

Lithiase Intra-Hépatique

Traitement Médical

C. Corpechot
Centre de Référence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires
Hôpital Saint-Antoine, APHP, Paris

Lithiase Intra-Hépatique

Traitement
chirurgical

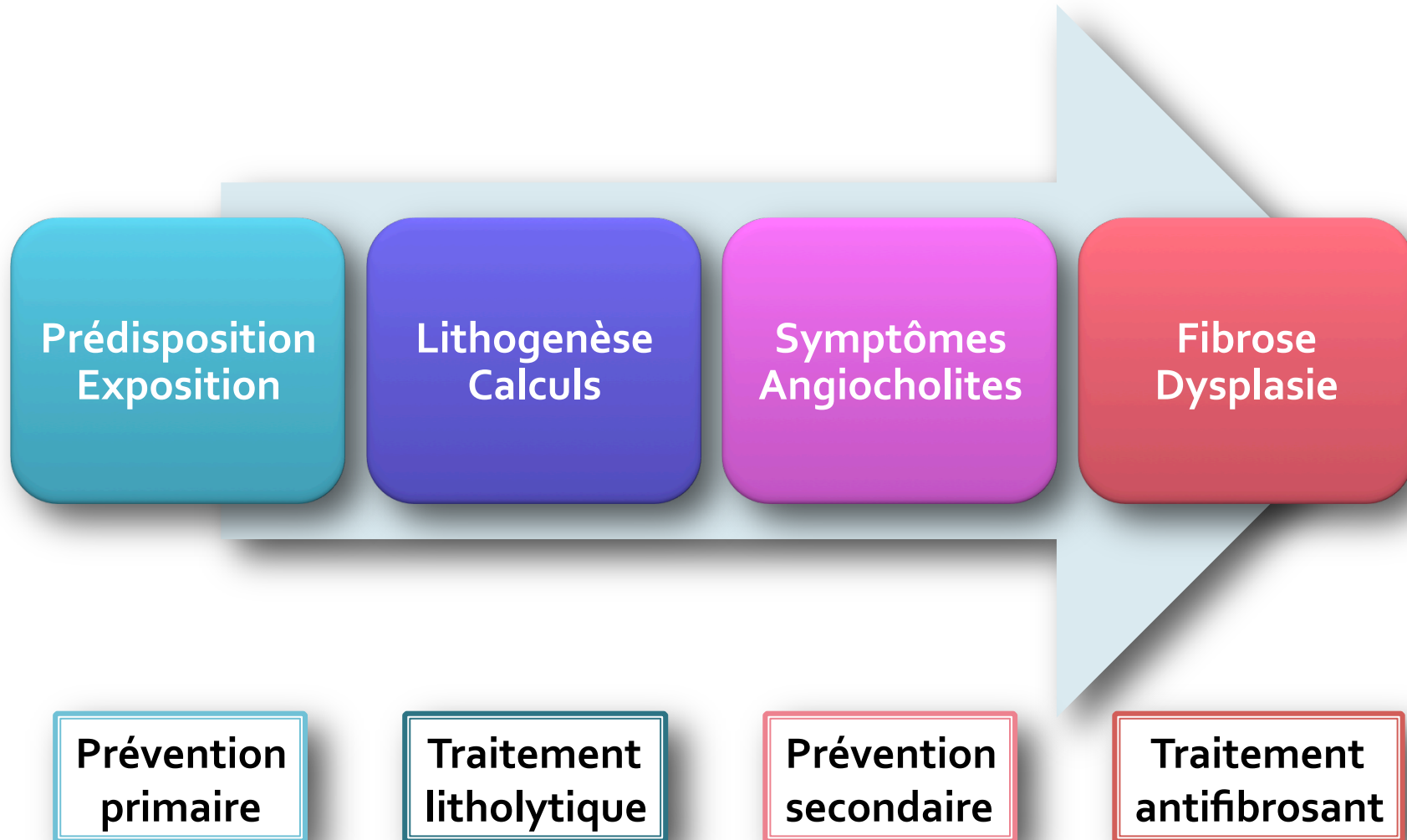
Traitement
médical ?

Traitement
percutané ou
endoscopique

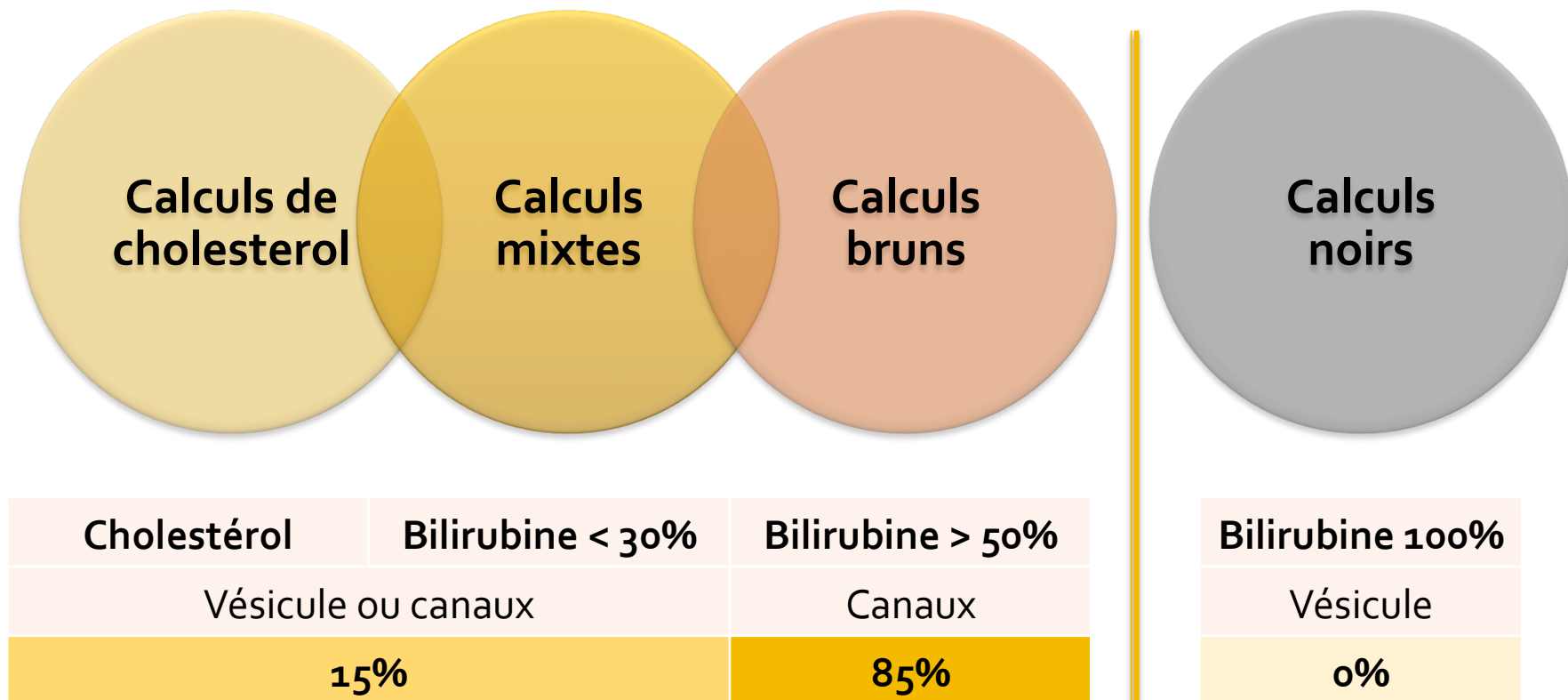
Traitement médical: le constat

- Antibiothérapie anti-BGN et anaérobies au cours des poussées d'angiocholite (II, A).
- AUDC recommandé dans le LPAC et la maladie de Caroli (III, C).
- Aucun consensus thérapeutique officiel.
- Aucun traitement approuvé selon EBM.

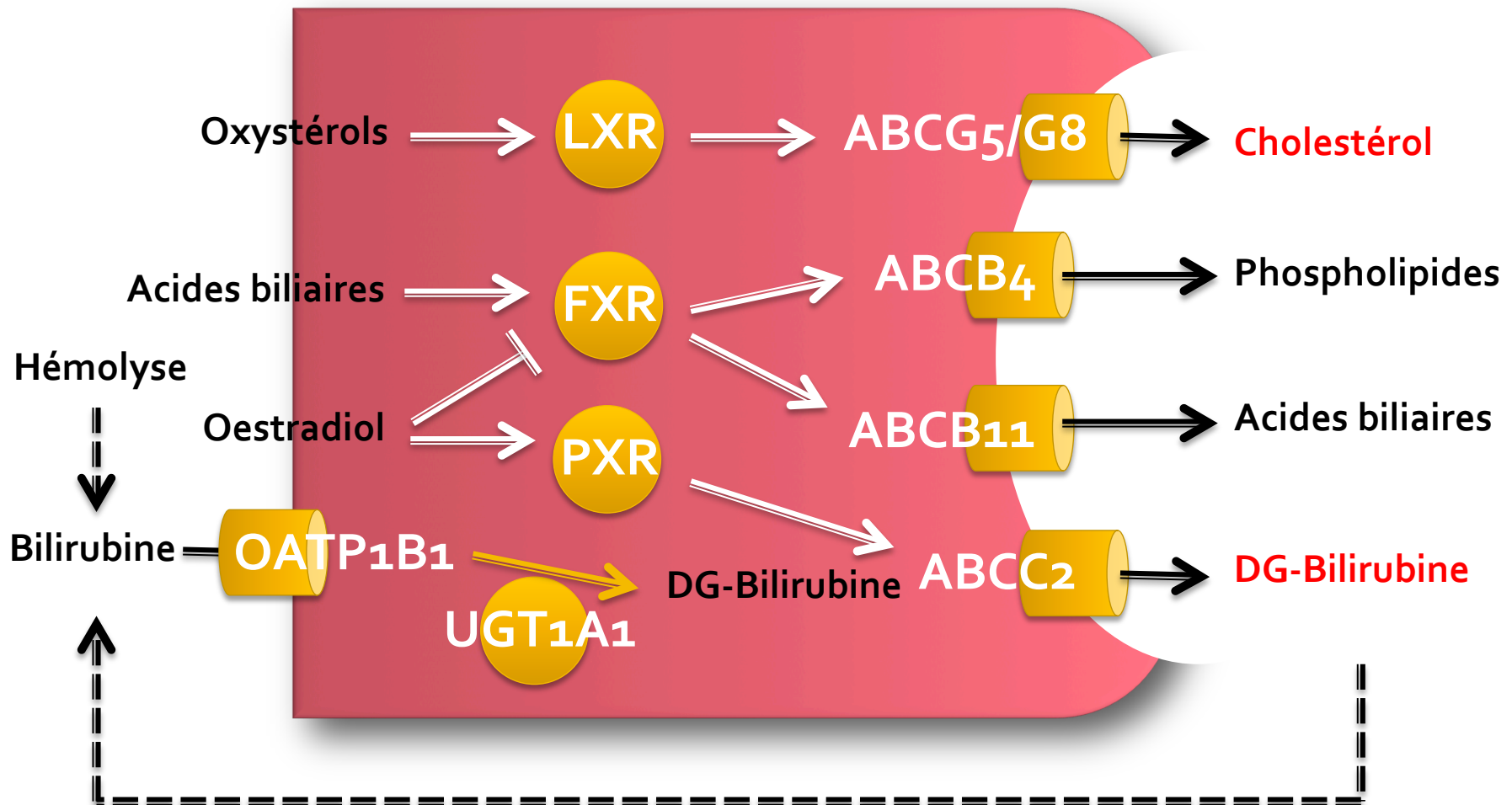
Quels objectifs ?



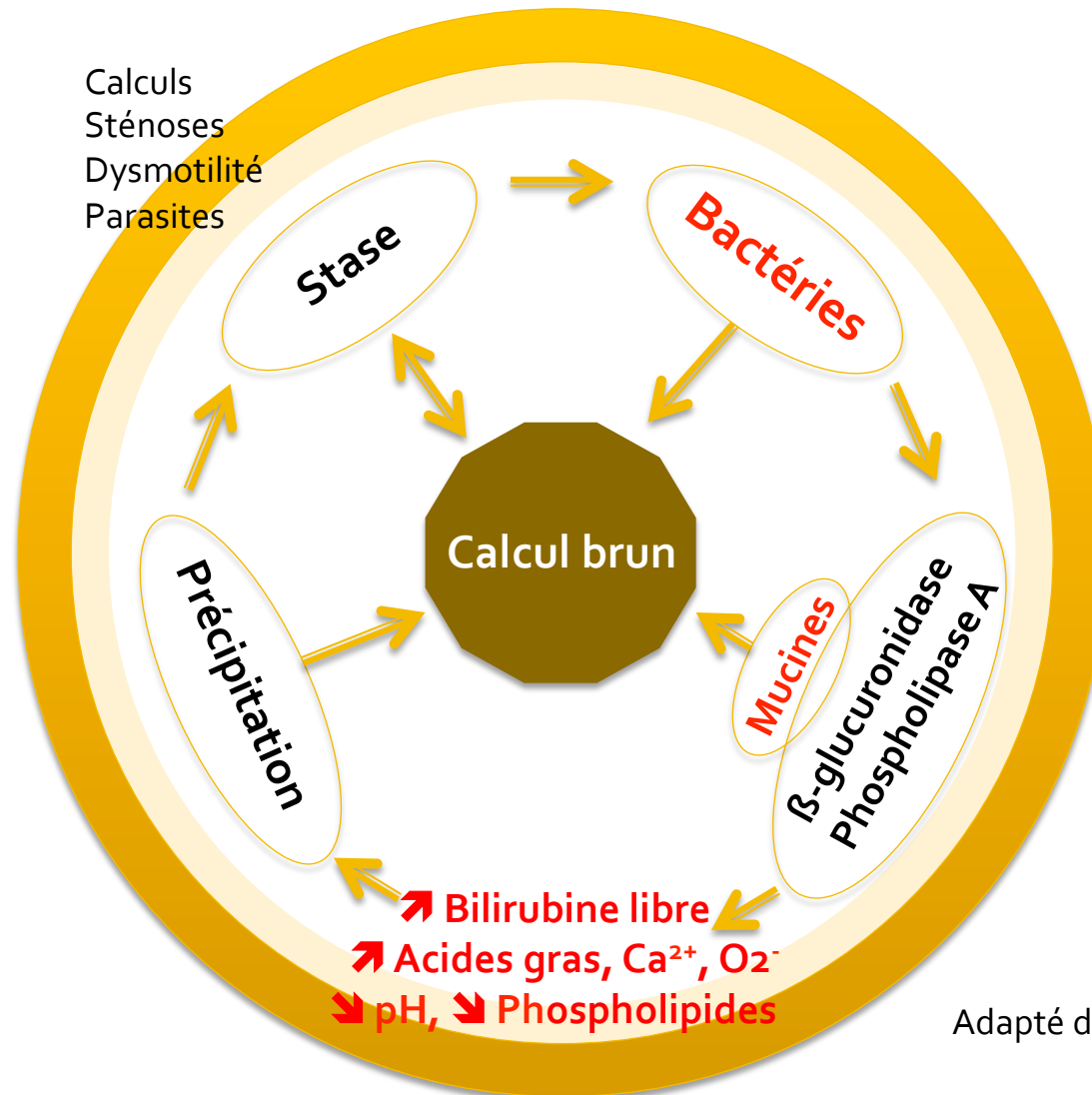
Pour quelle lithiase ?



Cibles thérapeutiques pré-canaliculaires

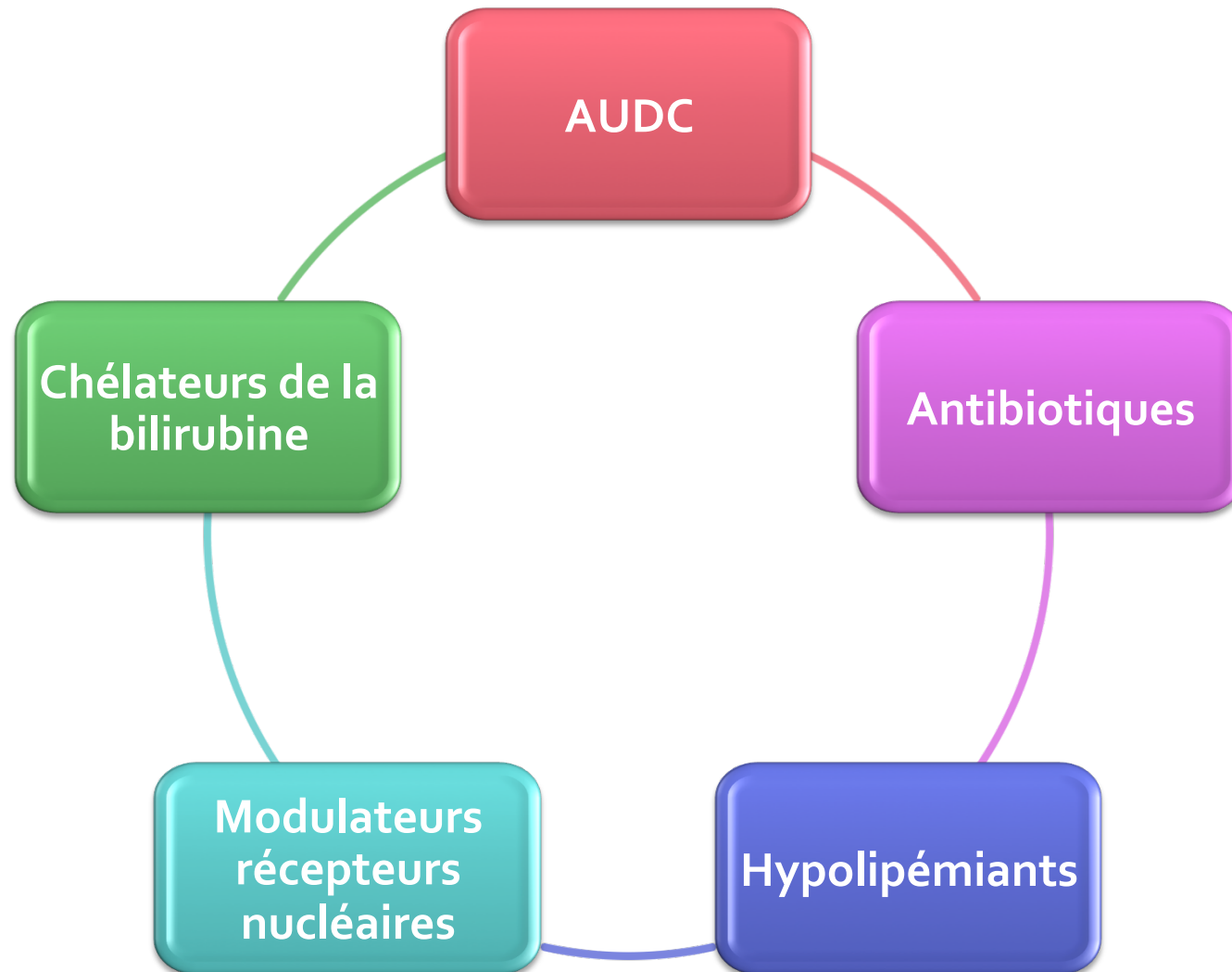


Cibles thérapeutiques post-canaliculaires



Adapté de Vitek et al. CRHG 2012

Agents thérapeutiques potentiels



Acide ursodésoxycholique

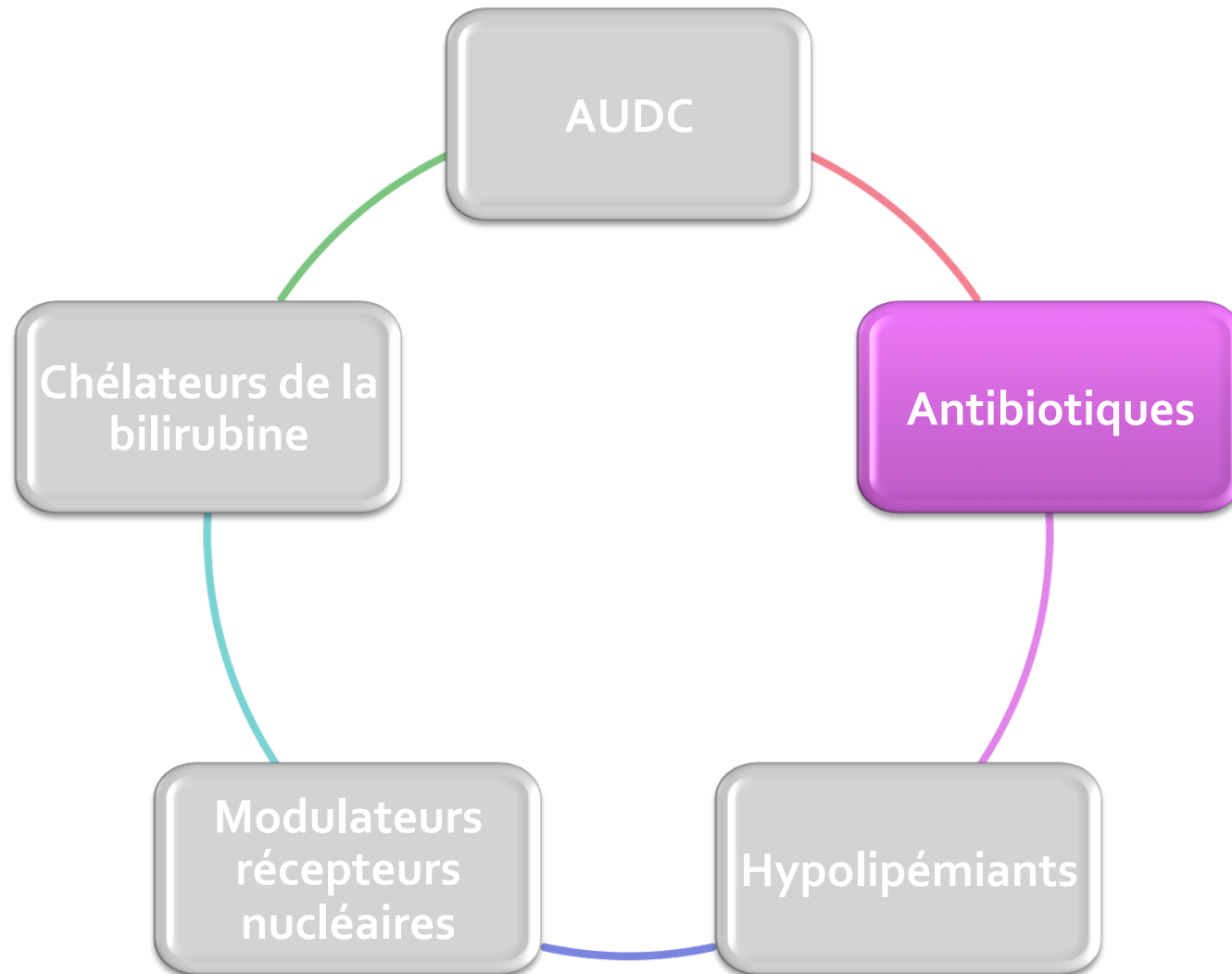
- **Bases rationnelles:**
 - Effet litholytique démontré pour la lithiase de cholestérol vésiculaire (8-12 mg/kg par jour).
 - Diminue l'index de saturation du cholestérol.
 - Augmente la sécrétion des phospholipides (ABCB₄) et des acides biliaires (ABCB₁₁).
 - Augmente la sécrétion de HCO₃⁻ (pH) via AE2.
 - Diminue l'activité de la phospholipase A₂.
 - Augmenterait les défenses antibactériennes.

Acide ursodésoxycholique

■ Dans les faits:

- Aucune données dans l'hépatolithiase Orientale.
- Recommandé dans LPAC et Caroli.
- LPAC: améliore les tests hépatiques, diminue les symptômes, diminue les « queues de comète ».
- Très fréquemment prescrit en Occident mais effet préventif des complications non formellement établi.
- Effet délétère non exclu en cas de cholangiopathie sévère sous-jacente (cf. CSP).

Agents thérapeutiques potentiels



Antibiotiques

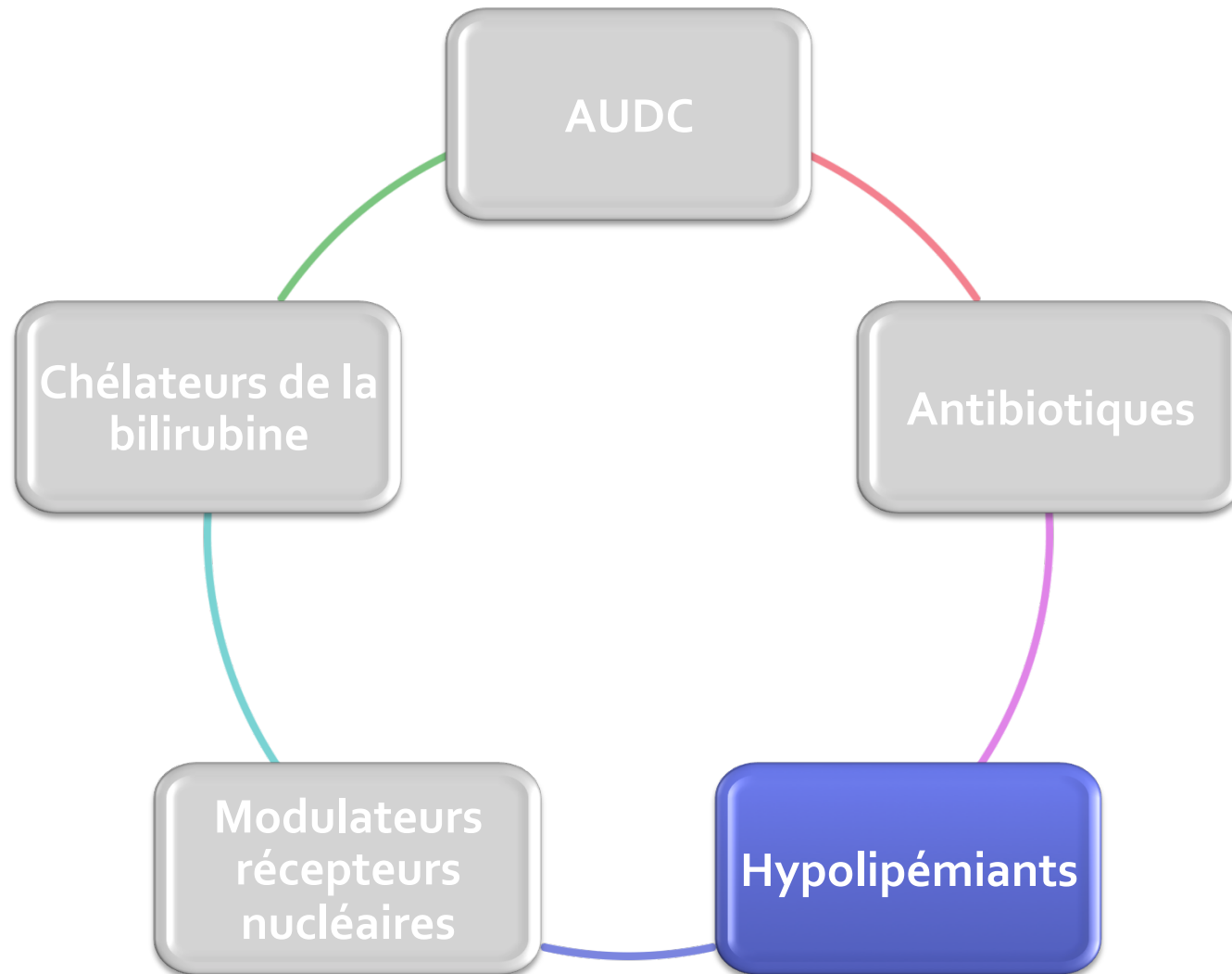
■ Base rationnelle:

- 67%-100% des patients opérés ont 1 à 3 espèces de bactéries isolées dans la bile.
- Escherichia coli, Klebsielle, Pseudomonas, Enterocoque, Streptocoque, Bacteroïdes.
- Les calculs bruns contiennent des bactéries (ME).
- β -glucuronidase et Phospholipase A bactériennes.
- Souris infectées par Helicobacter sp. (Bilis, Hepaticus) font plus de calculs de cholestérol.

Antibiotiques

- **Dans les faits:**
 - Essentiellement utilisés en cas d'angiocholite aiguë ou en prévention d'une intervention.
 - Effet préventif de la lithiase ?
 - Prophylaxie secondaire (angiocholite récurrente) :
 - Aucune donnée dans l'hépatolithiase.
 - Angiocholites sur anastomose bilio-digestive ou Kasai:
 - Cotrimoxazole (Bactrim Fort): 1 cp / jour ou x 3 / semaine.
 - Ciprofloxacine (Ciflox 250 mg): 1 à 2 cp / jour.
 - Risque de résistances ?

Agents thérapeutiques potentiels



Hypolipémifiants : Statines

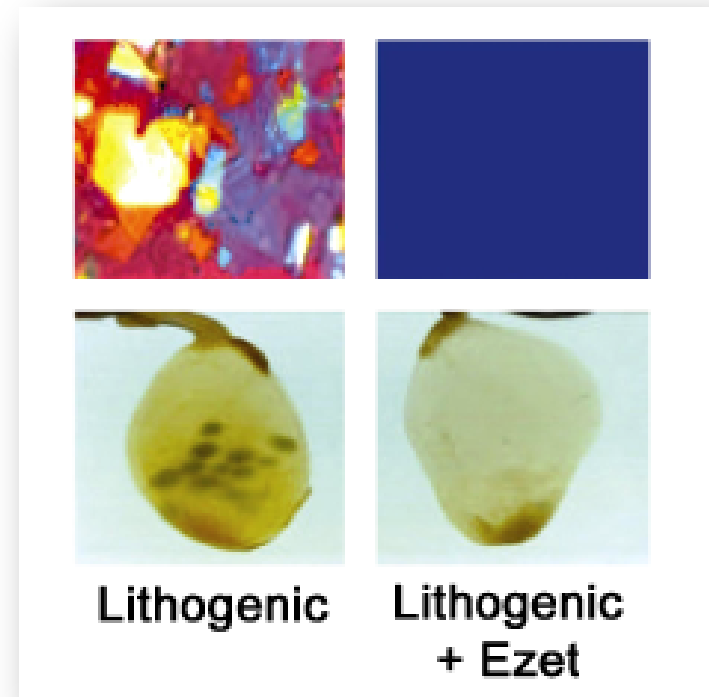
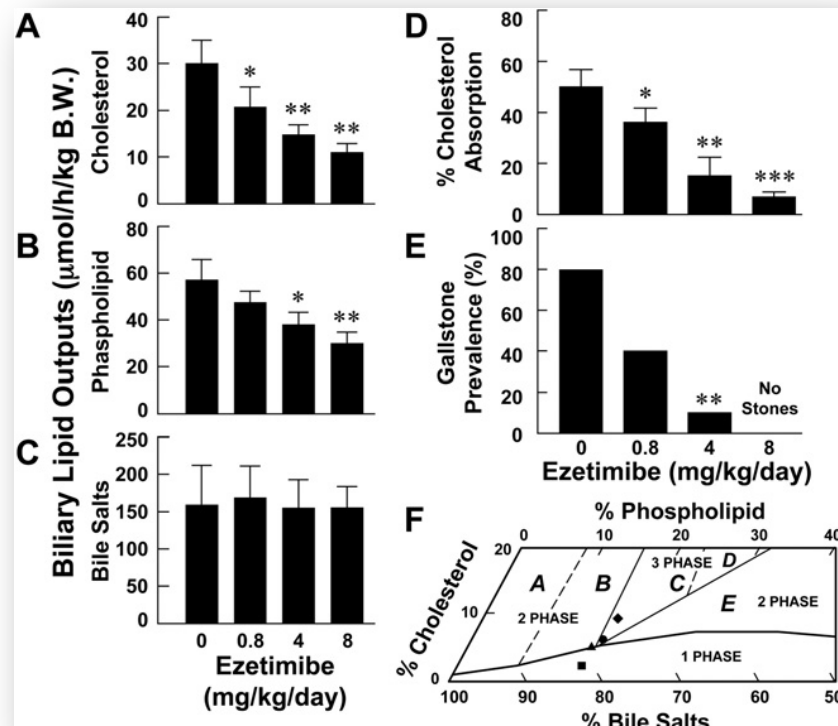
- **Base rationnelle:**

- Diminue la synthèse mais aussi la sécrétion biliaire
- Préviend la lithiase de cholestérol chez l'animal.

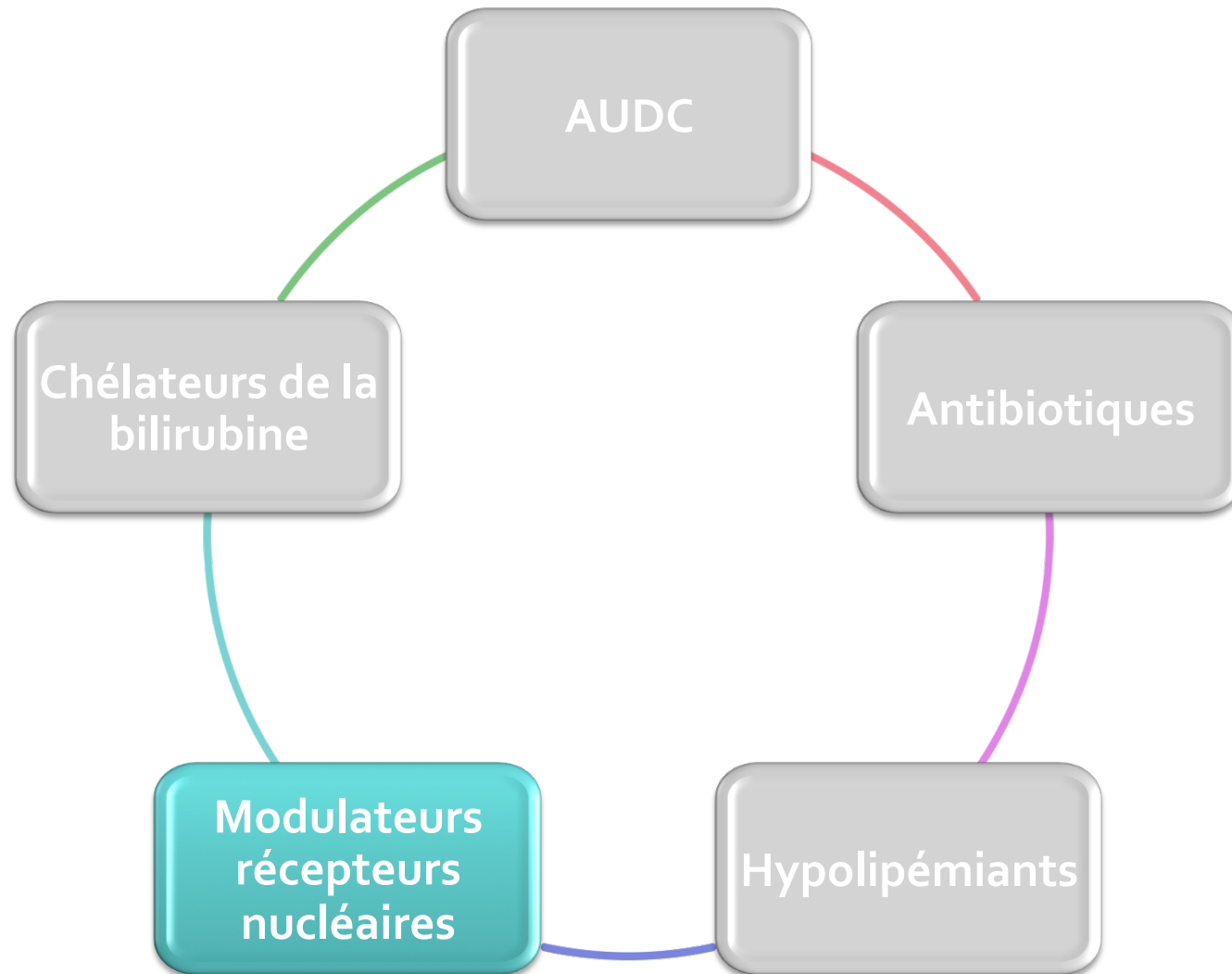
- **Dans les faits:**

- Tsai et al. Gastroenterology 2009 :
AOR pour cholécystectomie = 0.82 (0.70 - 0.96).
- Bodmer et al. JAMA 2009 :
AOR pour récurrence post-cholécystectomie = 0.64
(0.59-0.70) si plus de 20 prescriptions

Hypolipémiantes : Ezetimibe



Agents thérapeutiques potentiels



Agonistes FXR / Antagonistes LXR

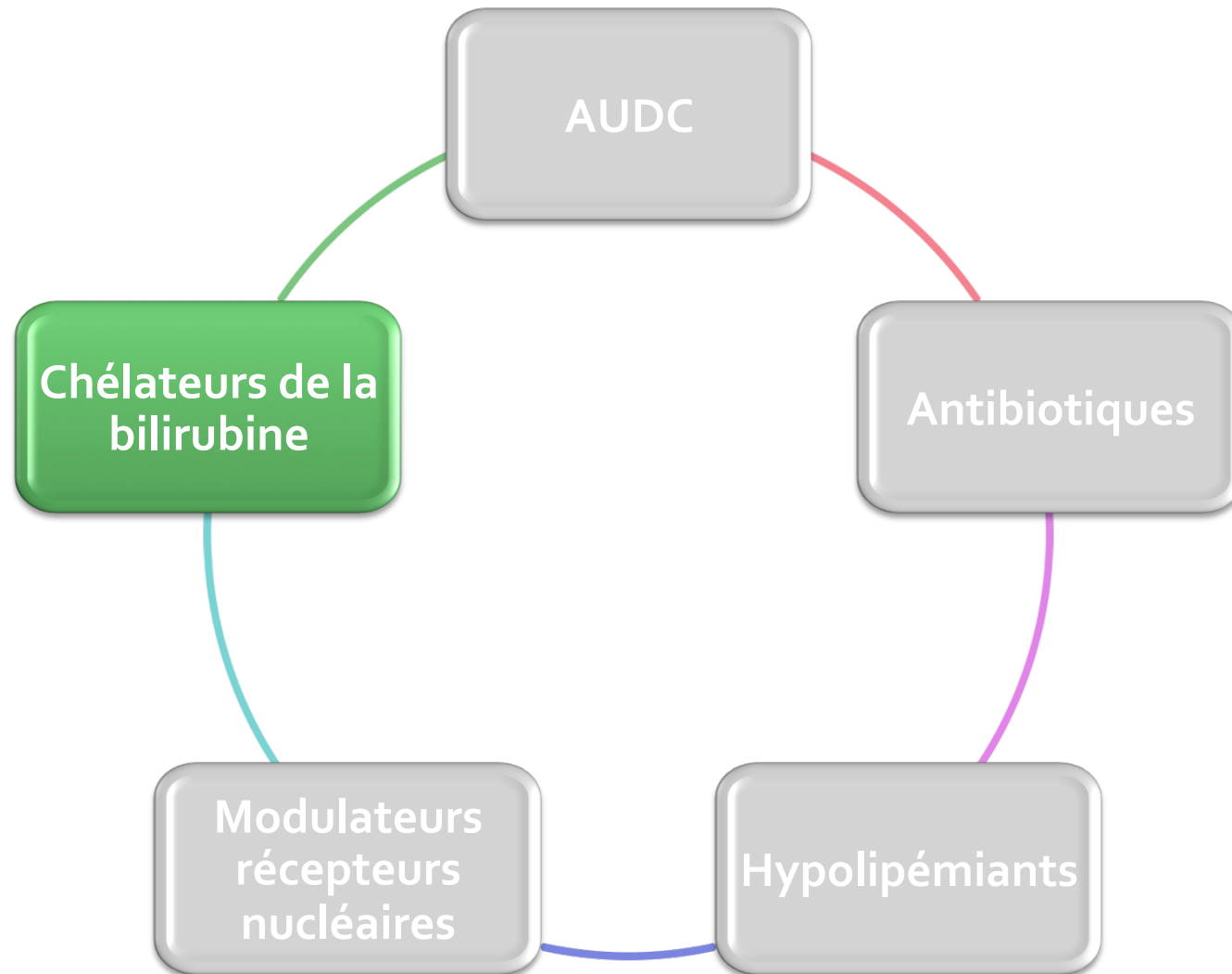
- **Base rationnelle:**
 - **FXR stimule la sécrétion des phospholipides et des acides biliaires.**
 - Les souris FXR^{-/-} sont prédisposées à la lithiase de cholestérol. L'agoniste de FXR GW4064 prévient la formation de calculs chez la souris.
 - **LXR stimule la sécrétion du cholestérol.**
 - L'activation constitutive de LXR chez la souris prédispose à la lithiase de cholestérol.

Agonistes FXR / Antagonistes LXR

- **Dans le faits :**

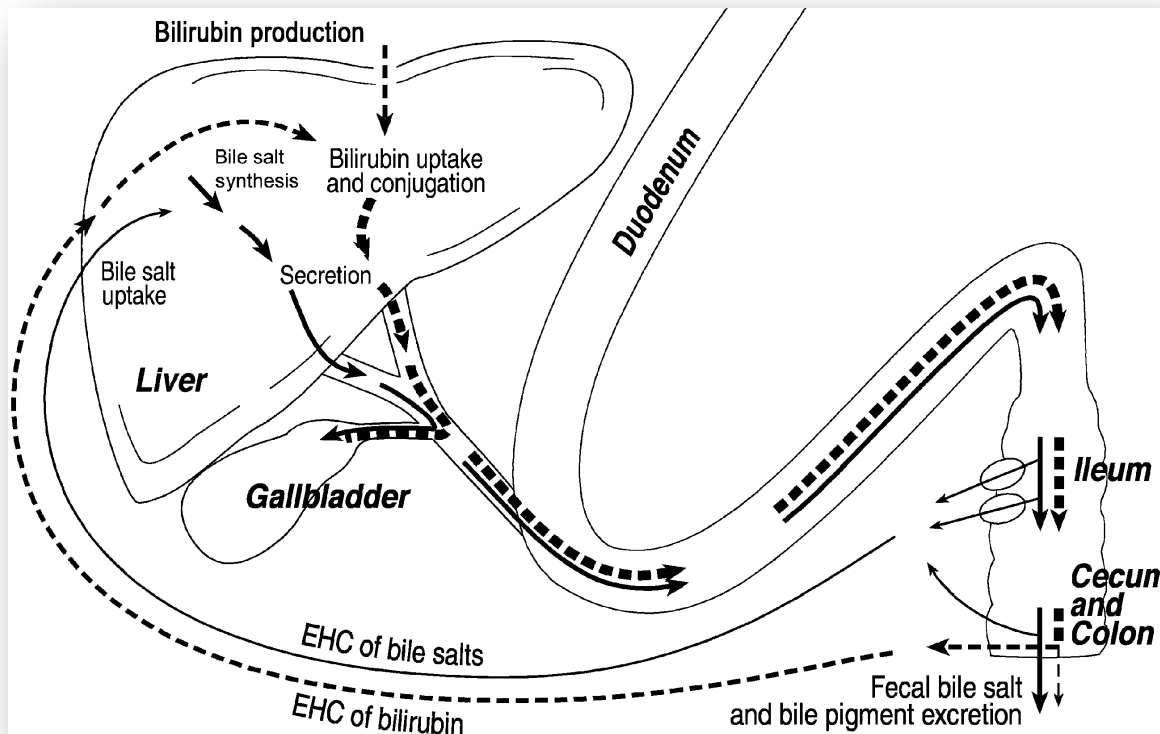
- L'acide 6-ethyl chénodésoxycholique (acide obéticholique) est un puissant agoniste de FXR.
- Il est actuellement en cours d'évaluation dans les maladies cholestatiques (phases II & III) et le syndrome métabolique.
- Aucune donnée disponible concernant son effet potentiel sur la lithiase biliaire chez l'homme.
- Pas d'antagoniste LXR actuellement connu.

Agents thérapeutiques potentiels



Cycle entéro-hépatique de la bilirubine libre

Cycle entéro-hépatique de la bilirubine non conjuguée Concept de « l'hyper-bilirubinebilie »



Clinical condition

Crohn's disease

Ileal resection or bypass

Therapy with unconjugated bile acids

High cholesterol intake

Carbohydrate-rich diets

Total parenteral nutrition

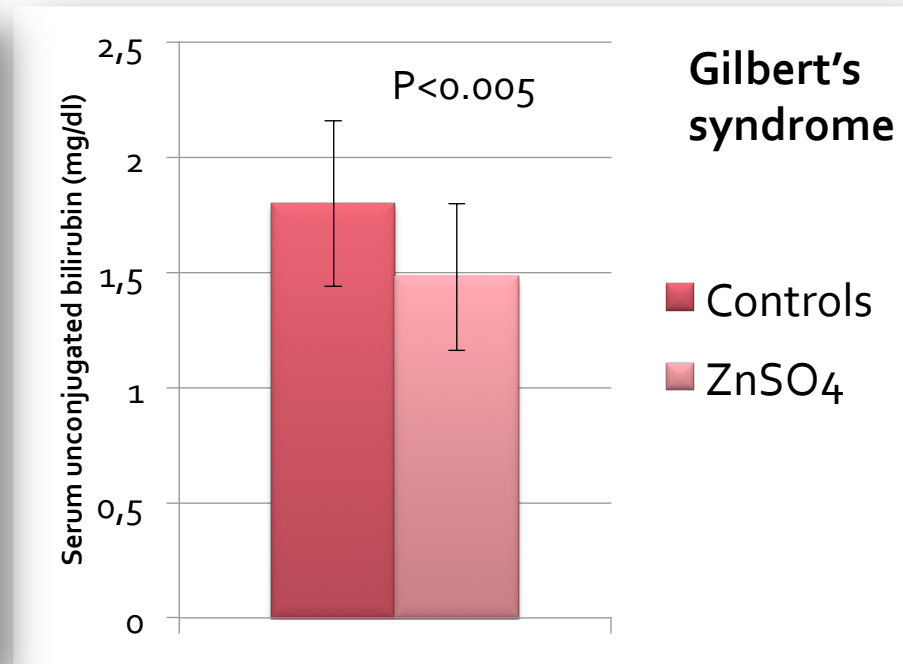
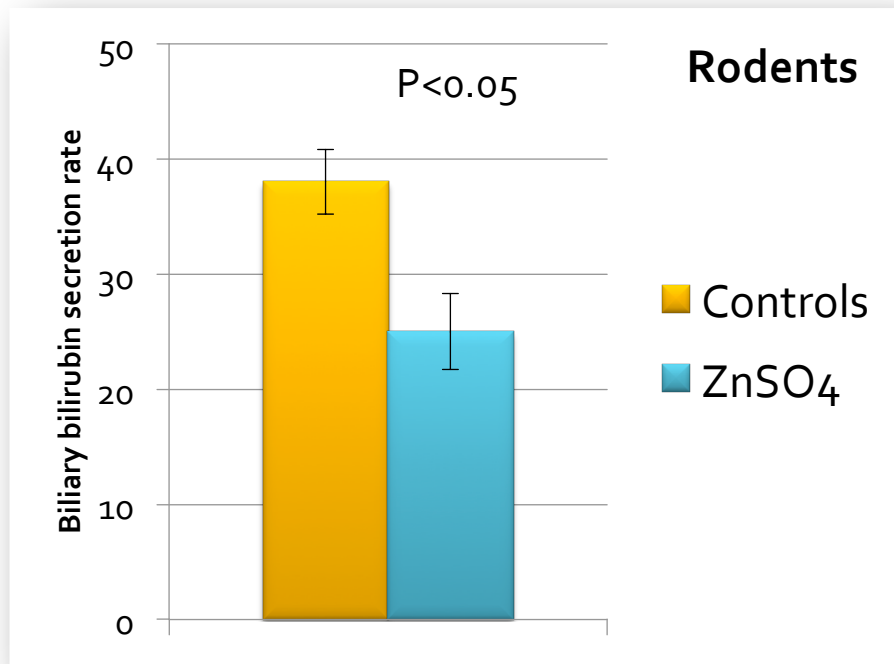
Alcohol abuse

Cystic fibrosis

Gilbert's syndrome

Chélateurs de la bilirubine libre

L'ingestion de sels de zinc (100 mg/j) diminue la bilirubine bilie et la bilirubinémie en inhibant le cycle entéro-hépatique de la bilirubine non conjuguée



Situations particulières

- **Contraception œstro-progestative:**
 - Rôle débattu, non formellement établi.
 - A éviter dans les formes symptomatiques non contrôlées.
- **Grossesse:**
 - Surtout 2 derniers trimestres et péri-partum.
 - Si forme sévère maintenir AUC au 1^{er} trimestre.
- **Hémolyse (hémoglobinopathies)**
- **Syndrome de Gilbert**
- **Surpoids, hypercholestérolémie**

En résumé, on retiendra (1):

- Au final, très peu d'evidence-based medicine.
- La prescription d'AUDC paraît légitime dans la majorité des cas mais son efficacité n'est pas formellement démontrée.
- Les antibiotiques anti-BGN et anaérobies doivent être utilisés précocement au moindre signe d'angiocholite.
- Une antibioprophylaxie secondaire par Bactrim ou Ciflox peut être proposée en cas de récurrences fréquentes.

En résumé, on retiendra (2):

- En cas d'hyperlipidémie, les statines ou l'ezetimibe pourraient jouer un rôle bénéfique (les fibrates sont à éviter).
- En cas d'hyperbilirubinémie libre, les sels de zinc pourraient jouer un rôle protecteur.
- Les agonistes de FXR sont une classe de médicaments prometteuse mais non évaluée.
- Les oestro-progestatifs doivent être évités dans les formes sévères symptomatiques.