

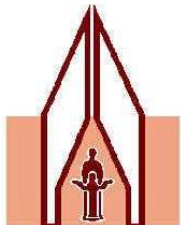
Les Hépatopathies cholestatiques chroniques

Marc Bourliere , MD
Hôpital Saint Joseph
Marseille France

69^{ième} congrès de SNFMI

Bastia

19 Juin 2014

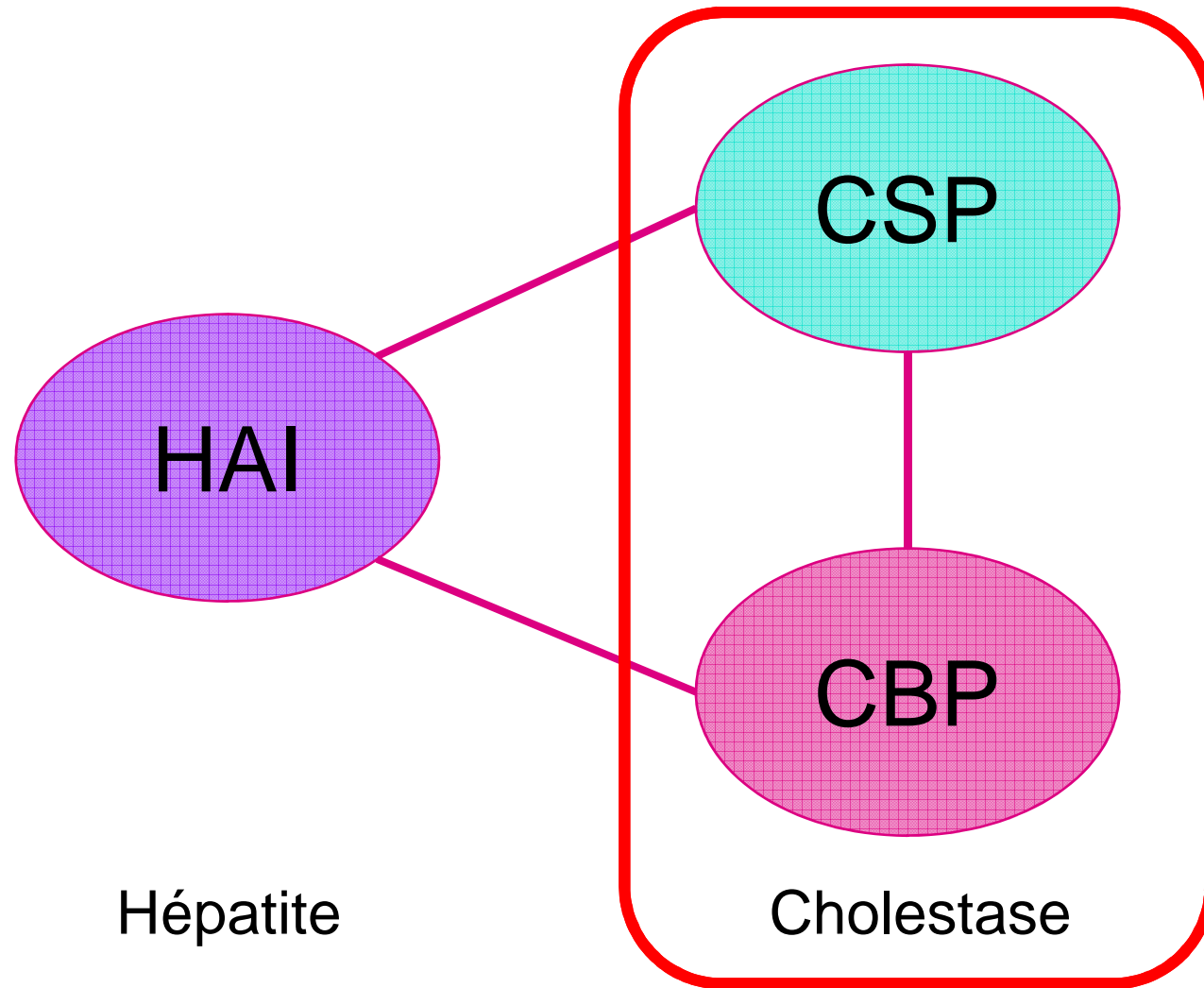


anRS
Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales

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

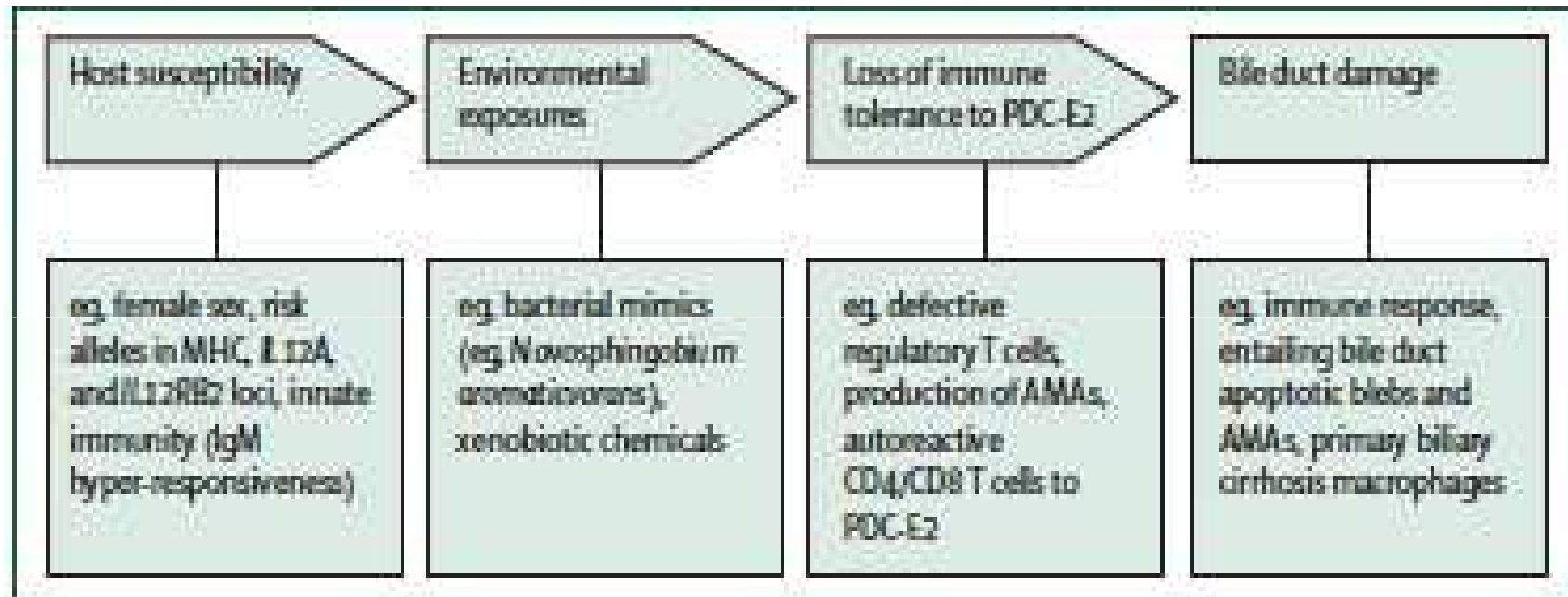


Figure 1: Factors possibly entailed in onset and perpetuation of bile-duct injury in primary biliary cirrhosis. PDC-E2—E2 component of the pyruvate dehydrogenase complex. AMAs—antimitochondrial antibodies.

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

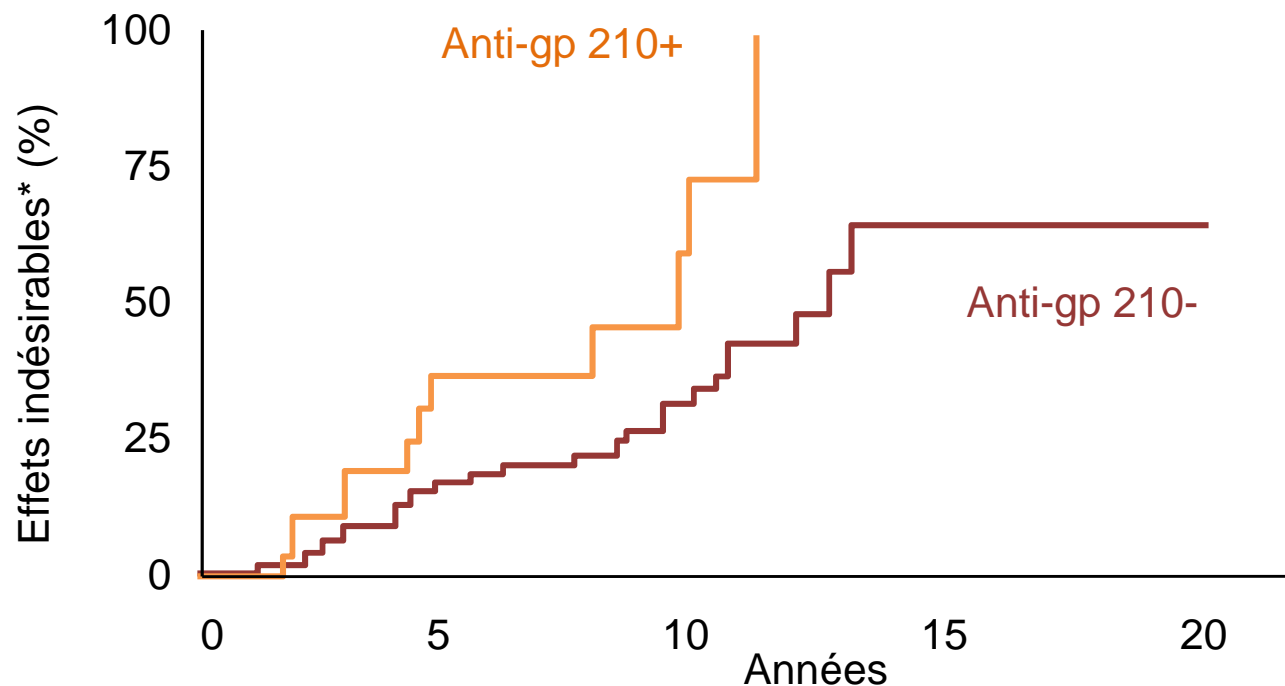


Bili IRM

- 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)

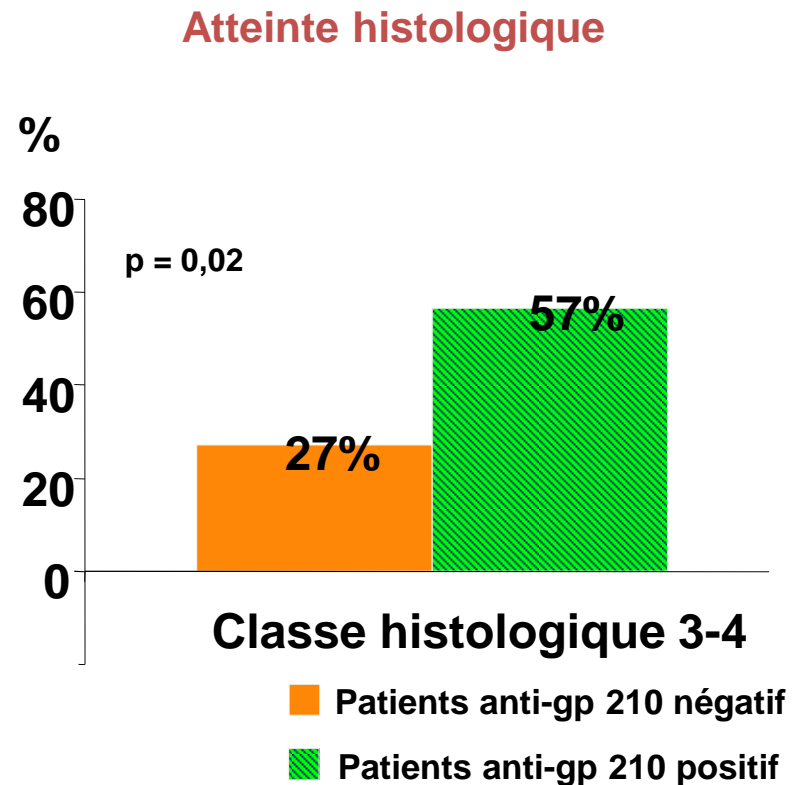
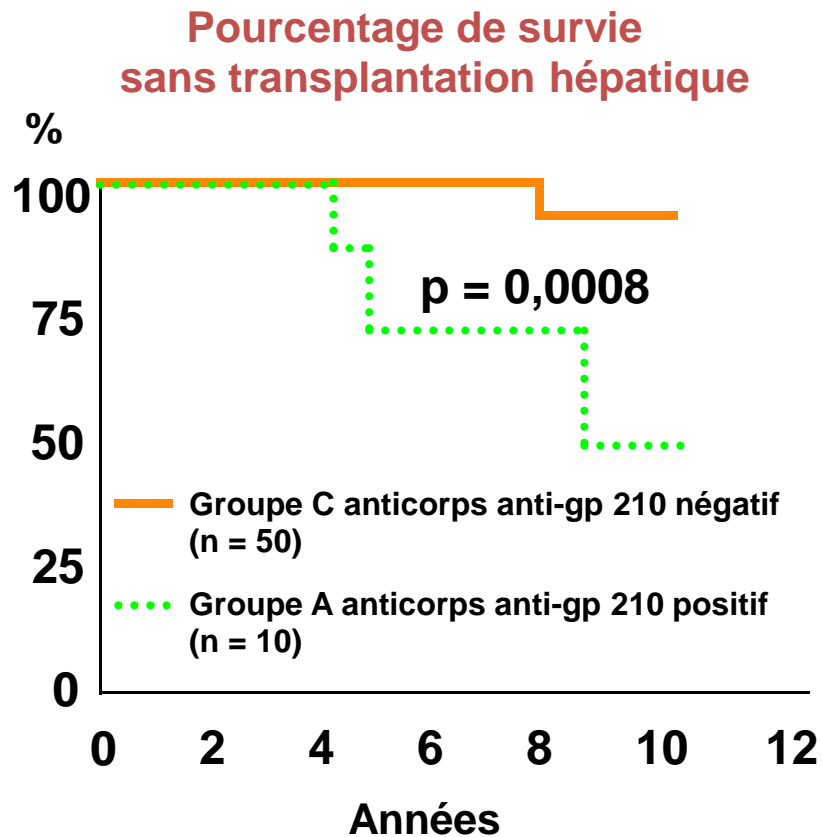
- Facteurs prédictifs indépendants de progression vers la cirrhose, la transplantation ou le décès

	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 AUCD: marqueur d'évolution péjorative ?

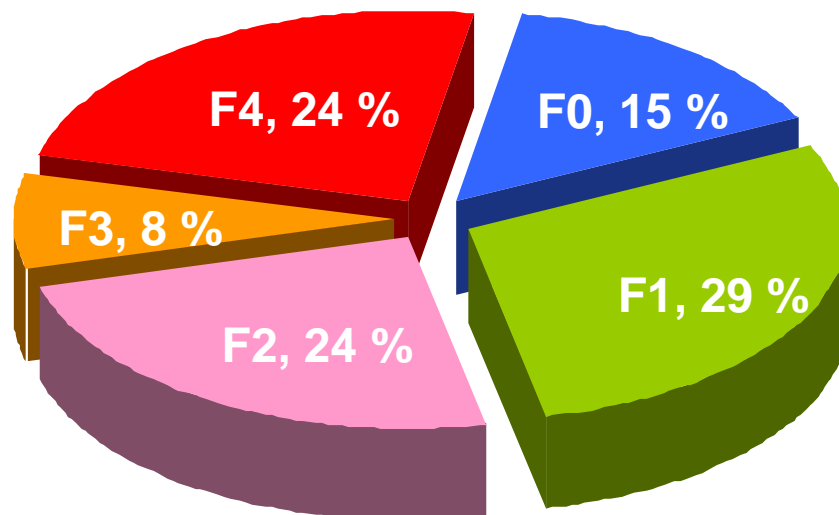
■ Étude rétrospective chez 71 patients



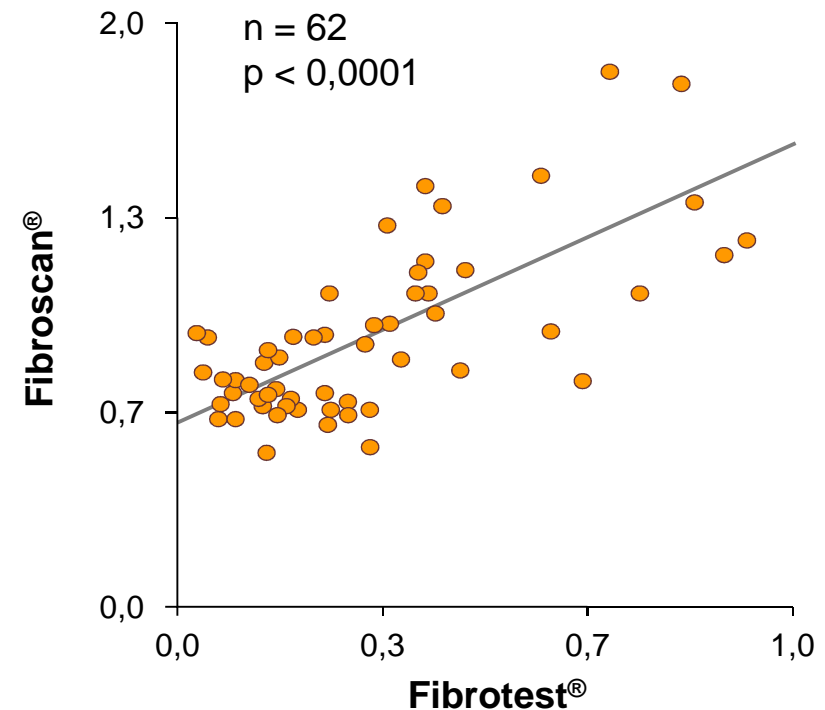
Evaluation non invasive de la fibrose dans la CBP Fibrotest[®], Fibroscan[®] vs biopsie (1)

- 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[®]

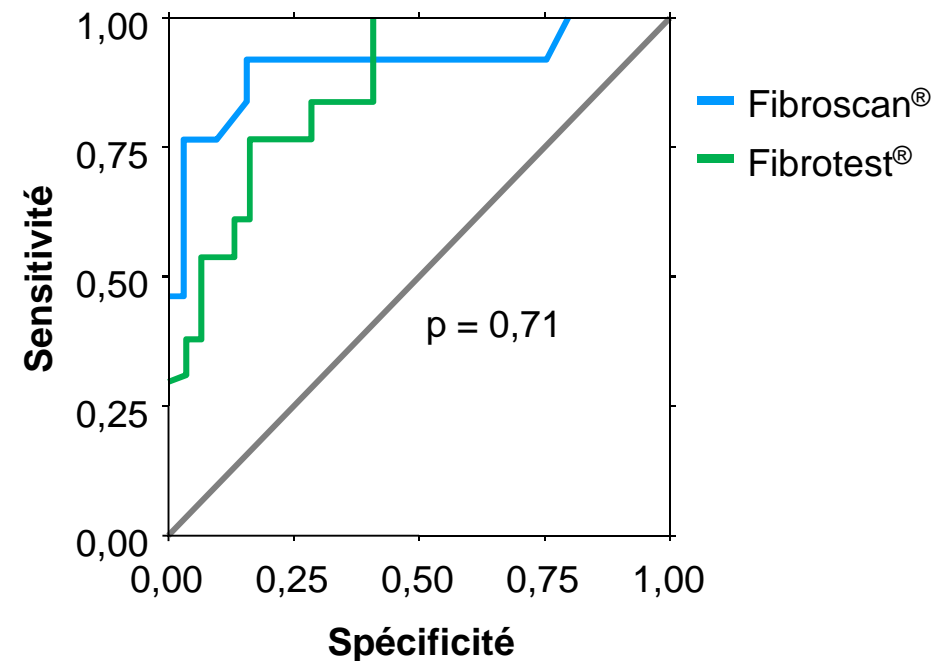


Evaluation non invasive de la fibrose dans la CBP Fibrotest[®], Fibroscan[®] vs biopsie (2)

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

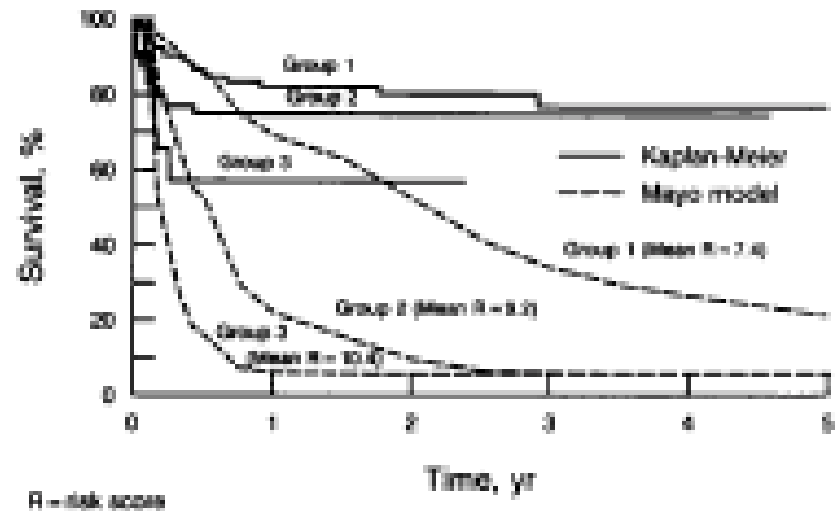
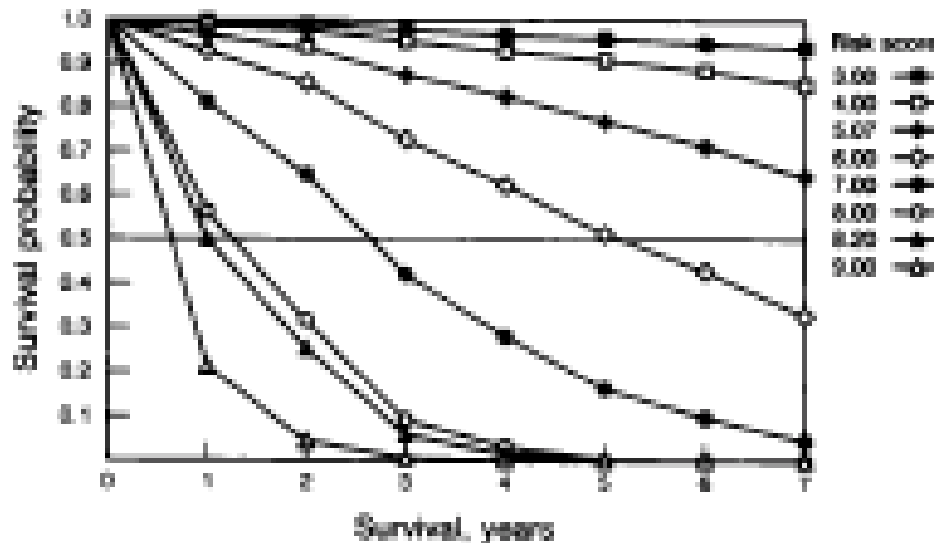


➔ Fibrotest[®] et Fibroscan[®] fournissent une bonne évaluation, concordante, de la fibrose sévère et se suppléent en cas d'inapplicabilité d'un des tests

CBP : histoire naturelle

Mayo clinic Risk Score

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



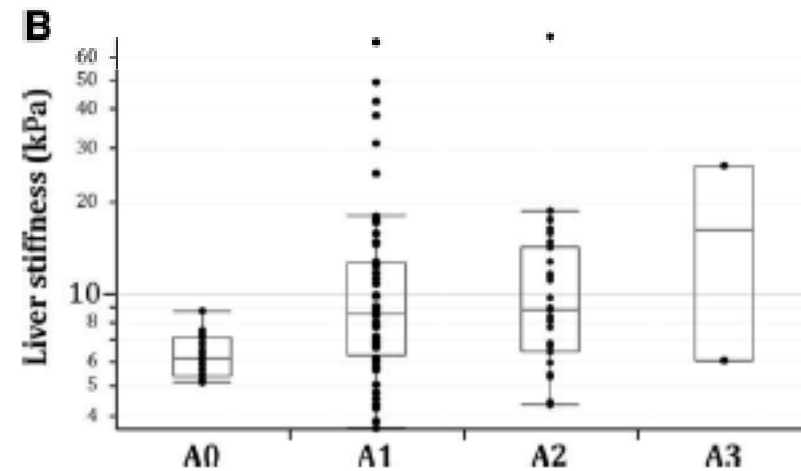
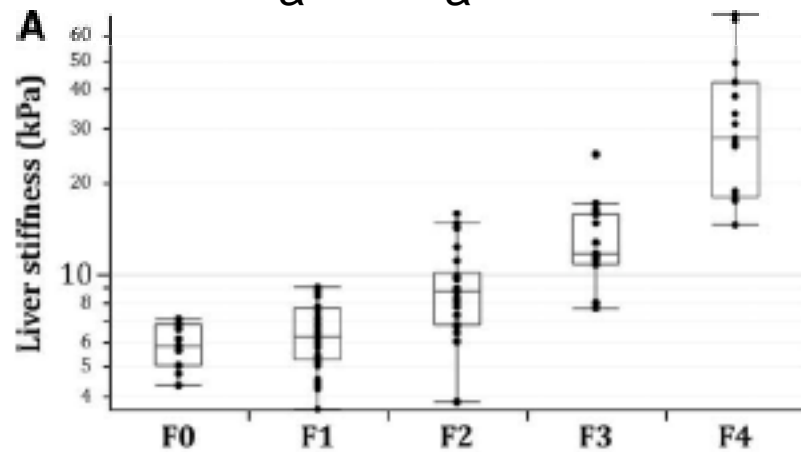
CBP : histoire naturelle

Intérêt de l'élastographie

◆ 103 CBP

Seuil

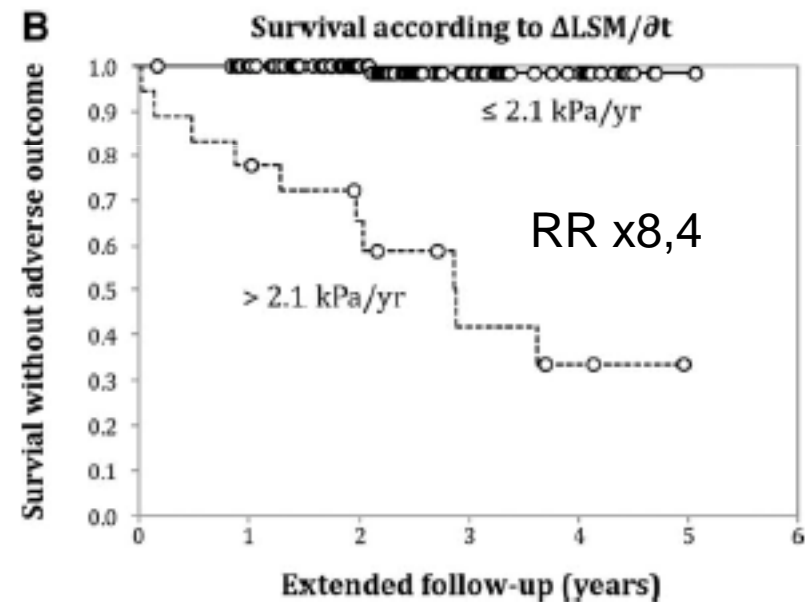
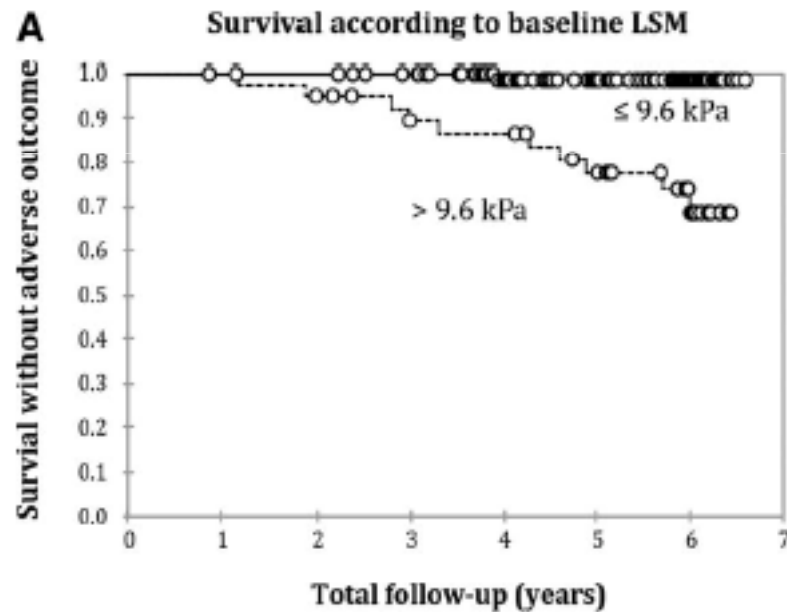
	7,1	8,8	10,7	16,9
	kP	kP	kPa	kPa
	a	a		



CBP : histoire naturelle

Intérêt de l'élastographie

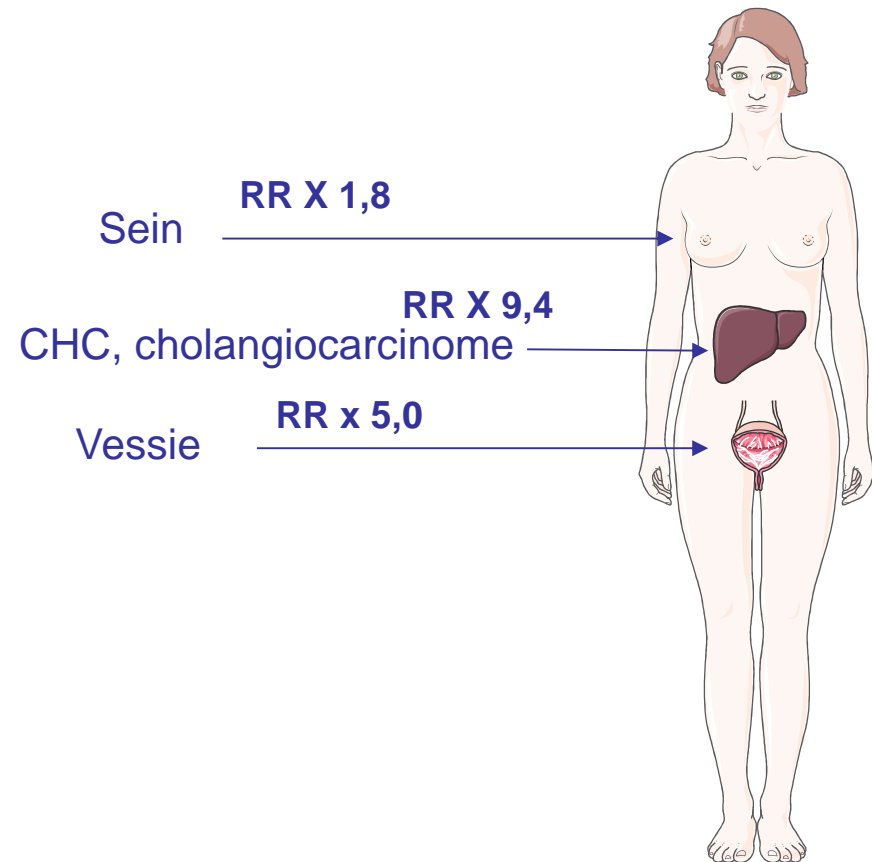
- ◆ Deuxième cohorte de 150 CBP suivie 5 ans



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)

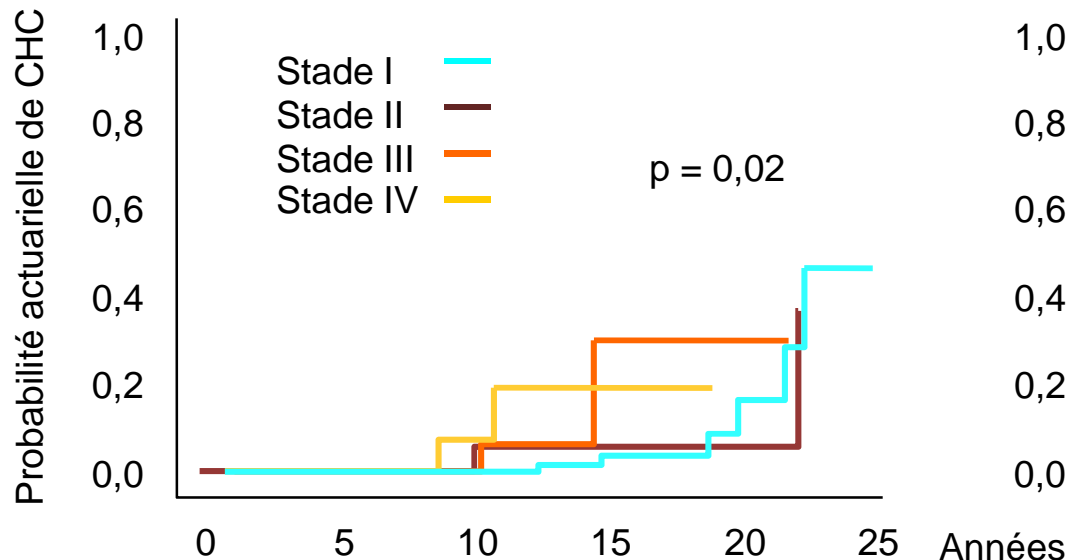


→ La CBP est associée à un risque plus élevé de cancer (13 %)

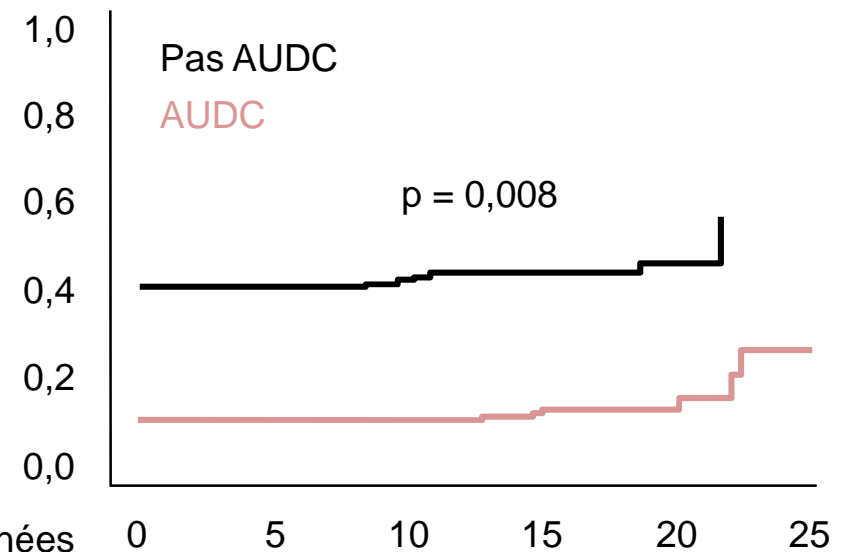
Carcinome hépatocellulaire et cirrhose biliaire primitive (CBP)

- 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



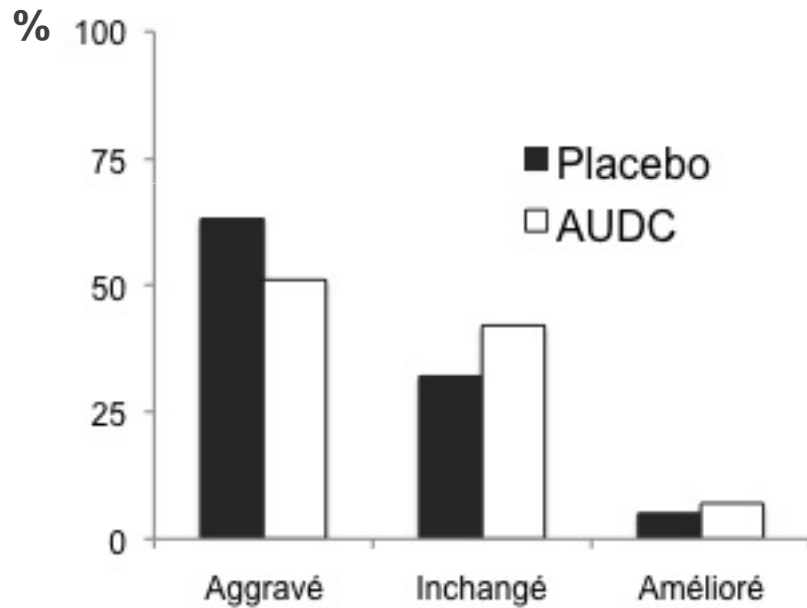
Influence du traitement par acide ursodesoxycholique et risque du CHC



Cirrhose biliaire primitive

L'AUDC freine la fibrose hépatique

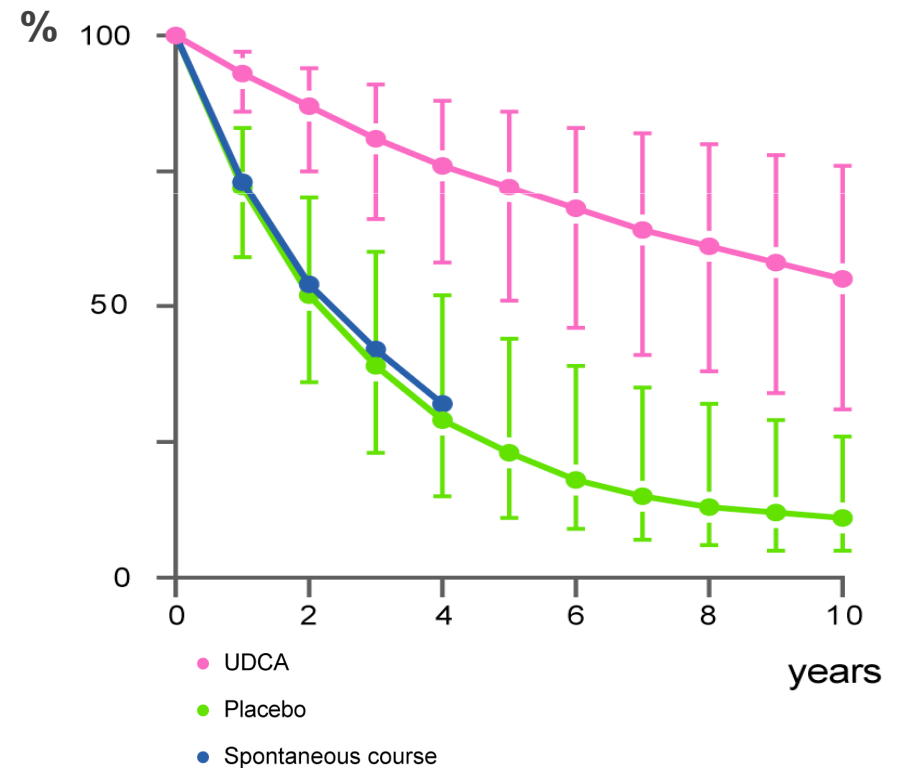
Variation du stade histologique après 2 ans (n=177)



($p < 0,03$)

Poupon et al. J Hepatol 2003

Survie prédite sans fibrose extensive

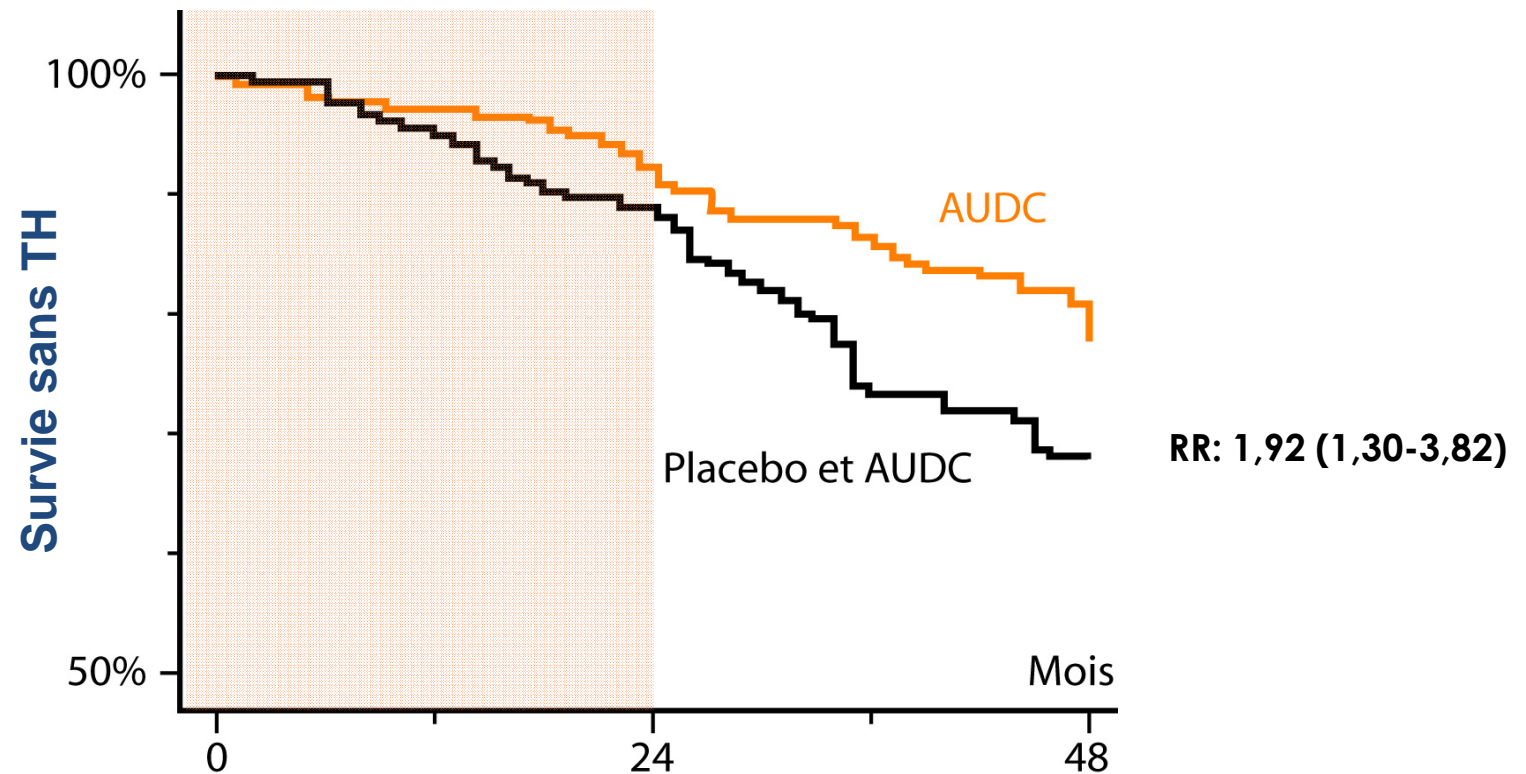


Corpechot et al. Hepatology 2000

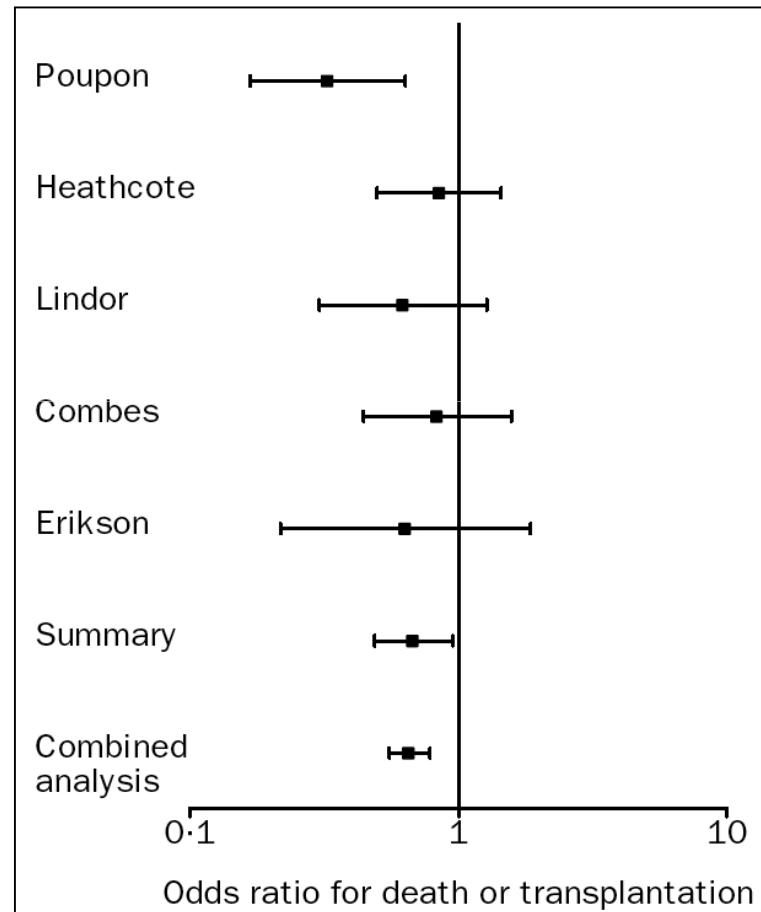
Cirrhose biliaire primitive

L'AUDC prolonge la survie sans greffe

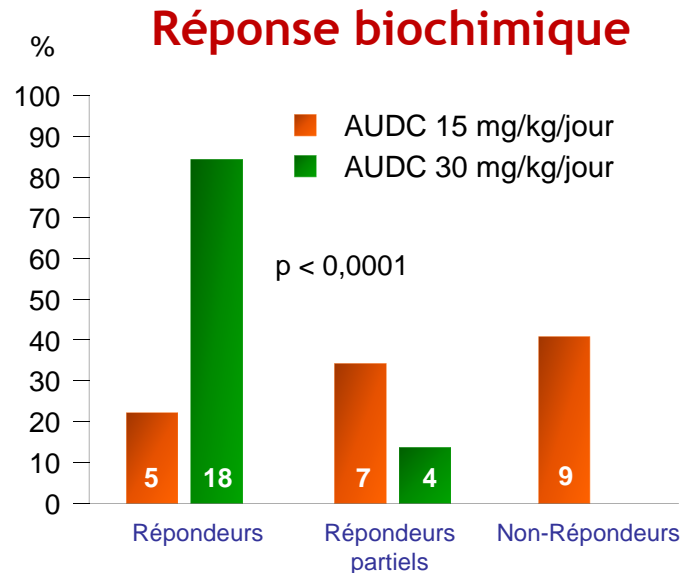
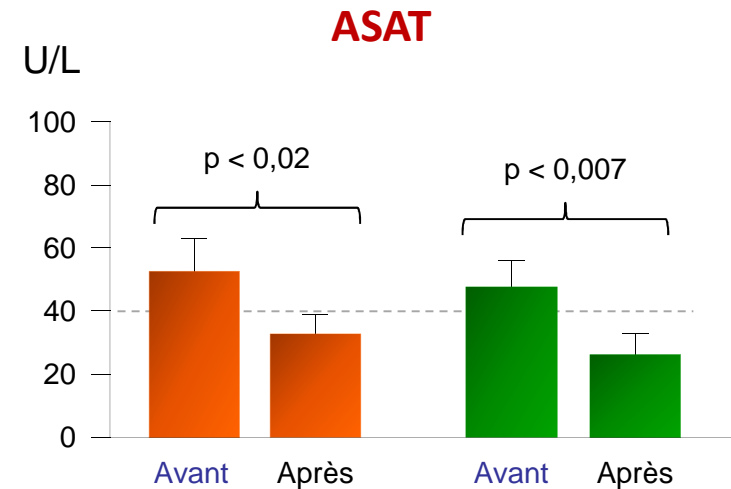
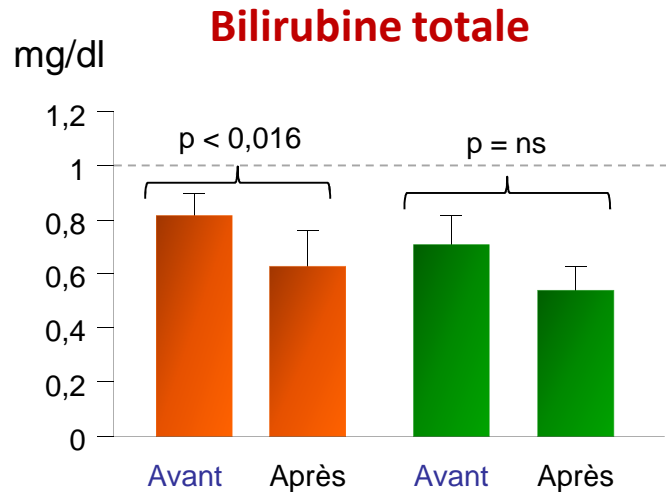
(Etude combinée de 3 essais, 548 patients)



AUDC et survie: métanalyse



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

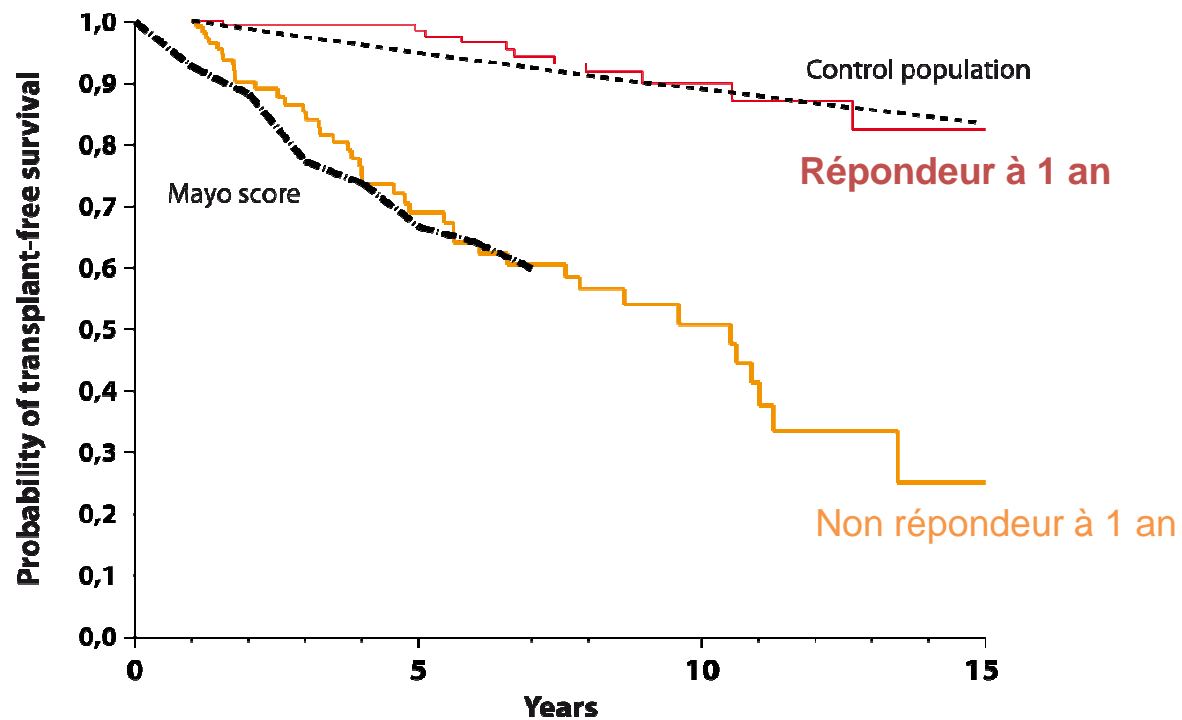


- Histologie (29 malades) (15 vs 30 mg/kg/j)
 - Aggravation 43 % vs 13 % (p < 0,01)
- Clinique (15 vs 30 mg/kg/j)
 - Prurit 5 vs 1 NS
 - Fatigue 4 vs 1 NS
 - Décès hépatique 1 vs 0 NS

➔ **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

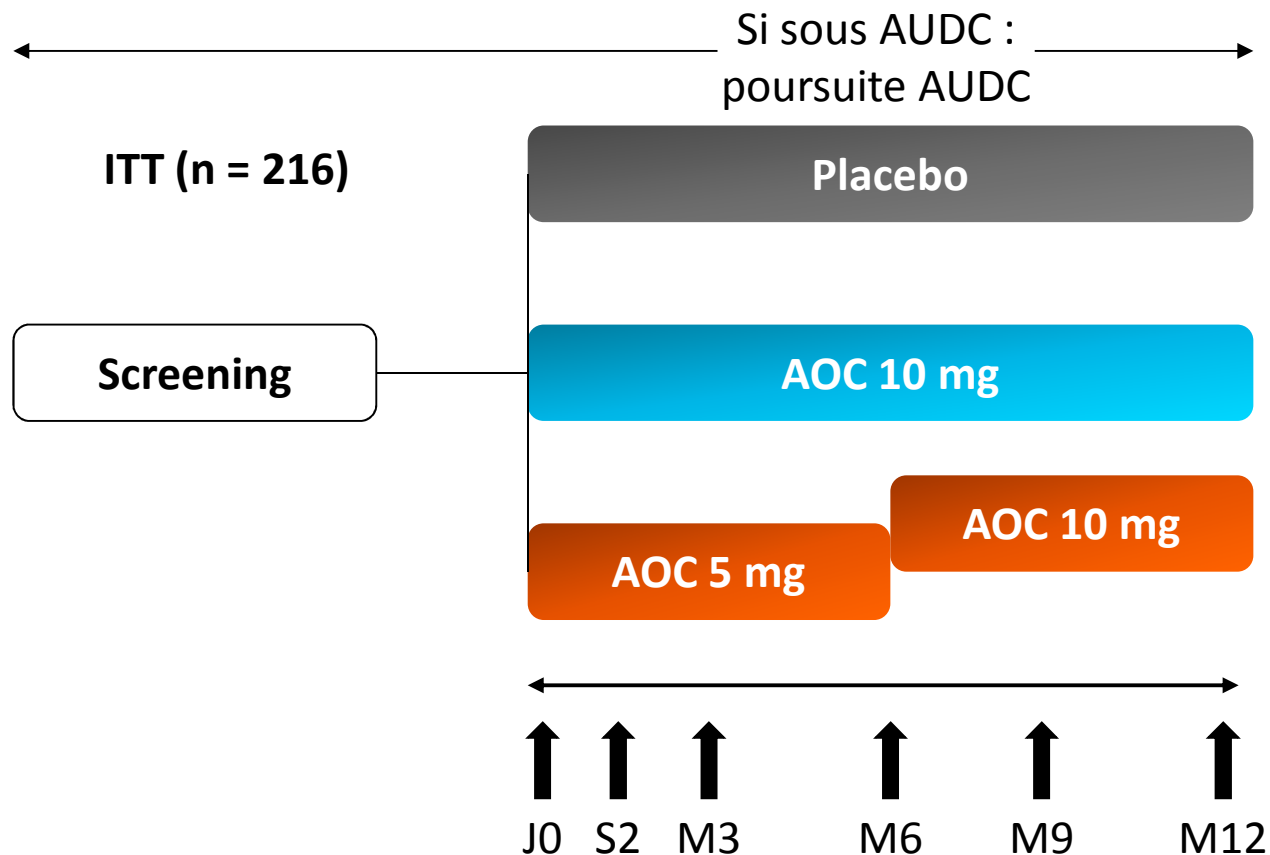
Critère pronostic : complications décès ou TH

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).**

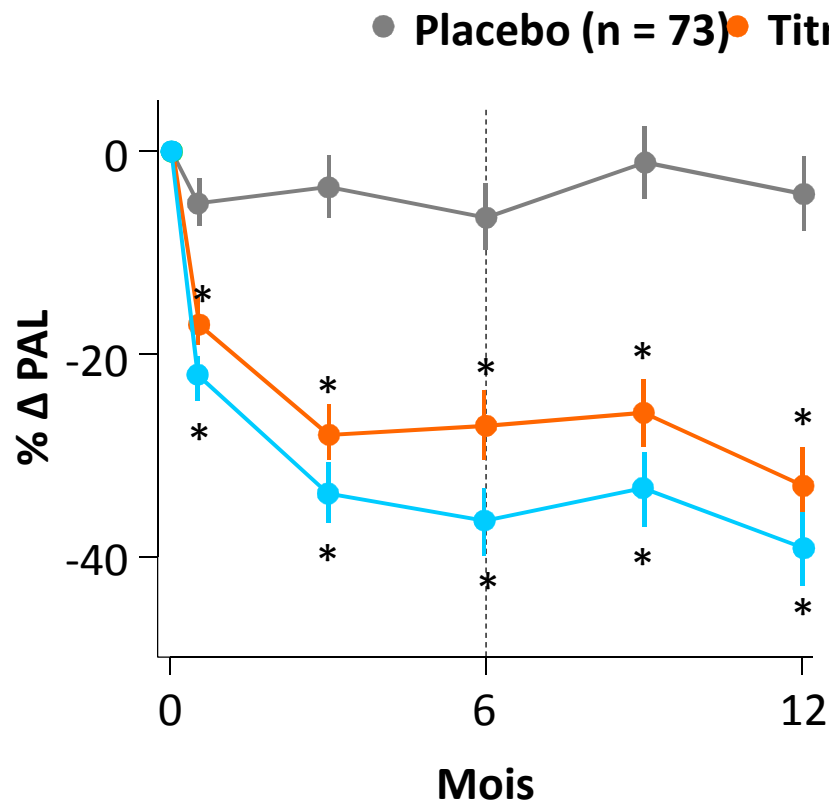
L'acide obeticholique est efficace dans les CBP ne répondant pas à l'AUDC (1)

- 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



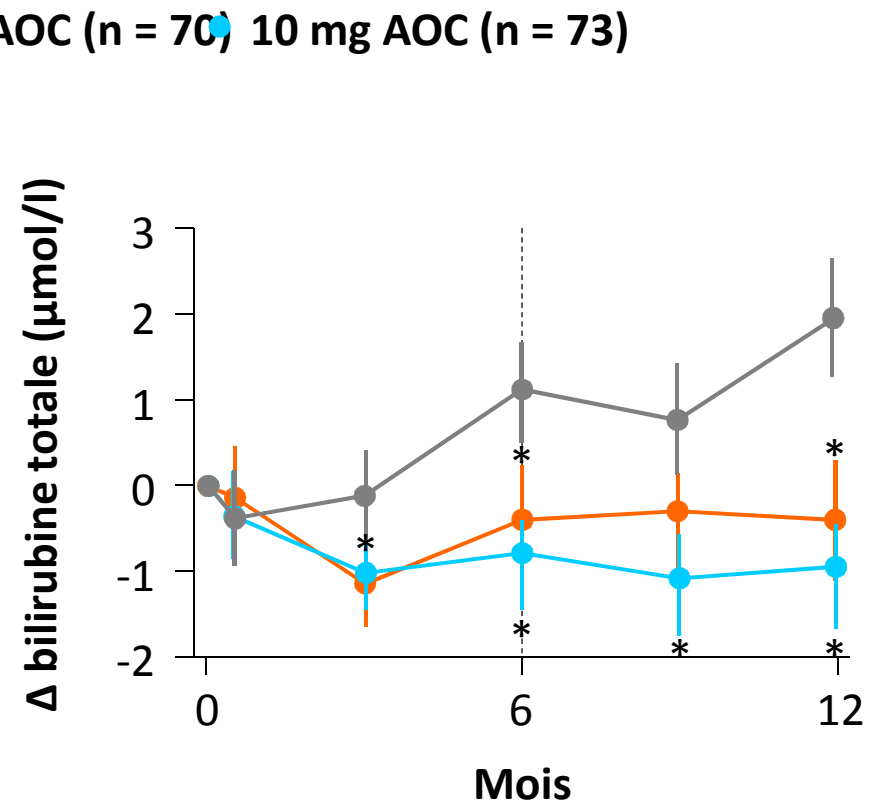
L'acide obeticholique est efficace dans les CBP ne répondant pas à l'AUDC (2)

Evolution des phosphatases



* p < 0,0001 vs placebo

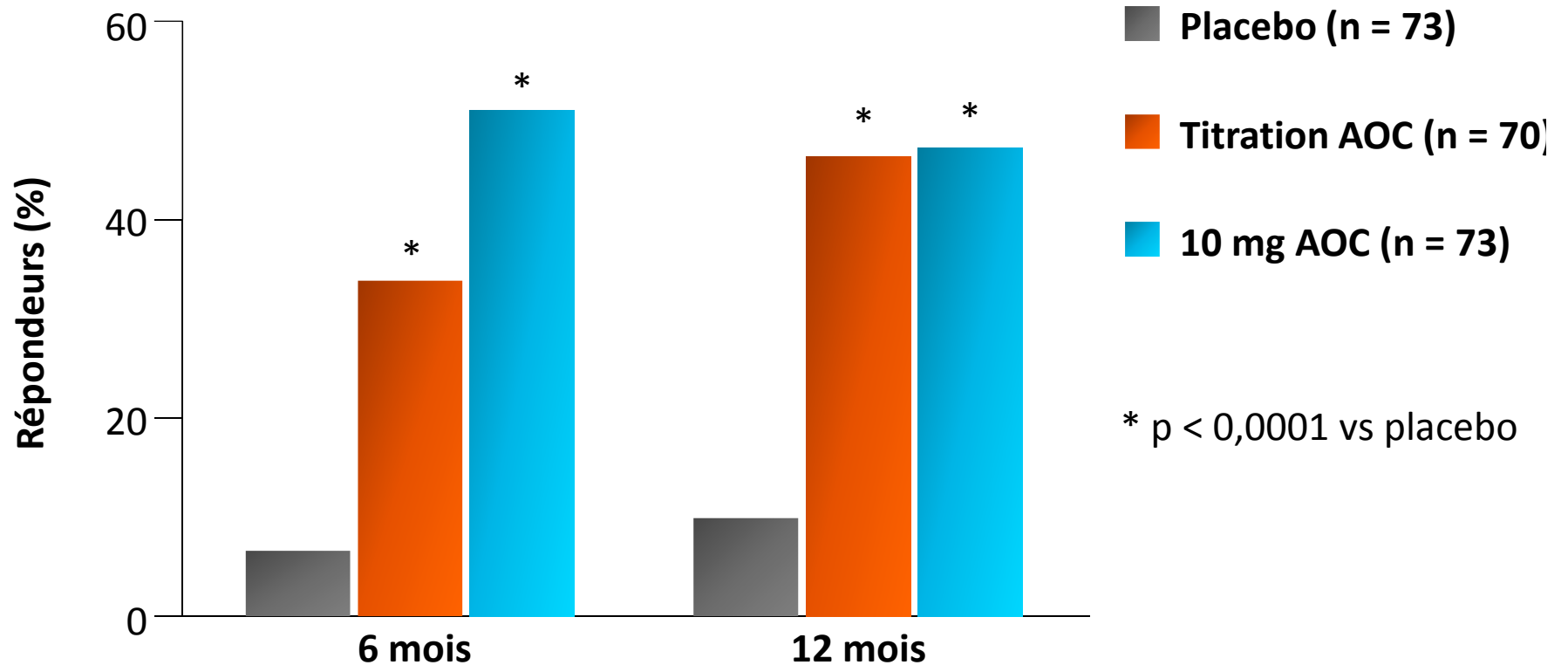
Evolution de la bilirubine



* p < 0,05 vs placebo

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

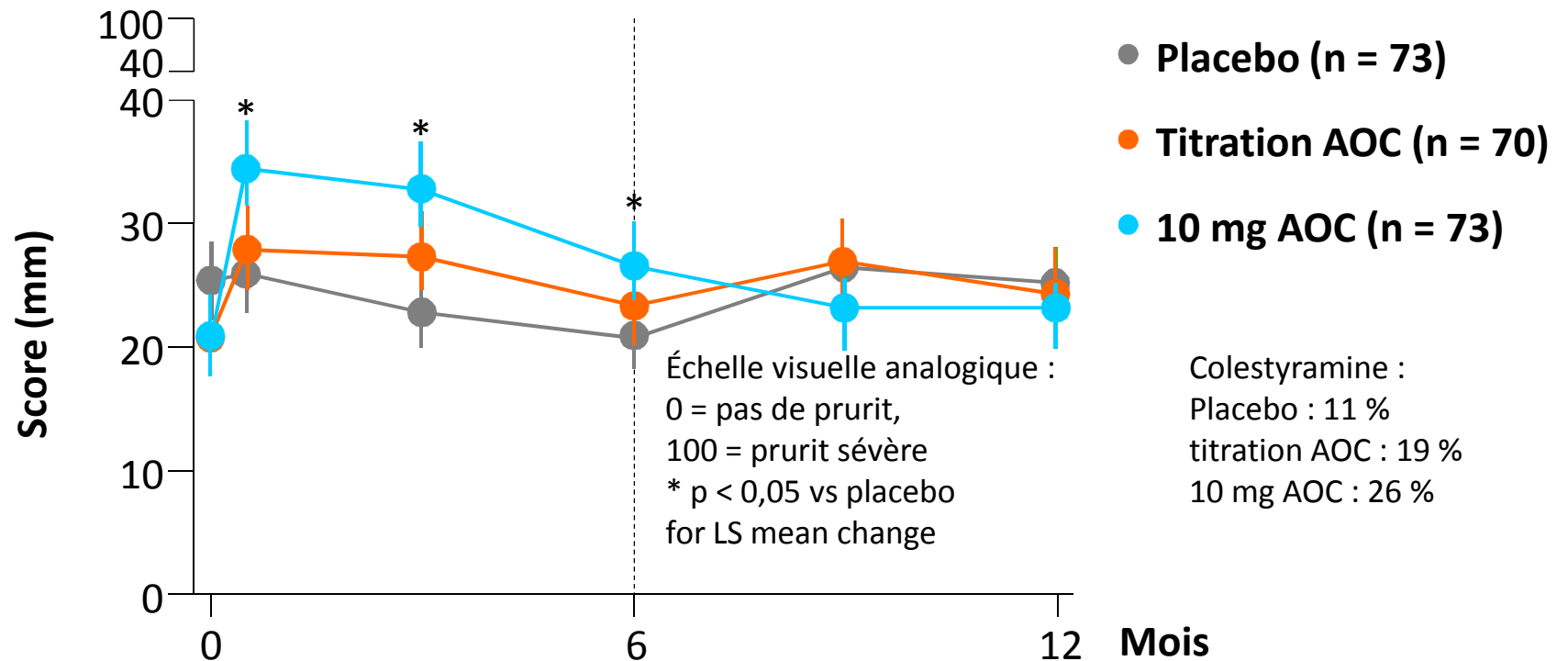
Taux de réponse



→ 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

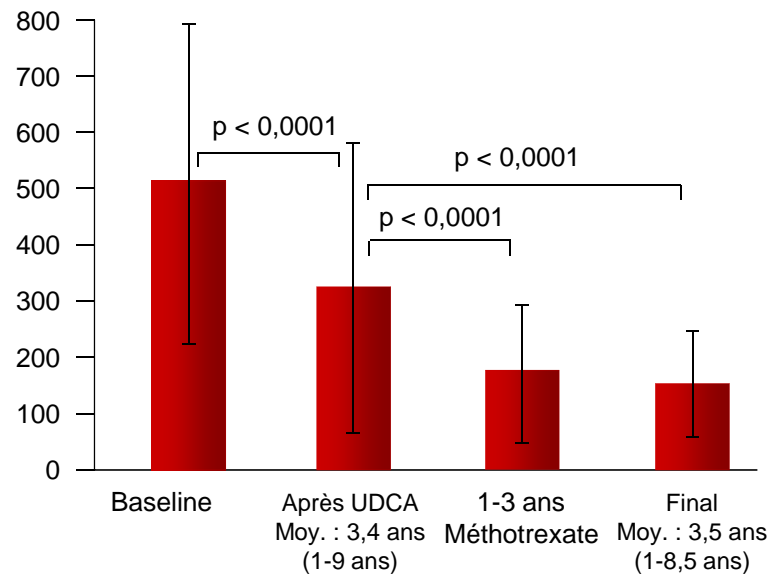
CBP : autres traitements

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

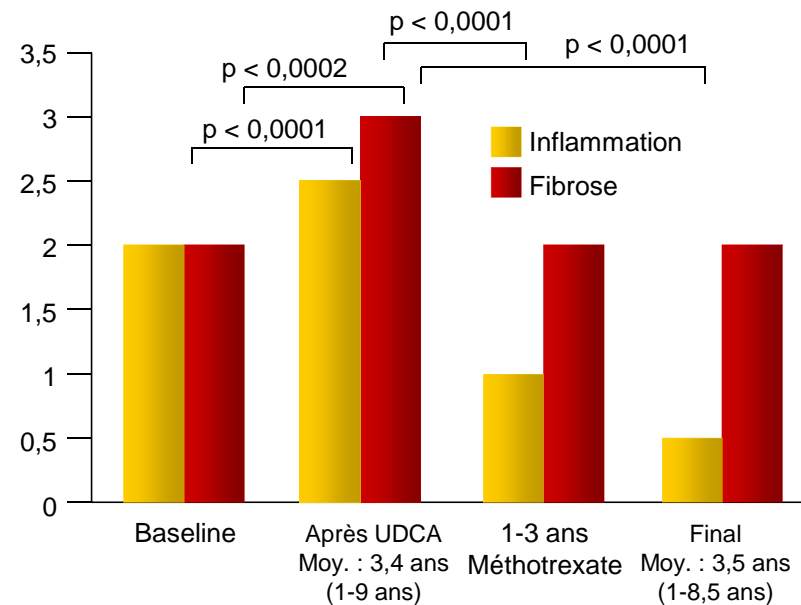
Méthotrexate et cirrhose biliaire primitive : une nouvelle ancienne piste ?

- 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



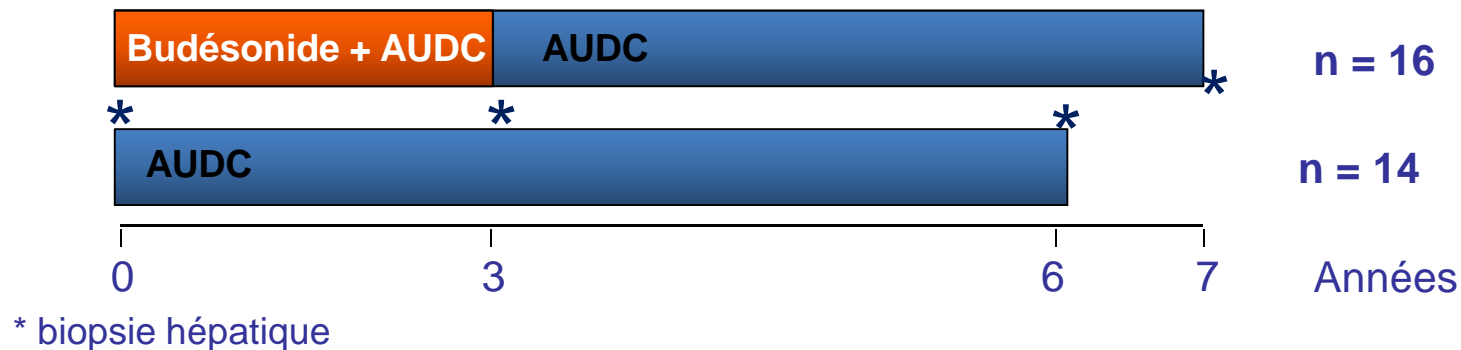
- Après l'ajout de méthotrexate en cas de mauvaise réponse à l'UDCA :
- 47 % (43/91) sont des répondeurs complets
 - 80 % (73/91) ont une amélioration biologique et histologique par rapport à J0 et sous UDCA
 - 4 cas de toxicité rapportée au méthotrexate

CBP : autres traitements

Study	Year	Treatment	N (Treat/control)	Study duration	Lab	Histology	OLT-free survival	outcome
Leuschner et al	1999	Budesonide UDCA vs UDCA	39 (20/19)	2 years	+	+	ND	Improved liver test, IgM, IgG and histology
Rautiainen et al	2005	Budesonide 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



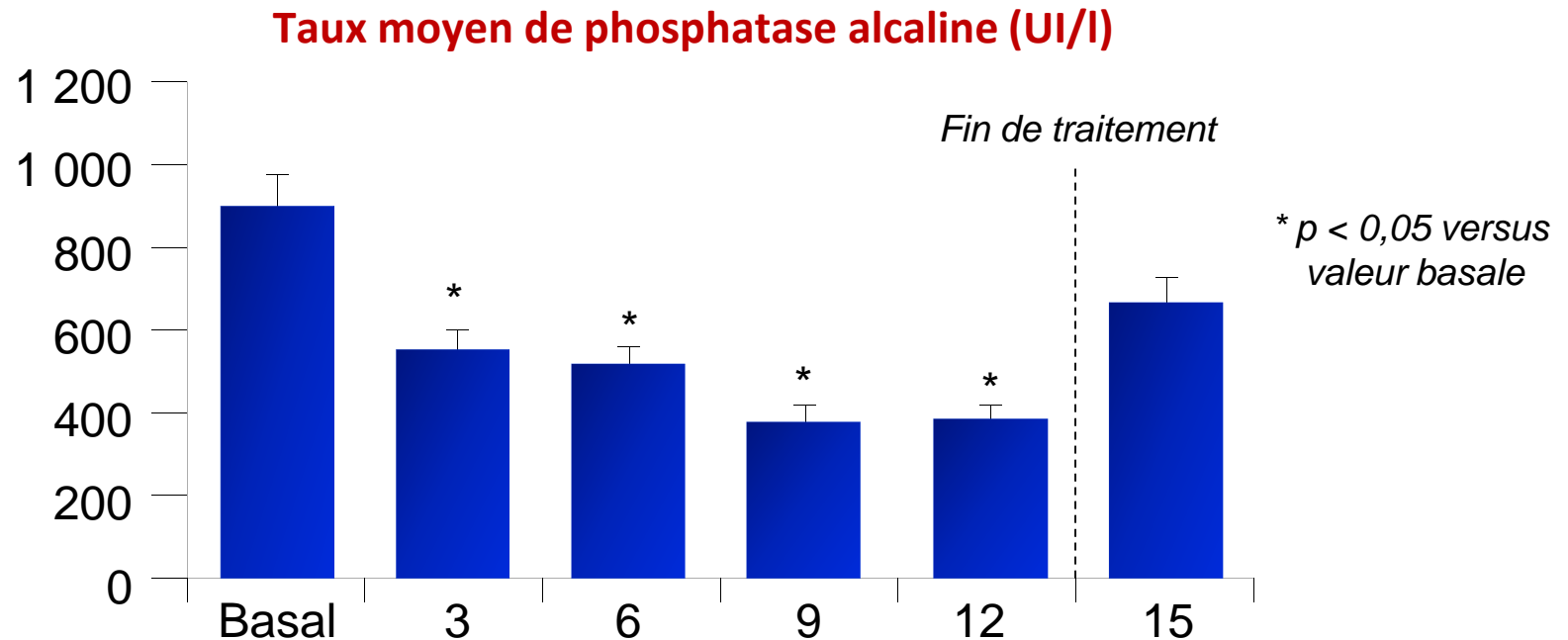
- **Résultats histologiques :**
 - Pas de différence significative entre la deuxième et la troisième biopsie pour le grade, le stade de la maladie et de la fibrose, suggérant que le bénéfice du budésonide est perdu après l'arrêt.
 - Amélioration significative du stade de la maladie entre la 1^{ère} et 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



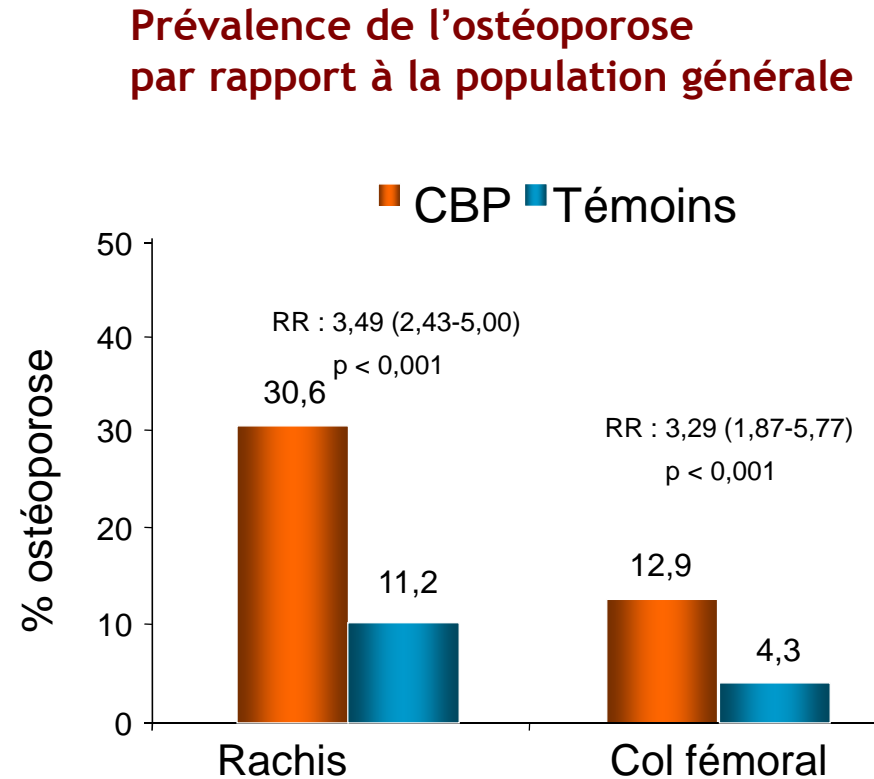
➔ Dans cette étude pilote, l'adjonction du bezafibrate à l'acide ursodésoxycholique pourrait constituer une option thérapeutique attractive

CBP : autres traitements

Study	Year	Treatment	N (Treat/control)	Study duration	Lab	Histology	OLT-free survival	outcome
Mason et al	2008	Lamivudiine, 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

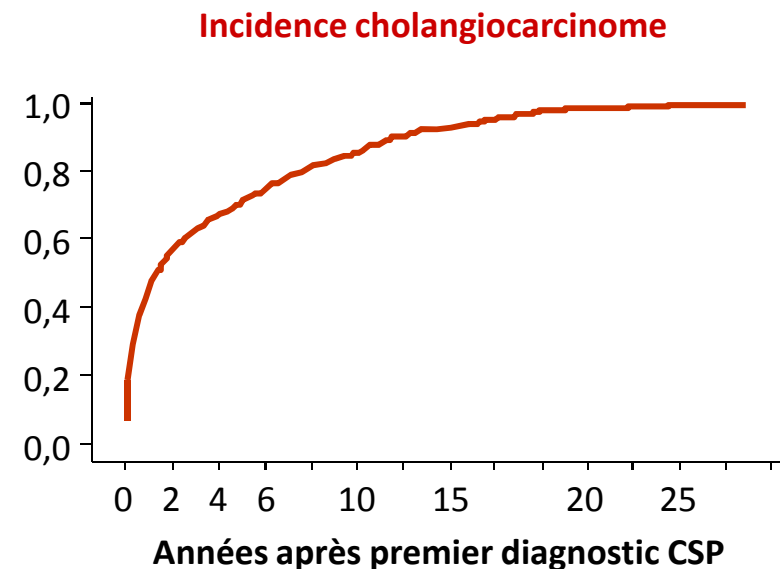
- Histoire naturelle :
 - Episode de cholangite
 - Cirrhose biliaire
 - Cancer :
 - Cholangiocarcinome (10,3% à 37%)
 - Cancer du colon

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

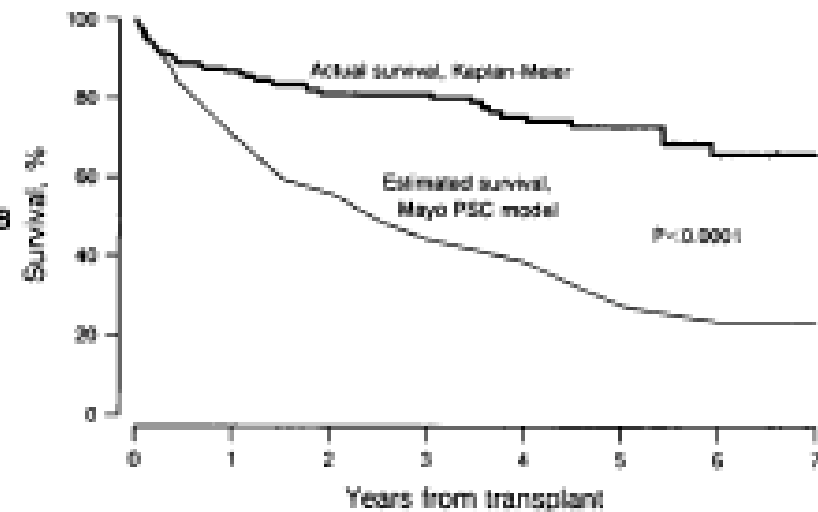
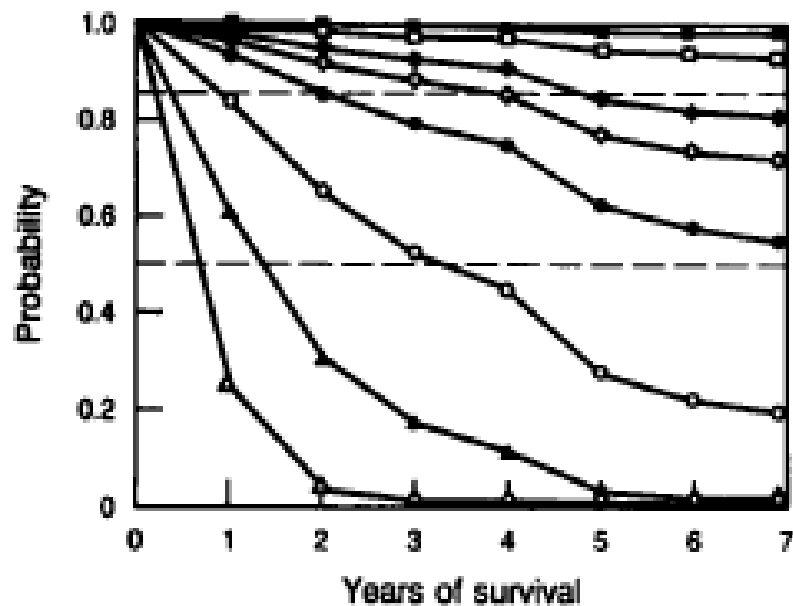
Femmes
CSP + HAI
IgG4 < 2 g/l
Maladie Crohn (par rapport à RCUH)
Diagnostic CSP avant 41 ans

- ➔ 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

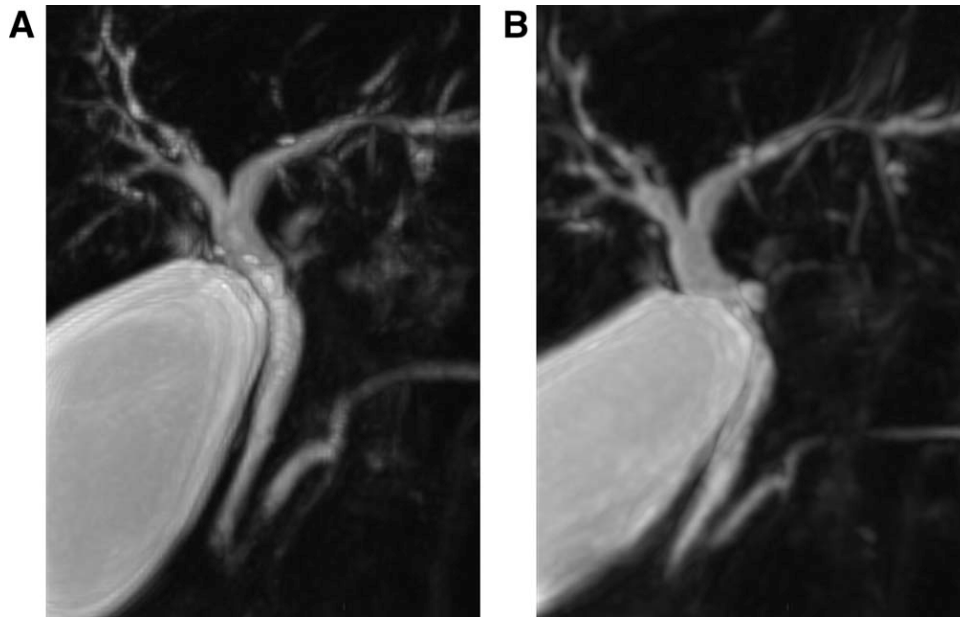
Mayo clinic Risk Score

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



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

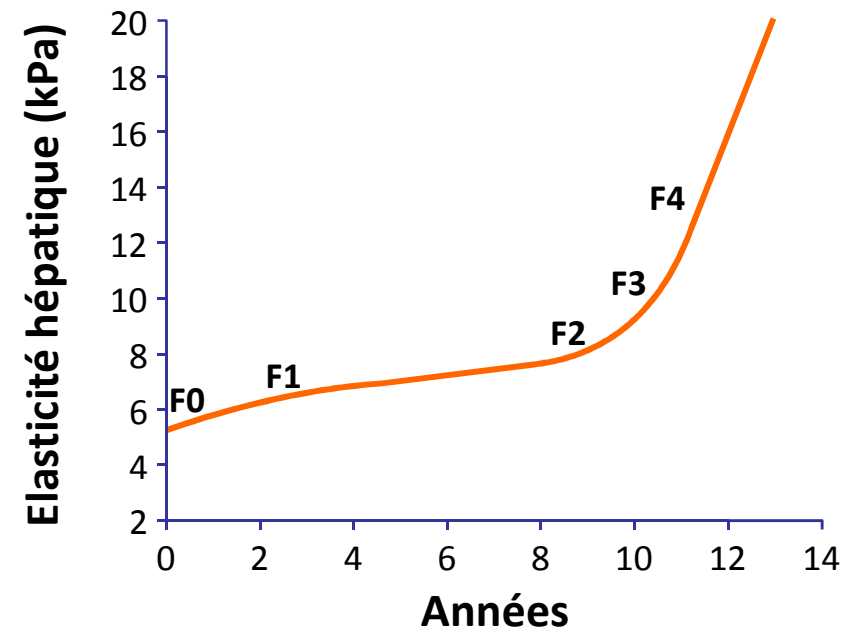
METAVIR	Valeur seuil (kPa)	AUROC	Performance
≥ F1	6,5 ± 1,1	0,73 ± 0,09	0,71 ± 0,11
≥ F2	8,1 ± 0,7	0,84 ± 0,05	0,81 ± 0,04
≥ F3	10,8 ± 2,3	0,93 ± 0,03	0,93 ± 0,06
F4	13,4 ± 1,7	0,95 ± 0,03	0,91 ± 0,04

Cholangite sclérosante primitive.

Valeur pronostique de l'élasticité hépatique

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

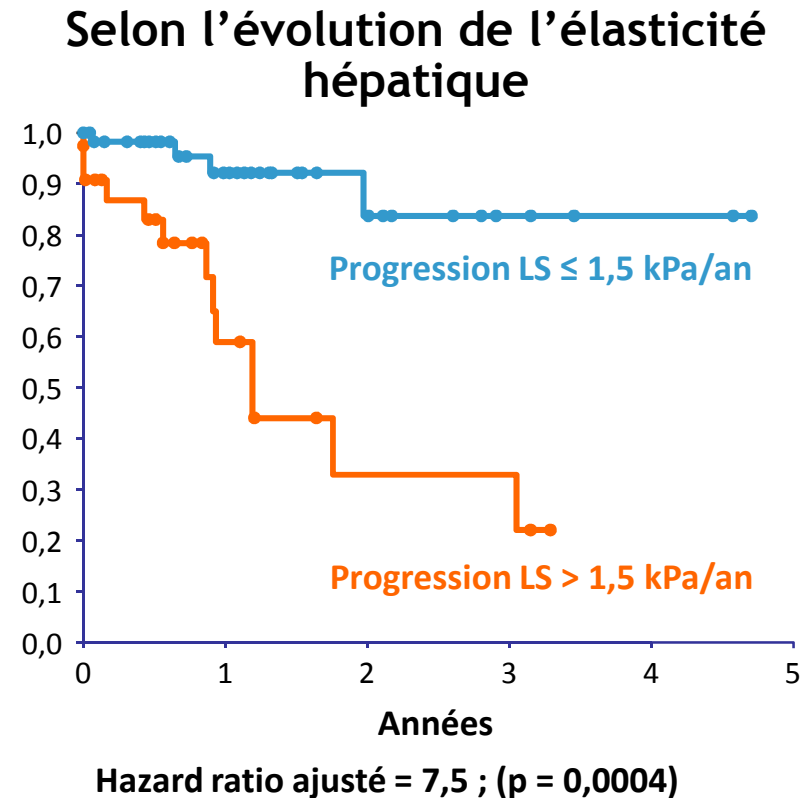
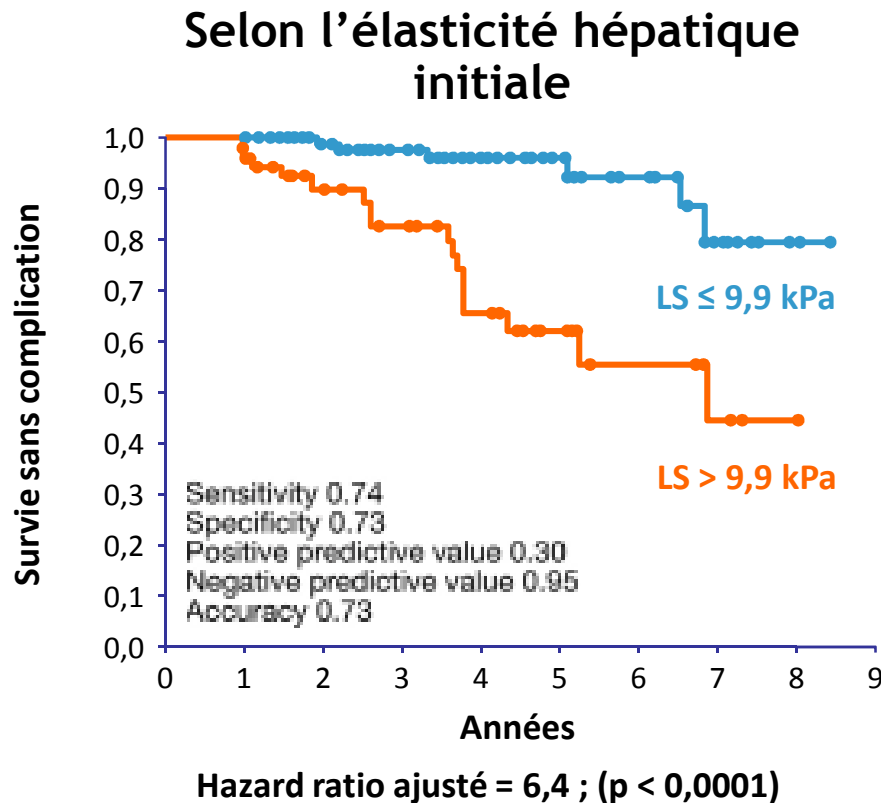
Stade initial	Taux (kPa/an)
F0	0,47 \pm 0,45
F1	0,25 \pm 0,67
F2	1,64 \pm 0,78
F3	3,40 \pm 0,89
F4	4,37 \pm 0,76



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

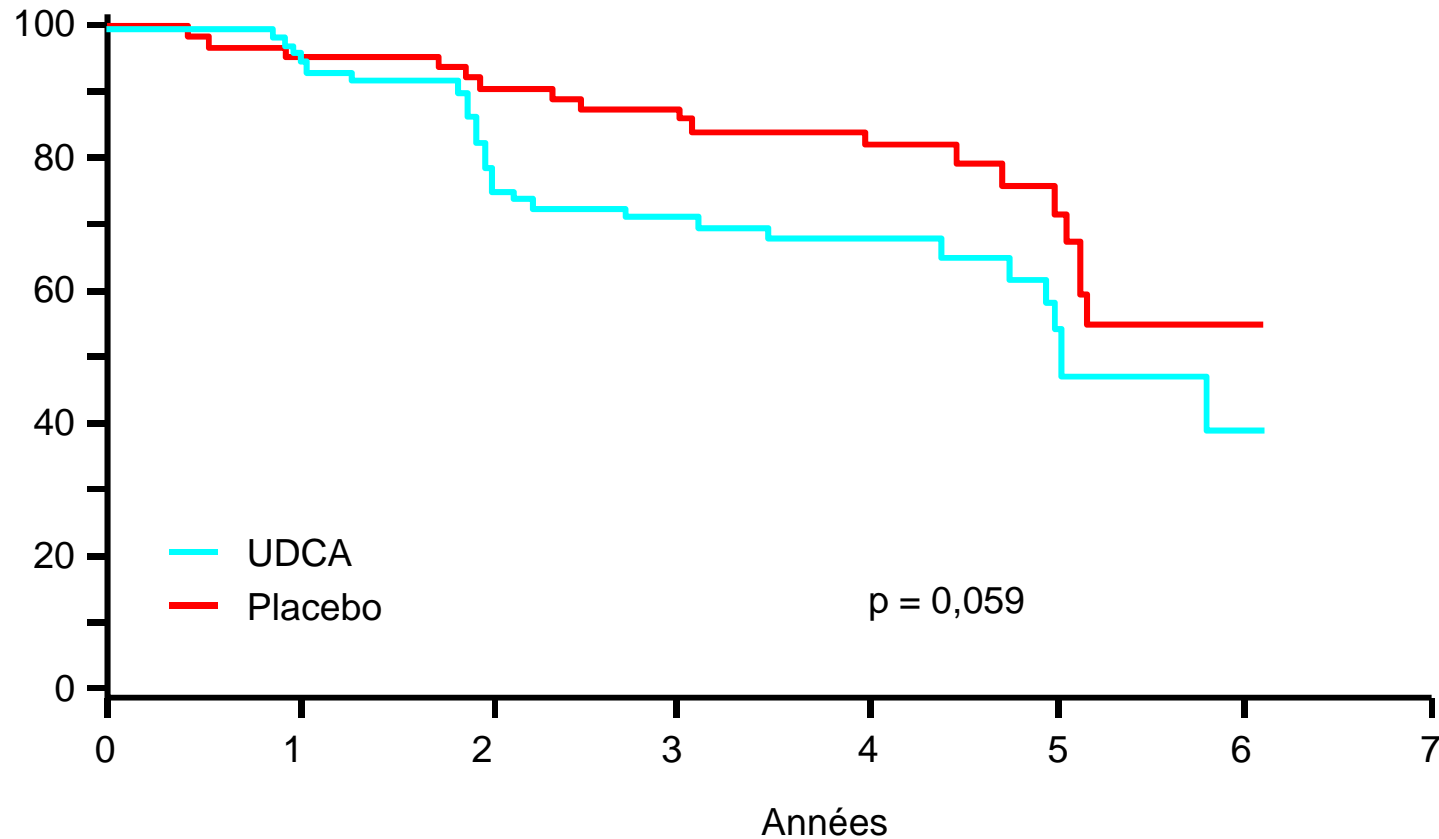
- AUDC : oui mais ?
- Les autres ?
- Transplantation hépatique

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

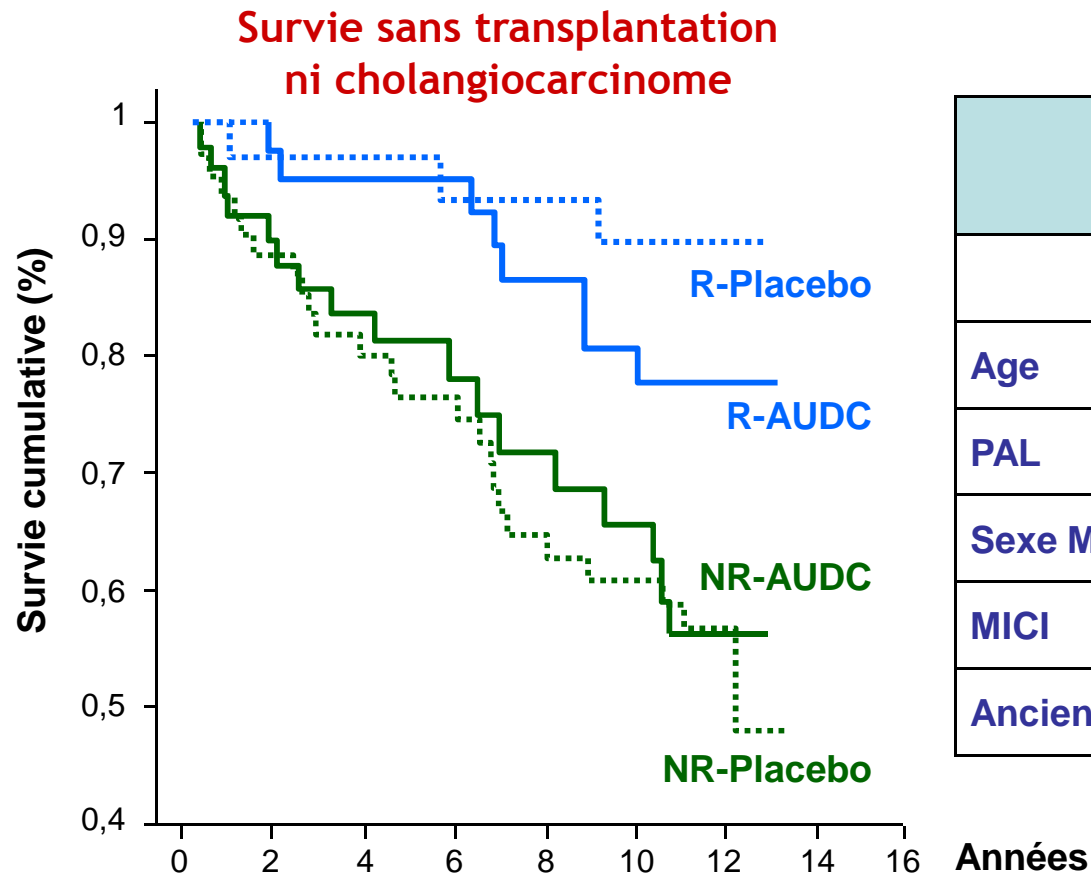
Cholangite sclérosante primitive : l'acide ursodésoxycholique à forte dose est-il délétère ? (3)

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



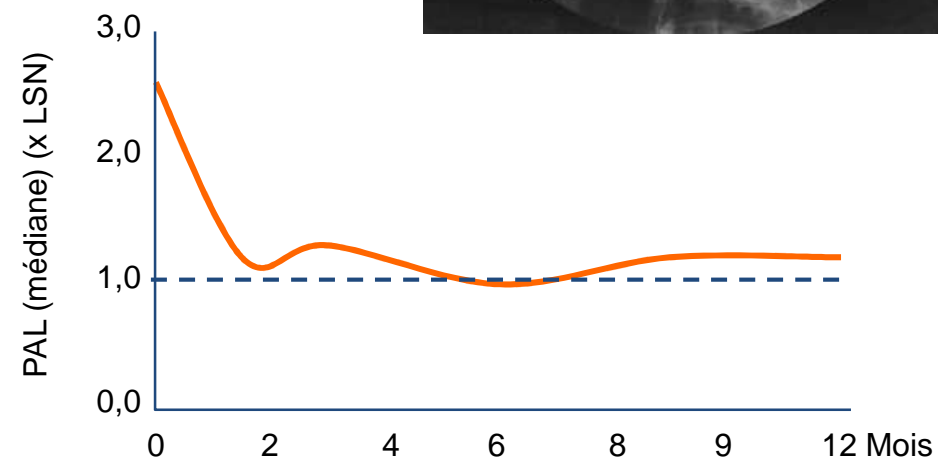
Caractéristiques

	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
- Fenofibrate (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



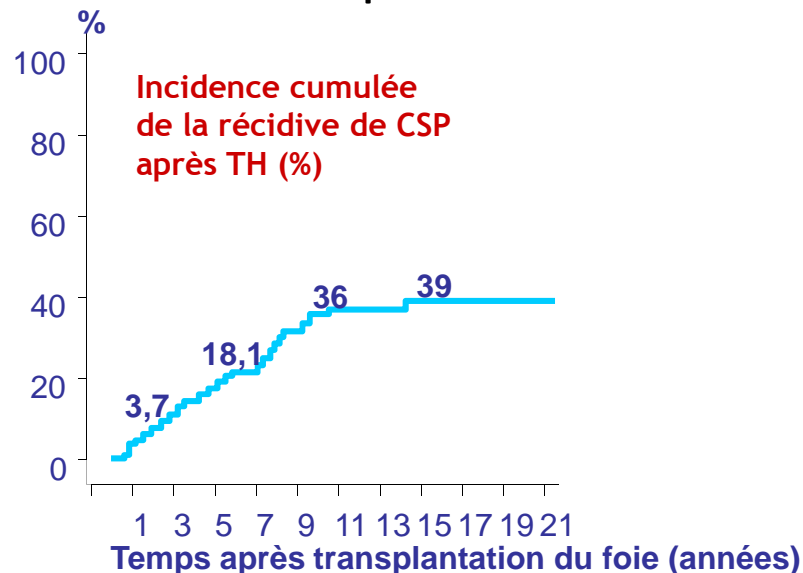
➔ Conclusion : l'ajout de fenofibrate corrige durablement les anomalies de la CSP chez les malades répondant incomplètement à l'AUDC

Traitement CSP : les autres

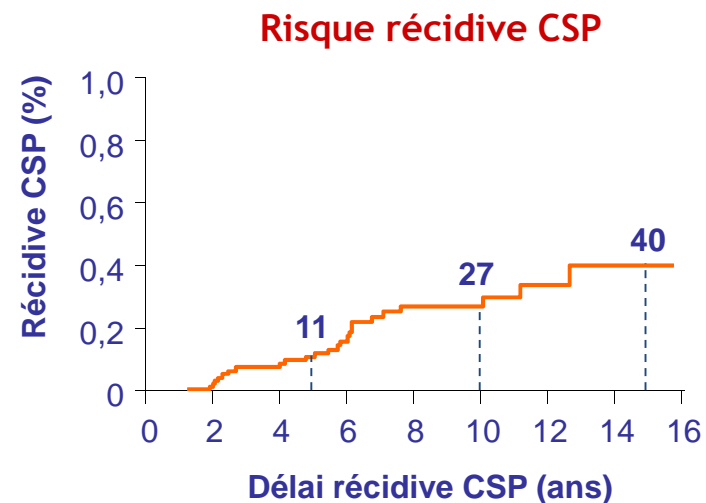
Study	Year	Treatment	N (treat/pla cebo)	Study duration	Lab	Histology	OLT-free survival	Outcome
La Ruso et al	1988	Penicillamine	70 (39/31)	3 years	-	-	-	No effect on liver tests, histology and survival
Knox et al	1994	Methotrexate	24 (12/12)	2 years	+	-	-	Improved ALP, no effect on histology, cholangiography 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 :



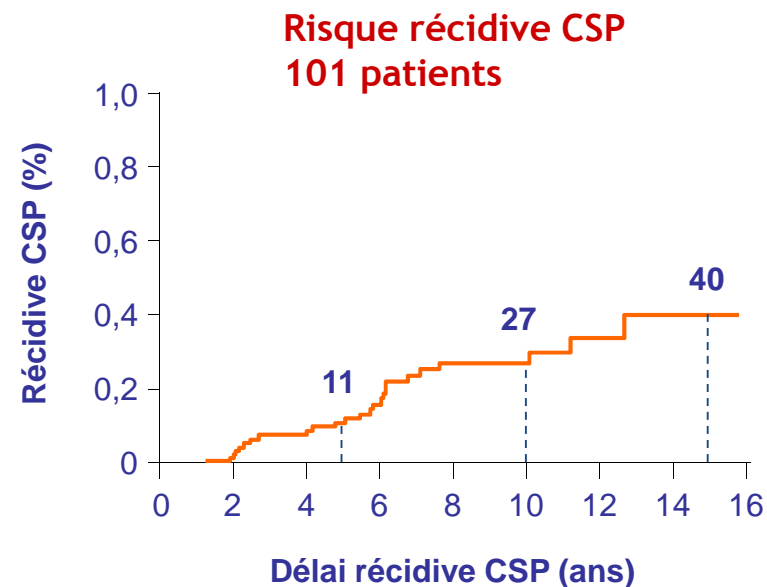
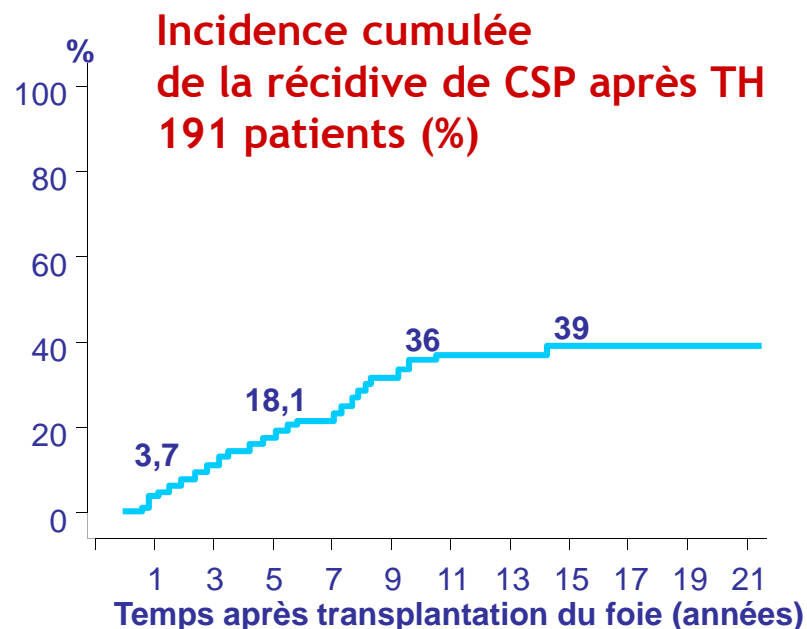
Weismüller T, Allemagne, EASL 2013, Abs. 97 actualisé



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

Transplantation hépatique CSP

facteurs de récurrence



- Facteurs de risque de récurrence en analyse multivariée

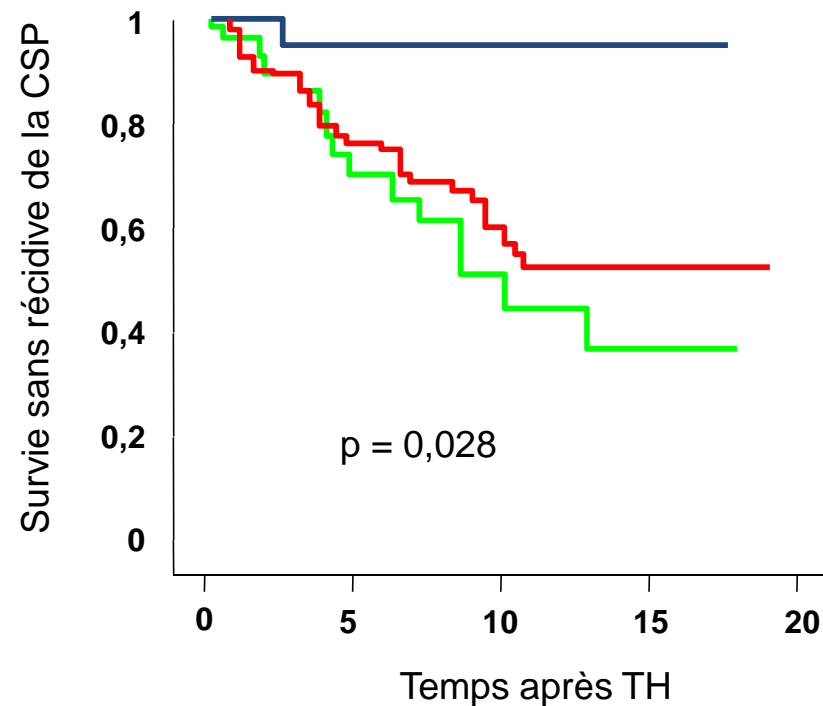
- MELD ≥ 14 au moment de la greffe
- Colite ulcéreuse associée
- Utilisation inhibiteurs mTOR

- 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 %

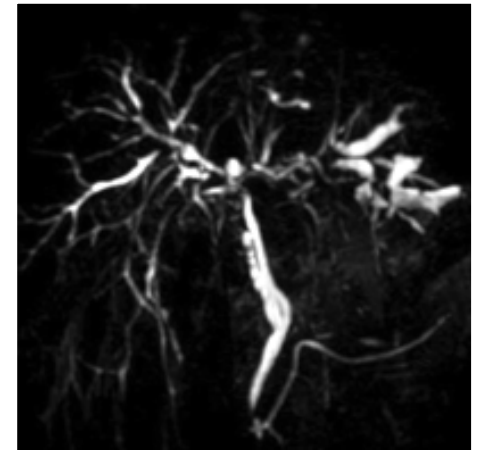
	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Cytologie (%)	50 %	97 %	88 %	83 %
Analyse d'image (%)	57 %	90 %	80 %	75 %
Immuno fluorescence (%)	86 %	75 %	71 %	88 %

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

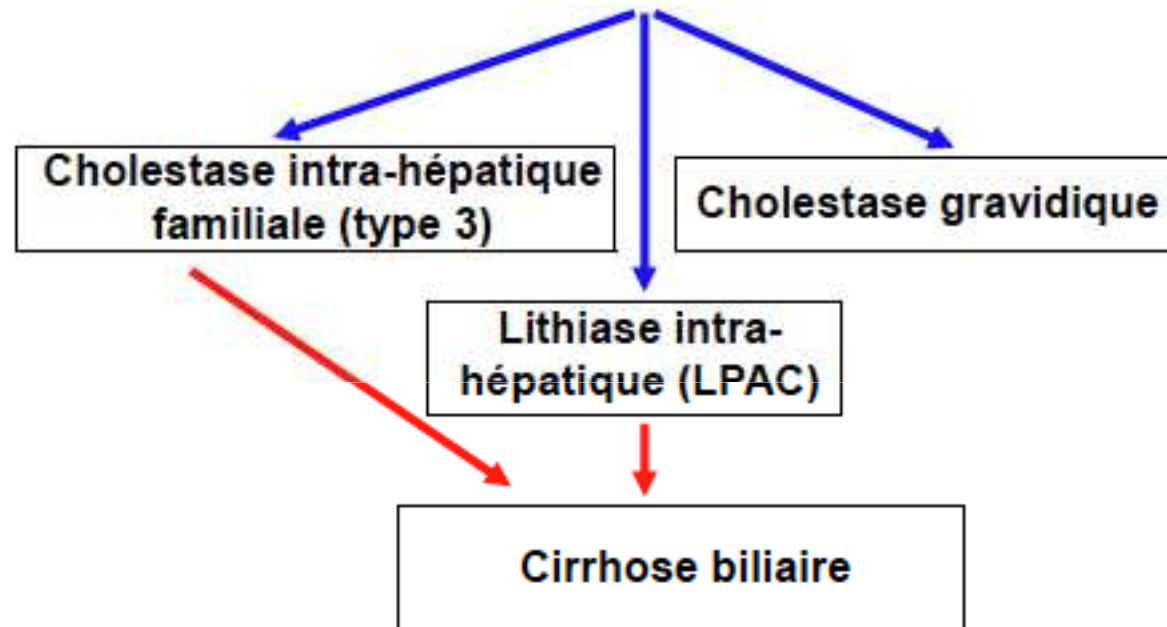
- CBP / HAI :
 - < 10% des patients
- CSP/HAI :
 - 8 à 49% selon les séries
- Critères : (au moins 2 critères)
 - ALAT > 5N
 - PAL /ALAT < 1,5
 - Augmentation IgG > 2x LSN
 - Ac anti ML > 1/80
 - Nécrose parcellaire modérée ou sévère
- Traitement :
 - Initial : AUCD puis azathioprine et budénoside
 -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

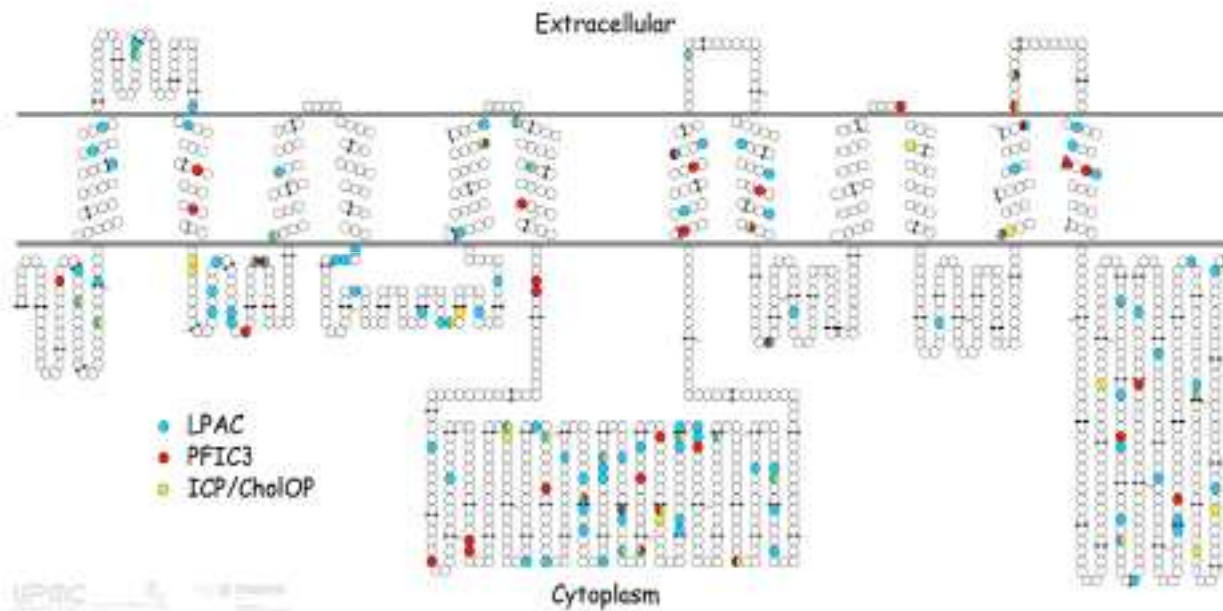


Expression phénotypique des mutations de *ABCB4*





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



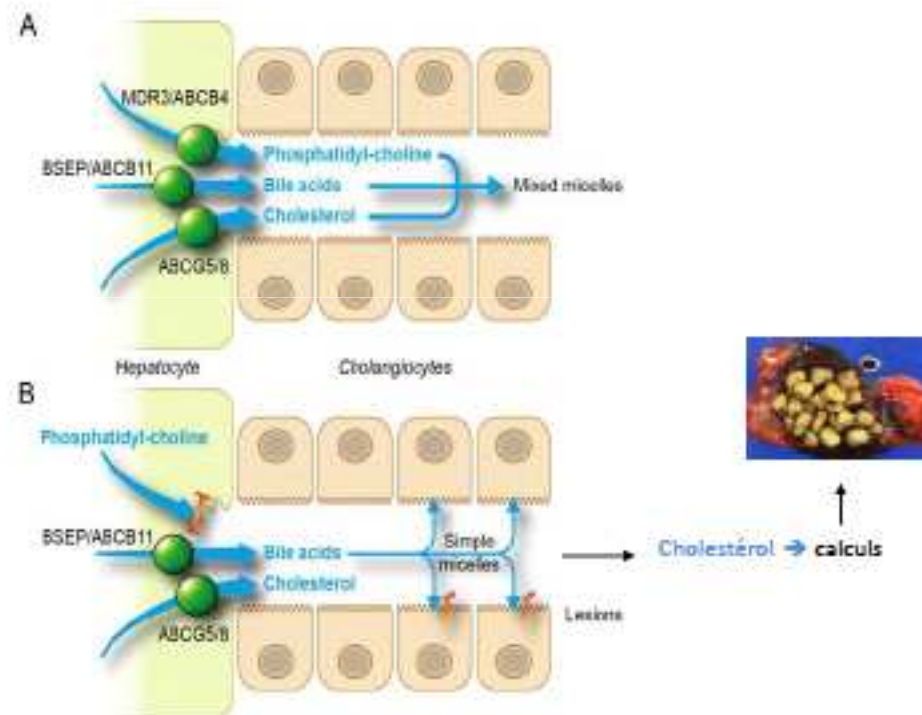
LPAC

- **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 ?**
-