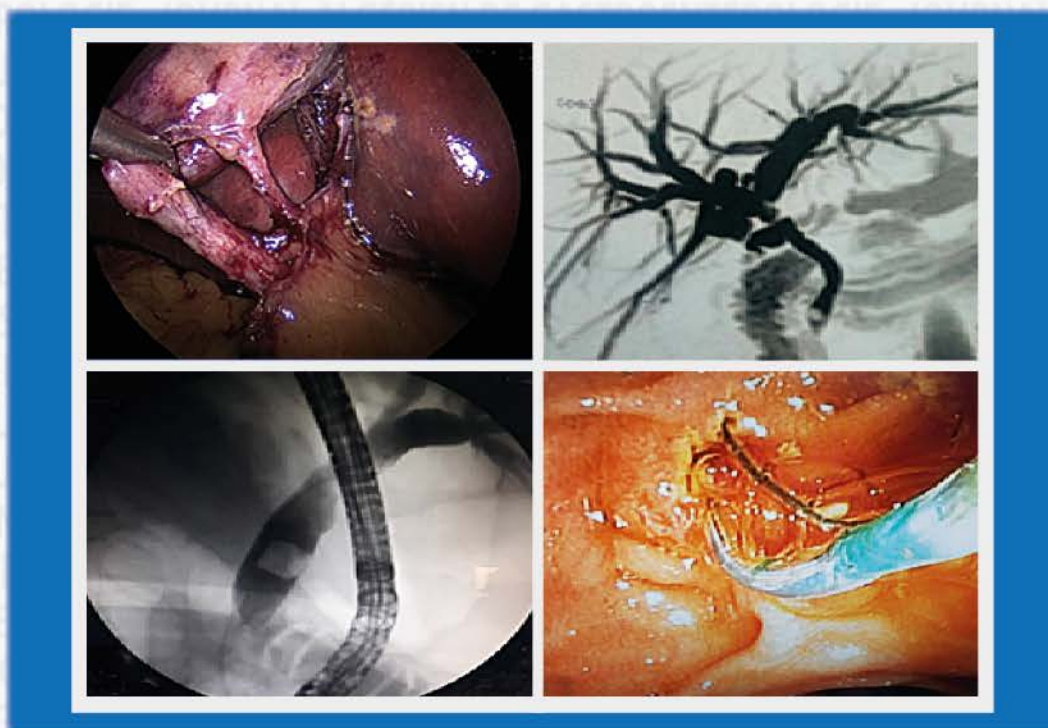


DOSSIER FMC

Lithiase biliaire



ARTICLE ORIGINAL

**Biopsie hépatique par voie
transjugulaire utilisant
une aiguille semi-
automatique**

MISE AU POINT

**Biomarqueurs
moléculaires dans les
cancers digestifs**



LE BUREAU DE LA SAHGEED

Président **Pr Nabil DEBZI**

1^e Vice-Président **Pr Hamza BOUASRIA**

2^e Vice-Président **Dr Nadjib KADDACHE**

3^e Vice-Président **Pr Hassan MAHIOU**

Secrétaire Général **Dr Karim LAYAIDA**

Responsable de la revue JAG **Pr Nawel AFREDJ**

Trésorier **Pr M'hamed NAKMOUCHE**

Trésorier-Adjoint **Pr Khadidja SAIDANI**

Représentant de l'Est **Pr Talal HAMMADA**

Représentant de l'Ouest **Pr Chafika MANOUNI**

Représentant des spécialistes de santé publique **Dr Ania AÏT BELKACEM**

Représentant des juniors **Dr Salah Eddine DADDI ADDOUN**

The screenshot displays the SAHGEED website interface. At the top left is the logo and name 'SAHGEED SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE D'HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE ET D'ENDOSCOPIE DIGESTIVE'. To the right is a login section titled 'MON COMPTE' with fields for 'Nom d'utilisateur' and 'Mot de passe', and buttons for 'Accéder à mon compte' and 'Créer un compte'. Below this is a navigation bar with links: ACCUEIL, MOT DU PRÉSIDENT, LE BUREAU (highlighted), STATUTS, NOS PARTENAIRES, LIENS RECOMMANDÉS, and CONTACT. The main content area features three covers of the 'JOURNAL NATIONAL D'HÉPATO-GASTROENTEROLOGIE' (JAG) for issues N° 11, N° 12, and N° 13. Each cover lists 'Articles Originaux', 'Dossier FMC', 'Mises au Point', 'Cas Clinique Commenté', and 'Image Endoscopique'. A blue callout box on the right states: 'Le journal algérien de gastroentérologie est disponible sur le site de la SAHGEED'. At the bottom, there is a copyright notice 'Copyright © SAHGEED 2015. Tous droits réservés.' and a credit 'Site développé par C.COM'.

Comité de rédaction

Directrice de la rédaction

Nawel AFREDJ

Rédactrice en chef

Khadidja SAIDANI

Rédacteur en chef adjoint

Rachid Ould Gougam

Comité de rédaction

Sid Ahmed ALLAL

Zine-Charef AMIR

Farid BELGHANEM

Saadi BERKANE

Amira BOUTALEB

Chafik BOUZID

Sid Ahmed FARAOUN

Linda KECILI

Houria SAOULA

Comité scientifique national

Sonia AIT YOUNES

Fatima ASSELAH

Malika BAGHDADI

Abdelmalek BALAMANE

Kafia BELHOCINE

Mohammed Amine BENATTA

Kamel BENTABAK

Hamza BOUASRIA

Tadjeddine BOUCEKKINE

Abderrezak BOUSSELOUB

Farid CHAOUI

Yazid CHIKHI

Nabil DEBZI

Tayeb DJADEL

Samir GOURARI

Nawal GUESSAB

Shahrazad HAKEM

Talel HAMMADA

Zohra IMESSAOUDÈNE

Malika KACI

Fadela LOUNES

Hacène MAHIOU

Chafika MANOUNI

Fethi MERAD BOUDIA

M'hamed NAKMOUCHE

Mohammed OUKAL

Ahmed SALAH

Nassim SIDI DRIS

Comité scientifique international

Karim BOUDJEMA (France)

Vincent LEROY (France)

Ariane MALLAT (France)

Rajender REDDY (USA)

Fernand VICARI (France)

Régie Publicitaire



Lôtiissement Saidi Ahmed,
villa 39, Bordj El Kiffan, Alger
Tél.: +213 (0) 23.97.45.63 / 41.57
Gsm: +213 (0) 770.86.97.62/63/61
Fax: +213 (0) 23.97.45.63
communicare.commercial@gmail.com

EDITORIAL

L. Abid

Service de Chirurgie viscérale & oncologique, EPH Bologhine, Alger

04

ARTICLE ORIGINAL

» Biopsie hépatique par voie transjugulaire utilisant une aiguille semi-automatique et un guidage échographique pour l'accès jugulaire

06

M. Kaci ^[1], T. Bassaid ^[2], M. Baghdadi ^[1], H. Bouakline ^[3]

[1] Service d'Hépatogastro-entérologie, HMRU, Oran

[2] Service d'Imagerie médicale HMRU, Oran

[3] Service d'Anatomie pathologique HMRU, Oran

DOSSIER FMC : Lithiase biliaire

» Lithiase vésiculaire

12

C. Bouzid, K. Cherchar, K. Bentabak

Chirurgie oncologique A, Centre Pierre et Marie Curie, Université d'Alger 1, Alger

» Lithiase de la voie biliaire principale: diagnostic et traitement

20

MA. Benatta, R. Chihoub, N. Chehad

Gastroentérologues libéraux

» Lithiases intrahépatiques

31

K. Amalou, F. Belghanem, A. Bousseloub

Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital central de l'Armée, Ain Naâdja, Alger

MISE AU POINT

» Biomarqueurs moléculaires dans les cancers digestifs

43

ZC. Amir

Service d'Anatomie, de Cytologie pathologiques et de Biopathologie, CHU Mustapha

Bacha, Alger

CAS CLINIQUE COMMENTÉ

» Syndrome d'Abernethy: une entité clinique rare à connaître

48

S. Daddi Addoun ^[1], R. Kerbouche ^[1], O. Drir ^[1], I. Ouled Cheikh ^[1], N. Guessab ^[1], N.

Afredj ^[1], F. Harbi ^[2], D. Chabi ^[3], N. Debzi ^[1]

[1] Service d'Hépatologie, CHU Mustapha Bacha, Alger

[2] Service de Cardiologie A2, CHU Mustapha Bacha, Alger

[3] Service d'Imagerie médicale, Centre Pierre et Marie Curie, CHU Mustapha Bacha, Alger

GASTRONEWS

S. Berkane

Service de Gastroentérologie, CHU Mustapha Bacha, Alger

53

IMAGE COMMENTÉE

» Polyadénomatoose hépatique

56

SA. Faraoun, I. Hamida, M. Dif Elaidi, D. Chabi

Service d'Imagerie Médicale, CHU Bab El Oued, Alger

INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

58

Editorial



L. Abid

Service de Chirurgie viscérale & oncologique, EPH Bologhine
Email : abid_larbi@yahoo.fr

La lithiase biliaire est une affection extrêmement fréquente, atteignant globalement 10 à 20% de la population au-delà de 40 ans. La cure chirurgicale de la lithiase biliaire arrive par ordre de fréquence en 2ème position après la cure des hernies de l'aine.

En matière de lithiase vésiculaire (LV), la cholécystectomie cœlioscopique a pratiquement fait disparaître les indications du traitement médical, sauf contre-indication opératoire absolue. Néanmoins, seule la LV symptomatique justifie un traitement.

L'échotomographie, examen de choix, d'une sensibilité de plus de 95% dans le diagnostic de calcul vésiculaire, est requise presque systématiquement devant toute symptomatologie abdominale, mettant en évidence une lithiase vésiculaire qui, dans beaucoup de cas, n'a rien à voir avec les troubles ressentis par le plaignant, entraînant alors des cholécystectomies abusives.

La cholécystite aiguë lithiasique (CAL) est la principale complication de la LV. Comme pour la LV, l'examen de première intention pour le diagnostic est l'échographie. La prise en charge et son délai sont adaptés à la gravité de la CAL qui dépend essentiellement de l'apparition de signes généraux septiques. Le traitement chirurgical par voie cœlioscopique est le traitement curatif de référence, car il permet la prise en charge dans le même temps, de la cause, la lithiase et de la conséquence, l'infection. Une antibiothérapie doit être entreprise dès que le diagnostic de CAL est posé, à base d'antibiotiques qui ont une bonne diffusion biliaire et une bonne activité sur les germes fréquemment en cause.

Une lithiase de la voie biliaire principale (LVBP) doit être recherchée avant la réalisation de la cholécystectomie, cette recherche devant être orientée par la présentation clinique, la biologie et l'échographie. Le diagnostic de certitude préopératoire de LVBP repose sur l'échoendoscopie et la bilf-IRM, la cholangiographie rétrograde endoscopique n'étant plus utilisée à visée diagnostique en raison de ses risques.

En présence d'une lithiase intrahépatique (environ 1% de l'ensemble des cas de lithiase biliaire), il faut distinguer la lithiase de migration (calculs formés le plus souvent dans la vésicule biliaire et ayant migré secondairement dans le foie) de la lithiase primitive qui peut être associée ou non à des anomalies des voies biliaires.

Chez un malade programmé pour une cholécystectomie, en l'absence de critères préopératoires prédictifs cliniques, biologiques et échographiques, il y a plus de 95% de chance pour qu'il n'y ait pas de calcul de la VBP et, par conséquent, il est permis de ne pas réaliser d'exploration de la VBP en pré ou peropératoire.

Deux stratégies thérapeutiques peuvent être proposées aux malades présentant une LVBP: un traitement « tout chirurgical » ou, plus souvent, un traitement séquentiel associant un traitement endoscopique (TE) à une chirurgie cœlioscopique de la LV.

Le traitement endoscopique peut parfois nécessiter plusieurs séances. Cette approche endoscopique est irréalisable en cas de gastrectomie avec montage de type Billroth II, de sténose de la VBP ou d'une anastomose biliodigestive. En cas de calcul enclavé, c'est la concertation entre endoscopiste et chirurgien qui permettra de choisir la meilleure option (sphinctérotomie chirurgicale parfois) pour le patient. Le taux de libération complète de la VBP en une ou plusieurs procédures, varie de 60 à 98% dans la littérature.

Le taux de complication varie de 5 à plus de 30%. L'angiocholite est la complication la plus grave, liée à la non libération complète de la VBP. L'hémorragie est rare et souvent spontanément résolutive. La perforation est exceptionnelle, liée aux manœuvres de désobstruction. La pancréatite aiguë, 2ème complication en termes de gravité, est associée à une mortalité pouvant aller jusqu'à 30%. Les complications à long terme sont représentées par la sténose de la sphinctérotomie et les récidives lithiasiques.

La qualité des résultats est directement proportionnelle à l'expérience de l'endoscopiste et aux conditions techniques d'exercice (qualité de l'équipement, sédation, qualification des assistants paramédicaux).

La chirurgie conventionnelle (le tout chirurgical) est indiquée chaque fois que les autres thérapeutiques ne sont ni disponibles, ni maîtrisées et surtout, lorsque la situation pathologique et l'environnement l'exigent (calcul enclavé, lithiase intrahépatique, empiérement cholédocien, complications, problèmes anatomiques,...). Elle permet de rester dans la réalité de l'environnement.

Le traitement de la lithiase intrahépatique peut être chirurgical (par voie conventionnelle), allant de la cholédotomie et extraction des calculs jusqu'aux hépatectomies lorsque les calculs sont localisés exclusivement ou de façon prédominante dans une portion de foie, ou en présence d'abcès angiocholiques difficiles à traiter. Les traitements percutanés ou manœuvres externes (radiologie interventionnelle) trouvent également leurs places en cas de récurrence après chirurgie.

En Algérie, le faible développement de l'endoscopie interventionnelle dans le secteur public nous interpelle pour exiger aux autorités compétentes le remboursement ou la prise en charge par la sécurité sociale du traitement endoscopique qui, en pratique libérale, est à la charge exclusive du patient à l'heure actuelle.

Biopsie hépatique par voie transjugulaire utilisant une aiguille semi-automatique et un guidage échographique pour l'accès jugulaire

Transjugular liver biopsy using semi-automatic needle and ultrasound guidance for jugular access

M. Kaci ^[1], T. Bassaid ^[2], M. Baghdadi ^[1], H. Bouakline ^[3]

[1] Service d'Hépatogastro-entérologie, HMRU, Oran

[2] Service d'Imagerie médicale HMRU, Oran

[3] Service d'Anatomie pathologique HMRU, Oran

Email : mkacikaci@yahoo.fr

Conflit d'intérêt : aucun

Mots-clés

Biopsie hépatique par voie transjugulaire; Aiguille Tru-cut; Guidage échographique.

Résumé

Introduction: En cas de risque hémorragique élevé, la biopsie hépatique par voie transjugulaire est une méthode éprouvée permettant d'obtenir un échantillon du foie sans traverser la capsule hépatique. L'utilisation systématique du guidage échographique pour la ponction de la veine jugulaire interne et du système de prélèvement semi-automatique améliore le rendement diagnostique. Le but de ce travail était d'évaluer la faisabilité et l'efficacité de cette méthode réalisée avec ces nouveaux aménagements techniques.

Patients et méthodes: C'est une étude prospective colligeant 28 patients consécutifs, âgés en moyenne de 38 ans (17-70), atteints d'une hépatopathie chronique et candidats à une biopsie hépatique par voie transjugulaire. La veine jugulaire interne droite a été ponctionnée sous guidage échographique et la biopsie hépatique a été réalisée avec une aiguille incluant un système de prélèvement semi-automatique (Quick-Core de 18 gauge).

L'angle cavo-sus-hépatique a été estimé en traçant, sur un cliché de face, la tangente du rachis dorsal et celle du cathéter en position sus-hépatique, permettant l'adaptation du matériel par correction de sa courbure distale, en cas d'angulation défavorable.

Les indications, les difficultés de la procédure, la qualité des prélèvements et les complications ont été analysées.

Résultats: Les indications de la biopsie hépatique par voie transjugulaire étaient les troubles de la coagulation dans 53,5% des cas (n=15); une hémodialyse dans 25% des cas (n=7); une ascite massive isolée dans 3 cas (10,7%); la suspicion d'un foie cardiaque dans 7,1% des cas (n=2) et une amylose hépatique dans 3,5% des cas (n=1). La procédure a été réalisée avec succès dans 92,8% des cas (n=26). L'angle cavo-sus-hépatique a été estimé non favorable suite à la difficulté du passage de la canule dans la veine sus-hépatique droite dans 5 cas. La modification manuelle de la canule rigide par l'accentuation de sa courbure distale avait facilité l'accès et la ponction hépatique dans 4 cas. L'échec de la biopsie était dû au défaut de cathétérisme de la veine sus-hépatique droite dans un cas et de la veine jugulaire interne dans un autre cas. Le nombre moyen de passages par procédure de biopsie était de 2 (1-3), avec un taux de fragmentation de 30,7%. Les prélèvements mesuraient en moyenne 13,5 mm (5-20 mm) et comportaient 6,5 espaces portes (3-9). L'analyse histologique a permis de préciser un diagnostic dans 77% des cas (n=20). Deux complications mineures ont été répertoriées à type de tachycardie supraventriculaire et de saignement au point de ponction cervicale.

Conclusion: La biopsie hépatique par voie transjugulaire est une technique simple et bien tolérée. L'utilisation du guidage échographique pour l'accès jugulaire et du système de prélèvement semi-automatique offre plus de sécurité et une meilleure efficacité diagnostique.

Abstract

Keywords

Transjugular liver biopsy;
Trucut-type needle;
Ultrasound guidance.

Introduction: In case of increased hemorrhagic risk, transjugular liver biopsy is a safe and well-tested technique to obtain liver samples without cutting through the capsule. Systematic use of ultrasound guidance for jugular puncture and semi-automated sampling (Quick-Core) is very effective in obtaining good results. The aim of this work was to assess feasibility and efficacy of this technique when performed with these new tools.

Patients and methods: This prospective study included 28 patients with an average age of 38 years (17-70), suffering from chronic liver disease, and candidates for transjugular liver biopsy (TJLB). The right internal jugular vein was punctured under ultrasound guidance, and liver biopsy was performed with an 18 gauge Quick-Core needle using automatic sampling system.

The angle between the inferior vena cava and the right hepatic vein was estimated on an AP view, through drawing a tangent to the dorsal spine and a tangent to the catheter in the hepatic vein, thus matching the distal curve of the tool if the angulation was deemed unfavorable.

Indications, technical difficulties, quality of the samples and complications were analyzed.

Results: Transjugular liver biopsy was indicated for bleeding disorders in 53.5% of patients (n=15), hemodialysis in 25% (n=07), isolated massive ascites in 10.7% (n=03), suspicion of congestive hepatopathy in 7.1% (n=2) and hepatic amyloidosis in 3.5% (n=1). The procedure was successful in 92.8% of cases (n=26). In 5 cases, the angle between the inferior vena cava and the right hepatic vein was deemed unfavorable due to the difficulty encountered in passing the stiff in the right hepatic vein. Adapting the equipment manually and increasing the curve of the stiff eased liver access and biopsy in 4 cases. Inability to catheterize the hepatic vein in one case and the internal jugular vein in another case was a reason for failure. Average number of passes per procedure was 2 passes (1-3), with a fragmentation rate of 30.7%. Mean size of liver samples was 13.5 mm (5-20 mm) per pass, and the number of portal tracts was 6.5 (3-9). Histologic analysis helped in the diagnosis in 77% of cases (n=20). Two minor complications were recorded: supraventricular tachycardia and bleeding at the cervical puncture site.

Conclusion: Transjugular liver biopsy (TJLB) is a safe and well-tolerated technique. The use of ultrasound guidance for internal jugular vein access and semi-automated sampling system provided a higher diagnostic performance.

Introduction

La biopsie hépatique par voie transjugulaire (BHTJ) consiste à prélever un échantillon du foie sans traverser la capsule hépatique. C'est la technique de choix lorsqu'il existe une contre-indication à la voie transpariétale [1]. Cette technique a été décrite par Charles Dotter en 1964 [2], et appliquée chez l'homme en 1967 par Hanafée et Weiner [3].

La première série de biopsies hépatiques par voie transjugulaire a été rapportée en 1973 par Rosh et son équipe [4].

Depuis, de nombreux travaux ont été publiés dans le monde en utilisant différents types d'aiguilles [13,17,19,20,22-26]. En Algérie, les premières biopsies hépatiques transjugulaires ont été réalisées en 2002, sur une série de 50 patients [5].

Les instruments initialement utilisés pour la réalisation de ce geste sont les aiguilles de Ross modifiées par Colapinto.

D'utilisation délicate, elles nécessitent une bonne coordina-

tion de la part de l'opérateur [6]. Actuellement, de nouveaux aménagements techniques ont vu le jour, avec l'avènement des aiguilles semi-automatiques à excision qui permettent de couper et de récupérer le prélèvement sans fragmentation, et le guidage échographique qui facilite la ponction de la veine jugulaire interne (VJI), augmentant ainsi la sécurité et l'efficacité de la technique [6,7].

L'objectif de cette étude était d'évaluer, dans une population à risque hémorragique élevé, la faisabilité et l'efficacité de la biopsie hépatique par voie transjugulaire réalisée avec une aiguille Tru-cut de 18 gauge et un guidage échographique pour la ponction de la veine jugulaire interne.

Patients et méthodes

C'est une étude prospective incluant vingt-huit patients atteints d'une hépatopathie chronique diffuse, candidats à une biopsie hépatique par voie transjugulaire.

Le groupe d'étude comportait 16 hommes et 12 femmes dont l'âge moyen était de 38 ans (17-70), et qui présentaient une contre-indication à la biopsie hépatique par voie transcutanée.

La procédure a été réalisée en utilisant un guidage échographique pour la ponction de la veine jugulaire interne et un dispositif de biopsie automatisée Quick-Core de 18 gauge, de 60 cm de long, avec une canule coupante et une encoche de prélèvement de 20 mm (Figure 1).

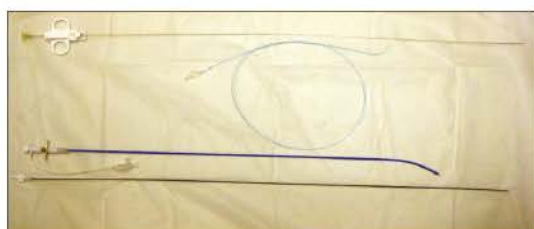


Figure 1. Système semi-automatique (Set Quick-core) pour l'accès et la biopsie hépatique par voie transjugulaire

Le patient est placé en décubitus dorsal, tête mise en légère rotation latérale gauche. Après les procédures de désinfection de la région cervicale et de la mise en place de champs stériles, on repère, à l'aide d'une sonde d'échographie dédiée de 7,5 MHz, la veine jugulaire interne. Celle-ci, compressible, est identifiée par son gros calibre, se situant en avant de l'artère carotide (Figure 2a). Après une anesthésie locale avec 5 cc de Xylocaïne, la ponction de la VJI est réalisée sous guidage échographique à l'aide d'un cathéter muni d'une aiguille de 20 gauge. La position de l'aiguille est suivie jusqu'à sa pénétration dans la lumière veineuse. On place ensuite un introducteur 9 F de 49 cm de long dans la

veine jugulaire interne, en utilisant un fil guide à extrémité mousse de 0,0035 Inch. L'introducteur muni d'une valve anti-reflux permet d'éviter le saignement au cours de la procédure (Figure 2b).

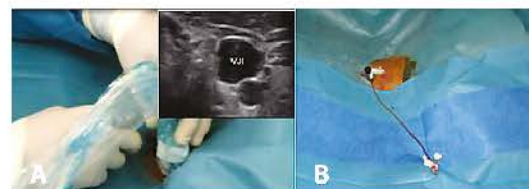


Figure 2. Accès jugulaire. (A). Ponction de la veine jugulaire interne sous repérage échographique. (B). Désilet à valve mis en place au niveau de la veine jugulaire interne droite.

Le cathétérisme de la veine sus-hépatique droite (VSHD) est réalisé selon la technique de Seldinger, en introduisant un guide hydrophile 0,035 I dans un cathéter multi-usage 5 F en faisant progresser l'ensemble jusqu'à la VSHD, sous surveillance électrocardiographique et sous contrôle fluoroscopique intermittent (Figure 3a). Une opacification vasculaire est systématiquement effectuée pour vérifier la bonne position du cathéter et estimer la valeur de l'angle cavo-sushépatique (ACSH) qui est formé par la tangente au rachis dorsal et celle d'un cathéter en position sus-hépatique (Figure 3b).

La canule rigide du set d'accès hépatique est ensuite glissée sur le fil guide laissé en place jusqu'au tiers moyen de la VSHD, permettant l'introduction coaxiale de l'aiguille armée. La biopsie est réalisée en faisant une rotation et en avançant sous contrôle fluoroscopique l'introducteur de l'aiguille dans le parenchyme hépatique de 2 cm (Figure 3c).

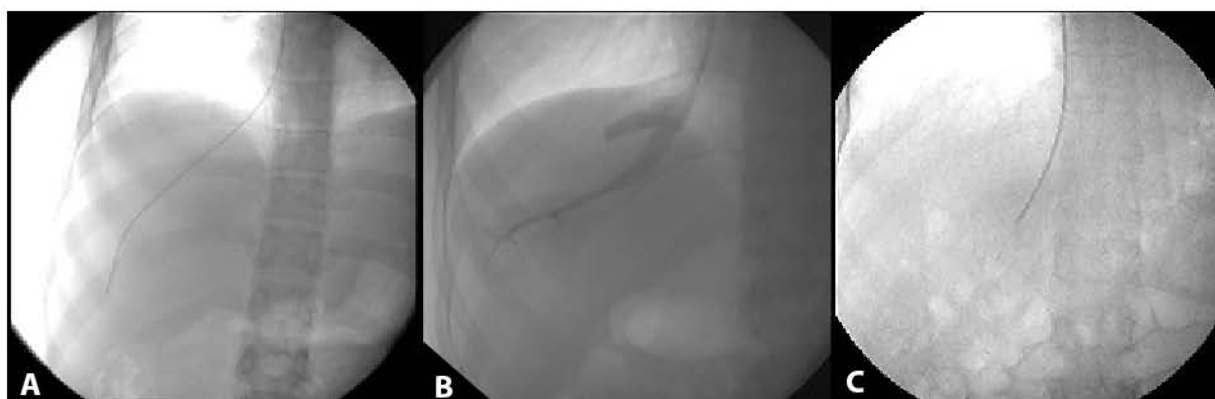


Figure 3. Accès sus-hépatique droit et biopsie avec une aiguille semi-automatique (A). Cathétérisme de la veine sus-hépatique droite; (B). Veinographie sus-hépatique droite; (C). Aiguille à biopsie dans le parenchyme hépatique

Le déclenchement du système semi-automatique permet de couper et de récupérer la biopsie sans la fragmenter. La qualité macroscopique de la biopsie est jugée sur sa longueur et sa fragmentation, puis le prélèvement est placé dans le liquide de fixation (Figure 4). Le set d'accès hépatique étant en place, on peut réaliser en toute sécurité plusieurs passages lorsque le prélèvement est jugé insuffisant. En cas d'échec du cathétérisme sus-hépatique en raison d'un ACSH défavorable, l'opération est reconduite une seconde fois après modification de la courbure distale de la canule rigide (Figure 5).

À la fin de la procédure, une opacification est effectuée pour rechercher une effraction de la capsule; le set d'accès hépatique et le Désilet® sont ensuite retirés, avec mise en place d'un pansement compressif. Le patient reste en position allongée pendant 6 heures, sous surveillance hémodynamique régulière.

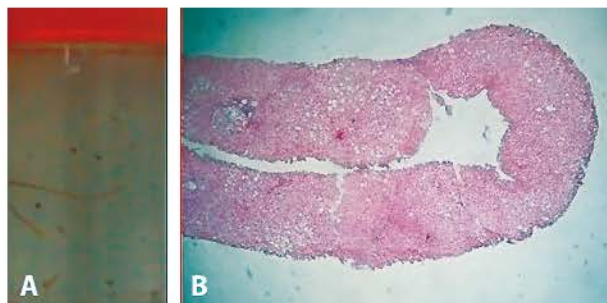


Figure 4. Fragment hépatique obtenu avec une aiguille Tru-cut (A). Prélèvements hépatiques dans le liquide de fixation (B). Biopsie hépatique de 2 cm non fragmentée (Coloration HES faible grossissement)

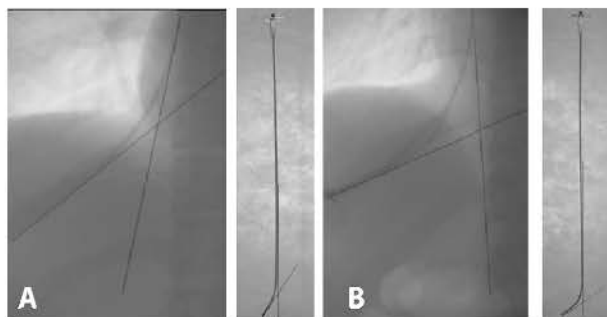


Figure 5. Adaptation du matériel selon l'ACSH du patient pour faciliter l'accès hépatique (A). ACSH normal ne nécessitant pas la modification de la canule (B). ACSH non favorable de 72° et adaptation de la courbure distale de la canule

Résultats

Les indications de la voie transveineuse étaient les troubles de la coagulation (TP < 50% et/ou taux de plaquettes < 60000/mm) dans 53,5% des cas (n=15), dont deux cas avec

une ascite associée. Les autres indications incluaient une hémodialyse (25%, n=7), une ascite massive isolée (10,7%, n=3), la suspicion d'un foie cardiaque (7,1%, n=2) et une amylose hépatique (3,5%, n=1) (Tableau 1). La ponction de la veine jugulaire interne droite a été réalisée avec succès dans 96,4% des cas (n=27). Le cathétérisme sus-hépatique n'a concerné que la VSHD. L'accès hépatique était difficile chez 5 patients (22,2%) en raison d'un ACSH élevé (supérieur à 60°) et non favorable au passage de la canule métallique dans la VSHD.

Dans ce cas, l'angulation de la canule a été modifiée manuellement, afin de lui donner une courbure pouvant s'adapter à l'ACSH calculé. Sa mise en place a été effectuée avec succès dans 15,3% des cas (n=4).

Indications	N	(%)
Troubles de la coagulation	15	53,5
Ascite massive isolée	3	10,7
Hémodialyse	7	25
Amylose	1	3,5
Foie cardiaque	2	7,1

Tableau 1. Indications de la biopsie hépatique par voie trans-jugulaire chez 28 patients

Nous avons comptabilisé deux échecs: l'un dû à l'impossibilité de faire une ponction de la veine jugulaire interne droite et le second à l'échec de l'introduction de la canule métallique au niveau de la VSHD. Le nombre moyen de passages était de 2 par procédure (1-3). Le prélèvement biopsique était jugé satisfaisant après un seul passage dans 15,3% des cas (n=4), insuffisant et nécessitant un deuxième passage dans 69,2% des cas (n=18), insatisfaisant et nécessitant un troisième passages dans 15,3% des cas (n=4).

Les prélèvements étaient considérés comme fragmentés chez 8 patients, représentant un taux de fragmentation de 30,7%. La longueur moyenne des prélèvements par passage avant fixation était de 13 mm (5-20 mm). L'analyse anatomopathologique de 22 prélèvements (84,6%) a déterminé un nombre moyen d'espaces portes de 6,5 (3-9). Ce critère n'a pas été précisé chez 4 patients (15,3%), en raison d'une fragmentation avec fibrose excessive dans 3 cas et une infiltration par des cellules néoplasiques dans le quatrième cas.

Un diagnostic histologique a été déterminé dans 20 cas (76,9%): métastase d'un carcinome (1 cas), hépatite auto-immune (5 cas), cirrhose biliaire primitive (2 cas), amylose (1 cas), hépatite virale chronique avec fibrose extensive

(5 cas), foie cardiaque (2 cas), stéatohépatite (2 cas), maladie de Gaucher (1 cas) et foie normal (1 cas) (Tableau 2).

Diagnostic histologique	N	(%)
Hépatite auto-immune	5	25
Cirrhose biliaire primitive	2	10
Hépatite chronique avec fibrose extensive	5	25
Stéatohépatite	2	10
Amylose	1	5
Foie cardiaque	2	10
Métastase d'un carcinome	1	5
Maladie de Gaucher	1	5
Foie normal	1	5

Tableau 2. Diagnostic histologique obtenu chez 20 patients

Deux complications mineures ont été répertoriées: la première est à type de tachycardie supraventriculaire spontanément résolutive, liée au passage du fil guide métallique dans l'oreillette droite, et la seconde due à un saignement au point de ponction cervicale, associé à une thrombopénie sévère. Aucune complication majeure n'est survenue.

Discussion

La réalisation de prélèvements à travers le système veineux diminue le risque hémorragique en l'absence de franchissement de la capsule de Glisson; le parenchyme hépatique traumatisé par l'aiguille saigne dans la lumière vasculaire sans entraîner de spoliation sanguine [1,6,7,9,10].

L'utilisation du guidage échographique pour la ponction de la veine jugulaire interne et le développement des outils utilisés pour la biopsie hépatique transjugulaire, ont considérablement amélioré la sécurité et l'efficacité de cette technique [6,8,9].

Les aiguilles initialement utilisées sont manuelles, fonctionnant par technique d'aspiration. D'usage difficile, elles requièrent dextérité de la part de l'opérateur, de plus elles fournissent des prélèvements fragmentés dans la seringue.

Ces aiguilles sont actuellement réservées à la création de shunts porto-cave intra-hépatiques et remplacées par les aiguilles semi-automatiques [6,7,10,11,12].

Cette étude évalue l'efficacité et la sécurité de la BHTJ, réalisée avec de nouveaux aménagements techniques chez une population à risque hémorragique élevé. Les troubles de l'hémostase et l'ascite abondante sont les principales indica-

tions de la BHTJ rapportées dans la littérature, représentant 63,8% des indications de notre série. Leur combinaison expose le patient à plus de complications [12,13].

En l'absence d'anomalie de l'hémostase, plusieurs auteurs prennent en compte d'autres indications qui augmentent le risque de saignement lors d'une biopsie transcutanée, soit par lésion vasculaire comme la suspicion d'un foie cardiaque ou d'une amylose, soit par altération de la fonction plaquettaire comme l'insuffisance rénale terminale et l'hémodialyse [1,6,13,14]. Ces indications ont concerné 25% des patients recrutés dans notre série.

La biopsie hépatique par voie jugulaire interne droite est la technique de référence pour atteindre le foie, et le guidage échographique est hautement recommandé pour la ponction, car il permet de vérifier la perméabilité de la veine et de choisir le point de ponction le plus adapté pour minimiser les échecs et les complications locales [6,8,13]. Le guidage échographique a été réalisé chez tous nos patients, permettant un accès jugulaire avec succès dans 27 cas (96,4%).

Au niveau hépatique et afin d'éviter l'effraction de la capsule de Glisson, la biopsie s'effectue le plus souvent au niveau du foie droit via la veine sus-hépatique droite, en raison de sa masse hépatique plus importante [6,8,15,16]. Ceci a justifié notre choix d'effectuer un cathétérisme de la veine sus-hépatique droite chez tous nos patients.

Le taux de succès obtenu avec le système semi-automatique varie de 91 à 100% [6,17,18,19] dans les différentes séries de la littérature. Dans notre travail, il était de 92,8%. La cause d'échec la plus fréquente est le défaut de cathétérisme de la VSH (43% des cas) [6,13], en rapport le plus souvent avec un ACSH important, ce qui se produit notamment en cas de cirrhose atrophique et d'ascite abondante refoulant le diaphragme vers le haut [6,8,15,16]. L'utilisation du système semi-automatique offre la possibilité de modifier la courbure distale de la canule métallique et son adaptation à l'ACSH du patient afin d'accéder plus facilement au foie. Cette technique a été décrite par plusieurs auteurs [16,20]. Dans notre série, elle nous a permis d'éviter l'échec chez 4 patients présentant un ACSH droit défavorable.

La difficulté de ponctionner la VJI représente la deuxième cause d'échec rapporté (26,8%); selon Soyer, ce taux d'échec peut être divisé par quatre grâce au guidage échographique [6,8,15]. Dans notre série, l'accès jugulaire a été facilité par l'usage systématique de l'échographie, et nous avons enregistré un seul échec survenu chez un patient dialysé, aux antécédents de cathétérisme central avec des

remaniements fibreux périjugulaires.

Le recours à plusieurs passages n'augmente pas le risque de complications en l'absence d'effraction de la capsule [20,21,23].

Les aiguilles Tru-cut qui coupent et protègent le fragment hépatique dans l'encoche de prélèvement nécessitent moins de passages que les aiguilles classiques de Colapinto. Ainsi, plusieurs études comparant ces deux systèmes ont montré une supériorité des aiguilles semi-automatiques à excision, grâce à une fragmentation moins importante et des carottes biopsiques plus abondantes [6,8,10-13,17,22-27].

Pour la majorité des équipes, la qualité des prélèvements obtenus avec le système semi-automatique est équivalente à celle des prélèvements percutanés lorsque 3 passages sont réalisés [6,13,21-23].

Dans notre étude, les prélèvements hépatiques ont été obtenus avec moins de 3 passages et ce, dans 84,5% des cas (n=22), et nos résultats avoisinent ceux des études utilisant des aiguilles de 18 ou 19 gauge [19].

La majorité des complications décrites dans la littérature sont mineures [6,13,15]. Les complications locales cervicales telles que l'hématome (0,6%), la ponction accidentelle de la carotide et le pneumothorax sont devenues moins fréquentes

avec le guidage échographique, car l'aiguille peut être suivie jusqu'à sa pénétration dans la veine [6,8,13]. Aucune de ces complications n'est survenue dans notre série grâce à l'utilisation systématique de l'échographie. Le saignement au point de ponction cervicale est l'apanage des troubles majeurs de la coagulation [15,21], ce qui s'est produit chez un de nos patients ayant une thrombopénie sévère (taux de plaquettes = 35000/mm³). Les complications majeures sont rares (0,6%), les plus graves étant l'arythmie ventriculaire (0,04%) et l'hémopéritoine secondaire à la perforation de la capsule de Glisson (0,2%) [28,29,30].

Après les prélèvements, la perforation de la capsule de Glisson a été systématiquement recherchée en effectuant une opacification veineuse, puis éliminée par l'absence d'extravasation du produit de contraste dans le péritoine. Aucune complication majeure n'est survenue.

Conclusion

La biopsie hépatique par voie transjugulaire est une technique efficace et bien tolérée lorsqu'elle est pratiquée chez des patients bien sélectionnés. L'utilisation du guidage échographique pour l'accès jugulaire et du système de prélèvement semi-automatique, offre plus de sécurité, de facilité et un meilleur rendement de la technique.

Références

1. Nousbaum JB, Cadranal JF, Bonemaison G, Bourlière M, Chiche L, Chor H. Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie hépatique. *Gastroenterol Clin Biol*, 2002; 26:848-878.
2. Dotter CT. Catheter biopsy. Experimental technic for transvenous liver biopsy. *Radiology* 1964; 82:312-314.
3. Hanafey W, Weiner M. Transjugular percutaneous cholangiography. *Radiology* 1967; 88:35-39.
4. Rosch J, Antonovic R, Dotter CT. Transjugular approach to the liver, biliary system, and portal circulation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975; 125:602-8.
5. Debzi N. La biopsie hépatique par voie transjugulaire: Introduction et développement de la technique en Algérie (à propos de 50 cas). Thèse DESM Faculté de Médecine d'Alger 2004, Alger.
6. Dohan A, Guerrache Y, Boudiaf M, Gavini JP, Kaci R, Soyer P. Biopsie hépatique par voie transjugulaire: Indications, technique et résultats. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*. 2014; 95,13-18.
7. Ble M, Procopet B, Miquel R, Hernandez-Gea V, Garcia-Pagán JC. Transjugular Liver Biopsy. *Clinics in Liver Disease* 2014; 18:767-778.
8. Soyer P, Fargeaudou Y, Boudiaf M, and Rymer R. Transjugular liver biopsy using ultrasonographic guidance for jugular vein puncture and an automated device for hepatic tissue sampling: a retrospective analysis of 200 consecutive cases. *Abdom Imaging* 2008; 33:627-632.
9. Behrens G, Ferral H. Tranjugular liver biopsy. *Semin Interv Radiol* 2012; 29:111-117.
10. Banares R, Alonso S, Catalina MV, Casado M, Rincon D, Salcedo M, Alvarez E, Guerrero C, Echenagusia A, Camunez F, Simo G. Randomized controlled trial of aspiration needle versus automated biopsy device for transjugular liver biopsy. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:583-587.
11. Ishikawa T, Kamimura H, Tsuchiya A, Togashi T, Watanabe K, Seki K, Ohta H, Yoshida T, Ishihara N, and Kamimura T. Comparison of a new aspiration needle device and the Quick-Core biopsy needle for transjugular liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2006; 12:6339-6342.
12. Bruzzi JF, O'Connell MJ, Thakore H, O'Keane C, Crowe J, and Murray JG. Transjugular liver biopsy: assessment of safety and efficacy of the Quick-Core biopsy needle. *Abdom Imaging* 2002; 27:711-715.
13. Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, Marelli L, Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, and Burroughs AK. Transjugular liver biopsy-indications, adequacy, quality of specimens, and complications-a systematic review. *J Hepatol* 2007;47: 284-294.
14. Ozdogan M, Ozgur O, Boyacioglu S, Coskun M, Kart H, Ozdal S. Percutaneous liver biopsy complications in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1996; 74:442-3.

15. Mammen T, Keshava SN, Eapen CE, Raghuram L, Moses V, Gopi K, Babu NS, Ramachandran J, Kurien G. Transjugular Liver Biopsy: A retrospective Analysis of 601 cases. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:351-358.
16. Keshava SN, Mammen T, Surendrababu N, and Moses V. Transjugular liver biopsy: What to do and what not to do. *Indian J Radiol Imaging* 2008; 18:245-8.
17. Rathod K, Deshmukh H, Nihal L, Basappa S, Rathi P, and Bhatia S. Transjugular liver biopsy using Tru-cut biopsy needle: KEM experience. *J Assoc Physicians India* 2008; 56:425-428.
18. Lee D, Chitturi S, Kench J, George J, Fuller S, Bradstock K, Lin R, Wong KP, and Young N. Transjugular liver biopsy effecting changes in clinical management. *Australas Radiol* 2003;47(2):117.
19. Miraglia R, Maruzzelli L, Minervini MI, Volpes R, Vizzini G, Gruttadauria S, Caruso S, Luca A, Gridelli B. Transjugular liver biopsy in the transplant patients using an 18gauge automated core biopsy needle. *European journal of Radiology* 2011; 80:269272.
20. Chevallier P, Dausse F, Berthier F, Saint Paul MC, Denys A, Schnyder P, and Bruneton JN. Transjugular liver biopsy: prospective evaluation of the angle formed between the hepatic veins and the vena cava main axis and modification of a semi-automated biopsy device in cases of an unfavorable angle. *Eur Radiol* 2007; 17:169-173.
21. Cholongitas E, Burroughs AK. Liver: Transjugular liver biopsy yields high-quality samples. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9:491-2.
22. Ishikawa T, Kamimura H, Tsuchiya A, Togashi T, Watanabe K, Seki K, Ohta H, Yoshida T, Ishihara N, and Kamimura T. Comparison of a new aspiration needle device and the Quick-Core biopsy needle for transjugular liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2006; 12:6339-6342.
23. Cholongitas E, Quaglia A, Samonakis D, Mela M, Patch D, Dhillon AP, Fanshawe TR, Burroughs AK. Transjugular liver biopsy with diffuse liver disease: comparison of three cores with one or two cores for accurate histological interpretation. *Liver Int.* 2007; 27:646-53.
24. Smith TP, Presson TL, Heneghan MA, and Ryan JM. Transjugular biopsy of the liver in pediatric and adult patients using an 18-gauge automated core biopsy needle: a retrospective review of 410 consecutive procedures. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:167-172.
25. Maciel AC, Marchiori E, de Barros SG, Cerski C T, Tarasconi DP, and Ilha Dde O. Transjugular liver biopsy: histological diagnosis success comparing the trucut to the modified aspiration Ross needle. *Arq Gastroenterol* 2003; 40:80-84.
26. Choo SW, Do YS, Park KB, Kim SH, Han YH, Choo IW. Transjugular liver biopsy: modified Ross transeptal needle versus Quick-corebiopsy needle. *Abdomen Imaging* 2000; 25:483-5.
27. Cholongitas E and Burroughs AK. Is it difficult to obtain an optimal liver biopsy specimen? *Hepatology* 2010; 51:355-356.
28. Fricker Z, Levy E, Kleiner D, Taylor JG 6th, Koh C, Holland SM, Heller T. Case series: biliary leak after transjugular liver biopsy. *Am J Gastroenterol*.2013; 108:145-7.
29. Koshy CG, Eapen CE, Lakshminarayan R. Transvenous embolization to treat uncontrolled hemobilia and peritoneal bleeding after transjugular liver biopsy. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 2010; 33:624-6.
30. Dohan A, Derrache Y, Dautry R, Boudif M, Ledref O, Sirol M, Soyer P. Complications majeures de la biopsie hépatique transjugulaire. *Journal De Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* 2015;96:142-148.

Lithiase vésiculaire

Vesicular lithiasis

C. Bouzid, K. Cherchar, K. Bentabak

Chirurgie oncologique A, Centre Pierre et Marie Curie, Université d'Alger 1 Benyoucef Benkhedda, Alger

Email : chafikbouzid@yahoo.fr

Résumé

Mots-clés

Lithiase vésiculaire;
Lithogénèse; Cholécystectomie.

La lithiase vésiculaire (LV) représente un problème de santé publique; son incidence en Occident est de 20%. La lithogénèse obéit à des facteurs multiples comme la composition chimique de la bile et les altérations de la motilité de la vésicule biliaire.

Le diagnostic de LV est aisé, posé par l'échographie réalisée suite à une douleur abdominale. Il existe des LV asymptomatiques où le diagnostic est fait lors de l'exploration d'une autre pathologie abdominale ou extra-abdominale.

Le traitement est surtout chirurgical, et la cholécystectomie laparoscopique est le gold standard.

L'objectif de cet article est de situer la pathologie lithiasique sur le plan épidémiologique, de connaître les facteurs de la lithogénèse, d'en faire le diagnostic, de connaître et appréhender les complications et de savoir recommander les examens complémentaires nécessaires. Le traitement étant surtout chirurgical, il est nécessaire de connaître l'historique et les principes de la cholécystectomie.

Abstract

Mots-clés

Cholelithiasis; Lithogenesis;
Cholecystectomy.

Cholelithiasis is a common digestive disease and a major public health problem. The incidence in Western countries is around 20%. Lithogenesis depends on several factors such as chemical bile composition and gallbladder motility modification. Cholelithiasis diagnosis is easy, based on percutaneous ultrasound, which is indicated in case of upper abdominal pain. Cholelithiasis can be asymptomatic and diagnosed during screening for another reason. Laparoscopic cholecystectomy is the gold standard treatment.

The purpose of this article is to identify and describe epidemiology, lithogenesis, diagnosis, complications and cholelithiasis treatment.

Introduction

La lithiase vésiculaire (LV) représente un problème de santé publique. Son incidence en Occident est de 20%, augmentant avec l'âge pour atteindre 60% à 80 ans. Environ 20 millions d'Américains sont touchés (10 – 15% de la population des USA) [1,2], avec un retentissement financier non négligeable. En effet, cette pathologie revient à environ 6,2 milliards de dollars par an aux USA [3]. La plus grande incidence de LV a été enregistrée en Amérique latine, atteignant 65% chez la femme et 30% chez l'homme

(Indiens Mapuches du Chili) [3]. La Figure 1 illustre les variations d'incidence et de prévalence de la LV dans le monde [3].

La LV touche les 2 sexes, avec une nette prédominance féminine rapportée dans plusieurs publications [4]. Dans 80% des cas, la LV reste asymptomatique, ne devenant symptomatique que si une lithiase bloque l'écoulement naturel de la bile. En 20 ans d'évolution, la probabilité de faire une douleur biliaire aiguë est de 20%, avec un risque de complication de 5% [6].

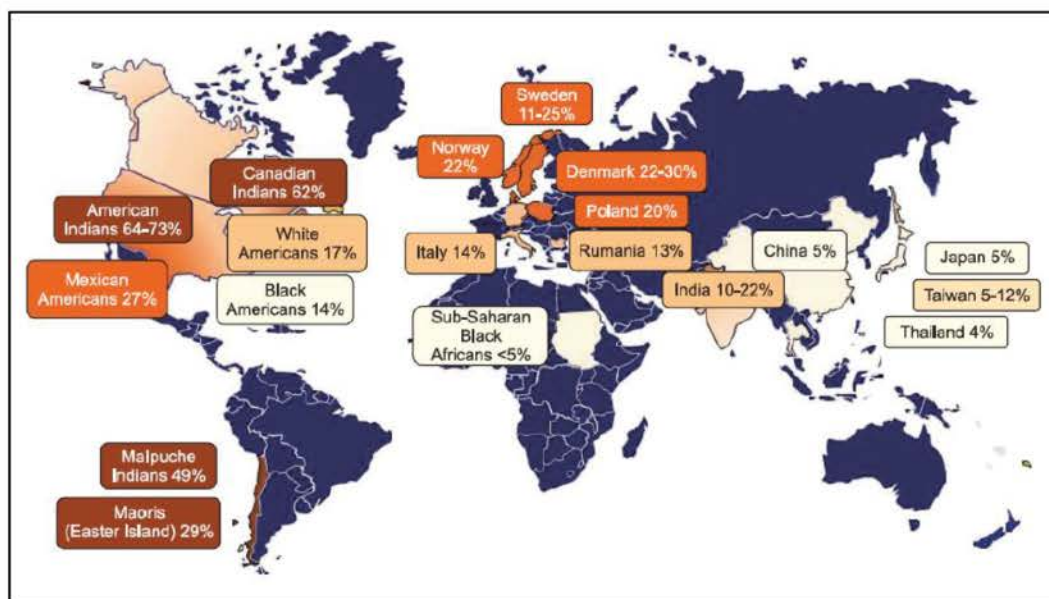


Figure 1. Incidence de la LV dans le monde [3]

Ethiopathogénie

1. Facteurs favorisants

Les facteurs non modifiables sont ceux relatifs à l'ethnicité, au sexe féminin, à la grossesse, à l'histoire familiale et à l'âge supérieur à 40 ans [5].

Les facteurs modifiables sont l'obésité, la perte de poids, les régimes hypercaloriques et hypocaloriques, le diabète de type II, le syndrome métabolique, la dyslipidémie, le tabagisme, la sédentarité ainsi que la chirurgie bariatrique.

La contraception orale et les médicaments comme le ceftriaxone sont aussi des facteurs favorisant le développement d'une LV, alors qu'un régime riche en fibres, fruits et légumes en est un facteur protecteur [5].

2. Terminologie

La LV représente la formation de lithiases dans la vésicule biliaire (VB). Elle peut être symptomatique ou non.

La colique hépatique est consécutive à l'hyperpression dans la VB ou dans la voie biliaire principale. Elle se manifeste par une douleur débutant brutalement et atteignant son paroxysme en moins d'une heure, ressentie dans la partie supérieure du creux épigastrique, avec une irradiation vers l'hypochondre droit ou dans le dos, puis disparaissant progressivement. Elle s'accompagne parfois de nausées, de vomissements ou de troubles vasomoteurs [7].

La cholécystite lithiasique est une inflammation de la VB,

secondaire à l'enclavement d'une lithiasie dans le canal cystique empêchant la vidange de la VB. Elle est aiguë et peut passer à la chronicité [8].

3. Lithogénèse

La VB est un organe creux en forme de poire qui stocke l'excès de bile excrétée par le foie. La VB est connectée latéralement à la voie biliaire principale par le canal cystique. La VB a un rôle de régulation de l'excrétion biliaire vers l'intestin et, bien sûr, dans la digestion. Celle-ci se vide pour assurer la digestion des aliments qui arrivent vers le duodénum.

La structure de la bile est complexe, ses composants essentiels sont les acides biliaires, les phospholipides, le cholestérol et la bilirubine associés à quelques traces de métaux et d'ions. Il existe un équilibre entre les différents composants, décrit par le triangle de Small (1966) [9], (Figure 2). Un déséquilibre des concentrations des différents composants va induire la lithogénèse qui peut s'accroître sous l'influence de facteurs liés au patient.

Il existe 3 types de lithiases: les lithiases cholestéroliques, les lithiases noires pigmentaires et les lithiases brunes pigmentaires. La formation des lithiases cholestéroliques et des lithiases noires est due à un trouble de l'homéostasie des lipides et du métabolisme de la bile. En revanche, les lithiases brunes sont rarement formées dans la VB et sont secondaires à une infection bactérienne (cholécystite) [10].

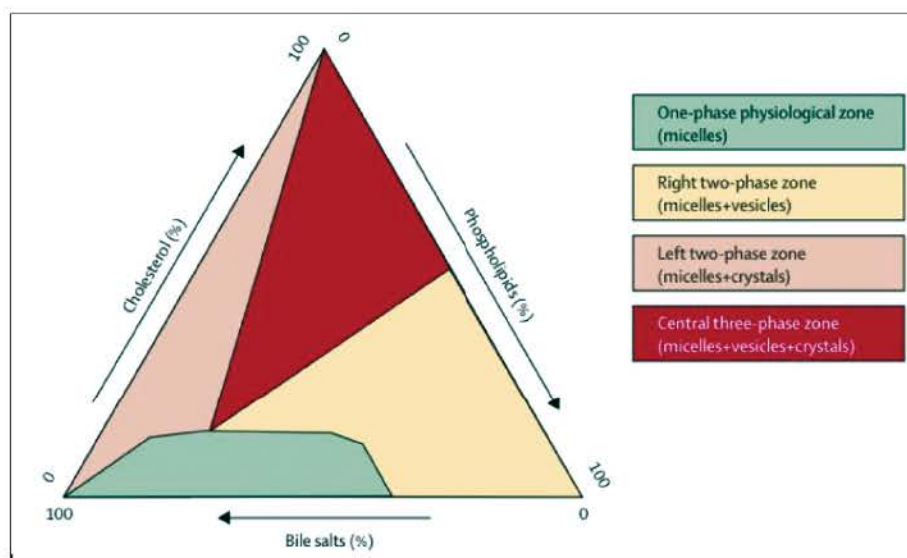


Figure 2. Triangle de Small [9]

Les lithiases cholestéroliques: elles sont de loin les plus fréquentes (90%), sont dues à 3 mécanismes intriqués: i) sursaturation de la bile en cholestérol qui devient insoluble dans l'eau; ii) accélération de la nucléation du cholestérol et hypersécrétion de mucine par la VB qui agit comme un gel hydrophobe favorisant l'interaction entre le calcium et la bilirubine formant des complexes hydrophobes; iii) hypomotilité de la VB due à l'exposition prolongée à une bile sursaturée en cholestérol, engendrant une hyperabsorption par le réticulum sarcoplasmique du muscle lisse de la VB.

La paroi de la VB perd ainsi son élasticité, et ne pourra plus se vider totalement, entraînant une stase biliaire aggravée par des facteurs liés au patient (diabète, obésité, grossesse...) [10] (Figure 3).

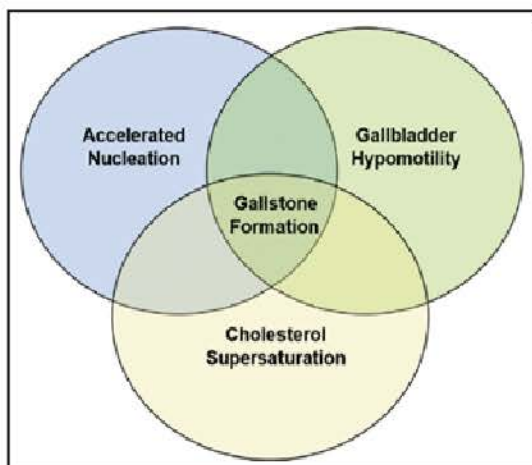


Figure 3. Formation des lithiases cholestéroliques [10]

Les lithiases pigmentaires (noires ou brunes): beaucoup moins fréquentes (10%), elles sont dues à l'hyperproduction de bile non conjuguée, riche en bilirubinate de calcium. C'est le cas des anémies hémolytiques et des maladies inflammatoires de l'intestin [10].

4. Peut-on déterminer les patients susceptibles de devenir symptomatiques et ceux qui resteront asymptomatiques ?

Cela dépend de plusieurs facteurs :

- Facteurs liés à la VB: notamment une altération histologique de la paroi de la VB à type d'inflammation et de sclérose et altérations de sa motricité [5].
- Facteurs liés aux lithiases: Nombre, taille et aspect transparent ou opaque des lithiases. Ces facteurs ne permettent pas à eux seuls de distinguer les patients symptomatiques des patients non symptomatiques [8].
- Facteurs liés aux malades: Antécédents de chirurgie gastrique et bariatrique, formes familiales, diabète, anémies hémolytiques et immunodéprimés. Ces facteurs liés aux patients permettent de prédire une évolution symptomatique de la LV. Des facteurs ethniques sont aussi à considérer; en effet, les Indiens Pimas d'Amérique du Nord, les Indiens Mapuches du Chili et les Scandinaves présentent volontiers une évolution symptomatique de leurs LV [1,2,11,12].

Diagnostic de la lithiase vésiculaire

1. Signes cliniques

La douleur ou colique hépatique préalablement définie, est une douleur épigastrique qui dure environ 5 à 6 heures, avec

irradiations vers l'hypochondre droit et scapulaire. Egalement décrite sous le nom de signe de Collins chez les Anglo-Saxons, elle associe douleur dorsale, nausées et vomissements.

Les patients rapportent aussi un passé d'anorexie, un embarras gastrique, une intolérance au gras et une diarrhée chronique.

La persistance de la douleur au delà de 6 heures doit faire suspecter une cholécystite aiguë, à laquelle s'associe alors un syndrome infectieux avec fièvre et hyperleucocytose [2].

2. Examen physique

La caractéristique physique classique retrouvée chez un patient souffrant d'une LV symptomatique est le signe de Murphy; il s'agit d'une douleur provoquée au niveau de l'angle formé par le rebord costal et le bord droit du muscle grand droit; cette douleur inhibe l'inspiration profonde.

Cependant, l'absence du signe de Murphy ne doit pas faire éliminer le diagnostic [13,14]. Si la LV se complique, une défense abdominale dans l'hypochondre droit associée à des signes généraux (fièvre et tachycardie) fera suspecter une cholécystite aiguë [8].

Un subictère ou un ictère peuvent être retrouvés s'il y a un obstacle lithiasique sur la voie biliaire principale [5].

3. Explorations

- Echographie percutanée: C'est l'examen de première intention, du fait de son innocuité. Le diagnostic de LV est aisé, avec une sensibilité de 95%, une spécificité de 98% et un taux de faux négatifs de 1 à 4%.

L'échographie permet de visualiser la lumière de la vésicule biliaire, sa paroi et le foie adjacent. Les lithiasies sont bien visibles avec la présence d'un cône d'ombre postérieur (Figure 4). Il est toujours important de faire l'échographie en différentes positions afin d'attester de la mobilité des lithiasies. De rares lithiasies ne présentent pas de cône d'ombre, et sont souvent confondues avec les polypes. Les gaz digestifs constituent un barrage aux ultrasons, l'exploration de la voie biliaire principale et du pancréas sont aléatoires. Malgré sa grande sensibilité et spécificité dans le diagnostic des LV, l'échographie percutanée reste très opérateur-dépendant.

Le diagnostic de cholécystite aiguë est posé à l'échographie qui retrouve une paroi vésiculaire épaissie (> 3mm), avec un œdème périvésiculaire [4,15].

- Tomodensitométrie: Le scanner a une moins bonne sensibilité pour le diagnostic des LV (75%). Utile dans le cas d'une

cholécystite aiguë et pour éliminer d'autres diagnostics si la clinique devient plus parlante. La VB est bien visible au scanner, mais les lithiasies radio-transparentes ne sont pas visibles ou le sont rarement.

- Imagerie par résonnance magnétique: notamment indiquée pour explorer la voie biliaire principale en présence d'un ictère associé [4].



Figure 4. Cône d'ombre dû aux lithiasies sur une échographie

Il est important, devant une symptomatologie évocatrice de LV, d'éliminer un ulcère duodénal pouvant être à l'origine des symptômes, ce qui peut éviter au patient une cholécystectomie inutile. D'autres pathologies pouvant se manifester par des symptômes similaires doivent être éliminés avant de retenir le diagnostic de LV symptomatique, notamment le reflux gastro-œsophagien, le syndrome de l'intestin irritable, la pancréatite, l'appendicite, l'infarctus du myocarde et la lithiasie rénale.

Au cours de la grossesse, le HELLP syndrome et les troubles urinaires avec lithiasies doivent également être recherchés [2].

LV et risque de cancer de la VB

Il est clairement établi que l'inflammation chronique de la VB favorise l'apparition du cancer de la VB, et cela passe au préalable par une LV symptomatique [3]. L'indication opératoire des LV symptomatiques est une certitude, mais qu'en est-il des LV asymptomatiques et du risque de cancer de la VB ?

Sur une large cohorte coréenne de près de 400 000 patients [16], des auteurs ont étudié le risque de mortalité par cancer de la VB associé à la présence de LV et de cholécystectomie.

Les résultats de ce travail montraient clairement une relation directe entre le risque de décès d'un cancer de la VB et la présence d'une LV (symptomatique ou asymptomatique).

Les auteurs suggèrent que la cholecystectomie prophylactique pourrait être envisagée dans certaines situations [16].

Dans une revue systématique publiée en 2010, une association directe entre la présence d'une LV et le cancer de la VB a été établie. En effet, les LV irritent et donnent une inflammation de la VB souvent asymptomatique, et cette inflammation, au bout de 10 à 20 ans, passe de la métaplasie à la dysplasie, puis à l'adénocarcinome.

Ce risque de cancer est d'autant plus vrai pour des lithiases de plus de 3 cm. Les auteurs suggèrent une cholecystectomie prophylactique dans les zones d'endémie de cancer de la VB [17]. L'Algérie étant un pays de forte endémie de cancer de la VB [3], une cholecystectomie devrait être proposée pour des LV asymptomatiques de plus de 3 cm.

Traitement

Traitement médical de la colique hépatique: il repose sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens; le recours aux opioïdes est aussi une option, en fonction de la sévérité de la douleur. L'utilisation des antiémétiques est également envisageable [4].

Traitement pharmacologique de la LV

Le traitement de référence reste la cholécystectomie laparoscopique, le traitement pharmacologique étant surtout réservé aux lithiases intrahépatiques.

Les médicaments dont la fonction est de dissoudre les lithiases suppriment l'excrétion hépatique de cholestérol et inhibent son absorption intestinale. Quand ces agents atteignent un état de stabilité, la bile solubilise le cholestérol. Ce traitement est réservé aux patients avec LV cholelithique ne pouvant pas subir de traitement chirurgical. L'acide ursodésoxycholique est un traitement dissolvant des lithiases, d'une durée de 6 à 18 mois, à raison de 8 à 10 mg/kg/j en deux à trois prises. Son efficacité dans la dissolution des calculs est médiocre. Même lorsque cela est obtenu, avec des microlithiases, la récurrence est de l'ordre de 50% dans les 5 ans. Ce traitement est contre-indiqué en cas de cholécystite aiguë, ou de lithiases calciques [5].

Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est le seul traitement curatif de la LV. Il n'est cependant indiqué qu'en cas de lithiase symptomatique, en sachant que seuls 20% des LV sont symptoma-

tiques. Les vésicules porcelaines qui sont des vésicules à paroi calcifiée doivent être opérées malgré le fait qu'elles soient asymptomatiques, car elles constituent un risque relatif de cancer de la vésicule biliaire.

Le traitement chirurgical s'adresse également aux patients porteurs d'hémopathies, avec des lithiases pigmentaires qui présentent un risque accru de migration lithiasique.

La première cholécystectomie a été réalisée en Allemagne en 1882 par Carl Langenbuch [18]. Contrairement aux croyances de l'époque qui prônaient la cholecystostomie, Langenbuch a affirmé que la cause des lithiases étant la vésicule biliaire, le traitement de choix serait la cholecystectomie. Par la suite, la communauté scientifique a fini par adopter sa technique.

La première cholecystectomie laparoscopique ou coelioscopique, fut introduite en 1985, en Allemagne également, par Erich Mühe, mais reçut, malheureusement, beaucoup de critiques de la part de ses confrères. Le gynécologue français Philippe Mouret réalisa cette intervention en 1987, suivi par F. Dubois et J. Perissat qui établirent les principes de la cholécystectomie coelioscopique moderne. En 1988, la première cholecystectomie laparoscopique fut réalisée aux USA [19].

La cholécystectomie laparoscopique est rapidement devenue un gold standard dans le traitement chirurgical de la lithiase biliaire. Le principe de l'ablation de la vésicule biliaire consiste à pratiquer 4 petits orifices dont le diamètre ne dépasse pas les 15 mm, en ayant recours à un pneumopéritoine induit.

Les étapes d'une cholécystectomie laparoscopique sont:

- Installation des trocars;
- Adhésiolyse;
- Dissection du trépied cystique;
- Vérification de la présence de 2 éléments qui vont vers la vésicule biliaire (le canal cystique et l'artère cystique) et confirmation de la « critical view of safety » [20] (Figure 5);
- Cholangiographie peropératoire s'il y a indication;
- Section de l'artère puis du canal cystique;
- Cholécystectomie;
- Extraction de la vésicule et fermeture des orifices de trocars.

La laparoscopie permet une réhabilitation postopératoire très rapide avec un avantage esthétique considérable. La cholécystectomie à ciel ouvert est réservée aux contre-indications de la coelioscopie, ou lorsque la dissection, durant

la laparoscopie, devient dangereuse ou hasardeuse, imposant une conversion en laparotomie [19].



Figure 5. « Critical view of safety » [20]

La cholécystite aiguë lithiasique (CAL)

Elle est provoquée par l'obstruction brutale du canal cystique par une lithiasse, entraînant une distension de la vésicule et un œdème responsables de la douleur.

S'ensuit une inflammation, puis une infection, généralement par des germes intestinaux.

Le diagnostic repose d'abord sur des signes cliniques; apparition d'une douleur persistante de l'hypochondre droit inhibant l'inspiration profonde, puis une fièvre de 38° à 38,5°, associée à des nausées et vomissements [21]. À l'examen clinique, une défense pariétale est retrouvée, ainsi qu'une douleur provoquée au point de Murphy (point situé à l'union de la ligne mamelonnaire verticale et le rebord costal droit). L'existence d'un ictère doit faire suspecter la présence d'une lithiasse de la voie biliaire principale [21].

La CAL constitue le second motif d'hospitalisation pour étiologie gastro-intestinale après l'appendicite aiguë. Les guidelines de Tokyo de 2018 [22] ont classé les CAL en 3 grades:

- Grade I: CAL avec bon état général et phénomènes inflammatoires modérés;
- Grade II : CAL associée à l'un des éléments suivants: élévation des globules blancs > 18000/mm³; présence d'une vésicule palpable; présence de phénomènes inflammatoires marqués; évolution de plus de 72 heures.
- Grade III représente la CAL avec défaillance viscérale. La mortalité à 30 jours peut atteindre 6% dans ce cas.

Le traitement de la CAL est chirurgical, la cholécystectomie laparoscopique étant préférée à la cholécystectomie par laparotomie, même chez le cirrhotique compensé, le sujet de

plus de 80 ans et la femme enceinte [23]. La cholécystectomie partielle ou subtotale est une option valide en cas de difficultés de dissection ou de non reconnaissance des éléments du trépied cystique [23].

L'antibiothérapie doit-elle être prolongée en post-opératoire ? Un essai clinique hollandais randomisé a comparé la nécessité de poursuivre une antibioprophylaxie en post-cholécystectomie versus une dose prophylactique unique. Ce travail de non infériorité a montré l'inutilité de poursuivre une antibiothérapie en post-opératoire et cela, sans majorer les complications infectieuses postopératoires [24].

Le timing de la cholécystectomie pour une CAL a suscité un large débat, et il en est ressorti qu'une cholécystectomie précoce (<72 heures après l'apparition des symptômes) permettait une procédure plus sûre, une hospitalisation plus courte et une réhabilitation plus rapide. Passé ce délai, différer la cholécystectomie à 4- 6 semaines est la séquence la plus recommandée [25].

La cholécystostomie percutanée est une alternative à la chirurgie en cas d'échec du traitement conservateur chez les patients en mauvais état général ne permettant pas une prise en charge chirurgicale urgente [23]. Cette procédure a été comparée à la cholécystectomie laparoscopique chez le sujet à haut risque lors d'un essai clinique randomisé multicentrique hollandais [26]. La mortalité liée à la procédure n'était pas significativement différente dans les 2 groupes; soit 3% dans le groupe cholécystectomie contre 9% pour la cholécystostomie percutanée ($p = 0,27$). Par contre, le taux de complications majeures était significativement plus élevé dans le groupe cholécystostomie (65% vs 12% $p < 0,001$), avec une durée d'hospitalisation plus longue (9 jours vs 5 jours). Les auteurs recommandent d'effectuer la cholécystectomie à chaque fois que cela est possible.

LV et cirrhose [27]

L'incidence de LV chez le cirrhotique est deux fois plus importante que chez le sujet non cirrhotique, évaluée à 9-29% contre 5- 12%.

Ceci est probablement dû à plusieurs facteurs pouvant être intriqués, tels que l'altération de la motilité de la VB secondaire à la transformation fibreuse du foie, la réduction de l'acidité biliaire, l'augmentation de la sécrétion de bilirubine non conjuguée et l'augmentation de l'hémolyse intra-vasculaire secondaire à l'hyper-splénisme. La LV symptomatique du cirrhotique est associée à une majoration de la morbidité par rapport à la population générale.

Aussi, la cholecystectomie chez le sujet cirrhotique est considérée plus morbide et plus léthale que chez le sujet non cirrhotique.

Les complications les plus fréquentes sont les saignements périopératoires, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale, les infections postopératoires ainsi que les difficultés de cicatrisation et les déhiscences de paroi.

Dans un travail suédois publié en 2015, une série de 77 cholecystectomies sur patients cirrhotiques a été réalisée. Ces patients ont été comparés à plus de 62 000 cholecystectomies effectuées pendant la même période. Dans le groupe des patients cirrhotiques, la LV était le plus souvent compliquée et la durée opératoire supérieure à 90 minutes chez 70% des patients. L'approche laparoscopique a été pratiquée chez 60% uniquement des patients cirrhotiques avec un taux de conversion de 13%, contre près de 90% dans le groupe des patients non cirrhotiques.

La cholecystectomie par laparotomie a été réalisée chez 26% des patients cirrhotiques, avec 5% de morbidité et une mortalité nulle. Les patients ont volontiers eu une transfusion sanguine.

La néovascularisation de la paroi abdominale et l'hypertension portale sur le pédicule hépatique présentes chez les patients cirrhotiques constituent un challenge pour le chirurgien et l'approche laparoscopique doit être toujours préférée. Toutefois, il arrive souvent qu'un trocard supplémentaire soit nécessaire lorsque le foie est fibreux afin d'exposer correctement le pédicule hépatique. Le risque infectieux étant plus important, l'antibioprophylaxie en post-opératoire doit être prolongée.

Malgré tous ces aspects particuliers de la LV chez le cirrhotique, la cholecystectomie ne doit pas être retardée lorsque la

cirrhose est compensée.

Le syndrome post-cholecystectomie (SPC) [28]

Décrit en 1947 par Womack et Crider, ce syndrome est défini par la persistance des symptômes gastro-intestinaux après cholecystectomie; cette situation est retrouvée chez 5 à 47% des patients.

Durant les 3 premières années post-cholecystectomie, les étiologies de ces symptômes sont la maladie ulcéreuse, le reflux gastro-œsophagien et la hernie hiatale dans 11 à 100% des cas. Il est toujours difficile de déterminer l'existence de ces pathologies avant la cholecystectomie en l'absence d'exploration appropriée.

Au-delà de 3 ans post-cholecystectomie, le SPC est rattaché aux lithiases résiduelles dans 4 à 40% des cas. Une dysfonction du sphincter d'Oddi est retrouvée dans 25 à 47% des cas, prouvée par une manométrie oddienne. Un traitement endoscopique est proposé quand la pression dépasse les 40 mm de mercure.

Conclusion

La LV est une pathologie fréquente. La lithogénèse comprend des phénomènes multiples et intriqués. Le diagnostic reste aisé, facilité par l'échographie.

Le traitement est la cholecystectomie laparoscopique quand la LV est symptomatique.

La complication la plus fréquente est la CAL; elle est de traitement chirurgical, idéalement lors des premières 72 heures.

Des précautions particulières doivent être prises chez le sujet à haut risque et chez le cirrhotique.

L'antibioprophylaxie n'est pas systématique.

Références

1. Figueiredo J, Haiman C, Porcel J et al. Sex and ethnic/racial specific risk factors for gallbladder disease. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):153
2. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012;6(2):172-187.
3. Bouzid C. Traitement curateur du cancer de la vésicule biliaire associant une chirurgie radicale et une chimiothérapie adjuvante: quel bénéfice sur la survie ? 2014, thèse de doctorat en sciences médicales, faculté de médecine d'Alger.
4. Clavien PA, Baillie J. Diseases of the gallbladder and bile ducts: diagnosis and treatment. Second edition. Copyright 2006 by Blackwell Publishing Ltd.
5. Littlefield A, Lenahan C. Cholelithiasis: presentation and management. *J Midwifery Women's Health* 2019;64(3):289-297
6. Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci* 2007;52(5):1313-25.
7. Benhamou JP. Definition of asymptomatic biliary lithiasis. *Rev Prat*. 1992;42(12):1469-70.
8. Alemi F, Seiser N, Ayloo S. Gallstone disease. *Surg Clin N Am* 2019;99:231-244.
9. Small DM, Bourgès M, Dervichian DG. Ternary and quaternary aqueous systems containing bile salt, lecithin, and cholesterol. *Nature*. 1966 20;211(5051):816-8.
10. Dosch AR, Imagawa DK, Jutric Z. Bile metabolism and lithogenesis: an update. *Surg clin N Am* 2019;99:215-229.

11. Del Favero G, Caroli A, Meggiato T, et al. Natural history of gallstones in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective 5-year follow-up. *Dig Dis Sci*. 1994;39(8):1704-7.
12. Amaral JF, Thompson WR. Gallbladder disease in the morbidly obese. *Am J Surg*. 1985;149(4):551-7.
13. Aslam HM, Saleem S, Edhi MM, et al. Assessment of gallstone predictor: comparative analysis of ultrasonographic and biochemical parameters. *Int Arch Med*. 2013;6:17.
14. Abraham S, Rivero HG, Erliku IV, et al. Surgical and non surgical management of gallstones. *Am Fam Physician*. 2014; 89(10):795-802.
15. Revzin MV, Scoutt LM, Garner JG. Right upper quadrant pain. Ultrasound first ! *J Ultrasound Med*. 2017;36(10):1975-1985.
16. Ryu S, Chang Y, Yun KE, et al. Gallstones and the risk of gallbladder cancer mortality: A cohort study. *Am J Gastroenterol* 2016;111(10):1476-1487.
17. Shirikhande SV, Barreto SG, Singh S, et al. Cholelithiasis in gallbladder cancer: Coincidence, cofactor or cause ! *EJSO* 2010;36:514-519.
18. Traverso LW. Carl Langenbuch and the first cholecystectomy. *Am J Surg* 1976;132:81-2.
19. Sanford DE. An update on technical aspects of cholecystectomy. *Surg Clin North Am*. 2019;99(2):245-258.
20. Strasberg SM, Brunt LM. Rationale and use of the critical view of safety in laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 2010;211:132-8.
21. Gainant A, Durand Fontanier S, Chuffard E. Traitement chirurgical de la lithiase biliaire et ses complications. *Encyclopédie Médico Chirurgicale Hépatologie*. Volume 13, n°4, Octobre 2018.
22. Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary and Pancreat Sci* 2018;25:41-54.
23. Schuster KM, Holena DN, Salim A, et al. American Association for surgery of trauma emergency general surgery guidelines summaries 2018: acute appendicitis, acute cholecystitis, acute diverticulitis, acute pancreatitis, and small bowel obstruction. *Trauma Surg Acute Care Open* 2019;4:e 000281.
24. Loozen CS, Kortram K, Kornmann VNN, et al. Randomized clinical trial of extended versus single-dose perioperative antibiotic prophylaxis for acute calculous cholecystitis. *BJS* 2017; 104:151-157.
25. Mou D, Tesfasilassie T, Hirji S, et al. Advances in the management of acute cholecystitis. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019;3:247-253.
26. Loozen CS, Van Santvoort HC, Van Duijvendijk P, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus percutaneous catheter drainage for acute cholecystitis in high risk patients (CHOCOLATE): multicenter randomised clinical trial. *BMJ* 2018;363:k3965.
27. Stromberg J, Hammarqvist F, Sadr-Azodi O, et al. Cholecystectomy in patients with liver cirrhosis *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:783823.
28. Isherwood J, Oakland K, Khanna A. A systematic review of the aetiology and management of post cholecystectomy syndrome. *The Surgeon* 2019;17:33-42.

Lithiase de la voie biliaire principale: diagnostic et traitement

Common bile duct lithiasis: diagnosis and management

MA. Benatta, R. Chihoub, N. Chehad

Gastroentérologues libéraux

Email : benattaamine@yahoo.fr

Résumé

Mots-clés

Lithiase; LVBP; Sphinctérotomie; Bili-IRM.

La lithiase de la voie biliaire principale (LVBP) est définie par la présence de calculs dans la voie biliaire principale. La majorité des LVBP se forme au niveau de la vésicule biliaire avant de migrer dans la VBP définissant ainsi la LVBP secondaire. La LVBP est plus fréquente chez les femmes, notamment les femmes enceintes, les personnes âgées et en cas de dyslipidémie. Les gros calculs qui ne franchissent pas la papille demeurent dans la VBP provoquant un ictère obstructif qui peut entraîner des complications graves telles que l'angiocholite ou la pancréatite aiguë. Le risque de LVBP est évalué sur les paramètres cliniques, la fonction hépatique et pancréatique ainsi que sur l'échographie abdominale. Le diagnostic et le traitement de la LVBP ont radicalement changé ces dernières années suite à la diffusion de la cholangio-IRM, de l'écho-endoscopie, de l'endoscopie ainsi que de la laparoscopie. Pour les patients à haut risque ou à risque intermédiaire de LVBP, l'attitude thérapeutique pour obtenir la vacuité de la VBP inclut au choix deux approches: la laparoscopie première avec cholangiographie peropératoire (CPO), suivie d'une exploration laparoscopique de la VBP ; ou endoscopie première avec sphinctérotomie biliaire endoscopique (SBE). C'est la seconde approche qui est largement préférée.

Abstract

Mots-clés

Choledocholithiasis; CBDS; Sphincterotomy; MRC.

Choledocholithiasis is the presence of gallstones in the common bile duct. It is estimated that common bile duct stones (CBDS) are present in 1-15% of patients with cholelithiasis. Most cases of choledocholithiasis are secondary to the passage of gallstones from the gallbladder into the common bile duct. Cholelithiasis is more common in female patients, pregnant patients, older patients, and those with high serum lipid levels. Stones that are too large to pass through the Vater ampulla remain in the distal common bile duct, causing obstructive jaundice that may lead to cholangitis, hepatitis, or pancreatitis. The risk of carrying CBDS is assessed by symptoms, hepatic and pancreatic laboratory tests, and ultrasound. CBDS diagnosis and management has radically changed over the last years, following the development of imaging technics, including magnetic resonance cholangiography (MRC), endoscopic ultrasound (EUS), endoscopy and laparoscopy. Treatment of patients with an "intermediate to high risk" of carrying CBDS is based on two main approaches: the "laparoscopy-first" approach, including cholangiography during the surgical procedure, and the "endoscopy-first" approach, referring to endoscopic sphincterotomy. The second approach of CBDS management is largely preferred.

Introduction

La lithiase du cholédoque ou lithiase de la voie biliaire principale (LVBP) est définie par la présence de calculs dans la voie biliaire principale. L'incidence et la prévalence exactes de la LVBP ne sont pas connues, cependant, au moment de la cholécystectomie, 5 à 20% des patients

présentent une LVBP avec une incidence augmentant avec l'âge ^[1]. Les LVBP primaires sont les moins fréquentes, survenant typiquement dans un contexte de stase biliaire.

La majorité des LVBP se forment au niveau de la vésicule biliaire avant de migrer dans la VBP, définissant ainsi les LVBP secondaires.

Le tableau clinique peut être très variable, la LVBP peut être asymptomatique dans 50% des cas [1], ou associée à des symptômes allant d'une colique hépatique aux complications graves, comme l'angiocholite ou la pancréatite aiguë.

Deux attitudes thérapeutiques se discutent : L' "endoscopie première" basée sur la cholangio IRM ou l'échoendoscopie à visée diagnostique, suivie d'une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) avec sphinctérotomie biliaire endoscopique (SBE); et la "laparoscopie première" qui consiste essentiellement à faire une cholangiographie peropératoire (CPO) suivie d'une exploration laparoscopique de la VBP. Ces deux principales approches conviennent aux patients à haut risque ou à risque intermédiaire d'avoir une LVBP. En raison de l'absence de consensus, le traitement des LVBP semble être conditionné par la disponibilité du matériel, ainsi que du personnel qualifié.

Manifestations cliniques

Les patients avec LVBP se présentent avec une douleur de type biliaire associée à une cholestase biologique (augmentation du taux sérique de la bilirubine et des phosphatases alcalines). Les patients avec LVBP non compliquée sont généralement apyrétiques, avec une formule numération sanguine et des enzymes pancréatiques normales. Chez ces patients, le diagnostic peut être évoqué devant une perturbation du bilan hépatique ou des images radiologiques de découverte fortuite, ou lors d'une CPO durant une cholécystectomie.

Lithiase de la voie biliaire principale non compliquée

- **Symptômes:** La majorité des patients présentant une LVBP sont symptomatiques: douleur de l'hypochondre droit ou de l'épigastre, nausées et vomissements. La douleur est souvent prolongée par rapport à celle de la colique biliaire typique qui se calme au bout de six heures. La douleur au cours de la LVBP disparaît soit après passage spontané du calcul dans le duodénum (appelé syndrome de migration) soit après son extraction. Certains patients présentent une douleur intermittente due à un blocage transitoire suite à la rétention et au flottement de calculs et de débris dans la VBP; ce phénomène est appelé "Ball-Valve effect" [2].

- **Examen Clinique:** Les patients avec LVBP présentent une sensibilité de l'hypochondre droit ou de l'épigastre, un ictère peut également apparaître. Le signe de Courvoisier (vésicule biliaire palpable) est exceptionnel, mais peut être présent s'il existe une obstruction importante de la VBP en aval de l'abouchement du canal cystique. Il se voit le plus souvent en cas d'obstruction maligne du bas cholédoque [3].

-**Biologie:** Le bilan biologique inclut une NFS, taux de bilirubine totale et directe, phosphatases alcalines, aspartate aminotransférases (ASAT) et alanine aminotransférases (ALAT). Chez les patients présentant une LVBP, les ASAT et ALAT s'élèvent précocement, puis s'ensuit l'installation d'une cholestase avec une élévation de la bilirubine, PAL et gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) plus importante que celle des ASAT et ALAT. Un bilan hépatique normal exclut la présence d'une LVBP, alors que l'élévation seule des ASAT et ALAT ne peut affirmer le diagnostic d'une lithiase. L'amélioration du bilan hépatique associée à une résolution des symptômes suggère un passage spontané du calcul dans le duodénum.

Lithiase de la voie biliaire principale compliquée:

Les deux complications majeures de la LVBP sont la pancréatite et l'angiocholite aiguës. En plus des manifestations liées à une LVBP non compliquée, les patients avec pancréatite aiguë (PA) biliaire présentent des nausées et vomissements, ainsi qu'une élévation des taux sériques de l'amylase et de la lipase au-delà de 3 fois la limite supérieure à la normale, et/ou des images radiologiques suggestives de PA. L'angiocholite aiguë (AA) s'accompagne souvent de la triade de Charcot (fièvre, douleur de l'hypochondre droit et ictère) et une hyperleucocytose. Dans les cas sévères, une bactériémie et un sepsis peuvent provoquer une hypotension avec altération de l'état de conscience (Reynold's pintade).

Une obstruction prolongée de la VBP, quelle que soit sa cause, y compris la LVBP, peut entraîner une hépatopathie pouvant évoluer vers la cirrhose biliaire secondaire [4].

Diagnostic

Devant la suspicion clinique d'une LVBP, le diagnostic est confirmé par le bilan biologique et l'exploration radiologique. L'examen d'imagerie demandé en première intention est l'échographie abdominale, qui peut être complétée par une cholangio-IRM, échoendoscopie et/ou CPRE. L'objectif de l'exploration diagnostique est de confirmer ou infirmer la présence d'une LVBP en utilisant les moyens les moins invasifs, les plus précis et avec le meilleur rapport coût/efficacité [3]. L'approche spécifique est déterminée selon le niveau de la suspicion clinique, la disponibilité des examens d'imagerie et les facteurs liés au patient (Contre-indication d'un examen en particulier) (Algorithme).

1. Approche diagnostique: Le diagnostic de LVBP est évoqué devant des douleurs de l'hypochondre droit avec élévation du taux des enzymes hépatiques, principalement en rapport avec la cholestase (élévation disproportionnée

En cas de suspicion de LVBP sur la base d'antécédents, examen clinique et bilan biologique, une échographie abdominale est réalisée ainsi qu'une NFS pour rechercher une hyperleucocytose et un dosage des enzymes pancréatiques. Selon les données du bilan biologique et l'échographie abdominale, le patient est classé comme ayant un haut risque, un risque intermédiaire ou un faible risque d'avoir une LVBP.

2. Évaluation du risque de LVBP: Dans le consensus de 2010, la Société Américaine d'Endoscopie Gastro-intestinale (ASGE) a proposé une classification des patients basée sur leur probabilité d'avoir une LVBP et établie selon les critères prédictifs suivants [6]:

• **Facteurs prédictifs "très forts"**

- Présence d'un calcul dans la VBP à l'échographie;
- Angiocholite aiguë clinique;
- Taux de bilirubine sérique supérieur à 4mg/dl (68 micromoles/l).

• **Facteurs prédictifs "forts"**

- VBP dilatée à l'échographie (plus de 6 mm chez un patient non cholécystectomisé);
- Taux de bilirubine sérique entre 1,8 et 4 mg/dl (31 à 68 micromoles/l).

• **Facteurs prédictifs "modérés"**

- Anomalie du bilan biologique hépatique en dehors de la bilirubine;
- Âge supérieur à 55ans;
- Pancréatite biliaire clinique.

Selon ces facteurs prédictifs, les patients sont classés en:

• **Haut risque:**

- Au moins un facteur prédictif "très fort" et/ou
- Deux facteurs prédictifs "forts".

• **Risque intermédiaire:**

- Un facteur prédictif "fort" et/ou
- Au moins un facteur prédictif "modéré".

• **Risque faible:**

- Aucun facteur prédictif.

Les patients à haut risque ont une probabilité d'avoir une LVBP > 50% [5]. Une CPRE première avec extraction des calculs de la VBP, suivie d'une cholécystectomie est le traitement approprié pour ces patients.

Patients à risque intermédiaire: Leur probabilité d'avoir une LVBP est estimée entre 10 et 50%. Ces patients peuvent

bénéficier d'une cholangio-IRM préopératoire ou une échoendoscopie si la cholangio-IRM est négative. L'endoscopiste peut réaliser l'échoendoscopie suivie d'une CPRE durant la même séance si un calcul est objectivé. L'alternative à l'imagerie préopératoire est la cholécystectomie laparoscopique avec une CPO ou une échographie sous réserve d'une expertise technique du chirurgien.

Patients à faible risque: Ces patients ont une probabilité d'avoir une LVBP < 10% [5]. S'il existe des calculs ou du sludge dans la vésicule biliaire à l'échographie abdominale, et si le patient est un bon candidat à la chirurgie, le traitement devra consister en une cholécystectomie sans exploration pré ou peropératoire de la VBP.

3. Explorations radiologiques

- **Échographie abdominale:** L'échographie abdominale est un examen largement disponible, non onéreux et non invasif. Réalisé au chevet du malade, il permet une évaluation de la VBP à la recherche de calculs. L'échographie de l'hypochondre droit représente l'examen d'imagerie de première intention en cas de suspicion de LVBP. Elle peut évaluer les lithiases ainsi que la dilatation de la VBP. Sa sensibilité pour les LVBP varie de 20 à 90% [5]. L'échographie a une sensibilité médiocre pour les lithiases de la VBP distale, car cette dernière est souvent masquée par les gaz digestifs. La définition de la dilatation de la VBP est aussi un sujet de discussion, les limites supérieures variant largement de 5 à 11 mm, en partie à cause de l'augmentation du diamètre de la VBP avec l'âge ou après une cholécystectomie. Une dilatation de la VBP à l'échographie est suggestive mais non spécifique d'une LVBP [7].

- **Cholangiopancréatographie Rétrograde Endoscopique:** La CPRE a été progressivement abandonnée comme outil diagnostique chez les patients à risque intermédiaire ou modéré de LVBP. Comparativement à l'échoendoscopie et l'IRM, la précision de la CPRE est réduite en cas de VBP dilatée ou de petit calcul de la VBP [8]. En outre, la morbi-mortalité de cette procédure n'est pas négligeable. Cependant, la CPRE présente encore un intérêt chez les patients à haut risque d'avoir des calculs synchrones de la VBP. L'IRM et l'EE ou la CPO sont préférées chez les patients à risque intermédiaire.

- **Echoendoscopie et CPRE:** L'échoendoscopie (EE) est de plus en plus utilisée à travers le monde comme outil diagnostique et souvent, elle constitue la première étape d'une procédure à double technique (EE et CPRE/ sphinctérotomie biliaire) [8].

L'EE a une spécificité similaire à celle de la CPRE, mais une sensibilité supérieure (91% vs 75%), principalement en cas de calculs < 4 mm ou de VBP dilatée où la CPRE peut présenter quelques faux positifs [8]. La réalisation de l'EE et de la CPRE au cours de la même séance, est considérée comme un examen sûr ne nécessitant pas d'autres explorations endoscopiques [8].

- **Échographie intra et extra-canaulaire associée à la CPRE:** L'échographie intra-canaulaire permet la détection des LVBP non vues à la CPRE à 100% [9]. Quant à l'échographie extra-canaulaire, sa sensibilité est la même qu'une échoendoscopie classique (90% vs 92%) [10].

- **EE et Cholangio-IRM:** Ces deux techniques ont largement remplacé la CPRE dans le diagnostic de la LVBP chez les patients à risque intermédiaire. En cas d'antécédents de cholécystectomie, de douleur de type biliaire et de perturbation du bilan hépatique, mais sans certitude de LVBP, une cholangio-IRM ou une EE sont nécessaires pour confirmer la présence de calculs. L'IRM est actuellement considérée comme l'examen non invasif le plus précis en matière de détection de LVBP dans les grandes séries, avec une sensibilité et une spécificité de 85%-92% et 93%-97% respectivement [11,12,13].

Néanmoins, la cholangio-IRM peut présenter une sensibilité moindre pour les calculs de moins de 6 mm [14], et le sludge biliaire peut être détecté par l'EE mais non par l'IRM, en général. L'EE doit être considérée en cas de suspicion modérée à élevée de LVBP malgré une IRM négative.

- **CPRE et cholangioscopie:** Il a été rapporté que la cholangioscopie peut augmenter la précision de la CPRE par la détection de calculs résiduels dans 23% des cas de CPRE négatives [15]. Bien que prometteuse, la cholangioscopie endoscopique n'a encore qu'un rôle limité dans la prise en charge des LVBP, car exigeant une instrumentation coûteuse et un apprentissage adéquat.

- **Cholangiographie per Opératoire:** La CPO a une sensibilité variant entre 59 et 100% pour le diagnostic de LVBP, avec une spécificité de 93 à 100% [16,17,18]. La CPO permet une bonne description de l'anatomie biliaire, réduit et identifie les traumatismes de la VBP, et détecte les LVBP asymptomatiques. Elle consiste en la canulation du canal cystique pour injecter la VBP, ce qui peut s'avérer difficile dans les cas d'inflammation sévère, ou en présence d'une variante anatomique comme le canal cystique court ou des valves en dents de scie, ce qui peut générer des complications spécifiques à cette technique comme la perforation de la VBP et la fistule biliaire. Cependant, c'est un examen hautement opérateur-dépendant et n'est pas de pratique courante pour beaucoup de chirurgiens [19].

- **Échographie per Opératoire (EPO):** Durant la laparoscopie, une sonde d'échographie est utilisée afin de visualiser les voies biliaires. La sensibilité et la spécificité sont > 90%. Cette exploration n'expose pas le patient au risque de traumatisme de la VBP, et peut même être réalisée chez la femme enceinte vu l'absence de radiations ionisantes [20]. La limite de l'EPO est la courbe d'apprentissage [20,21].

- **TDM abdominale:** La sensibilité et la spécificité de la TDM peuvent être améliorées par l'utilisation d'un produit de contraste intraveineux combiné à un protocole de cholangiographie hélicoïdal, passant ainsi respectivement de 65% à 93% et de 84 à 100% [22-27]. Si un calcul est clairement visualisé à la TDM, cela est hautement spécifique.

Diagnostic différentiel

Des douleurs à type de coliques biliaires peuvent se manifester chez les patients avec lithiase vésiculaire (LV) non compliquée, cholécystite aiguë (CA), dysfonctionnement du sphincter d'Oddi (DSO) ou troubles fonctionnels de la vésicule biliaire. Les patients avec LVBP ont une douleur aiguë prolongée.



Figure 1. Lithiases de la voie biliaire principale. (A). À l'échographie. (B). À l'échoendoscopie. (C). À la cholangio-IRM. (D). À la cholangiographie endoscopique.

Celle de la LV non compliquée, du DSO ou des troubles fonctionnels de la vésicule biliaire survient souvent de façon intermittente et dure moins de 6 heures. Un ictère peut aussi survenir chez les patients ayant une pathologie hépatique, hématologique ou une obstruction biliaire. La LVBP peut être différenciée en se basant sur les antécédents, le bilan biologique et les examens d'imagerie. L'EE ou la cholangio-IRM peuvent être nécessaires pour distinguer un DSO d'une LVBP. Chez les patients présentant une CA, aucune d'élévation significative du taux de bilirubine, ni de PAL n'est observée. Dans le cas d'une CA, l'imagerie montre typiquement une VBP normale, un épaississement de la paroi vésiculaire et un signe de Murphy radiologique.

Traitement

La prise en charge de la LVBP tend à être multidisciplinaire et adaptée à chaque patient; elle prend également en compte les ressources disponibles. Il est indispensable de détecter et traiter les complications des LVBP telles que la pancréatite et l'angiocholite aiguë. Si le calcul est détecté avant ou après la cholécystectomie, il doit être extrait par CPRE. L'attitude thérapeutique préconisée chez les patients avec LVBP découverte en peropératoire inclut la CPRE peropératoire, l'extraction chirurgicale et la CPRE postopératoire. À noter que l'extraction chirurgicale dépend des préférences du chirurgien et de l'expertise locale. La chirurgie ouverte de la VBP est largement plus pratiquée que l'extraction laparoscopique, mais elle est associée de façon significative à plus de complications [28].

• Cholangiopancréatographie Rétrograde Endoscopique

La CPRE est une procédure combinée, endoscopique et fluoroscopique, dans laquelle un endoscope est introduit par la bouche jusqu'à la deuxième portion du duodénum, permettant le passage d'instruments à travers la papille vers la VBP et le Wirsung. Après canulation de la VBP, un produit de contraste est injecté afin d'opacifier l'arbre biliaire et pancréatique. Durant la CPRE, des gestes thérapeutiques peuvent être réalisés tels que la sphinctérotomie, la mise en place d'une prothèse, la dilatation au ballonnet et l'extraction de calculs.

- **Contre-indications de la CPRE:** L'absence de preuves d'une pathologie biliaire ou pancréatique, la disponibilité de moyens diagnostiques moins invasifs et une douleur abdominale de cause inconnue constituent les contre-indications à la CPRE. La CPRE n'est pas réalisée si ne modifie pas le plan de prise en charge.

- **Complications de la CPRE:** l'élévation isolée des enzymes pancréatiques ne constitue pas une pancréatite post-CPRE, car des élévations transitoires du taux des enzymes pancréatiques peuvent survenir dans près de 75% des cas en post procédure et en dehors des symptômes [29]. Des complications peuvent survenir dans 5 à 12% des cas [30-32]. Les plus fréquentes d'entre elles sont la pancréatite (1-15%), l'angiocholite (1-5%), l'hémorragie (1-4%) et la perforation (1-2%) [32-34]. Une complication post-CPRE peut être fatale. Bien que les perforations duodénales et biliaires soient peu fréquentes, et le plus souvent liées à la SBE, leur taux de mortalité est le plus élevé parmi les complications post-CPRE. Le taux de mortalité à 30 jours post-CPRE varie entre 2,2 et 5,9% [32,35-39], et la moitié des décès sont directement liés à la CPRE [32].

- **Facteurs de risque augmentant l'incidence de la pancréatite post-CPRE (PPC):**

Facteurs de risque prouvés: tentatives prolongées de cathétérisme biliaire sélectif (CBS); passage pancréatique du fil guide plus d'une fois; injection de produit de contraste à osmolarité élevée dans le pancréas; antécédent de pancréatite aiguë; suspicion d'un DSO et sexe féminin.

Facteurs de risque probables: échec d'extraction du calcul; dilatation papillaire endoscopique au ballonnet (DPEB) et sphinctérotomie pancréatique. Le risque de PPC dans la précoupe peut être lié aux nombreuses tentatives de CBS. Les autres facteurs de risque probables liés au patient incluent une PPC antérieure, un âge jeune, l'absence d'une pancréatite chronique et un taux de bilirubine sérique normal.

L'administration systématique d'un anti-inflammatoire non stéroïdien en intra-rectal, avant ou après la procédure, est préconisée chez les patients candidats à une CPRE. Une hydratation agressive à base de soluté Ringer lactate aide à réduire l'incidence de la PPC, et le recours à l'insufflation au CO2 est recommandé, car elle permet de diminuer la douleur abdominale post-CPRE. Le cathétérisme utilisant le fil guide est la technique recommandée. Une prothèse pancréatique courte de 5-fr, qui annulerait le risque de PPC sévère, devrait être mise en place, comme le recommande la société européenne d'endoscopie gastro-intestinale (ESGE) et son extraction devrait s'effectuer dans les 10 jours suivant sa mise en place.

- **Autres complications de la CPRE:** Constituant 1,3% de l'ensemble des complications, elles comprennent les complications cardiovasculaires, celles liées à l'anesthésie,

le pneumothorax, l'emphysème sous cutané, l'hématome hépatique, l'embolie gazeuse de la veine porte, le traumatisme splénique, la re-sténose papillaire ou ampullaire post-CPRE, l'obstruction duodénale et l'impaction de l'anse à panier à l'intérieur de la VBP durant l'extraction des calculs [40].

- Techniques endoscopiques d'extraction de LVBP

La CPRE suivie d'une SBE est une technique largement utilisée actuellement dans le traitement des LVBP. Elle consiste, après le CBS, à réaliser une cholangiographie suivie d'une SBE et de l'extraction des calculs biliaires à l'aide d'un panier Dormia ou d'un ballonnet (Figure 2). Le

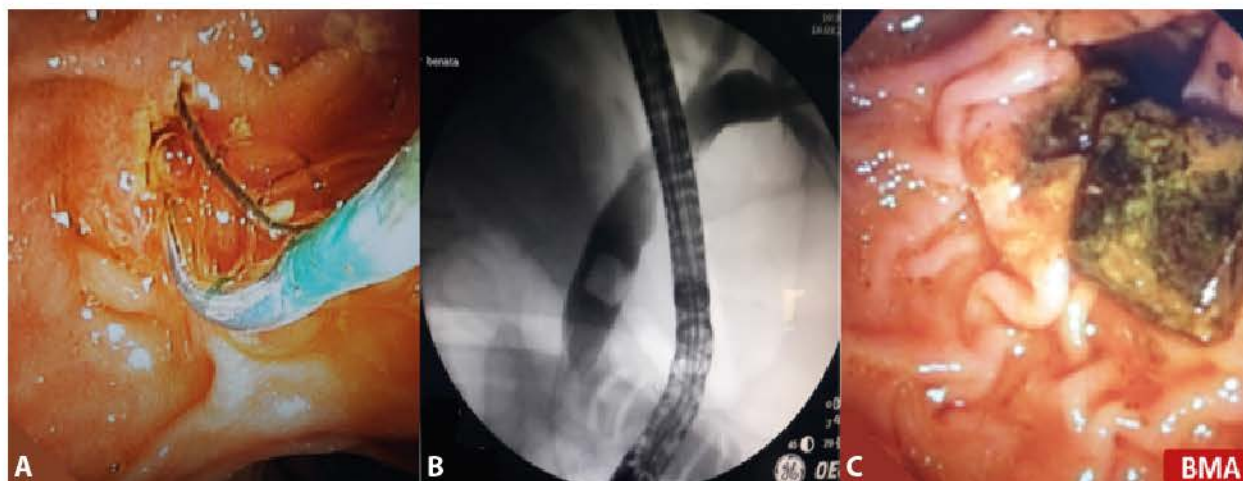


Figure 2. (A). La technique consiste à réaliser une SBE. (B et C). Après le CBS, la cholangiographie suivie de l'extraction des calculs biliaires à l'aide d'un panier Dormia.

- Timing de la CPRE plus SBE

• **CPRE et SBE préopératoire:** Si la SBE est réussie, une cholécystectomie laparoscopique sera réalisée afin de compléter la prise en charge mini-invasive de la lithiase cholécysto-cholédocienne; sinon, un traitement chirurgical visera les deux lithiases (VB et VBP).

• **CPRE et SBE post-cholécystectomie:** La LVBP post-cholécystectomie peut être due à un calcul résiduel non diagnostiqué au cours de la chirurgie, dans les cholécystectomies sans CPO, ou à une LVBP récidivante. La LVBP résiduelle représente la cause la plus fréquente du "syndrome post-cholécystectomie", incluant des symptômes initialement attribués aux calculs de la vésicule tels que douleur abdominale, nausées, vomissements, dyspepsie, coliques biliaires persistantes et perturbation du bilan hépatique. L'absence de la vésicule biliaire et la possibilité d'éviter la chirurgie rendent l'option du traitement endoscopique comme l'alternative la plus attractive pour de nombreux auteurs [41,42]. Quand la CPRE est réalisée uniquement chez les patients nécessitant une vacuité de la VBP, les complications et le coût liés à la technique sont réduits au minimum.

• **Technique de la CPRE et SBE per opératoire:** Elle consiste à diagnostiquer et traiter à la fois les calculs de la

vésicule biliaire et ceux de la VBP au cours de la même procédure. Néanmoins, cette attitude nécessite la disponibilité d'une instrumentation dédiée ainsi qu'une deuxième équipe afin de réaliser la CPRE si la CPO objective une LVBP.

- **Dilatation papillaire endoscopique au ballonnet (DPEB):** La DPEB a été introduite dans le but d'extraire les calculs en minimisant les lésions du sphincter d'Oddi [43]. Après une SBE minimale, un fil guide est inséré dans la VBP; un ballonnet est alors glissé sur le fil guide, puis gonflé jusqu'à un diamètre de 15-20 mm. La DPEB est réalisée lentement (durée approximative de dilatation = 1 minute) [44]. Un essai multicentrique japonais, avec une moyenne de suivi de 6,7 ans, a démontré qu'il y avait un risque plus faible de récurrence des calculs après une DPEB qu'après une SBE [45].

Les résultats d'une méta-analyse [46] de plusieurs études comparant la SBE à la DPEB, ont montré que cette dernière était corrélée à un moindre taux d'extraction de calculs, à un besoin plus fréquent d'une lithotripsie mécanique et à un risque plus élevé de pancréatite. La DPEB était aussi liée à une morbidité plus élevée et à des complications plus sévères par rapport à la SBE, y compris la PA et la perforation [47].

En revanche, le risque de saignement et d'infections à court et long terme est moindre avec une DPEB, ce qui en fait une option toute indiquée pour les patients âgés, et ceux présentant un risque d'infection ou de coagulopathie [48].

- **Lithotritie mécanique endoscopique (LME):** La LME est habituellement réalisée après SBE et échec d'extraction de LVBP par une Dormia ou un ballonnet. Introduit dans le même endoscope que celui utilisé pour la CPRE, le lithotriporteur est constitué d'un câble avec panier et une gaine métallique spiralée, glissée sur le panier dans la VBP. Une fois en position, le panier est ouvert pour capturer les calculs, puis tiré contre la gaine dure du lithotriporteur. La technique, appelée "out of the scope", consiste à retirer complètement l'endoscope, à introduire le lithotriporteur de Soehendra puis casser les calculs à l'aveugle [49,50]. Les calculs de plus de 3 cm sont une cause d'échec de la lithotritie [51], ainsi que les calculs non capturés ou impactés dans la VBP [52].

- **Prothèses biliaires:** En cas d'échec d'extraction de la LVBP durant la CPRE en raison de l'état du patient ou de facteurs techniques, une prothèse biliaire peut être mise en place pour assurer le drainage biliaire et faciliter l'extraction ultérieure du calcul (Figure 3) après diminution de sa taille de moitié en moyenne entre 2 et 6 mois [53]. Les complications à court terme sont également moindres par rapport aux autres opérations d'extraction des LVBP [54]. Une prothèse qui est permanente entraîne un risque d'angiocholite significativement plus élevé que lorsqu'il y a changement électif de la prothèse [53]. Un changement régulier de la prothèse (chaque 3 mois) entraîne moins d'angiocholites qu'un changement à la demande [54]. La prothèse biliaire dans la LVBP ne doit donc être considérée que comme une mesure temporaire permettant la vacuité de la VBP. La prothèse métallique auto-expansible complètement couverte a été utilisée [55] et les calculs extraits avec succès dans 88% des cas, avec des effets secondaires dans 8% des cas. Pour la prothèse biliaire plastique, l'ESGE préconise sa mise en place temporaire chez les patients avec LVBP impossible à extraire.

- **Lithotritie électrohydraulique endoscopique:** Elle est indiquée pour les LVBP d'extraction difficile. Après SBE, le Spyscope est introduit dans l'arbre biliaire, et la lithotritie électrohydraulique est alors réalisée. Le taux d'extraction de cette technique varie de 74 à 98% [56,57].

- **Lithotritie endoscopique au laser:** Le SpyGlass permet un usage plus sûr de la lithotritie au laser sous contrôle visuel direct [58,59]. Un taux d'extraction de calculs de 93 à

97% a été rapporté, avec quelques complications dans 4 à 13% des cas [59-61]. La lithotritie au laser Holmium est une technique récente, mais son usage reste limité, du fait de son équipement technique requis et de son coût [43].

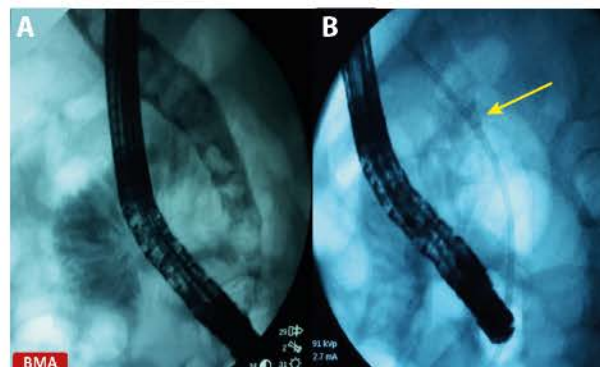


Figure 2. (A). Empièrrement lithiasique cholédocien. (B). Prothèse plastique biliaire en place (flèche).

- Techniques chirurgicales d'extraction de LVBP

• **Chirurgie ouverte:** Considérée actuellement comme la dernière option thérapeutique des LVBP, elle semble pourtant, selon des données récentes de la littérature, montrer une supériorité par rapport à la CPRE dans l'obtention de la vacuité de la VBP [62,63], sans augmentation de la morbi-mortalité (20% vs 19% et 1% vs 3% pour la chirurgie ouverte et la CPRE respectivement) [63].

• **Laparoscopie:** Une fois la LVBP détectée par la cholangiographie et/ou l'échographie peropératoire, la vacuité de la VBP est obtenue par "water flush" via le canal cystique, ou par une cholédochotomie verticale. Cette dernière consiste à introduire un cholédochoscope puis à extraire les calculs à l'aide d'un panier de type Dormia. La laparoscopie reste, entre des mains expertes, un traitement au moins aussi efficace que la CPRE dans la clairance de la VBP [63]. L'exploration de la VBP et l'obtention de sa vacuité nécessitent un équipement coûteux et exigent une compétence chirurgicale adéquate. La faisabilité de la laparoscopie est fonction de plusieurs données incluant l'état des tissus (inflammation, adhérences...), l'anatomie du patient (l'insertion du canal cystique, sa longueur et sa taille, et la taille de la VBP) ainsi que la localisation des calculs de la VBP, leur nombre et leur taille.

• **Techniques chirurgicales mini-invasives émergentes:** La coelioscopie avec une seule incision, ou encore la chirurgie endoscopique à travers les orifices naturels (Natural orifice transluminal endoscopic surgery) et la chirurgie robotisée sont des techniques en cours d'évaluation dans le traitement de la LVBP.

• Traitement des complications concomitantes de la LVBP

- **Cholécystite aiguë (CA):** L'association de la cholécystite aux LVBP est un sujet de controverse, car certains auteurs rapportent des LVBP chez 9,1 à 16,5% des patients présentant une CA [64,65]. Le diagnostic de LVBP peut être difficile à poser au cours d'une cholécystite, à cause de la perturbation du bilan hépatique et de la fièvre qui peuvent masquer la LVBP. En outre, l'échographie et la TDM ne sont pas efficaces pour détecter une LVBP.

En général, une CA peut rendre difficile la dissection du triangle de Calot et le cathétérisme du canal cystique pour réaliser une CPO ou procéder à l'exploration laparoscopique de la VBP. Une LVBP associée à une CA est donc une indication à la CPRE [66]. Néanmoins, le traitement laparoscopique de la CA et de la LVBP est faisable, avec un taux acceptable de conversion de 12%, et de morbidité de 29%.

- **Angiocholite aiguë (AA):** La décompression biliaire est considérée comme le premier traitement d'une AA lithiasique. Comme l'angiocholite aiguë peut avoir plusieurs présentations cliniques, une décompression biliaire endoscopique ou laparoscopique programmée peut être réalisée en cas de tableau clinique minime ou modéré, tandis qu'une SBE doit être pratiquée en urgence en cas de sepsis sévère ne répondant pas à l'antibiothérapie [68]. Tout traitement chirurgical chez ces patients est associé à un taux élevé de mortalité par rapport à l'endoscopie et doit donc être évité [69]. Vu la sévérité du tableau clinique menaçant de manière significative le pronostic vital, même si la CPRE n'objective pas de calculs, il y a une indication formelle à une SBE avec ramonage instrumental de la VBP [68].

- **Pancréatite aiguë (PA):** Les Guidelines de l'Association Américaine de Gastroentérologie sur l'AA ne recommandent pas de CPRE précoce chez les patients ayant une PA sans une AA concomitante ou une forte suspicion de LVBP [70]. En revanche, les patients présentant une PA et une AA doivent bénéficier d'une CPRE précoce [6]. Les données actuelles sont également en faveur d'une CPRE précoce chez les patients présentant une obstruction biliaire évidente. Pour les cas de PA sans évidence de LVBP (amélioration des enzymes hépatiques et/ou amélioration ou résolution de la douleur), une IRM ou EE sont réalisées, suivies d'une CPRE si présence de LVBP.

Recommandations et résumé

La lithiasie du cholédoque est définie par la présence d'un calcul dans la VBP. Il est estimé que 5 à 20% des patients avec LV ont présenté une LVBP au moment de la cholécystectomie, avec une incidence qui augmente avec l'âge.

- Bien que la plupart des patients avec LVBP sont symptomatiques, certains peuvent être asymptomatiques. Les symptômes d'une LVBP incluent une douleur épigastrique ou de l'hypochondre droit, nausées et vomissements. La douleur est souvent plus prolongée que la colique biliaire typique (qui cède dans les 6 heures).

- À l'examen clinique, les patients avec LVBP présentent souvent une sensibilité de l'hypochondre droit ou de l'épigastre. Ils peuvent aussi présenter un ictère.

- Les ALAT et ASAT s'élèvent typiquement d'une façon précoce au cours d'une obstruction biliaire. Plus tard, une perturbation du bilan hépatique survient dans un contexte cholestatique, avec élévation des taux sériques de bilirubine, PA et GGT, plus marquée que celles des ASAT et des ALAT.

- Les complications de la LVBP sont la pancréatite et l'angiocholite aiguës. Les patients avec pancréatite aiguë présentent une élévation du taux sérique des enzymes pancréatiques. Les patients avec angiocholite sont fébriles avec hyperleucocytose.

- Devant une suspicion de LVBP, le diagnostic se fait sur une combinaison de tests biologiques et d'examens radiologiques. Le premier examen radiologique demandé est l'échographie abdominale. Selon les résultats du bilan biologique et radiologique, les patients seront classés comme ayant un haut risque, un risque intermédiaire, ou un faible risque d'avoir une LVBP (Algorithme).

- Les patients à haut risque d'avoir une LVBP avec vésicule biliaire en place sont traités par CPRE avec extraction de calculs suivie d'une cholécystectomie, ou par cholécystectomie avec cholangiographie peropératoire suivie d'une CPRE per ou postopératoire. Le traitement de la LVBP par voie laparoscopique peut être réalisé dans les centres qui disposent de la technique. Une CPRE pré-cholécystectomie avec report de cette dernière est l'attitude appropriée chez les patients présentant une angiocholite aiguë, les patients avec évidences d'obstruction biliaire et pancréatite aiguë, et chez les patients qui sont de mauvais candidats à la chirurgie.

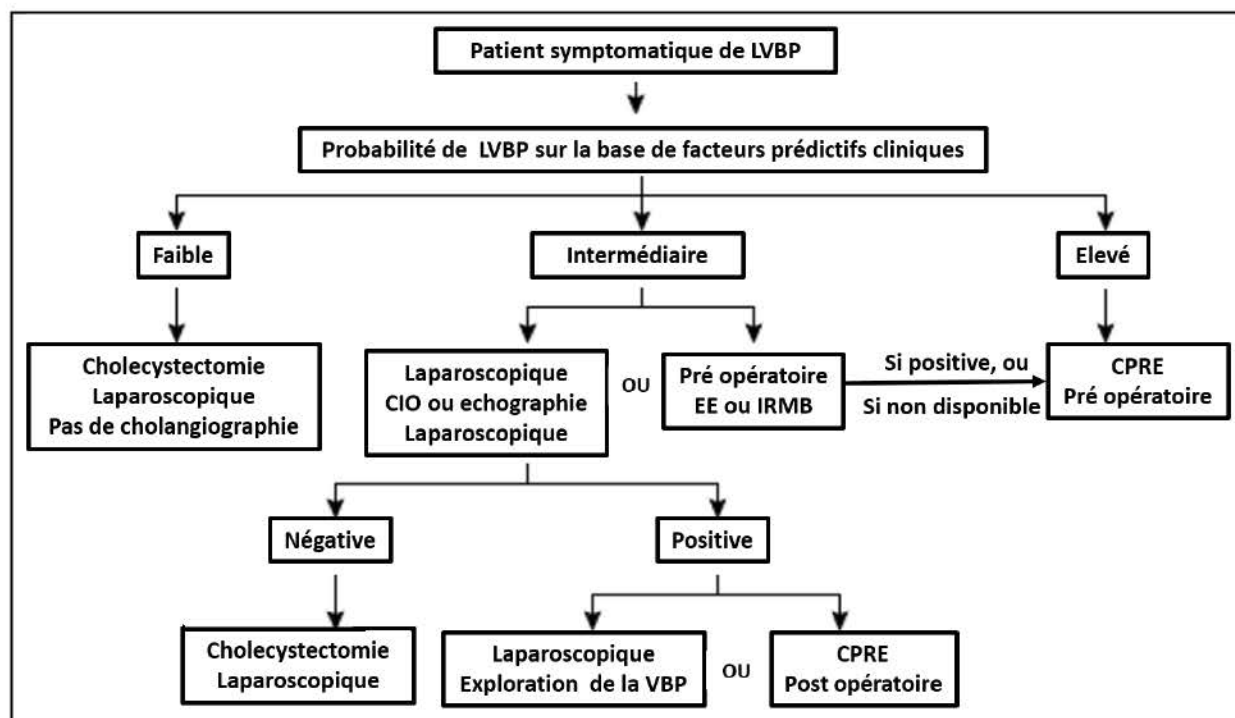


Figure 4. Algorithme pour l'évaluation et la prise en charge de la lithiase de la voie biliaire principale [6]

Références

- Sarli L, Costi R, Gobbi S, Sansebastiano G, Roncoroni L. Asymptomatic bile duct stones: selection criteria for intravenous cholangiography and/or endoscopic retrograde cholangiography prior to laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:1175-1180.
- Arain MA, Freeman ML. Choledocholithiasis: Clinical manifestations, diagnosis, and management 2019 Up-to-date.
- Fitzgerald JE, White MJ, Lobo DN. Courvoisier's gallbladder: law or sign? *World J Surg* 2009;33:886.
- Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999;117:632.
- Tse F, Barkun JS, Barkun AN. The elective evaluation of patients with suspected choledocholithiasis undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:437.
- ASGE Standards of Practice Committee, Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, Fisher L, Harrison ME, Fanelli RD, Fukami N, Ikenberry SO, Jain R, Khan K, Krinsky ML, Strohmeyer L, Dominitz JA. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:1-9.
- Prat F, Meduri B, Ducot B, et al. Prediction of common bile duct stones by noninvasive tests. *Ann Surg* 1999;229:362.
- Karakan T, Cindoruk M, Alagozlu H, Ergun M, Dumlu S, Unal S. EUS versus endoscopic retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:244-252.
- Ang TL, Teo EK, Fock KM, Lyn Tan JY. Are there roles for intraductal US and saline solution irrigation in ensuring complete clearance of common bile duct stones? *Gastrointest Endosc.* 2009;69:1276-1281.
- Costi R, Gnocchi A, Di Mario F, Sarli L. Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy. *World J Gastroenterol* 2014;20(37):13382-13401.
- Verma D, Kapadia A, Eisen GM, Adler DG. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:248-254.
- Ainsworth AP, Rafaelsen SR, Wamberg PA, Durup J, Pless TK, Mortensen MB. Is there a difference in diagnostic accuracy and clinical impact between endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography? *Endoscopy.* 2003;35:1029-1032.
- Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med.* 2003;139:547-557.
- Zidi SH, Prat F, Le Guen O, et al. Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocholithiasis: prospective comparison with a reference imaging method. *Gut* 1999; 44:118.
- Huang SW, Lin CH, Lee MS, Tsou YK, Sung KF. Residual common bile duct stones on direct per oral cholangioscopy using ultraslim endoscopy. *World J Gastroenterol.* 2013;19:4966-4972.

16. Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus intraoperative cholangiography for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD010339.
17. Machi J, Tateishi T, Oishi AJ, et al. Laparoscopic ultrasonography versus operative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: review of the literature and a comparison with open intraoperative ultrasonography. *J Am Coll Surg* 1999;188:360.
18. Videhult P, Sandblom G, Rasmussen IC. How reliable is intraoperative cholangiography as a method for detecting common bile duct stones? A prospective population-based study on 1171 patients. *Surg Endosc* 2009;23:304.
19. Massarweh NN, Devlin A, Elrod JA, et al. Surgeon knowledge, behavior, and opinions regarding intraoperative cholangiography. *J Am Coll Surg* 2008;207:821.
20. Perry KA, Myers JA, Deziel DJ. Laparoscopic ultrasound as the primary method for bile duct imaging during cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2008;22:208-213.
21. Falcone RA, Fegelman EJ, Nussbaum MS, Brown DL, Bebbe TM, Merhar GL, Johannigman JA, Luchette FA, Davis K, Hurst JM. A prospective comparison of laparoscopic ultrasound vs intraoperative cholangiogram during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 1999;13:784-788.
22. Soto JA, Velez SM, Guzmán J. Choledocholithiasis: diagnosis with oral-contrast-enhanced CT cholangiography. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:943.
23. Soto JA, Alvarez O, Múnera F, et al. Diagnosing bile duct stones: comparison of unenhanced helical CT, oral contrast-enhanced CT cholangiography, and MR cholangiography. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1127.
24. Ishikawa M, Tagami Y, Toyota T, et al. Can three-dimensional helical CT cholangiography before laparoscopic cholecystectomy be a substitute study for endoscopic retrograde cholangiography? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000;10:351.
25. Polkowski M, Palucki J, Regula J, et al. Helical computed tomographic cholangiography versus endosonography for suspected bile duct stones: a prospective blinded study in nonjaundiced patients. *Gut* 1999;45:744.
26. Jiménez Cuenca I, del Olmo Martínez L, Pérez Homs M. Helical CT without contrast in choledocholithiasis diagnosis. *Eur Radiol* 2001;11:197.
27. Tseng CW, Chen CC, Chen TS, et al. Can computed tomography with coronal reconstruction improve the diagnosis of choledocholithiasis? *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1586.
28. Grubnik VV, Tkachenko AI, Ilyashenko VV, Vorotyntseva KO. Laparoscopic common bile duct exploration versus open surgery: comparative prospective randomized trial. *Surg Endosc* 2012;26:2165-52.4.
29. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004;59:845-64.
30. Freeman ML. Adverse outcomes of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002;56:S273-82.
31. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1-10.
32. Glomsaker T, Hoff G, Kvaloy JT, et al. Patterns and predictive factors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Br J Surg* 2013;100:373-80.
33. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-18.
34. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1781-8.
35. Enochsson L, Swahn F, Amelo U, Nilsson M, Löhr M, Persson G. Nationwide, population-based data from 11,074 ERCP procedures from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and ERCP. *Gastrointest Endosc* 2010;72:1175-84.
36. Christensen M, Matzen P, Schulze S, Rosenberg J. Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2004;60:721-31.
37. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, et al. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc* 2009;70:80-8.
38. Bodger K, Bowering K, Sarkar S, et al. All-cause mortality after first ERCP in England: clinically guided analysis of hospital episode statistics with linkage to registry of death. *Gastrointest Endosc* 2011;74:825-33.
39. Kalaitzakis E, Toth E. Hospital volume status is related to technical failure and all-cause mortality following ERCP for benign disease. *Dig Dis Sci* 2015;60:1793-800.
40. Mesecha M, Attia M. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) [Updated 2019 May 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493160/>
41. Tsujino T, Kawabe T, Isayama H, Yashima Y, Yagioka H, Kogure H, Sasaki T, Arizumi T, Togawa O, Ito Y, et al. Management of late biliary complications in patients with gallbladder stones in situ after endoscopic papillary balloon dilation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:376-380.
42. Sugiyama M, Suzuki Y, Abe N, Masaki T, Mori T, Atomi Y. Endoscopic retreatment of recurrent choledocholithiasis after sphincterotomy. *Gut*. 2004;53:1856-1859.
43. Staritz M, Ewe K, Meyer zum Büschenfelde KH. Endoscopic papillary dilatation, a possible alternative to endoscopic papillotomy. *Lancet*. 1982;1:1306-1307.
44. Shim CS. How Should Biliary Stones be Managed? *Gut Liver*. 2010;4:161-172.
45. Yasuda I, Fujita N, Maguchi H, Hasebe O, Igarashi Y, Murakami A, Mukai H, Fujii T, Yamao K, Maeshiro K, et al. Long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones. *Gastrointest Endosc*. 2010;72:1185-1191.
46. Feng Y, Zhu H, Chen X, Xu S, Cheng W, Ni J, Shi R. Comparison of endoscopic papillary large balloon dilation and endoscopic sphincterotomy for retrieval of choledocholithiasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol*. 2012;47:655-663.
47. Disario JA, Freeman ML, Bjorkman DJ, Macmathuna P, Petersen BT, Jaffe PE, Morales TG, Hixson LJ, Sherman S, Lehman GA, et al. Endoscopic balloon dilation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones. *Gastroenterology*. 2004;127:1291-1299.

48. Weinberg BM, Shindy W, Lo S. Endoscopic balloon sphincter dilation (sphincteroplasty) versus sphincterotomy for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4): CD004890.
49. Binmoeller KF, Brückner M, Thonke F, Soehendra N. Treatment of difficult bile duct stones using mechanical, electrohydraulic and extracorporeal shock wave lithotripsy. *Endoscopy.* 1993;25:201-206.
50. Chung SC, Leung JW, Leong HT, Li AK. Mechanical lithotripsy of large common bile duct stones using a basket. *Br J Surg.* 1991;78:1448-1450.
51. Cipolletta L, Costamagna G, Bianco MA, Rotondano G, Piscopo R, Mutignani M, Marmo R. Endoscopic mechanical lithotripsy of difficult common bile duct stones. *Br J Surg.* 1997;84:1407-1409.
52. Garg PK, Tandon RK, Ahuja V, Makharia GK, Batra Y. Predictors of unsuccessful mechanical lithotripsy and endoscopic clearance of large bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:601-605.
53. Mohammed N, Pinder M, Harris K. Endoscopic biliary stenting in irretrievable common bile duct stones: stent exchange or expectant management – tertiary-centre experience and systematic review. *Frontline Gastroenterol* 2016;7:176-186.
54. Chopra KB, Peters RA, O'Toole PA et al. Randomised study of endoscopic biliary endoprosthesis versus duct clearance for bile duct stones in high-risk patients. *Lancet* 1996;348:791-793.
55. Hartery K, Cullen G, Mulcahy HE. Response. *Gastrointest Endosc* 2017;86:746-747.
56. Farrell JJ, Bounds BC, Al-Shalabi S, Jacobson BC, Brugge WR, Schapiro RH, Kelsey PB. Single-operator duodenoscope-assisted cholangioscopy is an effective alternative in the management of choledocholithiasis not removed by conventional methods, including mechanical lithotripsy. *Endoscopy.* 2005; 37:542-547.
57. Arya N, Nelles SE, Haber GB, Kim YI, Kortan PK. Electrohydraulic lithotripsy in 111 patients: a safe and effective therapy for difficult bile duct stones. *Am J Gastroenterol.* 2004;99: 2330-2334.
58. Hochberger J, Tex S, Maiss J, Hahn EG. Management of difficult common bile duct stones. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2003;13:623-634.
59. Patel SN, Rosenkranz L, Hooks B, Tamasky PR, Rajman I, Fishman DS, Sauer BG, Kahaleh M. Holmium-yttrium aluminum garnet laser lithotripsy in the treatment of biliary calculi using single-operator cholangioscopy: a multicenter experience (with video) *Gastrointest Endosc.* 2014;79:344-348.
60. Neuhaus H, Zillinger C, Born P, Ott R, Allescher H, Rösch T, Classen M. Randomized study of intracorporeal laser lithotripsy versus extracorporeal shock-wave lithotripsy for difficult bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* 1998;47:327-334.
61. Maydeo A, Kwek BE, Bhandari S, Bapat M, Dhir V. Single-operator cholangioscopy-guided laser lithotripsy in patients with difficult biliary and pancreatic ductal stones (with videos) *Gastrointest Endosc.* 2011;74:1308-1314.
62. Clayton ES, Connor S, Alexakis N, Leandros E. Meta-analysis of endoscopy and surgery versus surgery alone for common bile duct stones with the gallbladder in situ. *Br J Surg.* 2006;93:1185-1191.
63. Dasari BV, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, Diamond T, Taylor MA. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 12:CD003327.
64. Peng WK, Sheikh Z, Nixon SJ, Paterson-Brown S. Role of laparoscopic cholecystectomy in the early management of acute gallbladder disease. *Br J Surg.* 2005;92:586-591.
65. Nebiker CA, Baierlein SA, Beck S, von Fläie M, Ackermann C, Peterli R. Is routine MR cholangiopancreatography (MRCP) justified prior to cholecystectomy? *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394:1005-1010.
66. Rogers SJ, Cello JP, Horn JK, Siperstein AE, Schecter WP, Campbell AR, Mackersie RC, Rodas A, Kreuwel HT, Harris HW. Prospective randomized trial of LC+LCBDE vs ERCP/S+LC for common bile duct stone disease. *Arch Surg.* 2010;145:28-33.
67. Chiarugi M, Galatioto C, Decanini L, Puglisi A, Lippolis P, Bagnato C, Panicucci S, Pelosini M, Iaconi P, Seccia M. Laparoscopic transcystic exploration for single-stage management of common duct stones and acute cholecystitis. *Surg Endosc.* 2012;26:124-129.
68. Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS) *Gut.* 2008;57:1004-1021.
69. Jain MK, Jain R. Acute bacterial cholangitis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2006;9:113-121.
70. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007;132:2022-2044.

Lithiases intrahépatiques

Intrahepatic lithiasis

K. Amalou, F. Belghanem, A. Bousseilou

Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital central de l'Armée, Aïn Naâdja, Alger

Email : amalou_kh@yahoo.fr

Mots-clés

Bile; Mutation MDR3;
Cholangiocarcinome; Acide
ursodesoxycholique;
Endoscopie; Chirurgie.

Résumé

La lithiase intra hépatique (LIH) est définie par la présence de calculs dans les voies biliaires intra-hépatiques (VBIH), en amont de la convergence biliaire supérieure (indépendamment de la présence de calculs dans la voie biliaire principale et/ou la vésicule biliaire). Il existe 2 types de LIH: la LIH pigmentaire brune (composée principalement de bilirubinate de calcium après déconjugaison de la bilirubine liée à une stase biliaire et/ou à une infection bactérienne), et la LIH cholestérolique (due à des anomalies dans la composition de la bile se traduisant par un défaut de sécrétion biliaire des phospholipides secondaire à un déficit d'origine génétique du transporteur MDR3 (mutations ABCB4)). Les deux types de LIH ont habituellement une présentation, une prise en charge et un pronostic différents.

La LIH cholestérolique, de connaissance récente, est décrite dans les pays occidentaux sous le terme de syndrome LPAC (low phospholipid associated cholelithiasis) et doit être évoquée en cas de récurrence des symptômes biliaires après cholécystectomie. Les calculs sont généralement de petite taille, sans anomalie associée des voies biliaires. La recherche d'une mutation ABCB4 est nécessaire; le traitement par acide ursodesoxycholique (AUDC) est le plus souvent très efficace.

La LIH pigmentaire, plus fréquente en Extrême-Orient, est associée à des dilatations des voies biliaires et/ou des sténoses; les calculs sont plus gros et la symptomatologie est très variable. La cholangio-IRM est un examen essentiel dans le bilan pré-thérapeutique et l'AUDC est peu efficace en monothérapie.

Que la LIH soit pigmentaire ou cholestérolique, les patients symptomatiques nécessitent une prise en charge multidisciplinaire (endoscopique, percutanée et chirurgicale) qui s'avère souvent complexe.

Abstract

Intrahepatic lithiasis (IHL) is defined as the presence of stones in the intrahepatic biliary tract (IHB), upstream of superior biliary convergence (irrespective of the presence of stones in the main bile duct and/or gallbladder). IHLs are of two types: LIHs with brown pigments (composed mostly of calcium bilirubinate after deconjugation of bilirubin secondary to a biliary stasis and/or bacterial infection), and cholesterolic IHL (due to an imbalance in the composition of the bile resulting from a lack of biliary secretion of phospholipids secondary to a genetic deficit of the MDR3 transporter (ABCB4 mutations)). Both types of IHL usually have different presentation, management and prognosis.

Cholesterolic IHL, of recent knowledge, is known in Western countries as LPAC syndrome (low phospholipid associated cholelithiasis). LPAC syndrome should be mentioned in case of recurrence of biliary symptoms after cholecystectomy. Cholesterolic stones are usually small, and not associated with bile duct abnormalities. Investigation of ABCB4 mutation is required, and ursodesoxycholic acid (UDCA) treatment is usually very effective.

Mots-clés

MDR3 mutation; Cholangio-
carcinoma; Ursodesoxycho-
lic acid; Endoscopy;
Surgery.

Pigmentary LIH is more common in Eastern countries. It is associated with biliary dilatation and/or stenosis; pigmentary stones are bigger and the symptomatology is quite variable. Cholangio-MRI is a key examination in the pre-therapeutic assessment; when used in monotherapy, UDCA is not very efficient.

In both types of IHL, symptomatic patients require complex, and multidisciplinary management (endoscopic, percutaneous and surgical).

Introduction

La lithiase intra-hépatique (LIH) a été décrite dès le 16ème siècle; cependant, ce n'est qu'en 1906 que la première description détaillée de la maladie a été publiée dans la littérature anglaise [1]. Cette pathologie se définit par la présence de calculs dans les voies biliaires intra-hépatiques (VBIH) en amont de la convergence des canaux hépatiques droit et gauche (indépendamment de la présence de calculs dans la voie biliaire principale (VBP) et/ou la vésicule biliaire (VB)) [3,4].

C'est une affection rare qui représente environ 1% de l'ensemble des cas de lithiase dans les pays occidentaux [4]. Sa forme habituelle était décrite en Asie de l'Est, révélée particulièrement par des accès d'angiocholite à répétition et marquée par un risque élevé de cholangiocarcinome [5]. La découverte récente, en Occident, d'une nouvelle entité de LIH appelée « Low phospholipid-associated cholelithiasis (LPAC) » [4], a suscité un regain d'intérêt, et permis une meilleure prise en charge, bien codifiée, et un bon pronostic pour cette pathologie jusque-là très mal connue. Le terme LIH englobe des situations cliniques et radiologiques très variées, aux pronostics et aux traitements différents [4].

Classification

Les LIH sont classées en fonction de leur origine ou en fonction de leur composition chimique [4,5].

A. En fonction de l'origine

1. La LIH secondaire ou de migration

Les calculs se sont formés en dehors des VBIH (le plus souvent dans la vésicule biliaire) et migrent secondairement dans le foie. Ils sont soit associés à une lithiase de la VB ou de la VBP, soit résiduels des précédentes.

2. La LIH primitive

Les calculs sont formés de novo dans les VBIH. C'est la classification la plus pragmatique pour le clinicien (elle ne tient pas compte de l'origine primitive ou secondaire):

2.1. La lithiase sans anomalie des voies biliaires

Elle est caractérisée par des calculs riches en cholestérol. Ils

se forment à la périphérie du foie et sont de petite taille. Les voies biliaires sont normales. Les calculs de la VBP peuvent se voir en cas de migration d'un calcul qui ferait obstacle. Souvent, cette lithiase est associée à une mutation du gène MDR3 à l'état hétérozygote. Sa fréquence serait plus élevée dans les pays occidentaux.

2.2. La lithiase avec anomalie des voies biliaires

- Dilatation des voies biliaires: Il peut s'agir d'anomalies congénitales variables comme la maladie de Caroli (dilatation biliaire segmentaire des VBIH) ou de dilatations des voies biliaires associées à un kyste du cholédoque.
- Sténose des voies biliaires: Soit la sténose est acquise, étant le plus souvent iatrogène (plaie des voies biliaires, sténose anastomotique d'une anastomose bilio-digestive), inflammatoire (cholangite sclérosante primitive ou secondaire), ou due à un cancer des voies biliaires, soit elle est congénitale et on parle dans ce cas de diaphragme.

B. En fonction de la composition des calculs

Il existe 2 types de LIH dans cette catégorie:

- 1- La lithiase pigmentaire, caractérisée par des calculs de bilirubinate de calcium dont la formation est liée à l'infection biliaire.
- 2- La lithiase cholestérolique des VBIH qui est moins répandue et dont la fréquence est en augmentation dans les pays d'Asie du Sud-Est, mais également en Occident. Il s'agit rarement de calculs de cholestérol pur, mais le plus souvent de calculs mixtes, comportant un fort pourcentage de cholestérol, de bilirubine, de sels de calcium et de glycoprotéines. La stase biliaire est à l'origine de la précipitation du cholestérol. Schématiquement, la LIH, peu symptomatique et non infectée, est de nature cholestérolique, alors que la LIH infectée est plutôt de nature pigmentaire.

Epidémiologie

-En Asie

Fréquente en Asie de l'Est, y compris le Japon [6,7] (Tableau 1), la LIH touche les deux sexes (sex ratio =1,1) avec une incidence plus élevée entre la cinquième et la sixième décennie, mais peut apparaître entre 30 et 70 ans [11].

La survenue de la lithiase intra-hépatique est plus fréquente chez les jeunes sujets, tandis que la lithiase intra-hépatique et extra hépatique atteint des sujets plus âgés. Le premier symptôme de LIH apparaît entre 30 et 50 ans, parfois avant.

Les proportions relatives de la LIH par rapport à la lithiase de la vésicule biliaire (LV) sont géographiquement variables, entre l'Est et l'Ouest. En outre, malgré leurs origines ethniques identiques, les proportions diffèrent de manière significative dans les pays de l'Asie de l'Est. À Taïwan, la LIH représente plus de 50% de la LB [6], à Hong Kong 3,1% [10] et à Singapour 1,7% [7] (Tableau 1).

China-Shenyang -Beijing	21.2% 9.2%	Nakayama Nakayama	1986 1986
Taiwan	20.3%	Su	1992
Korea	10.8%	han	1992
Hong Kong	3.1%	Nakayama	1986
Singapour	1.7%	Nakayama	1986
Chile	1.5%	Yarmuch	1989
Italy	1.0%	Gandini	1990

Tableau 1. Prévalence de la LIH dans le monde [7]

Des différences régionales existent au sein même de la Chine; ainsi, Shenyang, dans le nord-est de la Chine, présentait une proportion relative de 21,1% [10] contre seulement 9,2% à Beijing. Au Japon, la prévalence relative a récemment atteint 2,2% [6]. Selon les Enquêtes nationales japonaises menées sur une période de 40 ans, il y a une diminution du nombre de patients atteints d'hépatolithiase et une augmentation constante de l'âge moyen des patients (Tableau 2).

Le pourcentage de patients atteints de LIH uniquement était

de 24,7% en 1985 et a atteint 60,2% en 2011. De la première à la sixième enquête, les calculs du lobe gauche étaient dominants, mais au bout de la 7ème enquête, les calculs du lobe droit sont devenus, à leur tour, prédominants. La composition principale des LIH était constamment bilirubine calcique et des calculs de cholestérol ont été retrouvés chez 5,7– 13,1% des patients [6].

-En Occident

La prévalence de la LIH semble être beaucoup moins importante, n'atteignant pas 1% [6,7], alors que la proportion relative globale d'hépatolithiase est en augmentation (immigration croissante venant d'Asie). Le syndrome LPAC affecte probablement moins de 5% de l'ensemble des patients atteints de lithiase biliaire en Occident. Selon la cohorte LPANGH (LPAC cohorte de l'Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux Généraux de France), le pourcentage de patients porteurs d'une LV symptomatique et présentant un LPAC est de 1%. Cependant, cette proportion pourrait atteindre 20 à 25% des jeunes femmes de moins de 30 ans prises en charge pour lithiase biliaire [4]. Le sex ratio est de 3/1, l'âge moyen de 29,1 ans pour les femmes et 36,7 ans pour les hommes. Le LPAC atteint le jeune adulte, rarement l'adolescent et exceptionnellement l'enfant. Il touche généralement des sujets avec poids normal; une proportion de 3% seulement présente un index de masse corporelle supérieur à 25 kg/m². En Amérique latine, la proportion relative semble être élevée et serait de 2 à 7% [11].

Pathogénie

En termes physiopathologiques, il est logique de classer les calculs en fonction de leur composition. Les principales caractéristiques des 2 types de LIH sont résumées dans le Tableau 3.

	Année	Nombre total de centres	Nombre de centres avec LIH	Nombre de patients	Age moyen	Sexe (M:F)	Incidence des LIH	Calcul résiduel ou récurrent	Cholangio carcinome
1ère	1075-84	2201	380	4191	55	1:1.2	3.0%	-	-
2ème	1985-88	870	286	1813	58	1:1.16	2.3%	23.5%	-
3ème	1989-92	2749	1437	1841	59	1:1.3	2.2%	21.9%	5.2%
4ème	1993-95	1437	224	467	60	1:1.2	1.7%	19.9%	4.3%
5ème	1998	2793	1516	473	63	1:1.16	1.7%	21.0%	2.5%
6ème	2006	2592	319	336	63	1:0.95	0.6%	18.6%	5.9%
7ème	2011	2639	94	299	64	1:0.91	1,8%	29.8%	1.3%

Tableau 2. Caractéristiques des LIH au Japon [6]

Type de calcul	Calculs de cholestérol	Calculs pigmentaires bruns
Composant > 50%	Cholestérol	Bilirubinate de calcium
Fréquence	+	+++
Couleur	Jaunâtre à blanche	Brunes à orange
Géographie principale	Occident	Orient
Sex-ratio	3F/1H	H=F
Taille	Petite (le plus souvent)	Grande (le plus souvent)
Voies biliaires normales	Non Habituellement	Oui (dilatation +/- sténose)

Tableau 3. Les deux types de LIH en fonction de la composition des calculs [3]

A. LIH avec calculs pigmentaires ou mixtes

1. La LIH secondaire ou de migration

Les calculs pigmentaires bruns sont constitués majoritairement de bilirubinate de calcium associé à des quantités variables de cholestérol, d'acides biliaires déconjugés, d'acides gras saturés et de bactéries [8,12]. Ils se forment dans les canaux biliaires par hydrolyse de la bilirubine conjuguée, notamment sous l'action des b-glucuronidases bactériennes. Les principaux facteurs impliqués dans la formation de ces calculs sont donc la stase biliaire et la contamination bactérienne de la bile (qui sont fréquemment associées) et à un moindre degré, la sursaturation de la bile en cholestérol.

La stase biliaire peut être liée à :

- une dilatation primitive congénitale des VBIH (souvent associée à une dilatation de la VBP), relativement fréquente en Asie et exceptionnelle en Occident sous la forme de la maladie de Caroli.
- une sténose acquise (avec dilatation d'amont) de causes variées: postopératoire, cholangite sclérosante primitive ou secondaire, cholangite ischémique post-transplantation, tumeurs.

De même, la prédominance de la LIH dans le lobe gauche pourrait être en rapport avec l'angle aigu formé par le canal hépatique gauche et la VBP, susceptible de favoriser une stase biliaire.

Cependant, le processus étiologique serait plus compliqué et pourrait être régi par de nombreux facteurs (Figure1) [11]:

- **Facteurs environnementaux et ethniques:** Les différences géographiques dans la proportion relative d'hépatolithiase par rapport à tous les cas de cholélithiase sont associées aux facteurs ethniques et environnementaux de la pathogénèse. Dans des études de cohortes [6,7,11], la propor-

tion relative d'hépatolithiase a diminué, alors que le nombre de LV a augmenté (par occidentalisation du régime alimentaire) [7]. En tenant compte des différences notables dans les incidences entre Est et Ouest, et de la différence d'incidence liée à l'âge entre les calculs pigmentaires intra-hépatiques et bruns de la VB, les facteurs génétiques, tels que les types spécifiés de HLA, ont été étudiés en détail [7]. Toutefois, les résultats ne sont pas encore suffisants pour conclure à un rôle significatif.

- **Infection bactérienne et parasitaire:** L'incidence élevée de bactéries dans la bile [9] et des gros calculs suggère une association étroite entre l'infection bactérienne et la formation de calculs pigmentaires bruns. De plus, l'ARNr 16S bactérien est plus fréquent dans les échantillons des LIH pigmentaires brunes que dans ceux des LIH cholésteroliques [9]. L'infection bactérienne des voies biliaires serait due soit à une translocation via le sphincter d'Oddi, soit à une bactériémie du système porte, soit à une infection transitoire à cause d'un certain degré de stase. Parmi les espèces bactériennes isolées de la bile de patients atteints d'hépatolithiase, *E. Coli*, *Clostridium* et *Bactéroïdes* présentent une activité de bêta-glucuronidase [9].

- **Cholangite et stase biliaire:** La principale caractéristique morphologique des canaux biliaires de l'hépatolithiase est la cholangite proliférante chronique [7,9]. C'est une affection caractérisée par une prolifération glandulaire des glandes péri-biliaires extramurales. L'inflammation chronique précède les déformations des canaux biliaires, à type de rétrécissements et/ou de dilatations, qui peuvent, à leur tour, causer des altérations statiques du flux biliaire, en raison du relief inégal de la surface interne des canaux biliaires affectés. De plus, la majorité des glandes en prolifération ont une activité productrice de mucine; ainsi, des quantités excessives de mucine sécrétée dans les surfaces internes des conduits

produisent un microenvironnement constituant un nid pour les calculs en piégeant les sels de calcium et les lipides [9].

• **Anomalies biochimiques et métaboliques:** les LIH à taux de cholestérol élevé et à teneur faible en bilirubine représentent environ 20% des cas d'hépatolithiase [3]. Dans un foie de patients présentant une hépatolithiase, la synthèse du cholestérol de novo et la réactivité enzymatique de la HMG-CoA réductase sont significativement élevées dans

les segments hépatiques affectés et non affectés, indépendamment de la composition chimique du calcul, et une synthèse de la bile (déterminée par l'activité du cholestérol 7alpha-hydroxylase), impliquée dans le catabolisme du cholestérol, est fortement diminuée. Une cholestérogénèse hépatique sur-régulée et une diminution de la synthèse des acides biliaires dans le foie peuvent entraîner une formation de bile hépatique sursaturée en cholestérol.

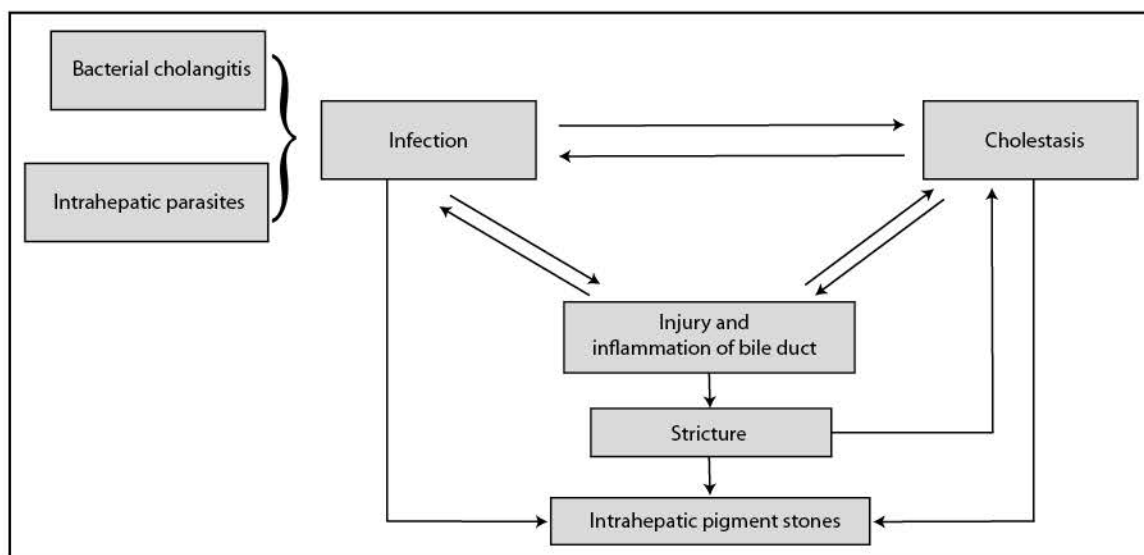


Figure 1. L'infection, la cholestase et le rétrécissement sont les trois principales causes de LIH pigmentaires [11]

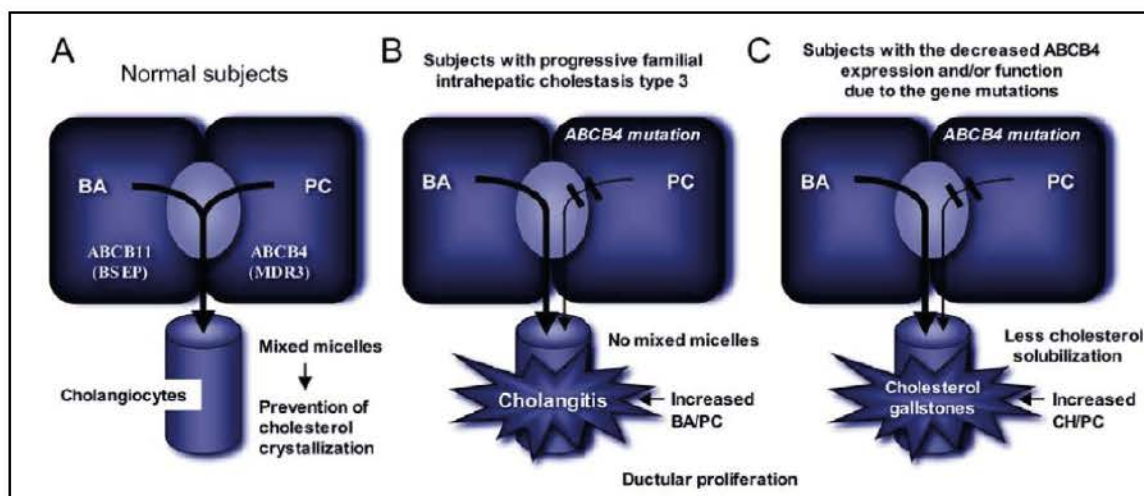


Figure 2. Rôle des phospholipides dans la bile [8]

L'équilibre entre les différents constituants de la bile (cholestérol, acides biliaires (BA), phospholipides et phosphatidylcholine (PC)) assure sa stabilité et le bon fonctionnement hépatobiliaire.

(A). Les transporteurs des acides biliaires, du cholestérol et de la phosphatidylcholine (le principal phospholipide biliaire) à travers la membrane canaliculaire des hépatocytes à des concentrations normales forment des micelles mixtes qui permettent la solubilisation du cholestérol. (B-C). Quand le transporteur des phospholipides, la protéine MDR3 (multidrug resistance) codée par le gène ABCB4, est déficient, les acides biliaires sont transportés sans phospholipides et vont ainsi former de simples micelles qui n'ont pas la capacité de solubilisation du cholestérol. Il va alors se former des microcristaux et des calculs de cholestérol. De plus, les acides biliaires transportés sans phospholipides ont un effet détergent qui va endommager les cholangiocytes adjacents.

B. LIH cholestérolique (Figure 2)

Plus fréquentes en Occident, les LIH cholestéroliques se forment dans des VBIH normales et sont généralement de petite taille. Contrairement à la LV, il n'y a pas d'excès de sécrétion du cholestérol dans la bile, mais un défaut de solubilisation du cholestérol dû à un problème de formation des micelles (associant cholestérol, acides biliaires et phospholipides). Ce problème est causé par une diminution de la sécrétion de phospholipides dans la bile, définissant une nouvelle entité appelée LPAC syndrom (low phospholipid-associated cholelithiasis).

Les phospholipides sont excrétés au pôle canaliculaire des hépatocytes grâce au transporteur MDR3, codé par le gène ABCB4. Ce gène a été identifié comme étant impliqué dans le syndrome LPAC par Rosmorduc et al. en 2001 [14,19]. Il est localisé sur le chromosome 7, locus 21 (7q21).

Toutefois, une mutation germinale de ce gène n'est trouvée que dans 7 à 77% des cas [13], ce qui suggère l'hétérogénéité génétique de la maladie.

Dans la grande majorité des cas, les mutations d'ABCB4 sont ponctuelles, affectant la séquence codante du gène sans localisation préférentielle, et sont de type faux-sens et mono-alléliques [20]. La prévalence et la pénétrance de ces mutations dans la population générale ne sont pas connues.

Les cas sporadiques de syndrome LPAC sont nombreux, ce qui suggère une pénétrance incomplète des mutations d'ABCB4 et l'intervention de gènes modulateurs, ainsi qu'une fréquence élevée de mutations de novo. Il n'a pas été observé de relation génotype-phénotype (fréquence des complications aiguës ou chroniques, ou de la cholestase gravidique) [20].

Aspects cliniques

Quel que soit leur mécanisme physiopathologique, les LIH ont une présentation clinique, une prise en charge thérapeutique et un pronostic différents. Les lithiases cholestéroliques pures posent un problème principalement diagnostique, alors que les lithiases pigmentaires avec anomalies des voies biliaires présentent plutôt un challenge d'ordre thérapeutique.

A. Syndrome LPAC

Le syndrome LPAC (Low PhospholipidAssociated Cholelithiasis), ou lithiasse cholestérolique génétique, est une forme rare de lithiasse biliaire qui a été décrite pour la première fois en 2001 par l'équipe de l'hôpital Saint-Antoine, en établissant le lien entre la mutation du gène MDR3 et la LIH [19].

Cette entité est caractérisée paradoxalement par une diminution de la sécrétion de phospholipides indispensables à la solubilisation du cholestérol, responsable d'une formation de microcristaux et de calculs de cholestérol. Ces lithiases sont à la fois intra- et extra-hépatiques, survenant fréquemment chez des sujets jeunes sans surpoids et récidivant après cholécystectomie [4,13].

• Signes d'appel

Au cours du syndrome LPAC, la LIH est symptomatique, marquée par la survenue d'une colique hépatique typique motivant souvent une cholécystectomie dans 90% des cas [14]. Les symptômes persistent et récidivent en post-cholécystectomie, liés à une LIH ou à une migration de lithiasse.

Parfois, le tableau peut être révélé par un accès d'angiocholite, pancréatite ou cholécystite aiguë [14,19]. La LIH est fréquemment associée à la LV dans 5 à 10% des cas [21]. Il peut être unifocal ou multifocal, et est responsable de la dilatation fusiforme des voies biliaires par obstruction par les calculs, mais sans sténose en aval.

Les calculs biliaires du syndrome LPAC sont jaunes et saturés de cholestérol. L'analyse de la bile révèle un rapport cholestérol/phospholipides élevé [14,19].

Elle peut être associée à une cholestase biologique, avec une élévation des GGT, liée à une agression chronique des cholangiocytes [14,19].

Durant leur grossesse, 50% des patientes atteintes du syndrome LPAC développent une cholestase gravidique [23].

Cela est expliqué par les sécrétions d'hormones (œstrogènes,...) qui favorisent sa survenue. Elle peut être également révélée par la prise de contraceptifs oraux.

• Aspects radiologiques

Les examens radiologiques revêtent une importance capitale dans le diagnostic positif du syndrome LPAC. Ils doivent être interprétés par un radiologue informé au préalable du diagnostic supposé du syndrome LPAC. Le taux de détection des signes radiologiques liés au syndrome LPAC peut aller de 5% (radiologue non initié) à 90% (radiologue expert) (étude LPANGH) [13].

L'échographie est réalisée en première intention, permettant de rechercher des images révélatrices chez 80 à 85% des patients: foyers hyperéchogènes intra-hépatiques avec cône d'ombres postérieur ou images en «queue de comète»

disséminées, boue intra-hépatique, micro-lithiase [13,20,21] (Figure 3). L'échographie Doppler donne un aspect étincelant en queues de comète communément appelé par les Anglo-Saxons "twinkling artifacts", et qui ne sont pas mobiles. Cet aspect permet de différencier entre une micro-lithiase et une aéroliase [4].

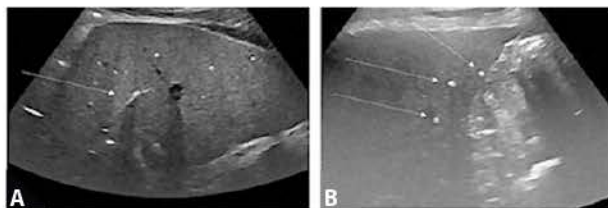


Figure 3. Échographie. (A). Image en queue de comète avec renforcement acoustique postérieur dans le lobe droit (flèche); (B). Calculs hyperéchogènes intra-hépatiques dans le lobe gauche (flèches) [20]

Lorsque les LIH sont nombreuses, on note souvent la présence d'une dilatation des VBIH proximales et distales suggérant une LIH. Bien que le scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent de mettre en évidence ces différentes dilatations des voies biliaires et/ou calculs, leur sensibilité diminue significativement quand il s'agit de micro-lithiase [14,22]. Les dilatations non kystiques des voies biliaires uni ou multifocales en forme de fuseau sont associées à une LIH et à une altération de l'épithélium biliaire [22] (Figure 4). Contrairement à la maladie de Caroli, les dilatations ne présentent aucune association avec une malformation des voies biliaires [22].

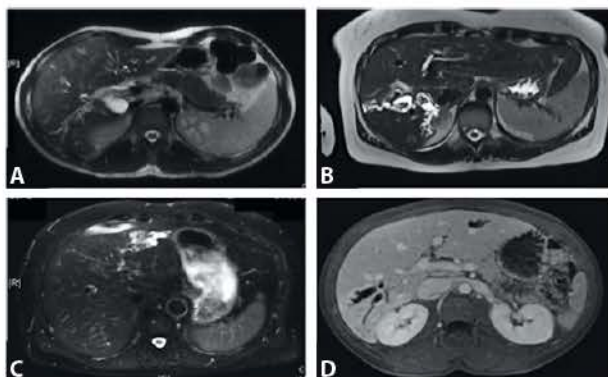


Figure 4. LIH en IRM. (A). Séquence T2: microlithiase sectorielle postérolatérale; (B). Séquence T2 de la hâte: lithiase sectorielle postérolatérale avec macrolithiase et dilatation des voies biliaires; (C). Séquence T2 Haste: lithiase du segment III avec une atrophie de ce segment; (D). Séquence T1 Fat Sat avec injection de gadolinium à la phase portale: lithiase du secteur postérolatéral droit et du segment III [20].

L'imagerie en coupe permet de mettre en évidence un certain nombre de complications: cholangite chronique (Figure 4), cholangite aiguë (Figure 5a), abcès intra-hépa-

tique (Figure 5b), dysmorphie hépatique (atrophie des zones les plus touchées), signes d'hypertension portale et, très rarement, cholangiocarcinome intra-hépatique (cancer des voies biliaires) [22].

L'échoendoscopie trouve rarement sa place dans le diagnostic positif, car l'IRM est un examen non invasif, à résultats équivalents [22]. La cholangiographie per-opératoire ou au cours d'une radiologie interventionnelle peut montrer des anomalies biliaires: dilatation, calculs, sténoses, etc.



Figure 5. (A). Reconstruction d'une séquence 3D biliMR. Visualisation de l'aspect de cholangite de l'arbre biliaire, avec dilatations et sténoses segmentaires. Les canaux droits sont dilatés et les canaux gauches sont le site de sténoses diffuses [20]. (B). Cho- langiographie au cours du drainage biliaire radiologique percu- tané. Visualisation de la dilatation des voies biliaires (étoile), de calculs endobiliaires (flèche) et d'une sténose biliaire (croix) [20].

• Diagnostic

- Critères diagnostiques

En 2003, l'équipe de Saint-Antoine a ainsi pu établir pour la première fois que la présence d'au moins 2 des 3 critères suivants était fortement associée à la mutation ABCB4: 1) début des symptômes avant l'âge de 40 ans; 2) récurrence des symptômes après cholécystectomie; et 3) mise en évidence, par échographie, de foyers hyper-échogènes intra-hépatiques avec soit des renforcements postérieurs (« queues de comète ») correspondant à des dépôts canaux de cristaux de cholestérol, soit des cônes d'ombre correspondant à des calculs ou micro-calculs. Par ailleurs, la même équipe a montré que les caractéristiques cliniques, radiologiques et de l'analyse de la bile des patients atteints de syndrome LPAC sans mutation ABCB4 étaient identiques à celles des patients mutés pour ABCB4 [15].

- Diagnostic positif

Devant des symptômes évocateurs, le syndrome LPAC peut être confirmé de 3 façons différentes: le génotypage ABCB4, l'analyse de la bile et l'échographie hépatique.

1) Le diagnostic génétique repose sur la mise en évidence d'une mutation du gène ABCB4. Si le variant du gène ABCB4 est de type non-sens, le diagnostic génétique est confirmé (altération majeure de la fonction de la protéine MDR3). Si le variant est de type faux-sens, situation plus

fréquente, son rôle pathogène devra être étayé par son référencement préalable dans des formes familiales bien documentées de syndrome LPAC ou par ses effets connus sur la fonction de la protéine MDR3. Il est donc légitime de réaliser un génotypage ABCB4 si le diagnostic de syndrome LPAC est évoqué [7]. Il est utile mais non indispensable pour la confirmation du diagnostic de syndrome LPAC, cependant, il est coûteux et non disponible en pratique courante.

2) La recherche d'un déficit en phospholipides par l'analyse de la bile nécessite une expertise biochimique très spéciali-

sée [7], de plus sa réalisation sur le terrain est difficile. Elle ne peut donc pas être proposée comme élément de confirmation en pratique courante.

3) C'est la réalisation d'une échographie à la recherche de signes évocateurs, réalisée par un opérateur informé du but de l'examen, qui est, en pratique, le moyen le plus pertinent pour confirmer le diagnostic. En effet, chez les patients atteints de syndrome LPAC avec mutation ABCB4, cette échographie experte révèle des anomalies typiques dans 88 à 95% des cas [4] (Figure 6).

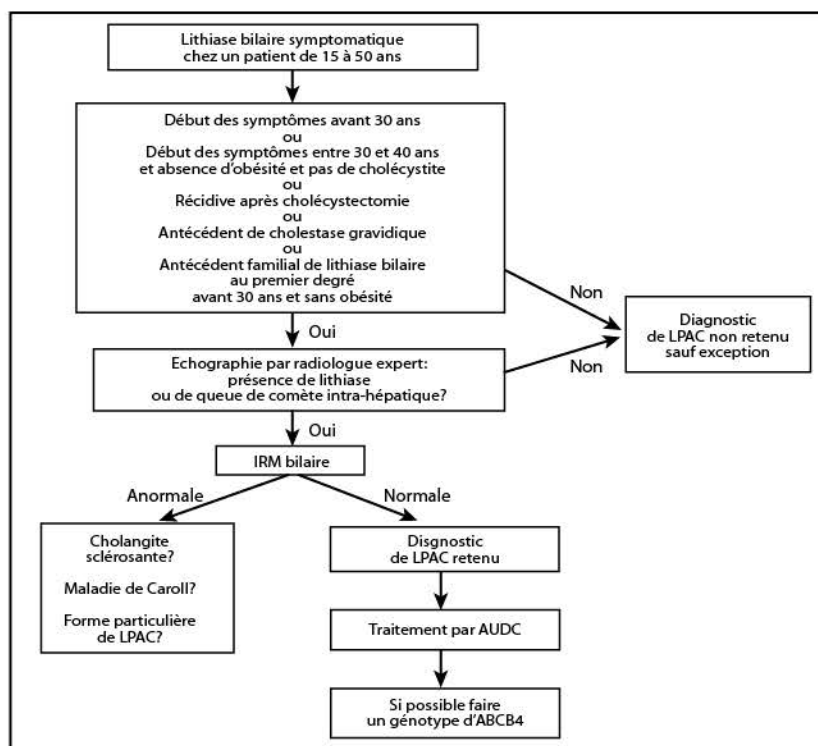


Figure 6. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du syndrome LPAC [13]

• Formes particulières du syndrome LPAC

La plupart des patients non traités présentent des symptômes récidivants. Le type de description du syndrome LPAC correspond à un tableau évocateur de migration lithiasique (colique hépatique associée à une augmentation fugace des transaminases) (étude LPANGH).

Le plus souvent, il n'y a pas de syndrome septique, donc pas d'angiocholite, et il est rare que des calculs de la VBP soient mis en évidence par l'échoendoscopie ou par la Bili IRM.

La cholécystectomie n'évite pas la récurrence de ces manifestations évocatrices de migration en cas de syndrome LPAC, alors que ces symptômes disparaissent sous AUDC. De

plus, un patient sur cinq atteint du syndrome LPAC présente au moins un épisode de pancréatite biliaire au cours du suivi, avant ou après cholécystectomie (étude LPANGH).

À l'inverse, alors que plus de 90% des patients atteints du syndrome LPAC présentent une LV, la cholécystite est beaucoup plus rare (aux alentours de 10% des patients) qu'en cas de lithiase banale symptomatique (étude LPANGH).

L'histoire naturelle du syndrome LPAC pourrait expliquer la faible incidence de la cholécystite lithiasique, la LIH étant symptomatique avant la LV avec, pour conséquence, une cholécystectomie souvent pratiquée à un âge jeune, prévenant ainsi le risque de cholécystite.

Dans à peu près 5% des cas, le syndrome LPAC est responsable d'une dilatation sacculaire des VBIH qui moulent les macro-calculs cholestéroliques sans sténose biliaire sous-jacente. Le diagnostic différentiel à évoquer est la dilatation primitive congénitale des VBIH (maladie de Caroli diffuse ou dilatation primitive localisée à un lobe ou un segment).

En cas de grossesse, la moitié des patientes atteintes de syndrome LPAC présente une cholestase gravidique [24]. Ce fait n'est pas surprenant étant donné que les mutations ABCB4 sont rencontrées dans 15% des cas de cholestase gravidique.

B. LIH avec anomalies des voies biliaires

L'entité dénommée cholangite purulente récidivante d'Extrême-Orient (Oriental recurrent pyogenic cholangitis) correspond à la forme angiocholite de la dilatation primitive des voies biliaires, associée de façon fréquente mais non constante à une LIH [6,7].

• Signes d'appel

Les manifestations peuvent débuter à tout âge, mais plus volontiers vers la cinquantaine. La fréquence des crises de douleurs biliaires et d'angiocholite est très variable et l'affection peut rester asymptomatique pendant des dizaines d'années [7].

• Evolution

Des complications infectieuses graves peuvent survenir, à type d'abcès hépatiques ou de choc septique. Les secteurs du foie où prédominent les calculs peuvent s'atrophier.

Cette atrophie semble secondaire à la thrombose de la branche porte correspondante, au contact du foyer infectieux biliaire [9]. La survenue d'un cholangiocarcinome (rapportée à l'inflammation chronique de l'épithélium biliaire) est observée chez 2 à 10% des LIH asiatiques (la présence d'une infection parasitaire biliaire représentant un facteur de risque supplémentaire) [7,9].

Des cas similaires ont également été décrits chez des patients caucasiens, mais les données sont peu disponibles. Les facteurs de risque de cholangiocarcinome intra-hépatique chez les patients ayant une LIH ne sont pas bien établis, toutefois, une durée des symptômes supérieure à 10 ans, une atrophie hépatique et la présence d'une anastomose biliodigestive sont identifiées comme tels dans certaines études.

• Diagnostic

Le diagnostic est habituellement posé grâce aux données de

l'échographie: dilatation des VBIH (et éventuellement extra hépatiques) avec formations hyper-échogènes avec ou sans cône d'ombre postérieur au sein des zones dilatées.

L'imagerie pré-thérapeutique doit permettre non seulement de déterminer le siège exact des calculs, rechercher une sténose des canaux biliaires et un éventuel cholangiocarcinome associé, réalisant ainsi une « cartographie » des voies biliaires (y compris les voies extra-hépatiques à la recherche de calculs et d'anomalies associées), mais également de décrire l'aspect du parenchyme hépatique (atrophie) et sa perfusion (Figure 10).

Mieux que le scanner, l'IRM biliaire et hépatique sont des examens de référence dont la performance diagnostique est très proche de celle de la cholangiographie rétrograde. Le recours à la cholangiographie directe est désormais limité aux actes thérapeutiques en raison du risque de complications, en particulier la surinfection.

Traitement

A. Syndrome LPAC

• Traitement médical

Le traitement du syndrome LPAC repose sur un traitement prolongé par AUDC à la posologie de 10 mg/kg/j (AMM obtenu en 2011 dans cette indication) [13].

L'acide ursodésoxycholique est un acide biliaire hydrophile, avec des mécanismes d'action multiples:

- il potentialise l'effet du MDR3 en augmentant son activité résiduelle par le biais de mécanismes de régulation et de signalisation intracellulaire;
- il protège l'épithélium biliaire en diminuant l'effet détergent des acides biliaires hydrophobes;
- il réduit la quantité d'acides biliaires hydrophobes tout en augmentant le pool d'acides biliaires hydrophiles au moyen de mécanismes de signalisation intracellulaires (synthèse, importation, exportation, hydroxylation, sulfatation et conjugaison des acides biliaires) et une réduction de la réabsorption intestinale de substances endogènes;
- il solubilise le cholestérol;
- il diminue l'inflammation en réduisant l'expression des cytokines pro-inflammatoires;
- il augmente la sécrétion de bile, en particulier celle de son composé alcalin [19,14,25].

La posologie quotidienne recommandée est de 7 à 10 mg/kg/j, mais peut être augmentée à 20 mg/kg/j [19].

Il n'est pas nécessaire d'attendre la confirmation génétique du diagnostic pour commencer le traitement AUDC.

Ce traitement permet, dans la majorité des cas, la disparition des symptômes dès les toutes premières semaines de traitement. Cet effet est surtout spectaculaire chez les patients avec douleurs biliaires répétitives et rapprochées qui disparaissent sous AUDC. En revanche, les anomalies échographiques disparaissent beaucoup plus lentement, en quelques mois, voire en quelques années [7]. Cette disparité entre l'amélioration clinique et l'amélioration radiologique pourrait suggérer qu'une partie des symptômes serait plus liée aux cristaux de cholestérol et à l'inflammation des canaux biliaires qu'aux calculs intra-hépatiques.

L'amélioration clinique peut être partielle sous AUDC à cette posologie, avec diminution, mais sans disparition, du nombre et de l'intensité des crises douloureuses. En dehors d'une mauvaise observance du traitement par AUDC ou de douleur d'une autre origine, une augmentation de la posologie d'AUDC peut être proposée. Les régimes alimentaires sont inefficaces et non recommandés.

En cas d'hypercholestérolémie, le traitement par statine est préférable au traitement par fibrate [14]. Lorsque le syndrome LPAC apparaît après le début du traitement par des œstrogènes et des progestatifs, la nécessité de maintenir ces derniers devra être évaluée, et d'autres alternatives devront être explorées.

En cas d'échec de l'optimisation du traitement par AUDC, un traitement adjuvant par ezetimibe peut être proposé sur la base d'arguments physiopathologiques, et sans que la preuve de son efficacité clinique ait été apportée.

• Traitement chirurgical et interventionnel

La majorité des patients porteurs du syndrome LPAC ont subi une cholécystectomie avant même que le diagnostic du syndrome LPAC ne soit posé. Dans le cas contraire, la cholécystectomie ne doit pas être réalisée, sauf en cas de LV symptomatique où elle s'avère nécessaire. Dans ce cas, établir si une symptomatologie est liée à une LV ou aux dommages intra-hépatiques du syndrome devient problématique [14].

La cholécystectomie n'est clairement indiquée que dans les cas de cholécystite aiguë. Dans les autres cas (pancréatite aiguë, migration lithiasique, cholangite aiguë), le traitement par AUDC est privilégié, et la cholécystectomie ne peut être envisagée qu'en cas d'échec du traitement [13].

En cas de LIH prolongée, compliquée d'un abcès et/ou d'angiocholites à répétition, un traitement interventionnel (endoscopique ou radiologique) doit être entamé, le but étant d'assurer un drainage biliaire et une vidange des voies

bilaires. Le drainage biliaire est réalisé en plaçant un stent ou un drain dans les segments hépatiques atteints, et l'extraction des calculs se fait par ramonage à l'aide d'une dormia ou au ballonnet. Lorsque les calculs sont nombreux, gros ou impactés, le recours à une lithotripsie mécanique (ou autre) est une option possible [13]. La cholangioscopie peut également être utilisée dans l'extraction des LIH [13].

Recourir à la radiologie interventionnelle par voie percutanée peut se justifier en cas d'échec du traitement endoscopique. Dans le cas d'un échec ou d'une impossibilité à réaliser un drainage biliaire par voie percutanée ou endoscopique, et malgré un traitement médical optimal, le traitement chirurgical est le traitement de choix [14].

Il consistera à réaliser une résection de la partie du foie responsable de la symptomatologie et obtenir une clairance des voies biliaires. Les principes du traitement chirurgical reposent sur une résection économe du parenchyme, en raison de la topographie de l'arbre biliaire intra-hépatique et de la propagation de la lithiasique; ils impliquent presque systématiquement une résection anatomique (Figure 3).

Si une cholestase existe, les voies biliaires doivent être drainées efficacement avant la réalisation de la résection chirurgicale. Pendant l'intervention, les principales difficultés rencontrées impliquent la modification des rapports anatomiques, associées à une atrophie des segments affectés par la lithiasique.

La récurrence des LIH après une intervention chirurgicale n'est pas à exclure, mais reste rare.

Cela est probablement dû à la mise sous traitement par AUDC postopératoire. Compte tenu du faible risque de récurrence et l'absence d'anomalie constitutionnelle des voies biliaires, il n'existe aucune recommandation sur les indications d'anastomose biliodigestive. La résection chirurgicale est également le traitement curatif de choix en cas de complications néoplasiques, comme le cholangiocarcinome intra-hépatique [19] (Figure 9).

En cas d'insuffisance hépatique terminale avec cirrhose biliaire secondaire ou LIH massive compliquée de sepsis répétés, une indication de greffe du foie peut être justifiée [14,7] (Figures 4 et 6).

• Le dépistage familial

Un dépistage familial par échographie experte (et/ou génotypage si une mutation ABCB4 a été mise en évidence chez le proband) pourra être proposé aux parents du 1er degré de plus de 18 ans.

Une échographie de dépistage normale chez un sujet jeune asymptomatique pourra être renouvelée quelques années plus tard, car les signes radiologiques évocateurs du syndrome LPAC peuvent survenir ultérieurement.

Le dépistage par échographie est moins rentable chez les hommes qui présentent une pénétrance des mutations ABCB4 incomplète. Chez les parents asymptomatiques avec lithiase intra-hépatique, il est raisonnable de proposer un traitement par AUDC.

La diffusion des connaissances et des expériences auprès de l'ensemble des collègues chirurgiens et collègues radiologues concernant les signes cliniques et radiologiques du syndrome LPAC (aspect en queue de comète ou micro-lithiase intra-hépatique) devrait permettre un meilleur dépistage de ce syndrome, et de transformer l'histoire naturelle de la maladie grâce au traitement par AUDC.

B. LIH avec anomalies des voies biliaires

Les objectifs généraux et les moyens du traitement sont indiqués dans le Tableau 4. Le traitement de la LIH est difficile, en particulier si les calculs sont diffus et associés à des anomalies multiples des voies biliaires. Il n'y a pas de traitement consensuel et une approche multidisciplinaire doit être considérée.

Dans cette situation de macrolithiase pigmentaire, l'AUDC peut aussi être proposé malgré un faible niveau de preuve. En effet, la teneur riche en cholestérol de ces calculs pigmentaires ou mixtes est relativement importante et un effet bénéfique du traitement par AUDC a été décrit dans la LIH de la maladie de Caroli [26].

L'élimination des calculs peut être réalisée par des techniques percutanées trans-hépatiques et/ou endosco-

piques, souvent associées à une lithotripsie et à la mise en place de drains endobiliaires interne-externe jusqu'à évacuation complète des calculs. Ces gestes requièrent un niveau d'expertise élevée et doivent souvent être reproduits.

Le traitement endoscopique trans-papillaire est souvent limité à l'extraction des calculs proximaux (canaux hépatiques communs, droit et gauche) et nécessite la réalisation d'une sphinctérotomie risquant de majorer ultérieurement le risque d'angiocholite.

La plupart des équipes ont abandonné l'évacuation chirurgicale des calculs par ouverture des voies biliaires associée à une anastomose biliodigestive en raison d'un taux élevé de complications infectieuses et de récurrence.

Toutefois, certains ont proposé la mise en place d'une anse jéjunale en situation sous-pariétale (dite à la chinoise), permettant un abord percutané pour d'éventuelles manœuvres instrumentales ultérieures.

La chirurgie de résection hépatique est le traitement de choix en cas de LIH uni-lobaire (en particulier gauche), d'abcès hépatiques récidivants ou d'atrophie lobaire, de suspicion de cholangiocarcinome ou encore d'échecs des autres modalités thérapeutiques.

Enfin, en cas de maladie diffuse très symptomatique ou de cirrhose biliaire secondaire décompensée, la transplantation hépatique est la seule option envisageable.

D'une manière générale, les indications de ces traitements sont posées au cas par cas en évaluant le risque spontané de complications et la morbidité du geste envisagé. Une simple surveillance associée à un traitement par AUDC est un choix raisonnable chez les patients asymptomatiques [27].

Objectifs :
• Suppression des épisodes d'angiocholite
• Prévention de la récurrence, la progression et les complications
• Élimination des calculs et correction de la stase biliaire
Moyens :
• Traitement médical (acide ursodésoxycholique)
• Traitement endoscopique
• Traitement percutané
• Traitement chirurgical
• (Transplantation hépatique)

Tableau 4. Objectifs et moyens du traitement des LIH avec anomalies des voies biliaires [5]

Pronostic

Le traitement par AUDC à la posologie de 10 mg/kg est associé à une disparition du prurit et une diminution du risque de prématurité. À cette posologie, aucun effet indésirable n'a été rapporté. Bien que le pronostic à long terme ne soit pas encore connu, le syndrome LPAC peut être considéré dans la grande majorité des cas, comme étant sans gravité si le traitement par AUDC est bien suivi.

Enfin, d'exceptionnels cas de cirrhose biliaire secondaire et

de cholangiocarcinome ont été publiés ces dernières années.

Conclusion

La LIH est une affection polymorphe dont la compréhension reste incomplète malgré le progrès majeur qu'a constitué l'identification du syndrome LPAC. Pour le clinicien, les points les plus importants sont, dans le cadre du LPAC, d'évoquer le diagnostic et, dans le cadre de la LIH avec anomalies des voies biliaires, de considérer les options thérapeutiques dans une optique multidisciplinaire.

Références

- Nitin Rao AR. Intrahepatic stones – an etiological quagmire; Indian Journal of Gastroenterology 2004 Vol 23;201-202.
- Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001;120:1459-67.
- Feng X, Zheng S. Classification and management of hepatolithiasis: A high-volume, single-center's experience. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2012;1(4):151-156
- Chazouillères O. Lithiase intra hépatique. *Hepato Gastro* 2014; 21:679-686.
- Ponchon T. Traitement de la lithiase intra hépatique. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:577-579.
- Suzuki Y, Mori T. Hepatolithiasis: analysis of Japanese nationwide surveys over a period of 40 years. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21:617-622.
- Tsui WM, F.R.C.Path. Hepatolithiasis and the Syndrome of Recurrent Pyogenic Cholangitis: Clinical, Radiologic, and Pathologic Features. *Seminars in liver disease*.2011;31(1): 33-48.
- Shoda J. Molecular Pathogenesis of Hepatolithiasis - A Type of Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis. *Frontiers in Bio-science*, 2006;11:669-675.
- Qiao T, Ma RH, Luo XB, Luo ZL, and Zheng PM. "Cholecystolithiasis is associated with Clonorchis sinensis infection". *PLoS ONE* 2012 vol. 7, no. 8, Article ID e42471.
- Pan S, Li X, Jiang P, et al. "Variations of ABCB4 and ABCB11 genes are associated with primary intrahepatic stones". *Molecular Medicine Reports* 2015;11(1):434-446.
- Ran X, Yin B, and Ma B. Four Major Factors Contributing to Intrahepatic Stones. *Hindawi Gastroenterology Research and Practice* Volume 2017.
- Vitek L, Carey MC. New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:122-9.
- Condat B. Le syndrome LPAC (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis) : mythe ou réalité ? *PostU FMC-HGE.*; 2016.p. 1-8.
- Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2(1):29-36.
- Poupon R, Rosmorduc O, Boëlle PY, Chrétien Y, Corpechot C, Chazouillères O, Housset C, Barbu V. Genotype-phenotype relationships in the low phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: a study of 156 consecutive patients. *Hepatology* 2013;58:1105-10.
- Poupon R, Arrivé L, Rosmorduc O. The cholangiographic features of severe forms of ABCB4/MDR3 deficiency-associated cholangiopathy in adults. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:380-7.
- Poupon R, Arrivé L, Rosmorduc O. The cholangiographic features of severe forms of ABCB4/MDR3 deficiency-associated cholangiopathy in adults. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:380-7.
- Tougeron D, Fotsing G, Barbu V, Beauchant M. ABCB4/MDR3 gene mutations and cholangiocarcinomas. *J Hepatol* 2012;57: 467-8.
- Sakpal SV, Babel N, Chamberlain RS. Surgical management of hepatolithiasis HPB (Oxford) 2009;11:194-202
- Rosmorduc O, Poupon R, Hermelin B. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001;120(6):1459-67.
- Goubault P, et al. Low-Phospholipid Associated Cholelithiasis (LPAC) syndrome: A synthetic review. *Journal of Visceral Surgery* (2019).
- Poupon R, Barbu VR, Chamouard P, Wendum D, Rosmorduc O, Housset C. Combined features of low phospholipid-associated cholelithiasis and progressive familial intrahepatic cholestasis 3. *Liver Int* 2010;30(2):327-31.
- Benzimra J, Derhy S, Rosmorduc O, Menu Y, Poupon R, Arrivé L. Hepatobiliary anomalies associated with ABCB4/MDR3 deficiency in adults: a pictorial essay. *Insights Imaging* 2013; 4(3):331-8.
- Wendum D, Barbu V, Rosmorduc O, Arrivé L, Fléjou J-F, Poupon R. Aspects of liver pathology in adult patients with MDR3/ABCB4 gene mutations. *Virchows Arch* 2012;460(3): 291-8.
- Condat B, Zanditenas D, Barbu V, Hauuy MP, Parfait B, El Naggar A, Collot V, Bonnet J, Ngo Y, Maftouh A, Dugué L, Balian C, Charlier A, Blazquez M, Rosmorduc O. Prevalence of low phospholipid-associated cholelithiasis in young female patients. *Dig Liver Dis* 2013;45:915-9.
- Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol* 2015;62(1):S25-37.
- Ros E, Navarro S, Bru C, Gilibert R, Bianchi L, Bruguera M. Ursodeoxycholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome. *Lancet* 1993;342:404-6.
- Kusano T, Isa T, Ohtsubo M, Yasaka T. Natural progression of untreated hepatolithiasis that shows no clinical signs at its initial presentation. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:114-7.

Biomarqueurs moléculaires dans les cancers digestifs

Molecular biomarkers of digestive cancers

ZC. Amir

Service d'Anatomie, de Cytologie pathologiques et de Biopathologie, CHU Mustapha Bacha, Alger

E-mail : z_c_amir@yahoo.fr

Conflit d'intérêt : aucun

Mots-clés

Cancer avancé; Biomarqueurs moléculaires; Thérapies ciblées.

Keywords

Advanced cancer; Molecular biomarkers; Targeted therapies.

Résumé

Le cancer se définit actuellement comme une maladie de l'ADN à l'origine d'une prolifération cellulaire autonome et incontrôlée, secondaire à une accumulation d'anomalies génétiques. Les progrès récents en biologie moléculaire ont permis une meilleure compréhension des mécanismes de la carcinogénèse, une meilleure connaissance des cibles moléculaires et le développement de nouvelles thérapies spécifiques dites "ciblées". Parmi les anomalies moléculaires ayant une implication thérapeutique et/ou pronostique en cancérologie digestive, on décrit les mutations de RAS (KRAS et NRAS), BRAF, l'instabilité microsatellite (MSI) dans le cancer colorectal, la surexpression ou l'amplification de HER2 dans les cancers œsogastriques, les mutations de Kit et PDGFRA dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Ces anomalies moléculaires ont révolutionné l'approche de la prise en charge des cancers digestifs localement avancés ou métastatiques.

L'immunohistochimie (pour la surexpression du Kit, MSI et HER2), l'hybridation in situ (CISH ou FISH pour les amplifications) et la PCR en temps réel pour la recherche des mutations (RAS, BRAF, ...), sont des techniques de mises en évidence de ces anomalies génétiques, effectuées sur un échantillon d'ADN extrait de la tumeur. La fiabilité des résultats dépendra de la qualité de l'échantillon et de l'étape pré-analytique (qualité de la fixation, durée...).

Abstract

The current definition of cancer is a DNA disease resulting in an autonomous and uncontrolled cell proliferation, secondary to an accumulation of genetic abnormalities. Recent advances in molecular biology brought a better understanding of the mechanisms of carcinogenesis, improved knowledge of molecular targets and development of new specific so-called 'targeted' therapies. Molecular abnormalities involving therapy and/or prognosis in digestive cancer include RAS mutations (KRAS and NRAS), BRAF mutations, microsatellite instability (MSI) associated with colorectal cancer, HER2 overexpression and amplification in eso-gastric cancer, Kit and PDGFRA mutations in gastro-intestinal stromal tumors (GISTs). All of these genetic instabilities have led to redefine the management approach of locally advanced or metastatic digestive cancers.

Immunohistochemistry (for Kit, MSI and HER2 overexpression), in situ hybridization (CISH or FISH) and real-time PCR RAS and BRAF mutations are protocols and methods for detecting genetic abnormalities. They are applied on DNA tumor sample. Reliability of the results depends on sample quality and preliminary analysis (quality of fixation, duration...).

Introduction

Les progrès récents en biologie moléculaire ont permis une meilleure compréhension des mécanismes de la carcinogénèse, une meilleure connaissance des cibles moléculaires et le développement de nouvelles thérapies "ciblées". Ces

anomalies moléculaires ont révolutionné l'approche de la prise en charge des cancers digestifs localement avancés ou métastatiques. Actuellement, les thérapies ciblées autorisées disposent d'un biomarqueur conditionnant leur prescription, rendant ainsi indispensable l'accès au testing moléculaire.

Les techniques de mises en évidence de ces anomalies génétiques comprennent l'immunohistochimie (pour la surexpression du Kit, MSI et HER2), l'hybridation in situ (CISH ou FISH pour les amplifications) et la PCR en temps réel pour la recherche de mutations (RAS, BRAF, ...).

Les progrès thérapeutiques et l'affinement diagnostique permis par la biologie moléculaire offrent aujourd'hui la possibilité d'envisager de multiples options thérapeutiques.

En effet, la disponibilité de facteurs biologiques pronostiques et/ou prédictifs d'efficacité des traitements permet un choix thérapeutique « à la carte », dans le but d'améliorer la survie des patients. De plus, ce « guidage moléculaire » permet aussi d'éviter d'administrer des médicaments potentiellement toxiques, coûteux et probablement inefficaces. Par ailleurs, la réalisation de ces analyses de biomarqueurs moléculaires nécessite une bonne coordination entre cliniciens et pathologistes.

HER2 et cancer gastrique

HER2, human epidermal growth factor receptor 2, est une protéine impliquée dans les mécanismes de signalisation intracellulaire contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation de la cellule. Le gène la codant est un proto-oncogène appelé HER2/neu, identifié au niveau du chromosome 17q21.

Le pronostic des cancers gastriques dépend de l'extension pariétale et métastatique, mais aussi de la surexpression et/ou amplification de HER2. Les patients présentant un adénocarcinome gastrique à un stade avancé ou métastatique doivent bénéficier d'un testing HER2. Un statut HER2 positif est un facteur de mauvais pronostic, associé à une maladie plus agressive. Une surexpression et/ou une amplification de HER2 est décrite dans 10 à 30% des adénocarcinomes gastriques.

Seuls les patients dont la tumeur est positive pour HER2 seraient éligibles à un traitement par trastuzumab. La thérapie ciblée des adénocarcinomes de l'estomac, du bas œsophage et de la JOG à un stade localement avancé et/ou métastatique ont fait leur apparition fin 2009; il s'agit de l'herceptine (trastuzumab), utilisé depuis plusieurs années dans les cancers du sein surexprimant HER2 en situation métastatique et adjuvante. Il y a 2 façons d'évaluer le statut HER2. L'immunohistochimie (IHC) évalue la quantité de la protéine HER2 présente dans les cellules cancéreuses. L'hybridation in situ en fluorescence (FISH) évalue le nombre de copies du gène HER2 présentes dans les cellules cancéreuses.

La détermination du statut HER2 se fait sur biopsie ou pièce

opératoire par la technique d'immunohistochimie pour une évaluation première; les tumeurs avec une forte expression en immunohistochimie de la protéine HER2 (score 3+) sont considérées positives. Une surexpression équivoque (2+) nécessite une recherche complémentaire d'une amplification par la technique d'hybridation in situ (de type FISH à la fluorescéine ou CISH utilisant un chromogène).

En effet, c'est l'essai de phase III ToGA qui aurait démontré l'efficacité du trastuzumab (anti-HER2) dans les cancers gastriques surexprimant HER2 [1,2]. Le trastuzumab, en association avec la capécitabine ou le 5-fluorouracil et le cisplatine, a été approuvé par l'Agence européenne des médicaments pour le traitement de ces cancers avec un statut HER2 positif (score 3+ en immunohistochimie ou 2+ en IHC/hybridation in situ fluorescente [FISH] ou argentique [SISH] positive).

Anomalies moléculaires des cancers colorectaux

La biologie moléculaire du côlon a permis d'identifier les altérations génétiques ou chromosomiques du CCR et de distinguer 2 types d'anomalies génétiques:

- Les tumeurs avec instabilité génétique ou tumeurs MSI, représentant 15% des CCR;
- Les tumeurs avec instabilité chromosomique (CIN+) qui représentent 85% des CCR. Elles sont caractérisées par une perte d'un morceau de chromosome (Loss Of Heterozygosity). Il s'agit essentiellement des mutations et perte du gène APC, la plupart des mutations RAS, de P53 et peu de mutations BRAF. Elles se développent préférentiellement dans le côlon gauche et chez l'homme.

Mutations RAS et anti-EGFR dans les cancers colorectaux (CCR)

Le gène KRAS code pour une protéine ancrée à la face interne des membranes cytoplasmiques et impliquée dans la transduction du signal du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire via des récepteurs de surface. Les mutations somatiques de KRAS sont à l'origine de l'activation de la voie de signalisation Ras/Raf/Map, indépendantes de la fixation du ligand au récepteur.

En plus des mutations KRAS dans l'exon 2, d'autres mutations activatrices RAS peuvent constituer des biomarqueurs prédictifs négatifs pour les anti-EGFR dans les cancers colorectaux métastatiques (CCRM) (Mut. KRAS: 35-45% des CCRM: codon 12 et 13 exon 2; autres mutations rares: exon 3 codons 61/ exon 4 codon 117 et 146). Les mutations NRAS et HRAS sont moins fréquentes, estimées à 1-3% des CCRM [3].

Les caractéristiques cliniques et démographiques (ethnie, âge, état, performance), le type de tumeur primitive et le nombre de métastases sont similaires entre les patients avec RAS non muté et ceux avec RAS muté. Par conséquent, tous les patients présentant un cancer colorectal à un stade avancé ou métastatique doivent bénéficier d'un génotypage RAS de leur tissu tumoral [4].

Une mutation KRAS ou NRAS (codon 12, 13 ou 61) confère une résistance au traitement anti-EGFR et donc, les patients au stade IV (avancé et/ou métastatique) ne bénéficieront pas d'un traitement anti-EGFR.

La technique communément usitée pour la détermination du statut RAS est la PCR en temps réel [5].

Mutation BRAF et cancer colorectal

BRAF est un proto-oncogène impliqué dans la voie de signalisation intracellulaire KRAS-MAP kinase.

L'activation de récepteurs membranaires par liaison avec leurs ligands spécifiques induit une activation en cascade de cette voie et la stimulation de plusieurs fonctions cellulaires. BRAF est normalement activé par les protéines RAS. Il peut également être activé par des mutations dites "gain de fonction" ou "activatrices"; le proto-oncogène devient alors un oncogène. Les mutations apparaissent généralement au cours des phases initiales de l'oncogénèse.

La mutation BRAF V600E (8% environ des CCR) est un facteur pronostique péjoratif, surtout dans le CCR métastatique [6]. La connaissance de ce statut tumoral peut inciter à une intensification d'emblée du traitement médical de 1ère ligne [7].

La détection de cette mutation est systématique depuis 2011; elle doit être recherchée si le RAS est sauvage, car ces mutations seraient mutuellement exclusives. La mutation BRAF serait associée à un phénotype MSI dans 50% des cas. La technique de détermination du statut RAS est en premier lieu le screening par immunohistochimie qui est communément admis, et les cas surexprimant l'anticorps anti-BRAF V600E sont confirmés par la technique de PCR en temps réel.

Malgré les récents progrès dans l'amélioration de la survie globale des patients avec CCR, de nombreuses études montrent que ces patients avec CCR BRAF muté présentent toujours une résistance à la plupart des thérapies systémiques, y compris les traitements anti-EGFR, et le pronostic demeure pauvre [8]. Les tumeurs BRAF muté seraient associées au sexe féminin, à l'âge avancé du patient, à l'emplace-

ment (côté droit du côlon) et au type mucineux à l'histologie et de haut grade avec métastases péritonéales [7,9-10]. Il a également été rapporté que même les formes localisées de CCR sans déficit du système de réparation des mésappariements présentant une mutation de BRAF sont de plus mauvais pronostic que les autres.

Instabilité microsatellitaire IMS (ou MSI pour Micro-Satellite Instability) et cancer gastrique et colorectal

L'instabilité microsatellitaire est présente dans 10 à 15% des CCR sporadiques; elle permet le screening du syndrome de Lynch ou HNPCC. Ce dernier est généralement suspecté devant un patient jeune, âgé de moins de 60 ans dans un contexte familial. La mise en évidence d'une instabilité des microsatellites et/ou d'une perte d'expression des protéines MMR témoigne d'une défaillance d'un système de réparation des mésappariements de l'ADN, qui définit le phénotype dMMR, déficient MMR; ce qui renforce la présomption clinique de syndrome de Lynch et constitue une indication théorique formelle de consultation d'oncogénétique et d'étude moléculaire à la recherche d'une mutation constitutionnelle des gènes MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).

Dans 1 cas sur 5 environ, ce déficit est d'origine héréditaire (syndrome de Lynch) et dans les autres cas, il s'agit d'un déficit acquis. En cas de détection d'une perte d'expression des protéines MLH1 et/ou PMS2, seuls les patients n'ayant pas de mutations de BRAF nécessitent une consultation d'oncogénétique.

Le statut est déterminé en immunohistochimie à l'aide des anticorps anti-MLH1, MSH2, MSH6, et PMS2: la perte de l'une de ces protéines (MLH1 le plus souvent) dans les noyaux des cellules carcinomateuses traduit le phénotype MSI.

La détermination du phénotype MSI par les techniques de PCR est considérée comme un « gold standard ». Elle indique le génotype des 5 marqueurs et permet de distinguer:

- Les tumeurs sans instabilité (MSS ou "microsatellite stable");
- Les tumeurs MSI-Low (MSI-L) présentant une instabilité au niveau d'un seul marqueur (moins de 20% d'instabilité);
- Les tumeurs MSI-High (MSI-H) montrant une instabilité de deux marqueurs au moins (>40% d'instabilité).

Seul le phénotype MSI-H est cliniquement significatif, ce qui constitue une indication à l'immunothérapie. Le statut MSI est un facteur de bon pronostic des CCR de stade localisé. Les récides et l'évolution métastatique sont rares.

Par ailleurs, les tumeurs MSI sont résistantes au traitement adjuvant par 5FU. L'étude MAGIC montre que les patients avec instabilité microsatellitaire (MSI+) non traités par chimiothérapie ont un excellent pronostic (médiane de survie globale non atteinte), alors que les patients MSI+ traités par chimiothérapie péri-opératoire ont une survie particulièrement limitée (9 mois de médiane).

Ce résultat est confirmé par les données asiatiques de l'étude du XELOX en adjuvant, montrant l'absence d'efficacité de la chimiothérapie dans le sous-groupe des patients dont la tumeur présentait une instabilité microsatellitaire [11-16].

Ainsi, les CCR de stade II MSI réséqués ne doivent pas faire l'objet d'une chimiothérapie adjuvante, y compris lorsqu'il existe des facteurs de mauvais pronostic.

Mutations KIT, PDGFRA et tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

La majorité des tumeurs mésenchymateuses digestives sont des GISTs. Elles sont issues des cellules interstitielles de Cajal, associées à des mutations constitutives activatrices des gènes KIT et PDGFRA dans 85% des cas.

Plus de 150 mutations différentes ont été identifiées avec une fréquence variable en fonction du gène et du caractère localisé ou avancé des tumeurs: gène KIT (exon 11 la plus fréquente, exon 9, exons 13 et 17 rares), la variété de mutations sur le gène PDGFRA étant plus faible (essentiellement exon 18, exons 12 et 14 rares).

Les mutations de l'exon 18 de PDGFRA sont presque exclusivement associées aux tumeurs gastriques et sont de bon pronostic.

La recherche des mutations KIT/PDGFRA est essentiellement à visée thérapeutique, en vue de l'élaboration d'un traitement par inhibiteur de KIT (Imatinib), destiné aux GIST métastatiques ou localement avancées.

Les mutations de sensibilité à l'imatinib sont les mutations de l'exon 11 de KIT, alors que les mutations de l'exon 9 de KIT sont de moins bonne sensibilité, d'où l'indication de doubler la dose d'imatinib à 800 mg/j. La mutation D842V de l'exon 18 de PDGFRA est une mutation de résistance à l'imatinib, mais elle est aussi associée à un bon pronostic [17,18].

Technique de détermination des anomalies génétiques

L'analyse des biomarqueurs est effectuée sur un fragment de tumeur, souvent fixé et inclus en paraffine (biopsie ou résection chirurgicale, tumeur primitive ou métastase). La détection d'une anomalie moléculaire dans un échantillon par PCR dépend de la qualité de cet échantillon, de la proportion de cellules tumorales et de la sensibilité de la technique qui doit être de l'ordre de 5%.

Les modifications d'expression des protéines (perte d'expression pour les gènes suppresseurs de tumeur, sur-expression pour les oncogènes) sont évalués par immunohistochimie sur coupes en paraffine. La qualité d'un immunomarquage dépend de la qualité de l'échantillon, de l'anticorps utilisé pour la détection de la protéine et des techniques d'immunohistochimie.

L'étape pré-analytique est cruciale, une fixation adéquate dans une quantité suffisante de formol tamponné (éviter la sous et la surfixation) est incontournable pour des résultats fiables.

CMS1 MSI immune 14%	CMS 2 Canonical 37%	CMS 3 Métabolic 13%	CMS 4 Mesenchymal 23%
MSI- H, CIMP High, Hypermutation	SCNA High	MSI statut SCNA Low, CIMP Low	SCNA High
BRAF mutations		KRAS mutations	
Activation et infiltration immune	WNT & MYC activation	Dérégulation métabolique	Infiltration stromale Activation TGF- β Angiogenèse
Pronostic bon si N0 Survie après rechute faible	Pronostic intermédiaire	Pronostic intermédiaire	Pronostic mauvais en situation métastatique
Localisation à droite	Gauche	Droit/Gauche	Gauche

CIMP: phénotype méthylateur des îlots cytosine-guanine

SCNA: Altération somatiques

* Guinney J, et al., 2015

Tableau 1. Classification CMS et corrélation phénotypique

Le contrôle du tissu tumoral par le pathologiste en qualité et en quantité d'ADN est nécessaire pour éviter les faux négatifs. Pour augmenter la quantité d'ADN, des coupes de 5 à 10 µ sont réalisées et le pathologiste doit au préalable réaliser une macro ou microdissection.

Un contrôle qualité interne et externe sont requis pour la validation de la technique et des résultats [18].

Classification moléculaire CMS (Consensus Molecular Système) des cancers colorectaux

Le CCR constitue un groupe hétérogène pour cela un Consortium international d'experts a récemment proposé 4 sous-types de CCR, caractérisés par des facteurs moléculaires, biologiques et cliniques (Tableau 1). Cependant, 20%

des CCR n'appartiennent à aucun de ces 4 groupes.

Conclusion

Des biomarqueurs spécifiques des tumeurs permettront de sélectionner rigoureusement les patients les plus susceptibles de répondre à un traitement particulier, et de mieux prévenir l'apparition d'effets toxiques chez ceux qui ont le moins de chance d'en tirer bénéfice.

La détermination du statut RAS avant la prescription du traitement anti-EGFR est obligatoire pour les patients atteints de CCRm.

Les étapes pré-analytiques doivent être optimisées et contrôlées afin de garantir la qualité des acides nucléiques (fixation, étape de macrodissection,...).

Références

- Gomez-Martin C, Lopez-Rios F, Aparicio J, Barriuso J, Garcia-Carbonero R, Pazo R, et al. A critical review of HER2-positive gastric cancer evaluation and treatment: from trastuzumab, and beyond. *Cancer Lett*. 2014; 351:30-40.
- Van Krieken JH, Jung A, Kirchner T, Carneiro F, Seruca R, Bosman FT, Quirke P, Fléjou JF, Plato Hansen T, de Hertogh G, Jares P, Langner C, Hoefler G, Ligtenberg M, Tiniakos D, Tejpar S, Bevilacqua G, Ensari A. KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program. *Virchows Arch*. 2008; 453:417-31.
- Normanno N, Pinto C, Castiglione F, Bardelli A, Gambacorta M, Botti G, Nappi O, Siena S, Ciardiello F, Taddei G, Marchetti A. KRAS mutations testing in colorectal carcinoma patients in Italy: from guidelines to external quality assessment. *PLoS One*. 2011; 6(12):e29146.
- Shinagawa T, Tanaka T, Nozawa H, Emoto S, Muroto K, Kaneko M, Sasaki K, Otani K, Nishikawa T, Hata K, Kawai K, Watanabe T. National Comprehensive Cancer Network Guidelines NCCN. Comparison of the guidelines for colorectal cancer in Japan, the USA and Europe. *Ann Gastroenterol Surg*. 2017; 2:6-12.
- Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1023-34.
- Sepulveda AR, Hamilton ST, Allegra CJ, et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer. Guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *J Mol Diagn*. 2017;19:187-225.
- Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Masi G, Sensi E, Schirripa M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014;50:57-63.
- Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013; 31:3664-3672.
- Gong J, Cho M, Fakih M. RAS and BRAF in metastatic colorectal cancer management. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7:687-704.
- Ogino S, Shima K, Meyerhardt JA, McCleary NJ, Ng K, Hollis D, et al. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in stage III colon cancer: results from intergroup trial CALGB 89803. *Clin Cancer Res* 2012; 18:890-900.
- Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:3219-26.
- Olschwang S, Bonaïti C, Feingold J, Frébourg R, Grandjouan S, Lasset C, et al. Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas. *Bull Cancer* 2004; 91:303-15.
- Ribic CH, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:247-257.
- Gatalica Z, Vranic S, Xiu J, Swensen J, et al. High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Fam Cancer*. 2016; 15:405-412.
- Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372:2509-2520.
- Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO /European sarcoma network working group. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7):vii49-55.
- Selves J. Biomarqueurs moléculaires des cancers digestifs: indications, modalités d'analyse et circuit du prélèvement. (Toulouse) POST'U (2015).
- Thiel A, Ristimäki A. Toward a molecular classification of colorectal cancer: the role of BRAF. *Front Oncol* 2013; 3:281.

Syndrome d'Abernethy: une entité clinique rare à connaître

Abernethy Syndrome: a rare clinical entity to know

S. Daddi Addoun ^[1], R. Kerbouche ^[1], O. Drir ^[1], I. Ouled Cheikh ^[1], N. Guessab ^[1], N. Afredj ^[1], F. Harbi ^[2], D. Chabi ^[3], N. Debzi ^[1]

[1] Service d'Hépatologie, CHU Mustapha, Alger

[2] Service de Cardiologie A2, CHU Mustapha, Alger

[3] Service d'Imagerie médicale, Centre Pierre et Marie Curie, CHU Mustapha, Alger

Email : s.daddi-addoun@hotmail.com

Mots-clés

Abernethy; Malformation congénitale; Veine porte; Syndrome hépatopulmonaire; Transplantation hépatique.

Keywords

Abernethy; Congenital malformation; Portal vein; Hepatopulmonary syndrome; Liver transplantation.

Résumé

Le syndrome d'Abernethy, décrit pour la première fois en 1793, désigne un shunt porto-systémique congénital secondaire à une hypoplasie ou à une absence de veine porte. Il s'agit d'une entité rare, avec seulement 61 cas rapportés dans le monde, classée dans la catégorie des «fistules portosystémiques congénitales». Plusieurs formes sont à distinguer selon la persistance ou non d'une circulation porte hypoplasique. Les absences congénitales de veine porte sont fréquemment associées à des malformations cardiaques et à des tumeurs hépatiques.

Parmi les complications du syndrome d'Abernethy, on distingue l'encéphalopathie et le syndrome hépatopulmonaire. Les options thérapeutiques de cette pathologie comprennent les fermetures du shunt (radiologique ou chirurgicale) et la transplantation hépatique.

Abstract

Abernethy syndrome was first described in 1793. It is defined as a portosystemic shunt secondary to hypoplasia or absence of portal vein. It is a rare condition with only 61 reported cases worldwide, and classified as Congenital Portosystemic Fistula."

Several forms can be identified, based on whether the hypoplastic portal circulation is persistent or not. Congenital absence of veins is associated with cardiac defects and liver tumors.

The most common complications of Abernethy syndrome are encephalopathy and hepatopulmonary syndrome. Treatment options of this disorder include shunt occlusion (radiological or surgical) and liver transplantation.

Observation

Nous rapportons le cas d'un jeune homme âgé de 18 ans, présentant depuis un an une cyanose avec des épisodes de syncopes. On note dans ses antécédents pathologiques une appendicectomie à l'âge de 11 ans. Par ailleurs, il était sans antécédent de pathologie hépatique et aucun cas similaire n'a été retrouvé au sein de sa famille.

En premier lieu, le patient a été exploré en cardiologie. Une échographie cardiaque a objectivé un ventricule gauche dilaté avec aspect de non compaction du ventricule gauche en latéro-apicale, de bonnes fonctions systoliques avec une fraction d'éjection à 53% et de bonnes fonctions diasto-

liques, une absence de valvulopathies et des cavités droites non dilatées sans HTAP. Le diagnostic de cardiomyopathie par non-compaction du ventricule gauche fut posé. Le patient a été traité médicalement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

La persistance des symptômes, d'ailleurs non expliqués par l'atteinte cardiaque du patient, a motivé la poursuite des investigations.

L'épreuve de contraste au sérum salé isotonique a montré une opacification de l'oreillette gauche après 7 battements par rapport à l'oreillette droite, témoignant ainsi de la présence d'un shunt artérioveineux intra-pulmonaire.

Un syndrome hépato-pulmonaire a donc été évoqué, d'où l'orientation du patient vers le service d'Hépatologie pour rechercher une pathologie hépatique.

À l'admission, le patient était conscient, apyrétique, anictérique, avec une cyanose péri-buccale et des extrémités. Il avait une tension artérielle à 110/80 mm Hg et une fréquence cardiaque à 60 battements par minute. L'examen digestif ne retrouvait pas d'hépatomégalie, ni de splénomégalie ou d'ascite cliniquement décelable. Il n'avait pas de circulation veineuse collatérale ni de signe clinique d'insuffisance hépatique. Il présentait, par contre, des signes d'hypoxémie avec une saturation en oxygène à 83% au repos et un hippocratisme digital (Figure 1). Par ailleurs, l'examen neurologique ne retrouvait pas de signes d'encéphalopathie hépatique et l'auscultation cardio-vasculaire était sans anomalie.



Figure 1. Hippocratisme digital

L'exploration fonctionnelle hépatique ne retrouvait pas de syndrome de cytolyse ni de cholestase, mais un syndrome d'insuffisance hépatocellulaire avec un TP à 53% et un facteur V à 36%.

L'hémogramme du patient, ainsi que le bilan rénal, la glycémie, le bilan phosphocalcique, le fer sérique et le bilan lipidique étaient strictement normaux. Le bilan thyroïdien était également normal. La gazométrie artérielle était venue confirmer l'hypoxie avec une pression partielle de l'oxygène à 62,6 mm Hg. La radiographie du thorax était sans anomalie.

L'écho-Doppler hépatique montrait une veine cave inférieure perméable non dilatée, et mettait surtout en évidence l'absence du tronc porte et des branches portales intra-hépatiques. La veine mésentérique supérieure se drainait directement dans la veine hépatique médiane.

L'angioscanner abdominal (Figure 2 a, b) montrait un foie de taille normale, de contours réguliers, de densité homogène et de rehaussement normal ainsi qu'une absence de dilatation des voies biliaires intra- et extra-hépatiques. Par ailleurs, il confirmait les données de l'écho-Doppler en objectivant une absence du tronc porte avec veine mésentérique supérieure et tronc spléno-mésaraïque se jetant directement dans la veine cave inférieure à hauteur de l'abouchement des veines sus-hépatiques, réalisant un shunt portocave et une artérialisation hépatique avec augmentation du calibre de l'artère hépatique atteignant 7 mm. Nous avons également noté l'absence de voies de dérivation avec des veines splénique et mésentérique supérieure de calibre normal.

Au vu de ces résultats, le diagnostic de syndrome d'Abernethy de type « 1a » a été posé, associé à une cardiopathie par non compaction du ventricule gauche. L'indication de transplantation hépatique a été discutée, étant donné la présence d'un syndrome hépato-pulmonaire.

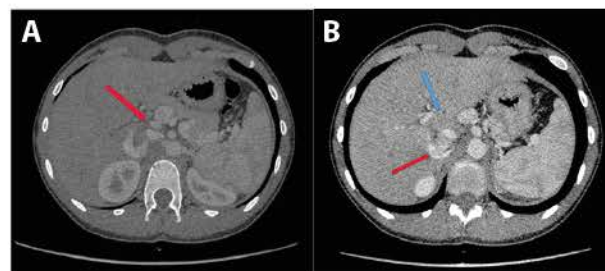


Figure 2. (A). Coupe mettant en évidence le shunt (flèche rouge) (B). Absence de veine porte (flèche bleue) et veine cave inférieure (flèche rouge)

Discussion

Les circonstances de découverte du syndrome d'Abernethy sont variées. Il peut être suspecté en période prénatale [1], lors de l'échographie obstétricale qui peut visualiser d'une façon directe le shunt ou mettre en évidence des signes d'appel indirects tels que l'élargissement de la veine ombilicale et/ou de la veine cave inférieure, mais le plus souvent, il est diagnostiqué en période postnatale, fortuitement lors d'un examen d'imagerie effectué pour l'exploration d'une masse hépatique ou d'une hypoxie dans le cadre d'un syndrome hépato-pulmonaire [2], comme c'était le cas de notre patient.

Dans un premier temps, l'origine cardiaque a été suspectée, ce qui a permis de diagnostiquer la cardiomyopathie, mais celle-ci n'ayant pas élucidé les symptômes, un complément d'exploration a été effectué, aboutissant au diagnostic de

syndrome d'Abernethy.

L'échographie-Doppler abdominale est l'examen clef du diagnostic [3]. Elle peut mettre en évidence des communications anormales entre le système porte et le système cave sans signe d'hypertension portale avec une hypoplasie, voire une absence du réseau portal (Figure 3). Chez notre patient, elle a permis de poser le diagnostic.

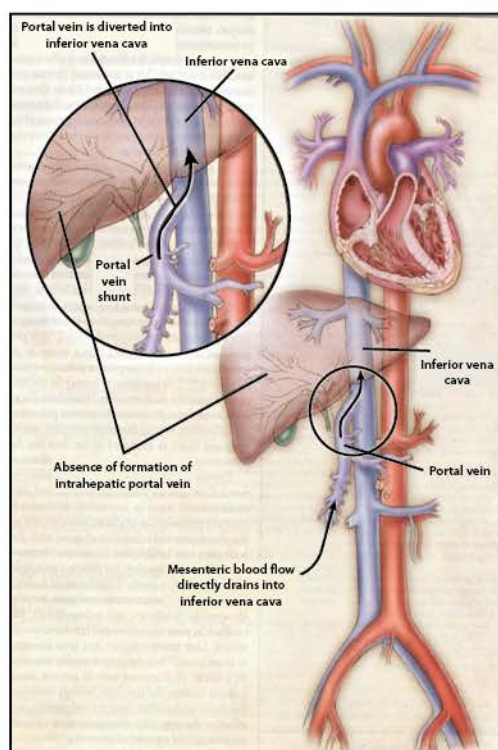


Figure 3. Schéma du shunt porto-systémique représentant le syndrome d'Abernethy type 1 [11]

Il est important de savoir que l'absence congénitale de veine porte est différente d'une thrombose porte, et cela, par l'absence d'hypertension portale et l'absence de collatérales, car, par définition, il s'agit d'une malformation congénitale non consécutive à une cirrhose ou un obstacle acquis.

L'angio-scanner abdominal avec injection de produit de contraste pourra confirmer le diagnostic et apportera plus de précisions quant à la localisation du shunt, sa taille et son type anatomique. Il permettra également de détecter les nodules hépatiques souvent associés [3].

L'échographie cardiaque est aussi utile pour rechercher des malformations cardiaques associées.

D'après la classification de Morgan et Superina de 1997 (Figure 4), le syndrome d'Abernethy que présentait notre patient était de type 1, puisqu'il n'y avait aucune vascularisa-

tion portale du parenchyme hépatique, par opposition au type 2 qui présenterait une circulation portale hypoplasique, et de sous type « a » étant donné qu'il n'y a pas de réunion des veines splénique et mésentérique supérieure avant d'atteindre la veine cave inférieure.

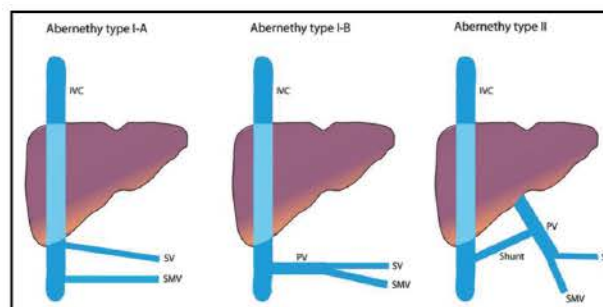


Figure 4. Classification de Morgan et Superina [15]

Cette classification est importante, car chaque type possède ses caractéristiques. Ainsi, le type 1 a une prédominance féminine, une présentation à un âge jeune et une forte association avec d'autres malformations, notamment cardiaques [4,5].

Parmi les pathologies associées, les malformations cardiaques et les pathologies hépatiques sont les plus fréquemment retrouvées [6]. Les communications interauriculaires, les communications interventriculaires, la transposition des gros vaisseaux, le situs inversus et la coarctation de l'aorte sont les malformations cardiaques les plus décrites dans la littérature. Cependant, aucune de ces associations n'a été retrouvée chez notre patient. En revanche, nous avons observé une cardiomyopathie par non-compaction du ventricule gauche, qui est une malformation jamais décrite auparavant.

Sur le plan hépatique, de multiples pathologies ont été également rapportées, telles que l'élargissement de l'artère hépatique retrouvée chez notre patient et dont l'origine primitive ou secondaire était difficile à préciser, l'atésie des voies biliaires et les tumeurs hépatiques, retrouvées notamment dans le type 1, comme l'hépatoblastome, le carcinome hépatocellulaire, les hémangiomes, les hamartomes, les sarcomes et l'hyperplasie nodulaire focale.

Le recours à l'IRM hépatique, voire à la biopsie hépatique afin de caractériser ces lésions est souvent nécessaire. Les anomalies biologiques recensées sont la cytolyse, la cholestase et l'insuffisance hépatique. Cette dernière, constatée chez notre patient, n'est pas expliquée en l'absence de signes

morphologiques de cirrhose. En effet, dans une série de 5 patients [7], une biopsie hépatique était réalisée chez 2 patients à cause de l'élévation chronique des phosphatases alcalines ou pour évaluer la fibrose sur un foie hétérogène.

Les troubles de la crase sanguine présents chez notre patient (TP inférieur à 50%) laissaient envisager uniquement une ponction-biopsie hépatique trans-jugulaire.

Enfin, d'autres pathologies associées, comme le syndrome de Goldenhar (dysplasie oculo-auriculo-vertébrale), le syndrome de Turner, l'hyperplasie congénitale des surrénales, les méningiomes cérébelleux, les hémangiomes cutanés et polypose rectocolique, la polysplénie et la dysplasie rénale kystique ont été décrites [8].

Bien souvent, les auteurs ont eu des difficultés à distinguer ce qui est associé de ce qui est consécutif à ce shunt.

Néanmoins, trois principales complications semblent reconnues et bien décrites: (*) L'encéphalopathie qui est fréquemment retrouvée dans le syndrome de type 1 et à un âge assez avancé. Ceci pourrait s'expliquer par une majoration progressive du shunt ou une diminution de la tolérance cérébrale des produits toxiques, l'IRM cérébrale étant dans ce cas contributive en objectivant des signes d'encéphalopathie porto-systémique comme un hypersignal des noyaux lenticulaires sur les séquences en pondération T1 [9]; (**) Les abcès cérébraux qui seraient dus à une bactériémie à départ splanchnique avec échappement aux filtres hépatiques et pulmonaire ; (***) Le syndrome hépatopulmonaire. Cette dernière complication décrite était suspectée chez notre patient devant des signes cliniques d'hypoxie, et confirmée par gazométrie artérielle et échocardiographie de contraste [10].

Le diagnostic de syndrome hépatopulmonaire a donc été retenu, malgré l'absence d'hypertension portale, critère classique de diagnostic. En effet, le syndrome hépatopulmonaire peut accompagner le syndrome d'Abernethy sans que ses mécanismes ne soient complètement élucidés [6].

Sur le plan thérapeutique, la fermeture de la fistule chez les patients symptomatiques présente un grand bénéfice, avec de bons résultats à 4 ans, notamment en cas de syndrome hépatopulmonaire [11]. Les techniques utilisées sont la radiologie interventionnelle précoce avec mise en place de dispositifs endovasculaires, l'embolisation du shunt porto-systémique ou la ligature chirurgicale.

Toutefois, ces options ne peuvent être envisagées que dans le cas du syndrome de type 2. En effet, pour le syndrome

d'Abernethy de type 1, la transplantation hépatique est la seule option thérapeutique. Dans le cas de notre patient, porteur d'un syndrome d'Abernethy de type 1, nous avons indiqué la transplantation hépatique, étant donné l'absence de veine porte et l'existence d'une insuffisance hépatique.

Dans une revue de la littérature, la transplantation hépatique était justifiée soit par un nodule à potentiel dégénératif, un carcinome hépato-cellulaire, une fibrose hépatique avancée ou un syndrome hépato-pulmonaire. Elle a été aussi envisagée chez un garçon de 4 ans souffrant d'un syndrome hépato-pulmonaire et dont la PaO₂ était acceptable [12].

La transplantation hépatique est actuellement le seul traitement du syndrome hépato-pulmonaire ayant prouvé son efficacité et permis sinon la disparition, du moins une nette amélioration des troubles de l'oxygénation en post-opératoire dans plus de 85% des cas [10]. Il est important de considérer que la grande majorité des syndromes hépato-pulmonaires s'aggravent avec le temps et que la transplantation hépatique devrait être réalisée avant la survenue d'une hypoxémie très sévère (PaO₂ < 50 mmHg) qui majorerait la mortalité postopératoire [13].

Pour notre patient, nous avons recommandé une transplantation hépatique, il pourrait s'agir, en l'occurrence, d'une transplantation orthotopique à donneur cadavérique, en raison de l'absence de veine porte chez le receveur. Un cas similaire a déjà été rencontré et une transplantation orthotopique a été pratiquée par une équipe chinoise avec une bonne évolution jusqu'à 20 mois postopératoire [14]. Dans un autre cas, une transplantation à donneur vivant a été réalisée avec succès grâce à la reconstruction de la veine porte en utilisant le shunt natif et la veine portale droite du donneur [15].

Conclusion

Le syndrome d'Abernethy représente donc une entité complexe dont la gravité est liée aux malformations associées et à la survenue de complications telles que le syndrome hépatopulmonaire et les tumeurs hépatiques.

Du fait de la rareté de cette entité et de l'absence d'études contrôlées, il est recommandé de se référer aux cas rapportés dans la littérature pour proposer une prise en charge adéquate et nécessairement multidisciplinaire.

Ce cas clinique nous a permis de rapporter un élément important. Il s'agit d'une malformation cardiaque associée au syndrome d'Abernethy jamais décrite auparavant: la cardiomyopathie par non-compaction du ventricule gauche.

Références

01. Achiron R. Diagnosis of congenital agenesis of the fetal portal venous system. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet, Gynecol.* 2009 Dec.
02. Xie L. A 10-year-old boy with dyspnea and hypoxia: Abernethy malformation masquerading as pulmonary arteriovenous fistula. *BMC Pediatr.* 2019 Feb.
03. Ponziani J. Congenital extrahepatic portosystemic shunt: description of four cases and review of the literature. *Ultrasound.* 2018 Oct.
04. Morgan G, Superina R. Congenital absence of the portal vein: two cases and a proposed classification system for portosystemic vascular anomalies. *J Pediatr Surg.* 1994 Sep.
05. Spruijt OA. Pulmonary arterial hypertension combined with a high cardiac output state: three remarkable cases. *Pulmonary circulation journal* April 2013.
06. Tiriau S. Le syndrome d'Abernethy. Thèse de doctorat en médecine, sous la direction du Dr Piloquet, Angers, faculté de médecine de Nantes, 2006.
07. Lisovsky M. Congenital extrahepatic portosystemic shunts (Abernethy malformation): a histopathologic evaluation. *Surg Pathol.* 2011 Sep.
08. Morse SS. Congenital absence of the portal vein in oculo-auriculovertebral dysplasia (Goldenhar syndrome). *Pediatr Radiol* 1986.
09. Rovira A. MR Imaging Findings in Hepatic Encephalopathy. *American Journal of Neuroradiology* October 2008.
10. Thevenot T, Pastor CM, Cervoni JP, Jacquelinet C, Nguyen-Khac E, Richou C, Heyd B, Vanlemmens C, Mantion G, Di Martino V, Cadranel J. Le syndrome hépatopulmonaire.
11. Tercier S. Congenital portocaval fistula associated with hepato pulmonary syndrome: ligation vs liver transplantation. *Pediatr Surg.* 2006 Feb.
12. Kinane B, Sjirk J, Westra MD. Case 31-2004: a four-year-old boy with hypoxemia. *N Engl J Med* 2004; 351:1667-75.
13. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:192-7.
14. Xiang W. Type I congenital extrahepatic portosystemic shunt treated by orthotopic liver transplantation: A case report. *World J Clin Cases.* 2019 Apr.
15. Yilmaz C. Live donor liver transplantation for a child presented with severe hepatopulmonary syndrome and nodular liver lesions due to Abernethy malformation. *Pediatr Transplant.* 2017 Mar.

Gastronews

S. Berkane

Service de Gastroentérologie, CHU Mustapha Bacha, Alger

Email : sberkane@yahoo.fr

Risques à long terme des inhibiteurs de la pompe à protons

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) figurent parmi les médicaments les plus prescrits. Les indications appropriées des IPP comprennent l'infection à *Helicobacter pylori*, l'œsophagite érosive, la maladie ulcéreuse gastro-duodénale et la prévention des ulcères de stress chez les patients admis aux unités de soins intensifs.

Cependant, les IPP sont souvent utilisés de manière inappropriée et trop longtemps. L'augmentation de l'usage des IPP au cours des deux dernières décennies a remis en question les effets à long terme de ces médicaments. Cette mise au point fait une revue de la littérature sur les risques à long terme des IPP et les niveaux de preuve de l'association IPP- effets indésirables, le plus souvent faibles ou nuls. L'association entre l'usage des IPP et l'infection, en particulier à *Clostridium difficile* et la pneumonie, a fait l'objet de plusieurs études. Il a été rapporté que l'altération de la microflore gastro-intestinale par les IPP créait un environnement propice au développement de ces types d'infections. Une étude au moins a suggéré que l'usage au long cours des IPP augmentait le risque de démence. Les interactions médica-

menteuses sont importantes mais souvent négligées lors de la prescription d'un IPP. L'interaction potentielle entre les IPP et les agents antiplaquettaires a fait l'objet de nombreuses études, notamment le clopidogrel. L'une des récentes préoccupations soulevées par l'utilisation des IPP est l'implication de ces derniers dans le développement ou la progression de la maladie rénale chronique. Certaines études suggèrent également que les IPP contribuent au développement de diverses carences en micronutriments, hypomagnésémie, hypocalcémie et déficit en vit B12. À long terme, les IPP pourraient également entraîner des troubles osseux avec un risque élevé de fractures.

La plupart des données de la littérature sur les effets secondaires des IPP à long terme reposent sur des études observationnelles ou rétrospectives, et de méta-analyses. Des études de qualité supérieure sont nécessaires dans ce domaine. En attendant, il faut évaluer le rapport bénéfice-risque des IPP à long terme et ne les prescrire que lorsque cela est nécessaire.

Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf.* 2018 Nov 19; 10:2042098618809927

La prescription de probiotiques améliore les taux d'éradication de *Helicobacter pylori*

En raison de la baisse des taux d'éradication et de l'augmentation des effets indésirables, les probiotiques sont progressivement devenus un complément important des schémas thérapeutiques d'éradication standard de l'*Helicobacter pylori*. Le but de cette méta-analyse est d'évaluer l'efficacité et la sécurité des probiotiques dans l'éradication de *H. pylori*, de chercher le moment propice et la durée optimale de la supplémentation en probiotiques, les types de régimes d'éradication utilisés, de souches, de lieux géographiques des études et d'effets secondaires courants. Les études éligibles ont été extraites des bases de données PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science et CNKI.

Quarante études éligibles portant sur 8 924 patients ont été incluses. Par rapport au groupe témoin, un taux d'éradication plus élevé (RR de 1,140, IC à 95% de 1,101- 1,180, $p < 0,001$) et une incidence plus faible de l'ensemble des effets indésirables (RR de 0,470, IC à 95% de 0,391- 0,565, $p < 0,001$) ont été observés dans le groupe des probiotiques. Les principaux effets secondaires sont la diarrhée (39,7%), les douleurs abdominales (43,9%), les nausées (78,8%), les dysgueusies (99,6%), les vomissements (7,1%) et la constipation (30,9%). En conclusion, les probiotiques ont amélioré le taux d'éradication et réduit les effets secondaires des traitements conçus pour éradiquer *H. pylori*. L'utilisation des probiotiques avant le traitement d'éradication et pendant tout le traitement d'éradication, et l'utilisation des probiotiques

pendant plus de 2 semaines, ont eu de meilleurs effets sur l'éradication. Les probiotiques combinés à la quadrithérapie bismuthée étaient la meilleure combinaison. Les lactobacilles et les souches multiples étaient le meilleur choix des souches de probiotiques. Les taux d'éradication avec l'utilisation des probiotiques observés en Chine

étaient supérieurs à ceux observés dans d'autres pays. Ces résultats méritent confirmation.

Shi XJ, Zhang J, Mo L, Shi J, Qin M, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: A network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019; 98(15):e15180.

Effet des antidépresseurs et des thérapies psychologiques dans le syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un désordre fonctionnel chronique de l'intestin que l'on pense être dû à un trouble de la fonction cerveau - intestin. Les médicaments agissant de manière centralisée tels que les antidépresseurs et les thérapies psychologiques peuvent donc être efficaces.

Les auteurs de cet article ont mis à jour une revue systématique et une méta-analyse des essais contrôlés randomisés. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO et le registre des essais contrôlés Cochrane ont été consultés (jusqu'à Juillet 2017). Ces essais avaient inclus des patients adultes suivis pour SII, et comparé les antidépresseurs au placebo, ou les thérapies psychologiques aux autres thérapies usuelles. Le risque relatif (RR) de rester symptomatique après traitement a été calculé, avec un intervalle de confiance de 95% (IC).

La stratégie de recherche a identifié 5316 citations. Cinquante-trois essais contrôlés randomisés, présentés dans 51 articles distincts, étaient éligibles à l'inclusion: 17 ont comparé des antidépresseurs au placebo, 35 essais ont comparé les thérapies psychologiques aux thérapies usuelles, et une étude a comparé les deux thérapies

psychologiques et antidépresseurs avec le placebo. Le RR de non amélioration des symptômes avec les antidépresseurs par rapport au placebo était de 0,66 (IC à 95% de 0,57-0,76). Par ailleurs, les résultats ont montré que l'efficacité thérapeutique des antidépresseurs tricycliques et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine était similaire. Le RR de non amélioration des symptômes avec les thérapies psychologiques était de 0,69 (IC à 95%: 0,62-0,76). Les thérapies cognitives, la sophrologie, l'hypnothérapie et la psychothérapie dynamique ont toutes été bénéfiques, notamment lorsque les données de deux ou plusieurs essais randomisés ont été poolées. Une hétérogénéité significative a été observée entre les études ($I^2 = 69\%$, $P < 0,001$) en termes de conception et de randomisation en double aveugle.

Au terme de ce travail, les antidépresseurs apparaissent comme efficaces pour réduire les symptômes chez les patients atteints du SII. Les thérapies psychologiques semblent aussi être des traitements efficaces contre le SII, bien que la qualité des preuves soit limitée.

Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 2019; 114:21-39.

Cicatrisation histologique au cours de la colite ulcéreuse: données actuelles

La rémission histologique est un moyen potentiellement précieux d'évaluer l'activité de la maladie et la réponse au traitement au cours de la colite ulcéreuse (CU). Cependant, l'efficacité des thérapies existantes pour atteindre cet objectif n'est pas bien connue.

Le but de cette méta-analyse est d'évaluer la réponse histologique au cours de la CU à travers les essais contrôlés randomisés, ainsi que la relation entre les résultats histologiques et endoscopiques.

MEDLINE, EMBASE, CENTRAL et le registre Coch-

rane IBD ont été consultés et des essais contrôlés et randomisés concernant les différents traitements utilisés au cours de la CU, à savoir les aminosalicyles, les corticoïdes, les immunosuppresseurs, les biothérapies biologiques et les petites molécules ont été sélectionnés.

Les données concernant la rémission clinique et la réponse endoscopique ou histologique ont été extraites indépendamment puis regroupées avec le modèle binomial-normal. Le risque relatif (RR) estimant l'efficacité groupée a été calculé par le test de Mantel-Haenszel. Une analyse univariée puis multivariée a permis de rechercher les facteurs associés à la rémission histologique.

Par ailleurs, les lavements d'aminosalicylate (RR=4,14, IC 95%, 2,35-7,31), les suppositoires d'aminosalicylate (RR=3,94, IC à 95%, 1,26-12,32) et le budésonide multimatrix (RR= 1,47, IC 95% 1,08-1,99) présentaient des taux de rémission histologique plus élevés que ceux du placebo. Le taux de rémission histologique groupé pour le placebo dans les études d'induction était de 10,4% (IC à 95%, 7,1-15,2). Des données manquaient pour les biothérapies et les immunosuppresseurs. Cette méta-analyse a également démontré l'existence d'une forte corrélation entre la rémission histologique et la réponse endoscopique ($r=0,66$; IC 95%, 0,50-0,78). L'analyse multivariée des données relatives au placebo montre qu'une maladie peu sévère (OR= 1,85, 95% CI, 1,14-2,99, $P=0,012$) et l'utilisation de corticoïdes (OR=1,28, 95% CI, 1,02-1,62, $P= 0,036$) sont associées à des taux de rémission histologique plus élevés. Dans le bras thérapeutique actif, l'activité minimale de la maladie était

le seul facteur associé à un taux de rémission histologique élevé (OR=1,19, 95% CI, 1,07-1,33, $P= 0,002$)

Au final, les taux de rémission histologique pour les traitements actuels de la RCH varient de 15 à 44,9% selon le médicament utilisé et la population de patients. Les taux les plus élevés sont observés avec les aminosalicylates topiques. Les taux de rémission avec le placebo étaient faibles avec des IC relativement étroits. Les données de ce travail sont d'un grand intérêt pour la conception d'essais futurs. Aujourd'hui, la rémission histologique est une cible potentielle du traitement de la colite ulcéreuse en pratique clinique.

Battat R, Duijvestein M, Guizzetti L, et al. Histologic Healing Rates of Medical Therapies for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Gastroenterol 2019; 114:733-745.

Polyadénomatose hépatique

Hepatic polyadenomatosis

SA. Faraoun, I. Hamida, M. Dif Elaidi, D. Chabi

Service d'Imagerie Médicale, CHU Bab El Oued, Alger

Email : faraounsaid@yahoo.fr

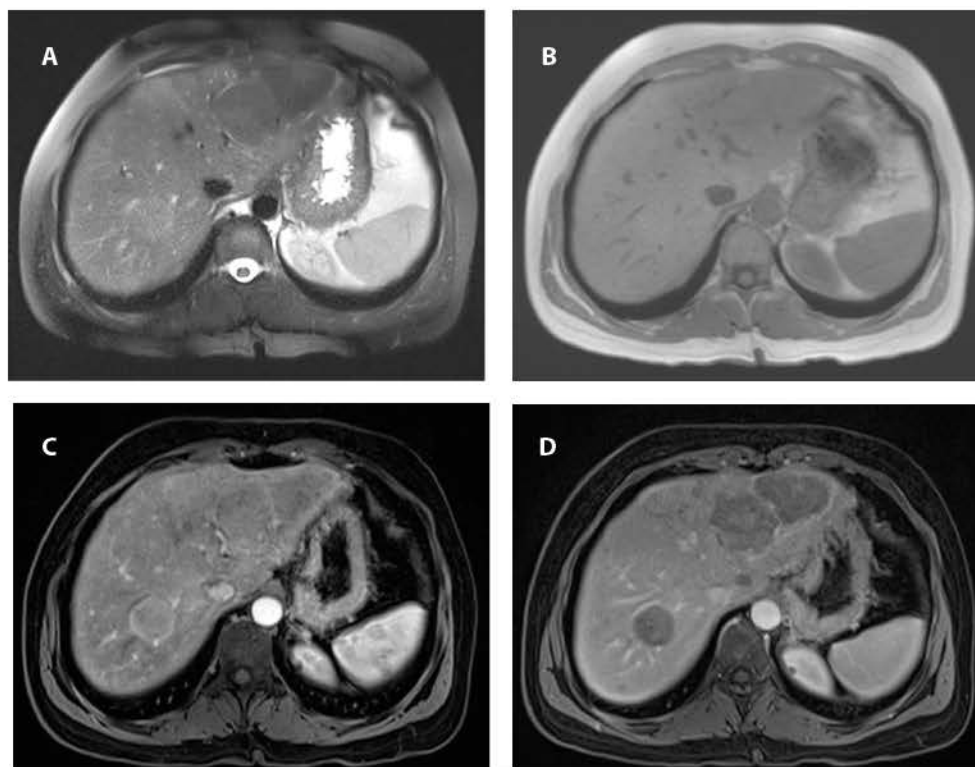


Figure A. Les lésions hépatiques sont nombreuses à signal variable en séquence T2 ; **Figure B.** Les séquences T1 montrent la chute du signal en opposition de phase témoignant de la présence de graisse intracellulaire ; **Figure C.** Les lésions sont faiblement hypervasculaires à la phase artérielle ; **Figure D.** Lésions en hyposignal à la phase tardive et images de capsule périphérique pour les lésions du lobe gauche du foie.

Il s'agit d'une patiente âgée de 35 ans aux antécédents de glycogénose hépatique de type 1, diagnostiquée à l'enfance et non suivie et qui présente de multiples lésions hépatiques découvertes de façon fortuite lors d'une échographie réalisée dans le cadre d'une colique néphrétique. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien n'avait pas détecté de tumeur primitive, d'extension ganglionnaire, de cirrhose ni d'hypertension portale. Les nodules hépatiques étaient nombreux sans caractère spécifique.

L'IRM hépatique avait mis en évidence des lésions multi-

segmentaires dont le signal en séquence T2 était variable de type iso, discrètement hyper ou hypo-intense. Toutes les lésions présentaient une chute marquée du signal sur les séquences T1 en opposition de phase, avec des rehaussements faibles à la phase artérielle et des images de capsule à la phase tardive pour les lésions de diamètre supérieur à 5 cm. Aucun foyer d'hémorragie ni de restriction de la diffusion n'a été observé.

Le diagnostic d'adénomes graisseux multiples a été retenu et confirmé par les données de la biopsie.

Discussion

La polyadénomatose hépatique a été décrite pour la première fois par Flejou et al. en 1985 [1]. Cette pathologie rare touche plus volontiers les femmes, alors même que l'exposition aux contraceptifs oraux serait un facteur de risque moins important que dans la survenue d'un adénome isolé. Les patients atteints de polyadénomatose sont souvent asymptomatiques. La présence de douleurs doit faire suspecter en premier lieu une complication (transformation maligne ou hémorragie). Ces anomalies sont liées à la taille et au nombre des adénomes.

Grâce aux travaux de Zucman-Rossi et al. [2] et de Bioulac-Sage et al. [3], on distingue 4 types moléculaires d'adénomes :

- Les adénomes mutés HNF1 α (30 à 40%) associant stéatose marquée intra-lésionnelle, prépondérant chez les femmes;
- Les adénomes mutés β -caténine (15 à 20%) avec risque élevé de transformation en carcinome hépatocellulaire, prépondérant chez les hommes;
- Les adénomes inflammatoires (35 à 40%) survenant préférentiellement sur foie de stéatose ou dans un contexte d'obésité, avec risques hémorragiques et probabilité d'évolution vers le carcinome hépatocellulaire de 10%;
- Les adénomes non classés, non spécifiques.

Les principaux facteurs de risque favorisant le développement des adénomes sont l'obésité, la prise de contraceptifs oraux et certaines maladies génétiques rares telles que le diabète MODY 3, les glycogénoses de type 1 et la tyrosinémie.

La sémiologie en IRM des adénomes a été corrélée aux aspects anatomopathologiques [4]. Les adénomes mutés HNF1 α présentent une chute de signal franche sur les séquences en opposition de phase corrélée à la surcharge

graisseuse intra-lésionnelle. La valeur prédictive positive est de 100%, avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 100% pour le diagnostic des adénomes mutés HNF1- α . Ce groupe est caractérisé par un contenu graisseux marqué qui est lié à une induction de la lipogenèse par l'inactivation de HNF1 α (hepatocyte nuclear factor 1 α), ce qui explique qu'il soit parfois surnommé «adénome stéatosique». Après injection de produit de contraste, ces adénomes se caractérisent par un rehaussement faible ou absent au temps artériel et une chute du signal à la phase tardive, les différenciant des HNF. Le diagnostic à l'examen histologique est retenu sur la présence de graisse et par l'immunohistochimie qui objective l'absence de marquage pour L-FABP (liver fatty acid binding protein) [5]. L'IRM suffit pour le diagnostic, la biopsie n'est pas indiquée et l'évolution est bénigne.

Les adénomes inflammatoires se caractérisent par un hypersignal T2 plus marqué que celui de la rate, une prise de contraste précoce persistante sur les temps tardifs, permettant une valeur prédictive positive de 88,5%, une valeur prédictive négative de 84%, une sensibilité de 85% et une spécificité de 87% pour le diagnostic d'adénome inflammatoire. Les adénomes mutés β -caténine et les sous-types d'adénomes indéterminés ne présentent pas de caractéristique particulière à l'imagerie.

Le diagnostic différentiel d'une adénomatose hépatique se pose avec l'hépatocarcinome, les nodules de régénération, l'angiomyolipome et l'hyperplasie nodulaire focale.

Le traitement de l'adénomatose hépatique consiste en la résection des lésions les plus importantes du fait du risque hémorragique élevé. Le recours à une transplantation hépatique est rare. Enfin, l'arrêt de toute contraception orale est préconisé chez les femmes. Par ailleurs, les patients doivent être surveillés annuellement en imagerie et avec un dosage de l'alpha-fœtoprotéine.

Références

01. Flejou JF, Barge J, Menu Y, Degott C, Bismuth H, Potet F, Benhamou JP. Liver adenomatosis. An entity distinct from liver adenoma? *Gastroenterology*. 1985; 89:1132-8.
02. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006;43:515-24.
03. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Sa Cunha A, Rullier A, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009; 50:481-9.
04. Nault JC, Couchy G, Balabaud C. Molecular classification of hepatocellular adenoma associates with risk factors, bleeding, and malignant transformation. *Gastroenterology* 2017; 152:880-894.
05. Ronot M, Vilgrain V. Imaging of benign hepatocellular lesions: current concepts and recent updates. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014; 38:681-8.

Instructions aux Auteurs

Le Journal Algérien de Gastroentérologie (JAG) est l'organe officiel de la société Algérienne d'Hépatogastroentérologie et d'endoscopie digestive (SAHGEED).

C'est un journal gratuit dans sa version papier et ultérieurement électronique, qui sera hébergé sur le site de la SAHGEED. JAG assure la publication d'articles originaux, de mises au point, de cas cliniques et d'images endoscopiques commentées. Les auteurs devront s'engager à soumettre des articles non publiés ni soumis simultanément à d'autres revues.

Avant publication, les articles seront revus par deux membres anonymes du comité de lecture (reviewers), qui s'engagent à remettre le texte et leurs observations, sans modification du texte original dans un délai de 15-30 jours. Les commentaires seront recueillis par la rédaction qui les transmettra aux auteurs. Les membres de la rédaction peuvent solliciter un reviewer international pour la révision du manuscrit.

L'envoi de lettres à la rédaction est possible et encouragé par le comité de rédaction. Elles seront également soumises à une révision avant publication.

Format du manuscrit

- Titre : en Français et en Anglais
- Coordonnées de l'auteur : doivent figurer les : nom, prénoms, adresse (service d'origine, ville, pays) de l'auteur et des co-auteurs.

Le mail de l'auteur est indispensable, son numéro de téléphone est facultatif. Exemple :

N. Abdelmoumen¹, F. Talbi², A. Maloum²

1. Service de Gastroentérologie CHU de Annaba

2. Service de radiologie, CHU de Annaba

- Abstract : pour l'article original, la mise au point et le cas clinique.

Il doit être rédigé en Français et en Anglais et ne doit pas dépasser les 350 mots. Il sera rédigé selon le plan suivant pour les articles originaux :

- o Introduction et buts de l'étude
- o Patients et méthodes / matériel et méthodes
- o Résultats
- o Conclusion

- 3 à 5 mots clés doivent figurer à la fin de l'abstract. Ils seront sélectionnés par l'auteur à partir de l'index MEDICUS

- L'article doit être rédigé en Français ou en Anglais (Format Word, Arial, police 10). Les abréviations seront mises entre parenthèses à la première apparition dans le texte. Elles seront ensuite reprises sous la même forme dans l'ensemble de l'article. Les noms des médicaments doivent figurer selon la Dénomination Commune Internationale. Si le nom commercial est cité, il doit être suivi de la mention: ®

- Les tableaux et figures doivent obligatoirement comporter une légende, et être référencés au besoin. Ils seront envoyés dans un fichier à part. Les légendes doivent figurer en dessous des tableaux. Des numéros seront attribués à chaque tableau et figure et reportés dans le texte entre parenthèses (Figure 1, Tableau 1). Le nombre de tableaux doit être limité à 5, de même que pour les figures.

Les tableaux doivent être uniformes (style, taille, format de la police et légendes), en noir et blanc, créés par l'auteur et non copiés à partir d'une autre référence.

- Les références bibliographiques doivent être indiquées par un chiffre entre crochets, en exposant, correspondant à leur ordre d'apparition dans le texte, selon les recommanda-

tions de « l'International Committee of Medical Journal Editors ». L'abstract, les résultats et la conclusion ne comportent pas de références. Tous les auteurs doivent y figurer. Les titres des revues scientifiques y seront abrégés selon les normes de l'index MEDICUS. Le PMID ou le DOI peuvent aussi être précisés, lorsqu'ils sont disponibles. Exemples :

o El Younsi S, Nassif T, Kuoch F. Association de Syndrome de Budd-Chiari et maladie cœliaque. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:236-7. [PMID : 12658136].

o Manzano ML, Garfia C, Manzanares J et al. Coeliac disease and Budd-Chiari syndrome: an uncommon association. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:159-61 [PMID: 11864539].

Particularités selon le type de la publication

o L'article original doit comporter les chapitres suivants : Introduction : où seront précisés les buts du travail, méthodes, résultats, discussion et conclusions. Le texte ne doit pas dépasser les 10 pages (Word Arial 10), indépendamment des références, figures et tableaux. L'auteur doit mentionner ses conflits d'intérêt et préciser que son étude a été réalisée après accord du comité d'éthique. Le nombre de références ne doit pas dépasser les 60.

o La mise au point doit également être précédée d'un abstract, avec des mots clés. Le nombre de références ne doit pas dépasser les 80.

o Les articles de la rubrique FMC ne doivent pas dépasser 8 pages de texte et 80 références.

o Dans le cas clinique, l'auteur doit rédiger une discussion avec revue de la littérature qui fera suite à la présentation de l'observation clinique. Elle sera succincte, en rapport avec le cas publié. Le nombre de références doit être limité à 10.

o L'image endoscopique ou radiologique sera commentée par l'auteur avec revue courte de la littérature. Le nombre d'images doit être limité à 4 et le nombre de références à 5.

Envoi des manuscrits

À l'adresse suivante : journal.gastro@gmail.com

L'article, les références, les figures et tableaux doivent être envoyés dans des fichiers séparés, au mieux dans un dossier compressé. Les figures doivent être envoyées dans des fichiers séparés.

LE BUREAU DE LA SAHGEED

Président **Pr Nabil DEBZI**

1^e Vice-Président **Pr Hamza BOUASRIA**

2^e Vice-Président **Dr Nadjib KADDACHE**

3^e Vice-Président **Pr Hassan MAHIOU**

Secrétaire Général **Dr Karim LAYAIDA**

Responsable de la revue JAG **Pr Nawel AFREDJ**

Trésorier **Pr M'hamed NAKMOUCHE**

Trésorier-Adjoint **Pr Khadidja SAIDANI**

Représentant de l'Est **Pr Talal HAMMADA**

Représentant de l'Ouest **Pr Chafika MANOUNI**

Représentant des spécialistes de santé publique **Dr Ania AÏT BELKACEM**

Représentant des juniors **Dr Salah Eddine DADDI ADDOUN**

The screenshot displays the SAHGEED website interface. At the top left is the logo and name 'SAHGEED' with the subtitle 'SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE D'HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE ET D'ENDOSCOPIE DIGESTIVE'. To the right is a login section titled 'MON COMPTE' with fields for 'Nom d'utilisateur' and 'Mot de passe', and buttons for 'Accéder à mon compte' and 'Créer un compte'. Below this is a navigation bar with links: ACCUEIL, MOT DU PRÉSIDENT, LE BUREAU (highlighted), STATUTS, NOS PARTENAIRES, LIENS RECOMMANDÉS, and CONTACT. The main content area features three covers of the 'JAG' journal (JAG N° 11, JAG N° 12, JAG N° 13) with a 'Télécharger ici' link under each. A blue callout box on the right states: 'Le journal algérien de gastroentérologie est disponible sur le site de la SAHGEED'. The footer includes 'Copyright © SAHGEED 2015. Tous droits réservés.' and 'Site développé par C.COM'.

