

Bertrand Condat  
Hôpital Saint-Camille  
Bry-sur-Marne (94)

# Conflits d'intérêt

- Pas de conflit d'intérêt

## Objectifs Pédagogiques

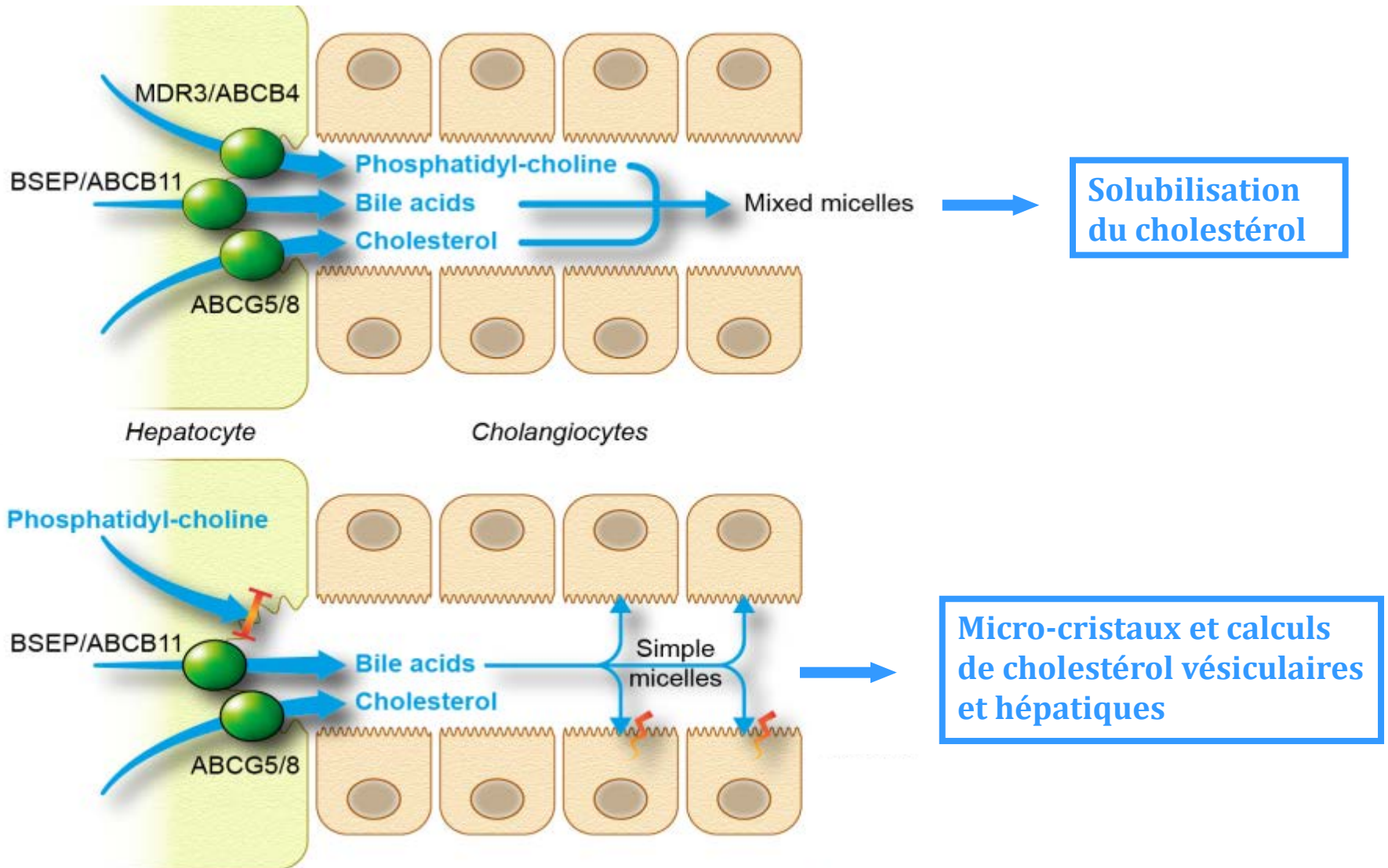
- Connaitre la définition et la fréquence du syndrome LPAC
- Savoir évoquer et confirmer un syndrome LPAC
- Connaitre le traitement du syndrome LPAC

# Histoire (récente) du syndrome LPAC

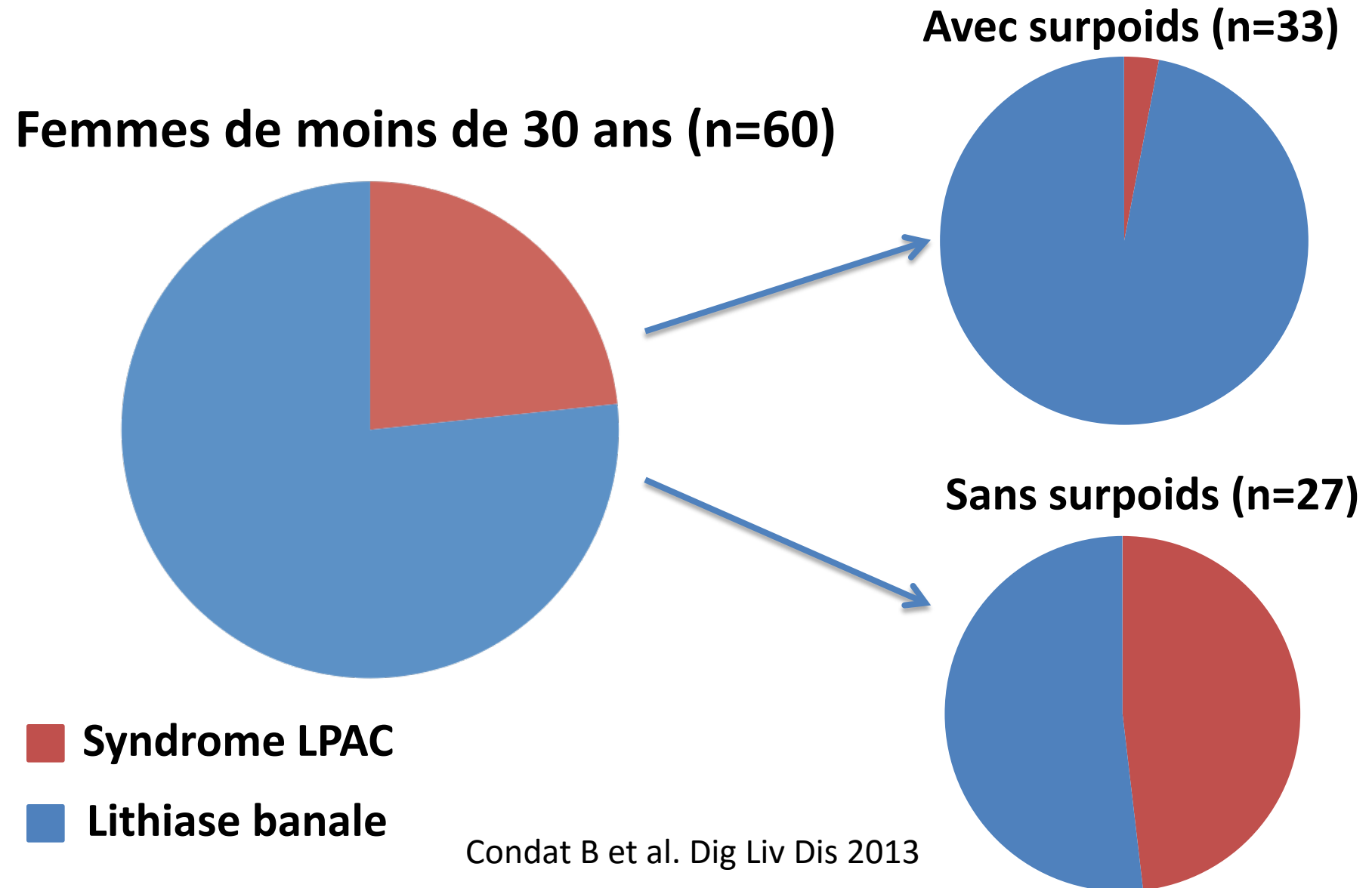
---

- *Rosmorduc O et al. ABCB4 Gene Mutation–Associated Cholelithiasis in Adults. Gastroenterology 2003.*
  - 18 patients mutés ABCB4/MDR3 et 28 patients atteints de lithiases banales
  - Description de 3 caractéristiques de LPAC :
    - symptômes biliaires avant 40 ans
    - récurrence après cholécystectomie
    - lithiase ou microcristaux intra-hépatiques vus en échographie.

# Rôle de la mutation ABCB4 (50 % des syndromes LPAC)



# Une maladie non exceptionnelle



# Mais diagnostiquée avec retard

- Délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic de syndrome LPAC : 8 ans.

**Nombre d'échographie n'évoquant pas le diagnostic chez 102 patients atteints de LPAC**

|                                 |                      |
|---------------------------------|----------------------|
| <b>Au moins une échographie</b> | <b>77/102 (76 %)</b> |
| <b>≥ 3 échographies</b>         | <b>20/102 (20 %)</b> |

# Comment distinguer syndrome LPAC et lithiase banale ?

- Nous avons comparé les caractéristiques de :
  - **41 patients atteints de syndrome LPAC mutés ABCB4**
  - **groupe témoin de 207 lithiases banales** (toutes les cholécystectomies de l'hôpital Saint-Camille de Bry-sur-Marne en 2013)
    - 165 (80 %) ont pu être recontactés pour compléter les données du dossier médical.
    - 63 ont accepté de revenir faire une échographie experte.



# Comment distinguer syndrome LPAC et lithiase banale ?

|                             | Lithiase | LPAC           | Banale         |
|-----------------------------|----------|----------------|----------------|
| <b>Age :</b>                |          |                |                |
| <b>Moyen (ans)*</b>         |          | <b>26 ± 10</b> | <b>49 ± 18</b> |
| <b>Début avant 30 ans*</b>  |          | <b>75 %</b>    | <b>14 %</b>    |
| <b>Début après 40 ans*</b>  |          | <b>11 %</b>    | <b>64 %</b>    |
| <b>Sex-ratio (% femme)*</b> |          | <b>85 %</b>    | <b>62 %</b>    |

\*p < 0,05

# Comment distinguer syndrome LPAC et lithiase banale ?

|                                                        | Lithiase | LPAC        | Banale      |
|--------------------------------------------------------|----------|-------------|-------------|
| <b>Obésité*</b>                                        |          | <b>7 %</b>  | <b>29 %</b> |
| <b>Antécédents familiaux<br/>1<sup>er</sup> degré*</b> |          | <b>57 %</b> | <b>15 %</b> |

\*p < 0,05

# Comment distinguer syndrome LPAC et lithiase banale ?

|                                 | Lithiase | LPAC | Banale |
|---------------------------------|----------|------|--------|
| Récidive post cholécystectomie* |          | 87 % | 7 %    |
| Cholestase gravidique*          |          | 30 % | 1 %    |

\*p < 0,05

# Comment distinguer syndrome LPAC et lithiase banale ?

|                                                          | Lithiase | LPAC        | Banale      |
|----------------------------------------------------------|----------|-------------|-------------|
| <b>Douleur et augmentation fugace des transaminases*</b> |          | <b>69 %</b> | <b>14 %</b> |
| <b>Pancréatite</b>                                       |          | <b>18 %</b> | <b>12 %</b> |
| <b>Cholécystite*</b>                                     |          | <b>7 %</b>  | <b>43 %</b> |

\*p < 0,05

# Le syndrome LPAC non muté ABCB4

- La moitié des cas de syndrome LPAC
- Aucune différence par rapport aux patients mutés ABCB4 pour :
  - L'âge, le sex-ratio
  - La récurrence post-cholécystectomie
  - Les anomalies échographiques caractéristiques
  - Le taux élevé de cholestase gravidique
  - L'analyse de la bile
  - L'efficacité de l'AUDC

Poupon R et al. Hepatology 2013

Ce sont d'authentiques syndromes LPAC

# Comment confirmer le diagnostic

## Génotypage ABCB4 ?

| Avantages                    | Inconvénients                      |
|------------------------------|------------------------------------|
| Affirme le diagnostic        | Coût élevé                         |
| Permet le dépistage familial | Délais d'obtention de plus de 1 an |
|                              | Pas de mutation dans 50 % des cas  |

Utile mais non indispensable

# Comment confirmer le diagnostic

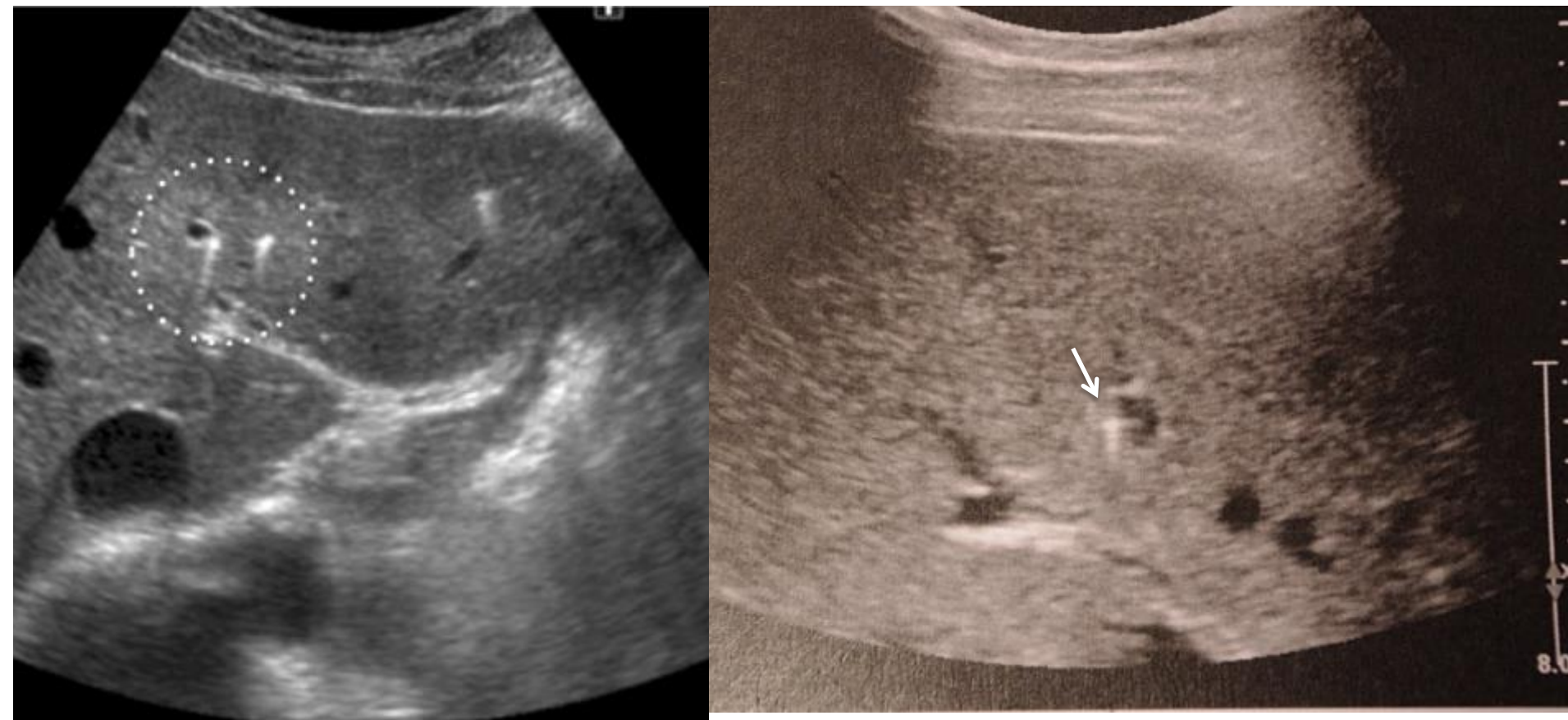
## L'échographie « experte » (1)

### Définition

---

- 2 conditions :
  - Radiologue qui connaît les signes de la maladie
  - Qui est prévenu de la suspicion de syndrome LPAC
- Mise en évidence :
  - Queue de comète le long de l'arbre biliaire
  - Sludge, micro- ou macro-calculs intra-hépatiques avec cône d'ombre

# Queue de comète le long de l'arbre biliaire

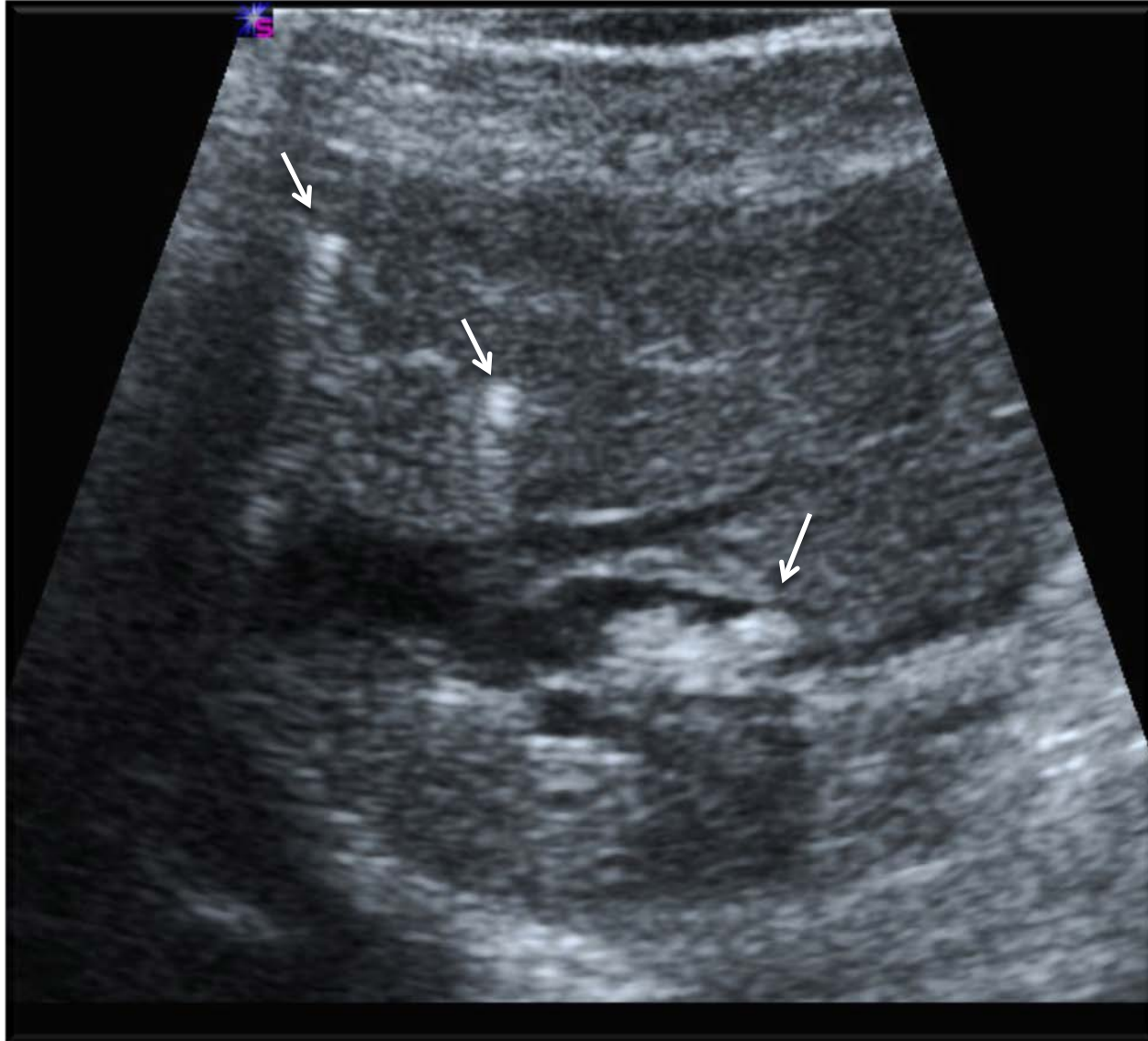




# Sludge, micro- ou macro-calculs intra-hépatiques avec cône d'ombre



# Queue de comète et calcul



# Comment confirmer le diagnostic

## L'échographie « experte » (2)

### Syndrome LPAC mutés ABCB4

|               | Aspect de LPAC |             |
|---------------|----------------|-------------|
|               | n              | Sensibilité |
| Poupon et al. | 70/79          | 88 %        |
| LPANGH        | 19/20          | 95 %        |

# Comment confirmer le diagnostic

## L'échographie « experte » (3)

### Syndrome LPAC non mutés ABCB4

|               | Aspect de LPAC<br>n | Sensibilité |
|---------------|---------------------|-------------|
| Poupon et al. | 65/77               | 84 %        |
| LPANGH        | 31/31               | 100 %       |

# Comment confirmer le diagnostic

## L'échographie « experte » (4)

### En cas de lithiase banale

---

|               | Pas d'aspect de LPAC<br>n | Spécificité |
|---------------|---------------------------|-------------|
| Groupe témoin | 62/63                     | 98 %        |

# Le traitement

## L'AUDC est indispensable

---

- AUDC à 10 mg/kg/j (AMM 2011) voire 15 mg/kg/j
  - augmente le pool des acides biliaires hydrophiles
  - augmente l'expression de la protéine MDR3
  - disparition rapide des symptômes
  - disparition lente des anomalies échographiques
- Arrêter les œstro-progestatifs tant que la maladie reste symptomatique.

# Le traitement

## La cholécystectomie : souvent inutile

---

- Ne prévient pas la récurrence des symptômes.
- Seules indications :
  - Cholécystite
  - Post-sphinctérotomie endoscopique si il y a une lithiase vésiculaire.

# Le pronostic

---

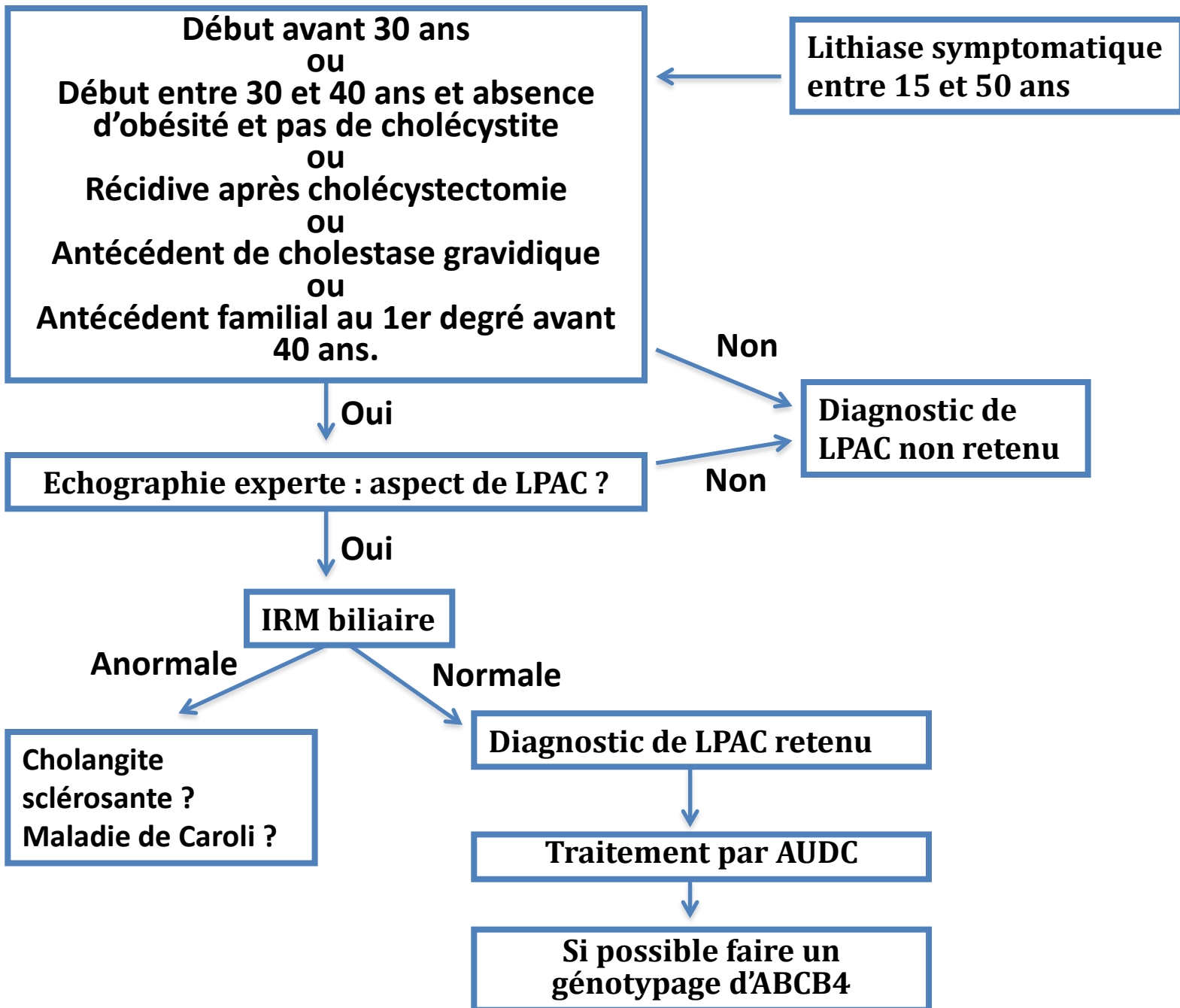
- Syndrome LPAC non traité (non diagnostiqué) :
  - Répétition des symptômes biliaires
  - Risque de cholestase gravidique et de prématurité
  - Cholestase chronique très rare
  - Cirrhose biliaire secondaire et cholangiocarcinome exceptionnels
- Syndrome LPAC traité par AUDC : pronostic excellent



# Une forme particulière **la macrolithiase intrahépatique**

- 5 % des cas de syndrome LPAO
- Présence mutation ABCB4
- Angiocholites répétées
- dilatation sacculaire des voies  
moulent des macro-calculs ch  
sténose
- Traitements : AUDC, désobstru  
endoscopique, résection du se  
atteint





# Conclusion (1)

---

- Le syndrome LPAC n'est pas exceptionnel à l'hôpital ou en cabinet libéral mais est rarement diagnostiqué.
- Le diagnostic est le plus souvent simple grâce :
  - à la connaissance des éléments évocateurs (patients jeunes, sans surpoids, récurrence post-cholécystectomie, cholestase gravidique, antécédents familiaux)
  - à la pratique d'une échographie par un opérateur sensibilisé à la recherche de signes évocateurs de LPAC

## Conclusion (2)

---

- Il faut diffuser la connaissance de cette maladie auprès des chirurgiens et des radiologues
- Le génotypage ABCB4 est utile mais n'est pas indispensable
- Le pronostic sous AUDC est excellent
- La cholécystectomie est le plus souvent inutile

# Remerciements

## **Les « LPACologues »**

Magalie Picon  
Christophe Corpechot  
David Zanditenas  
Catherine Dong  
Serge Erlinger  
Béatrice Noblinski

## **Les radiologues et chirurgiens de l'hôpital Saint-Camille**

Marie-Pierre Hauuy  
Laurent Dugué  
Anware Maftouh

## **L'ANGH**

Séverine Hommel  
Xavier Causse  
Stéphane Nahon  
Vincent Jouannaud  
Gilles Duval  
Delphine Thomas  
Olivier Nouel  
Vincent Quentin  
Bruno Bour  
Hervé Hagège  
Ramuntcho Arotcarena  
Didier Mathieu  
Gilles Macaigne  
Isabelle Rosa  
Jean-Pierre Arpurt  
Hélène Abadie

## Points forts (1)

- Les douleurs biliaires multiples et/ou un tableau évocateur de migration cholédocienne avec parfois une pancréatite sont fréquents.
- Les arguments évocateurs de syndrome LPAC sont : le début avant 30 ans, la récurrence des symptômes après cholécystectomie, les antécédents de cholestase gravidique, les antécédents familiaux au premier degré de lithiase biliaire.

## Points forts (2)

- Des mutations du gène ABCB4 sont mises en évidence dans la moitié des cas de syndrome LPAC.
- L'échographie par un opérateur sensibilisé est le meilleur moyen de confirmer le diagnostic.
- Le traitement est l'AUDC. La cholécystectomie doit être réservée aux rares cholécystites.