

Le syndrome LPAC

(Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis)

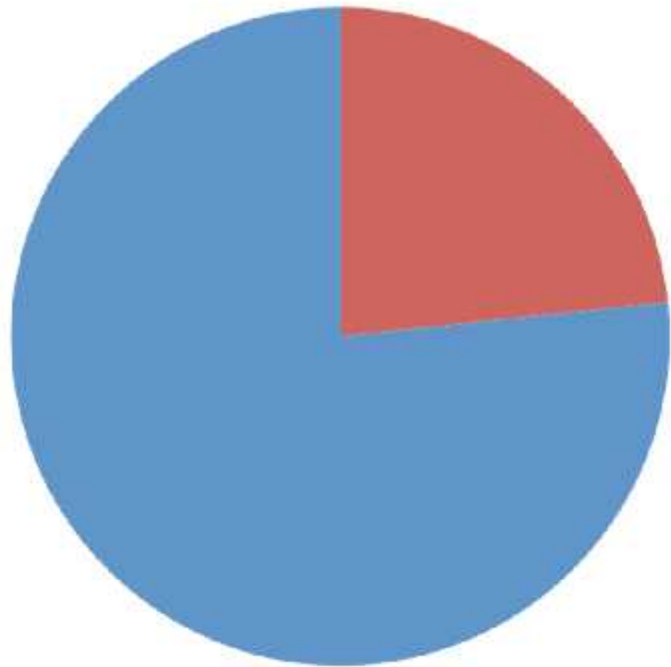
Hervé HAGÈGE



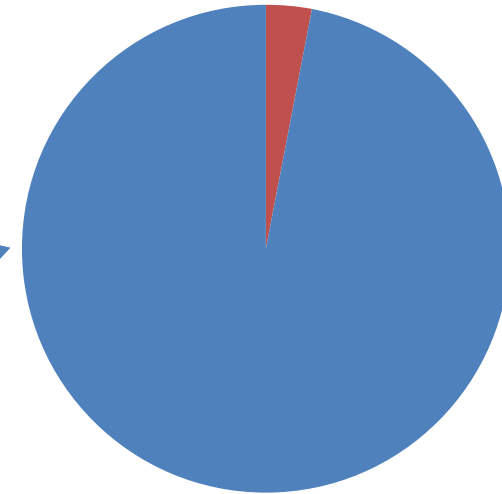
AGELA Octobre 2016

Une maladie non exceptionnelle

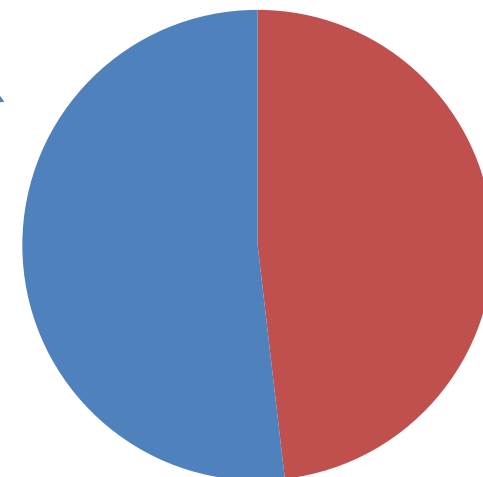
Femmes de moins de 30 ans (n=60)



Avec surpoids (n=33)



Sans surpoids (n=27)



■ Syndrome LPAC

■ Lithiase banale

Histoire du syndrome LPAC

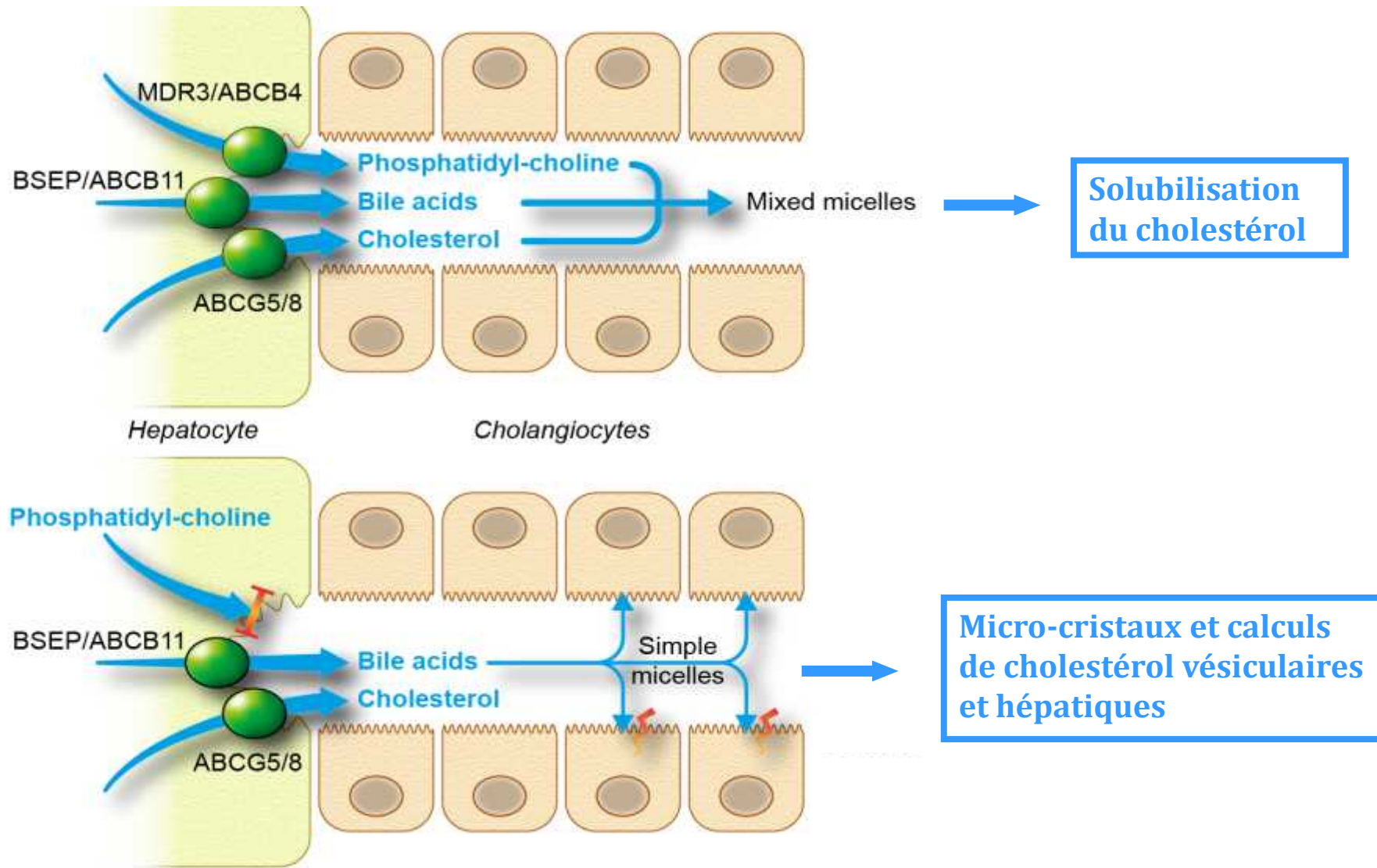
Rosmorduc O et al.

*ABCB4 Gene Mutation–Associated Cholelithiasis in Adults
Gastroenterology 2003*

- 18 patients mutés ABCB4/MDR3 et 28 patients atteints de lithiase banale
- 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)





LPANGH



Observatoire rétrospectif du LPAC syndrome au sein des Hôpitaux Généraux de l' ANGH

Picon-Coste M (1); Condat B (2); Hommel S (1); Causse X (3); Elriz K (4); Nahon S (5), Jouannaud V (5); Duval G (6); Thomas D (7); Nouel O (8); Quentin V (8); Bour B (9); Hagège H (10); Arotcarena R (11); Mathieu D (12) Erlinger S (13)

*(1) CHG Aix-en-Provence; (2) Hôpital Saint Camille; (3) CHR Orléans; (4) CH Sud Francilien;
(5) CH Montfermeil; (6) CH Aurillac; (7) CH la Rochelle-Ré-Aunis; (8) CH Saint-Brieuc; (9) CH Le Mans; (10) CHI Créteil;
(11) CH de Pau; (12) Hôpital Européen Marseille; (13) Université Paris 7*

JFHOD 18 Mars 2016

LPAC Syndrome

(Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis)

Maladie génétique caractérisée par une **lithiase cholestérolique**

- **Symptômes biliaires avant 40 ans**
- **Récurrents après cholécystectomie**
- **Signes radiologiques de lithiase intrahépatique**
- **ATCD familiaux de lithiase biliaire au 1er degré**
- **ATCD de cholestase gravidique**

Rosmorduc O et al; Gastroenterology 2003

Rosmorduc O, Poupon R; Orphanet Journal of Rare Diseases 2007

Buts et méthodes

Rationnel: peu de séries publiées*, faibles effectifs

Décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces patients dans les CHG en France

Patients: vus en consultation de suivi ou sur dossier

PERIODE: septembre 2014 à janvier 2016

CENTRES: 15 hôpitaux généraux

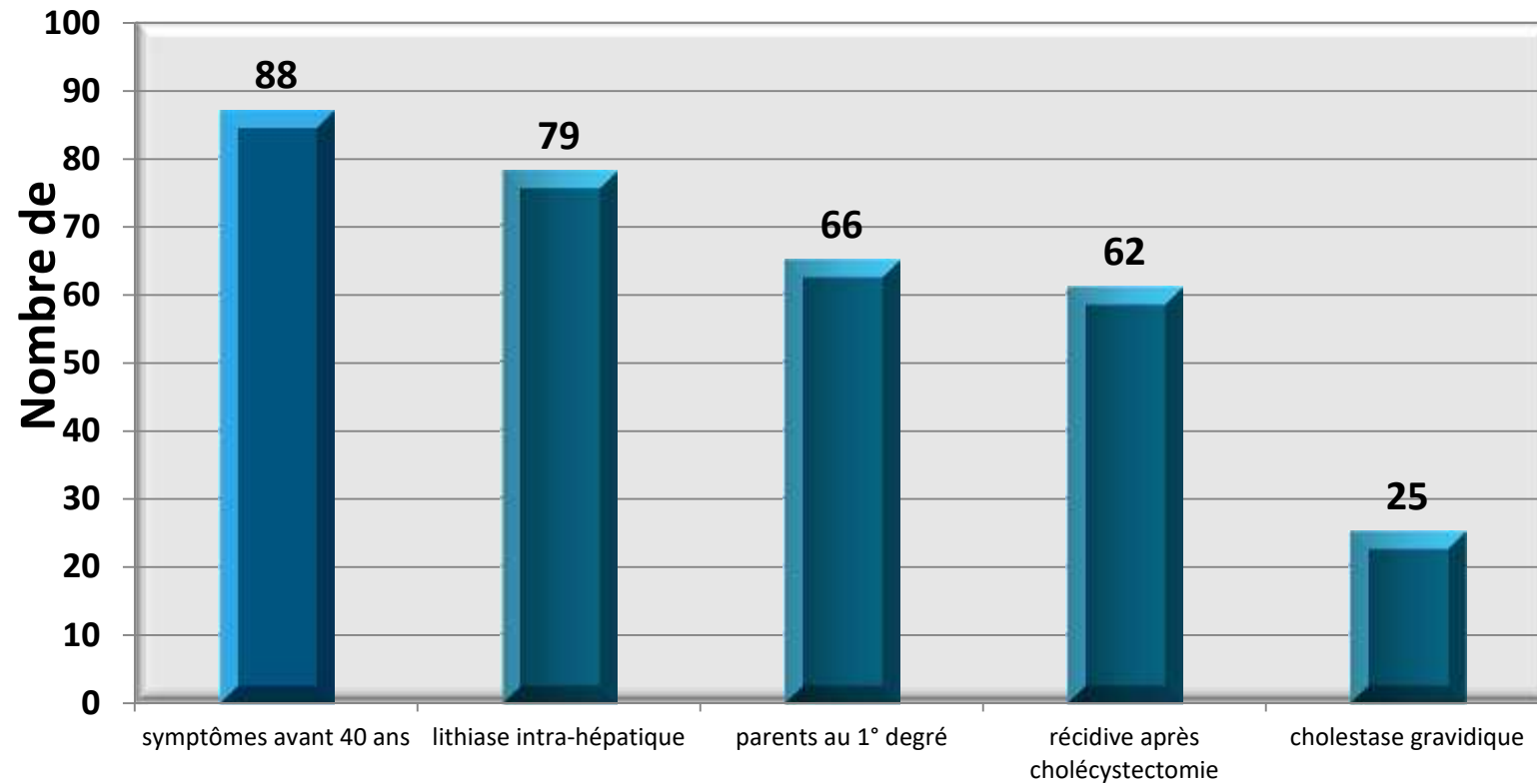
 **103 patients inclus**

* *Poupon R, Rosmorduc O, Boëlle PY et al; Hepatology 2013*

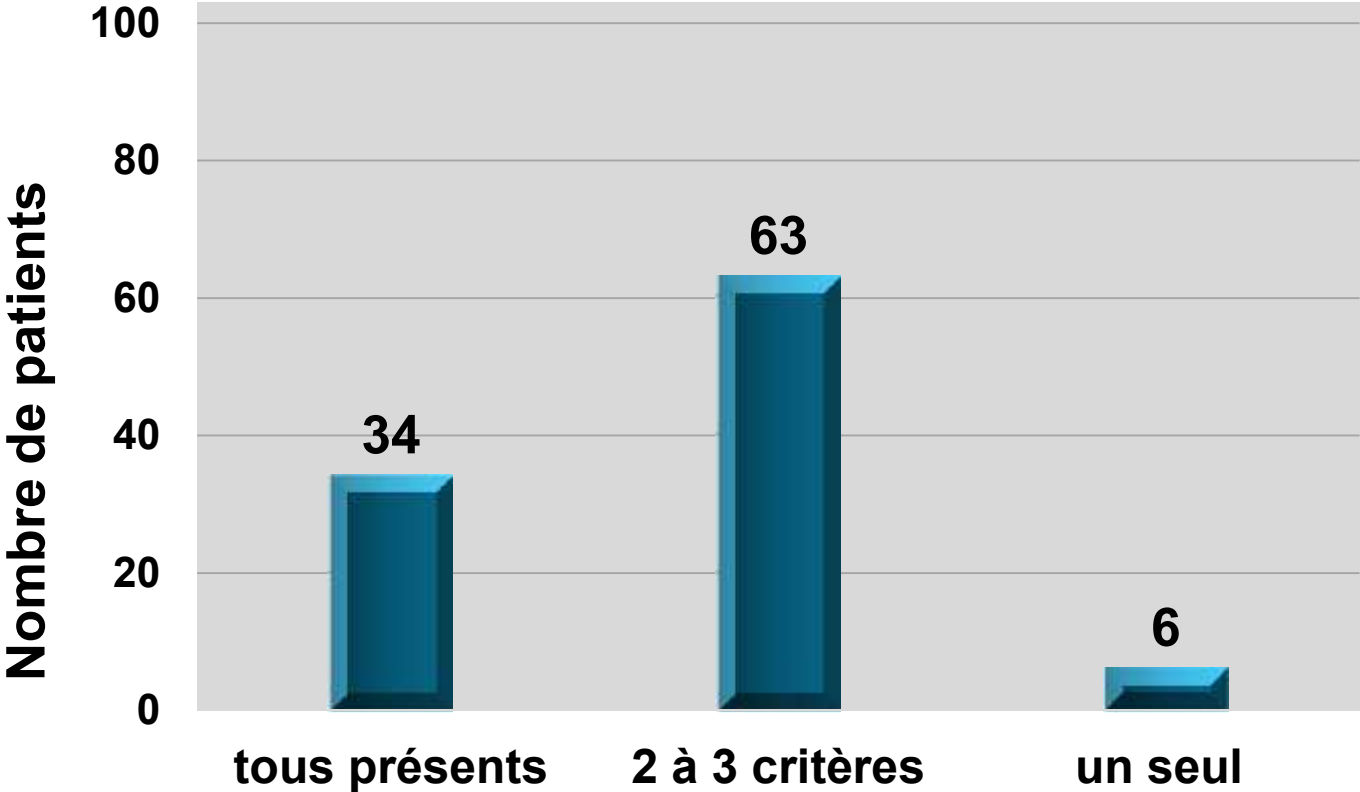
Observatoire LPANGH

- **Données clinico-biologiques**
- **Données radiologiques**
- **Données génétiques**
- **Données thérapeutiques**

Motifs d'inclusion



Critères LPAC



Données cliniques

➤ Sexe : 91 F (88%) / 12 M

➤ AGE aux premiers symptômes: *Moyenne: 25 ans (extrêmes: 8 – 54)*

➤ AGE au diagnostic: *Moyenne: 33 ans (extrêmes: 13 – 69)*

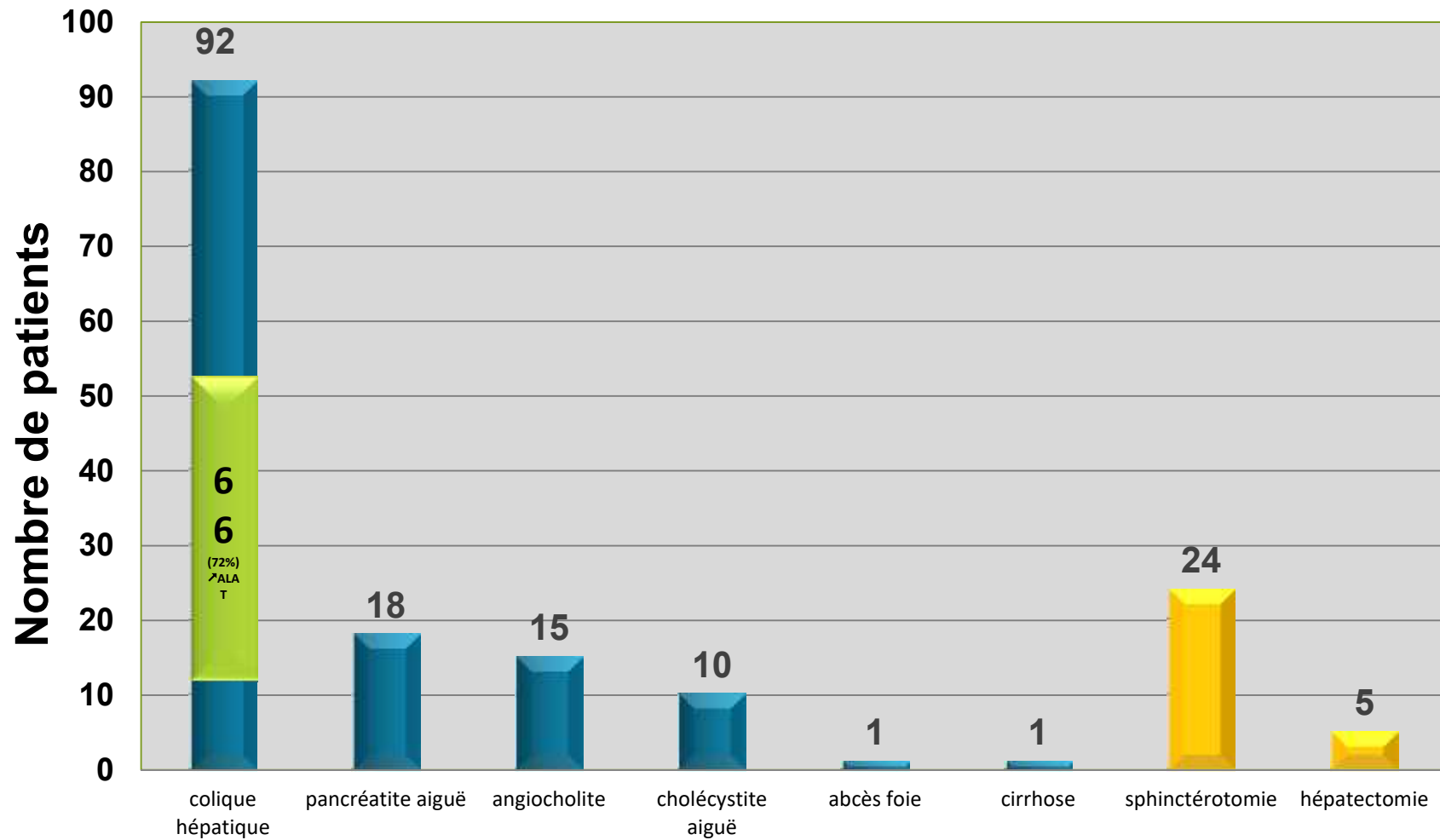
➤ DELAI diagnostic:

les premiers symptômes  le diagnostic

★ *délai maximum: 40 ans*

- ➔ Maladie du sujet jeune
- ➔ Forte prédominance féminine
- ➔ Retard diagnostic

Evénements survenus au cours de l'évolution



- ➔ possibilité de complications graves
- ➔ sujets jeunes: Avenir ?

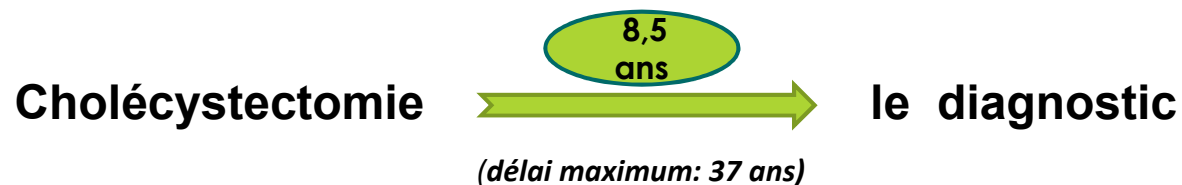
CHOLECYSTECTOMIES

➤ N = 75 ➡ dont 47 (63%) avant le diagnostic de LPAC

➤ Âge moyen de la cholécystectomie: 29 ans (*extrêmes: 8 -51*)

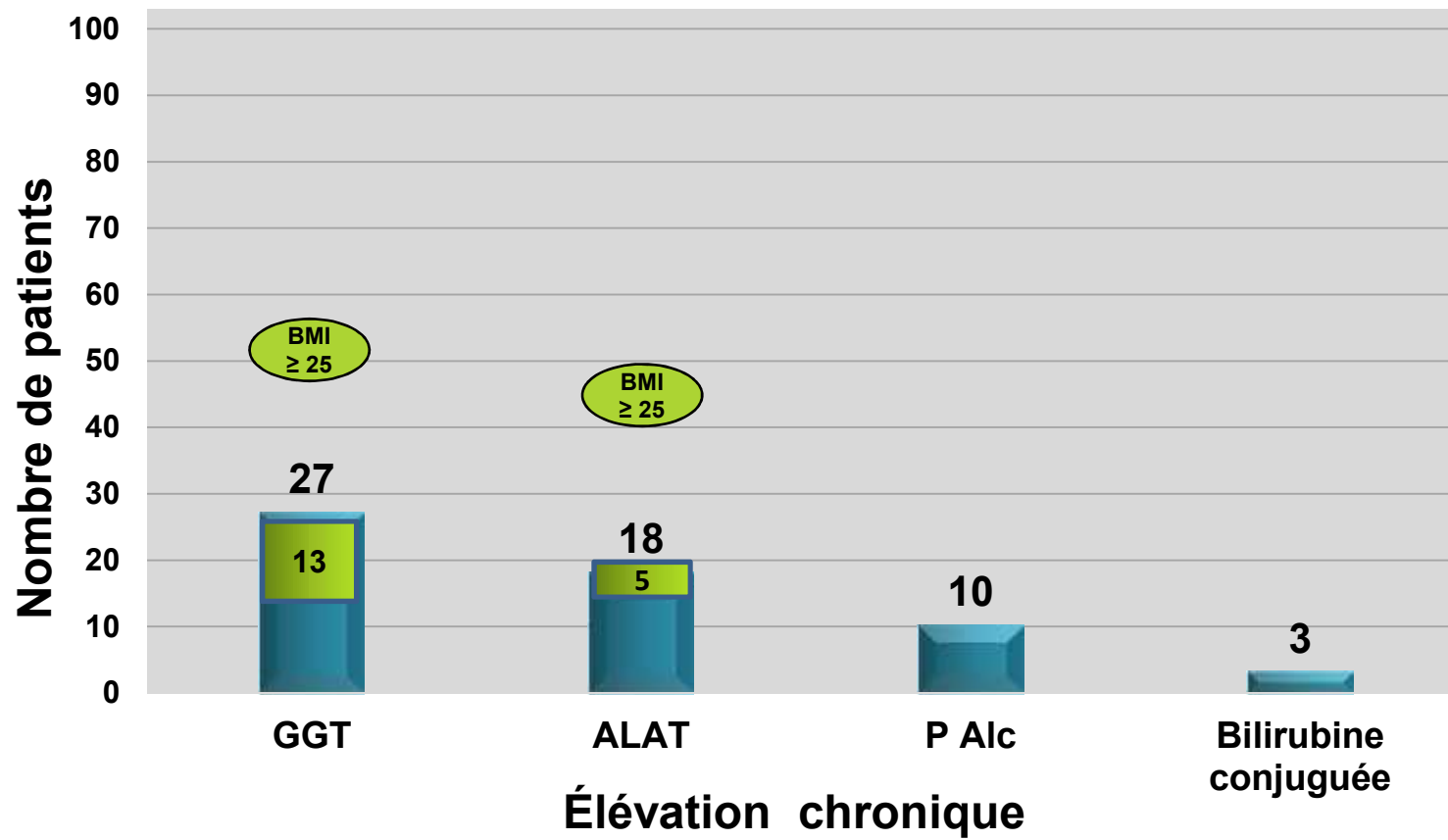
⇒ 14 (19%) patients ont moins de 20 ans
(< 5% dans la population générale)

➤ Délai:

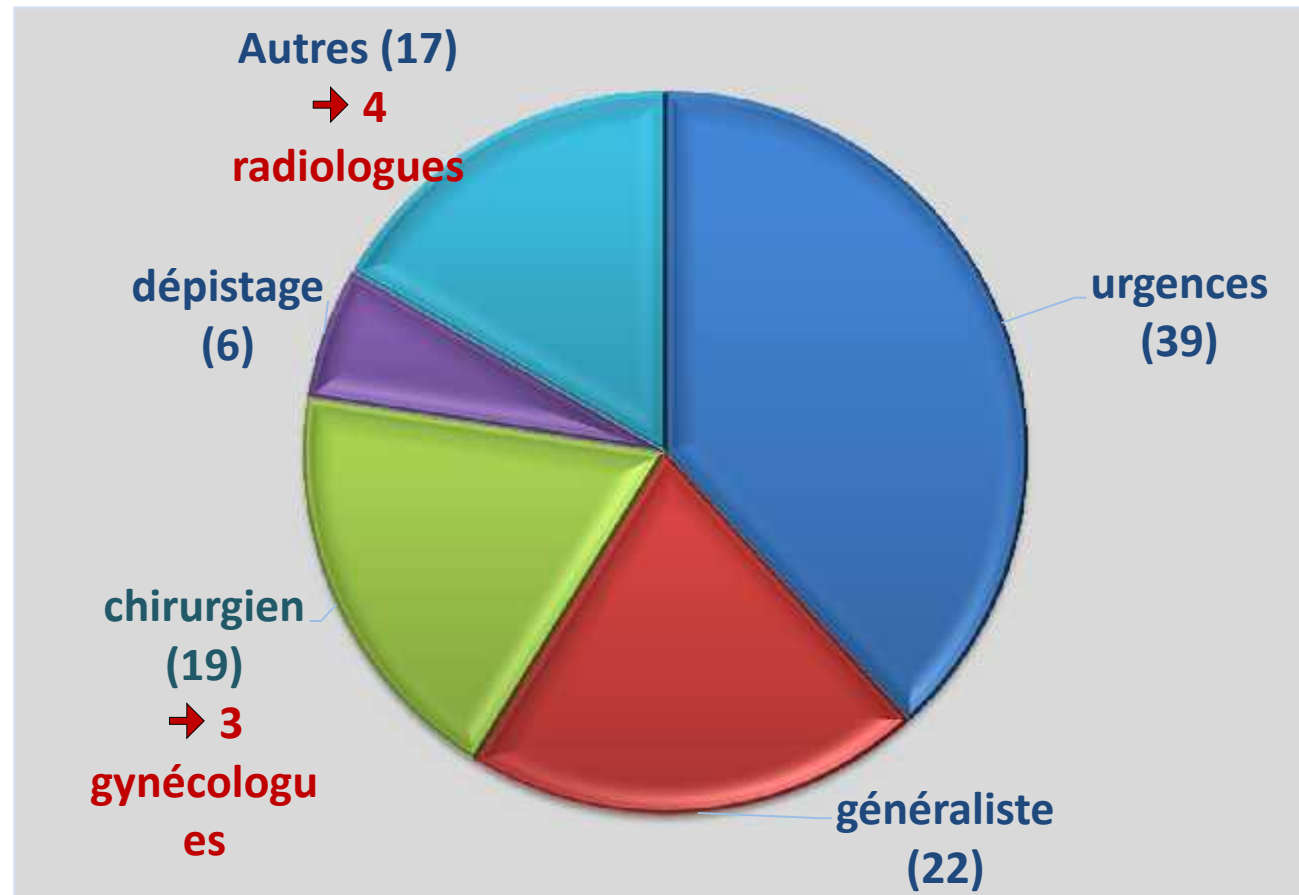


➡ L'âge très jeune à la cholécystectomie est un fort argument
Sensibiliser nos chirurgiens

Données biologiques



Qui a adressé le patient ?



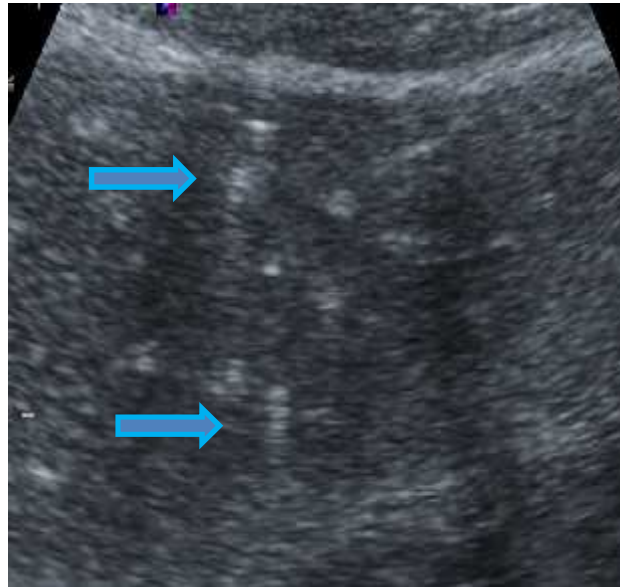
⇒ sensibiliser: les radiologues, les chirurgiens digestifs, les gynécologues

Données radiologiques

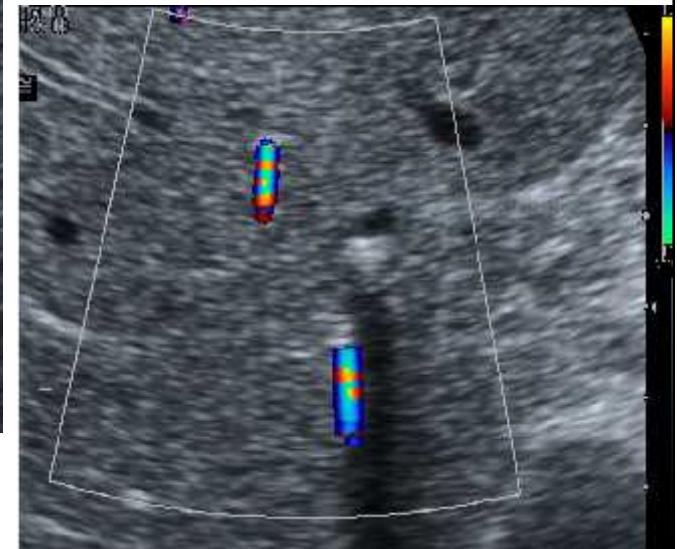
calculs IH



Queue de comètes: radio expert



Twinkling: radio très expert



ECHOGRAPHIES ABDOMINALES

Radiologue non expert :
27 examens

- 9 échographies normales
- 18 échographies anormales

↓
3 queues de
comètes (10%)

Radiologue expert :
76 examens

- 3 échographies normales
- 73 échographies anormales

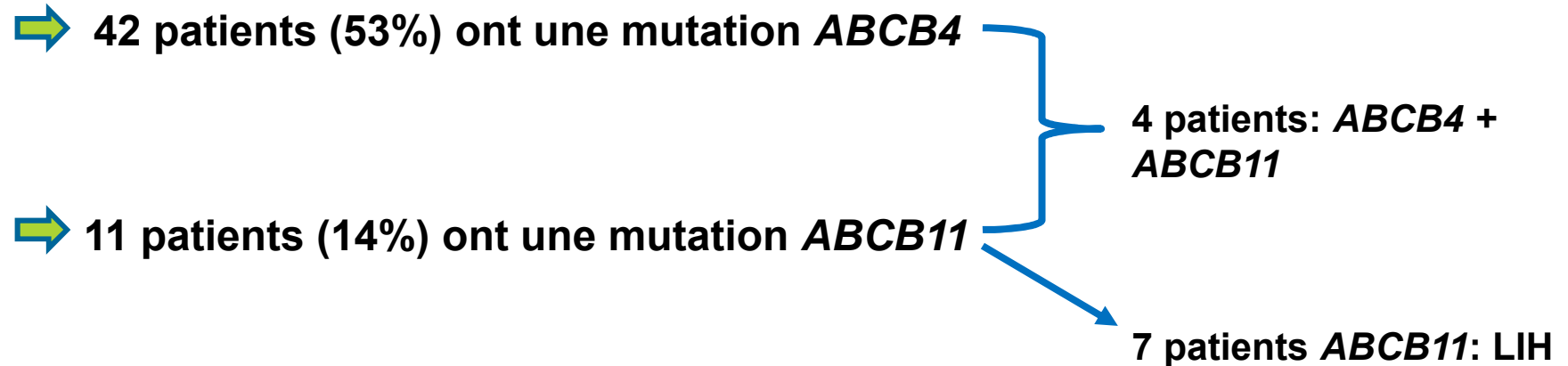
↓
59 queues de comètes
(78%)

P < 0,001

- ➔ Importance de l'expertise radiologique en échographie
- ➔ Importance des signes indirects (comètes)

Données génétiques

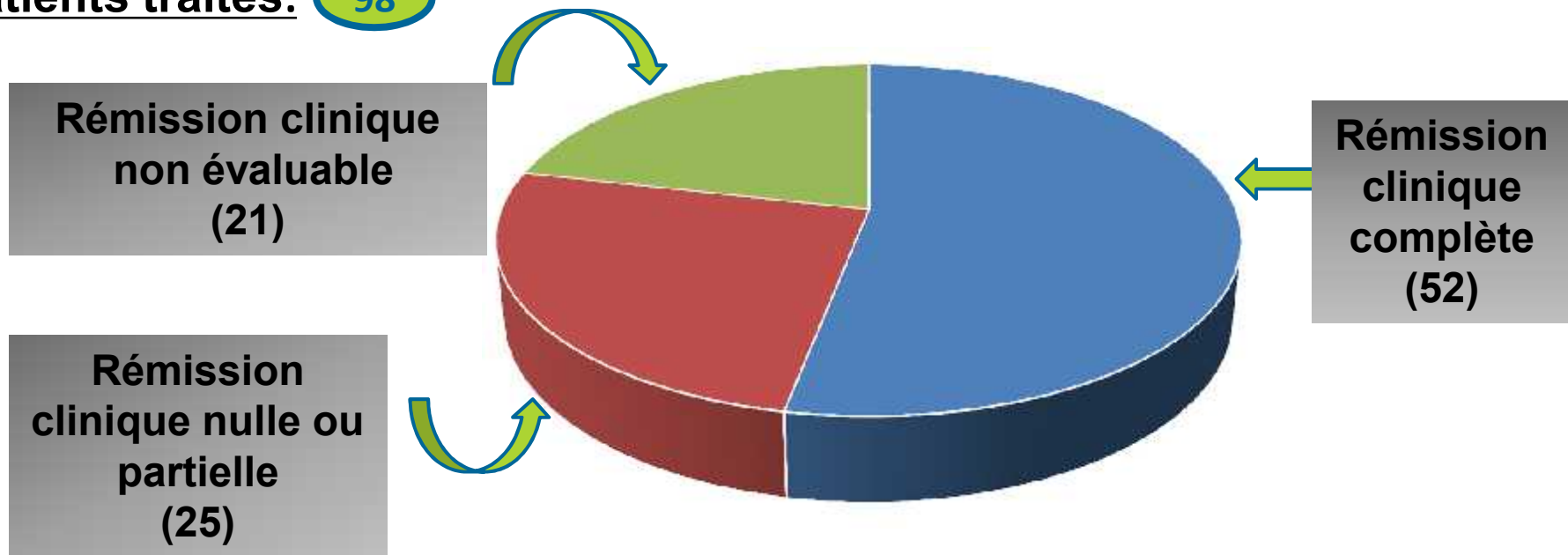
n = 79 patients



- Long délai pour l'obtention du résultat génétique
- Prise en charge ?

Traitement: acide ursodésoxycholique

Patients traités: 98



dose moyenne: 16mg/kg (extrêmes 3 - 21)

- ➔ Remarquable efficacité clinique
- ➔ Rares effets indésirables: digestifs (7 patients), dose-dépendants
- ➔ Dose : AMM pas toujours respectée

Comment distinguer syndrome LPAC et lithiase banale ?

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

*p < 0,05

Comment distinguer syndrome LPAC et lithiase banale ?

	LPAC	Lithiase banale
Obésité*	7 %	29 %
Antécédents familiaux 1^{er} degré*	57 %	15 %

*p < 0,05

Comment distinguer syndrome LPAC et lithiase banale ?

	LPAC	Lithiase banale
Récidive post cholécystectomie*	87 %	7 %
Cholestase gravidique*	30 %	1 %

*p < 0,05

Comment distinguer syndrome LPAC et lithiase banale ?

	LPAC	Lithiase banale
Douleur et augmentation fugace des transaminases*	69 %	14 %
Pancréatite	18 %	12 %
Cholécystite*	7 %	43 %

*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 »

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 »

Syndrome LPAC muté ABCB4

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

Poupon R et al. Hepatology 2013
Picon M et al. JFHOD 2016

Comment confirmer le diagnostic

L'échographie « experte »

Syndrome LPAC non muté ABCB4

	Aspect de LPAC	
	n	Sensibilité
Poupon et al.	65/77	84 %
LPANGH	31/31	100 %

Poupon R et al. Hepatology 2013
Picon M et al. JFHOD 2016

Comment confirmer le diagnostic

L'échographie « experte »

En cas de lithiase banale

Pas d'aspect de LPAC

	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 est souvent inutile

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

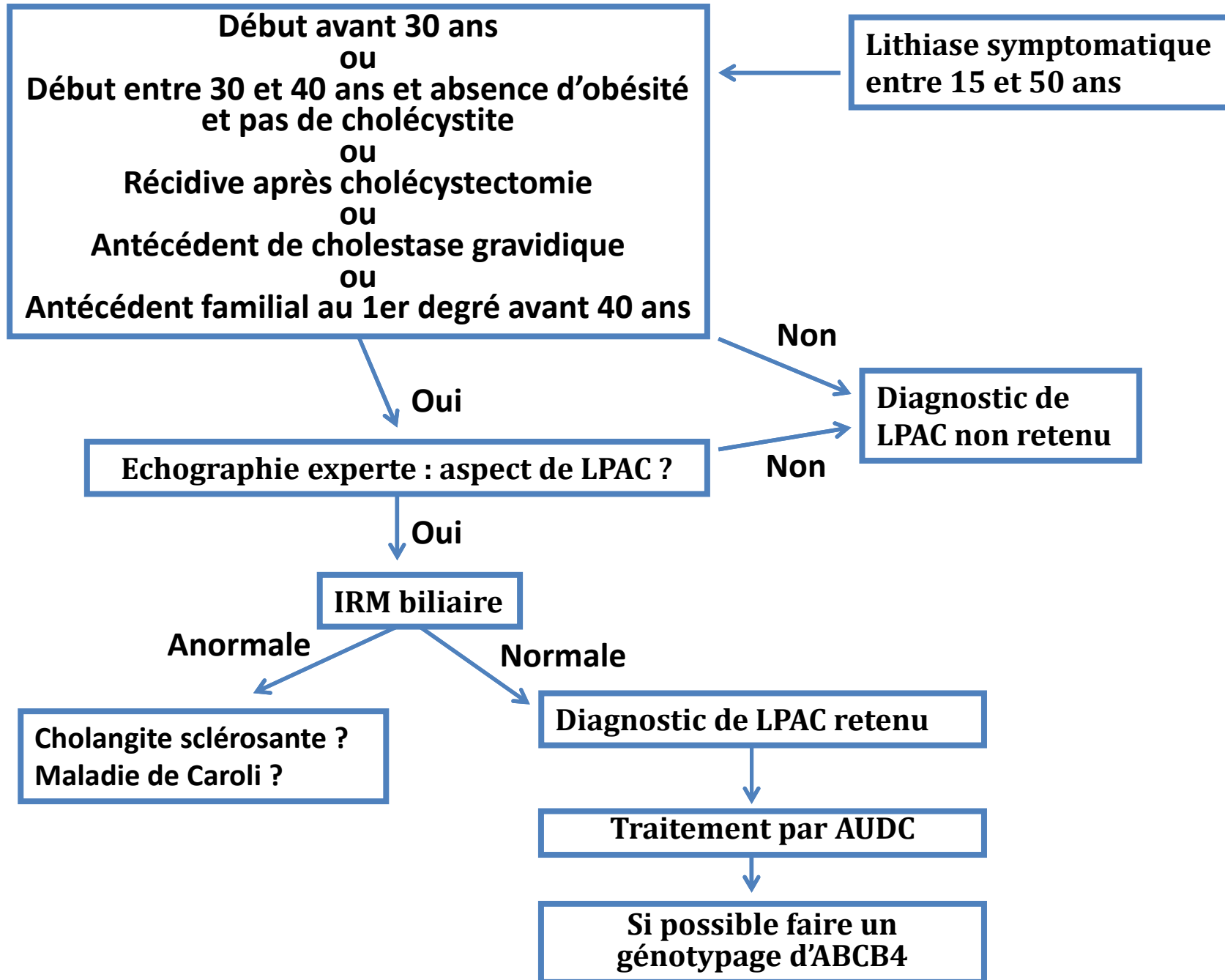
Le pronostic

- **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 LPAC
- Présence mutation ABCB4
- Angiocholites répétées
- Dilatation sacculaire des voies biliaires et calculs cholestéroliques sans sténose
- Traitements : AUDC, désobstruction endoscopique segment ou du lobe 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

« LPACologues »

Bertrand Condat
Magalie Picon

ANGH

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



Association Nationale
des hépato-Gastroentérologues
des Hôpitaux généraux
de France

Merci pour votre attention