

**DOULEURS DE L'HYPOCHONDRE DROIT ET FIEVRE**

**RIGHT UPPER QUADRANT ABDOMINAL PAIN AND FEVER**

**Serge ERLINGER**

1422, route des Mauvares - 13840 ROGNES – Téléphone : 04 42 50 27 93 -

[serge.erlinger@gmail.com](mailto:serge.erlinger@gmail.com)

## Résumé

Une femme de 35 ans consulte pour des douleurs de l'hypochondre droit et de la fièvre. Elle a eu une cholécystectomie pour lithiase 4 ans auparavant. Une tante a subi une cholécystectomie. L'échotomographie abdominale montre de nombreuses images hyperéchogènes de petite taille dans le foie et des artéfacts en « queue de comète ». Devant l'âge de survenue (avant 40 ans), l'antécédent de cholécystectomie, l'histoire familiale de lithiase et les images intrahépatiques, le diagnostic de lithiase cholestérolique intrahépatique génétique (« Low phospholipid-associated cholelithiasis ») est suspecté et confirmé par la mise en évidence d'une mutation du gène *ABCB4*. Un traitement par l'acide ursodesoxycholique est institué. Les symptômes disparaissent complètement en quelques semaines. La cause, la physiopathologie, le diagnostic et le traitement de ce syndrome sont passés en revue.

## Summary

A 35-year-old woman is referred for right upper quadrant abdominal pain and fever. She had a cholecystectomy for gallstones 4 years previously. An aunt has also had a cholecystectomy. Abdominal ultrasound examination shows numerous hyperechoic foci within the liver and some “comet tail” artifacts. Because of her age (less than 40), the recurrence of biliary symptoms after cholecystectomy, her family history and the intrahepatic hyperechoic foci, the diagnosis of Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis (LPAC) syndrome is suspected and confirmed by the demonstration of a point mutation of the *ABCB4* gene. Therapy by ursodeoxycholic acid is started. Symptoms improve and they disappear completely within a few weeks. The cause, pathophysiology, diagnosis and treatment are reviewed.

Conflit d'intérêts : aucun

## Observation

Une femme de 35 ans consulte pour des douleurs de l'hypochondre droit et de la fièvre. Ces symptômes durent depuis 4 jours. Les douleurs sont intermittentes. La fièvre est accompagnée de quelques frissons et s'élève à 38-39°C. La palpation de l'hypochondre droit est douloureuse. Le poids est de 66 kg pour 1,59 m. La patiente ne consomme pas d'alcool. Dans les antécédents, on note une cholécystectomie pour lithiase vésiculaire quatre ans auparavant, et une cholécystectomie chez une tante maternelle. La transaminase ALT est à 10N (10 fois la limite supérieure de la normale) et l'AST à 2N. Les phosphatases alcalines et la  $\gamma$ -GT sont respectivement à 2 et 5N.

### Question 1 : Devant ces signes, quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?

1. Une lithiase cholédocienne
2. Une lithiase intrahépatique
3. Une hépatite virale aiguë
4. Une stéato-hépatite non alcoolique

### Réponse : 1, 2.

Chez cette patiente, une hépatite virale aiguë est peu probable : les transaminases sont modérément augmentées, tandis que les phosphatases alcalines sont élevées. Une stéato-hépatite non alcoolique ne s'accompagne habituellement pas de fièvre ni de frissons. Les diagnostics à discuter sont ceux de lithiase cholédocienne ou de lithiase intrahépatique : la malade a un antécédent récent de cholécystectomie pour lithiase, elle a des signes d'angiocholite et une tante a également eu une cholécystectomie.

La malade réunit trois des cinq critères qui doivent faire évoquer le diagnostic de lithiase intrahépatique cholestérolique ou syndrome LPAC (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis)[1] : un début avant 40 ans, une récurrence de symptômes de type biliaire après une cholécystectomie et un antécédent de lithiase chez une parente du premier degré. Ce diagnostic doit donc être envisagé en premier, mais rien ne permet d'exclure une lithiase du cholédoque.

### **Suite de l'observation – 1**

Devant ces signes très vraisemblablement d'origine biliaire, le premier examen à effectuer est une échotomographie abdominale. Celle-ci montre de nombreuses images échogènes intrahépatiques avec des aspects en « queue de comète » (Fig. 1A). Cet aspect est très évocateur du syndrome LPAC [1]. Dans la majorité des cas, le syndrome est lié à des mutations du gène *ABCB4* : le diagnostic est confirmé par un test génétique, qui montre une mutation hétérozygote.

**Question 2 : des mutations du gène *ABCB4* ont également été observées dans laquelle (ou lesquelles) des affections suivantes :**

1. La cirrhose biliaire primitive ?
2. La cholangite sclérosante primitive ?
3. La cholestase récurrente bénigne ?
4. La cholestase intrahépatique de la grossesse ?
5. La cholestase intrahépatique familiale progressive (CIFP) ?

**Réponse : 4, 5.**

Des mutations du gène *ABCB4* ont été observées chez des malades atteints de cirrhose biliaire consécutive à une cholestase intrahépatique familiale progressive (phénotype 3) [2,3], mais non

au cours de la cirrhose biliaire primitive [4], qui est probablement une maladie auto-immune. De même, aucune mutation de *ABCB4* n'a été trouvée dans la cholangite sclérosante primitive [3,5]. En revanche, certains cas de cholestase intrahépatique de la grossesse sont liés à des mutations de *ABCB4* [6,7].

### **Suite de l'observation – 2**

Le diagnostic de lithiase intrahépatique avec mutation du gène *ABCB4* est porté et confirmé par le test génétique. Un traitement par l'acide ursodesoxycholique est institué à la posologie de 10 mg/kg/jour. Un an après le début de ce traitement, la patiente ne signale aucune crise. L'échographie abdominale n'est pas sensiblement modifiée.

### **Introduction**

Quoi de plus différent que ces trois tableaux cliniques : une lithiase biliaire intrahépatique (affection dont souffre notre malade), une cholestase de la grossesse, et une cholestase progressive prolongée ? Et pourtant, il s'agit de trois maladies dues à des mutations du même gène, appelé d'abord *MDR3* et aujourd'hui *ABCB4*. Ce gène code la protéine MDR3, dont le rôle est le transport du principal phospholipide biliaire, la phosphatidyl choline, du feuillet interne de la membrane du canalicule biliaire vers le feuillet externe [8]. De là, la phosphatidyl choline est prise en charge par les sels biliaires et excrétée dans la bile (Fig. 2A). MDR3 joue donc un rôle clé dans l'excrétion des phospholipides biliaires. C'est leur absence ou leur forte diminution dans la bile qui rend compte de ces trois maladies.

**La lithiase intrahépatique cholestérolique ou LPAC** est une entité nouvelle décrite en 2001 par l'équipe de Raoul Poupon à l'hôpital Saint-Antoine [9]. Dans ce travail initial, Rosmorduc et al. décrivent six patients (deux hommes et quatre femmes, âgés de 26 à 55 ans) ayant une forme particulière de lithiase intrahépatique et une histoire familiale de lithiase. Tous se révèlent porteurs d'une mutation du gène *ABCB4*. Tous voient leurs manifestations cliniques disparaître sous traitement par l'acide ursodesoxycholique. La même équipe confirme ces observations initiales en 2003 sur 32 patients, âgés en moyenne de 38 ans, majoritairement des femmes [10]. Depuis, de nombreux cas ont été observés et, bien que l'on n'ait pas encore de données précises sur la prévalence de l'affection, il semble qu'elle soit assez fréquente, de l'ordre de 5 % des patients ayant une lithiase biliaire symptomatique. Le sex-ratio est de 3 femmes pour 1 homme.

### **Quand évoquer le diagnostic ?**

On doit évoquer le diagnostic lorsqu'au moins deux des éléments suivants sont présents [1] :

- Un début des symptômes avant 40 ans
- La récurrence des symptômes (douleurs biliaires, ictère, angiocholite, pancréatite aiguë) après une cholécystectomie
- La détection de foyers échogènes intrahépatiques traduisant la présence des calculs, ou des microcalculs, ou de la boue biliaire (« sludge »)
- Un antécédent de cholestase gravidique, pour une raison qui sera indiquée plus loin
- Une histoire familiale de lithiase chez les parents du premier degré

A ces éléments s'ajoute un effet remarquable de l'acide ursodesoxycholique [2,3,4].

Toutefois il convient de souligner deux observations importantes. En premier lieu, des foyers

échogènes intrahépatiques ne sont observés que dans environ 85 % des cas de LPAC démontrés [3]: cela suggère que les symptômes biliaires ne sont pas directement liés aux calculs eux-mêmes. Ils sont probablement dus aux cristaux de cholestérol et à l'inflammation des canaux biliaires. En second lieu, l'effet bénéfique de l'acide ursodesoxycholique sur ces symptômes est constaté longtemps avant la disparition des calculs intrahépatiques [3]. Cela confirme l'absence de lien direct entre les calculs et les symptômes.

En l'absence de traitement, l'évolution de la lithiase intrahépatique est sévère, avec répétition des accès d'angiocholite, ictère, pancréatite aiguë, et souvent évolution vers une cirrhose de type biliaire. Un certain nombre de cas de cholangiocarcinome ont été observés dans des familles de malades ayant un syndrome LPAC (Dr. Magali Picon, communication personnelle) et il paraît probable que ce cancer puisse compliquer la maladie, comme c'est le cas au cours de l'évolution de la lithiase intrahépatique d'autres origines, en Extrême-Orient par exemple.

### **Comment le confirmer en pratique ?**

La présence de deux des 5 éléments mentionnés et de calculs intrahépatiques ou de boue biliaire (« sludge ») à l'échographie rend le diagnostic très hautement probable et justifie, à notre avis, un essai de traitement par l'acide ursodesoxycholique. L'échographie pourra être utilement complétée par un scanner et/ou une imagerie par résonance magnétique avec cholangio-IRM. L'IRM (Fig. 1B) et la cholangio-IRM (Fig. 1C) montrent bien les calculs, et parfois une dilatation des voies biliaires. Il faut souligner l'apport de l'échographie-doppler qui montre un signe caractéristique : l'artéfact de scintillement ou « twinkling artifact » (Fig. 3B et 4B). Ce signe peut être présent alors même que l'échographie standard n'avait pas montré de calcul (Fig. 3B).

Toutefois, si un doute persiste ou si l'on souhaite avoir une certitude absolue du diagnostic, il faut avoir recours à une analyse du gène *ABCB4* et à la recherche d'une mutation. Ce test peut être effectué en milieu hospitalier mais est actuellement à la charge du patient.

Il convient de noter que seuls environ 60-65 % des patients ont une mutation détectable avec les techniques actuelles [3]. L'absence de mutation du gène *ABCB4* n'écarte donc pas le diagnostic de LPAC chez un patient qui en a les signes cardinaux décrits plus haut. Pour expliquer cette absence de mutation, on peut évoquer une mutation dans une région du gène non encore explorée, une mutation du ou des gènes promoteurs de *ABCB4*, ou encore une mutation d'un autre gène, codant, par exemple, les transporteurs des acides biliaires ou du cholestérol.

Les mutations observées sont présentes à l'état homozygote ou hétérozygote. Elles peuvent être du type « non-sens » (remplacement d'un codon spécifiant un acide aminé par un codon stop, qui entraîne la production d'une protéine tronquée non fonctionnelle) ou « faux sens » (changement d'un nucléotide par un autre nucléotide, qui peut modifier la protéine et sa fonction). Les premières ont des conséquences souvent plus graves sur la protéine et sont associées à des formes plus sévères et plus précoces de la maladie.

Il convient aussi de ne pas oublier que d'autres maladies des voies biliaires peuvent se compliquer d'une lithiase intrahépatique, notamment la maladie de Caroli (ou dilatation congénitale des voies biliaires intrahépatiques) et la cholangite sclérosante primitive.

### **Etiologie et physiopathologie**

La phosphatidylcholine, qui est le substrat transporté par la protéine MDR3, est le principal phospholipide biliaire chez l'homme. On sait que les phospholipides sont, avec les acides biliaires, les transporteurs du cholestérol dans la bile. Ils protègent également la muqueuse de l'épithélium biliaire contre l'agression par les acides biliaires hydrophobes présents dans la bile.

Les mutations du gène *ABCB4* causent un déficit de la protéine MDR3, et en conséquence une diminution des phospholipides biliaires. Il en résulte une bile sursaturée en cholestérol, lithogène. En outre, les acides biliaires, qui sont sécrétés normalement, provoquent des lésions de l'épithélium biliaire dues à leur effet détergent (Fig. 2B). Les lésions biliaires sont à l'origine d'une cholestase avec une  $\gamma$ -GT élevée (la  $\gamma$ -GT est principalement d'origine biliaire).

Des mutations du gène *ABCB4* étant également à l'origine de certains cas de cholestase gravidique et de cholestase intrahépatique familiale progressive (CIFP) de type 3, on comprend que ces affections puissent être associées au syndrome LPAC. La survenue d'une cholestase, en particulier d'un prurit, au cours d'une contraception orale par œstroprogestatifs est également évocatrice. En un sens, les mutations de *ABCB4* constituent un modèle expliquant des cholangiopathies en apparence très diverses.

Enfin, la connaissance de ces mutations permet une enquête familiale. On peut ainsi faire le diagnostic chez des malades asymptomatiques mais ayant déjà des calculs et les traiter pour prévenir les complications.

### **Conduite thérapeutique**

Le LPAC est une indication privilégiée de l'acide ursodesoxycholique : son effet est spectaculaire. Alors que le traitement chirurgical ou endoscopique traditionnel de la lithiase intrahépatique est décevant au prix d'interventions souvent itératives, le traitement médical par l'acide ursodesoxycholique permet d'obtenir une disparition rapide et définitive des symptômes dans la quasi-totalité des cas [2,3]. La posologie utilisée est en moyenne de 600 mg par jour (7 à 10 mg/kg/jour), en une fois. Aucun régime alimentaire n'est utile. Chez les patients hypercholestérolémiques, lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire, il est préférable d'utiliser une statine plutôt qu'un fibrate, qui augmente la lithogénicité de la bile.

Comme indiqué plus haut, l'effet sur les symptômes est observé en quelques semaines ou quelques mois, alors que le nombre de calculs ne s'est pas modifié de façon significative. Cela suggère que les cristaux de cholestérol (qui disparaissent assez rapidement sous traitement) ou les lésions inflammatoires biliaires jouent un rôle important dans les symptômes.

Les mécanismes de l'action de l'acide ursodesoxycholique sont multiples (Fig. 5) :

- il augmente le pool et la proportion dans la bile des acides biliaires hydrophiles qui protègent les membranes des cellules épithéliales biliaires,
- il minimise ainsi la toxicité des acides biliaires hydrophobes,
- il augmente l'expression de la protéine MDR3 dans la membrane canaliculaire, donc la quantité de phospholipides biliaires,
- il facilite ainsi la solubilisation du cholestérol biliaire, ce qui conduit avec le temps à la dissolution des cristaux et ultérieurement des calculs.

Les indications de l'acide ursodesoxycholique dans le LPAC sont :

- les calculs intrahépatiques symptomatiques ou compliqués, ce qui permet d'éviter la chirurgie ou l'endoscopie dans la très grande majorité des cas,
- les calculs intrahépatiques asymptomatiques, ce qui permet de prévenir l'apparition de symptômes ou de complications,
- Chez les malades asymptomatiques, ayant la mutation, mais n'ayant pas (ou pas encore) de calculs, il est raisonnable de proposer une surveillance échographique annuelle et un traitement en cas d'apparition de calculs.

**Et la chirurgie ?**

Bien que l'acide ursodesoxycholique permette d'éviter la chirurgie dans la plupart des cas, il faut toutefois avoir recours à la cholécystectomie cœlioscopique en cas de lithiase vésiculaire symptomatique ou compliquée de cholécystite. S'il n'y a pas de calculs macroscopiques mais simplement de la boue biliaire (« sludge »), le traitement médical reste indiqué [4].

Dans quelques cas de lithiase intrahépatique avec dilatations biliaires importantes remplies de calculs, il faut parfois effectuer un drainage biliaire endoscopique ou une hépatectomie partielle (lorsque la ou les dilatations siègent ou prédominent dans un secteur du foie).

Enfin, en cas de cirrhose biliaire décompensée, avec ictère permanent ou ascite, une transplantation hépatique doit être envisagée.

## **Conclusion**

Voici un remarquable exemple de la précision que peut apporter la biologie moléculaire à l'identification d'une maladie nouvelle, à son diagnostic et à son traitement. Voici quelques années, cette femme de 35 ans, ayant une histoire familiale de lithiase, un antécédent de cholécystectomie et des signes biliaires (douleurs et fièvre) aurait sans doute été traitée par des gestes endoscopiques multiples et, plus tard, par des interventions chirurgicales itératives. La connaissance du syndrome LPAC, son diagnostic de certitude par la mise en évidence d'une mutation du gène *ABCB4*, et son traitement par l'acide ursodesoxycholique permettent à cette même malade d'espérer un avenir sans récurrence. Le test génétique permet en outre une enquête familiale précise et le traitement d'éventuels malades asymptomatiques avant l'apparition des complications.

## **Abréviations :**

*ABCB4* : gène codant l'Adenosine triphosphate-binding cassette, sous-famille B, membre 4

LPAC : Low phospholipid-associated cholelithiasis

MDR3 : Multidrug-resistant P-glycoprotein 3

CIFP : cholestase intrahépatique familiale progressive

AUDC : acide ursodesoxycholique

## **Remerciements**

L'auteur remercie le Professeur Didier Mathieu (Service d'Imagerie, Fondation Hôpital Ambroise Paré, Marseille) qui lui a aimablement communiqué les documents d'imagerie.

## Références

- [1] Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:29-33.
- [2] Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:1.
- [3] Ziol M, Barbu V, Rosmorduc O, Frassati-Biaggi A, Barget N, Hermelin B, et al. ABCB4 heterozygous gene mutations associated with fibrosing cholestatic liver disease in adults. *Gastroenterology*. 2008;135:131-41.
- [4] Pauli-Magnus C, Kerb R, Fattinger K, Lang T, Anwald B, Kullak-Ublick GA, et al. BSEP and MDR3 haplotype structure in healthy Caucasians, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004;39:779-91.
- [5] Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, Poupon RE, Poupon R, Chazouillères O. ABCB4 gene mutations and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2004;126:1220-2.
- [6] Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999;353:210-1.
- [7] Gendrot C, Bacq Y, Brechot MC, Lansac J, Andres C. A second heterozygous MDR3 nonsense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2003;40:e32.
- [8] Ruetz S, Gros P. Phosphatidylcholine translocase: a physiological role for the mdr2 gene. *Cell* 1994;77:1071-81.
- [9] Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001;120:1459-67.

[10] Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, Parc R, Taboury J, Poupon R. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003;125:452-9.

## LEGENDE DES FIGURES

### Figures 1

A. Calculs hyperéchogènes avec cône d'ombre postérieur du canal hépatique gauche (flèche blanche). Artéfacts « en queue de comète » associés en avant (flèches bleues).

*Hyperechoic calculi with posterior shadow within the left hepatic duct (white arrow).*

*Associated anterior “comet tail” artifacts (blue arrows)*

B. IRM. La coupe axiale montre la dilatation du canal hépatique gauche avec calculs (flèche blanche).

*MRI. The axial section shows the dilatation of the left hepatic duct with calculi (white arrow);*

C. Cholangio IRM. Dilatation des voies biliaires gauches avec anomalies associées des autres voies biliaires intrahépatiques (flèche blanche).

*Cholangio-MRI. Dilatation of the left hepatic ducts with associated abnormalities of intrahepatic bile ducts (white arrow).*

### Figures 2

A. Transporteurs des acides biliaires et des phospholipides sur la membrane canaliculaire de l'hépatocyte.

*Bile acid and phospholipid transporters on the canalicular membrane of the hepatocyte.*

B. En cas de déficit de MDR3 (le transporteur des phospholipides), les acides biliaires, qui sont transportés normalement, forment des micelles simples, sans phospholipides, très détergentes et hautement toxiques pour les membranes.

*When the phospholipid transporter (MDR3) is defective, bile acids, which are transported normally, form simple micelles (without phospholipids) which have potent detergent properties and are toxic for surrounding membrane.*

### Figures 3

A. Calcul intrahépatique avec cône d'ombre (flèche blanche).

*Intrahepatic calculus with posterior shadow (white arrow).*

B. L'échographie Doppler couleur démontre des artéfacts de scintillement associés

(« twinkling artifacts ») (flèches), correspondant à de petits calculs non vus en mode morphologique sur la figure 3A.

*Doppler ultrasound examination shows “twinkling artifacts” (arrows), corresponding to small calculi not demonstrated in morphological mode (figure 3A).*

### Figures 4

A. Multiples images en queue de comète au niveau du lobe gauche (flèches).

*Multiple “comet tail ” artifacts in the left hepatic lobe (arrows).*

B. Repérage des calculs en Doppler couleur par l'artéfact typique de scintillement ou

« twinkling artifact ».

*Doppler color ultrasound examination showing the typical “twinkling artifact”.*

### Figures 5

Mécanismes d'action de l'acide ursodesoxycholique.

1. Régulation positive de la synthèse de MDR3.
2. Enrichissement du pool des acides biliaires en acide ursodesoxycholique.
3. Protection des membranes par l'acide ursodesoxycholique.

*Mechanisms of action of ursodeoxycholic acid.*

1. *Positive regulation of of MDR3 synthesis*
2. *Enrichment of the bile acid pool with ursodeoxycholic acid.*
3. *Membrane protection by ursodeoxycholic acid.*