



CHOLESTASE

UNE APPROCHE DIAGNOSTIQUE

Pr. L. Spahr

Unité d'Hépatologie, Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie
Centre des Affections Héptobiliaires et Pancréatiques
HUG

CHOLESTASE

DÉFINITION

Diminution ou arrêt de la sécrétion biliaire.

CONSÉQUENCES

Augmentation des concentrations hépatiques, sériques et urinaires des composants biliaires, en particulier des acides biliaires.

ENZYMES CLÉS DE LA CHOLESTASE

- **PHOSPHATASES ALCALINES**

- Enzymes membranaires (hépatocytes ++, cholangiocytes)
- Plusieurs isoformes: foie, os, intestin, placenta...!
- Directement induites par les acides biliaires (transcription)
- Marqueur diagnostique et pronostique de la cholestase

- **γ -GLUTAMYL TRANSPEPTIDASE:**

- Enzymes membranaires (cholangiocytes ++, hépatocytes)
- Fortement liée à la réaction ductulaire (cholangiopathies)
- Non spécifiques de la cholestase (alcool, médicament, fibrose, stéatose!!!)

DIAGNOSTIC CLINIQUE DE LA CHOLESTASE

- **SIGNES CLINIQUES SOUVENT ABSENTS, OU TARDIFS!!!**

- Prurit, ictere, urines foncées, selles décolorées (face émergée de l'iceberg)

- **SIGNES BIOLOGIQUES:**

- ↗ de l'activité des phosphatases alcalines (PAL)
- ↗ de l'activité de la γ -glutamyl transpeptidase (GGT)
- ↗ de la concentration de la bilirubine conjuguée (inconstant, tardif)
- ↗ de l'activité de la 5' nucléotidase (non dosée en 1^{ère} intention)
- ↗ de la concentration des acides biliaires (non dosés en 1^{ère} intention)



CHOLESTASE: LES LÉSIONS HISTOLOGIQUES

- **LÉSIONS "DIAGNOSTIQUES"**

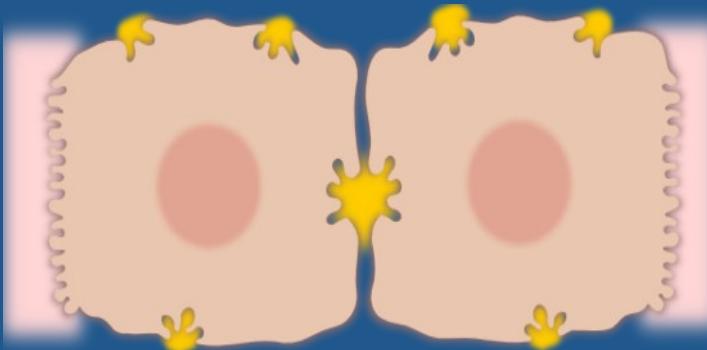
- Cholangite inflammatoire destructrice (CBP), cholangite fibreuse (CSP)
- (Hyperplasie nodulaire régénérative)
- Amylose ou autres maladies de surcharge (lipidoses)
- Infiltration tumorale (lymphome, carcinome)

- **LÉSIONS PERMETTANT D'ORIENTER LE Dx**

- Ductopénie
- Réaction ductulaire
- Granulomes
- Dilatation des sinusoïdes

LESIONS RESPONSABLES DE CHOLESTASE: CONSIDERATIONS ANATOMIQUES

HEPATOCYTE



CHOLANGIOCYTE



GROSSES
VOIES
BILIAIRES



- **Acquises**

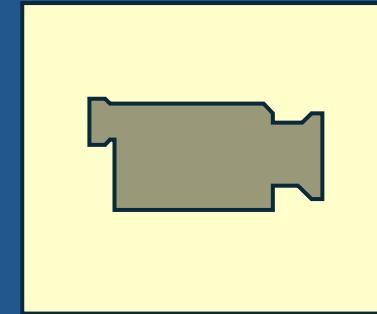
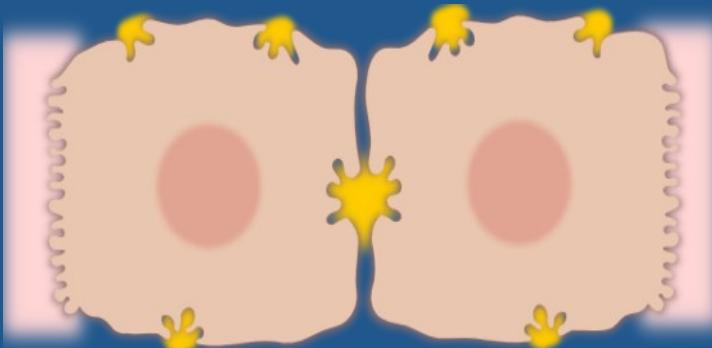
- Médicaments, sepsis, nutrition parentérale prolongée, hormones, «hépatites», infiltration bénigne/maligne, granulomes, ..
- **génétiques**

- Cholangite biliaire primitive (CBP), mucoviscidose

- Cholangite sclérosante primitive (CSP)
- Lithiase voie biliaire principale
- Cancer (voies biliaires, pancréas)
- Cholangite à IgG-4

LESIONS RESPONSABLES DE CHOLESTASE: CONSIDERATIONS ANATOMIQUES

HEPATOCYTE



CHOLANGIOCYTE



GROSSES
VOIES
BILIAIRES



- Cholangite biliaire primitive (CBP), mucoviscidose

- Cholangite sclérosante primitive (CSP)
- Lithiase voie biliaire principale
- Cancer (voies biliaires, pancréas)
- Cholangite à IgG-4

CHOLESTASE ET MEDICAMENTS*

STEROIDES

NEUROLEPTIQUES

TRIMETHOPRIME/SULFAMETHOXAZOLE

(PILULE CONTRACEPTIVE)

CLARYTHROMYCINE

AMOXYCILLINE-
CLAVULANATE



AZATHIOPRINE

CARBAMAZEPINE

PHENYTOINE

CLINDAMYCINE

* Liste non exhaustive!!!

Drug-Induced Liver Injury with Commonly Used Antibiotics in the All of Us Research Program

Shaopeng Gu^{1,2,*} , Govarthanan Rajendiran^{1,3}, Kennedy Forest¹, Tam C. Tran⁴, Joshua C. Denny⁴ , Eric A. Larson^{1,2} and Russell A. Wilke¹

Clin Pharmacol Therap **2023**

Retrospective, 1984-2022
 > 300'000 participants

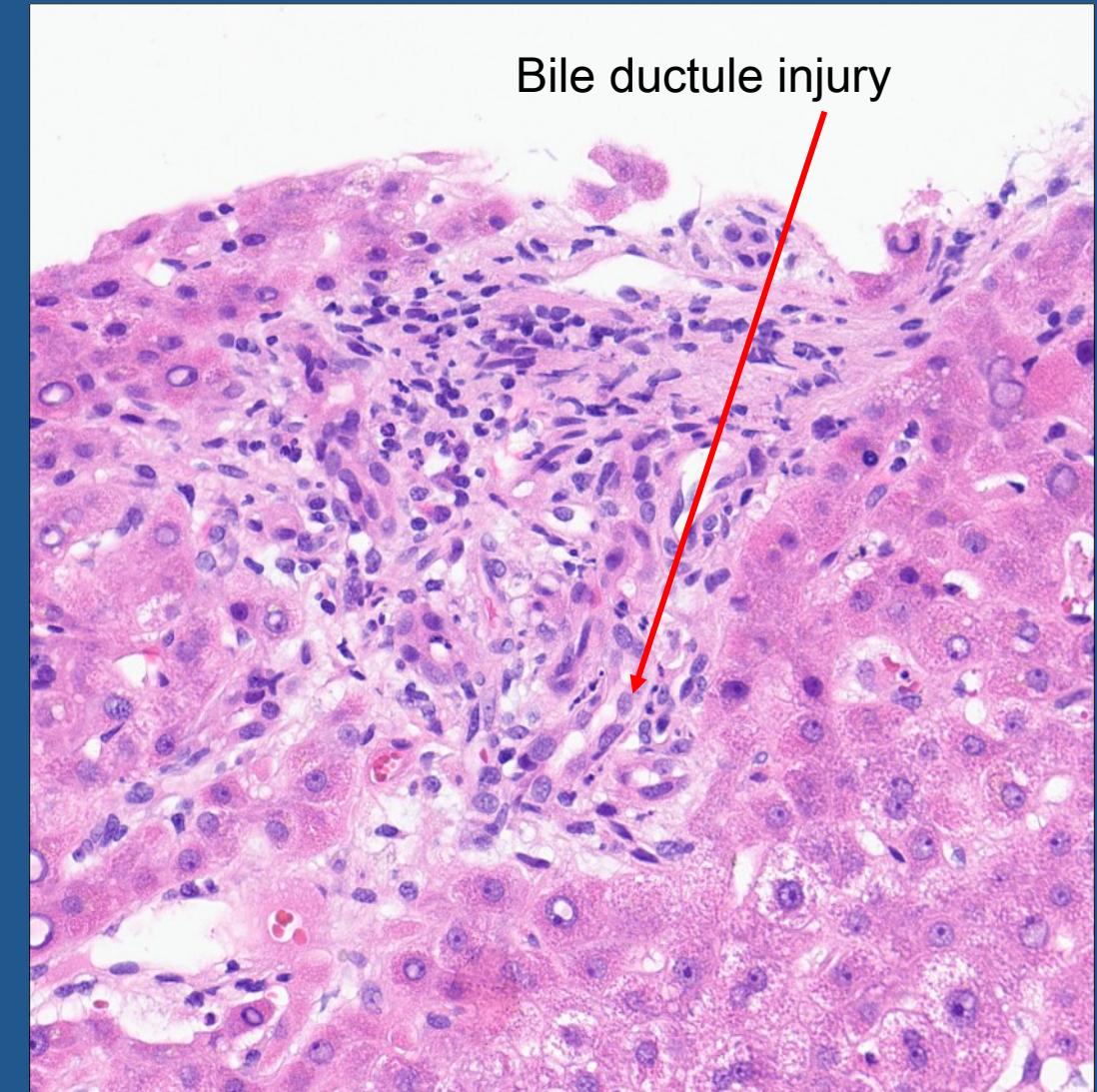
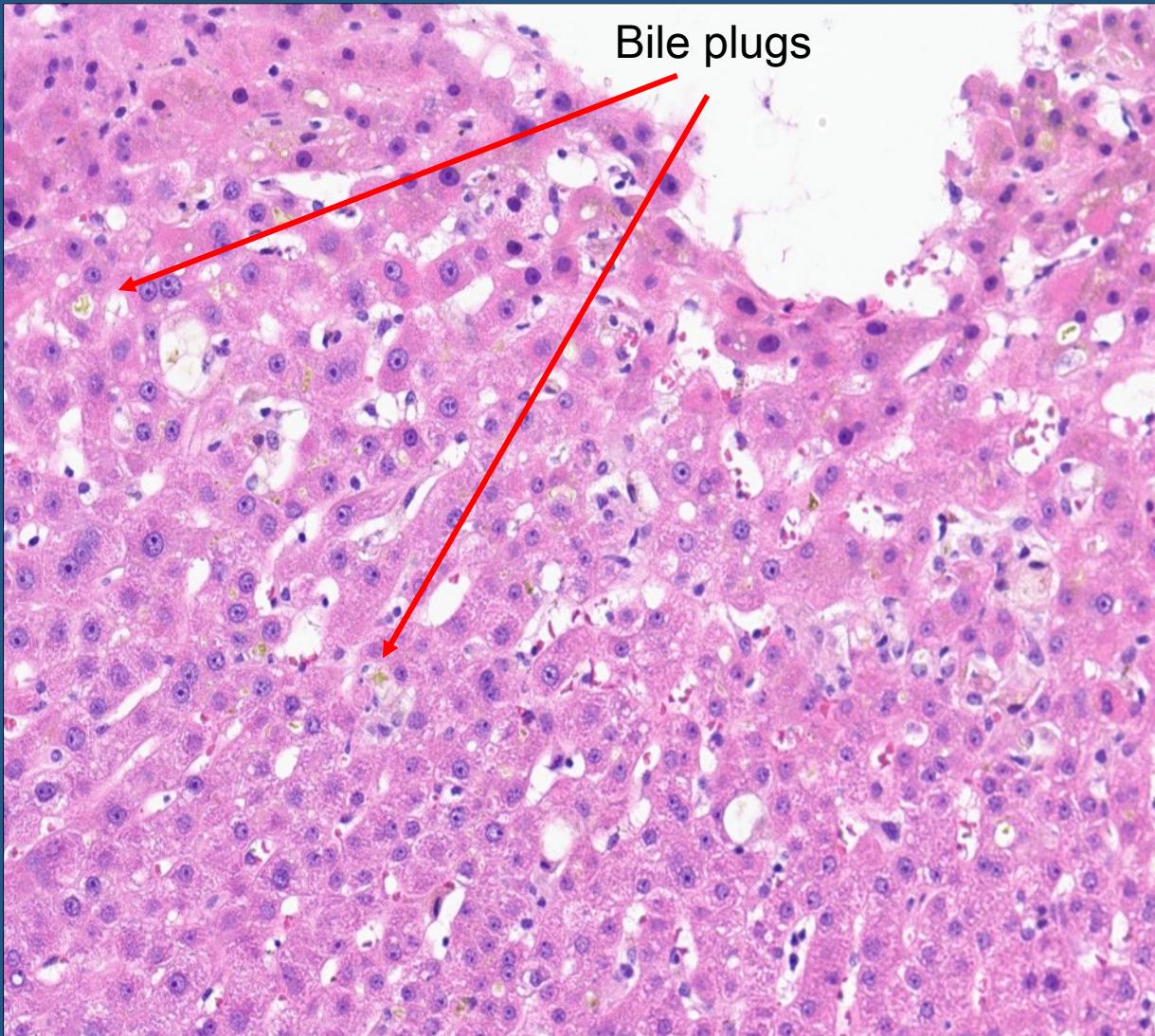
Table 2 Preliminary number of DILI cases in All of Us, 0-90 days after antibiotic start date

	Potential DILI cases n	Cholestatic injury R ratio < 2 n (%)	Mixed injury R = 2 to 5 n (%)	Hepatocellular injury R ratio > 5 n (%)
Amox-Clav	146	79 (54.1)	28 (19.1)	39 (26.7)
Azithromycin	179	76 (42.5)	27 (15.1)	76 (42.5)
Ciprofloxacin	159	64 (40.3)	36 (22.6)	59 (37.1)
Amoxicillin	121	51 (42.1)	21 (17.4)	49 (40.5)
Cephalexin	103	47 (45.6)	21 (20.4)	35 (34.0)



DRUG-INDUCED CHOLESTASIS

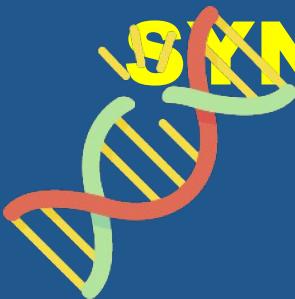
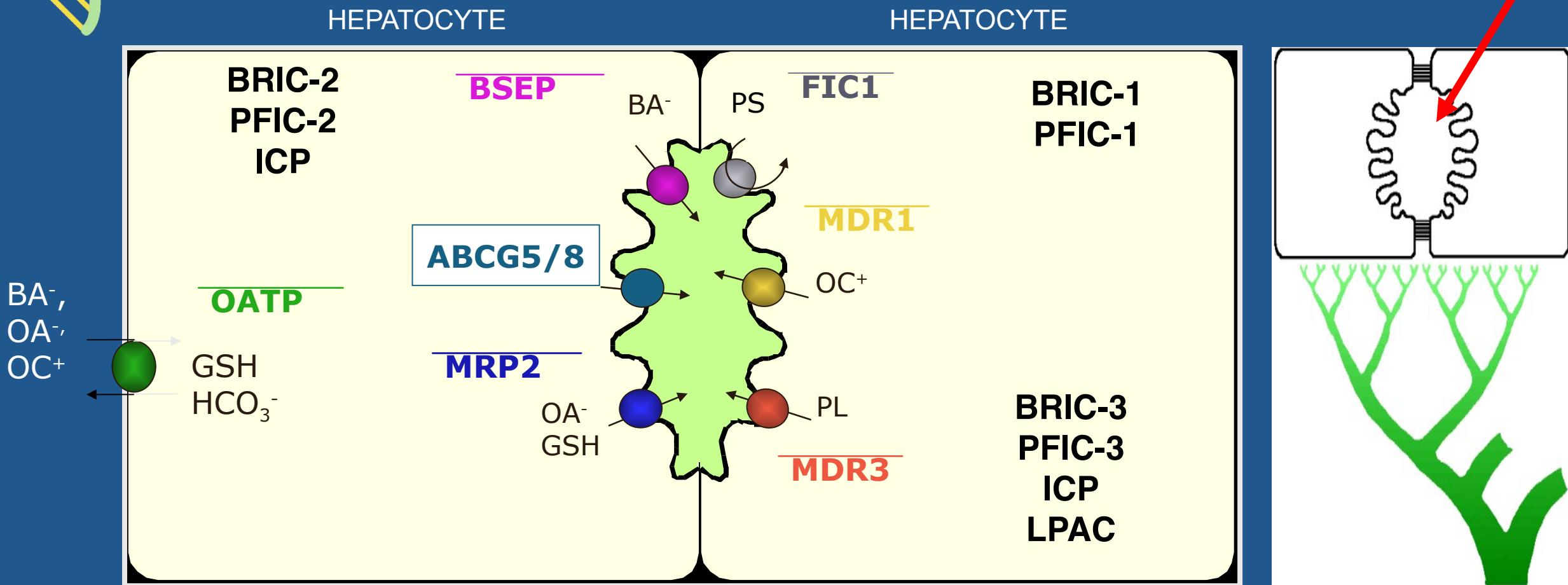
3 wks after expo to Clavulanic-Amoxicillin



ATTENTION, L'IMAGE SUIVANTE PEUT VOUS CHOQUER!



SYNDROMES DE CHOLESTASE HEREDITAIRE

Transporteurs canaliculaires: anions organiques/cationiques; bicarbonate; phospholipides; acides biliaires; cholestérol; glutathion....

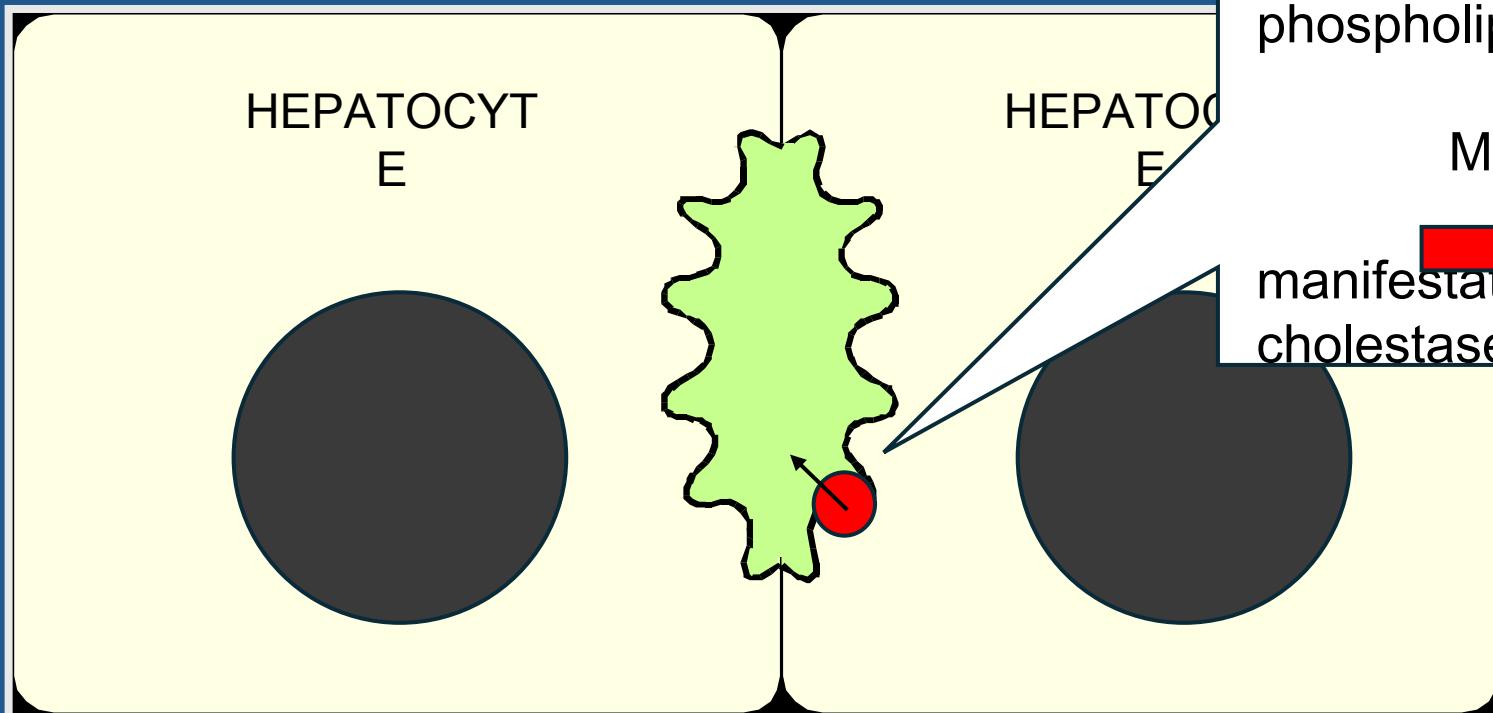
Protéine MDR3

codé par le gène ABCB4

Permet l'excrétion des phospholipides dans la bile

Mutations de ce gène
plusieurs

manifestations cliniques de cholestase!



syndrome LPAC (low phospholipid associated cholelithiasis) ou syndrome de la « bile épaisse »

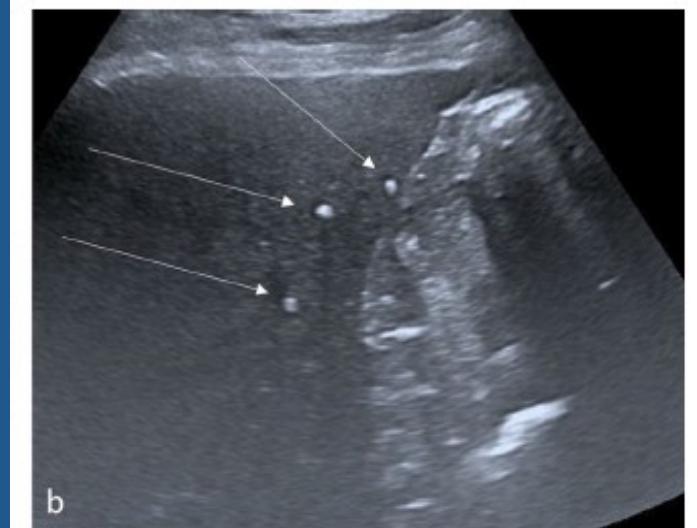


- 1% des adultes avec cholélithiase symptomatique
- Critères diagnostiques
 - Début symptômes < 40 ans («colique hépatique»)
 - Récidive après cholecystectomie
 - Présence de lithiase intra- et extrahépatique
- Et en plus
 - Pas de surpoids/obésité
- Traitement
 - Acide ursodesoxycholique* (long terme)

Images en «queue de comète»



a



b

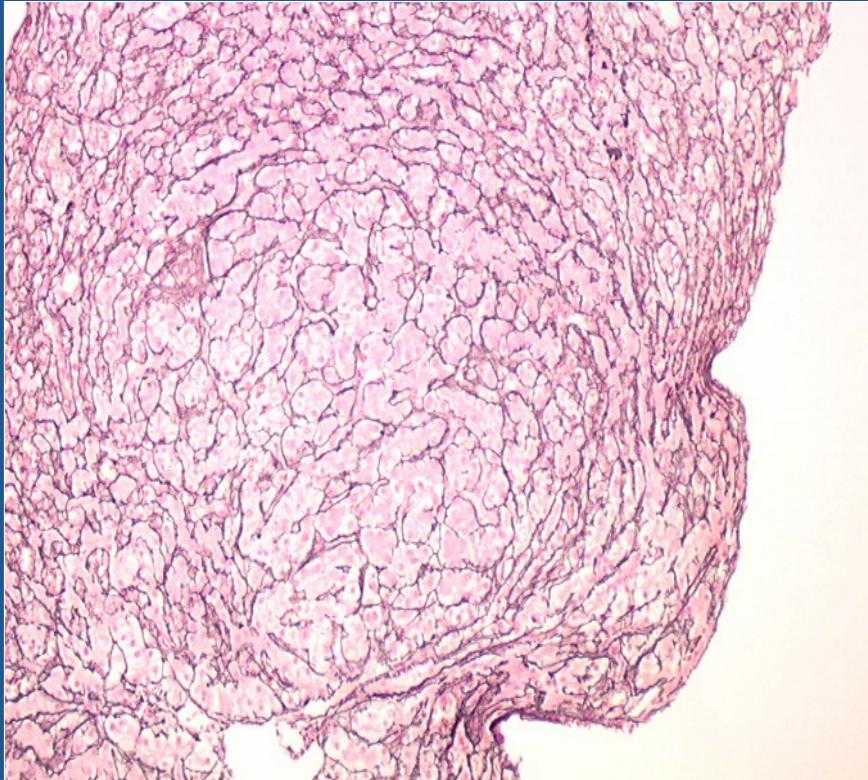
.....SYNDROMES DE CHOLESTASE HEREDITAIRE.....



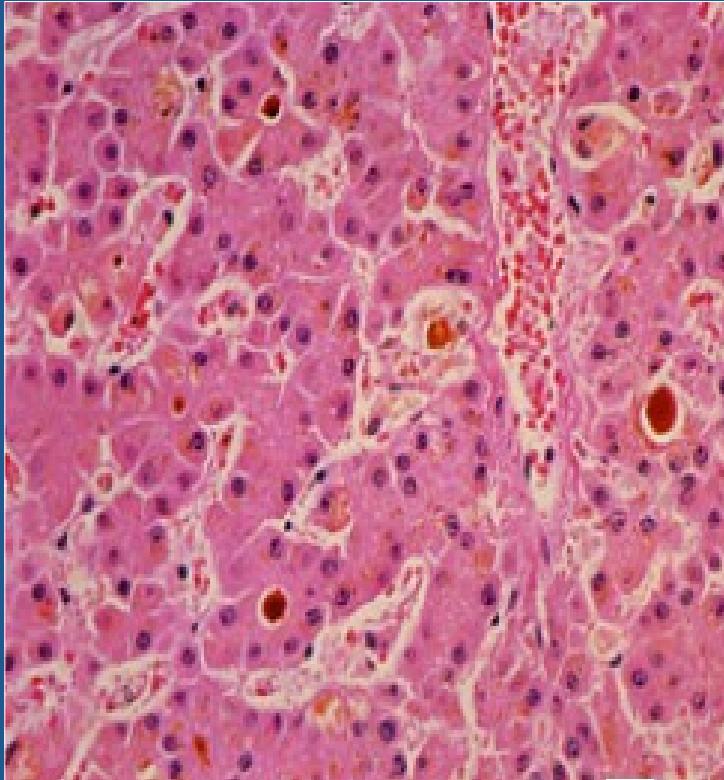
PH.ALC ↑
GGT ↑

CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE

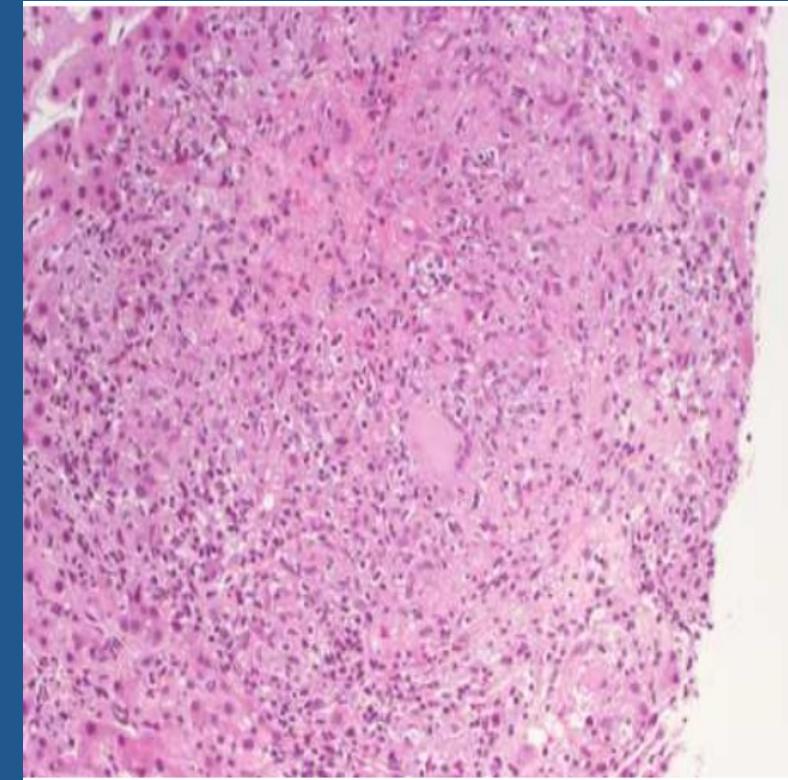
Quelques exemples...



Hyperplasie nodulaire du foie chez un patient sous azathioprine (Imurek)



Cholestase pure chez un patient sous stéroïdes anabolisants

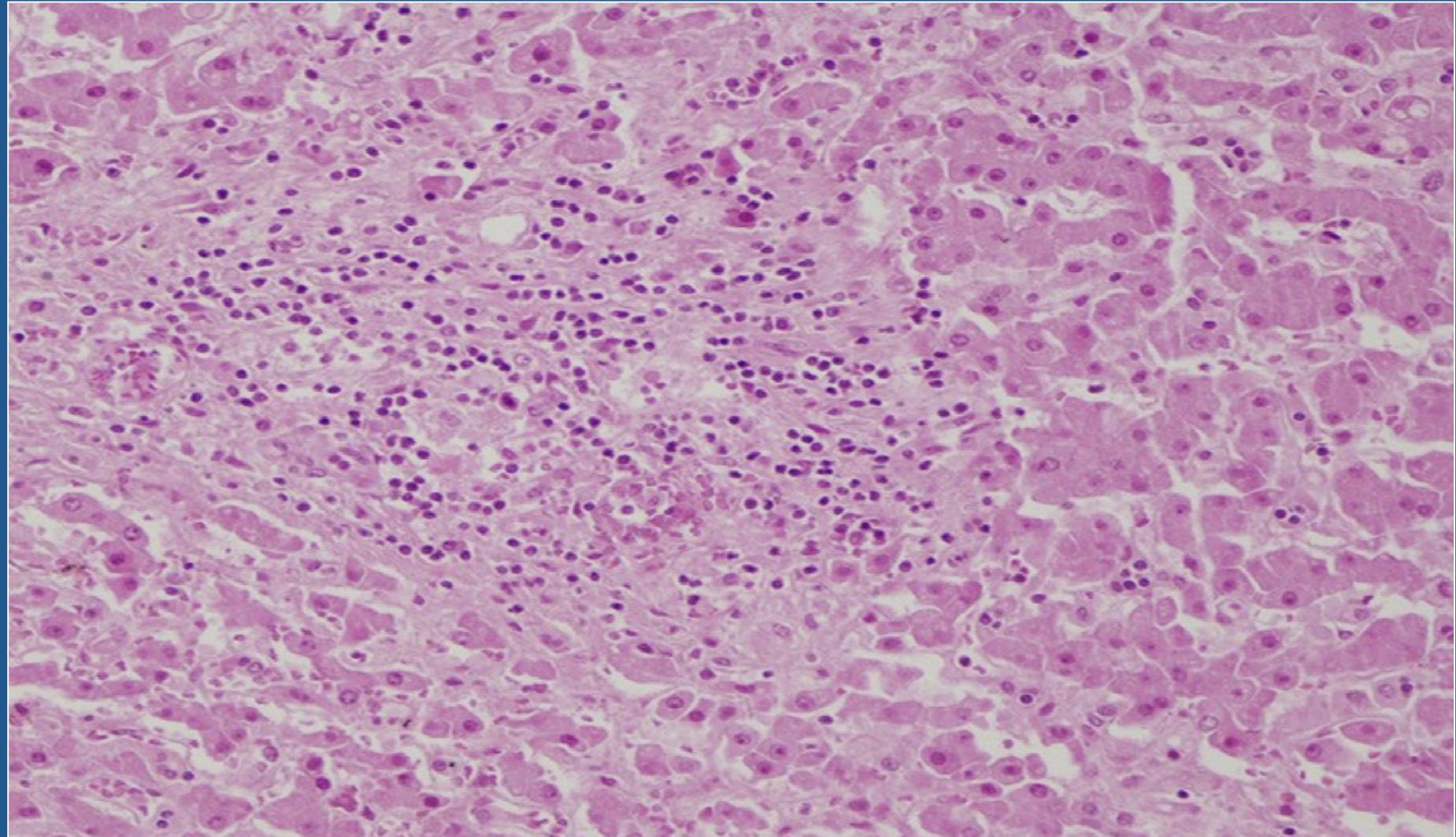


Granulomatose hépatique dans un contexte de sarcoidose

CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE

Infiltration sinusoïdale hépatique par des lymphocytes dans le contexte d'une LLC

PH.ALC ↑
GGT ↑



Infiltration hépatique massive par de l'amyloidose secondaire

PH.ALC ↑
GGT ↑

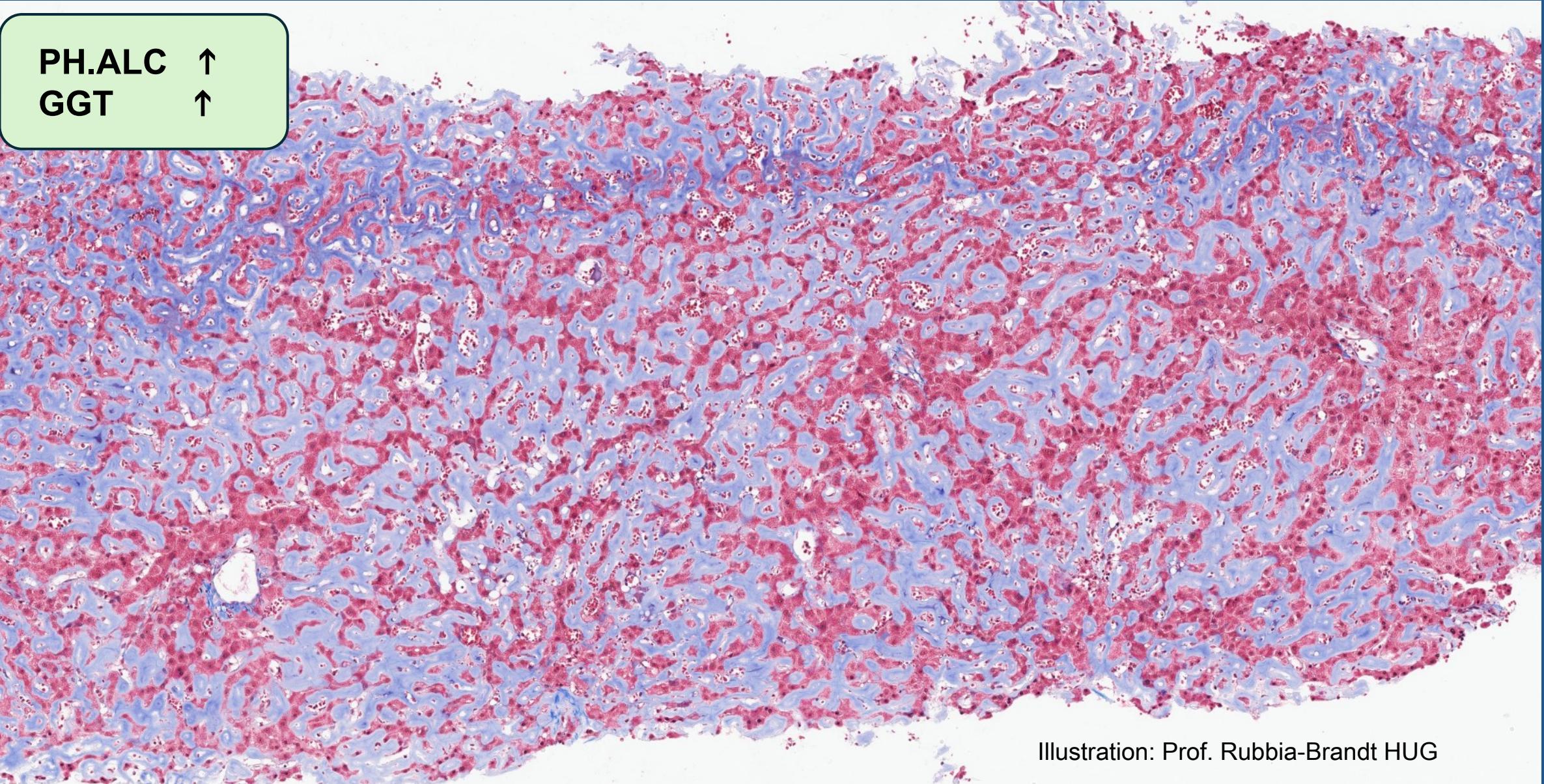
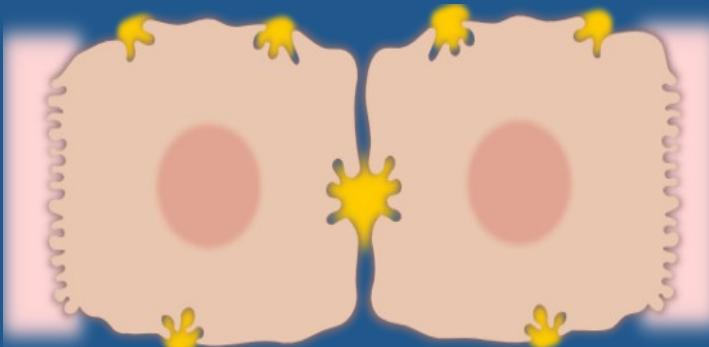


Illustration: Prof. Rubbia-Brandt HUG

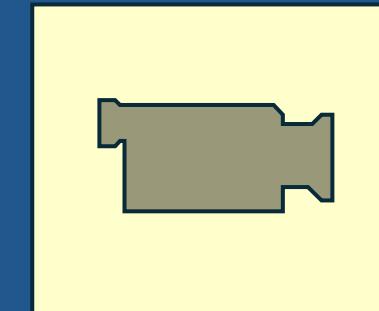
LESIONS RESPONSABLES DE CHOLESTASE: CONSIDERATIONS ANATOMIQUES

HEPATOCYTE



- Acquises
- génétiques

CHOLANGIOCYTE

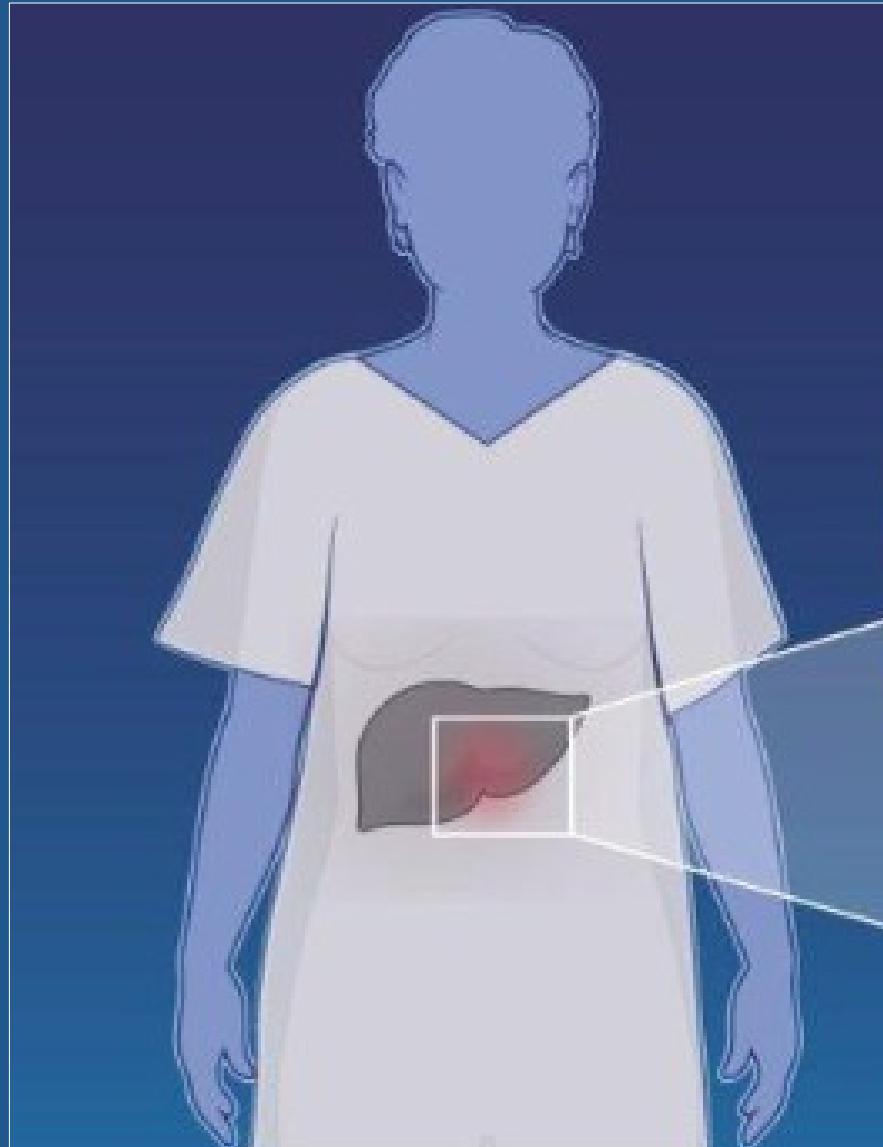


GROSSES
VOIES
BILIAIRES



- Cholangite sclérosante primitive (CSP)
- Lithiase voie biliaire principale
- Cancer (voies biliaires, pancréas)
- Cholangite à IgG-4

La cholangite biliaire primitive (ou CBP)



- Maladie auto-immune du foie
(association avec *l'HLA-DR8*, ...)
- Prévalence féminine
- **Possiblement combinée à**
 - *Sjögren*
 - *Arthrite rhumatoïde*
 - *Hashimoto*
- Facteurs de risque: parent du 1^{er} degré affecté par CBP..
- Rôle important des lymphos CD4, CD8
- Perte de tolérance envers des Ag mitochondriaux (PDCE4)!

DIAGNOSTIC SÉROLOGIQUE DE LA CBP

• ANTICORPS ANTI-MITOCHONDRIE

- Immunofluorescence indirecte (foie, rein, estomac)
- Confirmation par Dot Blot ou ELISA: **type M2** (abréviation:AMA)
- Sensibilité 90%, spécificité 98%

• ANTICORPS ANTI-NUCLÉAIRES SPÉCIFIQUES

- Anticorps anti-gp210 (aspect cerclé en IFI)
- Anticorps anti-Sp100 (multiple nuclear dots en IFI)
- Sensibilité 20%, spécificité 98%

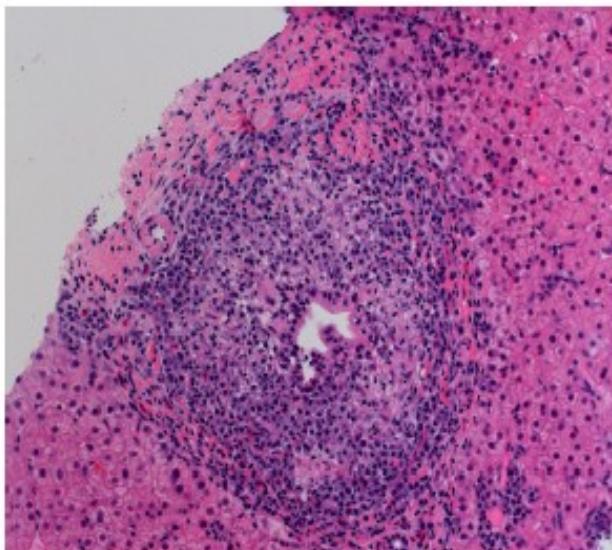
• CHOLESTASE* + ANTICORPS SPÉCIFIQUES = **diagnostic de CBP**

* Sans autre explication

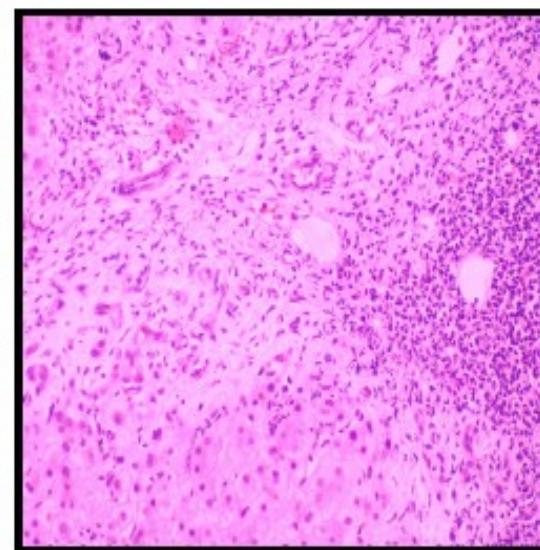
Non-suppurative destructive cholangitis: PBC

Scheuer stages

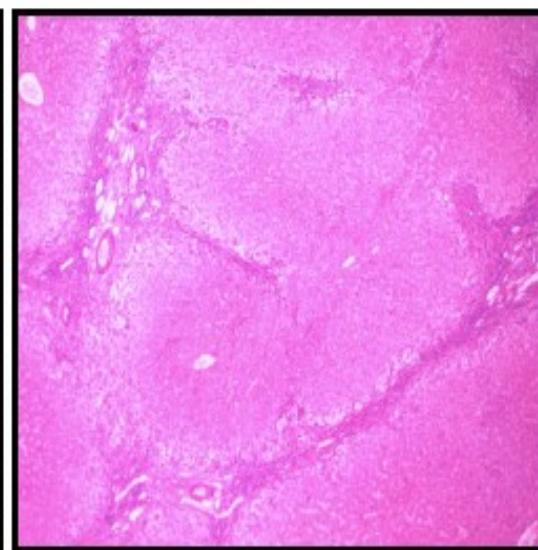
Stage 1



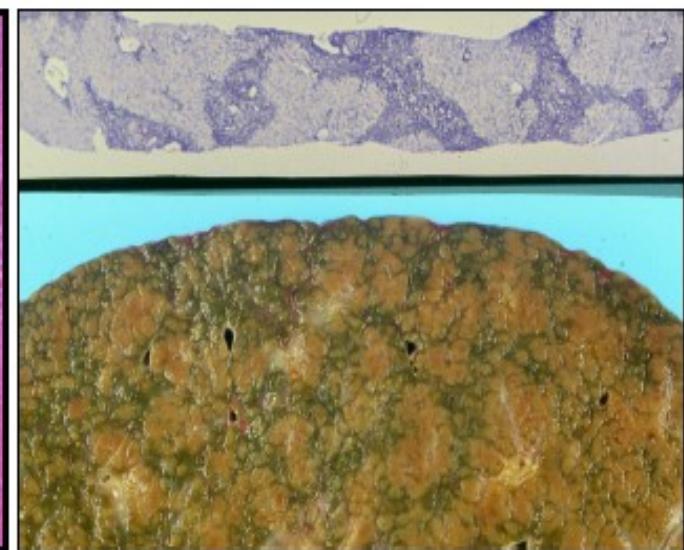
Stage 2



Stage 3



Stage 4



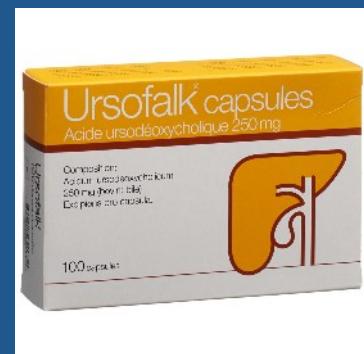
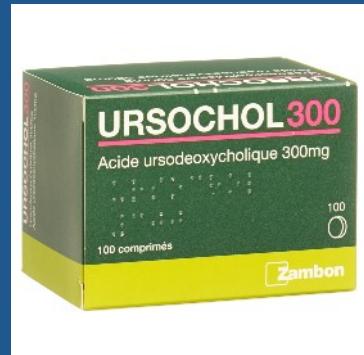
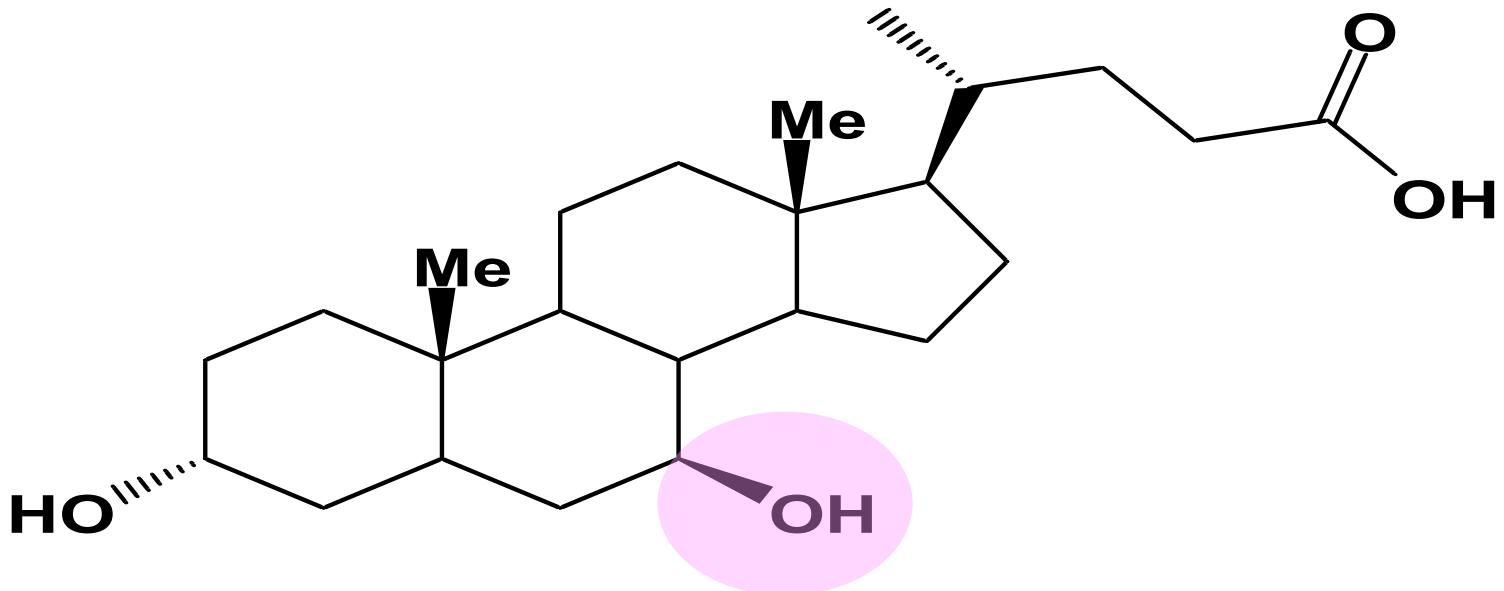
Florid duct lesion

Florid duct lesion
Interface activity
Ductular reaction

Bridging fibrosis

Cirrhosis

ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE



- Enrichissement (> 50%) du pool des acides biliaires
- Diminution de l'hydrophobicité de la bile
- Stimulation de la cholérèse
- Diminution de l'inflammation et de l'apoptose

CBP algorithme de traitement

Faible risque évolutif

Ph Alc N
Bilirubine N
Pas de signe de fibrose

URSO 13–15 mg/kg/j

↓ À 6-12 mois : Répondeur? (scores...)

Réponse biochimique

↓ Non (20-40%)

URSO “life long”
Bilan annuel

oui

Ph Alc > 1.5 ULN

Bilirubine > N

âge < 50

Fibrose avancée/ cirrhose

Plus haut risque évolutif

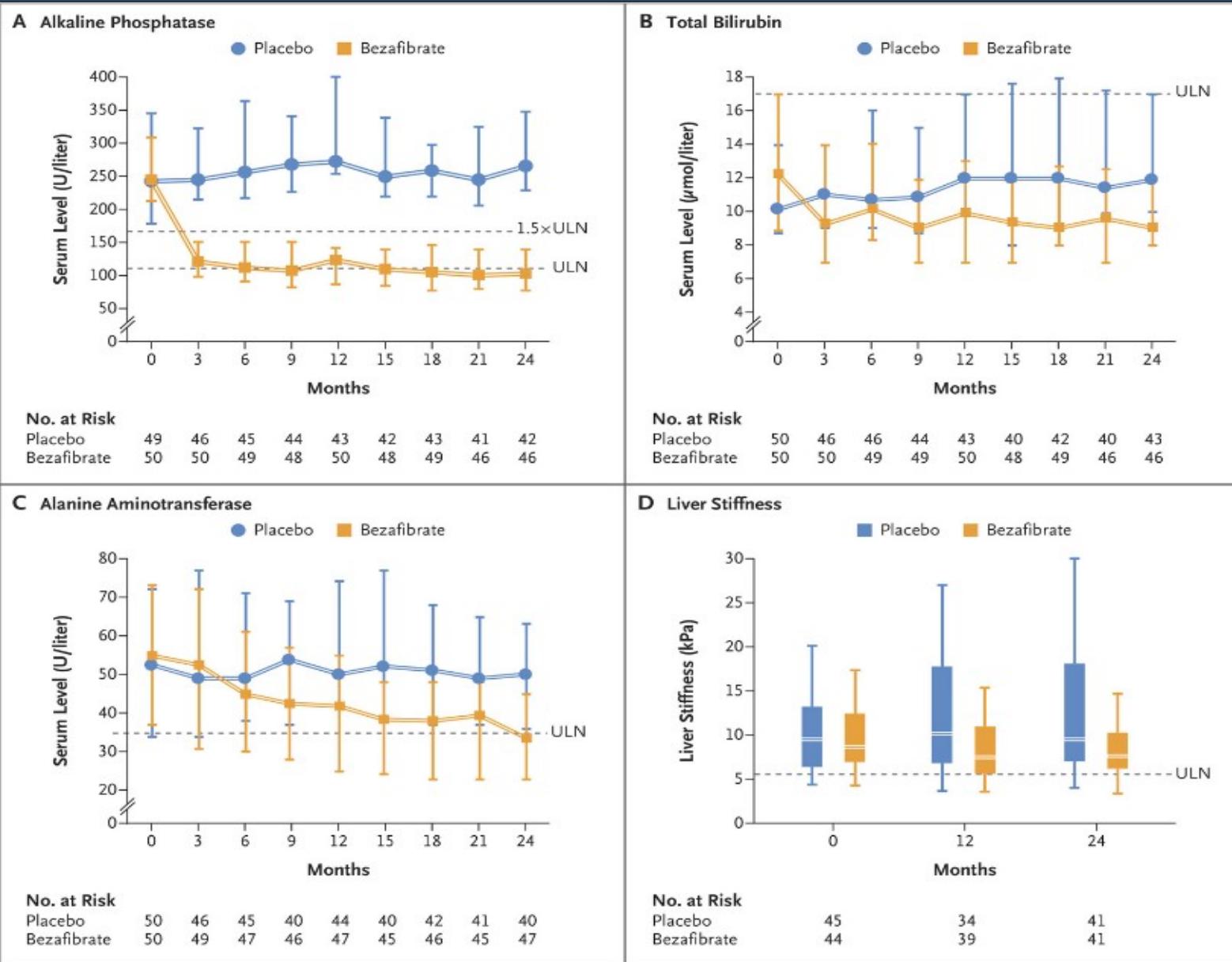
Suivi au 3-6 mois
Biopsie foie / elastométrie
Ajout de ttt 2^e ou 3^e ligne

OCA

Bezafibrate
Fenofibrate

Clinical Trials

BEZURSO Study



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis

C. Corpechot, O. Chezouillères, A. Rousseau, A. Le Gruyer, F. Habersetzer, P. Mathurin, O. Goris, P. Potier, A. Minello, C. Silvain, A. Abergel, M. Debette-Gratien, D. Larrey, O. Roux, J.-P. Bronowicki, J. Bourvier, V. de Ledinghen, A. Heurgue-Berlot, E. Nguyen-Khac, F. Zoulim, I. Ollivier-Hourmand, J.-P. Zarski, G. Nkongchou, S. Lemoinne, L. Humbert, D. Rainteau, G. Lafèvre, L. de Chaisemartin, S. Chollet-Martin, F. Gaouar, F.-H. Admame, T. Simon, and R. Poupon

24 mois

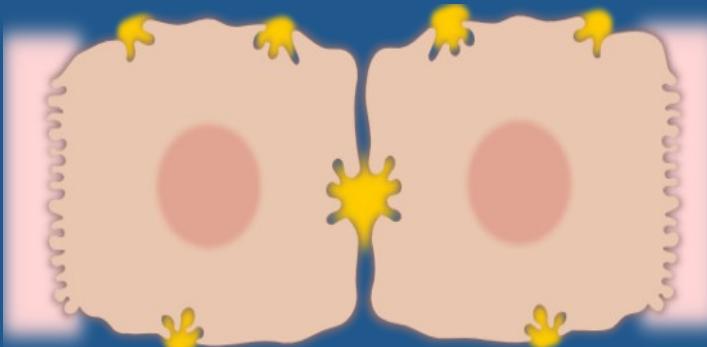
100 patients avec
réponse insuffisante
à l'acide urso UDCA

+ fibrate 400 mg/j
OU PLA

C. Corpechot NEJM 2018

LESIONS RESPONSABLES DE CHOLESTASE: CONSIDERATIONS ANATOMIQUES

HEPATOCYTE



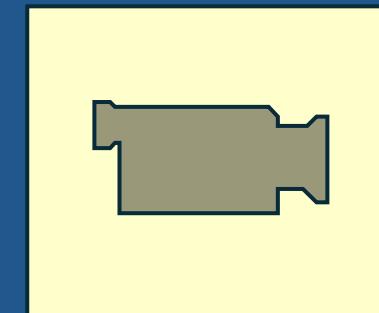
- Acquises
- génétiques

CHOLANGIOCYTE



- Cholangite biliaire primitive (CBP), mucoviscidose

GROSSES
VOIES
BILIAIRES



adapté de: Hirschfield et al. Gastroenterology 2010



Cholangite sclérosante primitive Présentation clinique

...in 60-80%
of cases

- Inapparent in early stages
- Cholestasis symptoms (steatorrhea, itching, jaundice)
- Fever, malaise, weight loss in acute infectious cholangitis
- Signs of advanced liver disease (cirrhosis, portal hypertension etc.)
- Malabsorption of fat-soluble nutrients
- Coexisting autoimmune diseases (Sjögren's syndrome, autoimmune hepatitis, autoimmune thyroiditis)
- Coexisting inflammatory bowel disease
- Pyoderma gangraenosum
- Increased risk of cholangiocarcinoma and colorectal carcinoma



DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE DE LA CSP

- **CHOLANGIOGRAPHIE PAR IRM**

- Examen de référence, séquences 2D et 3D, \pm gadolinium
- Sensibilité $\geq 80\%$, spécificité $\geq 87\%$
- Variabilité inter-observateurs (diagnostic, sévérité)

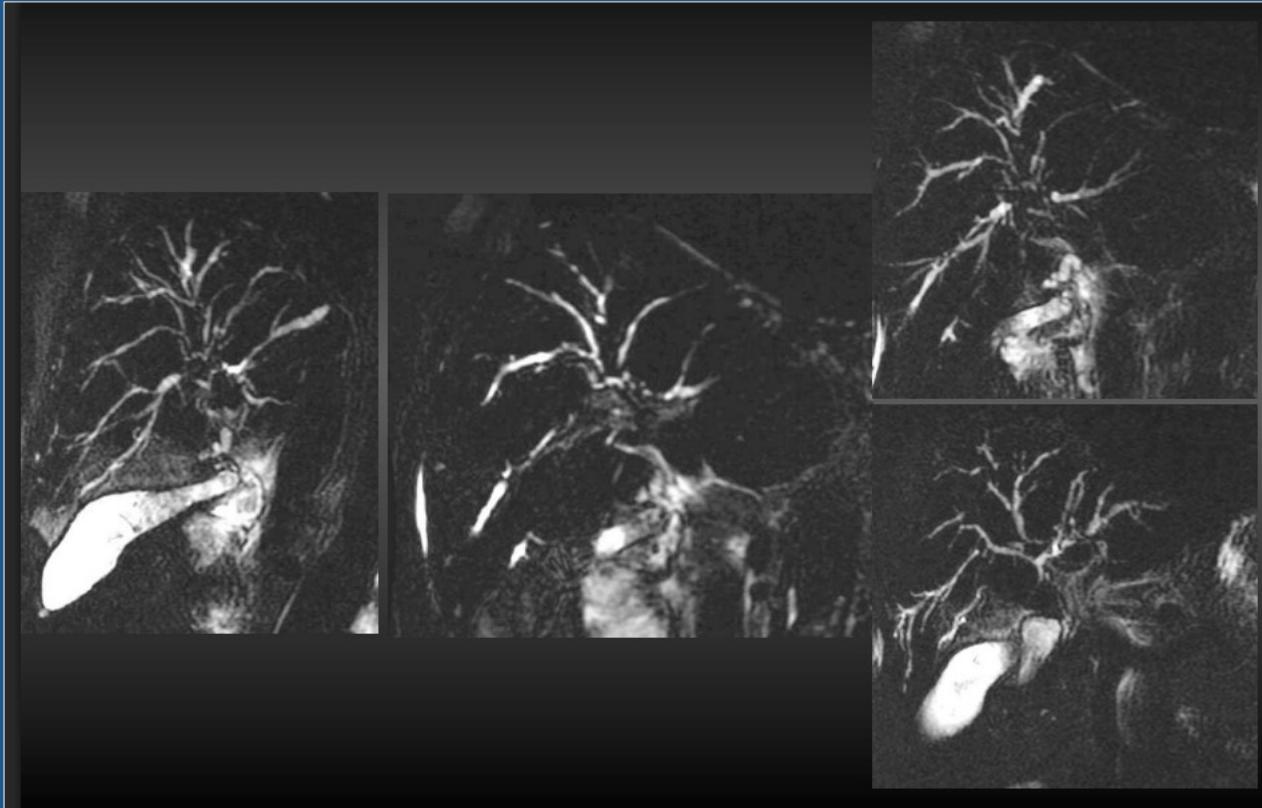
- **CHOLANGIOGRAPHIE RÉTROGRADE
ENDOSCOPIQUE (ERCP)**

- **Réservée aux actes thérapeutiques!**

- **CHOLANGIOGRAPHIE NORMALE**

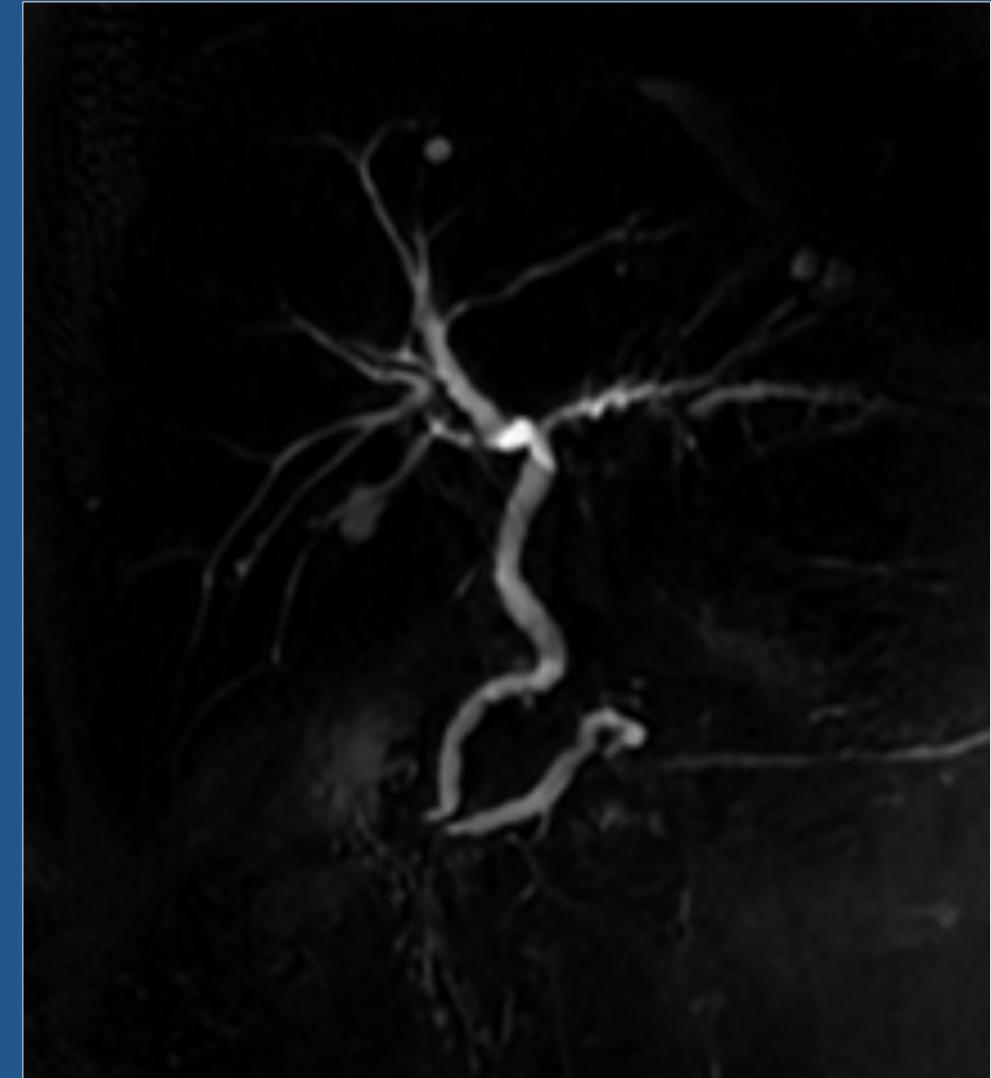
- N'exclue pas la CSP des petits canaux!

Voies biliaires altérées de CSP

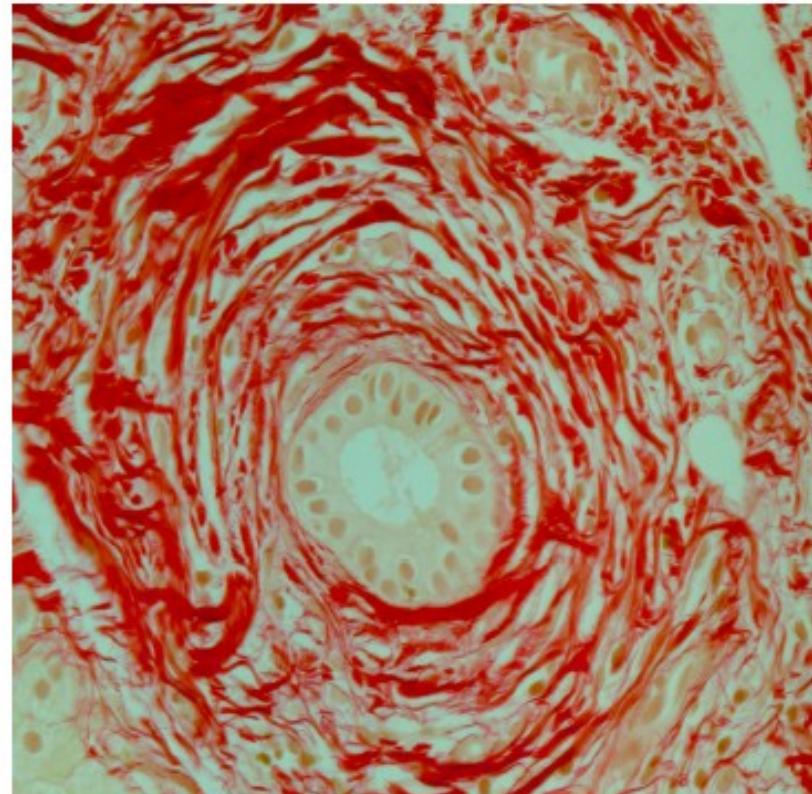
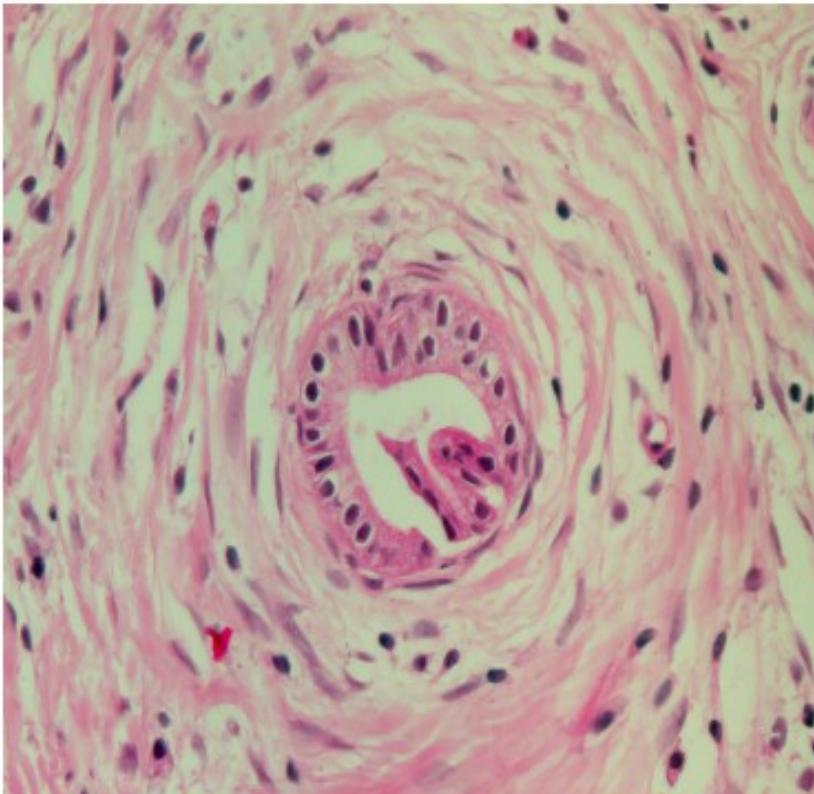


IRM: aspect en «bois mort»

Voies biliaires N



Fibrous obliterative cholangitis: PSC

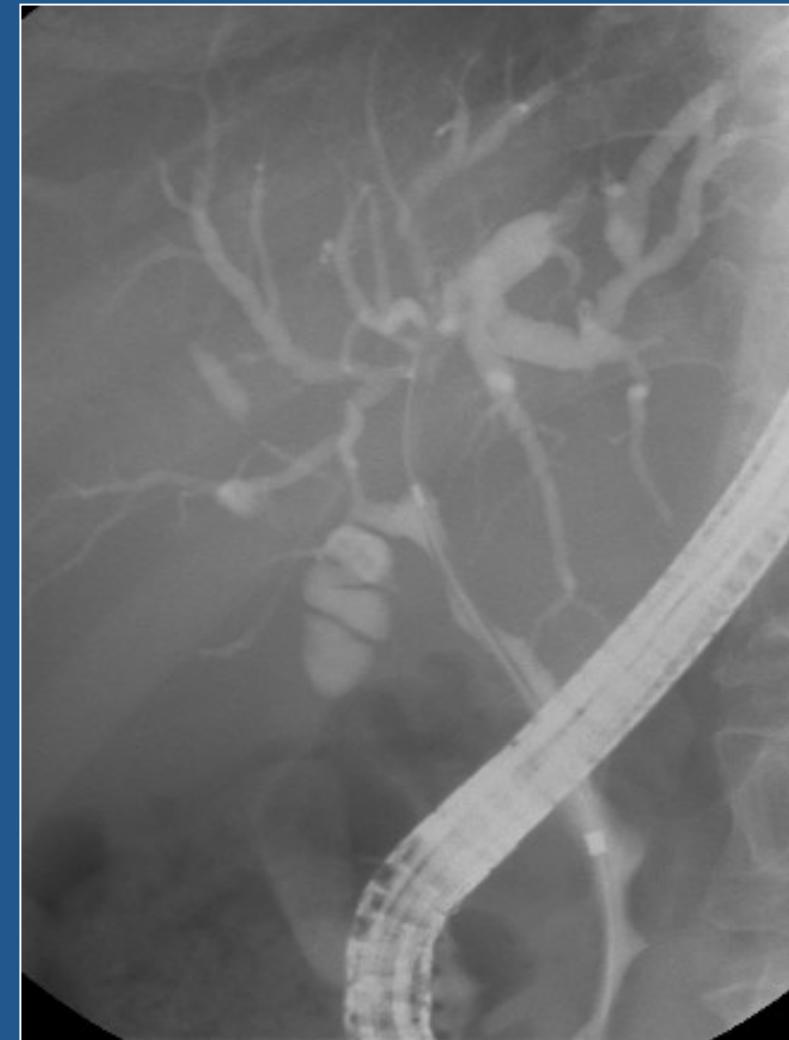
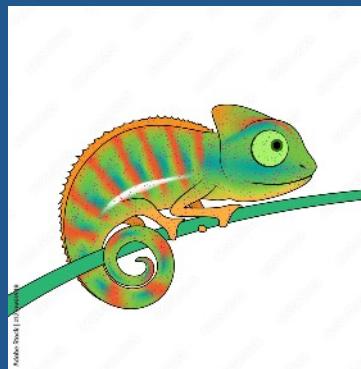


„Onion-skin“ type of periductal fibrosis with degeneration and atrophy of the epithelial lining

Diagnostic différentiel

cholangiopathie à IgG-4

- Plutôt masculin
- Age env > 55 ans
- Pas de MICI* associée
- Tuméfaction de l'organe / aspect pseudotumoral
- **[IgG4] augmentés dans le sérum et/ou tissu**
- Possible autres manifestations d'organes



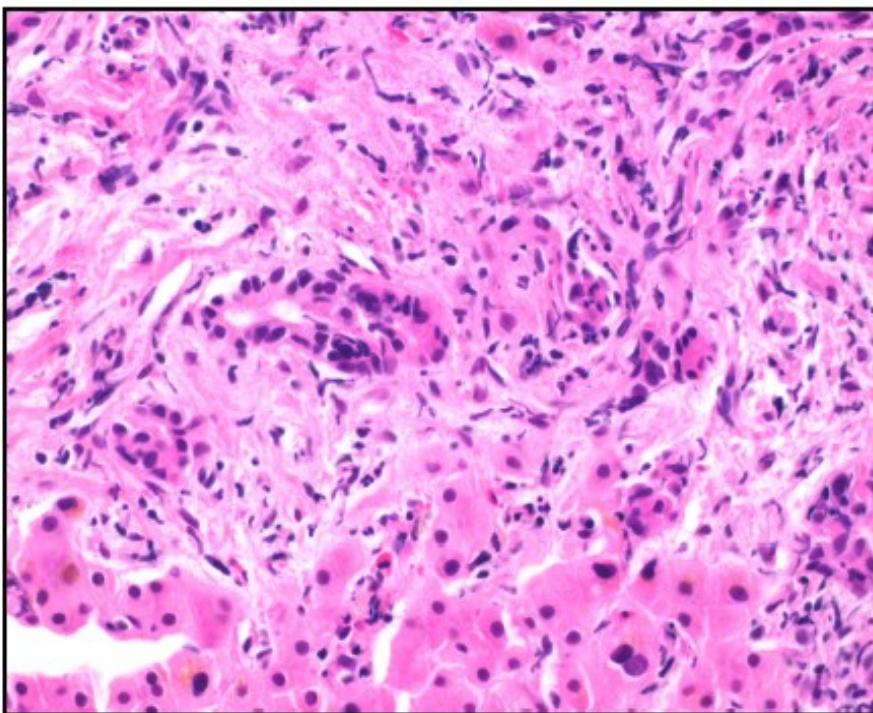
* MICI: maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Alderlieste et al., Digestion 2009;79:220
Stone et al N Engl J Med 2012;366:539
Hubers et al. Clin Rev Allerg Immunol 2015

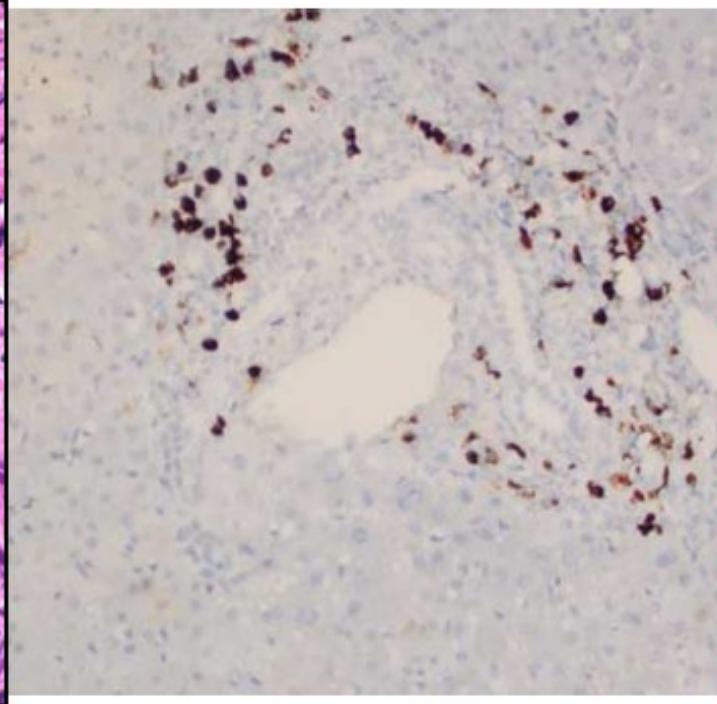
Courtesy slide Prof. Kremer Zürich

71year old, male patient with jaundice
IgG4 11.9 g/L (normal: < 1.4 g/L)

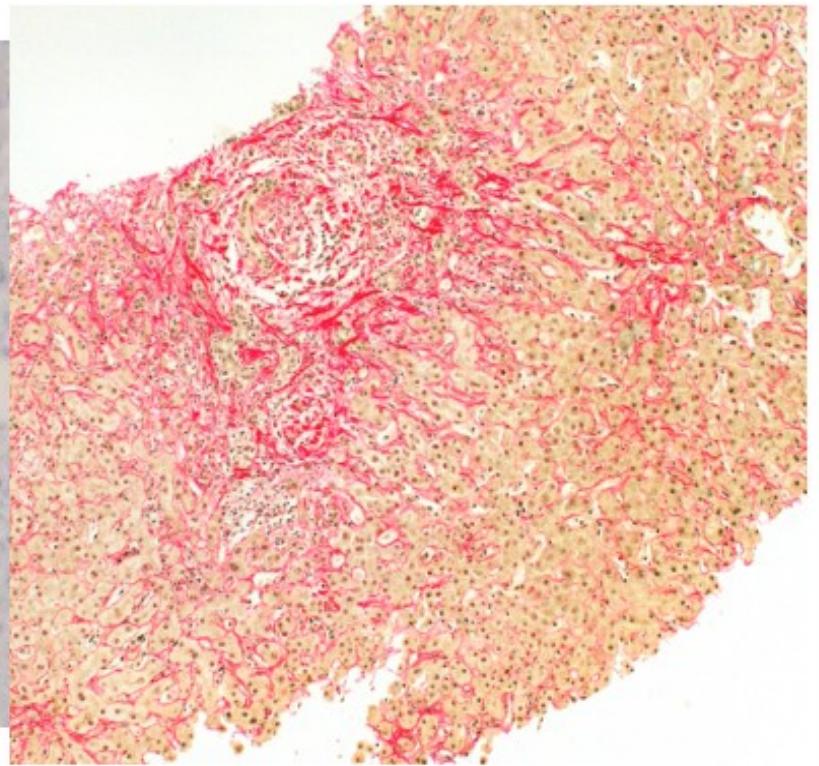
IgG4 associated Sclerosing Cholangitis



Bile duct lesions with lymphocytic infiltration and pycnotic nuclei of bile duct epithelium

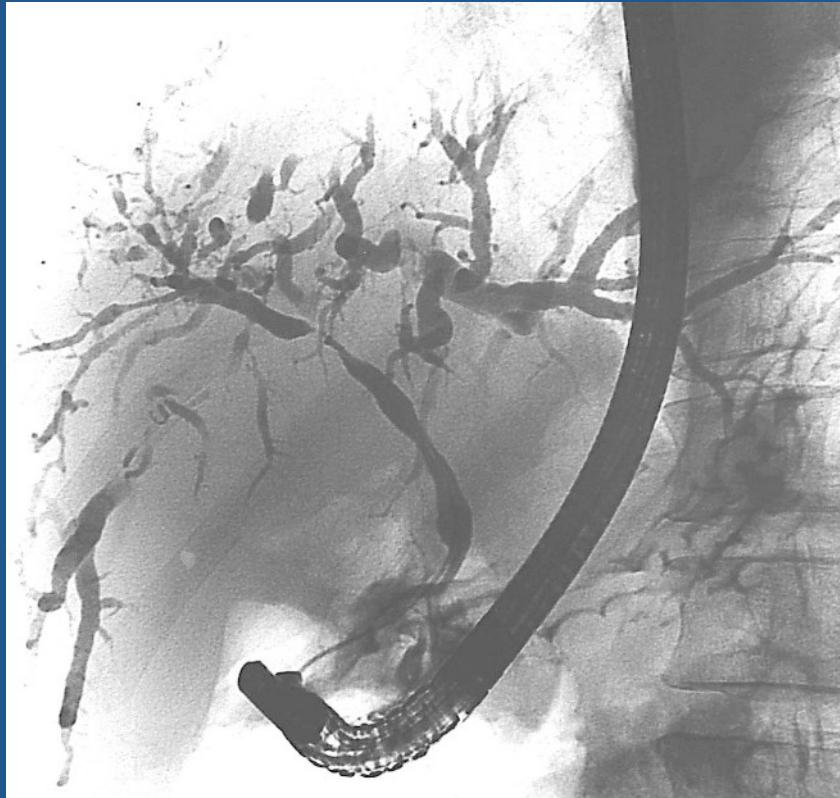


IgG4-positive plasma cells



„Storiform“ fibrosis of portal tracts

Traitemen^t m^édical de la cholangiopathie à IgG-4



Before prednisolone



After prednisolone
(3 months)

APPROCHE CLINIQUE SEQUENTIELLE DE LA CHOLESTASE



Ph.Alc + GGT (+ bilirubine) ↑

Anamnèse, exa clinique, US abdo

Obstacle? Susp atteinte medic? Tumeur?

Dx

Sérologie (AMA, ANA (sp100, gp210))

Titre élevé

Dx

Imagerie (cholangio-IRM, echo-endoscopie)

Sténoses des voies biliaires de CSP?

Dx

Biopsie de foie

Lésions hépatitiques? Cholangitiques?
Infiltratives ou granulomateuses?

Dx

Génétique

Recherche de mutations

Dx

OBSERVATION, PRISE EN CHARGE, RE EVALUATION.....

D'après EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2017

APPROCHE DIAGNOSTIQUE DE LA CHOLESTASE

HISTOIRE PERSONNELLE/FAMILIALE

ATCD d'ictère, de prurit (grossesse), médicaments, transplantation d'organe, maladie granulomateuse, ...

TESTS BIOLOGIQUES

Enzymes de cholestase, auto-Ac, sous classes d'IgG,

HISTOPATHOLOGIE

Altérations spécifiques ou évocatrices d'un diagnostic



EXAMEN CLINIQUE

Traces de grattage, xanthelasma, ictère, signes de maladie chronique du foie

IMAGERIE

US, CT/IRM, échoendoscopie

ICTERE, PRURIT, SELLES DECOLOREES, URINES FONCEES → SYMPTÔMES TARDIFS!



Approche diagnostique de la cholestase

En résumé



- Séquentielle...
- Intégrer les éléments



MERCI DE VOTRE ATTENTION

- ...selon la sévérité des symptômes
- moins fréquentes...
 - S'entourer d'avis d'experts selon la complexité du tableau clinique...

