

2 0 1 7

2<sup>ème</sup>

# JEUNES HÉPATOLOGUES CONFÉRENCE

**Du 29 juin au 1<sup>er</sup> juillet 2017**  
Saint-Maximin-la-Sainte-Baume

Organisée par  
Patrick Marcellin et Lawrence Serfaty

LE COUVENT ROYAL SAINT MAXIMIN



[www.aphc.info](http://www.aphc.info)

Du 29 juin au 1<sup>er</sup> juillet 2017

Saint-Maximin-la-Sainte-Baume



# Atelier 3

## Lithiase biliaire et génétique

*Modérateurs :*

*Jean-François CADRANEL, Jérôme GOURNAY*

*Orateurs :*

*Sara LEMOINNE, Maeva GUILLAUME (Skype)*

*Rapporteur:*

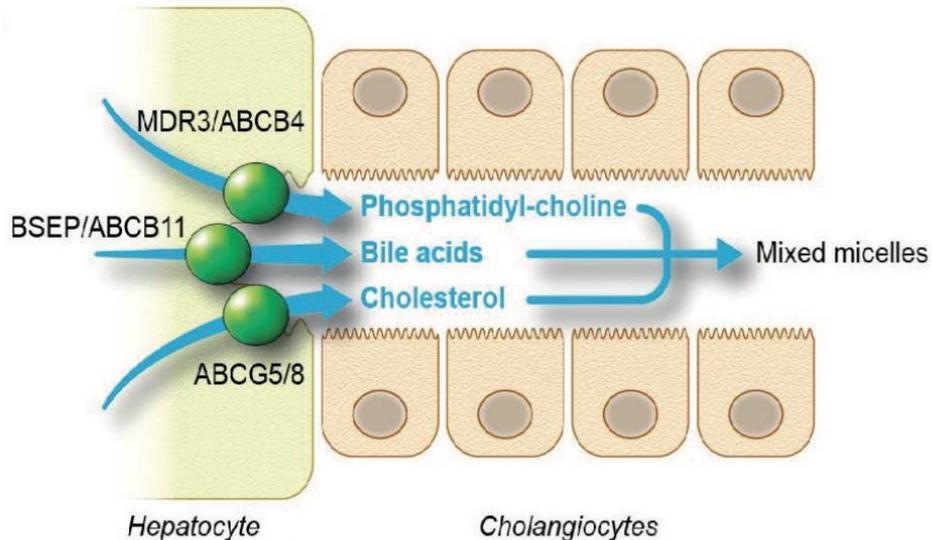
*Armand GARIOUD*



**GHPSO**

GRUPE HOSPITALIER PUBLIC DU SUD DE L'OISE

# Physiopathologie



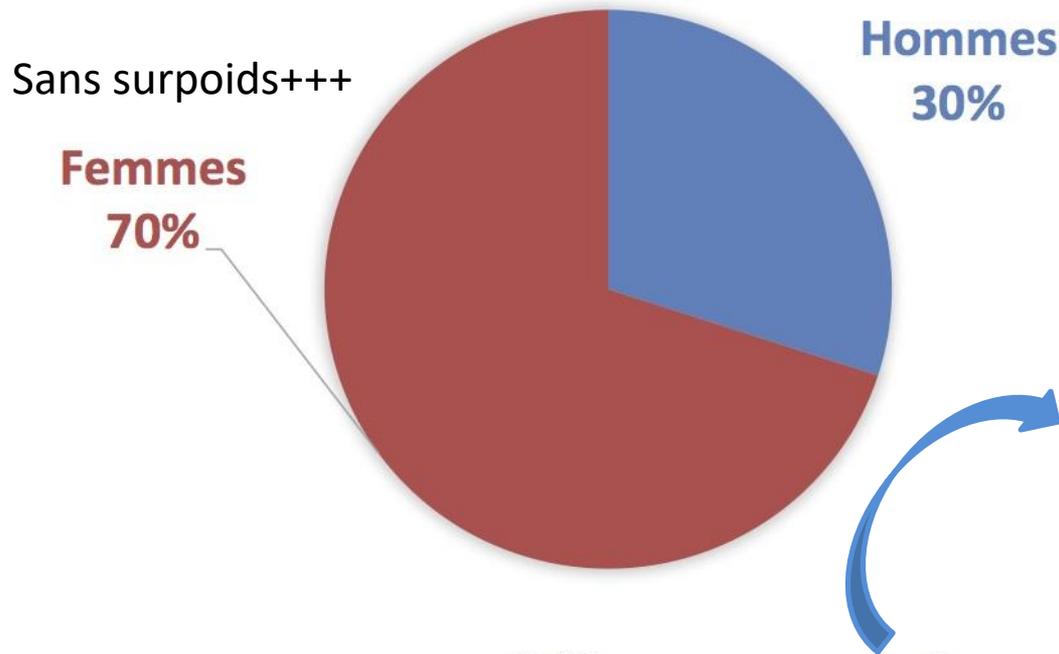
- Mutations d'ABCB4 dans **51%** des cas
  - Autres mutations ABCB4 inconnues
  - Mutations d'autres gènes, non encore déterminées probablement en cause.
- Caractéristiques cliniques, radiologiques et l'analyse de la bile des patients atteints de syndrome LPAC sans mutation ABCB4 sont identiques à celles des patients mutés pour ABCB4.

# Syndrome LPAC

## Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis

- ou « Lithiase cholestérolique génétique »
- 1<sup>ère</sup> description en 2001 (Hôpital Saint-Antoine)
- Présence d'**au moins 2 des 5 critères** suivants:
  - 1) début des symptômes biliaires **avant l'âge de 40 ans**
  - 2) **récidive** des symptômes biliaires **après cholécystectomie**
  - 3) ATCD **personnel de cholestase gravidique**
  - 4) ATCD **familial au 1er degré** de lithiase biliaire < 40 ans
  - 5) mise en évidence par **échographie** de signes typiques

## Sexe ratio



## Age jeune :

- 38 ans hommes
- 29 ans femmes

+ précoce si mutation non-sens

Vs > 50 ans dans lithiase banale

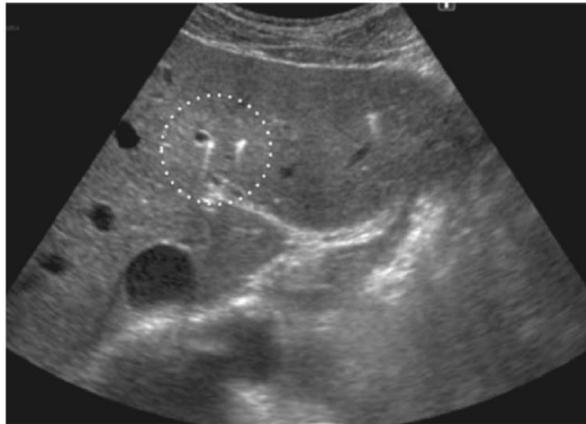
- Symptômes 10 ans plus tôt
- Symptômes plus fréquents:
  - en fin de grossesse
  - lors de la prise de contraceptif

Rôle aggravant des oestrogènes  
qui inhibent la sécrétion des phospholipides

# LPAC syndrome: Diagnostic

- Echographie hépatique+++
  - Examen le plus pertinent
  - Expertise+++ (88-95% vs 5%)
- Génotypage ABCB4
  - Mutations faux-sens (77%) et non sens (23%)
  - Centres de BM rares et délai long... 1an
  - Intéressant... mais non indispensable!
- Analyse de la bile
  - Déficit en phospholipides
  - Expertise du biochimiste +++ et réalisation difficile (CPRE)
  - A réserver aux formes avec écho « expert » normale

# LPAC syndrome: Echographie+++



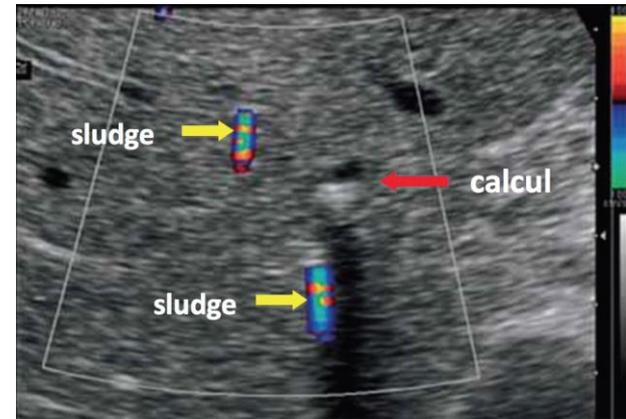
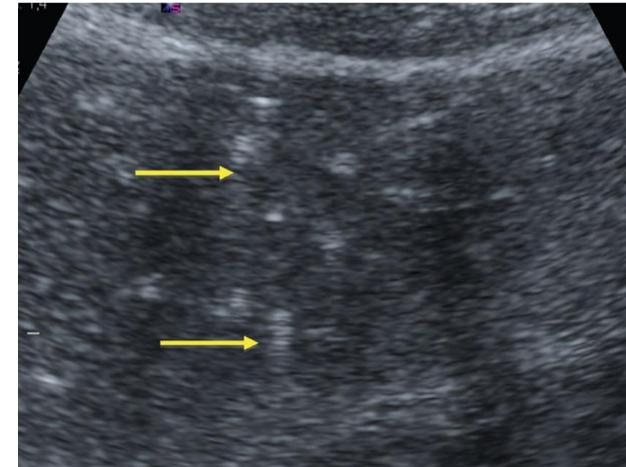
Spots hyperéchogènes intra-hépatiques  
avec renforcement postérieur  
images en « queue de comète »

➔ *dépôts canaux de cristaux de cholestérol*



Spots hyperéchogènes intrahépatiques  
avec cône d'ombre postérieur

➔ *calculs ou micro-calculs*



artéfacts de scintillement  
ou «twinkling artifacts»

➔ *lésions de canaux biliaires ou amas de cristaux dans les voies biliaires.*

# LPAC syndrome: Formes cliniques

- Clinique et biologie évocatrice de **migration lithiasique +++**
  - Situation la plus fréquente

# Cas clinique 1

- Femme de 26 ans sans antécédent
- IMC 21
- Contraception oestro-progestative
- Célibataire sans enfant
  
- 2 crises apyrétiques de douleurs de l'hypochondre droit
  - > 6 heures, EVA 7
  - Biologie: cytolyse anictérique sans syndrome inflammatoire
  - Echographie: pas d'anomalie

# Elle revient 15 jours plus tard ...

- .... pour le même tableau clinique et biologique
- Une nouvelle échographie est réalisée : normale
- Un TDM abdominal est réalisé aux urgences: normal
- **Examens de 2nde intention:**
  - Bili-IRM: normale
  - Echo-endoscopie haute: normale
- Entre temps, elle fait une **3ème crise douloureuse typique de colique hépatique**
- Ré-interrogatoire: sa mère et sa grand-mère ont eu une cholécystectomie à 35 et 38 ans

**3 critères!**

➔ Echographie radiologue expert sensibilisé:  
- lésions échographiques objectivées!

- **AUDC 10 mg/kg/j**
- Début à dose progressive 5 => 10 mg/kg/j
- **Sans attendre les résultats de l'étude génétique**
  
- **↑ acides biliaires hydrophiles: protection cholangiocytes `**
- **↑ expression protéine MDR3**
- **Facilite sécrétion phospholipides dans la bile**
  
- ⇒ Meilleure solubilisation du cholestérol
- ⇒ Dissolution des cristaux / calculs

## 3 ans plus tard...

- A interrompu son traitement par AUDC !
- Nouvelle crise douloureuse de l'hypochondre droit
  - Sur fond douloureux chronique
  - Cytolyse et cholestase , Bilirubine 45µmol/l
  - Fièvre: 38,8°C
- Echographie:
  - Pas de dilatation de la voie biliaire principale
  - Lithiase vésiculaire
  - Parois vésiculaires un peu épaissies sans signe de Murphy
  - Lithiase intra-hépatique volumineuse « macro-calcul »

➔ **Cholécystectomie dans la nuit...**

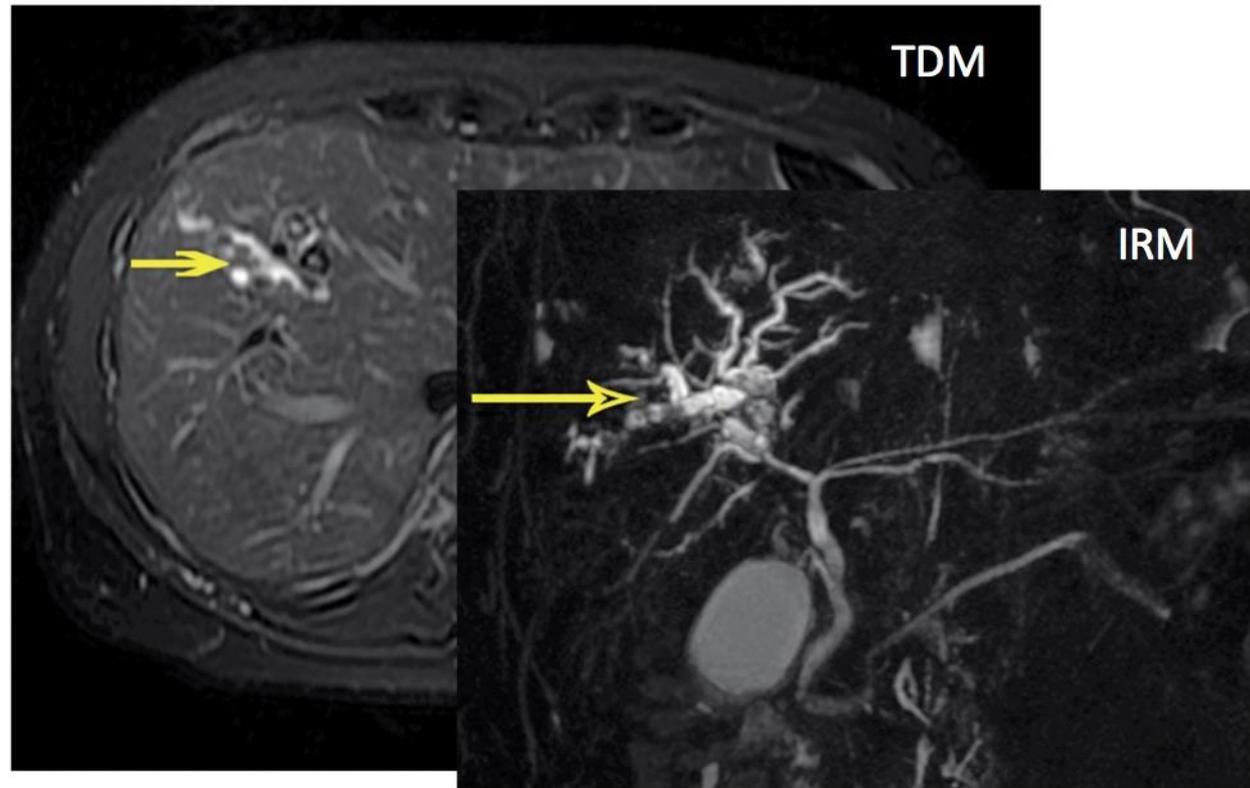
# Place de la Cholecystéctomie

- Symptômes surtout liés à la **lithiase intra-hépatique**
- Cholécystectomie (contrairement à AUDC) ne prévient pas :
  - La récurrence des symptômes
  - La pancréatite aiguë (20%)
- **Eviter cholécystectomie** sauf :
  - **rare cas de cholécystite (10%)** malgré 90% de calculs vésiculaires
  - +/- **persistance des symptômes sous AUDC**

# Récidive 1 mois après la cholécystectomie

## Angiocholite sur macrolithiase intrahépatique

- Angiocholites répétées
- Forme particulière de syndrome LPAC: **5%** des cas
- **Dilatation sacculaire des voies biliaires intra-hépatiques** autour d'un **macro-calcul** (sans sténose biliaire sous-jacente)
- D. différentiel = **dilatation primitive congénitale VBIH** (maladie de Caroli)

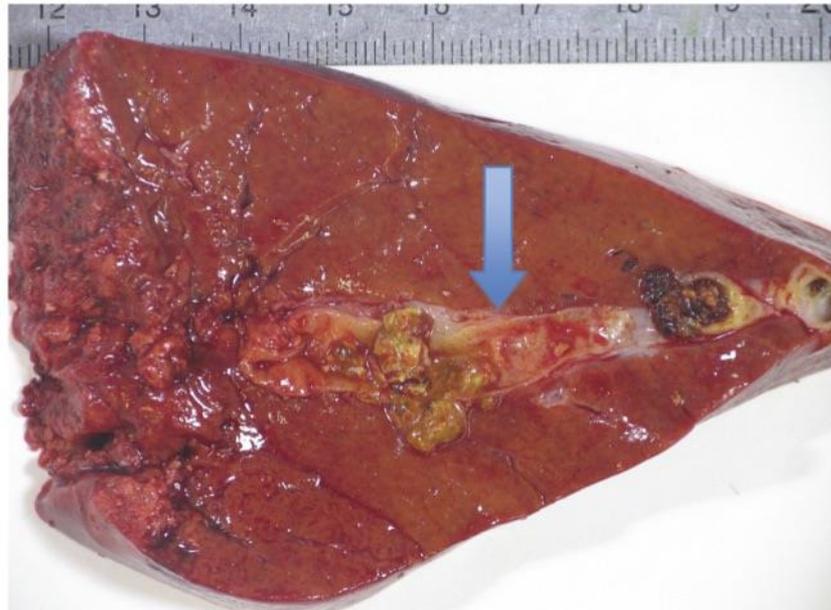


*Erlinger, Hepato Gastro, 2016*

*B. Condat, Post-U 2016*

# Quel est le traitement de la macro-lithiase intra-hépatique

- **Désobstruction endoscopique** lobe / segment atteint
- **Résection chirurgicale** du segment /lobe atteint si angiocholites récidivantes malgré le traitement par AUCD.



## Cas clinique 2 (1/2)

- Femme de 32 ans
- Mariée, infirmière
- 2ème grossesse, 30 SA, 7<sup>ème</sup> mois
- Prurit
  
- ATCDs : cholécystectomie à l'âge de 29 ans pour pancréatite aiguë lithiasique
- 1<sup>ère</sup> grossesse à l'âge de 27 ans sans problème: accouchement par voie basse d'un garçon bien portant à 38 SA

## Cas clinique 2 (2/2)

- Cytolyse anictérique
- Sérologies virales négatives
- Bilan auto-immun négatif
- Echographie hépatique: normale
- Acides biliaires totaux à **jeun** = 28 $\mu$ mol/l (N<10)

➔ **Cholestase gravidique**

- Amélioration clinico-biologique / AUCD 10mg/kg/jour
- Accouchement spontané à 38 SA

# LPAC syndrome et grossesse

- 6 mois plus tard, crises douloureuses HCDt (1/sem)
- Echographie hépatique: normale
- Echo-endoscopie haute: « queues de comètes »
- Recherche d'ATCDs familiaux:
  - cholestase gravidique chez la mère et la grand-mère,
  - cholécystectomie à 30 ans chez la mère, 35 ans chez la tante
- Traitement par AUCD
- Aucun événement par la suite

**5 critères!**

# Cholestase gravidique et LPAC

- En cas de grossesse
  - 1/2 patientes atteintes de syndrome LPAC présente une cholestase gravidique.
    - mutations ABCB4 rencontrées dans 15 % des cas de cholestase gravidique
- Traitement
  - AUCD: 10mg/kg/jour
  - Diminution du prurit et du risque d'accouchement prématuré
  - Aucun effet indésirable rapporté
- Recommandations en cas de LPAC syndrome connu
  - maintenir le traitement par AUCD pendant la grossesse +++
    - évite l'apparition d'une cholestase gravidique
    - prévient l'exacerbation des symptômes biliaires

# Conclusions

- LPAC syndrome
  - Anamnèse biliaire familiale et personnelle +++
  - Rôle aggravant des oestrogènes (femme, grossesse, pilule)
  - Symptomatologie biliaire répétée +++
  - Intérêt de l'échographie d'expert +++
  - Cholécystectomie: à éviter
  - Recherche génétique inutile en pratique clinique
    - incomplètement connue
  - Traitement simple: AUDC 10mg/kg/jour