

◆ Conseils de prise en charge du syndrome LPAC

Rédacteur : Olivier Chazouillères

Définition, caractéristiques du syndrome LPAC (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis)

Forme rare de lithiase biliaire de cholestérol, d'origine génétique, récidivant de manière caractéristique après cholecystectomie et répondant souvent favorablement à un traitement par acide ursodésoxycholique.

Prévalence précise non connue, maladie rare mais non exceptionnelle. Prédominance féminine franche (3 fois plus de femmes) et premiers signes cliniques (douleur, angiocholite, pancréatite aiguë) chez l'adulte jeune (< 40 ans). Tests hépatiques souvent peu perturbés (élévation modérée de la γ gt) sauf au décours d'un épisode de migration (cytolyse). Mais grande hétérogénéité clinique avec, dans 5 à 10%, empierrement et anomalies macroscopiques des voies biliaires intrahépatiques réalisant un aspect proche de l'hépatolithiase orientale. Evolution sans traitement : récurrence des symptômes, fibrose hépatique voire cirrhose biliaire possibles mais rares ; cholangiocarcinome rare et uniquement dans les formes « macroscopiques ».

Mécanismes : Concentration anormalement basse de phospholipides dans la bile entraînant un défaut de solubilisation du cholestérol avec formation de cristaux puis de calculs de cholestérol dans les petites voies biliaires intrahépatiques. Anomalie due à un déficit de MDR3, transporteur canaliculaire des phospholipides codé par le gène ABCB4.

Génétique : mutations de ABCB4 dans 30 à 50%, surtout hétérozygotes (>75%) et sans corrélation claire avec le phénotype. Profil de maladie autosomique dominante à pénétrance très incomplète. Implication très probable d'autres gènes intervenant dans l'homéostasie des lipides biliaires (ABCG5/G8, ABCB11, ATP8B1, ABCC2).

Critères Diagnostiques

Diagnostic hautement probable en présence de 2 des 3 critères majeurs : 1) âge de survenue des symptômes biliaires inférieur à 40 ans, 2) récurrence des symptômes après cholecystectomie, 3) mise en évidence par échographie de micro-foyers hyperéchogènes le long des canaux intrahépatiques (aspect en « queue de comète ») et/ou d'images intrahépatiques avec cône d'ombre. Suspicion diagnostique renforcée en cas d'antécédent

personnel de cholestase gravidique (association significative avec mutations ABCB4) ou d'antécédent familial de symptômes biliaires avant 40 ans ou de cholestase gravidique chez les apparentés au 1^{er} degré.

Méthodes diagnostiques

Examen essentiel : échographie par un opérateur expérimenté (normalité fréquente de l'examen par un opérateur non averti).

Cholangio-IRM : souvent demandée mais réellement nécessaire seulement en cas de doute diagnostique ou d'anomalies macroscopiques à l'échographie.

Génotypage ABCB4 : non nécessaire en pratique courante dans les formes typiques car ne modifiant pas la prise en charge. Peut être demandé dans les cas atypiques mais nombre limité de laboratoires, liste disponible sur le site de la Filière des Maladies Rares du Foie de l'adulte et de l'enfant (FILFOIE) (www.filfoie.com).

Prise en charge

Aucun régime alimentaire particulier

Acide ursodésoxycholique (AUDC), 10 mg/kg/ j (AMM), de façon prolongée (augmentation de l'expression de MDR3 par l'AUDC) et devant être poursuivi pendant la grossesse. Effet habituellement rapide (quelques semaines) sur la symptomatologie douloureuse. Suivi : échographie à 6 mois (habituelle diminution franche du nombre de « queues de comète ») ; par la suite, consultation, tests hépatiques simples et échographie tous les ans à deux ans avec espacement progressif en fonction de l'évolution. Pas de contre-indication aux oestroprogestatifs en phase asymptomatique.

Autres traitements :

Cholecystectomie indiquée seulement en cas de cholecystite.

Traitement endoscopique (sphinctérotomie +/- cholecystectomie) voire résection hépatique en cas d'empierrement symptomatique.

Si réponse non satisfaisante à l'AUDC (récidive des symptômes) : propositions médicamenteuses possibles (après avis d'un centre de FILFOIE) :

augmentation posologie AUDC (15-20 mg/kg/j).

traitement adjuvant (hors AMM) : statines, ezetimibe voire acide obeticholique. Fibrates contre-indiqués car lithogènes.

Dépistage familial

Concerne les apparentés adultes du 1^{er} degré.

Essentiellement phénotypique (clinique, tests hépatiques, échographie par opérateur expérimenté) ; génotypage éventuel si mutation identifiée chez le probant.

Si dépistage positif (chez un sujet asymptomatique) : AUCD raisonnable si grand nombre de « queues de comète » ou anomalies des tests hépatiques, très fortement conseillé en cas de grossesse quel que soit le nombre de queues de comète.

NB. Hormis l'AUCD dans les formes symptomatiques, le niveau de preuve de ces conseils thérapeutiques est faible (avis d'expert).

Références

Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, Parc R, Taboury J, Poupon R. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003;125:452-459.

Poupon R, Rosmorduc O, Boelle PY, Chretien Y, Corpechot C, Chazouilleres O, Housset C, et al. Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: a study of 156 consecutive patients. *Hepatology* 2013;58:1105-1110.

Erlinger S. Le syndrome LPAC ou lithiase biliaire avec phospholipides bas. *Hepato Gastro* 2016,23 :377-383.