



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Etude des facteurs prédictifs de complication au cours de la
cholangite sclérosante primitive : Etude rétrospective chez 142
patients.**

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2020 à 18h
Au Pôle Formation
Par Charlotte BOURIGAULT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET

Résumé

Introduction : La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie cholestatique chronique rare, caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires conduisant à la formation de sténoses. La principale cause de mortalité est liée à la progression vers la fibrose et à la destruction des voies biliaires. L'évolution de la maladie pouvant être sévère et imprévisible, il paraît important de d'identifier des facteurs prédictifs de complications, qui aujourd'hui, ne font pas l'objet d'un consensus. A ce titre, nous avons évalué l'intérêt pronostique du suivi des phosphatases alcalines (PAL) et l'évaluation de la fibrose par le Fibroscan.

Matériels et Méthodes : Les données ont été collectées de façon rétrospective chez l'ensemble des patients suivis au CHU de Lille de 2014 à 2020 pour une CSP. L'objectif principal était l'évaluation des facteurs prédictifs de complications à 5 ans représentées par la survenue d'un ictère, d'un sepsis biliaire, d'une ascite, d'une hémorragie digestive, d'une encéphalopathie, d'une transplantation ou d'un décès. Une première analyse a été réalisée sur l'ensemble de la cohorte avec exclusion de 22 patients qui présentaient une complication dès le diagnostic. Une deuxième analyse a été réalisée chez les patients ayant bénéficié d'un Fibroscan durant leur suivi. Les survies ont été générées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank avec une date de point à 5 ans. En analyse univariée, les variables associées aux complications étaient comparées par analyse de variance et test du X^2 pour une valeur de $p < 0,10$ considérée comme significative. En analyse multivariée, un modèle de Cox a été utilisé et seules les variables statistiquement significatives au seuil de 5% en analyse univariée ont été utilisées.

Résultats : 142 patients ont été répertoriés. Pour la première analyse, 120 patients ont été inclus dans l'analyse. En analyse univariée, les patients présentant des complications avaient une élévation à l'inclusion des transaminases, des PAL et de la bilirubine totale. 58,3 % des patients ayant présenté des complications avaient un taux d'ASAT supérieur à 50 UI/L à 1 an et 91,7 % un taux de PAL supérieur à 150 UI/L à 1 an. En analyse multivariée, seul le taux de PAL supérieur à 150 UI/L à 1 an s'est avéré être un facteur prédictif indépendant de complication à 5 ans avec un risque relatif de 11,3 IC [1,22 – 104,59], $p = 0,03$. Le risque de complication à 5 ans pour un taux de PAL < 150 UI/L à 1 an était de 2 %. La sensibilité pour ce seuil était de 91,7% et la valeur prédictive négative de 98,3 %. Pour la deuxième analyse, la survie sans complication chez les patients ayant une élasticité de référence $< 9,5$ kPa en comparaison aux patients avec valeur $> 9,5$ kPa était différente : $71,6 \pm 9$ contre $50,5 \pm 10\%$, $p = 0,005$. Concernant le seuil à 14,4 kPa, la survie sans transplantation à 5 ans était plus élevée chez les patients ayant une élasticité inférieure à 14,4 kPa : $91,8 \pm 4,6$ contre $71,5 \pm 12,2\%$, $p = 0,003$. La survie sans complication à 5 ans pour une valeur d'élasticité $> 14,4$ kPa était nettement inférieure à celle des patients ayant une élasticité $< 14,4$ kPa : $24,4 \pm 14,1$ contre $71,1 \pm 7,1\%$, $p = 0,0006$.

Conclusion : Cette étude montre l'importance pronostique du suivi des phosphatases alcalines à 1 an chez les patients suivis pour une CSP. Elle confirme également l'importance de la mesure non invasive de fibrose par le Fibroscan comme facteur prédictif de complications à 5 ans notamment pour une valeur de Fibroscan supérieure à 14,4kPa.

Lexique

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases

AUDC : Acide urso désoxycholique

CBP : Cholangite biliaire primitive

CSP : Cholangite sclérosante primitive

EASL : European Association for the Study of the Liver

MELD : Model for End stage Liver Disease

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale

PAL : Phosphatases Alcalines

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

Table des matières

Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
Résumé	2
Lexique	4
Table des matières	5
I. Introduction	6
II. Matériels et méthodes	9
1. Population étudiée	9
2. Données collectées pour l'ensemble de la cohorte	9
3. Analyse spécifique sur l'intérêt pronostique du Fibroscan.....	10
4. Objectif de l'étude.....	10
5. Analyse statistique	10
III. Résultats.....	12
1. Caractéristiques de l'ensemble de la cohorte, survie brute et survie sans transplantation	12
2. Evaluation des paramètres prédictifs d'évènements au cours de l'évolution sur l'ensemble de la cohorte	15
Analyse univariée	15
Analyse multivariée.....	16
3. Caractéristiques des patients avec Fibroscan.....	20
IV. Discussion	26
V. Conclusion.....	30
Références.....	31

I. Introduction

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie cholestatique chronique rare caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intrahépatiques et/ou extra hépatiques [1–7]. La prévalence de la CSP atteint 16,2 pour 100 000 habitants [1–3]. Il s'agit d'une maladie du sujet jeune, touchant fréquemment l'homme de moins de 40 ans [7]. L'évolution naturelle de la CSP est très variable mais la médiane de progression de la maladie, du diagnostic jusqu'au décès ou jusqu'à la transplantation hépatique, peut aller de 13,2 ans à 21,3 ans selon les études [2,3,5,6]. Contrairement à la cholangite biliaire primitive (CBP), il n'y a pas de recommandations spécifiques quant à l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique (AUDC) dans la CSP. Une étude parue en 1992, réalisée contre placebo chez 14 patients, a montré une efficacité de l'AUDC sur les paramètres biologiques à 1 an à la posologie de 13 à 15 mg/kg [8]. Une autre étude parue en 1997, réalisée contre placebo chez 105 patients, confirmait l'amélioration des paramètres biologiques sans montrer d'efficacité sur les signes cliniques et le degré de fibrose [9]. D'autres posologies ont été analysées, notamment entre 17 et 23 mg/kg dans une étude scandinave chez 219 patients sur une période de 5 ans. Il a été mis en évidence pour la première fois une tendance à une amélioration de la survie mais cette étude manquait de puissance statistique [10]. En revanche, des posologies supérieures se sont avérées délétères sur le plan clinique [11].

Les recommandations américaines (AASLD) déconseillent l'utilisation d'AUDC dans le traitement de la CSP [12]. En revanche, les recommandations européennes (EASL) s'accordent sur le fait qu'il n'est pas observé de bénéfice sur la survie brute et la survie

sans transplantation, mais qu'il existe une amélioration des tests hépatiques sous AUDC et recommandent une posologie de 15 à 20 mg/kg [4].

La principale cause de morbi mortalité dans la CSP est liée à la progression de la fibrose et à la destruction des voies biliaires [13]. A l'heure actuelle, aucun consensus n'existe concernant l'utilisation de facteurs prédictifs de complication dans la CSP. Un article paru dans *Hepatology* en 2016 a ainsi identifié différents marqueurs susceptibles [14] de pouvoir être utilisés : évolution des phosphatases alcalines au cours du temps, bilirubine, élastométrie, histologie et la combinaison entre histologie et phosphatases alcalines.

Différentes études ont déjà évalué l'évolution des PAL au cours du temps mais n'ont pas permis pour l'heure de proposer des recommandations formelles [14]. Un taux de PAL anormal pourrait faire la distinction entre malades à risque et non à risque [15–17]. Une étude allemande, parue en 2014, a évalué l'impact de la diminution du taux de PAL sur la survie sans transplantation en observant une amélioration de cette survie lorsqu'il était atteint une normalisation du taux de PAL ou un taux inférieur à 1,5N [17]. Une autre étude néerlandaise, réalisée chez 366 patients, a évalué l'évolution des PAL à 1 an comme valeur pronostique. Il était mis en évidence une amélioration de la survie brute et de la survie sans transplantation pour un taux de PAL inférieur à 1,4 N [15]. Ces deux études semblent indiquer qu'un taux de phosphatases alcalines inférieur à 1,5 N après un an, est un bon marqueur pronostique. En revanche, l'intérêt de ce marqueur pour prédire les autres événements cliniques que le décès et la transplantation n'est pas établi. Au total, 40 % des études réalisées ces dernières années sur les facteurs pronostiques dans la CSP ont évalué le taux de PAL, [14] mais l'ensemble de ces études n'a pas permis

d'aboutir à des recommandations fortes, du fait soit d'un manque d'effectif, soit d'une faible survenue d'évènements au cours des analyses.

Parmi les autres marqueurs pronostiques, l'EASL recommande l'utilisation du Fibroscan® dans le suivi de la maladie [4]. Dans la CBP, des valeurs supérieures à 9,6 kPa sont associées à un risque cinq fois plus élevé d'évènement clinique, de transplantation hépatique ou de décès [18–20]. Dans la CSP, le Fibroscan semble être également un moyen fiable d'évaluation de la fibrose hépatique. Plusieurs études [13,21,22], notamment celle publiée dans Gastroenterology en 2014, observent une bonne corrélation entre la valeur du Fibroscan et le réel degré de fibrose hépatique. Les stades F1, F2, F3 et F4 étaient respectivement de 7,4 kPa, 8,6 kPa, 9,6 kPa et 14,4 kPa. Dans cette étude, les patients ayant un Fibroscan supérieur à 11,1 kPa présentaient 10 fois plus de risques de décès, transplantation ou complication hépatique dans un délai de 4 ans [23]. Toutefois, cette étude monocentrique n'a inclus que 72 patients et nécessite donc validation.

Un étude récente présentée à l'AASLD en 2019 par le Pr Chazouillères a évalué la valeur pronostique du Fibroscan dans la CSP [28]. Cette étude a évalué chez 454 malades, la survie sans transplantation selon les seuils d'élasticité hépatique. Pour un seuil inférieur à 9,5 kPa, il n'est pas rapporté d'évènement et à l'inverse, une mesure d'élasticité hépatique supérieure à 14,4 kPa était associée à une survie sans transplantation de moins de 50 %. L'aire sous la courbe du Fibroscan était de 0,88.

L'évolution de la CSP vers les complications étant difficilement prévisible, nous avons donc étudié dans notre cohorte de patients suivis au CHU de Lille les différents facteurs prédictifs de complication notamment via l'analyse des données cliniques, biologiques et via la mesure du Fibroscan.

II. Matériels et méthodes

1. Population étudiée

Tous les patients suivis dans le service des maladies de l'appareil digestif du Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHU) entre 2014 et 2020 pour une cholangite sclérosante primitive (CSP).

Le diagnostic de CSP était établi en accord avec les critères diagnostiques de l'EASL [4]. Les patients suivis pour une autre étiologie de cholangite n'étaient pas inclus.

2. Données collectées pour l'ensemble de la cohorte

Les données ont été recueillies de façon rétrospective. L'identification des patients s'est basée sur les fiches de recueil de diagnostic, complétées par tous les praticiens hépatologues de l'unité, lors du passage en consultation et également par le système de codification du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

Lors de chaque point d'analyse, les données cliniques collectées étaient l'âge, le sexe, le poids, la présence d'un syndrome de chevauchement, d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) associée, d'un ictère, d'une ascite, d'un prurit, d'un sepsis, d'une hémorragie digestive et d'une encéphalopathie hépatique. Etaient également analysés la présence ou non d'une néoplasie (cholangiocarcinome et cancer colorectal), la réalisation d'une colectomie, le recours à un traitement par AUDC, le recours à un traitement endoscopique et l'accès à une transplantation hépatique.

Les données paracliniques étudiées étaient les transaminases (ASAT, ALAT), les gamma glutamyltransférase (GGT), les phosphatases alcalines (PAL), la bilirubine, le taux de prothrombine (TP) et la valeur du Fibroscan, s'il était réalisé.

La visite d'inclusion était définie par la visite où le diagnostic de CSP était établi au sein du CHU de Lille.

Un recueil des données cliniques et biologiques précédemment décrites était ensuite réalisé de façon annuelle, après la visite d'inclusion, jusqu'au dernier suivi disponible dans l'unité.

3. Analyse spécifique sur l'intérêt pronostique du Fibroscan

Etant donné la proportion faible de patients ayant bénéficié d'un Fibroscan dès la visite d'inclusion, il a été décidé de définir pour cette population la visite de référence comme étant la visite où était réalisé le premier Fibroscan au cours du suivi. Un recueil annuel des données cliniques et biologiques était ensuite effectué après cette visite de référence, jusqu'au dernier suivi disponible.

4. Objectif de l'étude

L'objectif principal de l'étude était l'évaluation des facteurs prédictifs de complication à 5 ans. Outre le décès et la transplantation (survie sans transplantation), nous avons défini comme complications la survenue d'un ictère, d'un sepsis biliaire (angiocholite), d'une ascite, d'une hémorragie digestive par complication de l'hypertension porte et d'une encéphalopathie.

5. Analyse statistique

Les données caractéristiques de la population ont été rendues pour les variables quantitatives en médiane plus ou moins écart interquartile et en pourcentage de la population étudiée pour les variables qualitatives.

L'analyse a été réalisée en deux étapes.

Premièrement, une analyse a été réalisée sur l'ensemble de la cohorte afin de déterminer les différents facteurs prédictifs de complications à 5 ans, en prenant la première visite dans notre unité comme point d'origine.

22 patients qui présentaient une complication dès la visite d'inclusion ont été exclus de l'analyse soit un total de 120 patients étudiés.

Les survies ont été générées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank. La date de point a été fixée à 1800 jours à partir de la visite de référence, soit 5 ans de suivi au maximum.

Dans l'étude des facteurs prédictifs de complication, en analyse univariée, les variables associées à la présence de complication à 5 ans ont été comparées par les tests usuels paramétriques et non paramétriques, notamment par l'analyse de variance et le test du X^2 . Une valeur de $p < 0,10$ était considérée comme statistiquement significative.

En analyse multivariée, un modèle de Cox a été utilisé et les résultats étaient rendus en risque relatif et intervalle interquartile. Seules les variables statistiquement significatives au seuil de 5 % en analyse univariée ont été incluses.

La seconde analyse a porté sur la sous-population pour laquelle une valeur de Fibroscan était disponible. La date d'origine a été définie comme la première visite pour laquelle une valeur d'élasticité était disponible. La survie sans complication a été définie à 5 ans comme défini ci-dessus. Les mêmes tests statistiques ont été utilisés.

Les analyses statistiques ont été effectuées sur le logiciel NCSS 9.

III. Résultats

1. Caractéristiques de l'ensemble de la cohorte, survie brute et survie sans transplantation

Les caractéristiques cliniques et biologiques sont résumées dans le **Tableau 1**.

Au total, 142 patients ont été inclus dans l'étude. Il existait une majorité d'hommes (61,3 %) avec un âge médian au diagnostic de 33 ans [25,5-45,9] et à l'inclusion de 34,1 ans [25-47,6]. 85,9 % des patients présentaient une CSP des gros canaux et 17,6 % un syndrome de chevauchement associant majoritairement une cholangite sclérosante primitive et une hépatite auto-immune. Une majorité présentait une maladie inflammatoire chronique intestinale associée (62,7 %) avec une proportion plus importante de rectocolite hémorragique (43 %).

A la visite d'inclusion, 12,7 % des patients présentaient un ictère, 14,8 % un prurit et 4,2 % de l'ascite.

86,6 % des patients ont été traités par acide ursodésoxycholique (AUDC) lors de la visite d'inclusion avec pour dose médiane un gramme [750 – 1262,5].

Durant l'évolution de la maladie, 12 % des patients ont eu recours à un traitement endoscopique et une colectomie a été réalisée chez 18,3 % des patients, soit pour une évolution défavorable d'une maladie inflammatoire chronique intestinale associée, soit pour un cancer colorectal. Au total, 6,3 % des patients ont développé un cancer colorectal.

En ce qui concerne l'évaluation du Fibroscan, 48 malades ont bénéficié d'un Fibroscan lors de la visite d'inclusion soit 33,8 % avec une valeur médiane de 8,5 kPa [6,35 – 11,56].

La visite d'inclusion dans notre étude correspondait à la date de diagnostic dans 60% des cas.

La survie brute évaluée à 5 ans de la visite d'inclusion, pour l'ensemble de la cohorte, était de $99,3 \pm 0,8$ %.

La survie sans transplantation à 5 ans de la visite d'inclusion était de $88,3 \pm 3$ %, correspondant à 14 patients transplantés pour complication de la CSP.

Tableau 1 : Caractéristiques de l'ensemble de patients suivis au CHU de Lille pour cholangite sclérosante primitive entre 2014 et 2020 (N = 142).

Variables cliniques et paracliniques	
Sexe masculin (%)	61,3
Age au diagnostic (années)	33 [24,5 – 45,9]
Age à l'inclusion (années)	34,1 [25 – 47,6]
CSP des gros canaux (%)	85,9
Syndrome de chevauchement (%)	17,6
Maladie inflammatoire chronique intestinale (%)	
- Rectocolite hémorragique	43
- Maladie de Crohn	18,3
- Colite indéterminée	1,4
- Total	62,7
Ictère à l'inclusion (%)	12,7
Prurit à l'inclusion (%)	14,8
Ascite à l'inclusion (%)	4,2
ASAT à l'inclusion (UI/L)	49 [22 – 90]
ALAT à l'inclusion (UI/L)	64 [23 – 123]
PAL à l'inclusion (UI/L)	210 [110 – 396]
GGT à l'inclusion (UI/L)	154 [70 – 334]
Bilirubine à l'inclusion (mg/L)	6 [5 – 14]
TP à l'inclusion (%)	100 [92 – 100]
AUDC à l'inclusion (%)	86,6
Dose AUDC à l'inclusion (g)	1 [750 – 1262,5]
Traitement endoscopique (%)	12
Cancer colorectal (%)	6,3
Colectomie (%)	18,3
Fibroscan V0 (kPa)	8,5 [6,35 – 11,65]

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane plus ou moins écart interquartile.

Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage de la population d'étude.

2. Evaluation des paramètres prédictifs d'évènements au cours de l'évolution sur l'ensemble de la cohorte

Analyse univariée

Les résultats sont résumés dans le **Tableau 2**.

Les événements d'intérêt au cours du suivi étaient les suivants (survie sans complication) : décès, transplantation, ictère, ascite, hémorragie digestive par hypertension porte, angiocholite et encéphalopathie hépatique.

En analyse univariée, les paramètres prédictifs de la survie sans complication à 5 ans étaient : le taux d'ASAT à l'inclusion avec en médiane 40 UI/L chez les patients ne développant pas de complications contre 80 UI/L, $p = 0,007$. Le taux d'ALAT à l'inclusion était également prédictif de complication avec 56,5 UI/L versus 82 UI/L pour les patients présentant un évènement, $p = 0,006$, le taux de PAL avec 170,5 UI/L contre 261 UI/L, $p = 0,053$, le taux de bilirubine avec 5 mg/L contre 8 mg/L, $p = 0,04$. 58,3 % des patients ayant un taux d'ASAT à 1 an supérieur à 50 UI/L ont présenté une complication contre 22,9 % sans évènement, $p = 0,02$, de même que 91,7 % des patients ayant un taux de PAL supérieur à 150 UI/L à 1 an ont présenté une complication alors que 37 % n'en ont pas présentée, $p = 0,001$.

44 patients ont bénéficié d'un Fibroscan à l'inclusion sur les 120 malades étudiés. Au total, 4 patients ont été exclus car présentaient une complication dès la première visite. Les patients ayant présenté une complication avaient une valeur de Fibroscan deux fois plus élevée à l'inclusion à 14,2 kPa contre 7,5 kPa pour ceux n'ayant pas eu une complication, $p = 0,02$. La proportion de patients étant trop faible, la valeur de Fibroscan n'a pas été incluse dans l'analyse multivariée et

une analyse complémentaire a spécifiquement été réalisée chez les patients ayant eu un Fibroscan dans leur suivi (soit 94 au total).

Les autres données étudiées n'étaient pas statistiquement significatives.

Analyse multivariée

Les résultats sont résumés dans le **Tableau 2**.

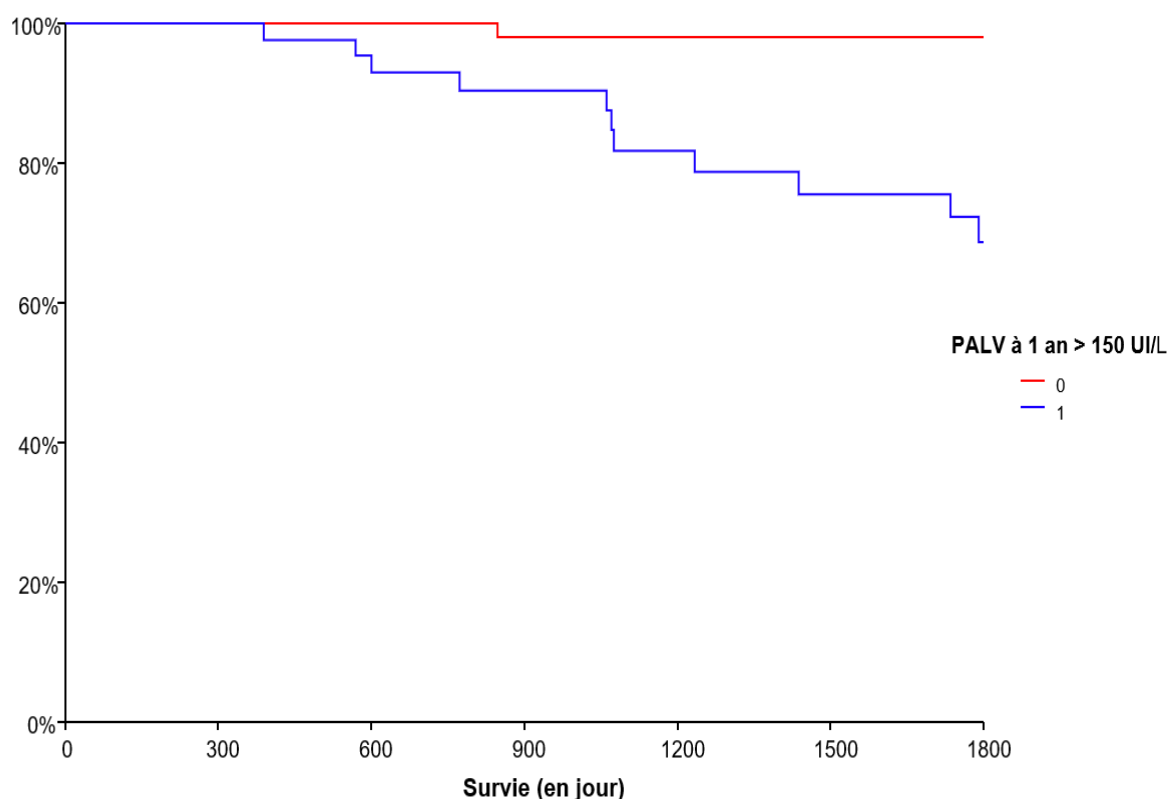
Seul le taux de PAL supérieur à 150 UI/L à 1 an est un facteur prédictif indépendant de complication à 5 ans : RR à 11,3 (IC à 95 % : 1,22 – 104,59, p = 0,03).

Tableau 2 : Variables influençant le risque de complication à 5 ans en analyse univariée et multivariée chez les patients suivis pour CSP (N = 120).

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée	
	Absence de complications	Présence de complications	p	RR [IC 95%]	p
Age au diagnostic (années)	33	31	p 0,7		
Age à l'inclusion (années)	33,1	32	p 0,98		
Sexe masculin (%)	60,7	61,5	p 1		
Poids (kg)	70	66	p 0,45		
MICI (%)					
- Absence	37,4	30,8	p 0,5		
- RCH	43	61,5			
- Crohn	17,8	7,7			
- Indéterminée	1,9	0			
CSP des gros canaux (%)	84,1	92,3	p 0,7		
Chevauchement (%)	87	30,8	p 0,7		
Colectomie (%)	19,6	15,4	p 1		
Fibroscan à l'inclusion (kPa)	7,5	14,2	p 0,02		
ASAT à l'inclusion (UI/L)	40	80	p 0,007	0,999 [0,977 – 1,022]	p 0,93
ALAT à l'inclusion (UI/L)	56,5	82	p 0,06	1 [0,981 – 1,02]	p 0,98
PAL à l'inclusion (UI/L)	170,5	261	p 0,053	0,998 [0,993 – 1,002]	p 0,3
Bilirubine à l'inclusion (UI/L)	5	8	p 0,04	1,06 [0,969 – 1,151]	p 0,21
GGT à l'inclusion (UI/L)	165,5	158	p 0,47		
ASAT > 50 UI/L à 1 an (%)	22,9	58,3	p 0,02	1,68 [0,32 – 8,88]	p 0,54
PAL > 150 UI/L à 1 an (%)	37	91,7	p 0,001	11,3 [1,22 – 104,59]	p 0,03
Bilirubine > 12mg/L à 1 an (%)	8,2	25	p 0,18		

Les variables qualitatives sont exprimées en % de la population d'étude et quantitatives en médiane +/- IC

Afin d'illustrer le rôle pronostique du taux de phosphatases alcalines < 150 UI/l à un an, nous avons représenté les courbes de survie sans complication à 5 ans. (Figure 1). Les patients ayant un taux < 150 UI/l avaient un risque de complication à 5 ans de 2 % contre plus de 30 % chez ceux ayant un taux supérieur : survie sans complication $98 \pm 2\%$ contre $68,9 \pm 8\%$, $p = 0,0004$.



	<i>Exposés au risque</i>						
PAL < 150 UI/L	59	59	54	49	40	38	33
PAL > 150 UI/L	45	45	40	35	28	25	19

Figure 1 : Survie sans complication à 5 ans des patients suivis pour CSP pour une valeur seuil de phosphatases alcalines à 1 an de 150 UI/L.

Le rôle pronostique des phosphatases alcalines à un an sur la survie sans complication à 5 ans a été évalué par l'analyse de la courbe ROC (analyse non basée sur le seuil). L'aire sous la courbe était significativement différente de 0,5 : $0,856 \pm 0,048$, $p < 0,00001$ (méthode empirique) et $0,786 \pm 0,08$, $p = 0,02$ (méthode binormale). (Figure 2).

Sur la courbe empirique, au seuil de phosphatases alcalines de 150 UI/L à 1 an, la sensibilité est de 91,7 %, la spécificité est de 62 %, la valeur prédictive négative (VPN) est de 98,3 % et la valeur prédictive positive (VPP) est de 24,4 %.

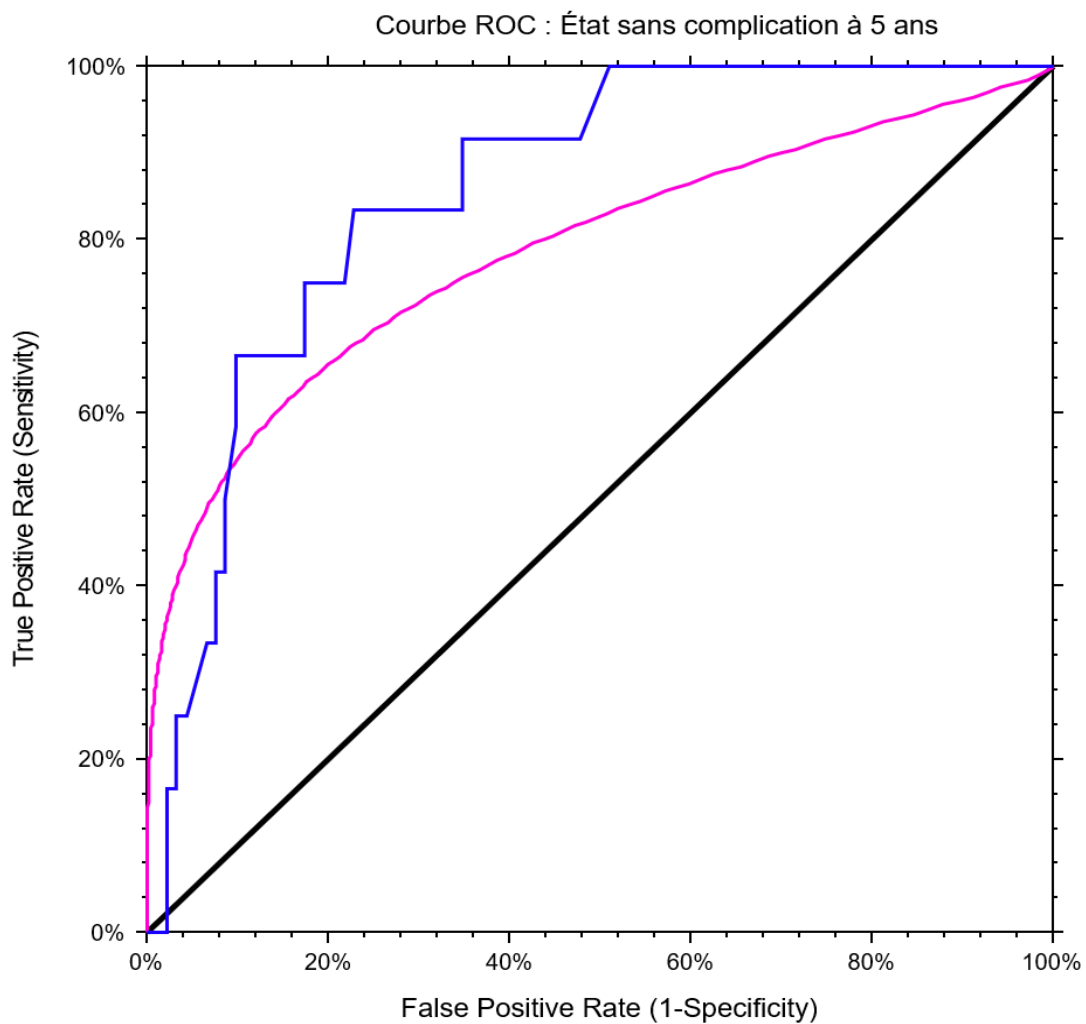


Figure 2 : Courbe ROC. Evaluation des PAL à 1 an dans la détection des complications à 5 ans.

3. Caractéristiques des patients avec Fibroscan

Afin d'analyser la valeur pronostique du Fibroscan®, nous avons calculé la survie sans complication à 5 ans à partir de la première valeur d'élastométrie disponible (correspondant à la date d'origine). Les caractéristiques cliniques et biologiques à l'origine sont résumées dans le **Tableau 3**.

Parmi les 142 patients identifiés pour une CSP, 94 ont bénéficié d'un fibroscan durant leur suivi. 67,1 % étaient de sexe masculin avec un âge médian au diagnostic de 31,3 ans [22,2-43]. 83 % présentaient une CSP des gros canaux et 18,1 % un syndrome de chevauchement. Une maladie inflammatoire chronique intestinale était associée dans 65 % des cas avec 43,7 % de rectocolite hémorragique.

A l'inclusion, 7,4 % présentaient un ictère, 12,8 % un prurit et 1,1 % de l'ascite.

La médiane de Fibroscan à l'inclusion était de 8,1 kPa [5,6-11,6].

La survie brute à partir de la date de diagnostic de CSP à 5 ans était de $97,2 \pm 2$ %.

La survie sans transplantation dans cette population de la date du diagnostic à 5 ans était de $88 \pm 4,5$ %.

Tableau 3 : caractéristiques des patients suivis au CHU de Lille pour cholangite sclérosante primitive entre 2014 et 2020 et ayant bénéficié d’une évaluation par le test du Fibroscan (N = 94).

Variables cliniques et paracliniques	
Sexe masculin (%)	67,1
Age au diagnostic (années)	31,3 [22,2 – 43]
Age à l’inclusion (années)	32,4 [22,5 – 44,8]
CSP des gros canaux (%)	83
Syndrome de chevauchement (%)	18,1
Maladie inflammatoire chronique intestinale (%)	
- Rectocolite hémorragique	43,7
- Maladie de Crohn	19,2
- Colite indéterminée	2,1
- Total	65
Ictère à l’inclusion (%)	7,4
Prurit à l’inclusion (%)	12,8
Ascite à l’inclusion (%)	1,1
ASAT à l’inclusion (UI/L)	50 [27,3 – 89,3]
ALAT à l’inclusion (UI/L)	70,5 [33 – 122,5]
PAL à l’inclusion (UI/L)	184 [119 – 358]
GGT à l’inclusion (UI/L)	172 [86 – 330]
Bilirubine à l’inclusion (mg/L)	5 [5 – 10,2]
TP à l’inclusion (%)	100 [91 – 100]
Fibroscan V0 (kPa)	8,1 [5,6 – 11,6]

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane plus ou moins écart interquartile.

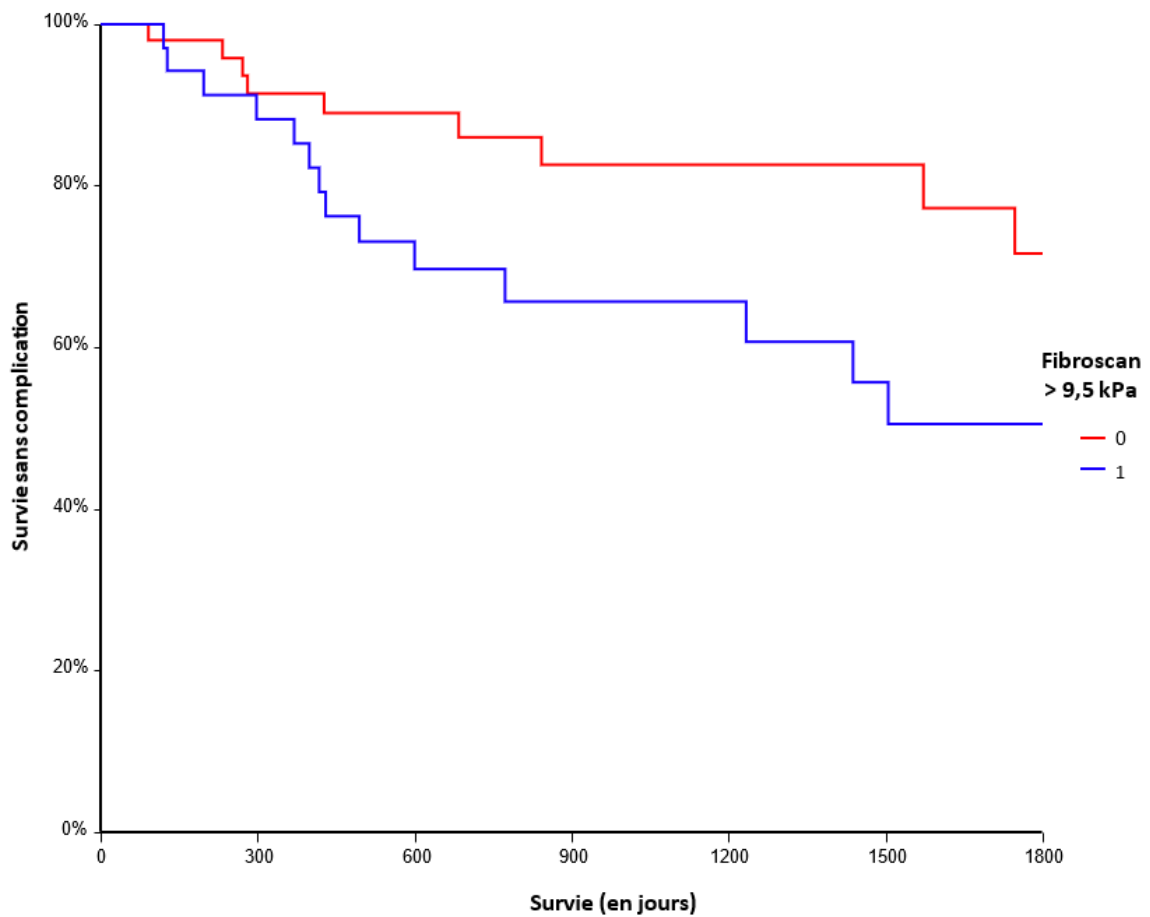
Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage de la population d’étude.

Nous avons cherché à évaluer la valeur du Fibroscan comme facteur prédictif de complication à 5 ans selon les deux seuils proposés par Chazouillères et al. à l'AASLD en 2019 (28) : 9,5 kPa et 14,4 kPa. Le seuil de 9,5 kPa est considéré comme à risque quasiment nul de décès ou de transplantation à 5 ans dans cette étude, celui de 14,4 kPa comme associé à un risque élevé.

A noter que la survenue d'un cholangiocarcinome n'a pas été prise en compte dans les complications mais un seul patient avec Fibroscan a été inclus pour une CSP avec cholangiocarcinome dans cette étude et est décédé à 6 mois de suivi.

Concernant le seuil à 9,5 kPa, la survie sans transplantation n'était pas différente chez les patients ayant une élasticité de référence < 9,5 kPa en comparaison aux patients avec valeur > 9,5 kPa : $92,3 \pm 5,4$ % contre $82,7 \pm 7,3$ %, $p = 0,14$. En revanche, la survie sans complication était différente : $71,6 \pm 9$ % contre $50,5 \pm 10$ %, $p = 0,005$ (Figure 3).

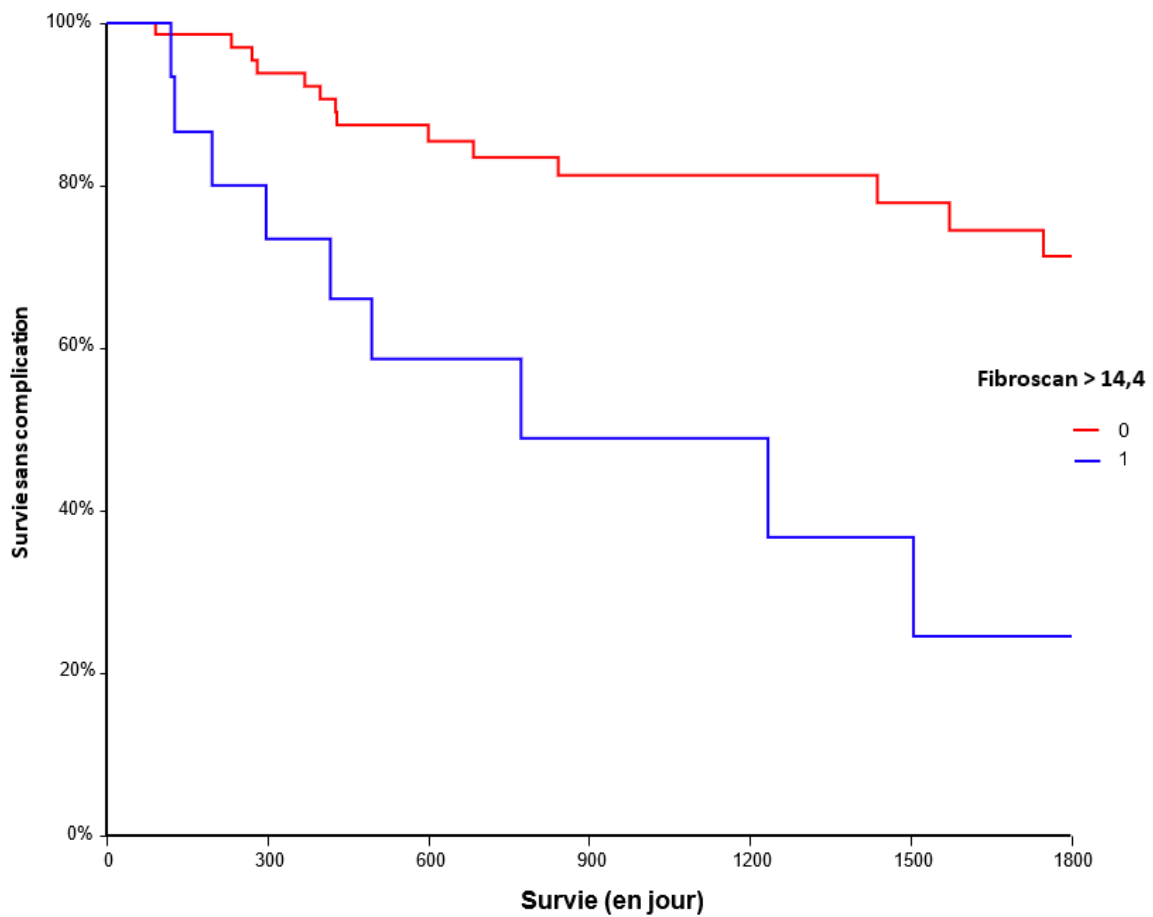
Concernant le seuil à 14,4 kPa, la survie sans transplantation à 5 ans était plus élevée chez les patients ayant une élasticité de référence inférieure à 14,4 kPa : $91,8 \pm 4,6$ % contre $71,5 \pm 12,2$ %, $p = 0,003$. La survie sans complication à 5 ans pour une valeur d'élasticité > 14,4 kPa était nettement inférieure à celle des patients ayant une élasticité < 14,4 kPa : $24,4 \pm 14,1$ % contre $71,1 \pm 7,1$ %, $p = 0,0006$ (Figure 4).



		<i>Exposés au risque</i>					
<9,5	59	42	31	25	20	17	11
>9,5	35	31	21	16	14	12	9

Figure 3 : Survie sans complication à 5 ans des patients suivis pour CSP pour une valeur seuil de Fibroscan à 9,5 kPa.

Complications étudiées : Ictère ; Ascite ; Sepsis ; Encéphalopathie hépatique ; Rupture de varices œsophagiennes ; Transplantation hépatique.



		<i>Exposés au risque</i>					
<14,4	79	61	44	36	29	25	18
>14,4	15	12	8	5	5	3	2

Figure 4 : Survie sans complication à 5 ans des patients suivis pour CSP pour une valeur seuil de Fibroscan à 14,4 kPa.

Complications étudiées : Ictère ; Ascite ; Sepsis ; Encéphalopathie hépatique ; Rupture de varices œsophagiennes ; Transplantation hépatique.

L'analyse de l'aire sous la courbe ROC montrait une prédiction correcte des complications hépatiques par le Fibroscan (aire sous la courbe empirique à $0,72 \pm 0,065$, $p = 0,0007$; aire sous la courbe binormale à $0,716 \pm 0,072$, $p = 0,02$).

(Figure 5).

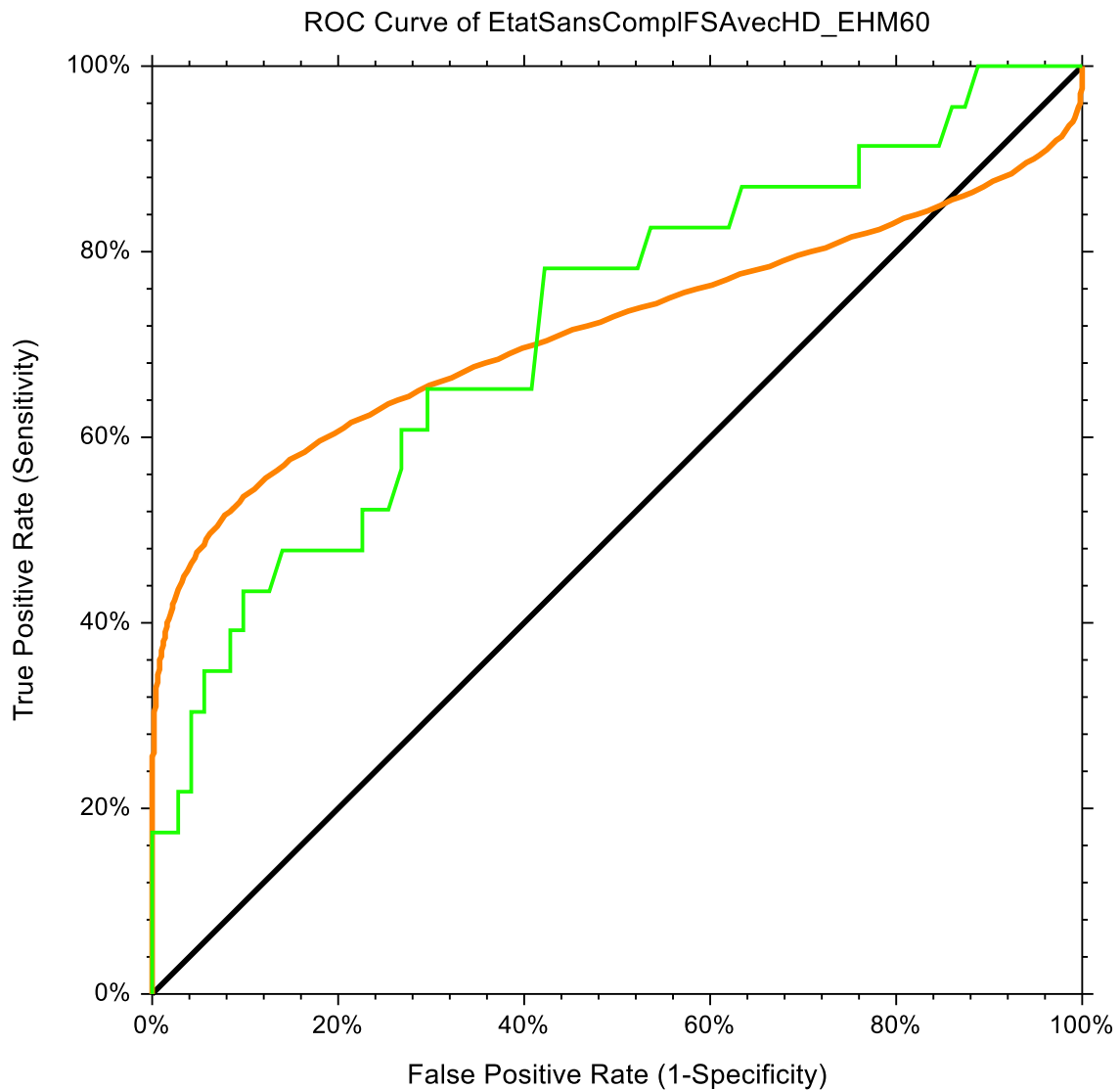


Figure 5 : Courbe ROC. Evaluation du Fibroscan dans la détection des complications à 5 ans.

IV. Discussion

Notre étude a permis de décrire l'ensemble des patients suivis pour cholangite sclérosante primitive au CHU de Lille depuis 2014. Comme attendu, les caractéristiques des patients étaient similaires aux données connues de la littérature [1,2,4,23] : il s'agissait plutôt d'hommes jeunes atteints le plus souvent d'une maladie inflammatoire chronique intestinale et notamment d'une rectocolite hémorragique. Bien que plusieurs patients aient été adressés dans notre centre pour poursuivre la prise en charge, la visite d'inclusion correspondait à celle du diagnostic dans 60% des cas, c'est-à-dire également à la date de l'instauration du traitement par AUDC.

Nous observons que l'évolution des phosphatases alcalines après un an est un bon marqueur prédictif de la survie sans transplantation et de la survie sans complication au cours de la CSP alors que l'élasticité hépatique par la méthode du Fibroscan est associée à de moins bonnes performances pronostiques. Nous avons choisi d'utiliser le seuil de 150 UI/L de phosphatases alcalines car tous les patients n'étaient pas prélevés systématiquement dans notre unité et les valeurs de référence variaient d'un laboratoire à l'autre. L'analyse du taux de phosphatases alcalines était basée sur la valeur brute donnée. Certaines normes de laboratoires n'étaient pas disponibles. Il n'a donc pas été possible de rendre les données en valeur par rapport à la normale. Chez l'enfant, cette analyse n'était souvent pas disponible. En effet, il ne s'agit pas d'un paramètre surveillé à titre systématique car pouvant être faussé par la croissance osseuse.

Nous avons choisi de ne pas restreindre l'analyse à la survie sans transplantation mais à l'étendre à la survie sans complication pour différentes raisons. En effet, l'effectif de patients suivis au cours de cette période ne permettait pas d'observer un

nombre d'événements suffisants (décès ou transplantation) pour des analyses poussées. Par ailleurs, l'exhaustivité du recueil des données cliniques et biologiques nous a permis d'obtenir des informations évolutives importantes qui manquent très souvent dans les grandes études pronostiques au cours de la CSP [13,14,15,17,24,25,28].

D'un point de vue clinique, l'identification précoce des complications d'hypertension porte (ascite, hémorragie digestive, encéphalopathie) et des complications des sténoses des voies biliaires (angiocholites, ictère) est un enjeu très important pour la surveillance des patients, ce d'autant que ces modalités de surveillance ne font l'objet que de recommandations assez théoriques, basées surtout sur des avis d'experts (bili-IRM annuelle et bilan biologique)[6].

Nous observons ici, que les patients ayant un taux de phosphatases alcalines inférieur à 150 UI/L après un an, ont un risque de complication au cours des 5 ans de suivi quasiment nul (2 %). L'intérêt de la bili-IRM annuelle chez ces patients est donc discutable. Inversement, les patients ayant un taux de phosphatases alcalines plus élevé ont environ 30 % de risque de complication à 5 ans et sont donc candidats à de nouveaux traitements, comme l'acide nor-ursodésoxycholique [26] ou le cilofexor [27], qui font actuellement l'objet d'études de phase III contre placebo. Ces patients doivent être adressés à un centre expert pour discussion thérapeutique.

Notre étude confirme les données de la littérature sur l'intérêt de surveiller régulièrement les phosphatases alcalines dans le suivi d'une CSP [16,17,24,25], en élargissant donc la prédiction de la survie sans transplantation à la survie sans complication.

Concernant l'analyse du Fibroscan, les patients ayant bénéficié d'un Fibroscan à la visite d'inclusion n'étaient pas en effectif suffisant. En effet, 48 malades avaient bénéficié d'un Fibroscan à la visite de référence et seulement 4 avaient présenté une complication dans leur évolution. De ce fait, il a été décidé de prendre pour visite de référence la visite où était réalisé le Fibroscan. De même que pour l'ensemble de la cohorte, certains patients avaient donc présenté des complications antérieures à la réalisation de ce Fibroscan. Nous n'avons pas non plus analysé l'évolution du Fibroscan au cours du temps et seule la valeur initiale a été prise en compte, faute de données de suivi d'élastométrie chez un nombre suffisant de patients.

La valeur pronostique de l'élastométrie hépatique s'est avérée plus décevante dans notre cohorte que dans l'étude multicentrique présentée dernièrement [28]. Alors que le seuil de 14,4 kPa semblait bien associé à un taux de complications plus élevé (75,6% de complications chez les patients avec valeur au-dessus de ce seuil contre 29,9% chez les patients avec score plus bas), le seuil de 9,5 kPa était associé à une moins bonne performance pronostique. En effet, ce seuil a été proposé comme associé à un risque quasiment nul de décès ou de transplantation dans l'étude multicentrique [28]. Nous observons ici une survie sans transplantation à 5 ans de 92% chez les patients ayant une élasticité inférieure à ce seuil sans différence significative avec la survie sans transplantation des patients ayant une élasticité initiale supérieure à 9,5 kPa. La puissance statistique insuffisante de notre étude conclut sans doute à tort à l'absence de significativité. Toutefois, des événements cliniques « durs » (décès ou transplantation) sont observés dans un peu moins de 10% des cas chez des patients pour lesquels ce risque est censé être nul. En utilisant le critère de survie sans complication, le taux d'événements dans cette population de patients réputés peu à risque est tout de même de 28,9 %. Alors qu'une valeur

supérieure à 14,4 kPa doit être considérée comme inquiétante concernant la prédiction des événements à 5 ans, il semble trop optimiste de rassurer un patient ayant une élasticité à l'inclusion inférieure à 9,5 kPa, surtout si son taux de phosphatases alcalines est supérieur à 150 UI/L après un an.

V. Conclusion

La CSP est une maladie rare et grave dont l'évolution est difficilement prévisible au cours du temps. Notre étude montre l'importance du suivi de ces malades au cours du temps avec notamment la mise en évidence de deux variables pouvant aider à la prédiction d'évènement à 5 ans. L'analyse de l'évolution des PAL à 1 an s'avère être une variable importante avec un risque majeur de complication pour un taux supérieur à 150 UI/L. Bien que la mesure du Fibroscan soit également un élément pronostique au cours du suivi, la valeur de 14,4 kPa semble plus robuste pour prédire un taux élevé de complication que la valeur de 9,5 kPa pour exclure un risque significatif de complication à 5 ans.

Références

- [1] Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet Lond Engl* 2018;391:2547–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30300-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30300-3).
- [2] Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:1161–70. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1506330>.
- [3] Cholangite sclérosante. FMC-HGE 2008. <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2008-paris/cholangite-sclerosante/> (accessed July 27, 2020).
- [4] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–67. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009>.
- [5] Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646–59; quiz 660. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.112>.
- [6] Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol* 2017;67:1298–323. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.022>.
- [7] Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing Cholangitis in Children and Adolescents. *Clin Liver Dis* 2016;20:99–111. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.008>.
- [8] Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir ülker, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: A placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992;16:707–14. <https://doi.org/10.1002/hep.1840160315>.
- [9] Lindor KD. Ursodiol for Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med* 1997;336:691–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM199703063361003>.
- [10] Olsson R, Boberg KM, Schaffalitsky de Muckadell O, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-Dose Ursodeoxycholic Acid in Primary Sclerosing Cholangitis: A 5-Year Multicenter, Randomized, Controlled Study. *Gastroenterology* 2005;129:1464–72. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.08.017>.
- [11] Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VAC, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808–14. <https://doi.org/10.1002/hep.23082>.
- [12] Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660–78. <https://doi.org/10.1002/hep.23294>.
- [13] Corpechot C, Gaouar F, El Naggari A, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2014;146:970–9; quiz e15-16. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.12.030>.
- [14] Ponsioen CY, Chapman RW, Chazouillères O, Hirschfield GM, Karlsen TH, Lohse AW, et al. Surrogate endpoints for clinical trials in primary sclerosing cholangitis: Review and results from an International PSC Study Group consensus process: *Hepatology*, Vol. XX, No. X, 2015. *Hepatology* 2016;63:1357–67. <https://doi.org/10.1002/hep.28256>.

- [15] de Vries EMG, Wang J, Leeflang MMG, Boonstra K, Weersma RK, Beuers UH, et al. Alkaline phosphatase at diagnosis of primary sclerosing cholangitis and 1 year later: evaluation of prognostic value. *Liver Int* 2016;36:1867–75. <https://doi.org/10.1111/liv.13110>.
- [16] Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GGJ, Rushbrook SM, Alexander G, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019;68:1356–78. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317993>.
- [17] Rupp C, Rössler A, Halibasic E, Sauer P, Weiss K-H, Friedrich K, et al. Reduction in alkaline phosphatase is associated with longer survival in primary sclerosing cholangitis, independent of dominant stenosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1292–301. <https://doi.org/10.1111/apt.12979>.
- [18] Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198–208. <https://doi.org/10.1002/hep.25599>.
- [19] Floreani A, Cazzagon N, Martines D, Cavalletto L, Baldo V, Chemello L. Performance and utility of transient elastography and noninvasive markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2011:S1590865811002258. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2011.06.011>.
- [20] Gómez-Dominguez E, Mendoza J, García-Buey L, Trapero M, Gisbert JP, Jones EA, et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis: FIBROSCAN IN PBC PATIENTS. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;27:441–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03585.x>.
- [21] Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouillères O, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43:1118–24. <https://doi.org/10.1002/hep.21151>.
- [22] Ehlken H, Wroblewski R, Corpechot C, Arrivé L, Rieger T, Hartl J, et al. Validation of Transient Elastography and Comparison with Spleen Length Measurement for Staging of Fibrosis and Clinical Prognosis in Primary Sclerosing Cholangitis. *PloS One* 2016;11:e0164224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164224>.
- [23] Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *J Hepatol* 2012;56:1181–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.10.025>.
- [24] Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, Chapman RW. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013;58:329–34. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.10.013>.
- [25] Lindström L, Hultcrantz R, Boberg KM, Friis-Liby I, Bergquist A. Association Between Reduced Levels of Alkaline Phosphatase and Survival Times of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:841–6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.032>.
- [26] Fickert P, Hirschfield GM, Denk G, Marschall H-U, Altorjay I, Färkkilä M, et al. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:549–58. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.009>.
- [27] Trauner M, Gulamhusein A, Hameed B, Caldwell S, Shiffman ML, Landis C, et al. The Nonsteroidal Farnesoid X Receptor Agonist Cilofexor (GS-9674) Improves Markers of Cholestasis and Liver Injury in Patients With Primary

Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 2019;70:788–801.
<https://doi.org/10.1002/hep.30509>.
[28] Chazouillères et al. *Hepatology* 2019: 70 (S1), 33A

AUTEUR : Nom : BOURIGAULT

Prénom : Charlotte

Date de soutenance : 13 octobre 2020

Titre de la thèse : Etude des facteurs prédictifs de complication au cours de la cholangite sclérosante primitive : Etude rétrospective chez 142 patients.

Thèse - Médecine - Lille 2020

DES + spécialité : DES d'hépatogastroentérologie

Mots-clés : Facteurs pronostiques – Survie sans transplantation – Survie sans complications - Cholangite sclérosante primitive – Fibroscan – Phosphatases alcalines

Résumé :

Introduction : La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie cholestatique chronique, caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires dont l'évolution peut être sévère et imprévisible. Il paraît donc important de développer des facteurs prédictifs de complication qui ne font pas l'objet d'un consensus à l'heure actuelle.

Matériels et Méthodes : Les données ont été collectées de façon rétrospective chez l'ensemble des patients suivis au CHU de Lille de 2014 à 2020 pour une CSP. L'objectif principal était l'évaluation des facteurs prédictifs de complication à 5 ans représentées par la survenue d'un ictère, d'un sepsis biliaire, d'une ascite, d'une hémorragie digestive, d'une encéphalopathie, d'une transplantation ou d'un décès. Les survies ont été générées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank avec une date de point à 5 ans. En analyse univariée, les variables associées aux complications étaient comparées par analyse de variance et test du χ^2 pour une valeur de p significative $< 0,10$. En analyse multivariée, un modèle de Cox a été utilisé et seules les variables statistiquement significatives au seuil de 5% en analyse univariée ont été utilisées.

Résultats : 142 patients ont été inclus. En analyse univariée, les patients présentant des complications avaient une élévation à l'inclusion des transaminases, des PAL et de la bilirubine totale. 58,3 % des patients ayant présenté des complications avaient un taux d'ASAT supérieur à 50 UI/L à 1 an et 91,7 % un taux de PAL supérieur à 150 UI/L à 1 an. En analyse multivariée, le taux de PAL supérieure à 150 UI/L à 1 an est un facteur prédictif indépendant de complication à 5 ans avec un RR de 11,3 IC [1,22 – 104,59], $p=0,03$. Le risque de complication à 5 ans pour un taux de PAL < 150 UI/L à 1 an était de 2 %. Pour le fibroscan, la survie sans complications chez les patients ayant une élasticité de référence à 9,5 kPa était différente : $71,6 \pm 9$ contre $50,5 \pm 10\%$, $p = 0,005$. La survie sans transplantation à 5 ans était plus élevée chez les patients ayant une élasticité $< 14,4$ kPa : $91,8 \pm 4,6$ contre $71,5 \pm 12,2 \%$, $p = 0,003$. La survie sans complications à 5 ans pour une élasticité $> 14,4$ kPa était inférieure à celle des patients $< 14,4$ kPa : $24,4 \pm 14,1$ contre $71,1 \pm 7,1 \%$, $p = 0,0006$.

Conclusion : Cette étude montre l'importance du suivi des phosphatases alcalines à 1 an chez les patients suivis pour une CSP. Elle confirme également l'importance de la mesure non invasive de fibrose par le Fibroscan comme facteur prédictif de complication à 5 ans notamment pour une valeur de Fibroscan supérieure à 14,4kPa.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Philippe Mathurin

Asseseurs : Monsieur le Professeur Frédéric Gottrand, Monsieur le Professeur Sébastien Dharancy, Monsieur le Docteur Guillaume Lassailly

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Alexandre Louvet