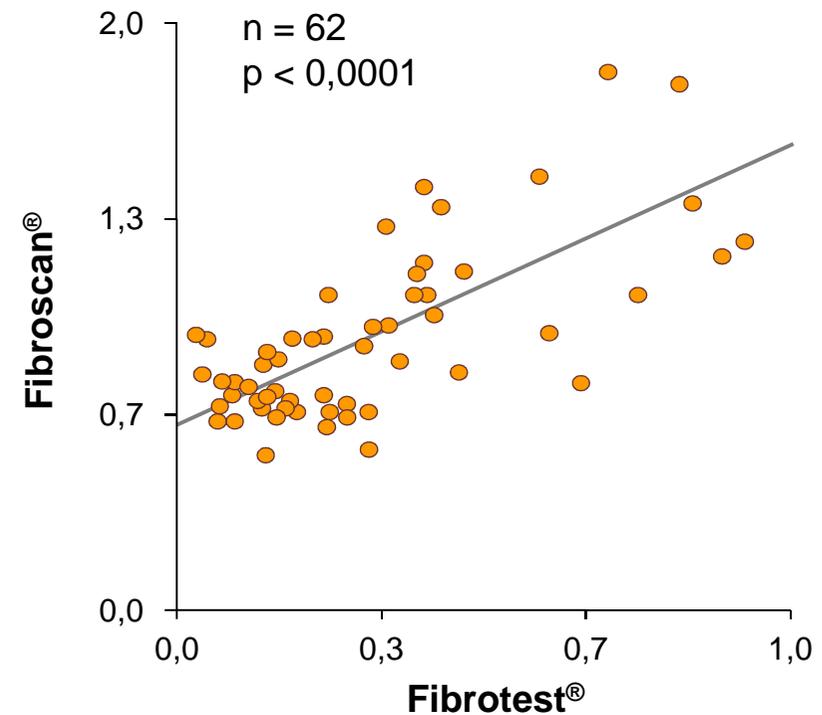
Evaluation non invasive de la fibrose dans la CBP Fibrotest[®], Fibroscan[®] vs biopsie (1)

- Etude rétrospective chez 100 malades avec CBP
 - Applicabilité : Fibrotest[®] 96 %, Fibroscan[®] 72 % (p = 0,03)
 - Fibrotest[®] et Fibroscan[®] applicables : 62 malades
 - Biopsie : 75 malades

Répartition des classes de fibrose



Corrélation Fibroscan[®]/Fibrotest[®]

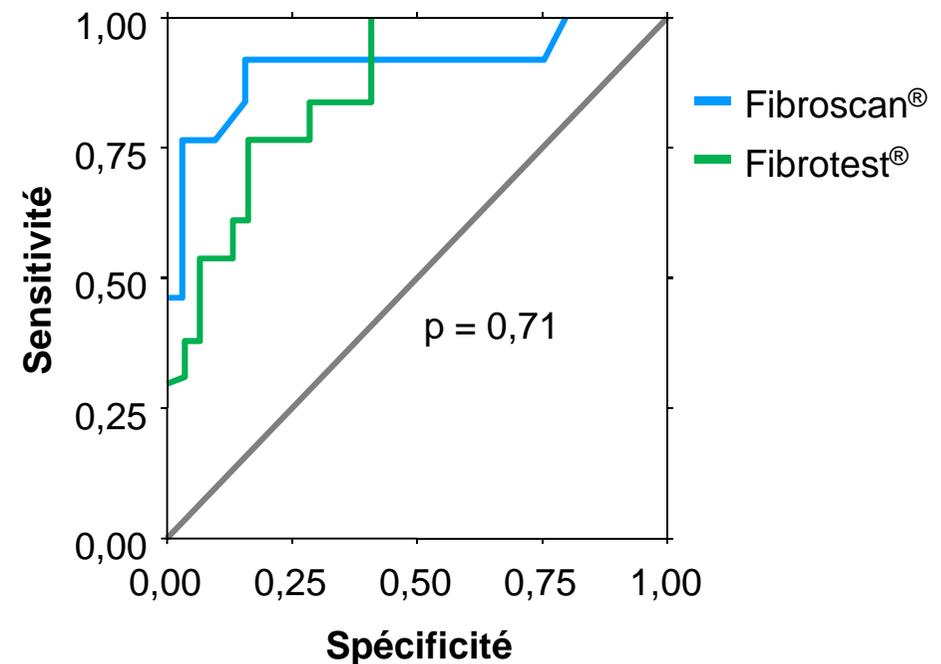


Evaluation non invasive de la fibrose dans la CBP Fibrotest[®], Fibroscan[®] vs biopsie (2)

Coefficients AUROC

| | Fibrotest [®] | Fibroscan [®] | |
|-------------|------------------------|------------------------|----------|
| F1/F2/F3/F4 | 0,82 (0,55-0,91) | 0,81 (0,64-0,91) | NS |
| F2/F3/F4 | 0,78 (0,58-0,89) | 0,90 (0,68-0,98) | p = 0,05 |
| F3/F4 | 0,87 (0,72-0,94) | 0,91 (0,68-0,98) | NS |
| F4 | 0,91 (0,78-0,97) | 0,95 (0,84-0,99) | NS |

Courbes AUROC pour fibrose F3/F4

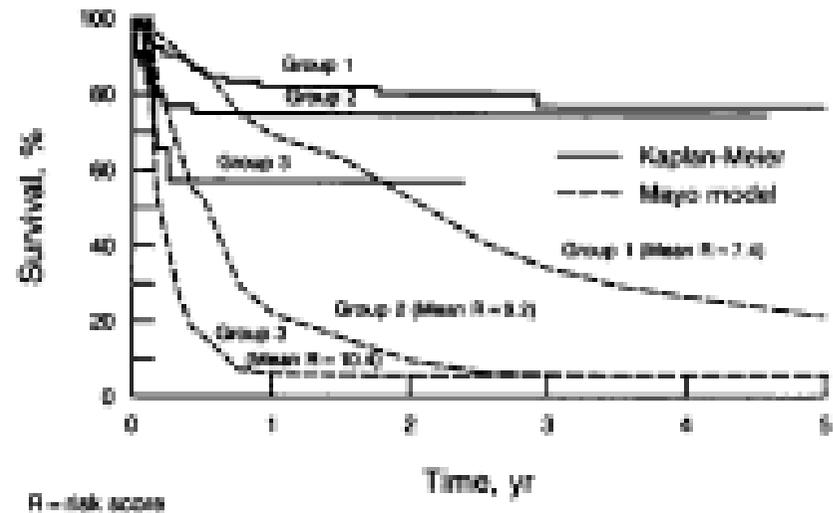
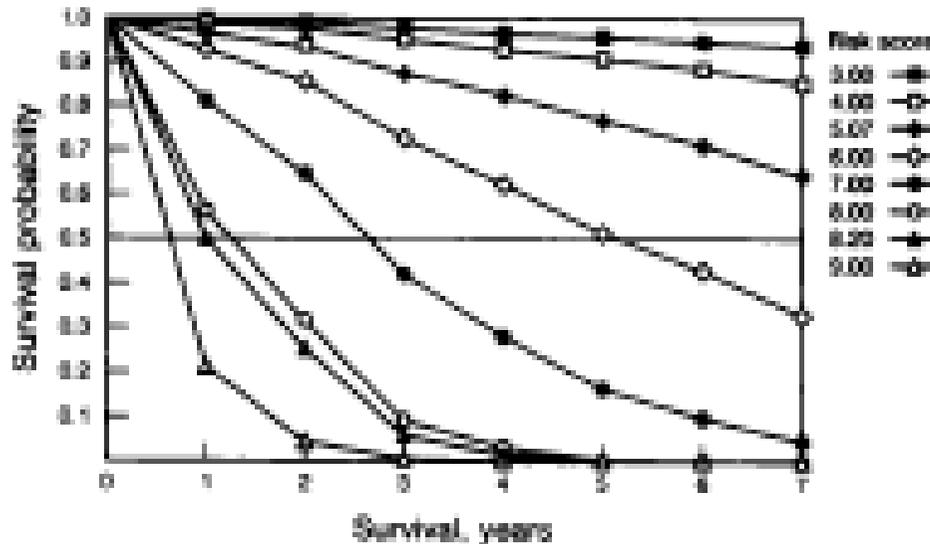


➔ Fibrotest[®] et Fibroscan[®] fournissent une bonne évaluation, concordante, de la fibrose sévère et se suppléent en cas d'inapplicabilité d'un des tests

CBP : histoire naturelle

Mayo clinic Risk Score

- $R = 0,871 \log (\text{Bili mg/dl}) + (-2,53 \log \text{alb mg/dl}) + 0,039 \text{ age} + 2,38 \log \text{TP sec} + 0,859 \text{ si oedème}$



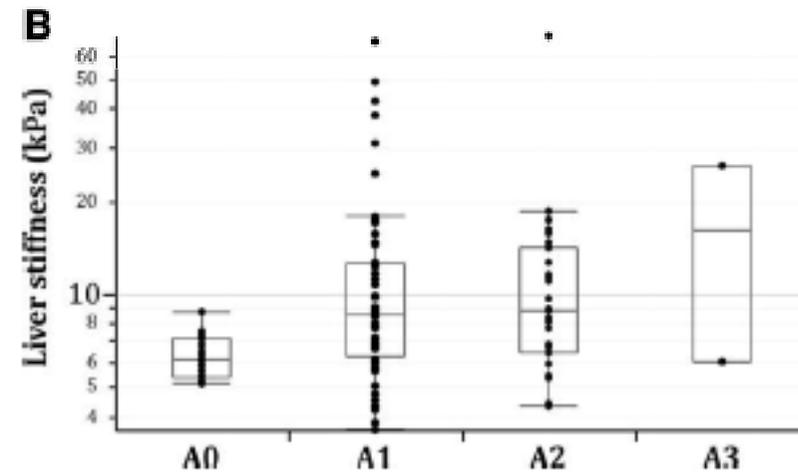
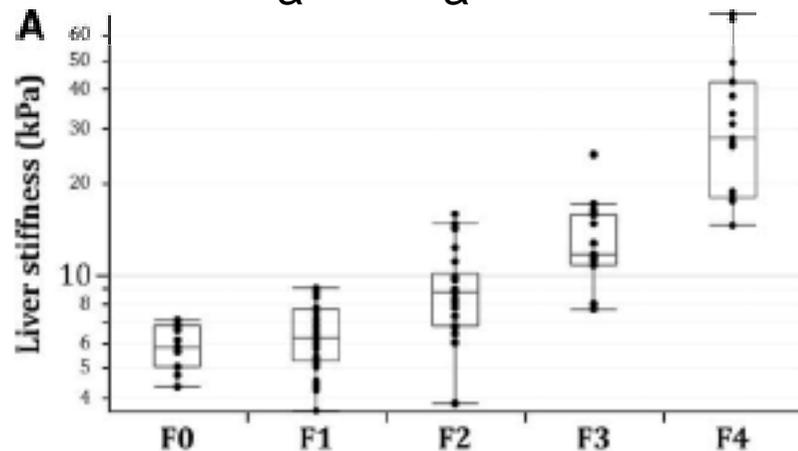
CBP : histoire naturelle

Intérêt de l'élastographie

◆ 103 CBP

Seuil

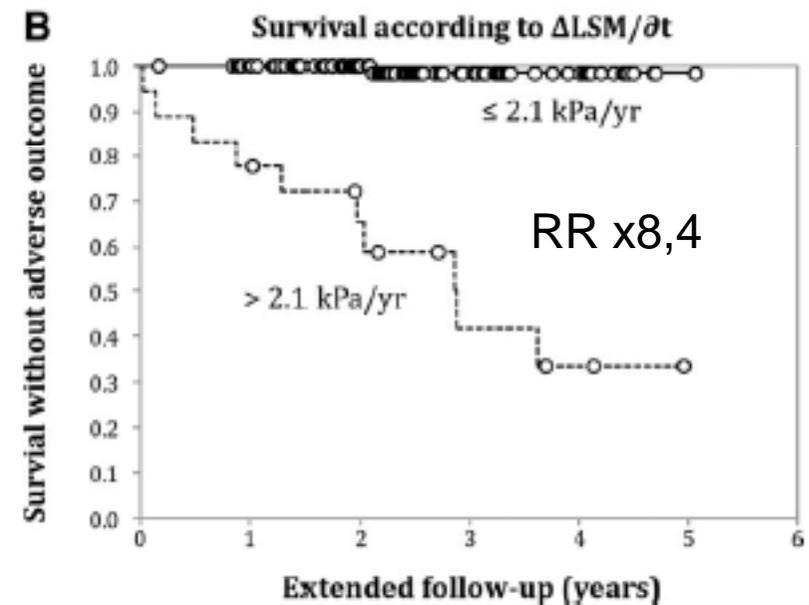
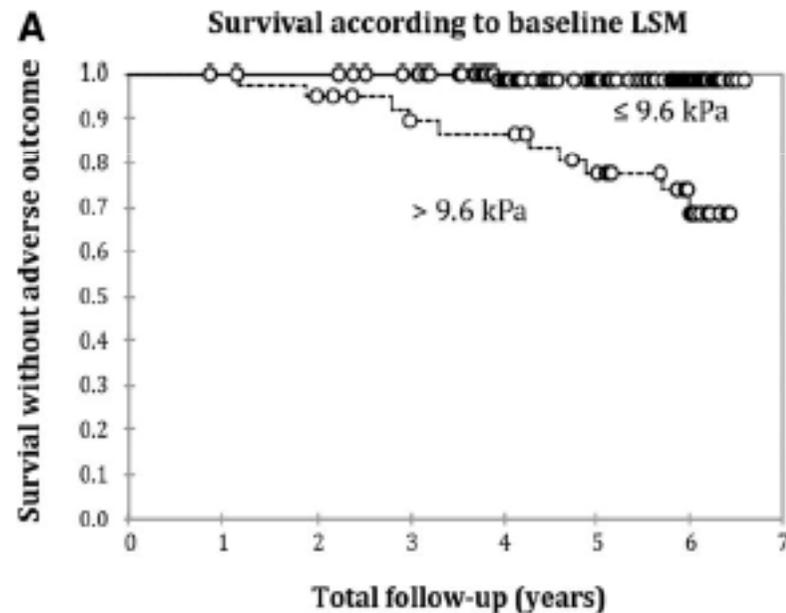
| | | | | |
|--|-----|-----|------|------|
| | 7,1 | 8,8 | 10,7 | 16,9 |
| | kP | kP | kPa | kPa |
| | a | a | | |



CBP : histoire naturelle

Intérêt de l'élastographie

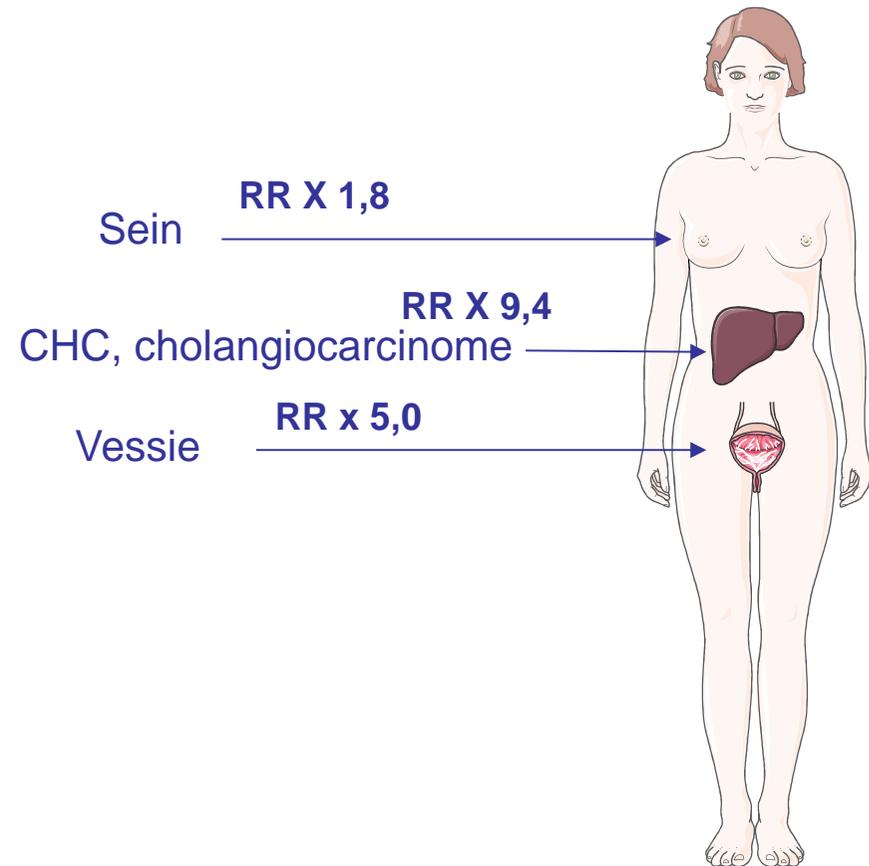
- ◆ Deuxième cohorte de 150 CBP suivie 5 ans



Le risque de cancer est augmenté chez les patients ayant un CBP : une étude avec un suivi jusqu'à 36 ans

- Etude de cohorte, avec un suivi prolongé à 73 mois (0-434), du risque de cancer chez les patients avec CBP
- 992 CBP incluses

Régions des Pays-Bas où l'étude a été conduite (50 % de la population totale)

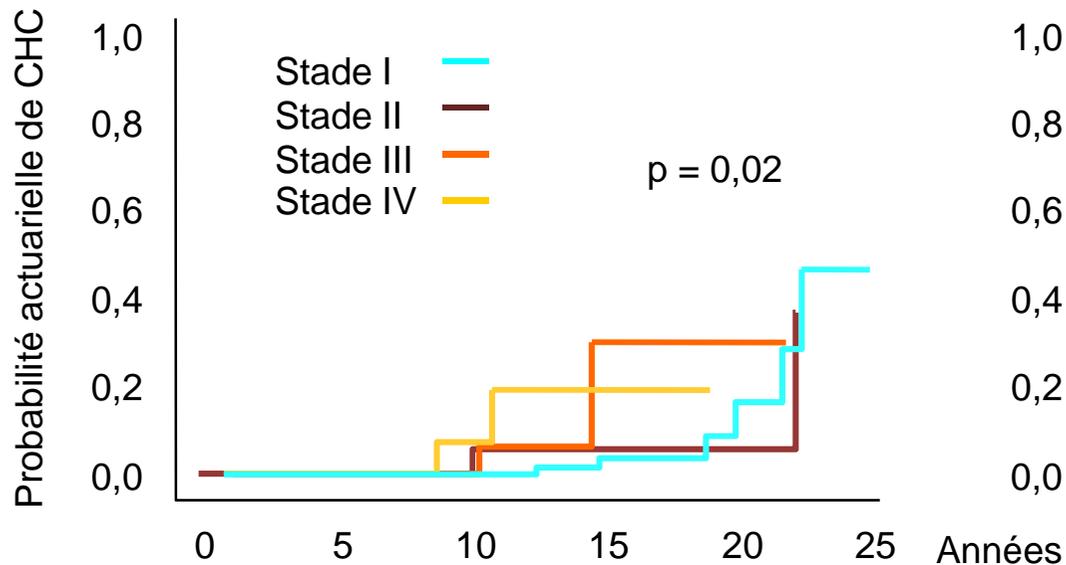


→ La CBP est associée à un risque plus élevé de cancer (13 %)

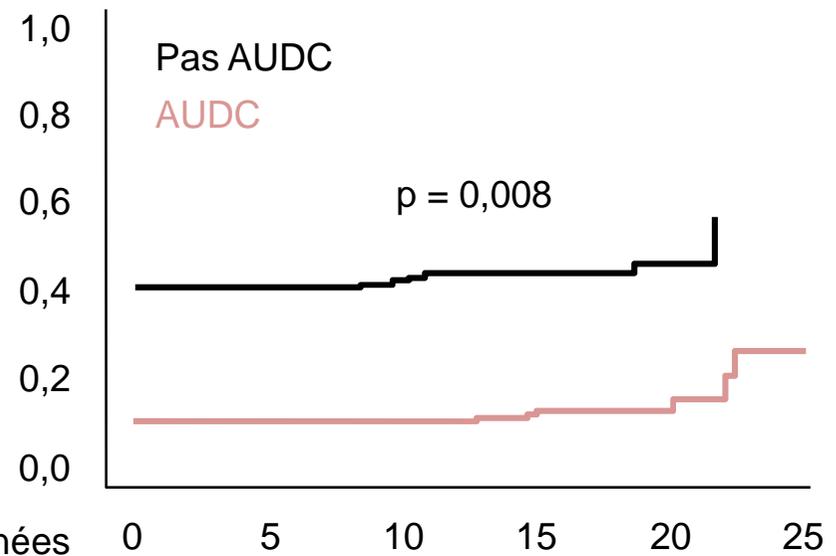
Carcinome hépatocellulaire et cirrhose biliaire primitive (CBP)

- Etude rétrospective d'une cohorte de 389 malades avec (CBP) suivis durant 9 ans
- Incidence du CHC : 3,4 %
- Probabilité de CHC :
 - 5 ans : 0 %
 - 10 ans : 1,8 %
 - 15 ans : 6,9 %
 - 20 ans : 14,6 %
- Aucun facteur prédictif de CHC lors du diagnostic de la CBP en dehors du stade histologique sévère (stade III et IV)

Probabilité de CHC en fonction du stade initial de la maladie



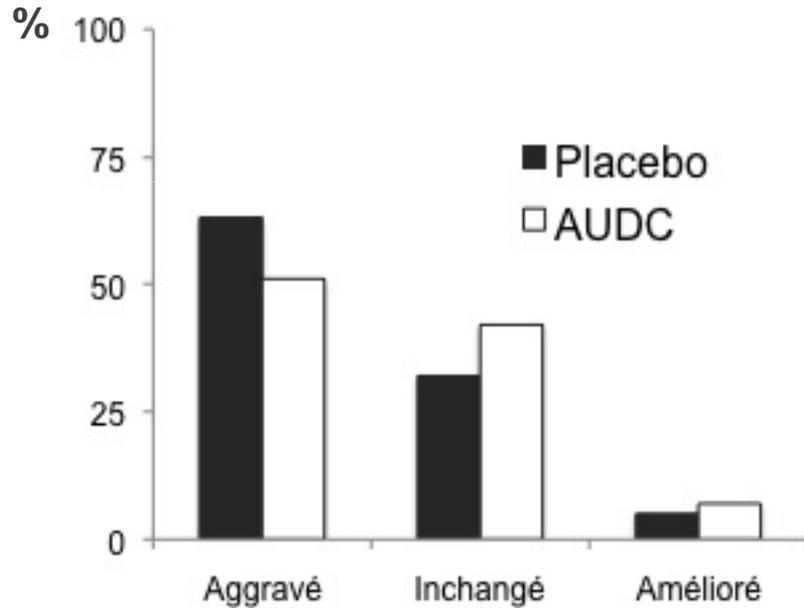
Influence du traitement par acide ursodesoxycholique et risque du CHC



Cirrhose biliaire primitive

L'AUDC freine la fibrose hépatique

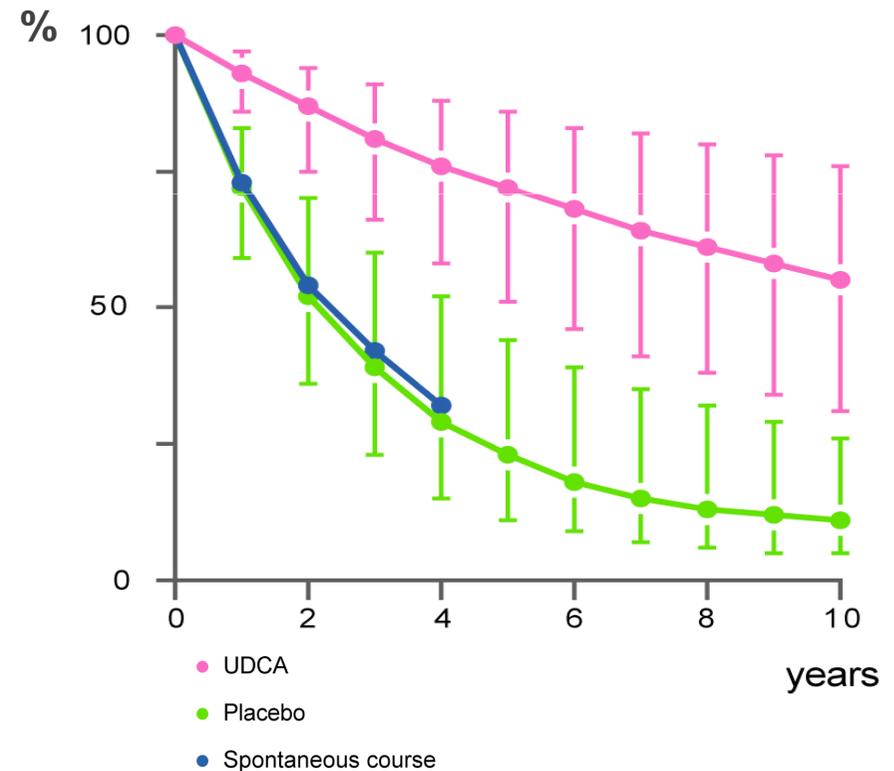
Variation du stade histologique après 2 ans (n=177)



(p<0,03)

Poupon et al. J Hepatol 2003

Survie prédite sans fibrose extensive

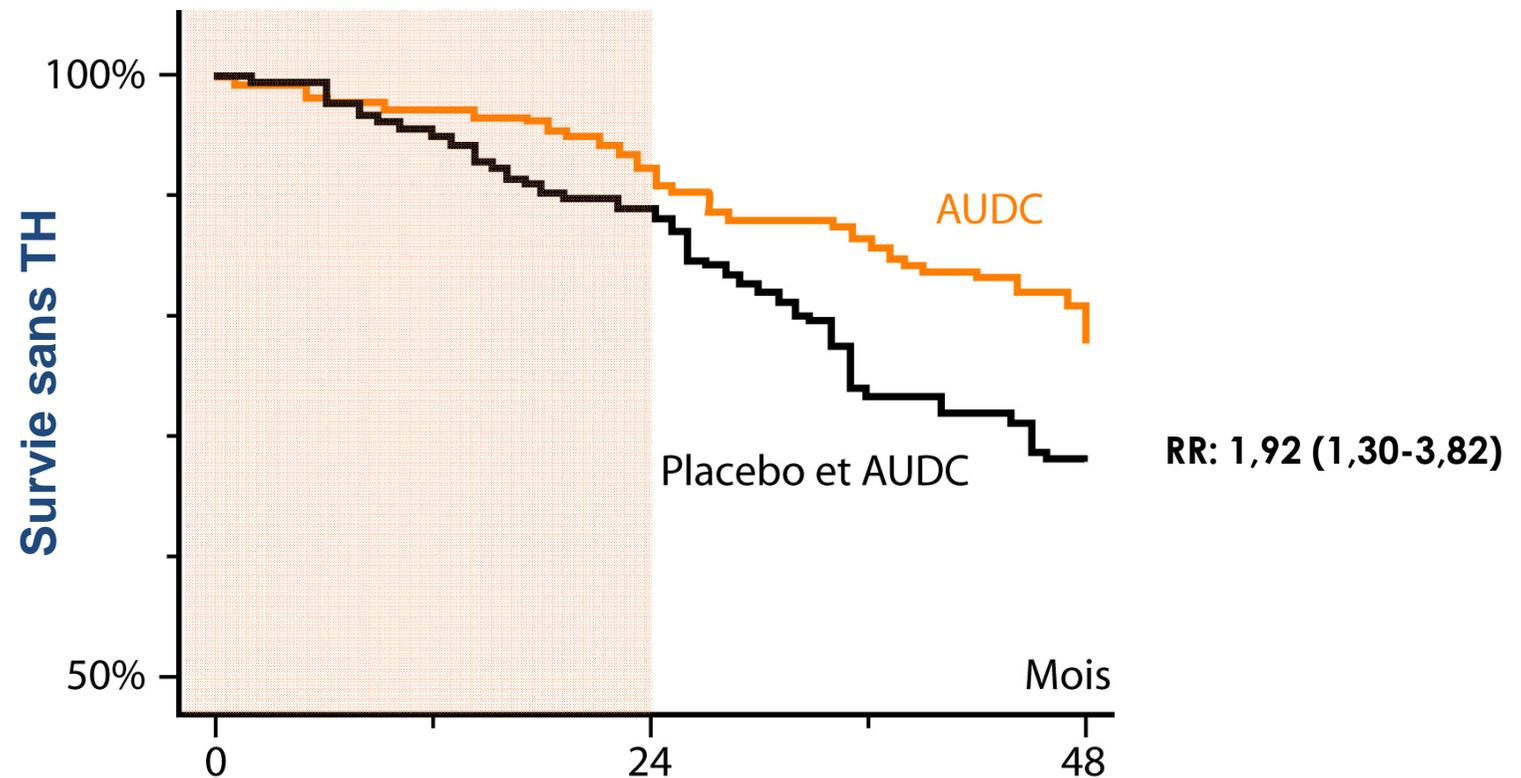


Corpechot et al. Hepatology 2000

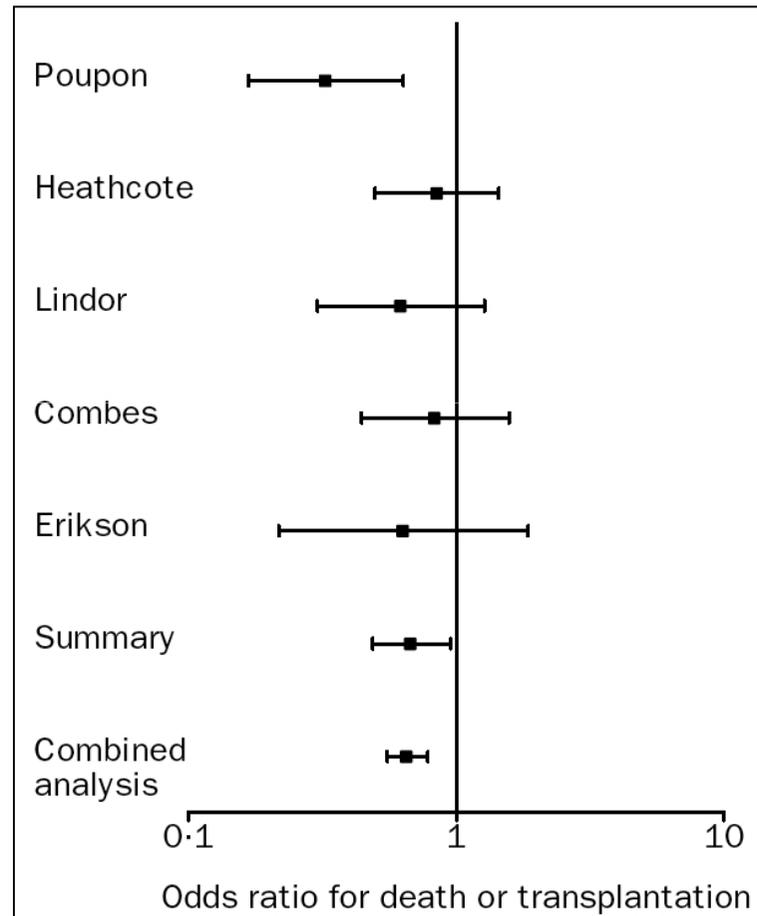
Cirrhose biliaire primitive

L'AUDC prolonge la survie sans greffe

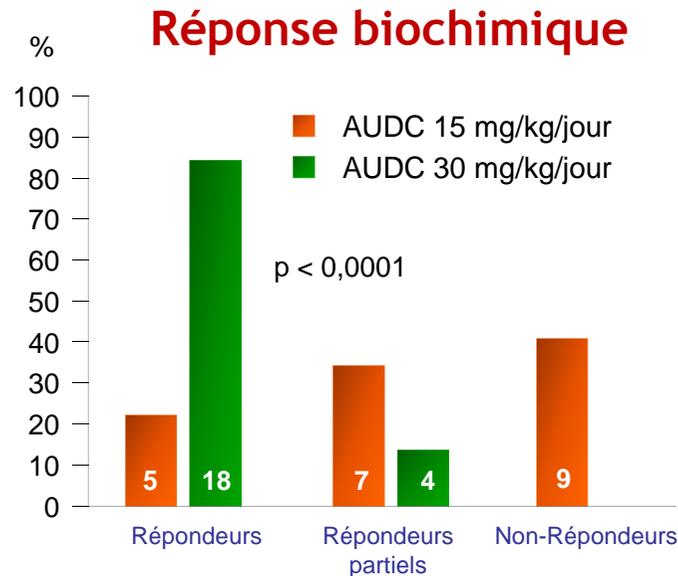
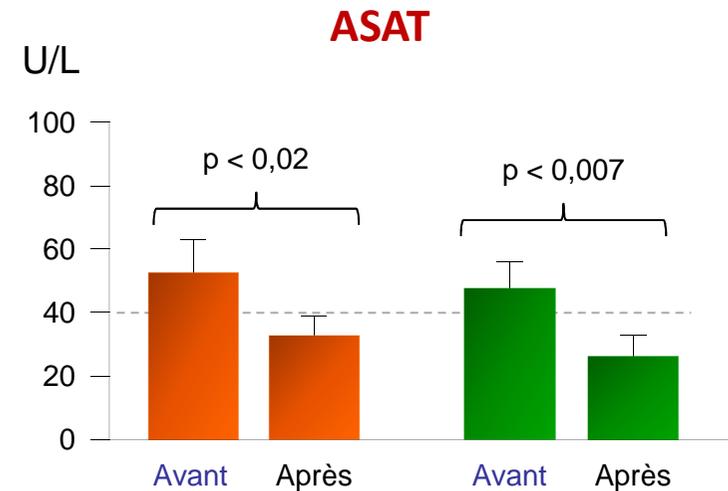
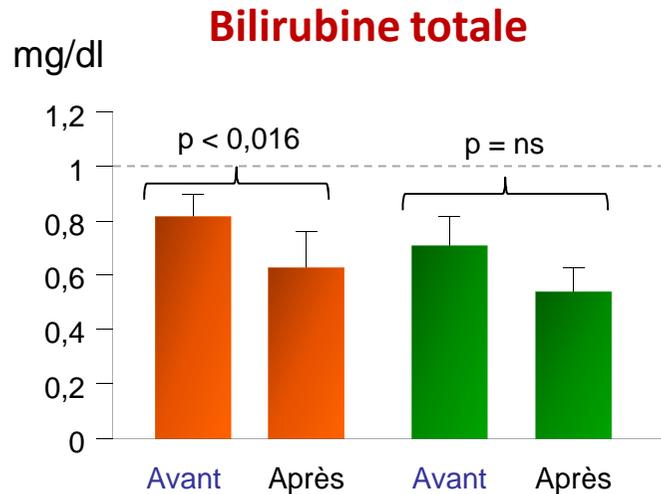
(Etude combinée de 3 essais, 548 patients)



AUDC et survie: métanalyse



UDCA forte ou faible dose dans le traitement des CBP à un stade précoce : résultats à 15 ans

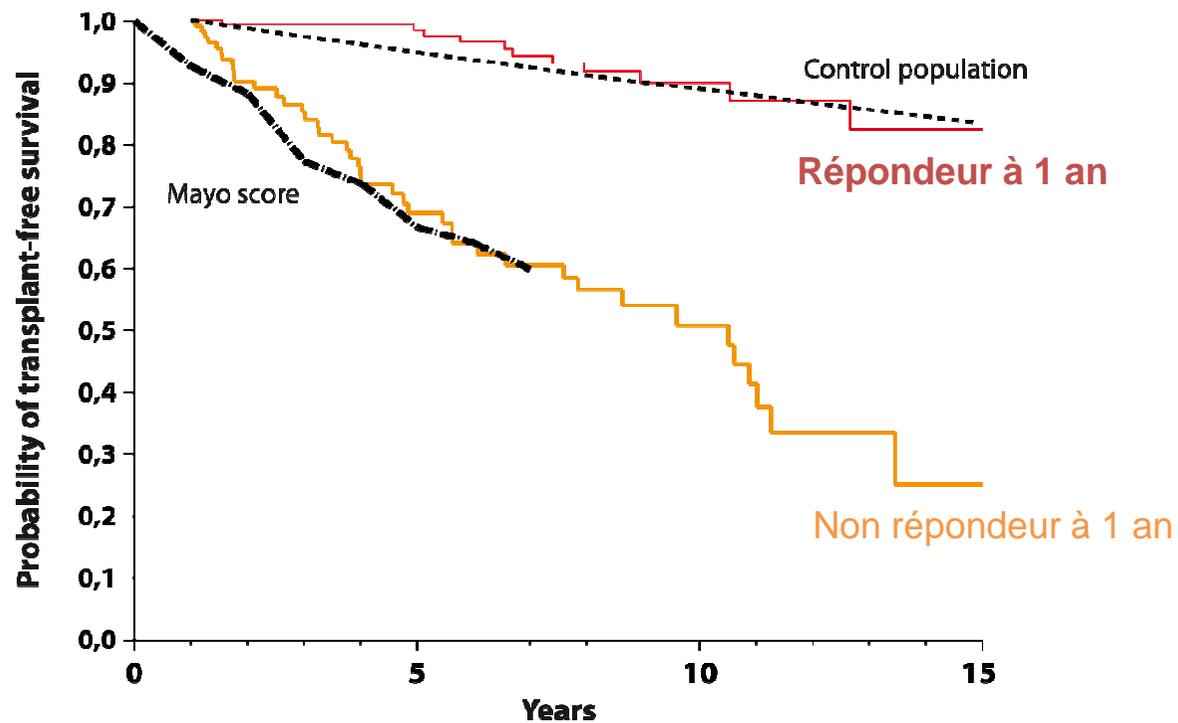


- Histologie (29 malades) (15 vs 30 mg/kg/j)
 - Aggravation 43 % vs 13 % (p < 0,01)
- Clinique (15 vs 30 mg/kg/j)
 - Prurit 5 vs 1 NS
 - Fatigue 4 vs 1 NS
 - Décès hépatique 1 vs 0 NS

➔ **La supériorité « biochimique » de la dose forte ne se traduit pas en bénéfice clinique à 15 ans dans cet essai à petit effectif**

Réponse biochimique partielle : critères de Paris

[PAL > 3N] OU [ASAT > 2N] OU [Bilirubine > 17 μ M] après 1 an d'AUDC



Facteurs prédictifs de réponse partielle à l'AUDC

- Ictère, signes cliniques de cirrhose ou d'HTP.
- Bilirubine totale > 17 μ M.
- Fibrose \geq F3 (stade III-IV).
- Hépatite d'interface significative (A2 - A3).

Critères de réponse AUCD

Réponse biochimique après 1 an d'AUCD

| Critères | Définitions | Sens (%) | Spec (%) | VPP (%) | VP N (%) | LR + | LR- |
|-----------|--|-----------|------------|------------|-----------|----------|------------|
| Paris I | PAL \leq 3LSN ASAT \leq 2LSN Bili Nle | 80 | 64 | 97 | 18 | 2,2 | 0,3 |
| Paris II | PAL et ASAT \leq 1,5LSN Bili Nle | 51 | 100 | 100 | 13 | ∞ | 0,5 |
| Barcelone | PAL Nle ou chute > 40% | 68 | 18 | 92 | 4 | 0,8 | 1,7 |
| Toronto | PAL < 1,76 LSN | 66 | 82 | 98 | 15 | 3,6 | 0,4 |
| Rotterdam | Bili NI et /ou albumine | 90 | 40 | 94 | 27 | 1,5 | 0,3 |

292 CBP dont 165 avec des formes minimes sans fibrose

Évaluation réponse à un an

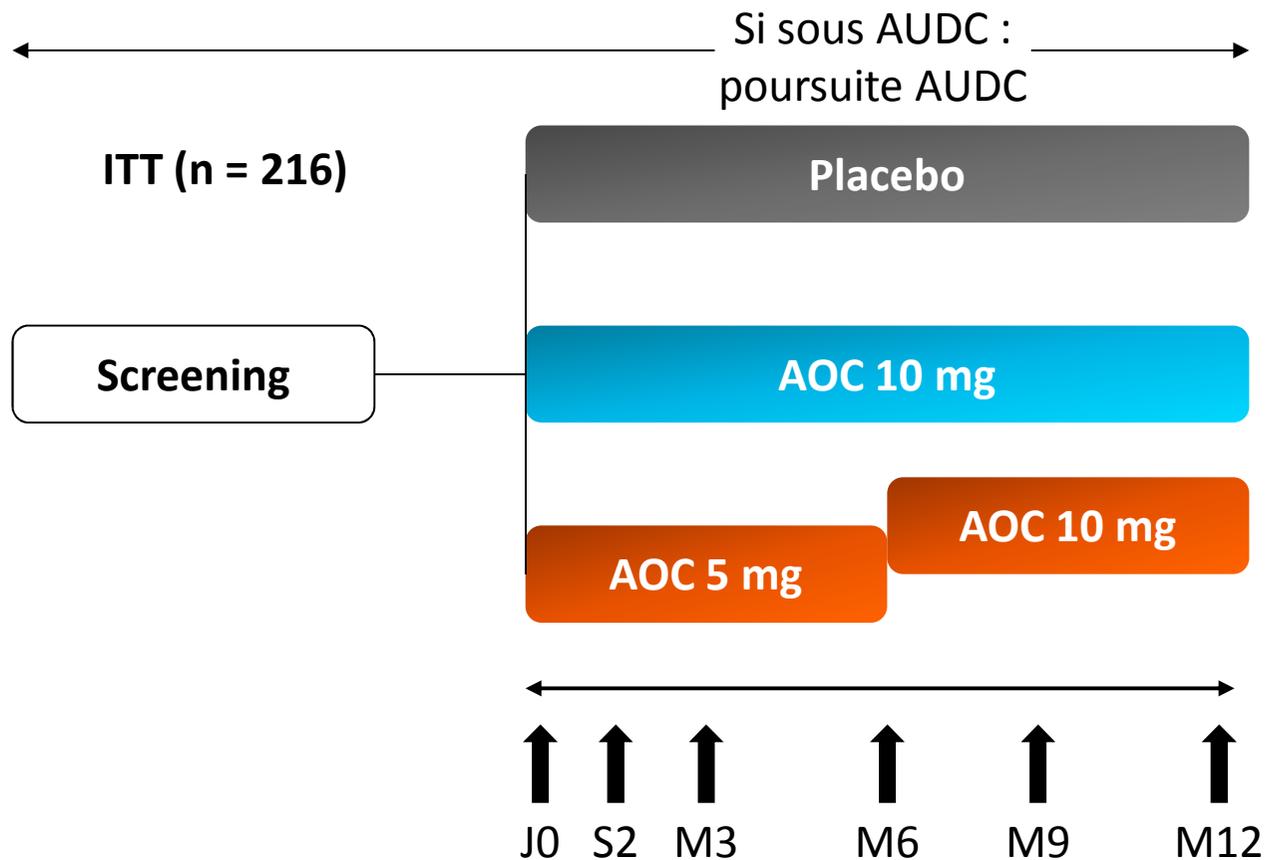
Critère pronostic : complications décès ou TH

En cas de réponse partielle, ne pas oublier:

- Hépatite autoimmune (ALT, IgG, anticorps, PBH).
- Dysthyroïdie (TSH).
- Maladie coeliaque (anticorps).
- Hyperplasie nodulaire régénérative (PBH).
- **Sousdosage en AUDC (interrogatoire, dosage).**

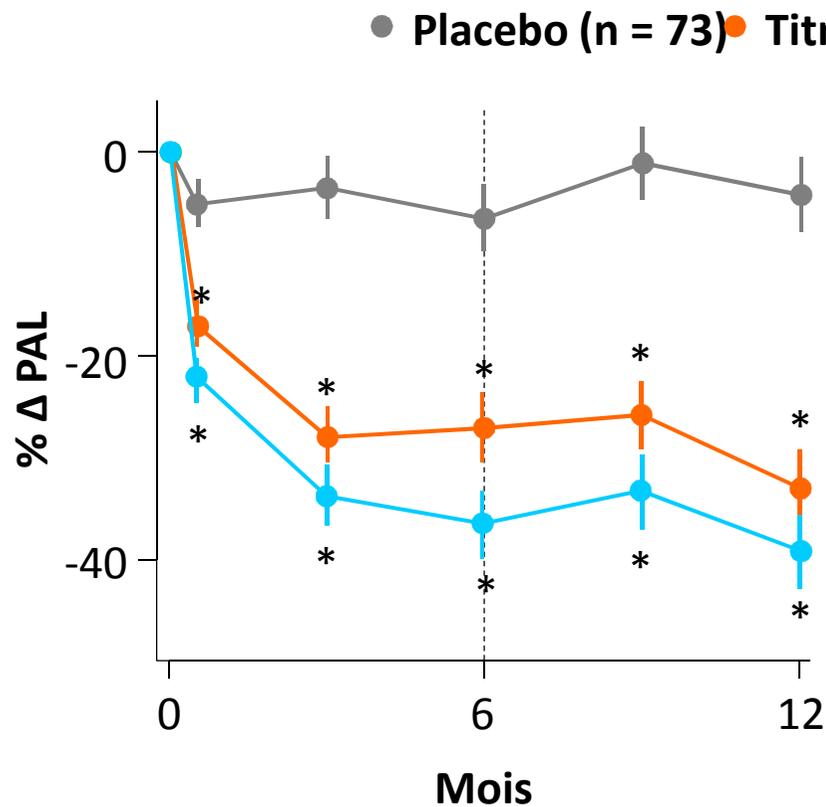
L'acide obeticholique est efficace dans les CBP ne répondant pas à l'AUDC (1)

- Etude de phase III, randomisée en double aveugle
- 216 patients CBP non répondeurs à AUDC (PAL \geq 1,67 LSN et/ou bilirubine $>$ LSN mais $<$ 2 x LSN) ou intolérants à l'AUDC



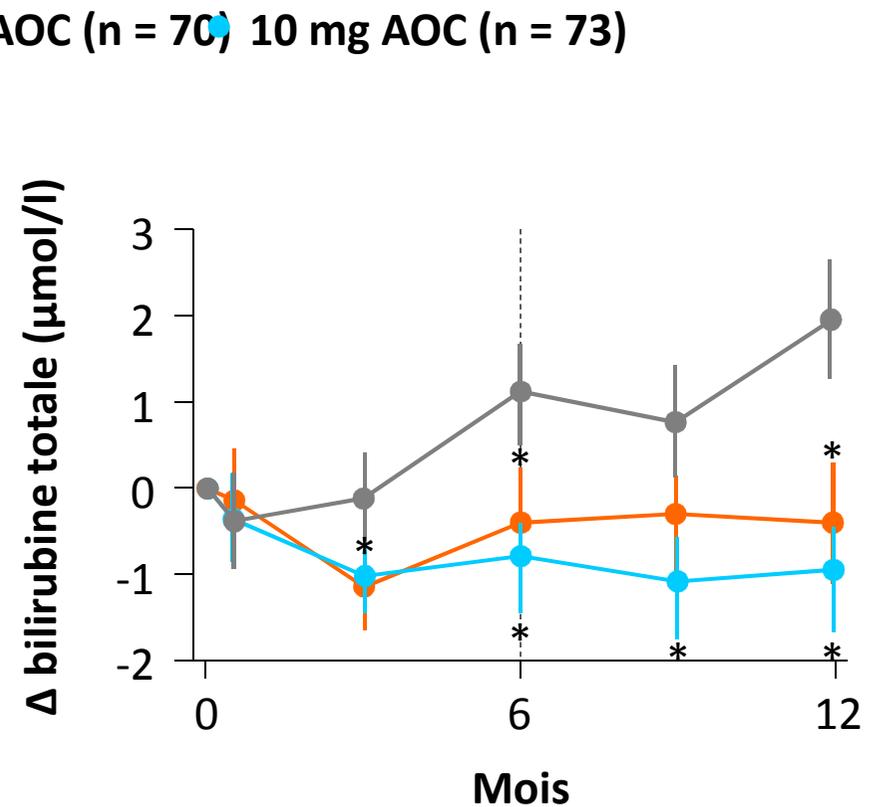
L'acide obeticholique est efficace dans les CBP ne répondant pas à l'AUDC (2)

Evolution des phosphatases



* p < 0,0001 vs placebo

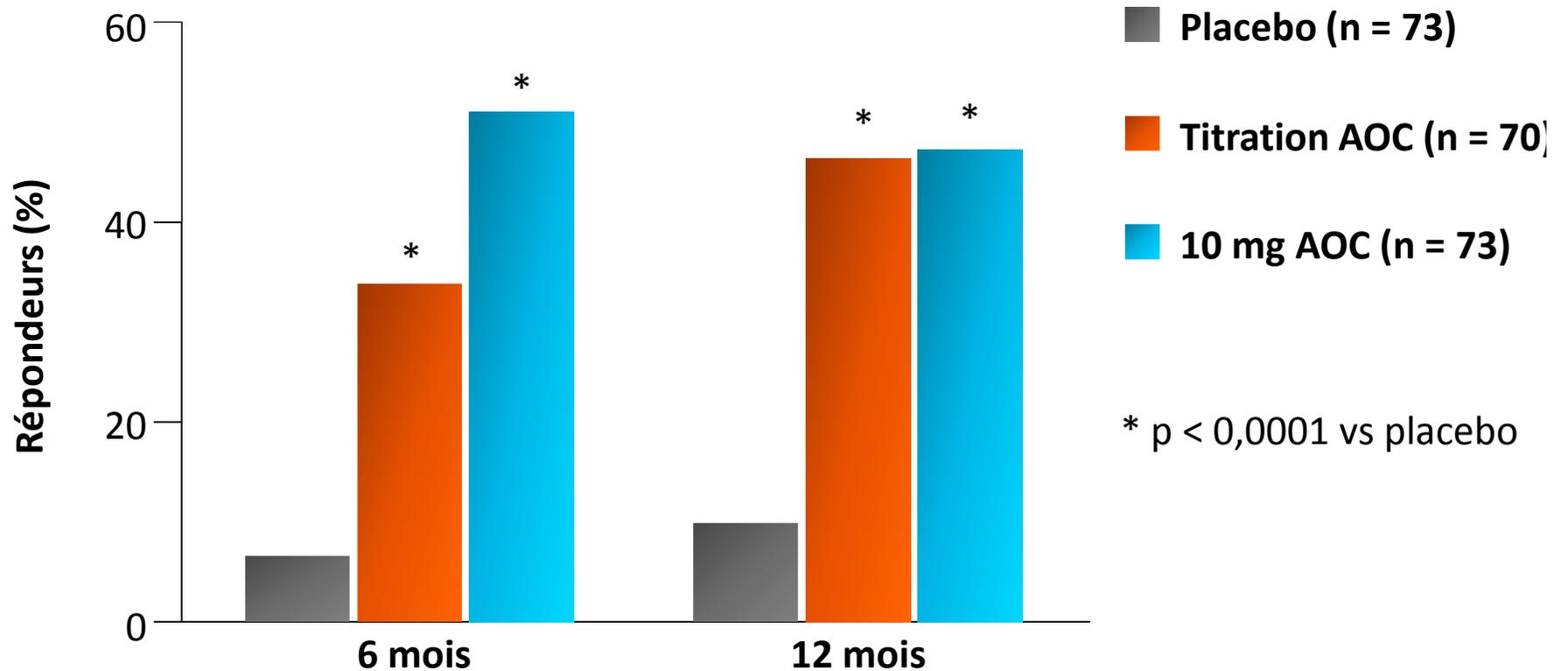
Evolution de la bilirubine



* p < 0,05 vs placebo

L'acide obeticholique est efficace dans les CBP ne répondant pas à l'AUDC (3)

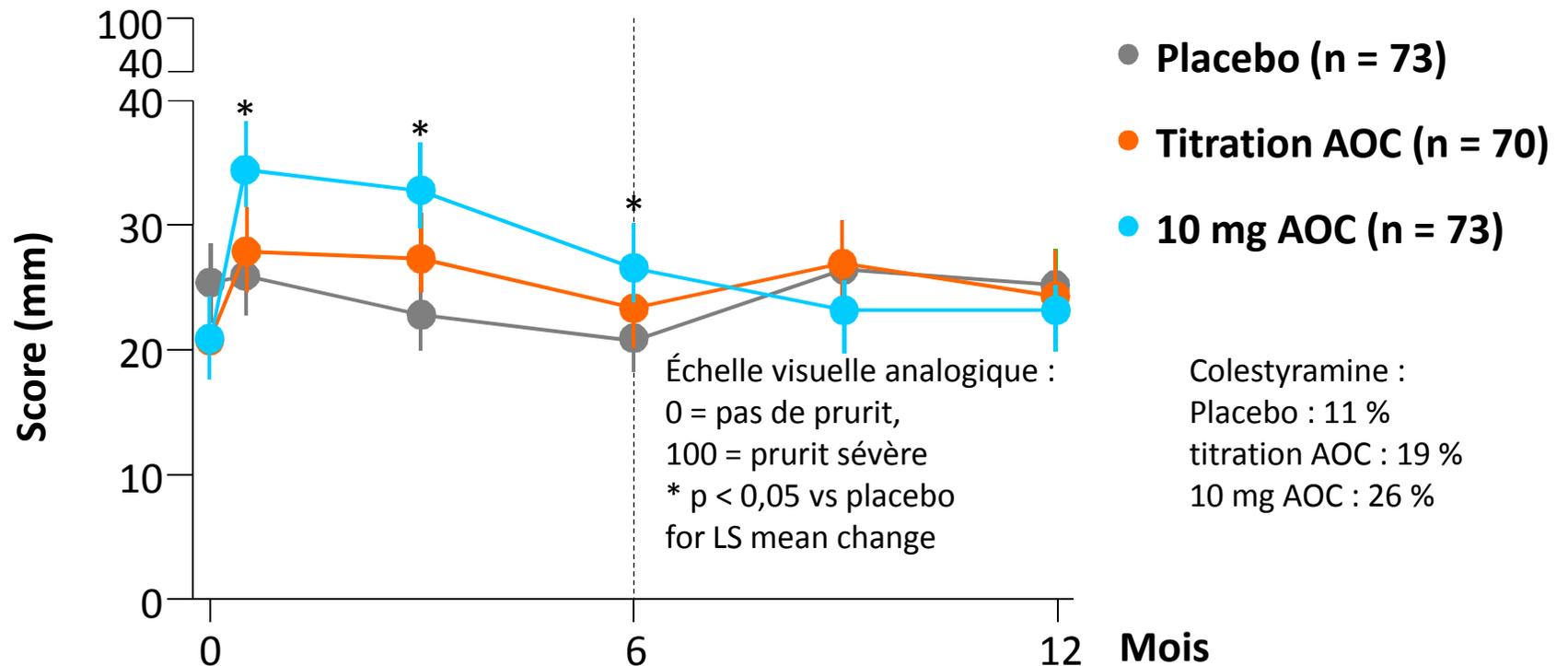
Taux de réponse



➔ Réponse = PAL < 1,67 x LSN + bilirubine < LSN et réduction de PAL d'au moins 15 %

L'acide obeticholique est efficace dans les CBP ne répondant pas à l'AUDC (4)

Evolution du prurit évalué par échelle visuelle analogique



- Arrêt du traitement à cause du prurit : placebo : 0 ; AOC 5 mg : 1 (1 %), AOC 10 mg : 7 (10 %)

➔ La dose de 5 mg modifiable offre le meilleur rapport efficacité/tolérance

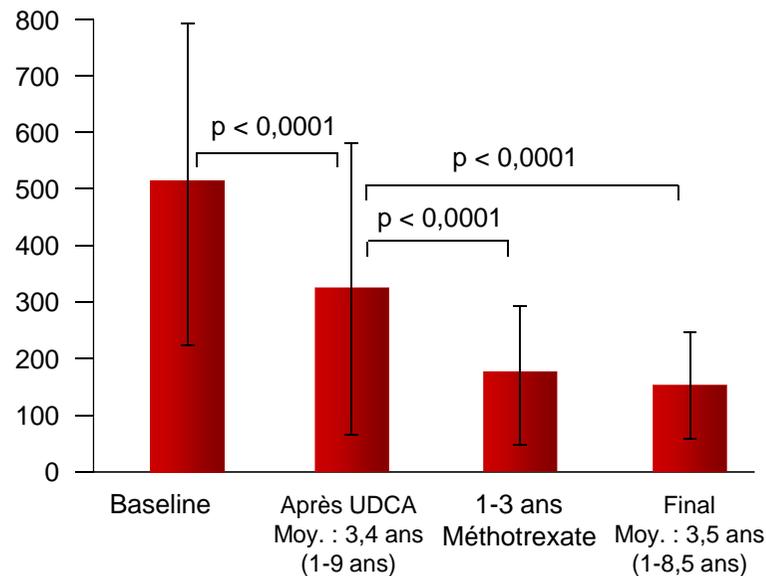
CBP : autres traitements

| Study | Year | Treatment | N (Treat/control) | Study duration | Lab | Histology | OLT-free survival | outcome |
|---------------------|------|----------------------------------|-------------------|----------------|-----|-----------|-------------------|---|
| Heathcote et al | 1976 | Azathioprine | 45 (22/23) | 5 years | - | - | - | No effect on liver test, histology or survival |
| Christensen et al | 1985 | Azathioprine | 248 (127/121) | 11 years | - | - | - | No effect on liver test, histology or survival |
| Minuk et al | 1988 | Ciclosporine vs placebo | 12 (6/6) | 1 year | + | ND | ND | Improved liver test, but high incidence of side effects |
| Wiesner et al | 1990 | Ciclosporine vs placebo | 29 (19/20) | 2 ans | + | + | ND | Improved liver test and AMA improved histology |
| Lombard et al | 1993 | Ciclosporine vs placebo | 349 | 6 years | + | - | - | Prolonged survival in multivariate analysis side effects 50% vs 11% m |
| Lindor et al | 1995 | Methotrexate/ UDCA | 32 | 2 years | - | - | ND | 7 pts withdrawn for side effects. No effects on liver test or histology |
| Gonzales-Koch et al | 1997 | Methotrexate UDCA vs UDCA | 25 (13/12) | 48 weeks | - | - | ND | No effect on liver test or histology |
| Combes et al | 2005 | Methotrexate UDCA vs UDCA | 265 | 7.5 years | - | - | - | No effect on death ,OLT, varices, encephalopathy, bili. histology |

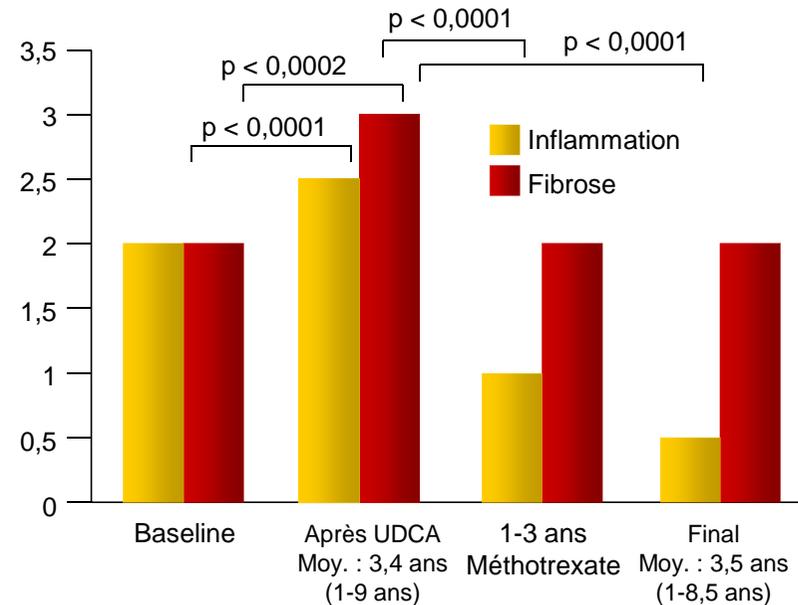
Méthotrexate et cirrhose biliaire primitive : une nouvelle ancienne piste ?

- 91 patients atteints de cirrhose biliaire primitive n'ayant pas répondu à au moins 1 an de traitement par UDCA (13-15 mg/kg/j)
- Ajout de méthotrexate (0,25 mg/kg masse maigre/semaine)

Évolution des phosphatases alcalines



Évolution de la fibrose et de l'inflammation



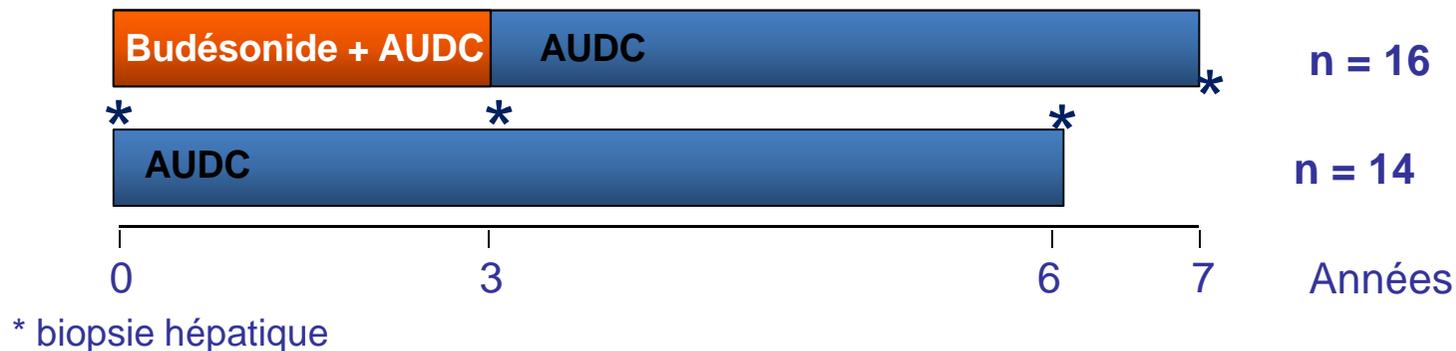
- Après l'ajout de méthotrexate en cas de mauvaise réponse à l'UDCA :
- 47 % (43/91) sont des répondeurs complets
 - 80 % (73/91) ont une amélioration biologique et histologique par rapport à J0 et sous UDCA
 - 4 cas de toxicité rapportée au méthotrexate

CBP : autres traitements

| Study | Year | Treatment | N (Treat/control) | Study duration | Lab | Histology | OLT-free survival | outcome |
|------------------|------|--------------------------------|-------------------|----------------|-----|-----------|-------------------|--|
| Leuschner et al | 1999 | Budenoside UDCA vs UDCA | 39 (20/19) | 2 years | + | + | ND | Improved liver test, IgM, IgG and histology |
| Rautiainen et al | 2005 | Budenoside UDCA vs UDCA | 77(41/36) | 3 years | - | + | ND | Improved histology but no additional improvement |

Effets histologiques retardés de l'association budésonide AUCD dans la CBP

- **Contexte** : une étude précédente, randomisée contrôlée a montré que l'adjonction de budésonide (6 mg) à l'AUCD (15 mg/kg/j) améliorerait l'histologie après trois ans de traitement chez 53 patients ayant une CBP
- Après la fin de cette étude, tous les patients ont continué l'AUCD seul pour une analyse de suivi à long terme
- Le présent travail montre les données histologiques sur une troisième biopsie à distance



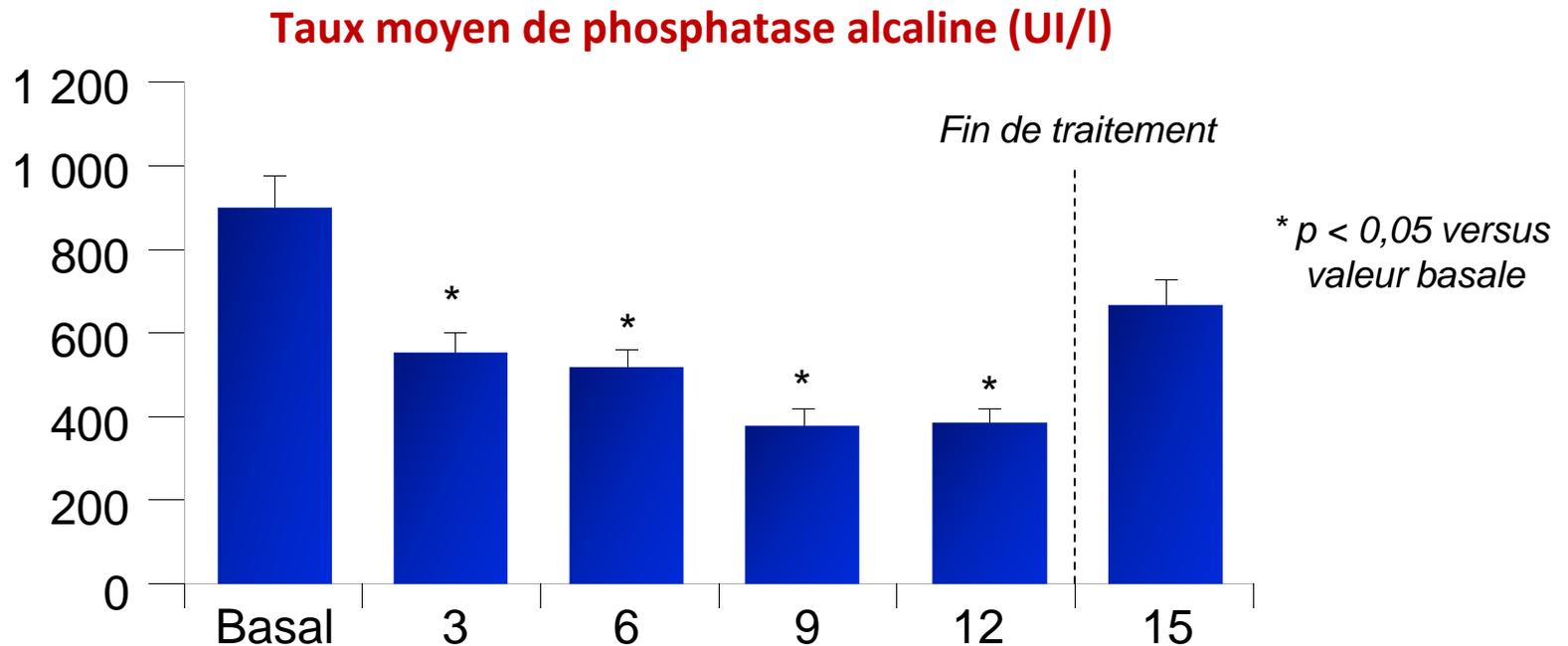
- **Résultats histologiques :**
 - Pas de différence significative entre la deuxième et la troisième biopsie pour le grade, le stade de la maladie et de la fibrose, suggérant que le bénéfice du budésonide est perdu après l'arrêt.
 - Amélioration significative du stade de la maladie entre la 1^{ère} et la 3^e biopsie dans le groupe ayant reçu le traitement combiné initialement (0,73 vs 0,33 ; p = 0,004).
 - Ceci suggère la nécessité d'un traitement combiné à long terme.

CBP : autres traitements

| Study | Year | Treatment | N (Treat/control) | Study duration | Lab | Histology | OLT-free survival | outcome |
|----------------|------|---|------------------------|----------------|--------|-----------|-------------------|---|
| Nakai et al | 2000 | Bezafibrate UDCA vs UDCA | 23(10/13) | 1 year | + | ND | ND | Combined therapy improved liver test |
| Kurihara et al | 2000 | Bezafibrate vs UDCA | 24(12/12) | 1 year | + | ND | ND | Improved liver test more than UDCA |
| Itakura et al | 2004 | Bezafibrate UDCA vs UDCA | 16 | 6 months | + | ND | ND | Improved liver test |
| Iwasaki et al | 2008 | Bezafibrate vs UDCA Bezafibrate UDCA vs UDCA | 45(20/25) 22(12/10) | 1year 1year | = + | ND ND | ND ND | Bezafibrate and UDCA equally improved liver test Additional improvement with combination |

Evaluation de l'adjonction du bezafibrate (agoniste PPAR α) dans la CBP en cas de réponse biologique incomplète à l'acide ursodésoxycholique

- Cette étude a évalué l'adjonction du bezafibrate chez 30 patientes ayant une CBP sans normalisation du taux de phosphatase alcaline sous traitement par acide ursodésoxycholique (14-16 mg/kg/j) depuis $10,1 \pm 1,3$ ans
- Le traitement par bezafibrate 400 mg/jour a été administré pendant 3-12 mois et interrompu pendant 3 mois



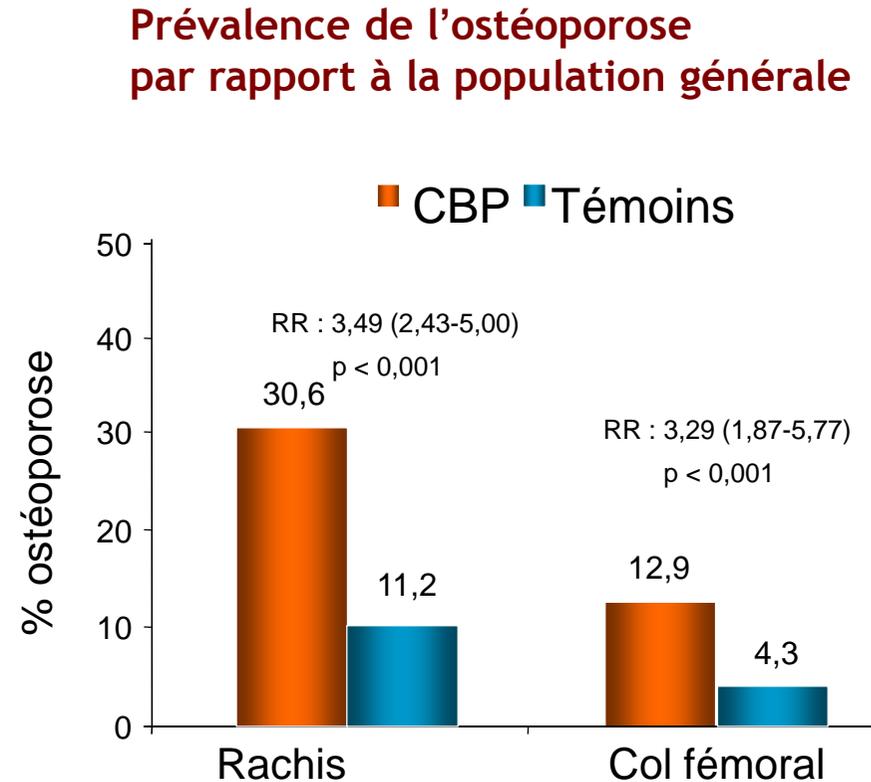
➔ Dans cette étude pilote, l'adjonction du bezafibrate à l'acide ursodésoxycholique pourrait constituer une option thérapeutique attractive

CBP : autres traitements

| Study | Year | Treatment | N (Treat/control) | Study duration | Lab | Histology | OLT-free survival | outcome |
|-------------|------|---|-------------------|----------------|-----|-----------|-------------------|--|
| Mason et al | 2008 | Lamivudine, Zidovudine UDCAvs UDCA | 59 | 6 months | + | ND | ND | Improved ALT but did not improved End points |

Cirrhose biliaire primitive et ostéoporose

- 185 femmes avec CBP
- Fractures :
 - Prévalence : 20,8 %
 - Facteurs associés :
 - âge plus élevé
 - taille plus petite
 - ostéoporose
 - ménopause
- Ostéoporose
 - Prévalence
 - rachis : 30,6 %
 - col fémoral : 12,9 %
 - Facteurs associés :
 - âge élevé
 - poids plus petit
 - taille plus petite
 - gravité de la maladie
 - score histologique



CBP: prévention ostéopénie / ostéoporose

- **Prévention :**
 - Vitamine D (1000 UI/j)
 - Supplémentation calcique (1500mg/j)
- **Traitement curatif : moins codifié**
 - Oestrogènes
 - Etidronate
 - Alendronate 70mg /sem ++
- **Ostéodensitométrie tous les 2 à 3 ans**

Traitement prurit rebelle malgré AUDC

- Cholestyramine: 16g/j 4 doses à distance >2h AUDC
- Rifampicine: 600 mg/j
- Sertraline : 75-100 mg/j
- Antagonistes opioïdes :
 - Naloxone : (perfusion IV : 0,2-0,4 µg/kg par minute)
 - Nalméfène (2mg x 2/j jusqu'à 20 mgx2/j)
 - Naltréxone : 50mg/j jusqu'à 50mgx2/j)
- Autres
 - Dronabinol (Marinol® 5mg)

Transplantation hépatique pour CBP

- CBP évoluées avec IHC, complications HTP, CHC
- Prurit réfractaire
- Taux de survie à 1 et 5 ans : 92% et 85%
- Taux de récurrence CBP à 10 ans : 30%

Cholangite sclérosante primitive

- Maladie chronique caractérisée par une inflammation progressive avec une fibrose des voies biliaires responsable de sténoses étagées des VB
- Prévalence : 0,2-14 / 100.000
- Prédominance masculine 2/1
- Age au diagnostic : 30-40 ans
- Association fréquente avec MICI (70%) RCH (80%)
- Ac anti pANCA (65à 95%)

Cholangite sclérosante primitive

- Asymptomatique : 15 à 40%
- Asthénie (43-75%) , Ictère (30-69%) , prurit (25-59%), douleurs abdominales (16-37%), perte de poids (10-34%).
- Examen : hépatomégalie (34-62%) splénomégalie (14-30%)
- PAL (3 à 10xLSP) 95%, cytolyse hépatique (2 à 3xLSN)
- Bilirubine souvent nle , augmentation IgG (60%)
- **Cholangio IRM** : examen de choix, sténoses étagées avec dilatations (aspect perlé)
- Cholangiographie rétrograde
- PBH : inflammation et fibrose péri-canalaire, prolifération canaux biliaires, oblitération des canaux biliaires

Cholangite sclérosante primitive

- Eliminer une cholangite secondaire

Cholangite à cryptosporidium chez les patients VIH

Cholangiocarcinome

Lithiase cholédocienne

Métastases biliaires

Cholangite à éosinophile

Cholangite à IgG4

Chimiothérapie intra-artérielle

Cholangite ischémique

Mastocytose systémique avec atteinte hépatobiliaire

Atteinte biliaire d'hypertension portale

Cholangite récurrente

Traumatisme biliaire iatrogénique

Histiocytose X

Pseudo-tumeur inflammatoire

- Diagnostic: **Cholestase + cholangio IRM**

Cholangite sclérosante primitive

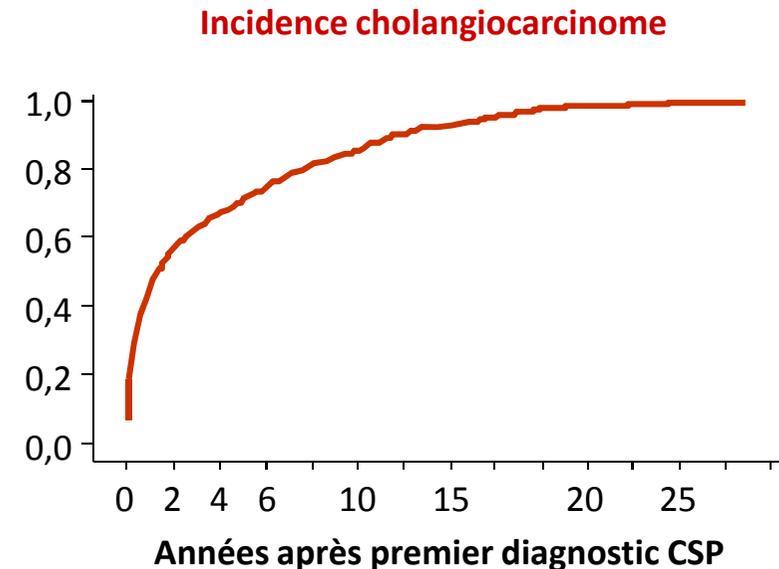
- Histoire naturelle :
 - Episode de cholangite
 - Cirrhose biliaire
 - Cancer :
 - Cholangiocarcinome (10,3% à 37%)
 - Cancer du colon

Recommandation EASL :

- **Cholangio IRM ou échographie annuelle**
- **MICI : coloscopie annuelle**

Cholangite sclérosante primitive : une cohorte mondiale observationnelle

- 6 205 patients, suivi moyen 21 ans, 1980-2010
- Critères d'inclusion : CSP, CSP des petits canaux, CSP + HAI, CSP + cholangite IgG4
- Les chiffres-clés :
 - 65 % hommes, âge diagnostic 40 ans
 - MICI associée (68,7 %), K colo-rectal (4 %)
 - K hépato-biliaire (11,9 %)
[cholangiocarcinome (10,3 %), CHC (0,7 %),
K de la vésicule biliaire (0,9 %)]
 - Transplantation hépatique (20,9 %)
 - Survie globale sans transplantation (65,6 %)
 - Suivi moyen : 21 ans



Risque de K hépato-biliaire diminué

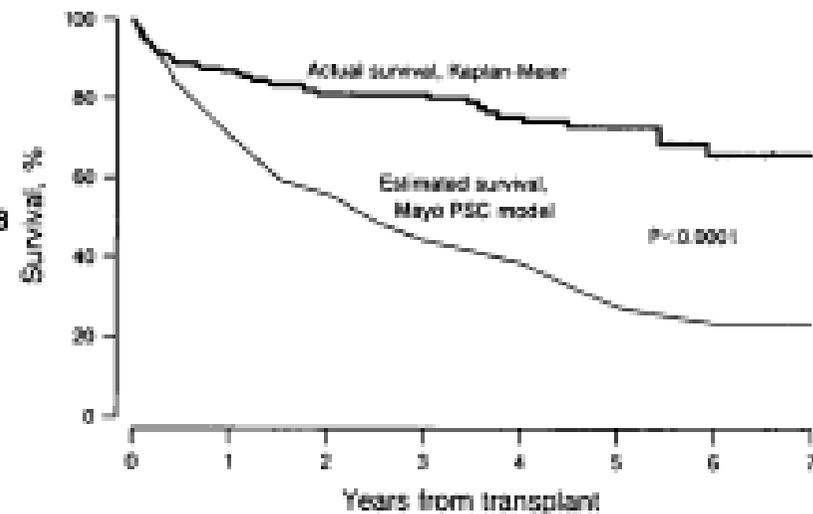
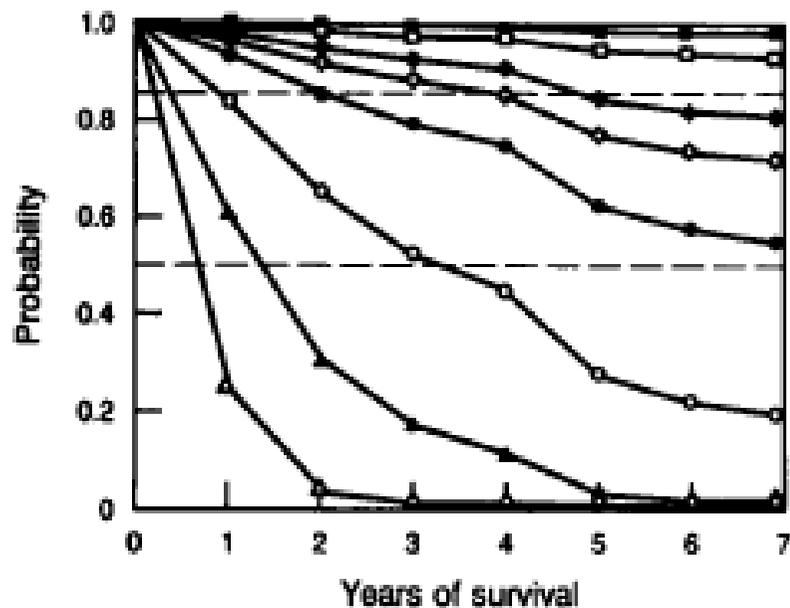
Femmes
CSP + HAI
IgG4 < 2 g/l
Maladie Crohn (par rapport à RCUH)
Diagnostic CSP avant 41 ans

- ➔ Cette approche pluricontinentale permet de gommer l'influence des disparités géographiques, et d'identifier les facteurs qui modulent l'histoire clinique des patients atteints de CSP

Cholangite sclérosante primitive

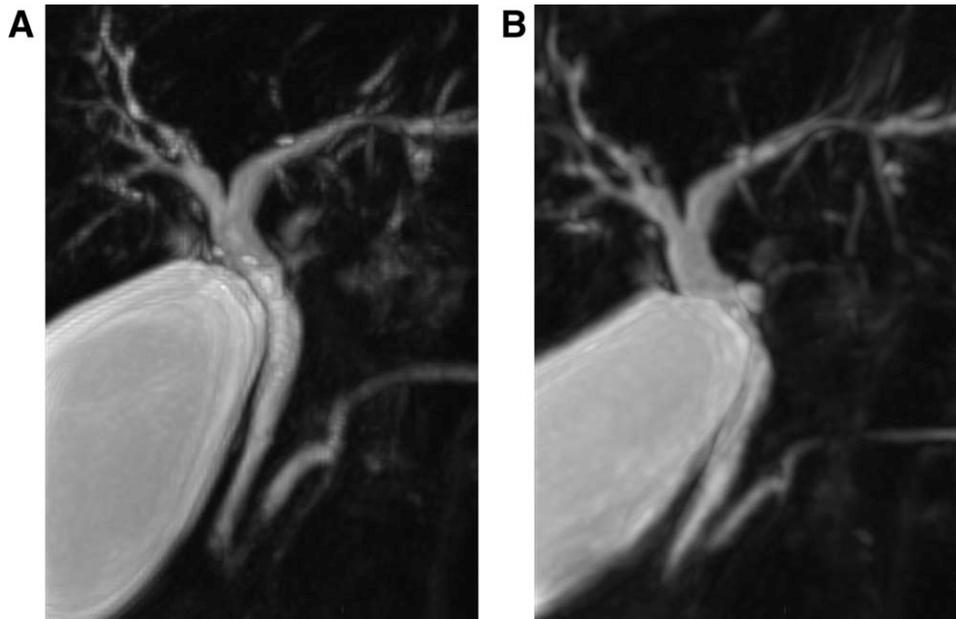
Mayo clinic Risk Score

- $R = 0,06 \times \text{age} + 0,85 \times \log(\text{minimum bili ou } 10) - 4,39 \times \log(\text{minimum Hb ou } 12) + 0,51 \times \text{stade PBH} + 1,59 \times \text{MICI}$



Intérêt de la cholangio IRM

- 64 patients CSP suivi 4 ans (1-9ans)
 - 58% aggravation
 - 42% stable
- 2 scores pronostiques (dilatation des VB, dysmorphie, HTP)



| | Regression Coefficient | 95% Confidence Interval | | P Value |
|---------------------------|------------------------|-------------------------|------|---------|
| Without gadolinium | | | | |
| IH dilatation | 0.71 | 0.16 | 1.26 | 0.010 |
| Dysmophy | 1.67 | 0.66 | 2.69 | 0.001 |
| PH | 0.84 | 0 | 1.70 | 0.050 |
| With gadolinium | | | | |
| Dysmophy | 2.12 | 0.89 | 3.34 | 0.001 |
| Parenchymal heterogeneity | 1.51 | 0.28 | 2.72 | 0.020 |

Cholangite sclérosante primitive.

Valeur pronostique de l'élasticité hépatique

- 168 malades suivis durant 4 ans (66 malades avec PBH)
- Etude rétrospective monocentrique

Performance diagnostique du FibroScan

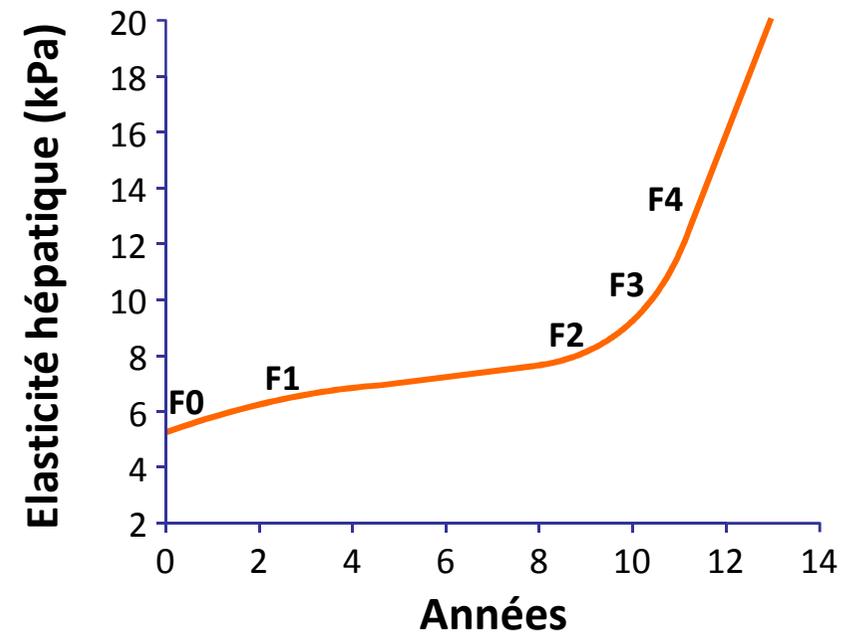
| METAVIR | Valeur seuil (kPa) | AUROC | Performance |
|---------|--------------------|-------------|-------------|
| ≥ F1 | 6,5 ± 1,1 | 0,73 ± 0,09 | 0,71 ± 0,11 |
| ≥ F2 | 8,1 ± 0,7 | 0,84 ± 0,05 | 0,81 ± 0,04 |
| ≥ F3 | 10,8 ± 2,3 | 0,93 ± 0,03 | 0,93 ± 0,06 |
| F4 | 13,4 ± 1,7 | 0,95 ± 0,03 | 0,91 ± 0,04 |

Cholangite sclérosante primitive.

Valeur pronostique de l'élasticité hépatique

Taux de progression de l'élasticité hépatique
en fonction de la fibrose initiale

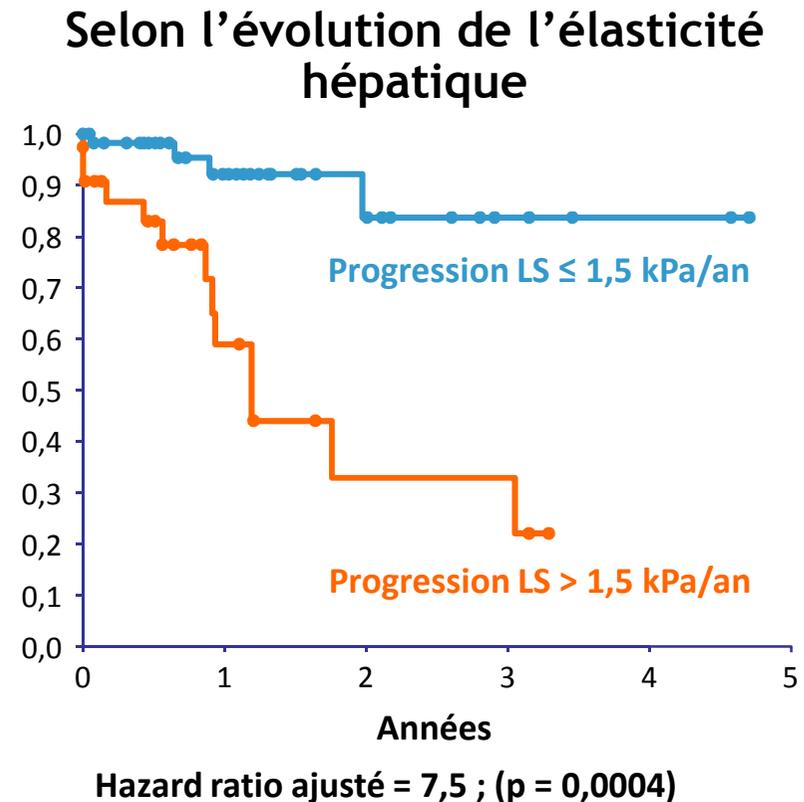
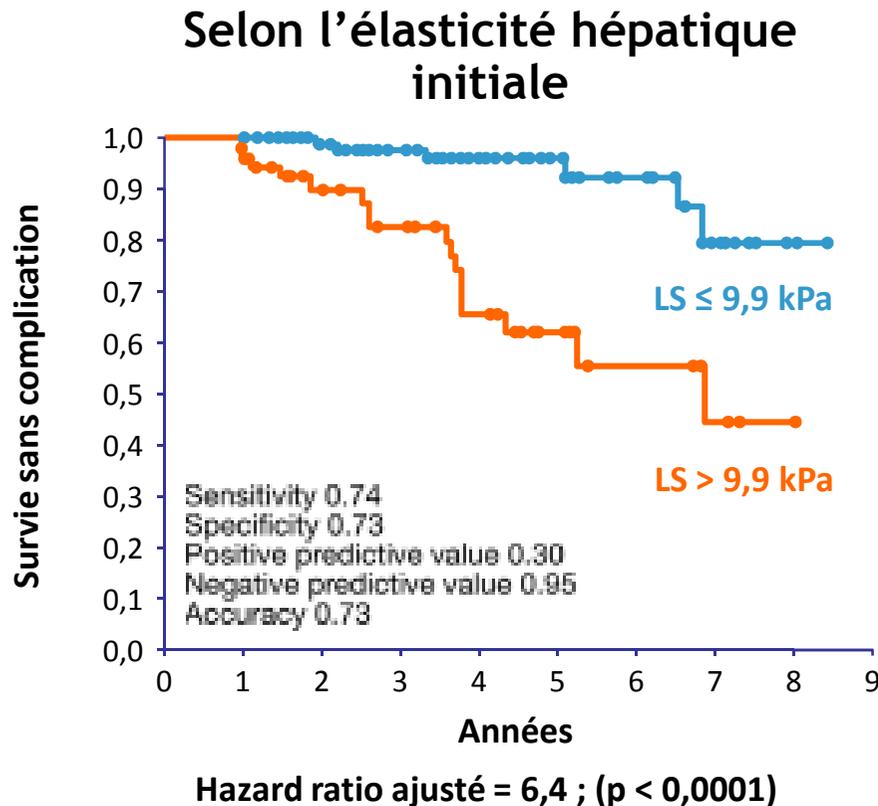
| Stade initial | Taux (kPa/an) |
|---------------|-----------------|
| F0 | 0,47 \pm 0,45 |
| F1 | 0,25 \pm 0,67 |
| F2 | 1,64 \pm 0,78 |
| F3 | 3,40 \pm 0,89 |
| F4 | 4,37 \pm 0,76 |



Cholangite sclérosante primitive.

Valeur pronostique de l'élasticité hépatique

Survie sans complication



➔ L'élasticité initiale et son évaluation sont des facteurs indépendants de survie des patients avec CSP

LS : élasticité hépatique

Corpechot C et al., EASL 2014, Abs. O84 actualisé
Corpechot C et al Gastroenterology 2014; 146: 970-979.

Traitement CSP

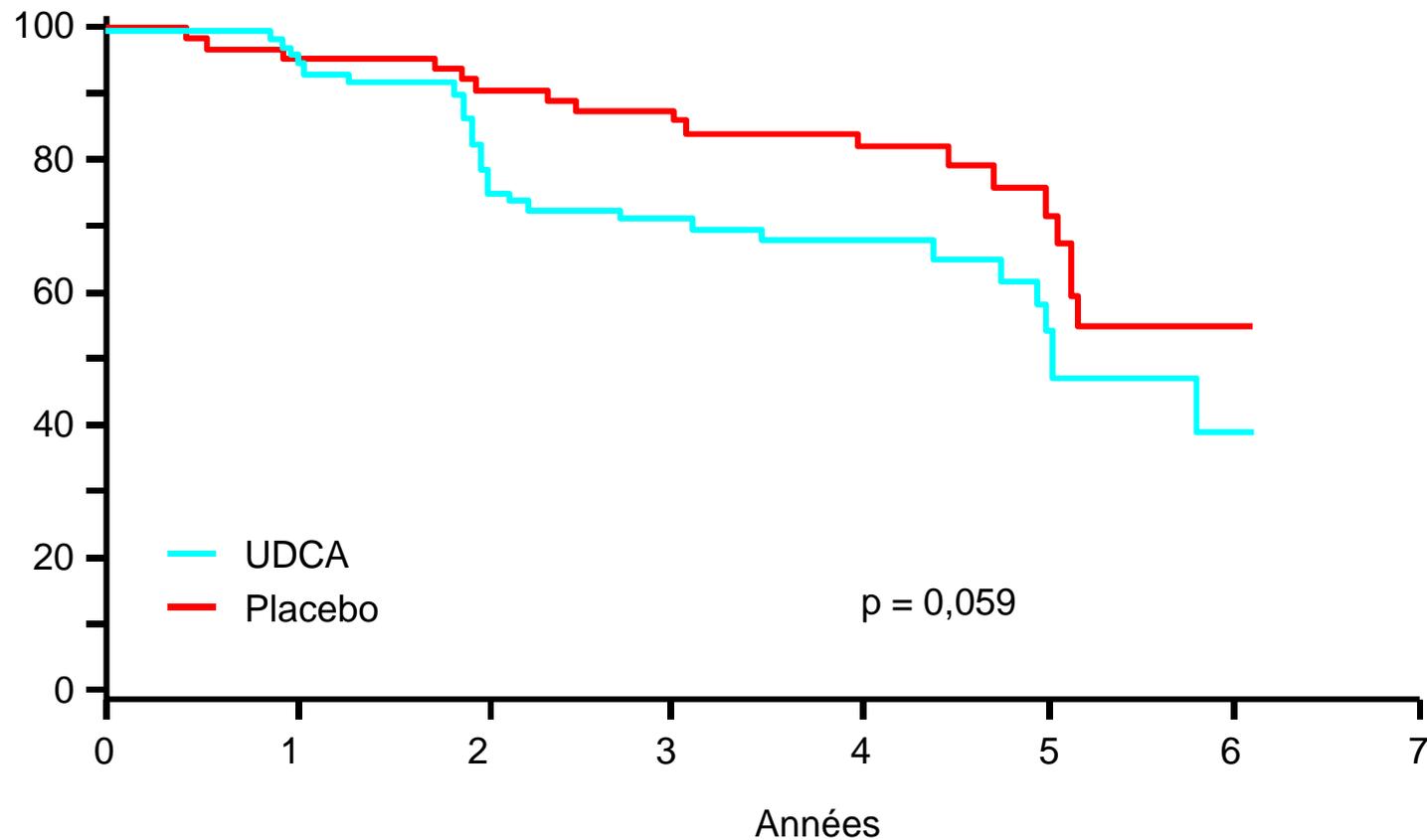
- AUDC : oui mais ?
- Les autres ?
- Transplantation hépatique

Traitement CSP : AUDC

| Study | Year | Dose (mg/kg/d) | N (treat/control) | Study duration | Lab | Histology | CCA | OLT-free survival | Outcome |
|----------------|------|----------------|-------------------|----------------|-----|-----------|-----|-------------------|--|
| O'Brien et al | 1991 | 10 | 12 | 2.5 years | + | ND | ND | ND | Improved liver tests in treatment periods and worsening in non treatment period |
| Beuers et al | 1992 | 13-15 | 14 (6/8) | 1 year | + | + | ND | ND | Significant improvement in liver biochemistry |
| Stiehl et al | 1994 | 750/d | 20(10/10) | 3 months | + | ND | ND | ND | Significant improvement in liver tests |
| De Maria et al | 1996 | 300 BID | 40 (20/20) | 2 years | | | | | No effect on liver test or cholangiography |
| Lindor et al | 1997 | 13-15 | 102 (51/51) | 2.2 years | + | - | ND | - | No significant effect on primary end points (death, OLT, histology, Lab) |
| Mitchell et al | 2001 | 20 | 26(13/13) | 2 years | + | + | ND | ND | UDCA improved liver test, histology and cholangiography |
| Harmois et al | 2001 | 25-30 | 30 | 1year | + | | ND | ND | Improved Mayo risk score for UDCA and for high dose vs low dose, improved liver test results |
| Olsson et al | 2005 | 17-23 | 198 (97/101) | 5 year | + | ND | - | - | No effect on death, OLT, CCA or liver tests |
| Lindor et al | 2009 | 28-30 | 149 (76/73) | 6 years | + | | ND | - | Terminated ayt 6 years as worse outcome in treatment group for death and OLT, improved liver tests |

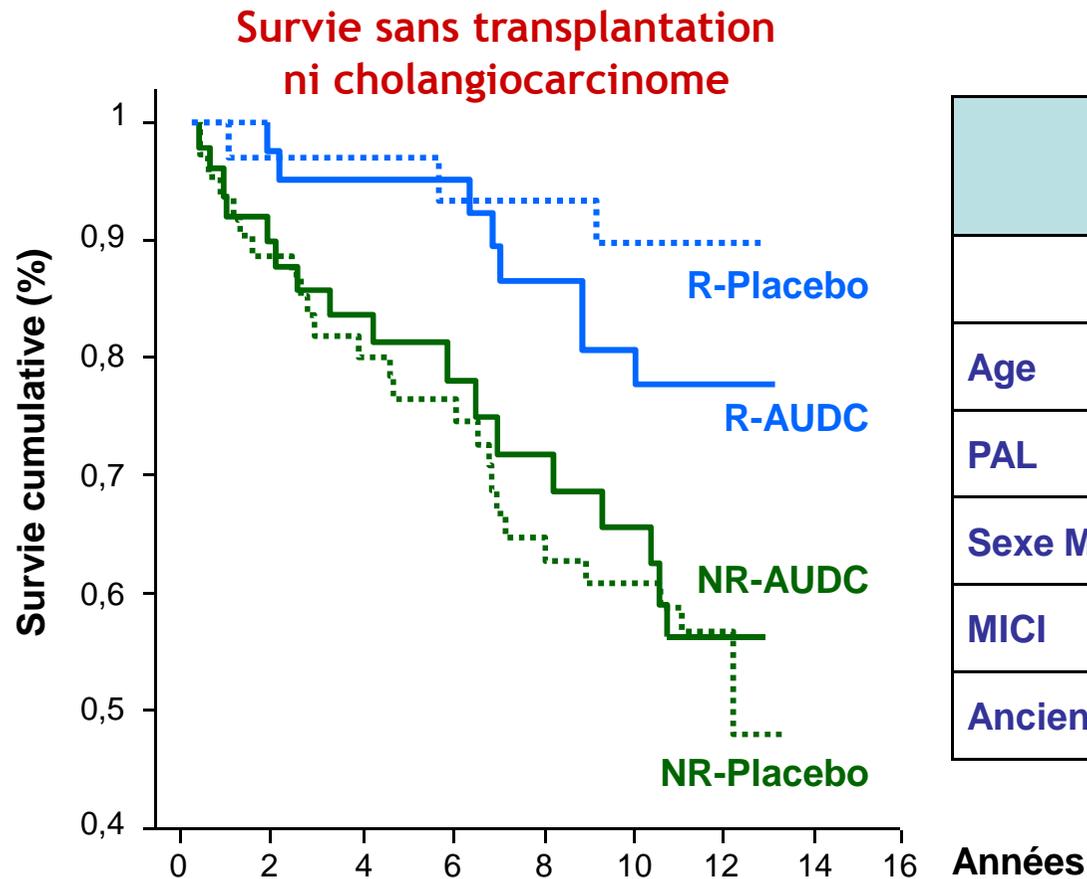
Cholangite sclérosante primitive : l'acide ursodésoxycholique à forte dose est-il délétère ? (3)

Survie sans transplantation hépatique ni complication
(non ajusté)



Cholangite sclérosante primitive : la baisse spontanée des phosphatases alcalines est de bon pronostic

- Analyse rétrospective (à 14 ans) de l'essai scandinave (négatif) de l'AUDC dans la CSP
- Réponse biochimique : PAL normales ou $\downarrow \geq 40\%$ à 1 an



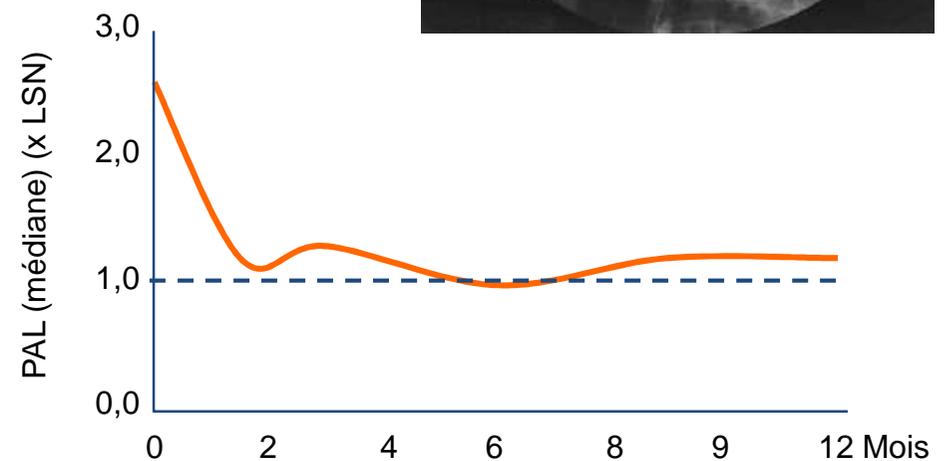
Caractéristiques

| | Répondeurs | Non-répondeurs |
|----------------|-------------|----------------|
| | 79 (40,5 %) | 116 (59,5 %) |
| Age | 42,6 | 43,7 |
| PAL | 2,1 | 2,2 |
| Sexe M | 76 % | 68 % |
| MICI | 84 % | 84 % |
| Ancienneté CSP | 5,7 | 6,1 |

➔ La « réponse biochimique » isole un groupe de meilleur pronostic dans la CSP

Fénofibrate dans la CSP après réponse incomplète à l'acide ursodésoxycholique

- 13 malades avec CSP
 - 8 MICI, 5 fibroses extensives
 - Traités par AUDC 13-22 mg/kg depuis > 4 ans, réponse biochimique incomplète
- Fénofibrate (agoniste PPAR α) 200 mg/j /6-12 mois
- Résultats
 - 1 arrêt pour myalgies (CPK Nale)
 - Diminution dès 1,5 mois
 - PAL 2,62 N \rightarrow 1,19 N
 - GGT 4,92 N \rightarrow 3,15 N
 - Diminution plus lente de
 - ALAT, IgG, IgM
 - Albumine et bilirubine inchangées



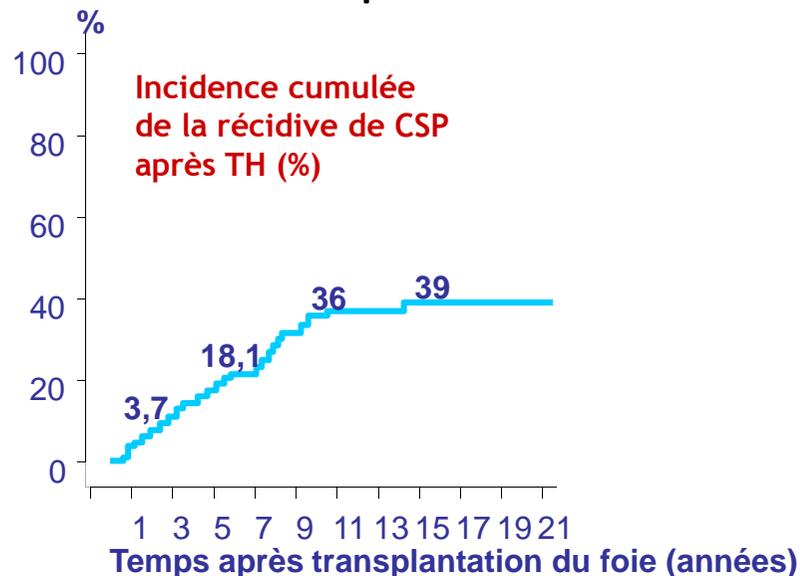
➔ Conclusion : l'ajout de fénofibrate corrige durablement les anomalies de la CSP chez les malades répondant incomplètement à l'AUDC

Traitement CSP : les autres

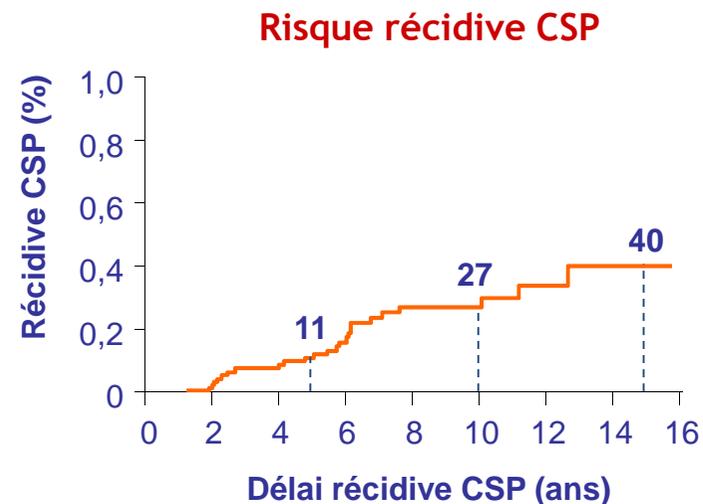
| Study | Year | Treatment | N (treat/pla cebo) | Study duration | Lab | Histology | OLT-free survival | Outcome |
|----------------|------|---|--------------------------|-------------------|-----|-----------|----------------------|--|
| La Ruso et al | 1988 | Penicillamine | 70 (39/31) | 3 years | - | - | - | No effect on liver tests, histology and survival |
| Knox et al | 1994 | Methotrexate | 24 (12/12) | 2 years | + | - | - | Improved ALP, no effect on histology, cholangiography or outcome |
| Olsson et al | 1995 | Colchicine | 84 (44/40) | 3 years | - | - | - | No effect on liver tests, histology or survival |
| Sterling et al | 2004 | Mycophenolate mofetil+ UDCA s UDCA | 25 (12/13) | 2 years | - | - | - | No effect on liver tests, histology, cholangiography or Mayo score |
| Fakkila et al | 2004 | Metronidazole + UDCA | 80 (39/41) | 36 months | + | + | | Improved liver test and Mayo risk score but no improvement in histology or cholangiography |
| Hommes et al | 2008 | Infliximab | 10(6/4) | 12 months | - | - | ND | Study stopped prematurely due to no treatment benefit , no effect on liver tests and histology |

Transplantation hépatique pour CSP

- Traitement des formes évoluées (IH, complications HTP, cholangites récurrentes, dysplasie)
- Cholangiocarcinomes: TH possible mais conditionnée aux résultats d'une chimio néoadjuvante et endobrachythérapie
- Survie à 1 et 5 ans : 90% et 85%
- Récidive après TH :



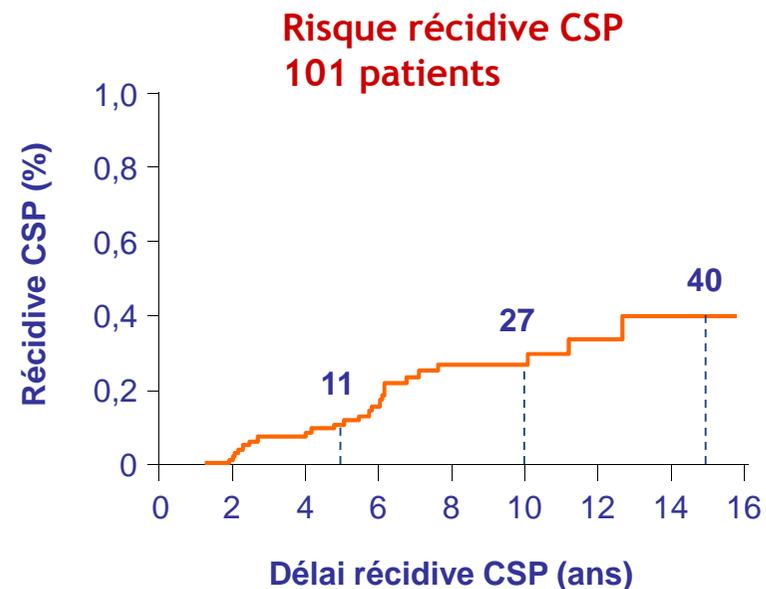
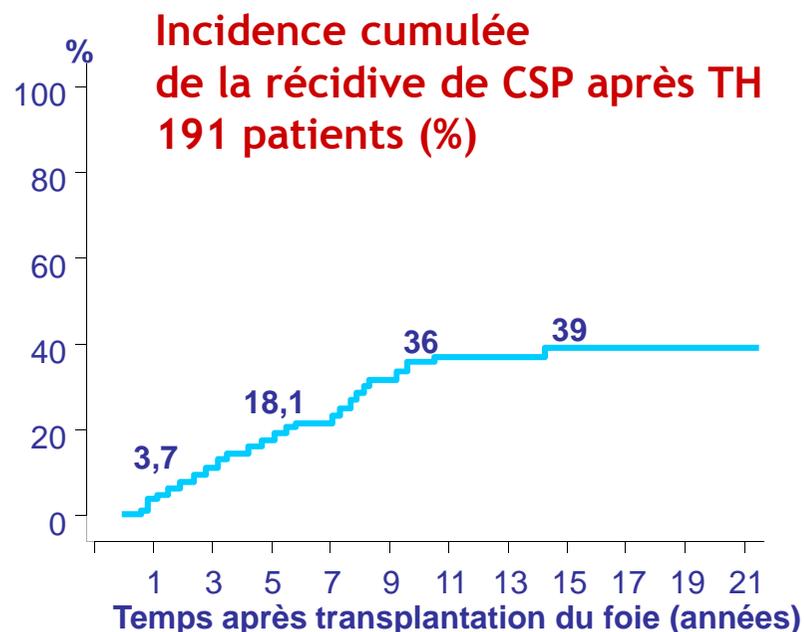
Weismüller T, Allemagne, EASL 2013, Abs. 97 actualisé



Singh S, USA, EASL 2013, Abs. 183 actualisé

Transplantation hépatique CSP

facteurs de récurrence



- Facteurs de risque de récurrence en analyse multivariée

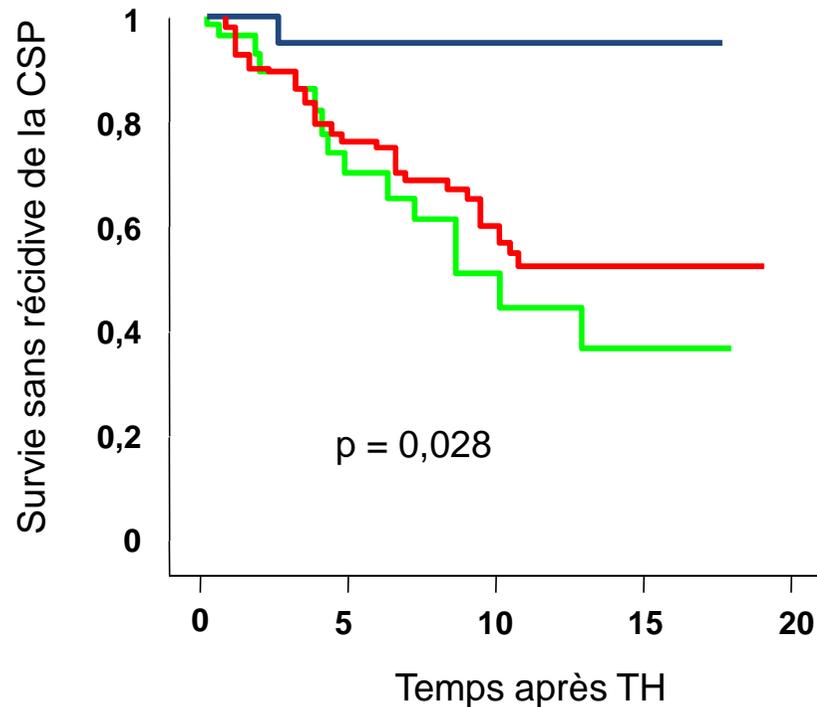
- MELD ≥ 14 au moment de la greffe
- Colite ulcéreuse associée
- Utilisation inhibiteurs mTOR

- Facteurs de risque de récurrence CSP en analyse multivariée

- MMF délétère
HR = 3,25 (1,31-9,10) ; p = 0,01
- Stéroïdes > 6 mois protecteur
HR = 0,25 (0,08-0,69) ; p = 0,006

Cholangite sclérosante primitive (CSP) : colectomie prophylactique ou fortement encouragée ?

Risque de récurrence de la CSP
selon la réalisation d'une colectomie



- Colectomie pré ou pendant la TH
- Colectomie post-TH
- Pas de colectomie

- 230 pts transplantés pour CSP entre 1986-2006
- Suivi médian 83 mois
- 64 % de patients avaient une MICI associée

- La colectomie avant ou pendant la TH protégeait du risque de récurrence de la CSP après TH
- Un greffon stéatosique (provenant de l'élargissement des critères de recevabilité du greffon) augmentait significativement et indépendamment le risque de récurrence de la CSP après TH

Dépistage du cholangio-carcinome dans la cholangite sclérosante : quelles méthodes ? (1)

- Cholangio-carcinome compliquant une cholangite sclérosante
- Première évaluation à la Mayo-Clinic entre Janv. 2000 et Déc. 2005
- Etude rétrospective (suivi jusqu'en Déc. 2006) :
 - Cholangite sclérosante sans cholangio-carcinome : n = 207
 - Cholangite sclérosante avec cholangio-carcinome : n = 23

| CA 19-9 > 20 UI/ml ou anomalies à l'imagerie | Performance diagnostique |
|--|---------------------------------|
| Echographie | 65 % |
| Scanner | 47 % |
| IRM | 47 % |
| Bili IRM | 47 % |
| IRM + bili IRM | 47 % |
| Cholangiographie par cathétérisme rétrograde | 49 % |

Dépistage du cholangio-carcinome dans la cholangite sclérosante : quelles méthodes ? (2)

| CA 19-9 > 20 UI/ml ou anomalie échographique | Performance diagnostique |
|--|---------------------------------|
| Cholangiographie par IRM (bili IRM) | 70 % |
| Cholangiographie par cathétérisme rétrograde | 69 % |

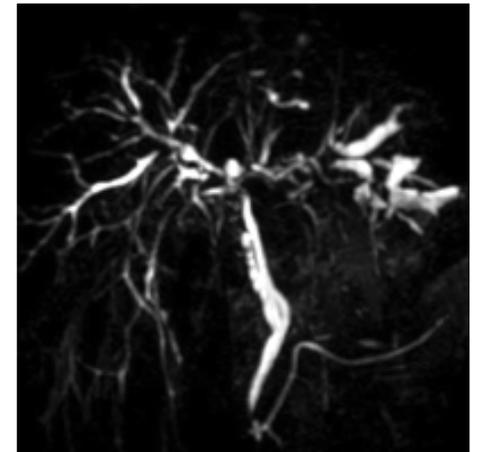
| | Sensibilité | Spécificité | VPP | VPN |
|-------------------------|--------------------|--------------------|------------|------------|
| Cytologie (%) | 50 % | 97 % | 88 % | 83 % |
| Analyse d'image (%) | 57 % | 90 % | 80 % | 75 % |
| Immuno fluorescence (%) | 86 % | 75 % | 71 % | 88 % |

Cholangite sclérosante primitive à IgG4 : une forme cortico-sensible

- 285 cas de CSP
- 33 (12 %) avec IgG4 > 1,4 g/l dont 24 évaluables
 - 17 H, 7 F
- Maladies associées :
 - MICI 17 (74 %)
 - Pancréatite auto-immune : 4 (17 %)
- Atteinte des VBIH et VBEH
 - Distales 10/23
 - Hilaires 4/23
 - « Dominante » 12/23
- Présentation
 - Ictère : 11/24 (46 %)
 - Cirrhose : 12/24 (50 %)

➔ Conclusion : penser au diagnostic.
Test corticoïde ?

- Prédnisone : 40mg/j : 18 malades`
- Ictère : amélioration significative chez 9/10 malades (p=0,046)
 - Amélioration de la cholestase 8/8
diminution PAL > 30%
 - Diminution IgG4
 - Ablation prothèse biliaire 8/8
 - Effets secondaires
 - Diabète : 5
 - Ostéopénie 2
 - Rechute 11/18



Syndrome de chevauchement HAI

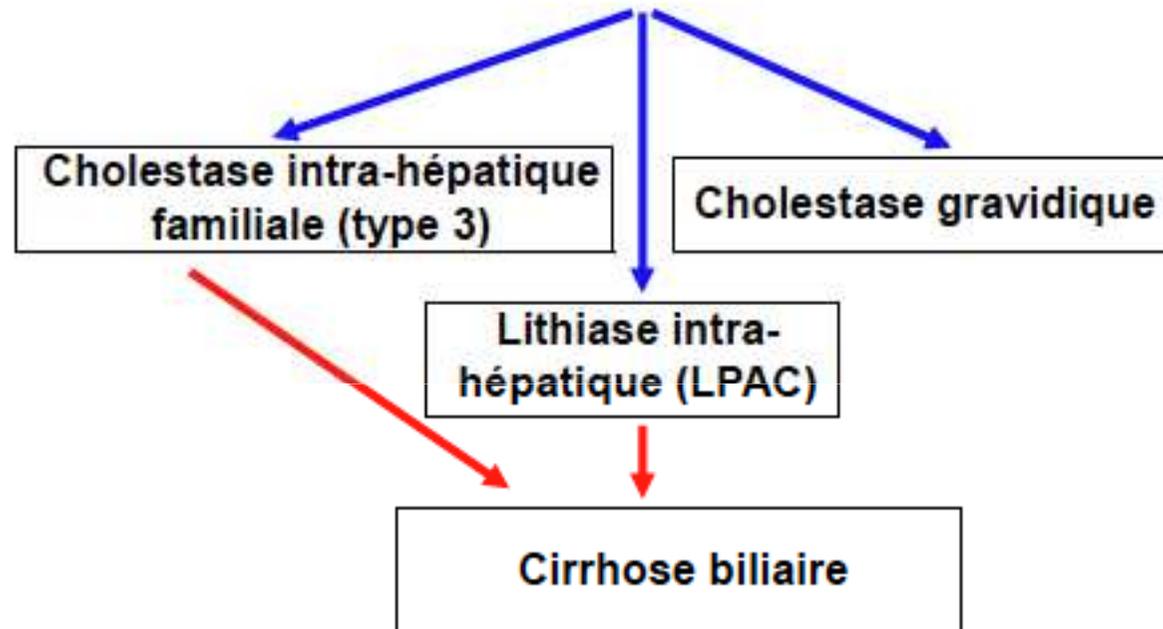
- CBP / HAI :
 - < 10% des patients
- CSP/HAI :
 - 8 à 49% selon les séries
- Critères : (au moins 2 critères)
 - ALAT > 5N
 - PAL /ALAT < 1,5
 - Augmentation IgG > 2x LSN
 - Ac anti ML > 1/80
 - Nécrose parcellaire modérée ou sévère
- Traitement :
 - Initial : AUCD puis azathioprine et budénoside
 - En cours CBP ou CSP : azathioprine et budénoside

Conclusions

- Hépatopathies cholestatiques chroniques constitue un groupe de maladies pour lesquelles les connaissances physiopathologiques doivent être améliorées.
- De nouvelles entités sont en cours de caractérisation
- De nouveaux outils de surveillance et pronostiques doivent être utilisés (fibroscan , marqueurs de fibroses et Imagerie)
- L'AUDC reste le traitement initial de ces maladies
- La transplantation hépatique a une place importante dans le traitement et doit être envisagée en cas de progression de la maladie

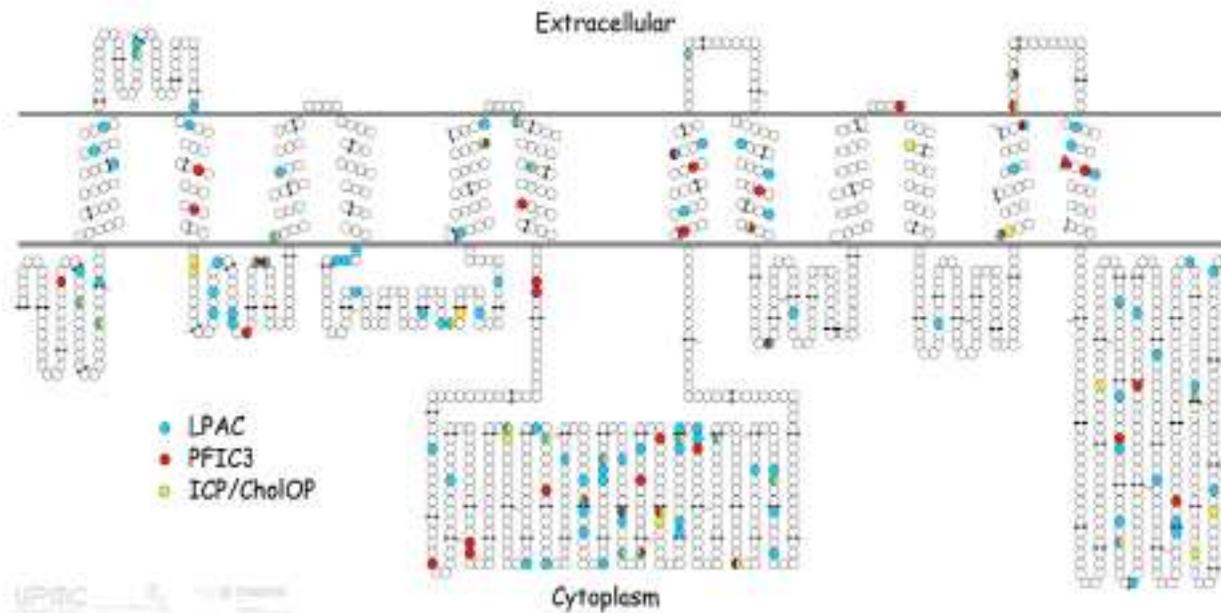


Expression phénotypique des mutations de *ABCB4*





La protéine MDR3 et ses variants mutés



Barbu V. Communication personnelle.



- Début avant 40 ans
 - Signes biliaires ou pancréatite après cholécystectomie
 - Antécédent de cholestase gravidique
 - Histoire familiale de lithiase
-
- Images échogènes intrahépatiques
 - Effet remarquable du traitement



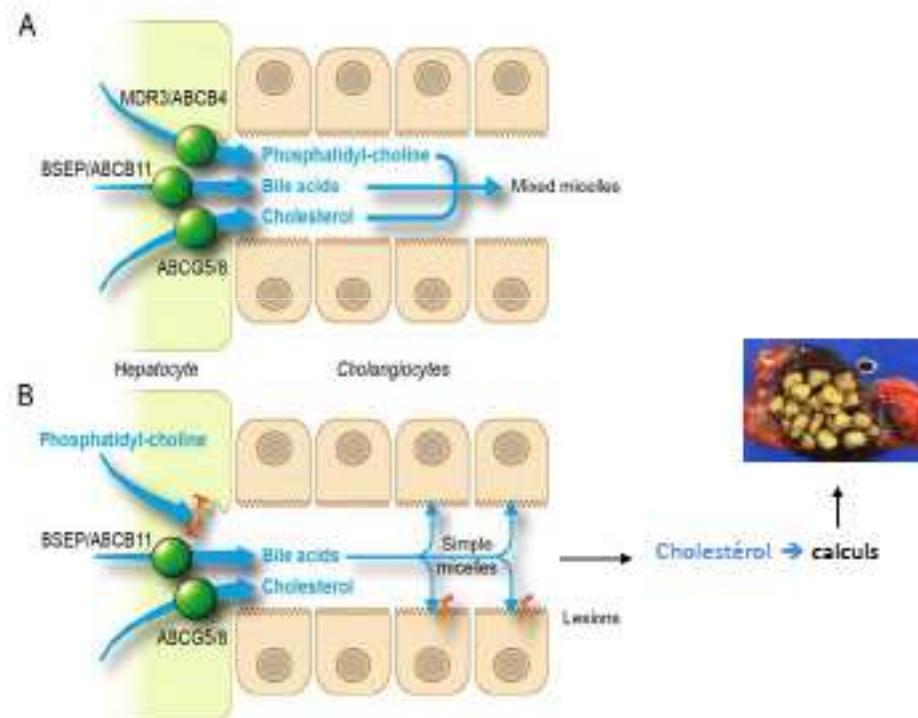
LPAC

- **Prévalence** : Inconnue*.
- **Sex ratio (m:f)** : 1:3*

*Rosmorduc O, Poupon R. Orphanet J Rare Dis 2007; 2:29.



LPAC : formation des calculs



Erlinger S. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012 (sous presse).



LPAC : effet du traitement

- **Disparition complète des symptômes dans les formes précoces**
 - **Amélioration des symptômes dans les formes plus avancées**
 - **Récidives si arrêt du traitement**
 - **Diminution beaucoup plus lente des calculs : rôle des cristaux et/ou de l'inflammation ?**
-