



Cas clinique

Le syndrome LPAC (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis) : Une maladie hépatique inhabituelle

Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis (LPAC) syndrome: an unusual hepatic disease

MY Dicko¹, Doumbia K Epouse Samaké², Sow H Epouse Coulibaly², Sanogo D Epouse Sidibé², D Katilé³, A Togo⁴,
A Konaté², MT Diarra², MY Maiga², L Constantin¹, F Moryoussef¹, RL Vitte¹

Résumé

Le diagnostic du syndrome LPAC (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis) repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques, évolutifs chez un sujet de moins de 40 ans génétiquement prédisposé. L'effet de l'AUDC (Acide Ursodésoxycholique) y est si remarquable qu'il peut être utilisé comme argument diagnostique en cas de doute. Toutefois, sans traitement, des complications parfois graves peuvent survenir (1, 2,3). Nous rapportons un cas de syndrome LPAC chez une patiente de 17 ans.

Mots clés : LPAC, Adolescente, Diagnostic

Abstract

The diagnosis of LPAC syndrome (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis) is based on a cluster of clinical, biological, radiological, evolutionary arguments in a subject of less than 40 years genetically predisposed. The effect of AUDC (ursodeoxycholic acid) is so remarkable that it can be used as a diagnostic argument in case of doubt. However, without treatment, sometimes serious

complications may occur (1, 2,3). We report a case of Capa syndrome in a 17-year-old patient.

Keywords: LPAC, Teen, diagnosis

Introduction

La fréquence réelle du syndrome LPAC (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis) n'est pas précisément connue mais il semble qu'elle soit probablement inférieure à 5% de l'ensemble des lithiases biliaires en milieu occidental.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques, évolutifs chez un sujet de moins de 40 ans génétiquement prédisposé. L'effet de l'AUDC (Acide Ursodésoxycholique) à la posologie de 10 mg/kg/jour y est si remarquable qu'il peut être utilisé comme argument diagnostique en cas de doute [1]. La cholécystectomie n'est pas systématique et souvent inutile. Toutefois, sans traitement, des complications parfois graves peuvent survenir [1, 2,3]. Nous rapportons un cas

de syndrome LPAC chez une patiente de 17 ans obèse avec un IMC à 32,6 kg/m².

Cas clinique

Mlle A.Y. âgée de 17 ans, étudiante, a présenté en février 2016 (âgée alors de 15 ans) une douleur paroxystique de l'hypochondre droit ayant duré environ 30 minutes et spontanément résolutive, sans consultation médicale. La patiente avait un poids de 92 kg pour une taille de 1,68 m soit un IMC à 32,6 kg/m². A l'interrogatoire, pas de notion de prise de toxiques (médicament, toxicomanie, alcool, tabac) ni de voyage récent. Dans les antécédents familiaux, on note plusieurs cas de lithiase biliaire chez ses apparentés de second degré.

Un mois après ce premier épisode la patiente a été revue pour des crises douloureuses identiques à la précédente entrecoupées de rémission spontanée, sans troubles du transit ni ictère et ni fièvre. L'examen physique était strictement normal. Sur le plan biologique, il existait une cholestase avec cytolyse. L'alanine aminotransférase (ALAT) était à 9N (N= < 55 U/l), la gamma glutamyl transpeptidase (GGT) à 3N (N= 9-36 U/l) et les phosphatases alcalines (PA) à 2,5 N (N< 119 U/l). Le dosage de la bilirubinémie n'avait pas été fait. Les marqueurs viraux pour les virus des hépatites A, B, C étaient absents de même que les auto-anticorps ; le bilan lipidique et la glycémie étaient normaux. L'échographie abdominale objectivait une lithiase vésiculaire de 12,5 mm sans signes de cholécystite ni dilatation des voies biliaires et le foie était sans particularité.

En juin 2016 devant le tableau clinique persistant, l'échoendoscopie bilio-pancréatique retrouvait la lithiase vésiculaire préexistante mais aussi deux images en "queue de comète" intra-hépatiques compatibles avec un syndrome LPAC. Le pancréas était d'échostructure fine et homogène.

Dans cette hypothèse un traitement par AUDC à la posologie de 10 mg/kg/j soit 1000 mg/j en deux prises a été institué en juin 2016. Au cours des trois premiers mois du traitement par AUDC, la patiente a présenté un seul épisode douloureux abdominal de faible intensité n'ayant pas nécessité une modification de la dose de l'AUDC. La biologie hépatique rapportait l'ALAT à 25 U/L (N= < 55 U/L), la GGT à 30 U/L (N= 9-36 U/l), les PA à 122 U/L (N< 119 U/l)

En octobre 2016 une cholécystectomie a été réalisée en prévention d'une complication de la lithiase vésiculaire. L'examen histologique montrait une endo-cholécystite subaiguë non ulcérée. Il n'existait pas de lésion parenchymateuse à la biopsie hépatique.

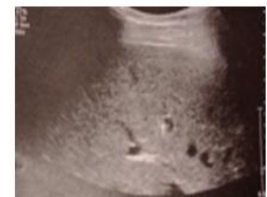
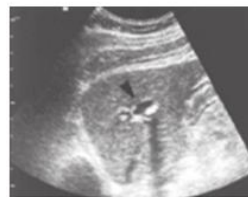
Au regard des critères incomplets du diagnostic dont l'absence de récurrence de la douleur après cholécystectomie une étude moléculaire a retrouvé une mutation du gène ABCB4 confirmant définitivement le diagnostic du syndrome LPAC.

Tableau : Critères diagnostique du LPAC (1)

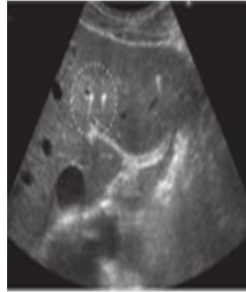
-Début des symptômes avant 30 ans
-Début des symptômes entre 30 et 40 ans et absence d'obésité et pas de cholécystite
-Récidive après cholécystectomie
-Antécédent de cholestase gravidique, Antécédant familial de lithiase au premier degré avant 30 et sans obésité
-Echographie par radiologue expert : présence de lithiase ou de queue de comète intra-hépatique

La présence d'au moins 2 de ces critères est fortement associée à la mutation ABCB4

Figures (B CONDAT) [1]



Spots hyperéchogène intra-hépatiques responsables d'images en queue de comète



Lithiasis intra-hépatique avec cône d'ombre

Discussion

La lithiasis biliaire est une affection courante mais le syndrome LPAC qui en est une forme particulière est rare. Une caractéristique de cette dernière affection est la survenue de symptômes avant l'âge de 40 ans chez un sujet sans surpoids, le plus souvent de sexe féminin [1, 3,4]. Le cas que nous rapportons concerne une patiente de 17 ans avec un IMC à 32,6 kg/m² ayant ressenti les symptômes à l'âge de 15 ans. Habituellement une lithiasis commune est très rare avant 30 ans. Malgré l'IMC élevé chez notre patiente, le bilan lipidique normal, suggérant ainsi une bile plutôt lithogène par déficit congénital probable de sécrétion en facteur de solubilisation du cholestérol. Une histoire familiale de lithiasis biliaire chez les apparentés de premier degré est fréquent dans le syndrome LPAC alors que cet antécédent n'a été retrouvé que chez les apparentés de second degré de cette patiente par ailleurs nullipare [1].

La douleur biliaire ressentie par la patiente fait partie des symptômes cardinaux du syndrome LPAC et figure parmi les critères du diagnostic (Tableau) [1]. Son caractère récidivant chez cette patiente est aussi rapporté par la littérature. La récurrence après cholécystectomie n'a pas été retrouvée chez notre patiente probablement du fait de l'effet de l'AUDC débuté avant. L'ictère, qui

est fréquemment rapporté au cours de l'affection, était absent [1,5]. Cette douleur n'était donc associée à aucun signe en dehors de l'obésité modérée (IMC=32,6 kg/m²).

Les arguments cliniques en faveur du syndrome LPAC sont la douleur biliaire avant 40 ans récidivante même après cholécystectomie, les antécédents personnels de cholestase gravidique ou antécédents familiaux au premier degré de lithiasis biliaire avant 30 ans [1,5].

Sur le plan biologique on notait une cytolysé hépatique avec l'ALAT à 9N, et une cholestase biologique avec la GGT à 3N et les PA à 2,5N en l'absence de toute autre cause. De telles anomalies peuvent être expliquées par la présence d'une lithiasis de la voie biliaire principale. Toutefois une augmentation de la GGT est aussi due à l'augmentation de sa production par les cholangiocytes sous l'effet détergent, toxique des acides biliaires [1,3]. Il n'y a pas de caractéristique biologique particulière du syndrome LPAC.

La radiologie joue un rôle capital dans le diagnostic de cette affection. En effet l'échotomographie abdominale, examen essentiel, et l'échoendoscopie bilio-pancréatique ont rapporté une lithiasis vésiculaire sans signe de cholécystite ni dilatation des voies biliaires et deux images en "queue de comète" intra-hépatiques compatibles avec le syndrome LPAC. Les principaux diagnostics différentiels devant ces calculs intra-hépatiques sont représentés par la maladie de Caroli et la cholangite sclérosante au cours desquelles on peut constater une dilatation des voies biliaires et des calculs intra-hépatiques chez un adulte jeune. Mais elles n'ont pas été évoquées par l'écho endoscopie biliaire qui est performante pour leur diagnostic. Ce diagnostic aurait pu être posé en échographie abdominale simple si le radiologue avait été sensibilisé sur la recherche des

images en queue de comète. Ainsi, le diagnostic radiologique repose sur la mise en évidence à l'échographie faite par un expert de spots hyperéchogènes responsable d'images en queue de comète correspondant à des micros ou macro lithiase intra-hépatique [1,6]. Le traitement par AUDC chez notre patiente a permis l'amendement de la douleur (un seul épisode de faible intensité en trois mois) et une normalisation de la biologie hépatique conférant à cet effet remarquable un critère du diagnostic de syndrome LPAC en cas de doute [1,7].

Au cours d'une cholécystectomie préventive d'une complication de la lithiase vésiculaire (migration lithiasique, pancréatite aiguë), une biopsie hépatique avait été effectuée dont l'examen histologique confirme un parenchyme hépatique normal éliminant toute autre cause à l'origine des anomalies de la biologie hépatique.

Tous les signes du syndrome LPAC n'étant pas spécifiques, l'association d'au moins deux ou de préférence plusieurs est nécessaire au diagnostic. Par ailleurs le tableau clinique chez notre patiente souffre de l'absence de certains critères. (Présence d'obésité, absence d'antécédent personnel de cholestase gravidique ou familiaux au premier degré de lithiase biliaire avant 30 ans).

Une biologie moléculaire a été ainsi réalisée et confirme la présence de la mutation hétérozygote du gène ABCB4 qui caractérise le syndrome LPAC comme décrit dans la littérature. Cette mutation entraîne un déficit en phospholipides utiles pour la solubilisation du cholestérol dans la bile. Il s'en suit de ce fait une bile sursaturée en cholestérol donc lithogène et un effet détergent des acides biliaires est responsable des anomalies des cholangiocytes. Cependant cette mutation n'a été retrouvée que dans moins de la moitié des cas [1,2,6,7,8,9,10,11].

Conclusion

Le syndrome LPAC est une affection rare. Le diagnostic est relativement aisé lorsque les critères classiques sont présents. Toutefois dans certains cas, comme le nôtre, l'absence de plusieurs de ces critères peut faire douter le diagnostic et nécessiter la recherche d'une mutation du gène ABCB4. Le traitement par AUDC entraîne le plus souvent une amélioration rapide et durable des symptômes

*Correspondance

Moussa Y Dicko

(dickmy9@yahoo.fr)

Reçu: 24 Sept, 2018; Accepté: 23 Oct, 2018; Publié: 28,Jan, 2019

1. Service de Gastroentérologie CHI de Poissy Saint Germain en Laye (France)
2. Service d'hépatogastroentérologie CHU Gabriel Touré (Mali)
3. Service de Médecine Hôpital Régional de Kayes (Mali)
4. Service de Chirurgie générale CHU Gabriel Touré (Mali)

© Journal of african clinical cases and reviews 2019

Conflits d'intérêts : Aucun

References

- [1] B. Condat. Le syndrome LPAC (Low Phospholipid- Associated Cholelithiasis) : mythe ou réalité ? *POST'U* 2016; 133-139
- [2] Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, Parc R, Taboury J, Poupon R. ABCB4 gene mutation associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003; 125:452-59
- [3] Erlinger S. Low phospholipid-associated cholestasis and cholelithiasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36: S36-S40.
- [4] 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.
- [5] C. Dond, B Condat, M Picon Coste, P Potier, Y Chretien et al. Rédefinition des critères diagnostiques et estimation de la fréquence du syndrome LPAC. *JFHOD* 2018; P562
- [6] Olivier Chazouillères. Lithiase intrahépatique. *HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive* vol. 21 n° 8, octobre 2014 ; 679 – 686
- [7] Rosmorduc O, Poupon R. Lowphospholipidassociated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:29.

- [8] 8.Boudour Khaboua,b, Anne-Marie Durand-Schneidera, Jean-Louis Delaunaya, Tounsia Aït-Slimanea, Véronique Barbu,a,c, Faiza Fakhfakhd, Chantal Housseta,c, Michèle Mauricea. Comparison of in silico prediction and experimental assessment of ABCB4 variants identified in patients with biliary diseases. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 89 (2017) 101–109
- [9] Pasmant E, Goussard P, Baranes L, Laurendeau I, Quentin S, Ponsot P, Consigny Y, Farges O, Condat B, Vidaud D, Vidaud M, Chen JM, Parfait B. First description of ABCB4 gene deletions in familial low phospholipid- associated cholelithiasis and oral contraceptives-induced cholestasis. *Eur J Hum Genet* 2012 ;20 :277-82.
- [10] Poupon R, Rosmorduc O, Boëlle PY, Chrétien Y, Corpechot C, Chazouillères O, Housset C, BarbuV. Genotype-phenotype relationships in the lowphospholipid-associated cholelithiasis syndrome: a study of 156 consecutive patients. *Hepatology* 2013; 58:1105-10.
- [11] J Benzimra, S Derhy, O Rosmorduc, Y Menu, R Poupon, L Arrivé. Hepatobiliary anomalies associated with ABCB4/MDR3 deficiency in adults: a pictorial essay. *Insights Imaging* (2013) 4 :331–338

Pour citer cet article:

MY Dicko, K Epouse Samaké, Sow H Epouse Coulibaly, Sanongo D Epouse Sidibé, Katile D, Togo A et al. Le syndrome LPAC (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis) : Une maladie hépatique inhabituelle . *Jaccr Africa* 2019; 3(1): 14-18.