

UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Pharmacie



ANNEE 2002



THESE N° 32711

**LITHIASSE BILIAIRE
MEDICAMENTEUSE**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2002

par
Delphine REVOLTE
née le 6 juin 1978 à Mont-de-Marsan (Landes)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur C. MËSCH **PRESIDENT**
Monsieur le Professeur D. SAUTEREAU **JUGE**
Monsieur le Docteur F. COMBY **JUGE**

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard

ASSESSEURS : Madame le Professeur CHULIA Dominique
Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACIE GALENIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE-CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE-CHEF DES SERVICES
ADMINISTRATIFS :

Madame ROCHE Doriane

MAÎTRES DE CONFERENCES :

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
EA KIM Leng	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
ROUSSEAU Annick	PHYSIQUE-INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
	PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

ASSISTANT :

FAURE Monique	PHARMACIE GALENIQUE
---------------	---------------------

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
----------------------	---------

ATER :

CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
MARFAK Abdeïghafour	BIOPHYSIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE
RIAHI DEHKORDI Homayoun	PHYSIOLOGIE-PARASITOLOGIE
TALLET Dominique	PHARMACOLOGIE

A Monsieur le Professeur Christian MOESCH,

Professeur des Universités en Hygiène, Hydrologie et Environnement

Vous avez accepté de diriger notre thèse et vous nous faites l'honneur de présider notre jury.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profond respect et notre reconnaissance pour l'enseignement que vous nous avez dispensé, le concours précieux de votre expérience et de votre rigueur scientifique ainsi que le temps que vous avez su nous consacrer. Nous vous remercions de nous avoir toujours reçu malgré un emploi du temps très chargé.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Denis SAUTEREAU,
Professeur des Universités en Hépatogastro-Entérologie

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse.
Nous vous sommes très reconnaissant pour le précieux apport de
vos connaissances dans le domaine de la chirurgie ainsi que des
traitements de la lithiase biliaire. Nous vous remercions pour nous
avoir apporté de la documentation concernant votre spécialité ainsi
pour les moments que vous avez su nous réserver.
Veuillez trouver ici l'expression de notre très respectueuse
considération.

A Monsieur Francis Comby,
Maître de conférences en Chimie Thérapeutique

Vous avez accepté de participer au jury de notre thèse.
Qu'il nous soit permis de vous remercier pour votre disponibilité et vos qualités humaines qui font de vous un partenaire privilégié à diverses occasions du cursus universitaire.
Veuillez trouver ici l'expression de nos profonds remerciements et de notre très respectueuse reconnaissance.

A toute ma famille,

Papa, Maman, merci de m'avoir permis de devenir ce que je suis et de m'avoir toujours soutenue dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour tout, ce travail vous est dédié.

Jean-Philippe, merci pour ta bonne humeur, ta décontraction et les petits messages d'Australie!

Mamie, merci de m'avoir toujours apporté ton soutien et ta confiance.

A Denis,

Que te dire à part merci pour tout...

A Monsieur et Madame Safir et Fabrice,

Merci pour m'avoir accueillie aussi chaleureusement dans votre famille, pour votre gentillesse...

Ce travail vous est dédié à tous.

Avec toute mon affection.

PLAN.

LITHIASE BILIAIRE

MEDICAMENTEUSE

A- Généralités sur les lithiases biliaires:

I- Lithiases vésiculaires:

- I. 1. Rappels anatomiques
- I. 2. Epidémiologie et facteurs de risque
- I. 3. Physiopathologie des lithiases
- I. 4. Diagnostic
- I. 5. Traitements de la lithiase vésiculaire

II. Les complications de la lithiase biliaire

- II. 1. La lithiase de voie biliaire principale (LVBP)
- II. 2. La lithiase intra-hépatique
- II. 3. Les complications aiguës
- II. 4. Les complications chroniques

B- Lithiase biliaire médicamenteuse

I. Médicaments inducteurs de lithiase par sursaturation de la bile en cholestérol.

- I. 1. Contraceptifs oraux et autres oestroprogestatifs
- I. 2. Les hypolipémifiants
- I. 3. La ciclosporine
- I. 4. Le furosémide

II. Médicament inducteur de lithiase par sursaturation de la bile en bilirubine: la dapsone

II. 1. Généralités

II. 2. Lithogénèse induite par un effet indésirable

III. Médicaments inducteurs de lithiase biliaire par stase vésiculaire

III. 1. La somatostatine et ses analogues

III. 2. Les morphiniques

III. 3. Les hormones progestatives

III. 4. Les anticholinergiques

III. 5. Le sulindac

IV. Médicaments inducteurs de lithiase biliaire par précipitation de substance en excès

IV. 1. Le dipyridamole

IV. 2. La ceftriaxone

IV. 3. La glafénine

V. Autres médicaments susceptibles d'induire une lithiase biliaire

V. 1. Sorbitol

V. 2. Acide ursodésoxycholique

V. 3. Nutrition parentérale

V. 4. Insuline

V. 5. Apport prénatal de calcium

V. 6. Lopéramide

V. 7. Cholestyramine

A- GENERALITES
SUR LES
LITHIASES BILIAIRES.

I. LES LITHIASES VESICULAIRES.

I. 1. RAPPELS ANATOMIQUES.

La lithiase vésiculaire constitue, comme son nom l'indique, une maladie de la vésicule biliaire. Quelques petits rappels anatomiques sur le système hépatique peuvent être intéressants:

Le foie se trouve en haut et à droite de l'abdomen, sous la coupole droite du diaphragme. Le foie adulte pèse environ 1,5 kg; c'est une glande volumineuse et essentielle formée d'un assemblage de lobules, massifs cellulaires qui engainent un rameau d'une veine hépatique. Il participe à presque tous les métabolismes, identifie et dose les éléments qui lui parviennent par les veines et artères: produits de digestion, médicaments, microbes, substances toxiques. Il trie ce qui doit être stocké et ce qu'il faut éliminer, il transforme une partie des aliments absorbés pour constituer des réserves utiles au bon fonctionnement cellulaire, synthétise des substances indispensables à l'organisme: albumine, facteurs de la coagulation sanguine, cholestérol, protéines transporteuses d'hormones.

Le foie a une importante fonction de synthèse et d'homéostasie de la glycémie (contrôle de la néoglucogénèse), des lipides circulants et de très nombreuses protéines (albumine et protéines de la coagulation). Il forme et excrète la bile. Il a également un rôle de défense immunitaire et de filtre de germes d'origine intestinale et xénobiotiques. Il a une fonction de réserve du glycogène constitué à partir de glucose. Il contribue à la destruction des hématies; il produit le fibrinogène, la prothrombine et l'antithrombine.

L'anatomie des voies biliaires est assez complexe. Il est possible de les diviser en:

- voies biliaires intra-hépatiques;
- voies biliaires extra-hépatiques.

Ces dernières comprennent:

- la voie biliaire principale (VBP): canal hépatique commun et canal cholédoque;
- la voie biliaire accessoire: vésicule biliaire et canal cystique (c'est un diverticule de la VBP).

Les voies biliaires intra-hépatiques sont formées par la réunion des canalicules biliaires qui constituent les canaux segmentaires. Ceux-ci, associés aux branches de la veine porte et de l'artère hépatique constituent les pédicules glissoniens, qui se ramifient selon la segmentation hépatique proposée par Couinaud. Le canal

hépatique droit draine la bile des segments V, VI, VII, VIII, le gauche, celle des segments II, III, IV. Ces deux canaux sont partiellement extra-hépatiques. Leur mode de réunion est sujet à de nombreuses variations anatomiques.

La VBP naît de la jonction des canaux hépatiques droit et gauche, qui forment dans le hile hépatique le canal hépatique commun. Il s'étend jusqu'à sa jonction avec le canal cystique. Le canal cholédoque, lui fait suite, jusqu'à l'ampoule de Vater.

Dans le pédicule hépatique, la VBP est située en avant de la veine porte, à droite de l'artère hépatique, et en dedans de la voie biliaire accessoire. Plus bas, elle passe en arrière de la première portion du duodénum, puis de la tête pancréatique, pour se terminer classiquement au bord interne du deuxième duodénum, dans l'ampoule de Vater, où elle est rejointe par le canal de Wirsung (1) (figures 1 et 2).

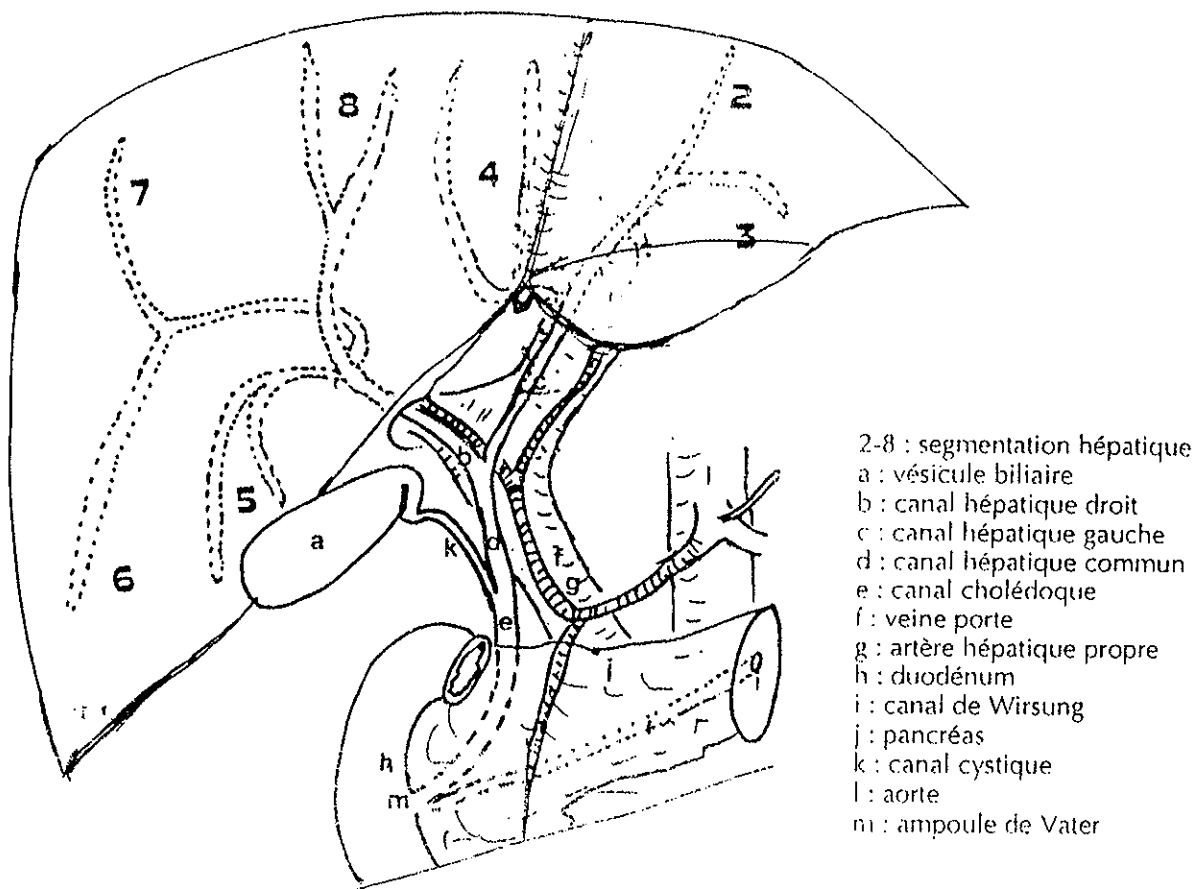


Figure 1. Anatomie des voies biliaires intra et extrahépatiques (1).

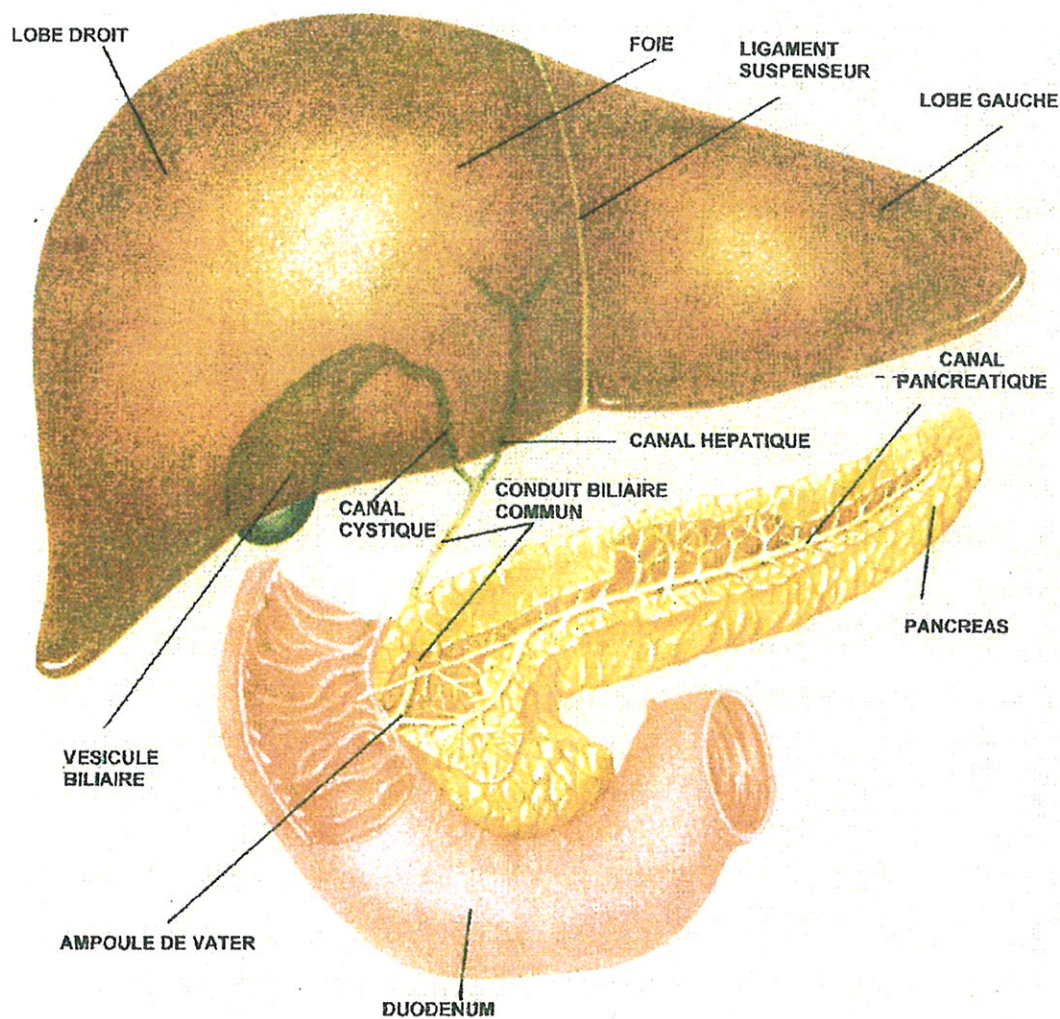


Figure 2. Voie biliaire principale (2).

La voie biliaire accessoire comprend la vésicule biliaire suivie du canal cystique. La vésicule est un réservoir musculo-membraneux, appliqué à la face inférieure du foie, à la limite des foies droit et gauche, dans un espace cellulaire, plus ou moins lâche, traversé par des veines et qui constitue un plan de clivage. En forme de poire allongée, elle se compose de 3 parties: le fond antérieur, le corps et le col. Elle mesure 7 à 8 cm de long sur 3 cm de large dans son plus grand diamètre. Le col est situé au bord droit du petit épiploon, qui contient le pédicule hépatique: VBP, artère hépatique, veine porte. En amont du col vésiculaire, on découvre le noeud lymphatique cystique de Mascani.

Le canal cystique prolonge le col vésiculaire. De longueur variable (20 à 50 mm), il rejoint le canal hépatique commun sur son bord droit. Son diamètre est de 4 mm environ. Le conduit cystique forme un angle avec la VBP. Les modalités d'abouchement du conduit cystique sont très variables (figure 3).

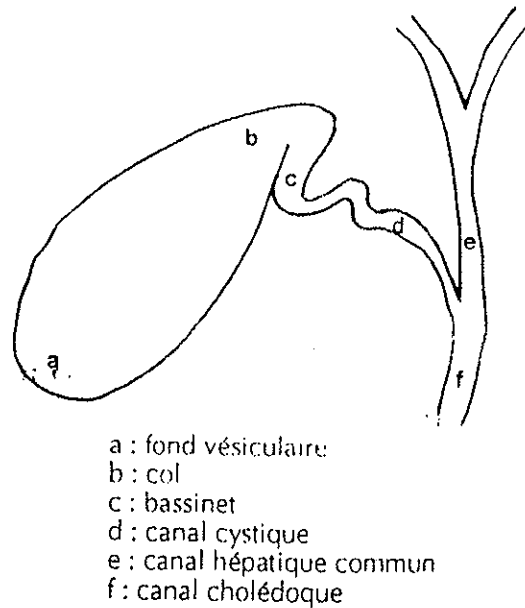


Figure 3. Morphologie de la vésicule biliaire (1).

La vésicule biliaire est vascularisée par les deux rameaux de l'artère cystique. La vascularisation du conduit cystique dépend des artères de la VBP. La VBP est vascularisée par des branches de l'artère pancréatico-duodénale supérieure et de l'artère mésentérique supérieure ou du tronc coeliaque. Les veines cystiques se dirigent d'une part vers la circulation veineuse directement, d'autre part vers le système porte. Les lymphatiques se rendent vers des ganglions échelonnés le long des voies biliaires (ganglions cystiques et du hile hépatique). Les nerfs proviennent du plexus hépatique et du pneumogastrique gauche (3).

La fonction principale de la vésicule est de concentrer la bile en réabsorbant de l'eau et des électrolytes, et en sécrétant du mucus qui augmente la viscosité de la bile.

I. 2. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE.

I. 2. 1. LA PREVALENCE DES LITHIASES.

La prévalence des lithiases est très variable selon les auteurs, les lieux d'études et les dates. Nous pouvons cependant considérer qu'en France, 9 à 12 % de la population adulte est porteuse de calculs biliaires (4). On recense 200 000 nouveaux cas de lithiase vésiculaire par an et 70 000 cholécystectomies soit 10 % des activités de chirurgie digestive (3).

Aux Etats-Unis, la proportion atteint 15 à 20 % et d'après les statistiques nécropsiques, la fréquence varierait de 19 à 55 %.

En fait il existe trois types prédominants de calculs biliaires: les calculs cholestéroliques, les calculs pigmentaires noirs et les calculs pigmentaires bruns. Dans les pays occidentaux, la lithiase biliaire est dans 80 % des cas de type cholestérolique et à localisation vésiculaire. Concernant les lithiases de la VBP, l'incidence en France n'est pas connue exactement. Elle peut cependant être approchée à partir du nombre de cholécystectomies effectuées (70 000 par an): 5 à 15 % des cas ont simultanément une lithiase de la voie biliaire principale (LVBP), associée à une lithiase cholédocienne dite "résiduelle" se manifestant soit au décours ou à distance de la cholécystectomie, soit chez des malades à risque chirurgical qui ne seront pas opérés. Le chiffre de 10 000 cas annuels dans notre pays est une estimation raisonnable (5). Quant à la lithiase intra-hépatique, elle n'est observée en Europe que dans 0,2 à 0,5 % des cas (4).

En Extrême-Orient, 70 % des calculs sont pigmentaires; parmi eux, 70 % sont des calculs de la VBP et 30 % sont intra-hépatiques (4). Au Japon, l'incidence de la lithiase pigmentaire est de 70 % en zone rurale contre 9 % parmi les citadins et les lithiases pigmentaires noires y représentent 9 % des calculs vésiculaires alors qu'en Occident, elle atteint 10 à 30 % et 33 % en Inde.

Ce type de lithiase est rare chez les Indiens d'Amérique.

Une étude n'a trouvé aucune différence d'incidence entre les populations noires et caucasiennes (6).

L'incidence dans le monde est représentée par la *figure 4*.

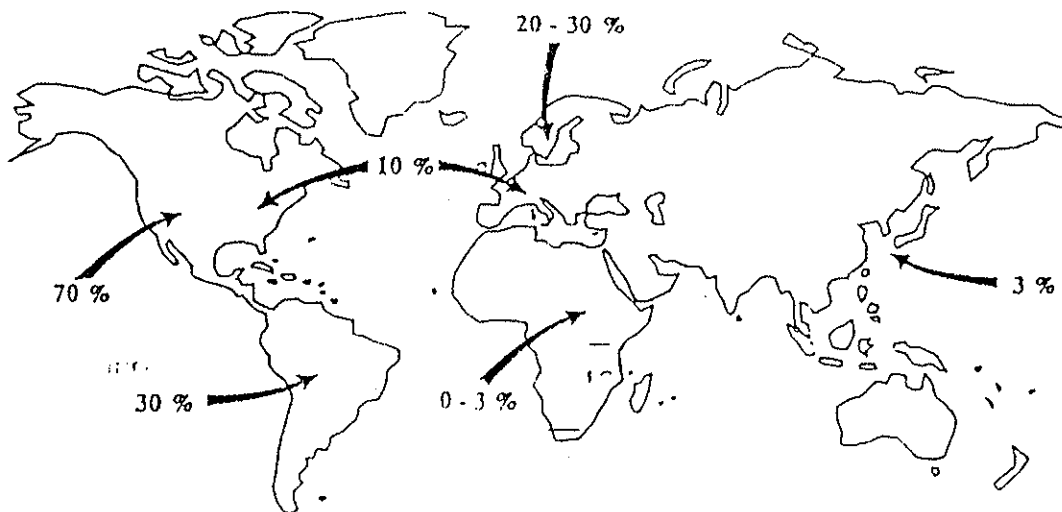


Figure 4. Répartition géographique de la lithiase biliaire dans le monde (7).

I. 2. 2. FACTEURS DE RISQUE.

a) les facteurs de risque de la lithiase cholestérolique.

Certains facteurs prédisposent à une lithiase tels que:

- ◇ l'hérédité: elle a un rôle possible mais non démontré. Cependant, d'après des statistiques suédoises, la fréquence de la lithiase serait multipliée par deux si les parents au premier degré sont lithiasiques (4). Cette augmentation dépend vraisemblablement de facteurs génétiques.
- ◇ l'âge: la lithiase peut exister exceptionnellement à la naissance. Chez l'enfant, la lithiase a une étiologie et une fréquence relative particulière; l'enquête nationale de Fortier-Beaulieu et Battin donne la répartition relative suivante: 50 % sont des lithiases biliaires primitives et 50 % sont

secondaires. Les secondaires se répartissent de la façon suivante: 22 % liées à une hémolyse, 11 % par malformation des voies biliaires, 9 % par cholélithiase associée à une pathologie intestinale, 5 % par lésion hépatique et 1 % au cours du syndrome de bile calcique (4). Par contre, la lithiase s'avère fréquente chez la femme à partir de 20 à 30 ans, alors que chez l'homme, on note une recrudescence à la cinquantaine (4). Chez les femmes italiennes, la prévalence passe de 2,5 à 25 % entre 20 et 60 ans. La lithiase vésiculaire est favorisée par un âge avancé à cause d'une hypotonie vésiculaire ainsi que par une augmentation progressive de la sursaturation de la bile en cholestérol (1). Cette dernière anomalie est expliquée par une augmentation de la sécrétion biliaire du cholestérol, sans modification de celles des acides biliaires et des phospholipides. De plus, une diminution de la synthèse des acides biliaires à partir du cholestérol serait observée avec le vieillissement. Enfin, une augmentation de la production d'acide désoxycholique chez le sujet âgé pourrait aussi expliquer l'excès de sécrétion biliaire du cholestérol (8).

- ◇ le sexe et les facteurs hormonaux: la sursaturation de la bile en cholestérol croît avec la puberté chez la fille, et la bile féminine est plus proche de la limite de solubilité que la bile masculine. La lithiase biliaire est deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme (8). Le rôle des oestrogènes est connu (augmentation du taux de cholestérol de la bile) et sera développé ultérieurement.
- ◇ on connaît depuis longtemps l'influence de la grossesse (augmentation de l'hypotonie vésiculaire) et la multiparité constitue aussi un facteur de risque. Dans de larges études italiennes (GREPCO) et scandinaves, la fréquence de la lithiase biliaire est significativement plus élevée chez les femmes ayant eu deux grossesses ou plus que chez les autres. Par ailleurs la fréquence double sensiblement chez les femmes utilisant la contraception orale depuis une durée d'au moins 5 ans (4).
- ◇ le facteur ethnique: chez les Pimas (Indiens du Mexique et de l'Arizona), 75 % des femmes sont lithiasiques, de même qu'au Chili. A l'inverse, les Masaïs (peuplade de l'Afrique de l'Est et d'Afrique noire) ne feraient qu'exceptionnellement des calculs (4). Le rôle d'un trait génétique commun à certaines ethnies paraît évident du fait d'une fréquence élevée chez les Amérindiens du Nord et du Sud, aux traditions alimentaires et culturelles différentes, d'une fréquence faible chez les Noirs d'Afrique et d'Amérique du Nord, d'une fréquence intermédiaire dans les populations métissées indiennes et noires. Un autre argument en faveur de

l'existence de facteurs génétiques est la prédisposition familiale à la lithiase biliaire, démontrée dans de nombreuses études (8).

- ◇ les facteurs alimentaires: il est reconnu qu'un apport calorique ou cholestérolique exagéré, l'alimentation occidentale trop "riche" en général, joue un rôle dans la lithogénèse. Un régime riche en sucre raffiné peut être lithogène ainsi qu'un régime pauvre en fibres: la constipation pourrait favoriser la production d'acide désoxycholique et la formation d'une bile lithogène (8). A l'opposé, le jeûne aboutit au même résultat par réduction du pool des acides biliaires et épaissement de la bile (l'aspirine aurait un rôle préventif) (4). L'alcool aurait un rôle protecteur à dose inférieure à 40 g par jour par augmentation de l'évacuation vésiculaire (8). De la même manière, la consommation de légumes secs (120 g/jour pendant un mois) entraîne une diminution significative de la concentration plasmatique en cholestérol. Les habitudes alimentaires familiales, acquises très tôt dans la vie, sont à prendre en compte. En effet, on note actuellement une augmentation de la prévalence de la lithiase biliaire dans certains pays où elle était autrefois rare (étude des populations juives de Tel-Aviv par rapport aux arabes de Gaza) à cause de l'introduction d'un régime alimentaire "occidental" (8).
- ◇ l'obésité: la surcharge pondérale est un facteur de risque essentiel de la lithiase, au moins chez les femmes, et ce, dès le plus jeune âge (14 à 20 ans) (8). Chez les personnes dont le poids dépasse de 20 % le poids idéal théorique, la prévalence est multipliée par 2. Ceci est dû à une augmentation de la sécrétion biliaire du cholestérol sans modification du pool ni de la sécrétion biliaire des acides biliaires. Il en résulte une sursaturation en cholestérol (8).
- ◇ les dyslipidémies: l'hypertriglycéridémie augmente le risque par le biais d'une augmentation de la sécrétion biliaire du cholestérol. Par contre, l'hypercholestérolémie n'est pas un facteur de risque.
- ◇ la physiopathologie du tube digestif: par l'intermédiaire du cycle entéro-hépatique, elle se manifeste par des facteurs toxi-infectieux inhérents à la constipation. On note également le rôle des affections ou des résections qui intéressent la fin du grêle. La prévalence est multipliée par 2 ou 3 au cours des maladies intestinales (maladie de Crohn, cancer colique) ou après résection de l'iléon terminal, ce qui provoque une

malabsorption intestinale des acides biliaires et une sursaturation de la bile en cholestérol.

- ◇ la mucoviscidose est un facteur prédisposant en raison de la malabsorption des acides biliaires liée à l'insuffisance hépatique.
- ◇ l'hypothyroïdie joue également un rôle favorisant (4).

b) les facteurs de risque de la lithiase pigmentaire.

- calculs pigmentaires noirs.

- ◇ l'hémolyse (anémie hémolytique) favorise la lithiase vésiculaire (1) comme la maladie de Minkowski-Chauffard, la drépanocytose et les thalassémies majeures.
- ◇ l'âge: la lithiase bilirubinique (en dehors de l'ictère hémolytique) touche les deux sexes à un âge moyen de 63 ans (4).
- ◇ l'état physiopathologique du foie: les hépato-néphrites chroniques et surtout la cirrhose sont causes de lithiase pigmentaire. La prévalence de la lithiase au cours des cirrhoses est de 20 à 30 % et semble augmenter depuis quelques années. L'influence de l'éthanol (qui augmente l'activité de la glucuronidase) n'est pas essentielle, car la fréquence de la lithiase est la même quelle que soit l'étiologie de la cirrhose. La stase, par une diminution de la contractilité vésiculaire, semble avoir un rôle important (4).
- ◇ Dans les calculs pigmentaires noirs, un régime alimentaire riche en hydrates de carbone et en protéines favorise le développement de lithiase (6).

- calculs pigmentaires bruns

- ◇ les facteurs nerveux: la stase biliaire en général, la cholécystatonie et la section du vague entraînent une hyperconcentration de la bile en cholestérol (4).
- ◇ l'infection biliaire: dans les pays Occidentaux, elle est le plus souvent secondaire à un obstacle organique ou fonctionnel, au niveau des voies extra-hépatiques et plus rarement intra-hépatiques.

c) autres facteurs de risque.

Des antécédents pourraient être prédisposants tels que:

- ◇ une hernie hiatale.
- ◇ une diverticulose colique (9).
- ◇ une coronaropathie.
- ◇ la maladie de Gilbert.
- ◇ les diathèses: le diabète sucré peut jouer un rôle. On peut citer la simultanéité de la lithiase et de la migraine où la polycholie à bile concentrée accompagnant l'état migraineux peut intervenir. L'acide ursodésoxycholique aurait apporté quelque amélioration à certains migraineux (4).
- ◇ les causes locales: les infestations des voies biliaires par des parasites comme *Ascaris lumbricoïdes* et *Clonorchis sinensis* sont responsables de la survenue de lithiases biliaires (4).
- ◇ les maladies comme une cholécystite aiguë ou une pancréatite aiguë, ou une insuffisance rénale aiguë (9).
- ◇ la réanimation après un choc septique (9).

I. 3. PHYSIOPATHOLOGIE DES LITHIASES.

Après un bref rappel physiologique sur la bile qui est le milieu en cause dans la lithiase vésiculaire, nous aborderons la constitution et la formation des calculs.

1. 3. 1. PHYSIOLOGIE DE LA SECRETION BILIAIRE.

Le foie sécrète 0,5 à 0,7 litre d'un liquide, appelé bile hépatique, jaune limpide sensiblement isotonique au plasma et qui renferme 97 % d'eau. Détaillons les constituants de cette bile:

- les électrolytes: les cations (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) se trouvent dans la bile hépatique à une concentration peu différente de celle du plasma. Par contre, les anions (Cl^- , HCO_3^-) peuvent subir de plus larges variations. L'équilibre électrique entre les anions et les cations est assuré par les sels biliaires qui sont quantitativement les anions les plus importants.
- les protéines: la concentration protéique de la bile est faible (300 à 3000 mg/l). Elle renferme toutes les protéines plasmatiques, mais celles de poids moléculaire faible prédominent (albumine). Les protéines non plasmatiques sont au nombre de six, dont deux caractéristiques de la bile (la bilipréalbumine et l'alpha-1-biliprotéine).

- les pigments biliaires: le principal est la bilirubine. Elle est produite à un taux d'environ 0,5 à 2 g par jour. Son transport plasmatique est assuré par l'albumine, ses transformations hépatocytaires consistent en une glucuronoconjugaison et son excrétion canaliculaire nécessite un transporteur spécifique. La bilirubine conjuguée représente 99 % de la bilirubine de la bile, où elle se trouve sous forme de micelles avec le cholestérol, les sels biliaires et les phospholipides. La déconjugaison de la bilirubine conjuguée survient dans le côlon où elle est réduite en stercobilinogène, lequel est en partie réabsorbé dans le sang et sécrété dans l'urine, l'autre partie retournant au foie pour une réutilisation ultérieure (cycle entérohépatique). Une partie minimale du stercobilinogène est transformée en urobiline qui passe dans les selles.
- les sels biliaires: ils constituent avec le cholestérol et les phospholipides, le groupe des lipides biliaires. Leur concentration chez l'homme varie de 10 à 20 mEq/l de bile et le pool total est compris entre 1,9 et 5 g. Ce sont les sels de sodium et de potassium de quatre acides: cholique, chénodésoxycholique, désoxycholique et en quantité bien moindre lithocholique. Ces acides sont le plus souvent conjugués à la glycine ou à la taurine. Les acides choliques et chénodésoxycholique sont les seuls synthétisés par le foie; ils représentent 80 % des sels biliaires. Les sels biliaires sont des détergents naturels capables de disperser les lipides dans de l'eau de façon à réaliser des solutions aqueuses limpides. Ceci est dû au fait que ces lipides sont fortement polaires donc hydrosolubles.
- les phospholipides (96 % de lécithine) représentent environ 20 % des lipides biliaires.
- le cholestérol de la bile hépatique (1 à 3 g/l) n'est pas estérifié. Déversé dans l'intestin, il subit partiellement un cycle entérohépatique, le reste étant éliminé dans les selles sous forme de métabolites. Le cholestérol produit par le foie peut être éliminé sous forme de cholestérol lui-même (59 %) ou sous forme de sels biliaires (41 %) puisque les sels biliaires sont synthétisés à partir du cholestérol. Le cholestérol peu soluble dans l'eau, n'est solubilisé que par la formation de micelles mixtes.
- on trouve également de la mucine (jusqu'à 4 % de la bile vésiculaire), sécrétée par les cellules épithéliales des canaux biliaires et contenant divers mucopolysaccharides et mucoprotéines. De même, on retrouve des graisses neutres (jusqu'à 3 g/l), des acides gras à une concentration d'environ 1 g/l et de l'urée en petite quantité.

I. 3. 2. CONSTITUTION CHIMIQUE DES CALCULS.

Environ 70 à 80 % des calculs sont cholestéroliques à localisation vésiculaire. Ceux-ci sont différenciés en calculs purs, entre 15 et 25 % des calculs, comportant seulement du cholestérol monohydraté, et calculs mixtes contenant au moins 50 % de cholestérol ainsi que des pigments biliaires.

Les 20 % restant sont des calculs pigmentaires c'est-à-dire composés majoritairement de pigments biliaires (bilirubinate de calcium et de sels biliaires) (1) et différenciés en calculs pigmentaires bruns et calculs pigmentaires noirs (10).

On note 1 % de calculs composés de carbonates de calcium, de porphyrine ou de composés médicamenteux (1).

La composition des calculs biliaires peut être déterminée par spectrophotométrie infrarouge. On y retrouve principalement une quinzaine de composés différents (11,12).

Les constituants minéraux sont (7):

- carbonates de calcium: calcite, aragonite, vaterite
- phosphates de calcium: carbapatite, whitlockite
- chlorure de sodium
- métaux (sous forme ionisée): Cu, Fe, Mg, Zn, Al, Sr, Mn, Ni.

Les constituants organiques:

- cholestérol et dérivés: cholestérol anhydre, monohydraté, palmitate de cholestérol, stéarate de cholestérol.
- pigments et sels biliaires: bilirubine, biliverdine (en quantité négligeable), bilirubinate de calcium, polybilirubinate, taurocholates, taurodéoxycholates, glycocholates de calcium.
- acides gras et sels: acides palmitique et stéarique ainsi que leurs sels de calcium.
- protéines, mucopolysaccharides (7).

Les combinaisons possibles de ces différents constituants au sein d'un calcul permettent une classification approximative des calculs biliaires en:

- * calculs homogènes: prédominance de cholestérol ou de pigments, plus rarement de carbonate de calcium ou de protéines.

- * calculs hétérogènes (mixtes): deux ou plusieurs composants principaux sont répartis uniformément au sein d'un calcul. Ce sont les calculs les plus courants.
- * calculs combinés: la composition centrale diffère nettement de celle de la périphérie. De nombreuses variétés peuvent être décrites. Cela montre que la composition de la bile entourant les calculs peut se modifier (4).

Cette classification n'est pas admise par tous les auteurs et les valeurs quantitatives délimitant les différentes variétés de calculs demanderaient à être précisées (7).

I. 3. 3. LITHOGENESE DES LITHIASES VESICULAIRES.

La formation des calculs vésiculaires, varie en fonction de leur composition, mais trois phases successives sont constantes:

- la sursaturation de la bile en composés insolubles;
 - leur précipitation constituant un microcalcul;
- son augmentation progressive de volume formant un calcul, perceptible, qui continue ensuite à grossir (1).

a) lithogénèse des calculs cholestéroliques.

80 % des calculs sont constitués en majeure partie par du cholestérol. Ils ont une couleur blanc-jaunâtre (4) et sont radiotransparents (1) (*figure 5*). A l'état pur, ils se présentent sous forme de cristaux enchevêtrés les uns dans les autres (4).

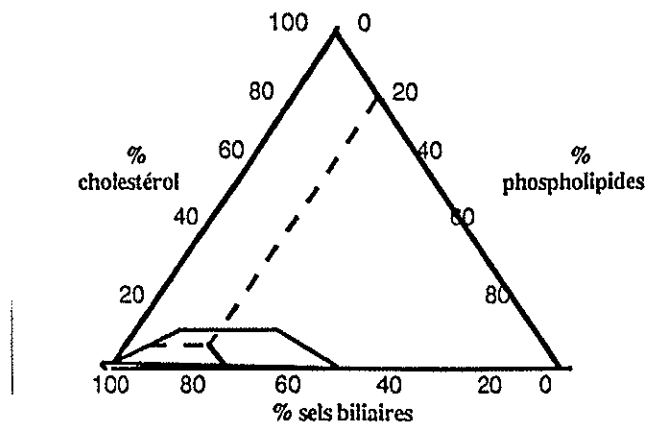


Figure 5. Calculs cholestéroliques multiples vésiculaires (9).

Classiquement, la lithogénèse suit les trois stades cités précédemment:

- Stade chimique: la sursaturation de la bile en cholestérol entraîne l'augmentation de l'index lithogénique (soit par une augmentation de la sécrétion biliaire du cholestérol, soit par une diminution de la sécrétion d'acides biliaires notamment en cas de maladie ou de résection de l'iléon ou soit par une association des deux), par modification du rapport cholestérol sur acides biliaires et lécithines qui devient supérieur à un. Il peut s'en suivre une précipitation de microcristaux de cholestérol.

Plus précisément, la formation des calculs cholestéroliques est due à une hypersécrétion biliaire de cholestérol par les hépatocytes prédisposant à une nucléation (cristallisation) du cholestérol. Cependant, la sursaturation en cholestérol (molécule dont la solubilité dans l'eau est extrêmement faible: 10^{-7} M et complètement apolaire) est une condition nécessaire mais non suffisante pour la formation de calculs. La bile possède, en effet, un système efficace et complexe de solubilisation du cholestérol (13) (sous la forme de monohydrate de cholestérol) par formation de micelles et/ou de vésicules en présence de sels biliaires et de lécithines. Les sels biliaires sont des détergents qui forment des agrégats polymoléculaires ou micelles et les lécithines ont des propriétés détergentes et amphiphiles. Les phospholipides biologiques sont des lécithines (90 %) et des phosphatidylcholines; ils ont une double chaîne carbonée dont le nombre d'atomes de carbone est supérieur à 10 et dans une micelle, le pôle hydrophile sera dirigé vers la périphérie et le pôle hydrophobe vers le centre (7). Les lécithines augmentent donc la solubilité du cholestérol. La limite de solubilité est d'autant plus élevée que la bile est pauvre en eau. La zone de solubilité du cholestérol est représentée par le triangle de Small et Admirand (4) (figure 6).



Tous les points situés en dehors de la zone inféro-latérale gauche, correspondent à une bile lithogène, sursaturée en cholestérol.

Figure 6: le triangle d'Admirand et Small (1).

- Stade physique: tant que la concentration en sels biliaires est inférieure à leur concentration micellaire critique, la totalité du cholestérol est transportée sous forme de vésicules. Ces vésicules sont unilamellaires et constituées d'une bicouche lipidique associant cholestérol et lécithines. Pour des concentrations encore plus élevées de cholestérol, des vésicules multilamellaires se forment. La cristallisation des microcristaux aboutit à la formation de "sludge" puis de calculs.

De très nombreux facteurs favorisent la nucléation; ce sont des agents de nucléation telles les mucines, les IgA, les IgM, certaines glycoprotéines, la fibronectine, les lysolécithines, le bilirubinate de calcium, les sels calciques et les éléments organiques (débris cellulaires, matériels parasitaires et bactéries...) mais aussi la stase biliaire.

D'autres agents agissent contre la nucléation, telles les apolipoprotéines A1, A2, certaines glycoprotéines (5)...

La nucléation résulte d'un déséquilibre entre ces deux types de facteurs. Le temps de nucléation est *in vitro* de trois jours pour une bile lithiasique et de dix jours pour une bile normale.

- Le dernier stade correspond à la croissance du calcul par apposition (agglomération et addition successives) de cristaux de cholestérol, de bilirubine et de sels calciques dans la matrice glycoprotéique. Cette croissance est aussi favorisée par la stase biliaire et l'atonie vésiculaire (1).

b) lithogénèse des calculs pigmentaires.

Il s'agit de calculs de couleur brune ou noire, formés de dérivés de la bilirubine (polymères de bilirubine, bilirubinate de calcium), de colloïde (4) et d'un peu de cholestérol (1).

Leur calcification est plus fréquente (environ 50 %) qu'en cas de calculs cholestéroliques (environ 10 à 20 %).

Les mécanismes permettant l'apparition de lithiases pigmentaires restent mal connus. La sursaturation de la bile en cholestérol observée en cas de lithiase cholestérolique n'a pas été observée en cas de lithiase pigmentaire (6). Nous essaierons d'expliquer de façon simplifiée leur étiopathogénie différente selon le type pigmentaire brun ou noir.

- les calculs pigmentaires bruns

Ces calculs se forment préférentiellement dans les voies biliaires, généralement intrahépatiques (en amont de la jonction des canaux hépatiques gauche et droit), dans un contexte de stase et de bile infectée. Ils sont de couleur brun-orangé, ont une consistance molle, une structure feuilletée en surface et plus lacunaire vers le centre (*figure 7*). Ils sont radiotransparents et sont constitués principalement de

bilirubinate et de palmitate de calcium, de mucopolysaccharides, de traces de bilirubine libre et de cholestérol (10, 14).



Figure 7. Calcul pigmentaire brun extrait de la VBP (9).

L'étiologie supposée est liée à une hydrolyse bactérienne de la bilirubine conjuguée (6). L'infection joue en effet un rôle dans la genèse de ces calculs. Les germes, *Escherichia coli* en particulier, ont la propriété d'élaborer une bêta-glucuronidase qui hydrolyse le diglucuronide de la bilirubine libre pour former un bilirubinate de calcium qui précipite.

On trouve ces calculs surtout en Extrême-Orient où ils peuvent être secondaires à une parasitose par *Clonorchis sinensis* ou *Ascaris lumbricoïdes*, qui favorisent la lithiase par l'intermédiaire de la stase et de l'infection (5).

Deux facteurs tiennent un rôle essentiel dans la formation de ces calculs: l'infection dont nous avons déjà discuté et la stase. La stase existe en amont d'un obstacle siégeant plus ou moins haut sur les voies biliaires intra ou extra-hépatiques et s'accompagne d'angiocholite.

Tout obstacle sur le flux biliaire peut être une cause de la lithiase bilirubino-calcique: anastomose sténosante, oddite, lithiase résiduelle, corps étrangers, compression extrinsèque, cholangiose sclérosante (4), maladies congénitales des voies biliaires, circonstances au cours desquelles une infection biliaire est fréquente.

- les calculs pigmentaires noirs.

La description des calculs pigmentaires noirs diffère de celle des calculs pigmentaires bruns car environ la moitié de ces derniers sont opaques aux rayons X. Leur pourtour est noir alors que le centre est de couleur brune et d'aspect homogène, amorphe à vernissé, de consistance friable, de forme irrégulière (*figure 8, tableau 1*).

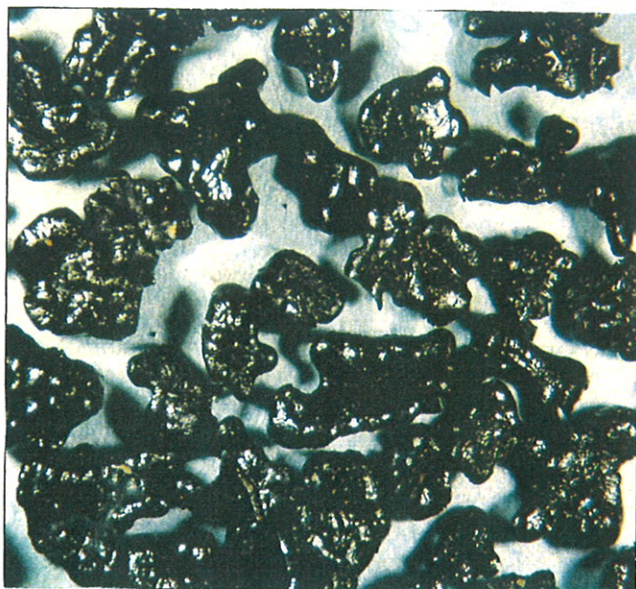


Figure 8. Multiples calculs pigmentaires noirs vésiculaires (9).

On les trouve en Occident et en Orient.

L'étiologie supposée est une augmentation de l'excrétion de la bilirubine (6). Des facteurs lithogènes existent tels que l'environnement local vésiculaire et, notamment, la sécrétion de mucine qui favoriserait la calcification calculaire.

Ces calculs se forment dans la vésicule, dans un contexte de bile stérile et sont généralement associés à une hyperhémolyse chronique ou à une cirrhose.

La lithiase pigmentaire noire se développe dans une bile contenant une concentration normale ou peu augmentée en bilirubine totale mais avec une concentration augmentée en bilirubine non-conjuguée (BNC) dont le taux approche de 20 fois sa valeur normale. Cette augmentation provient probablement de l'hydrolyse endogène enzymatique par des β -glucuronidases et non-enzymatique de la bilirubine conjuguée (BC). La BNC a une extrême facilité à précipiter (car non hydrosoluble) (1) avec les ions calciques lorsqu'elle est partiellement ou totalement ionisée, c'est-à-dire lorsque le pH du milieu est inférieur à 8,3. Le degré d'ionisation de la BNC est également pH-dépendant

avec une prédominance des mono-anions à un pH de 7,7. Le pH de la bile vésiculaire, d'environ 7 à 7,5, permet la prépondérance des mono-anions qui représentent la principale forme de BNC précipitant avec les sels de calcium sous leur forme libre (ionisée) (6).

La sursaturation biliaire en bilirubinate de calcium est liée à l'augmentation des mono-anions de BNC et des sels calciques ou à un défaut de "solvants" (micelles et vésicules intra-biliaires) qui permettent habituellement la solubilisation du calcium et de la BNC dans la bile. L'augmentation du calcium ionisé est liée à un accroissement de sa production hépatique et biliaire.

Des études utilisant la spectrophotométrie infrarouge ont montré que les pigments biliaires correspondaient probablement à un mélange de polymères de bilirubine (40 %) ou de dipyrrole organisés en réseaux (en forme de filet).

Une matrice organique représente 20 à 60 % du poids des calculs: elle est constituée de glycoprotéines et ressemble, par sa composition, au mucus vésiculaire.

On observe aussi la présence d'autres constituants (*tableau 2*) tels que:

- ◇ phosphates de calcium (carbapatite, phosphates amorphes, brushite, whitlockite) (5 à 9 %)
- ◇ carbonates de calcium (calcite, aragonite, vaterite) (6 à 13 %) (10, 14)
- ◇ palmitate de calcium (1 %)
- ◇ cholestérol non estérifié (2 à 3 %)
- ◇ sels biliaires (2 %)

Il n'existe aucune explication, à l'heure actuelle, sur la façon dont sont agencés ces différents éléments. On suppose que, par un processus lent, la polymérisation de la bilirubine et des pyrroles aboutit à la formation de calculs pigmentaires noirs (6).

En conclusion, le spectre infrarouge n'est pas assez typique pour affirmer que le bilirubinate de calcium est à un taux aussi élevé que dans les calculs bruns (15). Les calculs noirs seraient plutôt composés de polymères de bilirubine et de ses dérivés, liés à des composés complexes, comportant du cuivre ou du fer. Ces composants pourraient donc bien être des complexes métalliques (16).

	Calculs noirs	Calculs bruns
<i>Couleur</i>	Noire	Brun-orangé
<i>Aspect</i>	Amorphe ou vernissé	Parfois laminé
<i>Consistance</i>	Friable	Molle
<i>Localisation</i>	Vésicule	Voies biliaires
<i>Géographie</i>	Occident-Orient	Orient principalement
<i>Culture de bile</i>	Stérile	Infectée
<i>Constituant principal</i>	Polymère de bilirubine	Bilirubinate de calcium

Tableau 1. Différences entre les calculs noirs et bruns (10).

Composant	Calcul noir	Calcul brun
Pigment total biliaire	Polymère insoluble 40 %	Bilirubinate de calcium 50 à 60 %
Calcium total	15 %	5 %
Sel de calcium :		
- Carbonates	6 à 13 %	néant
- Phosphates	5 à 9 %	Inf. à 1 %
- Palmitate	1 %	9 à 15 %
Cholestérol non estérifié	2 à 3 %	15 à 23 %
Sels biliaires	2 %	2 %
Résidu non mesuré	24 %	12 %

Tableau 2. Différence de composition entre les calculs pigmentaires noirs et bruns (14, 17).

L'association fréquente avec certaines pathologies a été soulignée: cirrhose hépatique éthylique, malaria, anémies hémolytiques chroniques. Cependant, la plupart des patients ne présentent aucune de ces pathologies (6).

Dans la cirrhose, par exemple, la fréquence de la lithiase passe de 20 à 39 %. On a évoqué l'hypothèse d'une hémolyse modérée, mais l'altération de la cellule hépatique et le rôle de l'hypocontractilité vésiculaire sont surtout à retenir (4).

Ces calculs se rencontrent aussi au cours d'anémies hémolytiques chroniques telles la maladie de Minkovski Chauffart (1). La lithogénèse est une excrétion pigmentaire excessive par le foie à l'occasion d'une déglobulinisation et laisse, à partir de l'hémoglobine, de la bilirubine en excès apte à la précipitation.

I. 3. 4. AUTRES CALCULS.

Différents termes peuvent dénommer les même calculs. C'est pourquoi nous allons répertorier quelques termes pouvant être retrouvés dans la littérature.

a) la microlithiase.

Dans la plupart des cas, il s'agit de calculins noirâtres formés de bilirubinate et de calcium sous forme de carbonates ou phosphates avec souvent du fer et du magnésium. Il en existe aussi, plus rarement, de couleur jaunâtre constitués par du cholestérol. Ces calculs échappent souvent aux moyens d'investigation habituels: cholécystographie et échographie. En fait leur identité réside surtout dans la pathologie que ces calculs peuvent induire; une de leurs particularités étant de pouvoir migrer à travers un cystique normal ou le défilé oddien. Aussi ne faut-il retenir que ceux dont le diamètre ne dépasse pas 2 mm. Peut-être sont-ils le stade initial d'une lithiase commune, mais la prédominance de calculs pigmentaires, leur adhérence à la muqueuse vésiculaire et leur fréquence relative dans la cirrhose en font un processus particulier. A des perturbations métaboliques pourraient s'ajouter des facteurs locaux vésiculaires pour expliquer leur formation (4).

b) le sludge.

Il s'agit d'un sédiment composé de granules de microcristaux de cholestérol (moins de 5 μm) et de bilirubine mélangés à du mucus. C'est l'augmentation de la sécrétion muqueuse qui aboutit à la nucléation du cholestérol (4). C'est donc le premier stade de la formation d'un calcul biliaire.

c) la lithiase biliaire calcique.

La lithiase calcique est une dénomination particulière pour les lithiases pigmentaires. Cependant ce terme n'est utilisé que pour les lithiases pigmentaires à forte teneur en calcium. La bile calcique rend la vésicule radio-opaque (1).

Les sels de calcium se présentent comme des formations blanchâtres, friables et variées. On les trouve sous forme de strates encroûtant des calculs de cholestérol, sous forme de calculs de bilirubinate de calcium ou calciques purs (carbonate, phosphate ou palmitate).

Plusieurs facteurs prédisposants semblent exister. Le facteur alimentaire est effectivement possible si l'on en croit l'étude sur l'apport calcique de l'eau de Niort. L'hyperparathyroïdie semble aussi jouer un rôle. L'infection biliaire également: les glycoprotéines sulfatées précipitent le carbonate de calcium.

Le reflux de liquide pancréatique par la phospholipase A libère de l'acide palmitique qui précipite sous forme de palmitate de calcium.

Notons que le lait calcique est du carbonate de calcium issu du mucus sécrété par une vésicule exclue (4).

d) les calculs médicamenteux.

Certaines molécules médicamenteuses à élimination biliaire, peuvent aussi rentrer dans la composition des calculs vésiculaires (1). Ceux-ci seront traités ultérieurement.

I. 4. DIAGNOSTIC.

Dans 80 % des cas, la lithiase vésiculaire est latente ou paucisymptomatique. En cas de lithiase asymptomatique, la découverte est fortuite, le problème étant d'apprécier l'avenir de ces malades. A partir du jour du diagnostic, il est établi statistiquement que chez 10 % des malades, des signes pathologiques vont apparaître dans un délai moyen de 5 ans (20-25 % au bout de 10 ans) (5).

I. 4. 1. DIAGNOSTIC CLINIQUE.

30 % des lithiasiques ayant présenté des douleurs, présentent une récurrence de celles-ci dans un délai de 10 ans.

Aucun critère ne permet de prévoir qu'une personne va développer des symptômes ou des complications d'une lithiase vésiculaire asymptomatique, que ce soient les caractères du patient (âge, sexe, poids, pathologie associée), des calculs vésiculaires (nombre, taille, calcifications) ou de la vésicule biliaire (paroi fine ou non) (5).

a) les signes fonctionnels.

La colique hépatique est le seul symptôme attribuable à la lithiase vésiculaire. Le nom utilisé est mal choisi, car il ne s'agit habituellement pas d'une colique mais d'une douleur continue, et elle n'est pas d'origine hépatique mais biliaire. La douleur est due à la distension brutale du canal cystique ou de la voie biliaire principale en amont de l'obstruction lithiasique et à l'ischémie qui en résulte.

La douleur débute brutalement, atteignant son maximum d'emblée en moins d'une heure. La crise débute le plus fréquemment en début de nuit. Les malades signalent souvent un repas trop abondant ou trop gras. C'est une douleur intense qui habituellement ne varie pas d'intensité, continue, à type de broiement, de striction. Son siège est hypocondral droit ou, plus souvent, épigastrique. Très rarement, la douleur peut irradier dans le dos, l'épaule droite en rétrosternal ou en sous-mammaire droit. Elle dure habituellement, en l'absence de traitement, de 15 minutes à 4 heures. Des douleurs très brèves n'évoquent pas des douleurs biliaires. A l'inverse, une crise qui se prolonge plus de 6 heures doit faire craindre une complication (cholécystite, pancréatite).

Des nausées et des vomissements accompagnent la crise dans plus de la moitié des cas.

L'existence de la douleur provoquée de l'hypocondre droit avec inhibition respiratoire, exacerbée par une inspiration profonde, présente dans 50 % des cas, est évocatrice d'une pathologie vésiculaire, mais elle n'est pas spécifique. Cette douleur est accrue ou provoquée lorsque, au cours de l'inspiration profonde, le fond vésiculaire vient buter contre le bord radial de la main de l'examineur, placée sous le rebord costal droit. C'est le signe de Murphy. Le reste de l'abdomen est habituellement souple et indolore, les touchers pelviens non douloureux (1).

Le plus souvent, le calcul se débloque et retourne dans la vésicule biliaire ou migre dans le duodénum. La crise cède alors rapidement. Une gêne épigastrique ou de l'hypocondre droit peut persister quelques jours, sinon les malades sont asymptomatiques entre deux crises.

Parfois l'évolution se fait vers une complication.

b) le diagnostic différentiel.

La survenue par crises élimine les douleurs digestives chroniques. Il faut aussi éliminer:

- ⇒ une douleur coronarienne quand la douleur est épigastrique ou rétrosternale;
- les formes pseudo-angineuses évoquent un infarctus du myocarde postéro-inférieur. L'ECG permet de redresser le diagnostic;

- ⇒ une occlusion intestinale haute quand les vomissements sont abondants et le transit arrêté. La radiographie d'abdomen sans préparation ne montre pas de niveaux hydro-aériques;
- ⇒ une poussée de colopathie fonctionnelle, mais la douleur est habituellement associée à des troubles du transit ou à un météorisme ancien, et elle est soulagée par l'émission de gaz ou de selles;
- ⇒ une douleur épigastrique peut faire évoquer une poussée hyperalgique d'ulcère gastrique ou duodénal;
- ⇒ une douleur bas située peut faire évoquer une appendicite aiguë;
- ⇒ une douleur rhumatologique qui est souvent positionnelle, reproduite par la palpation avec un point douloureux exquis (5).

Certains symptômes sont attribués à tort à la lithiase vésiculaire: troubles dyspeptiques (nausées, ballonnement, digestion lente, constipation, douleurs chroniques) et migraines. Ils persistent après une cholécystectomie réalisée à tort.

c) l'évolution.

Elle va se faire:

- soit vers la guérison par désenclavement du calcul.
- soit vers la constitution d'une cholécystite chronique, évolution scléro-inflammatoire des parois vésiculaires qui se rétractent sur le contenu calculeux.
- soit vers une surinfection, provoquant une cholécystite (1).
- soit vers une autre complication traitée ultérieurement.

I. 4. 2. EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

a) biologie.

Les examens ne montrent pas, en règle générale, de perturbations des tests hépatiques. Il peut pourtant exister une légère hyperleucocytose à polynucléaires.

b) imagerie.

• l'échographie.

Lors de suspicion de lithiase, l'examen de première intention est l'échographie abdominale. Sa sensibilité et sa spécificité sont excellentes.

L'exploration des voies biliaires est réalisée chez les malades à jeun, avec une sonde 5 Mhz, à l'aide de coupes longitudinales, transversales et obliques, centrées sur l'hypocondre droit. Le patient est examiné en décubitus dorsal puis en décubitus latéral gauche.

L'image typique est une formation hyperéchogène arrondie, entraînant un cône d'ombre postérieur. Cette image est déclive et mobile. Ceci est spécifique de la lithiase vésiculaire.

Parfois l'image est moins caractéristique: le cône d'ombre peut manquer en cas de calculs millimétriques, l'image peut être immobile en cas de calcul enclavé dans le collet vésiculaire. L'examen peut être difficile à interpréter quand la vésicule est rétractée sur les calculs au cours de cholécystites chroniques.

L'échographie abdominale permet également de rechercher des complications de la lithiase vésiculaire (5).

Elle ne permet pas de donner des informations plus précises au sujet de la taille des calculs, de leur forme et de leur nombre, ni de différencier les lithiases pigmentaires des cholestéroliques (6).

Un diagnostic différentiel est nécessaire avec:

- les polypes vésiculaires: les images sont immobiles et sans cône d'ombre;
- l'air, dans les structures digestives au contact de la vésicule, qui donne des zones d'ombres (5).

L'échographie permet la mise en évidence de calculs de diamètre supérieur à 1 ou 2 mm et donne des informations sur le contenu et la paroi vésiculaire (6).

La sensibilité de l'échographie peut être prise en défaut en cas de très petits calculs, millimétriques. Quand la clinique est évocatrice de douleur biliaire ou qu'il existe un tableau clinique de migration lithiasique ou de pancréatite biliaire, alors que l'échographie vésiculaire de bonne qualité est normale, il faut alors réaliser une écho-endoscopie. La sonde d'échographie placée dans le duodénum est directement au contact de la vésicule biliaire et peut alors détecter des microcalculs millimétriques.

- la radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP).

L'ASP permet d'évoquer le diagnostic de lithiases pigmentaires noires dans 48 % des cas car elles contiennent au moins 15 % de carbonate de calcium les rendant radio-opaques. Leur forme est arrondie ou à facettes.

- la cholécystographie orale.

La cholécystographie orale associée à l'ASP permet de faire la différence entre ces deux types de lithiases dans 70 % des cas; cette évaluation est meilleure quand la cholécystographie orale est associée à la tomographie. Cela permet de diagnostiquer un calcul vésiculaire qui se traduit par une lacune mobile et déclive. Cependant, la cholécystographie n'est quasiment plus réalisée aujourd'hui.

- la cholangiographie intraveineuse.

C'est l'opacification des voies biliaires après perfusion d'un produit de contraste à élimination biliaire. Elle est utile pour éliminer une LVBP. Mais sa sensibilité étant faible et les risques d'accidents d'intolérance fréquents, cette technique ne se pratique donc plus.

- la tomodensitométrie.

Les coupes axiales sans injection de produit de contraste sont centrées sur la vésicule et recherchent des calculs vésiculaires calcifiés. Les calculs apparaissent différemment en fonction de leur charge calcique. Les calculs calcifiés sont hyperdenses, les cholestéroliques sont hypodenses.

Cet examen n'est cependant pas utilisé en routine.

- la bili-IRM.

Elle permet de réaliser des coupes fines en haute résolution dans n'importe quel plan de l'espace, ou bien des coupes épaisses qui fournissent une représentation plus complète de l'arbre biliaire.

- la scintigraphie.

La scintigraphie vésiculaire permet une étude morphologique de la vésicule mais ne fournit aucun renseignement concernant les calculs (6).

L'échographie est donc la technique de référence dans la recherche des lithiases vésiculaires ainsi que leurs complications.

I. 5. TRAITEMENTS DE LA LITHIASE VESICULAIRE.

Seuls les patients symptomatiques doivent être traités (1).

La lithiase n'est pas une pathologie en soi: elle est la conséquence d'une affection lithogène et la simple ablation des calculs supprime l'effet et non la cause (4).

Le but du traitement est d'assurer le cours normal de la bile. L'ablation des calculs n'est pas toujours suffisante en raison de la possibilité de lésions associées qui peuvent entraîner des troubles fonctionnels ou être à l'origine d'une récurrence de lithiase. La stase et l'infection sont les causes essentielles de récurrence de lithiases. Il faut donc les éliminer.

D'autres pathologies peuvent être associées à la maladie lithiasique. Il importe donc d'en prendre connaissance si nécessaire par un examen précis et complet du malade notamment en cas de consultation pré-opératoire.

L'objectif d'une quelconque intervention étant d'obtenir la guérison définitive en prenant le minimum de risque, c'est-à-dire efficacité avec le maximum d'innocuité (4).

Tout d'abord une question préliminaire semble indispensable avant de débiter toute sorte de traitement: la lithiase peut-elle guérir spontanément ? En ce qui concerne la lithiase vésiculaire, à part quelques observations sporadiques discutables, la réponse est négative et, si des calculs ont pu migrer dans la VBP, le potentiel lithogène de la vésicule persiste (4).

Nous allons donc passer en revue les différentes solutions possibles en considérant leurs principes, leurs servitudes, leurs avantages et leurs inconvénients et en donnant une idée du résultat.

I. 5. 1. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE.

Le traitement symptomatique repose sur l'administration d'antispasmodiques et d'antalgiques per os ou par voie IV ou IM en cas de vomissements. Ce traitement est réalisé en pré-opératoire, en attendant généralement la cholécystectomie.

a) les antalgiques.

Le paracétamol est la principale molécule antalgique notamment sous forme proparacétamol (PRODAFALGAN[®])

Malgré le risque théorique de spasme oddien, l'effet antalgique puissant supprime la douleur.

En raison de la vitesse d'absorption lente et de la fréquence des nausées ou vomissements associés à la crise, les voies sublinguale, quand ce conditionnement existe, parentérale ou rectale sont intéressantes.

Plus récemment, il a été montré que les anti-inflammatoires non stéroïdiens étaient très efficaces sur la douleur biliaire. Des études avec du diclofénac (IDARAC[®]) ont même suggéré qu'il diminuait le risque d'évolution de la crise vers une complication vésiculaire. Mais il faut respecter les contre-indications de cette classe de médicaments et signaler qu'ils n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché pour cette indication (1).

b) les antispasmodiques.

Les antispasmodiques les plus utilisés sont :

- ⇒ le phloroglucinol (SPASFON[®])
- ⇒ le tiémonium (VISCERALGINE[®])
- ⇒ la N-butyl-hyoscine (BUSCOPAN[®])...

Souvent les antispasmodiques seuls ne suffisent pas pour soulager les crises, et on a recours aux antalgiques purs ou en association tels que:

- ⇒ un antispasmodique + la noramidopyrine (AVAFORTAN[®], VISCERALGINE FORTE[®], BARALGINE[®], ALGOBUSCOPAN[®]) (5).

c) l'antibiothérapie.

Une antibiothérapie à large spectre, active contre les germes Gram-, est utile en cas de syndrome infectieux. On peut donc donner des β -lactamines de première ou deuxième génération (1) et des aminosides.

La voie parentérale permet de s'opposer à l'infection locale et générale (1).

d) la réanimation hydroélectrolytique.

Une réanimation hydroélectrolytique est nécessaire seulement dans les formes graves. On agit par perfusion de macromolécules et d'ions, pour maintenir l'équilibre ionique et la vascularisation rénale.

En cas de choc de septique, on peut avoir recours à la dopamine afin de maintenir une hémodynamique satisfaisante (1).

Le traitement comprend aussi le traitement des complications éventuelles (5).

I. 5. 2. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX.

a) dissolution chimique des calculs cholestéroliques.

Cette méthode repose sur l'administration d'acides biliaires (5). Ces acides biliaires, constituants physiologiques de la bile, sont: l'acide chénodésoxycholique et l'acide ursodésoxycholique; administrés par voie orale, ils parviennent parfois à dissoudre des calculs vésiculaires de cholestérol.

La pharmacologie de ces produits est d'exercer un effet sur le cycle entérohépatique des acides biliaires endogènes par augmentation de leur sécrétion biliaire, inhibition de la réabsorption active par l'intestin et diminution de leur concentration sanguine. Ce traitement diminue la synthèse hépatique du cholestérol par désaturation de la bile en cholestérol. Cet effet relève de plusieurs mécanismes: diminution de l'absorption intestinale du cholestérol, augmentation du catabolisme hépatique du cholestérol en acides biliaires via une augmentation de l'activité hépatique de la cholestérol 7 α -hydroxylase.

L'acide ursodésoxycholique maintient le cholestérol biliaire sous forme soluble.

Du point de vue pharmacocinétique, il est absorbé passivement au niveau de l'intestin grêle et l'extraction de premier passage est de 50 à 60 %. Au niveau du foie, il est conjugué à la glycine et la taurine (18).

L'acide ursodésoxycholique est souvent décrit comme le traitement de choix:

- d'une part, sa dose optimale quotidienne est inférieure à celle de l'acide chénodésoxycholique;
- d'autre part, l'acide ursodésoxycholique entraîne peu de diarrhée, principal effet secondaire du traitement par l'acide chénodésoxycholique.

Cette innocuité sur le plan digestif est expliquée par le fait que l'acide ursodésoxycholique est moins hydrosoluble que l'acide chénodésoxycholique, il peut donc précipiter plus facilement sans atteindre ni altérer la muqueuse colique. Cependant, l'acide ursodésoxycholique pourrait être à l'origine de la calcification de certaines lithiases vésiculaires. L'équipe de Bateson en 1981 et de Raedsch dans la même année ont effectué une étude chez les sujets porteurs de lithiases radiotransparentes au sein d'une vésicule radiologiquement fonctionnelle.

Cette calcification résulterait de la précipitation dans la bile de l'acide glyco-ursodésoxycholique associé au calcium sous forme de glyco-ursodésoxycholate de calcium.

Insistons sur le fait que l'acide ursodésoxycholique favoriserait chez certains sujets la calcification de calculs préexistants mais qu'il n'entraînerait pas la formation de nouveaux calculs (7).

La méthode est donc à réserver aux calculs quasiment asymptomatiques, radio-transparents cholestéroliques, non calcifiés et d'un diamètre ne dépassant guère 5 mm, entraînant peu de troubles dans une vésicule fonctionnelle. Le caractère fonctionnel de la vésicule est évalué par cholécystographie orale (vésicule opacifiée) ou par échographie. La lithiase doit être non compliquée avec une voie biliaire libre. Le traitement doit être poursuivi pendant 6 mois à 1 an avant de pouvoir se prononcer sur son efficacité (1).

L'avantage essentiel est d'éviter une opération chirurgicale. Accessoirement, cela pourrait diminuer la progression d'une lithiase cholestérolique paucisymptomatique (5).

La lithiase asymptomatique n'est pas une indication au traitement par l'acide ursodésoxycholique mais on l'utilise éventuellement chez les sujets de plus de 60 ans, en raison du risque opératoire plus élevé d'un geste chirurgical (19).

Une indication particulière est celle de la lithiase consécutive au jeûne prolongé, en particulier chez l'enfant. Chez six d'entre eux, soumis à une alimentation parentérale exclusive pendant 16 à 45 jours, on a vu apparaître soit du sludge, soit de petits calculs. L'acide ursodésoxycholique a permis la guérison chez 5 d'entre eux en 120 à 228 jours (4).

Les inconvénients sont la durée du traitement, la nécessité de le suivre assidûment ainsi que l'incertitude planant sur l'avenir même en cas de succès. Le traitement est en général proposé à de petites doses pendant plusieurs années sous surveillance par échographies répétées car, à l'arrêt de l'acide ursodésoxycholique, la bile redevient rapidement lithogène (5). Il faut, en effet, craindre une récurrence, selon les auteurs, dans 30 % des cas au bout d'une année, 50 % à 3 ans et 100 % à 5 ans (20 % par an en général).

Il faut donc un malade discipliné et le prix de revient n'est pas négligeable (1). On peut aussi noter la présence, parmi les calculs radiotransparents, d'environ 20 % de calculs pigmentaires résistants à la dissolution (19).

De plus, du fait des indications limitées, seulement environ 10 % des malades peuvent bénéficier du traitement (5).

L'acide ursodésoxycholique est spécialisé sous le nom de: URSOLVAN[®], DELURSAN[®], DESTOLIT[®], ARSACOL[®]

L'acide chénodésoxycholique sous celui de: CHENODEX[®]

Il faut noter que le CHENODEX[®] n'est plus au Vidal depuis 2001, ce qui permet de penser qu'il va peu à peu disparaître du marché même s'il n'est pas officiellement retiré.

DELURSAN[®] se présente sous forme de comprimés pelliculés à 250 mg d'acide ursodésoxycholique et URSOLVAN[®] sous forme de gélules à 200 mg. Ils sont indiqués dans les lithiases biliaires cholestéroliques en cas de contre indication à la chirurgie ainsi que dans les hépatopathies cholestatiques chroniques.

Les posologies recommandées sont variables selon les auteurs; nous pouvons cependant citer des doses de 5 à 10 mg/kg/jour (18) et pouvant aller jusqu'à 15 mg/kg/jour (1).

Les durées de traitement sont de 6 mois pour un calcul de moins de 5 mm à 2 ans pour ceux de plus de 15 mm de diamètre.

La seule contre indication relative est la grossesse.

Un prurit peut être observé en début de traitement en cas de cholestase sévère.

Le traitement est en général bien toléré malgré les coliques avec diarrhée ainsi qu'une élévation des transaminases.

Une surveillance rectocolique est recommandée mais non obligatoire ainsi qu'une vérification de l'efficacité du traitement par imagerie au bout de six mois.

La seule interaction à prendre en compte est l'association avec la cholestyramine qui fixe et élimine les acides biliaires. Il faut donc séparer les prises (18).

b) dissolution *in situ* (litholyse de contact).

Cette méthode peut-être utilisée en cas d'échec d'une extraction. Son but est de dissoudre le calcul grâce à un solvant ou à un mélange de solvants afin de réduire sa taille et de faciliter son élimination spontanée après une sphinctérotomie endoscopique (3).

Les calculs de cholestérol sont dissous en quelques heures dans l'éther (5).

Un dérivé: le méthyl-ter-butyl-éther (MTBE) est actuellement le produit liquide qui possède le pouvoir de dissolution le plus important *in vivo* (capacité de 141 g/l).

Thistle relate 15 succès et 38 fragmentations sur 56 malades donc plus de 94 % de réussite.

Mais l'inaptitude du MTBE à dissoudre des matériaux calculeux autres que le cholestérol a conduit à développer des techniques faisant intervenir plusieurs solvants. La dissolution des pigments biliaires et des sels calciques peut aussi faire appel à des mélanges associant au MTBE, l'éthylène diamine tétracétate (qui est un chélateur de calcium donc ayant un rôle important dans la dissociation des sels de calcium organiques ou minéraux) , le désoxycholate de sodium (solvate les cations métalliques, donc participe à la désagrégation de la gangue pigmentaire) ou le diméthylsulfoxyde (dissolvant de la bilirubine) (20).

Le principal avantage du MTBE est son efficacité sur la dissolution des calculs non calcifiés quelque soit le volume lithiasique.

Ses inconvénients sont la toxicité du produit (la méthodologie doit donc être stricte pour éviter une fuite extrabiliaire de MTBE), les servitudes du traitement, l'incertitude du résultat et la possibilité de récurrence étant donné qu'il est difficile d'obtenir une vésicule alithiasique (4), ainsi que le caractère invasif de l'opération (5).

Les effets secondaires du produit sont des nausées, une somnolence, une odeur, une hémolyse discrète, avec parfois une élévation modérée des transaminases.

Les limites des indications de ces traitements, les résultats médiocres, le risque de récurrence de la lithiase vésiculaire si la vésicule reste en place ainsi que le succès de la chirurgie coelioscopique ont entraîné une quasi-disparition des traitements non chirurgicaux (5).

I. 5. 3. TRAITEMENTS CHIRURGICAUX.

L'objectif d'une quelconque intervention est d'obtenir la guérison définitive en assurant le maximum d'innocuité (4).

a) cholecystectomie.

Le but de cette méthode est l'ablation de la vésicule (4) et de son contenu sous anesthésie générale. C'est le seul traitement définitif et la méthode de référence d'après l'ANDEM de 1995 (5).

Les difficultés opératoires sont liées aux phénomènes inflammatoires inhérents à l'infection locale et aux variations anatomiques de la jonction cysticohépatique, qui exposent au risque de plaie de la VBP.

Que la cholécystectomie soit réalisée par laparotomie ou sous contrôle coelioscopique, les mêmes principes chirurgicaux doivent être respectés. Le premier temps de l'intervention est l'exploration de la cavité péritonéale, à la recherche de pathologie associée.

La méthode par laparotomie consiste en l'identification du canal cystique, la dissection à distance de la VBP, puis la liaison afin d'éviter toute migration lithiasique lors de la mobilisation vésiculaire. L'artère cystique est ensuite liée et sectionnée. La dissection inter-hépatovésiculaire débutée au niveau du fond vésiculaire progresse jusqu'au collet en électrocoagulant et sectionnant les éléments fibreux et vasculaires rencontrés. Les canalicules biliaires aberrants se drainant directement dans la vésicule doivent être liés afin d'éviter une fuite biliaire postopératoire. La dissection est menée jusqu'au canal cystique qui est incisé et cathétérisé en vue de la cholangiographie. La vésicule entièrement libérée est alors retirée. Lorsque l'opacification de la VBP montre son intégrité et l'absence de calcul, le canal cystique est alors lié par un fil à résorption lente. La paroi abdominale est suturée après vérification du champs opératoire. Le drainage sous-hépatique est indiqué si l'intervention a comporté des temps septiques ou hémorragiques. Un drain est alors laissé. Le drainage biliaire transcystique est indiqué en cas de réaction pancréatique, de passages duodénaux de mauvaise qualité lors de la cholangiographie, ou lorsqu'une image suspecte a conduit à réaliser une exploration instrumentale transcystique du cholédoque. Il permet de réaliser une cholangiographie postopératoire.

La voie d'abord coelioscopique n'implique que des variantes minimales. Le coelioscope est introduit à travers un trocart ombilical, les instruments par trois autres trocarts sous l'appendice xyphoïde, dans le flanc droit et dans le flanc gauche. La cholangiographie est réalisée avant la dissection vésiculaire, après identification et cathétérisation du canal cystique. La dissection est facilitée par le grossissement lié à l'optique; elle est en règle générale menée du collet vers le fond. L'extraction de la vésicule effectuée par l'incision ombilicale nécessite une

lithotritie lorsque les calculs ont un diamètre supérieur à 10 mm. Celle-ci évite d'élargir l'incision, ce qui limite les bénéfices de la méthode.

La réalimentation est débutée dès que l'opéré ne présente plus de nausées, le soir même ou le lendemain de l'intervention. Le lever est précoce entre la 6^{ème} et la 24^{ème} heure. Chez les sujets à risque, la prévention des accidents thromboemboliques est assurée par une injection quotidienne d'héparine de bas poids moléculaire. Les antalgiques, utilisés de principe au cours des premières 24 heures, sont ensuite prescrits à la demande.

Les accidents peropératoires sont des plaies:

- plaies de la VBP: ces plaies ont une prévalence de 0,15 à 0,20 %. Elles sont favorisées par les variations anatomiques de la jonction cysticohépatique pouvant induire une confusion entre la VBP et le canal cystique. Ce dernier peut aussi être confondu avec une voie biliaire fine.
- plaies vasculaires: elles sont dues le plus souvent aux variations anatomiques du pédicule hépatique et sont essentiellement artérielles. L'artère hépatique droite qui est le plus souvent intéressée peut être blessée lors de la dissection du canal cystique. Sa ligature n'entraîne pas de conséquences graves pour le foie. Les plaies veineuses sont rares.
- plaies des viscères voisins: elles concernent le duodénum et le côlon et surviennent lors de la dissection de vésicules adhérent à ces viscères, ou en cas de fistule cholécystodigestive.

La mortalité est exceptionnelle en rapport avec une complication chirurgicale. Elle est surtout liée aux pathologies associées. Elle varie de 0 à 0,28 %. Les facteurs favorisant la mortalité sont l'intervention pratiquée en urgence, la lithiase compliquée et un âge supérieur à 65 ans.

Le taux de morbidité global varie de 12 % à 14,7 %. 5,4 % des complications postopératoires surviennent au niveau du foyer opératoire: fistules biliaires et sepsis pariétaux; 7,7 % sont des complications générales: accidents cardiaques, pneumopathies et infections urinaires. Les facteurs de risque de complication sont un âge supérieur à 65 ans, des troubles cardio-vasculaires, une immunodéficience, le sexe masculin, une obésité et une exploration peropératoire de la VBP (19).

Les complications de la cholécystectomie:

⇒ la fistule biliaire est une complication rare, dont la prévalence est de moins de 0,02 %. Lorsque le débit est faible, la fuite est due au lâchage de la ligature du

canal cystique, ou à la section d'un canalicule biliaire dans le lit vésiculaire. L'évolution est en général favorable.

- ⇒ les abcès sous-phréniques sont la conséquence d'une fuite biliaire ou d'un hématome infecté du foyer opératoire, ils peuvent être traités par drainage percutané.
- ⇒ les complications pariétales à type d'infection sont rares. L'antibioprophylaxie de principe et l'absence de drainage ont permis une nette diminution de leur fréquence.

A long terme, les résultats sont bons puisque 81,5 % des patients sont asymptomatiques et seulement 18,5 % des opérés présentent des douleurs ou une gêne résiduelle postcholécystectomie.

Les indications opératoires sont:

- la lithiase asymptomatique vésiculaire de découverte fortuite au cours d'une laparotomie ou lors d'une échographie d'indication non biliaire.
- la lithiase vésiculaire symptomatique non compliquée. La cholécystectomie permet la disparition des troubles chez 85 % des opérés.
- la lithiase vésiculaire compliquée. La cholécystite aiguë relève de la cholécystectomie (19).

C'est donc le seul traitement efficace à court et à long terme.

b) cholécystostomie.

Après incision et vidange de la vésicule, on place un système de drainage externe. Cette méthode peut être réalisée sous anesthésie locale et garde quelques indications de sauvetage chez les patients dont l'état ne permet pas de réaliser une cholécystectomie et dont la lithiase est compliquée (1). Un traitement médical doit être associé.

c) lithotritie extracorporelle.

Son but est de permettre l'expulsion spontanée d'un calcul ou de faciliter son extraction (3).

Cette pratique consiste à fragmenter les calculs par une onde de choc (par une variation de pression sur les parois du calcul qui est générée à l'extérieur du corps et est focalisée à travers celui-ci jusqu'au niveau du calcul par l'intermédiaire d'un milieu liquide, soit un bain, soit un cylindre rempli de liquide et couplé au patient à l'aide d'un gel hydrophile) (3). La technique est complémentaire de la dissolution chimique. Celle-ci est commencée 8 jours avant et sera ensuite poursuivie pendant 3 à 6 mois pour parfaire la fonte de fragments calculeux (les fragments de plus de 7 mm ne sont dissous que dans 1 % des cas).

Le choix des malades est soumis à des règles strictes concernant:

- le type de lithiase: les calculs doivent être radio-transparents, d'un diamètre inférieur à 30 mm, peu nombreux (moins de 3) et ils doivent être d'une certaine dureté, celle-ci pouvant être appréciée par le scanner ou la RMN qui donnent une idée de la densité optique.
- la voie biliaire: la vésicule doit être fonctionnelle. Il faut s'assurer que la VBP est cathétérisable par voie endoscopique.
- le malade: celui-ci doit être réfractaire à la chirurgie.

Les avantages sont essentiellement d'éviter une opération chirurgicale et d'être un complément au traitement dissolvant.

Les inconvénients consistent en un risque de migration dans la VBP, des douleurs fréquentes, la servitude d'un traitement médical et d'une surveillance échographique prolongés, l'avenir incertain de la vésicule restante (la récurrence calculeuse est de 50 % à 2 ans (19), 50 % à 5 ans et 30 % pour les malades qui avaient initialement des calculs uniques sans traitement d'entretien par dissolution) (5), un résultat inconstant et le coût (traitement médical associé, échographies de contrôle, sphinctéromie et parfois nécessité finalement d'une intervention).

Les limites de la méthode consistent en l'augmentation de la fréquence des chocs qui facilite la fragmentation mais il y a danger cardiaque et la cavitation ainsi créée risque de léser les tissus.

Les indications sont très limitées et la technique réservée à des centres spécialement équipés (l'alternative est la cholecystectomie).

Conclusion: les résultats décevants du traitement médical et l'efficacité de la cholécystectomie laparoscopique expliquent la quasi-disparition du traitement médical. La LEC n'est plus guère utilisée qu'en Allemagne. Il reste peut-être quelques indications du traitement médical qui seraient la conséquence de contre-indications de la chirurgie, mais l'expérience clinique montre qu'elles sont exceptionnelles (5).

d) lithotritie intra-corporelle.

Cette méthode est utilisée dans les cas difficiles, après échecs d'autres méthodes notamment la LEC; elle a donc quasi-complètement disparu.

La fragmentation est toujours obtenue par une variation de pression sur les parois du calcul mais, celle-ci est créée à l'intérieur du corps à l'extrémité d'une sonde amenée au contact même du calcul.

Cette technique peut utiliser quatre voies d'abord:

- la voie endoscopique lors de la cholangiographie rétrograde peropératoire par l'orifice de sphinctérotomie;
- la voie percutanée par le drain de Kehr;
- la voie chirurgicale laparoscopique;
- la voie percutanée par drainage trans-hépatique des voies biliaires.

e) traitement palliatif.

Son but est d'assurer le passage de la bile dans le tube digestif, lorsque l'ablation des calculs n'est pas possible.

Deux méthodes sont utilisées: la mise en place par voie endoscopique d'une endoprothèse biliaire, à côté du calcul et l'anastomose biliodigestive, hépaticoduodénale ou jéjunale, permettant de court-circuiter l'obstacle (1).

II. LES COMPLICATIONS DE LA LITHIASE BILIAIRE.

II. 1. LA LITHIASE DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE.

II. 1. 1. SYMPTOMES DE LA LVBP.

Ces calculs n'ont aucun caractère spécifique. La majorité se sont formés dans la vésicule (90 %) et ont migré à travers le canal cystique. Lorsque la migration est récente, on retrouve évidemment les mêmes calculs que dans la vésicule, en nombre plus ou moins important (de l'unité à l'empierrement s'ils sont plus de cinq), relativement solides et aux formes plus ou moins géométriques. Mais, au bout d'un certain temps, à la faveur de la stase et éventuellement de l'infection locale, ainsi que de l'irritation de la muqueuse biliaire, les calculs s'entourent de couches sédimentaires molles et friables, tandis que leur forme tend à représenter un moule de la voie biliaire. De plus, il est courant dans ces circonstances de retrouver des conglomérats boueux plus ou moins denses qui se sont déposés dans la partie inférieure du cholédoque.

Avec le temps, les calculs cholédociens vont grossir sur ce mode de dépôts successifs et c'est ainsi que l'on peut trouver des moules parfois énormes et enclavés dans la voie biliaire. Ceci va poser des problèmes d'extraction.

Les calculs primitifs de la voie biliaire principale sont rares. Ils se forment autour de facteurs nucléants, corps étrangers ou débris parasitaires. Ils sont favorisés par la stase en amont d'une sténose (1). Lorsqu'ils se bloquent dans la voie biliaire, habituellement au niveau de la partie étroite de l'ampoule de Vater, ils entraînent:

- une distension des voies biliaires responsable d'une douleur biliaire puis si ce blocage persiste, un ictère dû à une cholestase par obstruction de la VBP (assez souvent le calcul forme un "clapet" à l'extrémité inférieure de la voie biliaire et l'obstruction est alors intermittente ce qui explique le caractère fluctuant de certains ictères);
- une infection bactérienne des voies biliaires (angiocholite) due à la stase de la bile et au caractère intermittent de l'obstacle qui permet une certaine communication avec les germes d'origine intestinale (19).

Ces calculs sont plus fréquents chez les sujets âgés ou en cas d'anastomose biliodigestive. Enfin, dans 2 à 5 % des cas de cholécystectomie, un ou des calculs migrent au cours de l'opération dans la VBP et sont retrouvés dans celle-ci au décours ou à distance de la cholécystectomie (5).

S'ils ne sont pas obstructifs, les calculs peuvent séjourner des mois ou des années dans la voie biliaire principale sans occasionner de symptômes. Ils sont parfois découverts, de façon fortuite, lors d'une cholangiographie peropératoire réalisée systématiquement au cours d'une cholécystectomie simple.

Les symptômes cliniques sont dus au déplacement des calculs dans la voie biliaire principale (cette migration serait la cause du décès chez 5 % des lithiasiques), au franchissement de l'ampoule de Vater ou à l'enclavement dans cette dernière. Il peut donc s'agir de symptômes transitoires, spontanément et complètement résolutifs, ou de symptômes durables, quoique parfois fluctuants. La "triade symptomatique classique de Charcot" est constituée de douleur, fièvre (38-39 °C) précédée de frissons et d'ictère se succédant sur une période de 8 à 36 heures: c'est le syndrome angiocholitique, qui représente 40 % des formes symptomatiques de la lithiase de la VBP. Les trois symptômes peuvent être présents isolément ou être associés deux à deux selon toutes les combinaisons possibles; chacune de ces combinaisons représente environ 10 % des formes symptomatiques.

La douleur évolue souvent en deux temps: d'abord sensation de plénitude et d'inconfort, suivie d'une douleur évoquant la colique hépatique, mais plus

souvent de siège épigastrique que sous-costale droite, et persistant plusieurs heures (5).

La fièvre, volontiers élevée par accès brutaux (39 °C et plus), parfois accompagnée de frissons et de sueurs, traduit la survenue d'épisodes bactériémiques, au cours desquels les hémocultures sont souvent positives. Lorsque l'infection des voies biliaires est sévère, elle peut entraîner un état de choc septique, avec collapsus cardio-vasculaire et insuffisance rénale aiguë oligoanurique.

L'ictère signe l'obstruction biliaire; persistant, il évoque la présence d'un calcul enclavé. Il s'accompagne d'une légère décoloration des selles et surtout d'urines foncées, mais rarement de prurit. Plus souvent, l'ictère est fluctuant, ce qui est un argument en faveur de la nature lithiasique et non tumorale de l'obstacle.

Dans 2 à 5 % des cas, la lithiasie est révélée par une pancréatite aiguë.

Il faut interroger le patient sur:

- ses antécédents de cholécystectomie, crises de colique hépatique, notion de lithiasie vésiculaire.
- la chronologie des symptômes.
- la résolution spontanée, souvent rapide, faisant évoquer l'élimination d'un calcul dans le tube digestif.

Certaines formes sont particulières:

- la forme asymptomatique avec le risque d'évolution silencieuse vers la cirrhose biliaire secondaire.
- les formes ictériques pures ou douloureuses pures ou fébriles pures.
- la forme cachectisante de la personne âgée où domine l'amaigrissement et l'altération de l'état général (3).

II. 1. 2. DIAGNOSTIC DE LA LVBP.

a) diagnostic clinique.

L'examen, en dehors de l'ictère et de l'hépatomégalie, est souvent pauvre: pas de défense, pas de grosse vésicule palpable, pas de masse abdominale.

Il est nécessaire de faire un diagnostic différentiel avec:

- un ampullome vaterien ou un cancer des voies biliaires;
- une hépatite aiguë virale ou médicamenteuse à forme cholestatique;
- rarement, une parasitose ou une cholangite sclérosante primitive (19).

b) diagnostic biologique.

Le diagnostic biologique est variable. Il est fréquent d'observer une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

Une perturbation des tests biologiques hépatiques (transaminases jusqu'à 20 fois la normale, gamma-GT et phosphatases alcalines) est habituelle lorsqu'il y a une symptomatologie clinique, mais les examens biologiques peuvent parfois être normaux (3 % des cas). Les perturbations persistent généralement plusieurs jours après les premiers symptômes cliniques. Les modifications des tests hépatiques à quelques jours d'intervalle constituent un bon indice prédictif de la présence ou de l'élimination spontanée des calculs de la voie biliaire principale.

Une présentation purement cholestatique est également possible. La bilirubine à prédominance conjuguée est augmentée. Au niveau de l'hémostase, une baisse du taux de prothrombine est courante car la cholestase provoque une diminution de l'absorption de la vitamine K (19).

Ces perturbations sont d'une sensibilité élevée mais leur spécificité est très médiocre, et il n'existe pas de critère prédictif de lithiase de la voie biliaire principale qui repose sur un seul paramètre ou une combinaison de paramètres purement biologiques (5).

c) imagerie.

L'échographie abdominale est le premier examen à prescrire en cas de suspicion de lithiase de la voie biliaire principale car elle est facile d'accès et peu coûteuse. La technique consiste à placer le patient, à jeun, en décubitus dorsal et à réaliser plusieurs incidences permettant une vision longitudinale et transversale de la voie biliaire principale jusqu'à sa terminaison. La lithiase de la voie biliaire principale se traduit par une image hyperéchogène endoluminale, éventuellement mobile. L'existence d'un cône d'ombre est notée dans 72 à 79 % des cas. Le diagnostic est plus aisé lorsqu'il existe un seul ou quelques calculs entourés de bile dans une voie biliaire principale élargie, la bile étant anéchogène. Lorsque les calculs sont multiples, ils sont tassés les uns contre les autres faisant disparaître le contraste bile-calcul et le diagnostic est d'autant plus difficile que le cône d'ombre n'existe pas. Cet examen est essentiellement limité par la morphologie du patient (obésité), la présence de gaz digestifs, l'expérience de l'opérateur, le nombre de calculs, leur localisation et leur taille ainsi que par la présence ou non d'une dilatation de la voie biliaire principale. L'administration per os de 500 ml de liquide, la réalisation de l'examen après un repas gras et l'association à des manœuvres positionnelles permettent d'améliorer la performance de l'échographie (3). Cependant, ses performances sont médiocres, avec une sensibilité d'environ 50 %. Malgré cela, une échographie abdominale normale n'élimine pas le diagnostic de lithiase de la voie biliaire principale.

L'échoendoscopie est, avec l'opacification rétrograde des voies biliaires, l'examen de référence pour le diagnostic de la lithiase de la voie biliaire principale. Sa sensibilité et sa spécificité étant respectivement de 93 % et 97 %. Le retrait en traction du transducteur permet d'examiner la vésicule biliaire et la VBP de son origine au niveau du hile jusqu'à la convergence cystico-cholédocienne et au début du canal cholédoque. Les calculs apparaissent sous la forme d'un arc hyperéchogène déclive inclus dans la lumière de la voie biliaire principale, accompagné d'une zone d'ombre. L'échoendoscopie permet de déterminer le siège, la taille et le nombre des calculs, ainsi que la présence de "sludge" ou microlithiases dans la voie biliaire principale. Elle permet aussi de déceler une anomalie associée à la lithiase: sténose bénigne ou maligne de la voie biliaire principale. Des calculs millimétriques dans une voie biliaire principale très dilatée ainsi que des calculs situés dans la partie haute du canal hépatique commun sont à l'origine des rares faux-négatifs de cet examen. La présence d'un diverticule duodénal ou un antécédent de sphinctérectomie rendent l'interprétation de l'examen plus délicate. En cas d'empierrement complet du cholédoque, la lumière de la voie biliaire peut être entièrement masquée par un unique cône d'ombre qu'il convient de savoir reconnaître.

Les facteurs limitants sont la nécessité de disposer du matériel, d'un opérateur expérimenté, de la réaliser sous anesthésie générale (donc surcoût).

La cholangio-pancréatographie rétrograde par voie endoscopique (CPRE) est également un examen de référence pour le diagnostic de lithiase de la voie biliaire principale. Les calculs apparaissent sous forme de lacunes mobiles (sous la pression ascendante du produit de contraste injecté par voie intra-veineuse) ou immobiles (calcul enclavé). Leur nombre, leur siège, leur taille peuvent ainsi être déterminés. La sensibilité a été estimée à 89 % et sa spécificité à 100 %. Les faux-négatifs sont presque exclusivement représentés par de petits calculs (moins de 4 mm) aisément noyés par le produit de contraste dans une voie biliaire principale dilatée. L'exploration instrumentale après sphinctérectomie endoscopique permet de redresser le diagnostic dans presque tous les cas, mais il s'agit d'un geste thérapeutique, qui ne peut être proposé de façon routinière pour acquérir la certitude de la liberté de la voie biliaire principale. Des faux-positifs peuvent en théorie résulter de la présence de bulles d'air dans la voie biliaire principale, mais une technique bien maîtrisée et une analyse soigneuse des clichés en décubitus dorsal permettent de les écarter. Le risque d'allergie au produit de contraste n'étant pas négligeable, cette méthode n'est pas pratiquée en première intention.

L'imagerie par résonance magnétique (cholangio-IRM) a des performances intermédiaires entre celles de l'échographie transcutanée et celles de l'échoendoscopie ou de la CPRE. Cette méthode permet un contraste

spontanément élevé entre les voies biliaires, le liquide digestif, les voies urinaires d'une part et les autres structures d'autre part. Le calcul apparaît comme une image arrondie, vide de signal, située dans la voie biliaire principale qui est hyperintense. Cette image vide de signal n'est pas spécifique d'un calcul (aérobilie, caillot, clip métallique, polype). La sensibilité de l'IRM dans le diagnostic de lithiase de la voie biliaire principale varie entre 73 et 95 %, sa spécificité entre 85 et 100 % et sa précision diagnostique entre 85 et 97 %.

Cette méthode a de plus l'avantage d'être totalement non invasive, mais elle reste coûteuse, difficile à pratiquer. Elle n'entre donc pas dans une stratégie diagnostique raisonnée de la lithiase de la voie biliaire principale aujourd'hui (5).

Le scanner hélicoïdal a pour but de réaliser des coupes tomодensitométriques étagées sur le pédicule hépatique, avant puis après injection de produit de contraste. Le diagnostic repose sur une différence de densité entre calcul et bile, les calculs calcifiés apparaissant comme des hyperdensités complètes ou partielles au sein de la bile. Les calculs cholestéroliques sont de diagnostic plus difficile car apparaissant avec une densité voisine de celle de la bile. La sensibilité est bonne (entre 71 et 90 %) et la spécificité excellente (97 à 98 %).

Le facteur limitant du scanner est la teneur en calcium du calcul (3).

On peut aussi prélever de la bile et rechercher les microcristaux au cours d'une endoscopie digestive haute après injection de CERULEX®. On analyse par microscopie optique (19).

II. 1. 3. LE TRAITEMENT DE LA LVBP.

Il faut savoir que les calculs de la voie biliaire principale peuvent être éliminés spontanément.

Ce phénomène est peut-être moins rare qu'on ne l'imagine, mais, que l'on ne s'y trompe pas, cela n'aboutit pas à la guérison de la maladie lithiasique (4).

Il faut donc, tout d'abord, en cas de lithiase de la voie biliaire principale, hospitaliser. L'hospitalisation doit être associée au repos et à un jeûne.

L'urgence est de poser une voie veineuse permettant un rééquilibrage hydroélectrolytique.

Le traitement de la LVBP a pour but d'extraire les calculs, d'assurer le libre écoulement de la bile vers le tube digestif et de traiter les complications éventuelles. L'abord de la VBP se fait généralement par coelioscopie ou par laparotomie. La LIC permet la fragmentation et la dissolution des calculs les plus volumineux avant leur extraction. L'extraction se fait généralement par abord transcystique. Elle est possible dans 96 % des cas. Les échecs liés à la taille du

calcul supérieure à 1 cm ou à son impaction dans le bas cholédoque, imposent une cholédocotomie. Elle permet d'aborder et d'observer la VBP sur toute sa hauteur, y compris la portion initiale des voies biliaires intrahépatiques. Le drainage interne de la voie biliaire peut se faire par sphinctérotomie transduodénale ou par anastomoses biliodigestives. La première est rare car elle peut provoquer des pancréatites aiguës, à fort taux de mortalité. Les secondes ont pour but d'assurer un large drainage de la bile vers le tube digestif lorsqu'il existe un obstacle au niveau du bas cholédoque, en évitant les déperditions biliaires, corollaires des drainages externes. La région oddienne constitue une zone rétrécie difficilement franchissable par les fragments lithiasiques ou les microcalculs résiduels. Anastomose biliodigestive et sphinctérotomie permettent le passage de tels éléments lithiasiques (19).

La chirurgie permet d'obtenir la clairance des calculs de la VBP dans 96 à 100 % des cas lorsqu'une cholédocotomie classique est réalisée. La fréquence des complications est liée au geste chirurgical. La cholédocotomie a un risque de mortalité compris entre 1,9 % et 3,6 %.

Les indications opératoires sont:

- les formes non compliquées de la LVBP lorsqu'elle est découverte au cours de l'exploration d'une lithiase vésiculaire ou lors d'une CPRE préopératoire;
- les formes compliquées par exemple en cas d'iléus biliaire.

Une autre méthode pour traiter la LVBP est la chasse par action mécanique. On utilisera alors une injection de sérum sous pression de façon à obtenir une chasse par action mécanique. La douleur provoquée par l'injection nécessite une anesthésie générale (4) et limite l'utilisation de ce protocole.

L'injection de produits à visée dissolvante était utilisée pour réduire le volume des calculs. Actuellement, les produits utilisés ont des actions physico-chimiques:
⇒ soit une dispersion micellaire par action de l'héparine. Les résultats vont de 33 à 75 % de succès. Il faut noter que les perfusions à fortes doses d'héparine dans les voies biliaires n'entraînent pas de risque hémorragique.
⇒ soit une dissolution: le MTBE est le plus efficace. Les injections doivent être répétées suffisamment souvent. Il est alors possible de vérifier la diminution des calculs par cholangiographie.

La mono-octanoïne, dont le pouvoir dissolvant est moindre, est cependant intéressante dans le traitement des calculs cholestéroliques uniquement (donc calculs radiotransparents) des voies biliaires. Son pouvoir de dissolution est proche de celui de l'éther. Elle est spécialisée au Etats-Unis sous le nom de CAPMUL 8210[®] ou MONOOCTANIN[®].

L'avantage est d'éviter une réintervention chirurgicale.

L'inconvénient est l'inconstance des résultats. De plus, ces techniques ne sont vraiment valables que pour des calculs relativement petits (4).

La lithotritie extracorporelle est un autre moyen d'extraction perendoscopique. Le repérage des calculs se fait alors par radiographies bidimensionnelles après opacification endoscopique de la voie biliaire principale. L'abord le plus courant est la voie endoscopique trans-sphinctérienne. Plusieurs méthodes sont à envisager:

- ⇒ lithotritie mécanique: les calculs sont broyés et retirés par une sonde ou évacués spontanément.
- ⇒ lithotritie par sonde électromagnétique ou piézo-électrique au contact d'un calcul.
- ⇒ lithotritie au laser. Un laser YAG pulsé dont le rayonnement double en fréquence est conduit à travers un duodénolescope. L'énergie lumineuse est transformée en énergie mécanique, c'est-à-dire en ondes de choc très brèves qui agissent dans la lumière de la voie biliaire au contact du calcul. L'onde de choc sur les parois de la lithiase cède le pas devant la supériorité de la cavitation.

Le traitement chirurgical est cependant généralement indispensable.

La cholécystectomie sous coelioscopie est la méthode préférentielle. Chez les patients âgés ayant un risque chirurgical important, une cholédocotomie (incision du cholédoque) avec ablation des calculs puis vérification endoscopique de la vacuité du cholédoque ainsi que fermeture du cholédoque et drainage externe par drain de Kehr sont intéressants (19).

Chez le malade déjà cholécystectomisé, le traitement d'une éventuelle lithiase de la voie biliaire principale est la sphinctérectomie endoscopique. On procède à l'ablation des calculs contenus dans la VBP par abord duodénal endo-luminal suivi de la section du sphincter d'Oddi en l'absence de tout geste chirurgical. On peut aussi pratiquer une sphinctérectomie chirurgicale en sectionnant le sphincter d'Oddi pour élargir cette portion distale de la voie biliaire et réduire son potentiel contractile.

Une CPRE peut être en effet complétée par une sphinctérotomie en cas de calculs visibles à l'opacification, durant la même anesthésie. Dans chaque cas, il est conseillé de combiner le diagnostic et le traitement lorsque les deux nécessitent une anesthésie. Ceci permet de limiter les risques pour le patient ainsi que le coût de l'opération et la durée d'hospitalisation.

La nécessité d'un traitement prophylactique de la réinfestation parasitaire dans la lithiase d'Extrême-Orient paraît logique.

La douleur est traitée par des antispasmodiques tels que le tiémonium (VISCERALGINE[®]) ou le phloroglucinol (SPASFON[®]) et des antalgiques par voie intraveineuse.

Une antibiothérapie avec de l'amoxicilline (AUGMENTIN[®]) et une quinolone comme la ciprofloxacine (CIFLOX[®]) s'oppose aux infections.

De la vitamine K en intraveineuse (20 mg) est administrée en cas de troubles de l'hémostase secondaire à la cholestase.

Les experts de l'ANDEM concluaient en 1995 qu'il n'existait aucun argument scientifique permettant de recommander une attitude plus qu'une autre (3).

A l'heure actuelle, à défaut d'arguments scientifiques favorisant clairement l'une de ces options, l'attitude pratique doit donc être fondée sur les équipements et les réseaux de compétences existant localement (5).

II. 2. LA LITHIASSE INTRA-HEPATIQUE:

En Occident, la lithiasse intra-hépatique complique le plus souvent une autre affection: maladie congénitale des voies biliaires, sténose biliaire, cholangite sclérosante primitive.

Dans les régions du sud-est asiatique surtout, la lithiasse intra-hépatique est un facteur de risque du cholangiocarcinome (5).

Elle est définie par le siège des calculs au-dessus de la convergence des canaux hépatiques.

On distingue deux types de calculs:

⇒ ceux formés *in situ*, sous l'effet de la stase et de l'infection, au cours par exemple:

- de la maladie de Caroli (dilatation kystique des voies biliaires intra-hépatiques);
- des sténoses hilaires postopératoires;
- de l'infestation des voies biliaires par *Ascaris lumbricoïdes* ou par une douve, *Chlonorchis sinensis*, en Extrême Orient;

⇒ ceux ayant migré à partir des voies biliaires extra-hépatiques (1).

Les manifestations cliniques sont marquées par une douleur de type biliaire, de la fièvre et un ictère, surtout s'il existe un calcul de la VBP associé à une lithiasse

intra-hépatique. En son absence et en particulier lorsqu'il n'existe pas d'infection, il y a peu ou pas de symptômes.

Le diagnostic morphologique est difficile. L'échographie ou le scanner hélicoïdal peuvent visualiser les calculs des voies biliaires intra-hépatiques dans 50 % des cas. Ces examens sont un assez bon moyen de détection, mais ils ne sont pas suffisants pour obtenir une cartographie exacte de l'arbre biliaire: recensement de la totalité des calculs et anomalies biliaires associées. Si les voies biliaires intra-hépatiques sont dilatées, un obstacle mécanique est certain. On peut choisir de le préciser, par une cholangiographie rétrograde, une cholangiographie transpariétale, ou une échoendoscopie. Selon le contexte, les disponibilités locales et le geste thérapeutique possible, on choisira une de ces méthodes d'exploration, à visée diagnostique ou dans un but de traitement, ou l'on choisira l'attitude chirurgicale.

La cholangiographie percutanée donne une meilleure visibilité de l'arbre biliaire intra-hépatique que la cholangiographie rétrograde par voie endoscopique, mais il s'agit d'examens invasifs utilisés le plus souvent dans un temps pré-opératoire immédiat.

Si les voies biliaires ne sont pas dilatées, on proposera une échoendoscopie, éventuellement une opacification biliaire si le contexte plaide pour une cholestase mécanique. Si l'impression est une cholestase médicale ou sécrétoire, une biopsie hépatique peut apporter une aide au diagnostic.

Le traitement est difficile. Il consiste à retirer tous les calculs et à supprimer l'obstruction biliaire qui peut contribuer à la formation des calculs.

Lorsque les calculs sont localisés à un lobe, une lobectomie peut être indiquée. Lorsque les calculs sont diffus au niveau des voies biliaires intra-hépatiques, le traitement est long et peu aisé.

Broyage, ablation à la pince, laser par l'intermédiaire d'un choléroscope peuvent être utilisés pour extraire les calculs. Dans quelques cas ultimes, une transplantation hépatique peut être discutée (5).

II. 3. LES COMPLICATIONS AIGUES.

D'autres pathologies peuvent être associées à la maladie lithiasique. Il importe donc d'en prendre connaissance si nécessaire par un examen précis et complet du malade.

Le risque de développer une complication (cholécystite par exemple) est de l'ordre de 3 % à 10 ans. Dans la plupart des cas la complication de la lithiase vésiculaire est précédée par la survenue de coliques hépatiques (5). Une crise qui se prolonge plus de 6 heures doit faire craindre une telle complication.

II. 3. 1. LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES.

a) cholécystite aiguë.

◇ généralités:

La cholécystite est une inflammation aiguë de la vésicule biliaire le plus souvent en rapport avec l'obstruction du canal cystique par un calcul. Elle peut survenir chez un malade dont la lithiase était connue ou non; par contre en cas de lithiase asymptomatique le risque d'apparition de cholécystite est faible. On estime que la probabilité de survenue d'une cholécystite dans les 15 à 20 ans qui suivent la découverte de la lithiase asymptomatique est d'environ 5 %. Cependant, étant donné que la prévalence de la lithiase est élevée dans la population, il s'agit d'une affection fréquente.

Elle constitue dans 20 à 25 % des cas le mode de révélation de la lithiase.

La cholécystite est une surinfection de la bile contenue dans la vésicule biliaire, en amont d'un obstacle lithiasique. Le contenu vésiculaire peut être constitué par de la bile trouble et épaisse, mais aussi par du pus franc constituant alors un pyocholécyste. La paroi vésiculaire peut être congestive (cholécystite catarrhale), présenter des micro-abcès, se nécroser (cholécystite gangréneuse), se perforer provoquant une péritonite biliaire ou un abcès sous-hépatique. L'infection peut diffuser vers le parenchyme hépatique, vers le pédicule hépatique, entraînant une pédiculite, vers les viscères voisins, provoquant un véritable phlegmon péri-vésiculaire.

◇ diagnostic clinique:

Le diagnostic d'une cholécystite est essentiellement clinique.

On distingue trois phases:

- au cours des premières heures, on observe une inflammation et un œdème de la paroi vésiculaire. La bile est stérile et les lésions sont dues à l'augmentation de la pression vésiculaire et à un effet toxique du contenu vésiculaire (acides biliaires et/ou phospholipides);
- suivent une infection de la paroi vésiculaire par des germes intestinaux et
- une lésion de nécrose ischémique pouvant aboutir à la perforation de la vésicule (19).

La complication débute par une douleur, provoquée ou non, de type biliaire, c'est-à-dire intense et au niveau de l'hypocondre droit ou de l'épigastre dans 90 % des cas. Elle irradie en hémicinture vers la droite et inhibe la respiration profonde. Dans 10 % des cas, la douleur diffuse dans tout l'abdomen. Cette douleur, au lieu de disparaître spontanément, persiste et s'associe à une fièvre à

38-39 °C. Les nausées et vomissements ainsi qu'une tachycardie sont fréquents. Il n'y a pas d'ictère (sauf parfois un sub-ictère dans 20 % des cas). La présence d'un ictère suggère soit l'existence d'une lithiase de la VBP associée à la cholécystite aiguë dans 10 % des cas, soit le très rare syndrome de Mirizzi (inflammation du pédicule hépatique sur un gros calcul du collet vésiculaire).

Les signes cliniques peuvent être modifiés en fonction de l'intensité des lésions vésiculaires:

- forme larvée à symptomatologie abâtardie par l'antibiothérapie;
- forme toxique entraînant une altération intense de l'état général, et un tableau toxi-infectieux grave;
- forme ictérique par compression de la VBP;
- cholécystite post-opératoire, où les signes spécifiques sont intriqués à ceux de la pathologie initiale.

En fonction de l'importance des lésions vésiculaires et par ordre de gravité croissant, on distingue la cholécystite aiguë, la forme suppurée, gangreneuse et la péritonite biliaire. Il n'y a pas de parallélisme strict entre les signes cliniques et l'importance des lésions, en particulier chez les personnes âgées.

◇ diagnostic biologique:

Une hyperleucocytose est courante avec des globules blancs supérieurs à 10 000 par mm³ dans plus de 80 % des cas.

Les enzymes hépatiques et pancréatiques sont normaux ou à peine perturbés avec une augmentation modérée de la bilirubine, des phosphatases alcalines, des aminotransférases. Une élévation importante de ces enzymes doit faire évoquer le diagnostic d'obstacle lithiasique au niveau de la VBP.

Les hémocultures sont positives dans 50 % des cas environ et les germes retrouvés sont ceux trouvés dans les infections biliaires: *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, anaérobies.

◇ imagerie:

On pratique un abdomen sans préparation en première intention devant une douleur abdominale (19).

L'échographie est l'examen morphologique le plus performant. Le diagnostic est posé devant l'association de la lithiase vésiculaire et des signes suivants:

- un signe de Murphy échographique caractérisé par une douleur élective à la pression de la vésicule par sonde d'échographie;
- un épaississement de la paroi vésiculaire supérieur à 3 mm voire aspect dédoublé de la paroi vésiculaire;
- une distension vésiculaire peut également être observée;
- des calculs vésiculaires ou enclavés dans le collet;

- des signes d'inflammation vésiculaire;
- un sludge vésiculaire;
- un épanchement péri-vasculaire fréquent.

L'échographie met en évidence le ou les calculs, et montre l'épaississement pariétal caractéristique. La paroi vésiculaire atteint une épaisseur supérieure à 5 mm. L'image du halo clair pariétal donnant un aspect en double contour est très évocatrice. La douleur au passage de la sonde d'échographie constitue un argument supplémentaire. Cependant, l'échographie, comme tout examen complémentaire doit être confrontée à la clinique. Un examen considéré comme normal, ne doit pas faire éliminer le diagnostic si la clinique est évocatrice (1).

On peut aussi réaliser une échoendoscopie ou une scintigraphie isotope des voies biliaires.

◇ diagnostic différentiel:

Il se discute surtout lorsque l'échographie vésiculaire est normale.

L'infarctus du myocarde à forme abdominale est suspecté sur les antécédents, les modifications de l'ECG, l'augmentation des enzymes cardiaques.

Les pneumopathies de la base droite sont diagnostiquées par la radiographie pulmonaire.

Les affections rénales droites, phlegmon périnéphrétique ou pyélonéphrite sont diagnostiquées sur les perturbations de l'examen cytbactériologique des urines et l'examen échographique du rein.

Certaines hépatites aiguës ou alcooliques sont diagnostiquées par les perturbations des enzymes hépatiques.

L'appendicite aiguë sous-hépatique, la péri-hépatite par infection génitale à *Neisseria gonorrhoeae* ou *Chlamydiae trachomatis* (syndrome de Fitz Hugh-Curtis), les abcès du foie peuvent être diagnostiqués par l'exploration coelioscopique.

◇ traitement:

Une antibiothérapie adaptée aux germes biliaires associée à une cholécystectomie est nécessaire.

La cholécystectomie doit être faite le plus rapidement possible, dès que le diagnostic est certain, sous couvert d'antibiotiques par exemple: amoxicilline et acide clavulanique à la posologie de 3 g / 24 h associés à la ciprofloxacine à dose de 400 mg / 24 h.

Il est inutile de retarder l'opération pour laisser "refroidir" les lésions. En effet, cette attitude ne facilite nullement le geste chirurgical, présente un risque d'évolution vers une forme gangrenée et prolonge la durée d'hospitalisation. La cholécystectomie peut se faire grâce à la laparotomie par incision sous-costale droite ou par voie coelioscopique (5).

Une mise au repos et un jeûne avant l'opération sont indispensables et la pièce de cholécystectomie doit être analysée histologiquement pour rechercher un éventuel calculocancer.

La cholécystectomie doit être précédée par une cholédocotomie ou une sphinctéroromie pour extraire les calculs (19).

La douleur est traitée par des antalgiques et antispasmodiques par voie intraveineuse comme du phloroglucinol, tiémonium et noramidopyrine à posologie de 3 ampoules/ jour.

◇ évolution:

L'évolution d'une cholécystite aiguë peut aller:

- vers la disparition de la symptomatologie, mais la rechute est habituelle;
- vers une complication:
 - perforation vésiculaire avec abcès sous-hépatique ou péritonite biliaire;
 - fistulisation dans un viscère voisin. La communication directe entre la vésicule et le tube digestif se traduit par une aérobilie définie par la présence d'air dans les voies biliaires visible sur la radiographie d'abdomen sans préparation.

b) angiocholite lithiasique.

◇ généralités

L'angiocholite est l'infection bactérienne de la bile contenue dans la voie biliaire principale et les voies biliaires intrahépatiques. Elle est liée à la stase de la bile en amont de l'obstacle au caractère intermittent constitué par le calcul qui permet le passage de germes d'origine intestinale dans la circulation veineuse et lymphatique du fait de l'hyperpression veineuse (1).

◇ diagnostic

En ce qui concerne la forme typique, le tableau clinique est suffisamment évocateur pour aboutir au diagnostic dans de nombreux cas. Elle associe trois signes apparaissant successivement:

- douleur de l'hypocondre droit, sans défense (ce qui permet d'éliminer une cholécystite);
- fièvre atteignant 40 °C, accompagnée de frissons et de sueur, stationnaire, allant de quelques heures à 1 à 3 jours (triade répétée);
- ictère cutanéomuqueux de type cholestatique (urines foncées et selles décolorées), variable en intensité dans le temps.

Dans sa forme grave, des signes de collapsus et une insuffisance rénale aiguë sont associés.

Les examens biologiques notent une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles traduisant l'infection bactérienne, une élévation des transaminases et de la gamma glutamyl transpeptidase, des phosphatases alcalines ainsi que de la bilirubinémie totale et directe. Les hémocultures réalisées lors des poussées thermiques permettent d'identifier le germe en cause et d'adapter l'antibiothérapie (1). Ce sont des germes aérobies (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Streptococcus faecalis*) et anaérobies (*Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis*) (5).

En ce qui concerne les formes cliniques, certaines sont moins évocatrices:

- les formes septicémiques, avec choc septique, altération de l'état général, asthénie intense et obnubilation. La thrombopénie est fréquente. Les bactériémies peuvent provoquer une tubulopathie rénale, aboutissant au tableau d'angiocholite ictéro-urémigène. Celle-ci est caractérisée par une anurie. Les examens biologiques montrent une augmentation de la créatininémie, de l'azotémie et une hyperkaliémie, traduisant l'atteinte rénale.
- les formes pseudopalustres, caractérisées par des accès fébriles à 40°C, avec sueurs et frissons.
- les formes pseudotumorales, au cours desquelles l'ictère a perdu son caractère variable.

L'imagerie a valeur d'orientation. L'échographie peut découvrir une lithiase de la voie biliaire, faisant évoquer la possibilité d'une migration, une dilatation de la voie biliaire principale, mais il est rare qu'elle mette en évidence un calcul cholédocien. La cholangiographie rétrograde transpapillaire a pour intérêt de montrer l'obstacle cholédocien et d'assurer le drainage de la voie biliaire par sphinctérotomie oddienne. Les calculs se traduisent par des lacunes régulières et mobiles, séparées des parois de la voie biliaire. L'écho-endoscopie (précision du diagnostic 95 %) et la bili-IRM peuvent aussi contribuer au diagnostic.

Un diagnostic différentiel est nécessaire avec:

- des accès palustres d'autant plus qu'un ictère peut être associé à la fièvre au cours du paludisme.
- la leptospirose ictéro-hémorragique qui est affirmée par la sérologie;
- les bactériémies d'autres origines;
- les fièvres urinaires affirmées par ECBU;
- l'ampullome vatérien, évoqué par la CPRE avec biopsies;
- la distomatose: une douve peut obstruer les voies biliaires;

- le reflux de liquide digestif dans la voie biliaire par une fistule biliodigestive spontanée, ou anastomose cholédoco-duodénale. Il provoque une angiocholite non lithiasique;
- les sténoses inflammatoires de la voie biliaire (1);
- les sténoses néoplasiques de la voie biliaire;
- la compression de la voie biliaire par un calcul vésiculaire: syndrome de Mirizzi;
- l'ictère rétionnel non obstructif: hépatite cholestatique (1).

◇ traitement

Le traitement consiste en la réalisation à froid d'une cholécystectomie par coelioscopie. Chez le sujet âgé, on préfère une sphinctérotomie endoscopique car le risque chirurgical est élevé.

c) abcès hépatiques.

Ils sont le plus souvent secondaires à une lithiase intra-hépatique, mais ils peuvent aussi succéder à une angiocholite. L'infection parenchymateuse se fait par voie biliaire. Le signe fonctionnel principal est la douleur de l'hypocondre droit, irradiant vers l'épaule. L'examen clinique note une douleur à la palpation et à l'ébranlement du foie. Il peut y avoir hépatomégalie et une réaction pleurale droite. La numération formule sanguine montre une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Les taux des enzymes hépatiques et la bilirubinémie sont, en règle générale, peu modifiés. Le diagnostic est établi par:

- l'échographie;
- le scanner;
- la ponction écho ou radio guidée qui ramène du pus franc et permet d'évacuer l'abcès (1).

II. 3. 2. LES COMPLICATIONS AIGUES OBSTRUCTIVES.

a) formes ictériques.

L'ictère peut avoir plusieurs étiologies: la compression de la voie biliaire principale par une lithiase du collet vésiculaire constituant le syndrome de Mirizzi (1) ou la sténose du canal hépatique par inflammation locale (19).

L'ictère lié à la lithiase cholédocienne est classiquement un ictère variable, dont l'intensité évolue dans le temps. Le reste de l'examen clinique est généralement négatif. Mais lorsque le calcul est occlusif, l'ictère peut prendre un aspect pseudonéoplasique. Il s'agit alors d'un ictère franc, de type rétionnel, accompagné d'une décoloration des selles, d'une coloration foncée des urines, voire d'un prurit. L'évolution est constante vers l'accentuation de l'ictère. Dans cette forme, l'examen clinique peut trouver une vésicule distendue, palpable sous le rebord costal droit.

Les principales méthodes de diagnostic sont:

- l'échographie avec tomodynamométrie qui permet la mise en évidence d'une dilatation des voies biliaires et montre un obstacle sur les voies biliaires extra-hépatiques. Par contre, l'existence de voies biliaires non dilatées n'exclut pas une obstruction incomplète ou d'installation récente.
- l'échoendoscopie en portant une sonde d'échographie *in situ* permet l'analyse de la paroi digestive et des structures avoisinantes (pancréas, voie biliaire principale, vésicule biliaire, ganglions). Elle est réalisée sous anesthésie générale.
- l'opacification des voies biliaires.

Sur le plan biologique, on observe une augmentation de la bilirubinémie totale et directe, du taux sérique des phosphatases alcalines, du taux de γ -GT, de l'amylasémie, des transaminases. Le dosage de l'antigène CA 19-9 peut parfois être légèrement augmenté (1).

Le traitement est chirurgical (19).

b) pancréatite aiguë.

La lithiase biliaire est la première étiologie à évoquer en cas de pancréatite aiguë chez les sujets de plus de 60 ans en France. Celle-ci est généralement liée à des microlithiases migrant à travers la papille. L'obstruction du sphincter d'Oddi par un petit calcul provoquerait un reflux de bile dans les canaux pancréatiques. Ce sont les calculs les plus petits (moins de 3 mm) qui sont le plus souvent en cause car traversant plus facilement le canal cystique. Il en résulterait l'activation des enzymes pancréatiques protéolytiques qui entraînent des lésions pancréatiques. Le diagnostic est évoqué sur la clinique. Il existe un syndrome douloureux abdominal aigu avec irradiation postérieure avec mélange de signes occlusifs et péritonéaux, associé aux signes cliniques de la lithiase biliaire. Sur le plan biologique, le diagnostic est affirmé sur l'hyperamylasémie. Dans les cas douteux, le dosage de l'amylasurie et de la lipasémie confortent le diagnostic. On confirme par un scanner pancréatique (1).

c) iléus biliaire.

Les formes occlusives sont liées à la migration du calcul de la vésicule biliaire vers le tube digestif par une fistule cholécystoduodénale ou cholécystocolique. L'enclavement du calcul dans le pylore entraîne des vomissements précoces. C'est le syndrome de Bouveret. Lorsque le calcul migre vers l'intestin grêle, il peut se bloquer au niveau de l'iléon dont la lumière est plus étroite, provoquant un iléus biliaire. Celui-ci se traduit par une occlusion basse: douleurs abdominales, vomissements, arrêt des matières et des gaz. La radiographie d'abdomen sans préparation montre la présence d'air dans la vésicule ou les voies biliaires (aérobilie ou pneumocholangie). Le transit du grêle révèle l'aspect caractéristique de serpent à tête claire (1).

d) cancer de la vésicule biliaire.

L'incidence du cancer chez les patients porteurs de calculs est de 0,01 % par an. 88 % des patients présentant un cancer de la vésicule ont un ou plusieurs calculs associés. La lithiase constitue l'étiologie dominante des cancers de la vésicule biliaire. Le risque de dégénérescence d'une vésicule lithiasique est évalué à 0,5 %. L'augmentation de risque de cancer vésiculaire chez les patients ayant des calculs vésiculaires de plus de 3 cm de diamètre n'est pas clairement établie et l'indication de la chirurgie préventive chez les patients ayant de gros calculs n'a pas été retenue en France (5). La physiopathologie du cancer de la vésicule n'est pas connue. Un rôle favorisant de la lithiase vésiculaire est cependant suspecté en raison de l'association fréquente (80 %) de la lithiase et du cancer vésiculaire. Le mécanisme invoquerait les lésions de cholécystite chronique qui favoriseraient l'apparition d'une dysplasie puis d'un cancer.

II. 4. LES COMPLICATIONS CHRONIQUES.

II.4. 1. CIRRHOSE BILIAIRE.

La cirrhose biliaire secondaire ou cirrhose cholestatique est provoquée par l'obstruction permanente des voies biliaires. La cholestase chronique peut entraîner la constitution d'une fibrose hépatique mutilante avec nodules de régénération appelée cirrhose biliaire secondaire (10). Elle évolue à bas bruit, et se caractérise par un ictère cholestatique avec prurit.

Des poussées d'angiocholite peuvent se produire. Elles doivent faire initier des examens complémentaires qui révéleront la cholestase: augmentation des

phosphatases alcalines et des γ -GT, bilirubinémie légèrement élevée. L'échoendoscopie et/ou la CPRE permettent le diagnostic étiologique en montrant le calcul et éliminent une cirrhose biliaire primitive au cours de laquelle la voie biliaire est libre (1).

II. 4. 2. CHOLANGITE SCLEROSANTE.

La cholangite sclérosante est due à l'inflammation chronique des canaux biliaires provoquant des sténoses fibreuses. Elle se manifeste par une cholestase et des épisodes d'angiocholite atténués. Elle n'est souvent découverte qu'à l'occasion d'une complication: abcès, ictère, angiocholite, cholécystite. Le diagnostic se fait par la cholangiographie qui montre des sténoses étagées des voies biliaires (1).

II. 4. 3. CHOLANGIOCARCINOME.

Le rôle de la lithiase dans l'apparition d'un cholangiocarcinome est discuté. Elle interviendrait comme facteur d'infection chronique des voies biliaires (1).

II. 4. 4. CHOLECYSTITE CHRONIQUE.

La cholécystite chronique n'a pas d'individualité clinique. Sa définition est anatomopathologique. Elle correspond à une inflammation chronique de la paroi vésiculaire qui se rétracte sur le contenu calculeux et se constitue à la suite d'une obstruction intermittente du cystique par un calcul. Elle peut aussi succéder à des épisodes de cholécystite aiguë.

Elle se manifeste par des dyspepsies, des douleurs de l'hypocondre droit majorées par les repas riches en graisses (1).

Le diagnostic clinique ainsi que le traitement sont les mêmes que ceux de la cholécystite aiguë.

B- LITHIASE BILIAIRE
MEDICAMENTEUSE.

I. MEDICAMENTS INDUCTEURS DE LITHIASE PAR SURSATURATION DE LA BILE EN CHOLESTEROL.

I. 1. CONTRACEPTIFS ORAUX ET AUTRES OESTROPROGESTATIFS.

L'étude des facteurs étiologiques a toujours suggéré qu'il devait exister une relation entre les hormones sexuelles et la fréquence de la lithiase biliaire (7).

Ce constat est fondé sur les arguments suivants:

- * on sait que les oestrogènes et les progestatifs sont métabolisés dans le foie et que leurs métabolites sont excrétés par voie biliaire avant de subir un cycle entéro-hépatique.
- * dans certaines tribus d'Indiens d'Amérique du Nord où la lithiase cholestérolique est très fréquente, celle-ci ne se développe qu'après la puberté.
- * dans les pays occidentaux, la lithiase cholestérolique est deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme dans la tranche d'âge de 40 à 60 ans, et cette différence est encore plus grande avant 40 ans. Cette disproportion semble apparaître à l'âge de la puberté et disparaître après la ménopause. La lithiase biliaire semble aussi plus fréquente chez les multipares que chez les nullipares (7).

Plusieurs équipes ont montré que la prise de contraceptifs oraux ou d'autres oestroprogestatifs était associée d'une part à un plus grand nombre de cholécystectomies pour lithiase biliaire, d'autre part à des modifications de la composition de la bile entraînant la formation d'une bile sursaturée en cholestérol. Nous allons donc, dans un 1^{er} temps, prendre en compte les résultats des études épidémiologiques de plusieurs équipes puis, nous essaierons de corrélérer ces résultats

épidémiologiques à l'étude de la composition de la bile de patientes sous oestroprogestatifs (contraceptifs oraux ou autres) afin de comprendre le rôle étiopathogénique de ces traitements vis-à-vis de la lithiase cholestérolique (7).

I. 1. 1. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE.

Deux études ont été effectuées dans divers hôpitaux de la région de Boston.

Il est apparu que la cholécystectomie pour lithiase était deux fois plus fréquente chez les femmes prenant des contraceptifs oraux quelle que soit la tranche d'âge examinée entre 20 et 44 ans et que la cholécystectomie pour lithiase était deux fois et demie plus fréquente chez les femmes ménopausées traitées par les oestrogènes quelle que soit la tranche d'âge examinée entre 45 et 69 ans (20).

De nombreux autres travaux confirment les résultats obtenus par l'équipe de Boston (20):

- chez des hommes traités par de fortes doses d'éthinyl oestradiol, pour un cancer de la prostate, l'incidence de la lithiase biliaire est de 20 % au bout d'un an (8).
- le risque de lithiase biliaire associée à l'hormonothérapie substitutive de la femme ménauposée est estimé 2,5 fois plus important par rapport au risque de lithiase sans traitement associé (21). A part avec l'hormonothérapie substitutive, aucune relation entre les lithiases (troubles vésiculaires) et l'utilisation des contraceptifs oraux n'est établie. La Vecchia et col. ne trouvèrent aucun lien entre l'administration de contraceptifs oraux et la survenue de lithiases mais virent son incidence augmenter avec l'utilisation d'hormones de substitution (22).

Par contre, les travaux d'Everson et col. n'aboutissent pas aux mêmes conclusions. L'oestrogénothérapie augmenterait le risque d'apparition de symptômes évoquant une cholécystite sur lithiase et donc augmenterait le risque de cholécystectomie (23). Cependant, compte tenu du grand nombre de vésicules alithiasiques, il semblerait pour ces auteurs que le risque d'apparition des calculs ne soit pas augmenté.

Plusieurs remarques complémentaires à ces études peuvent être formulées:

- la fréquence des calculs semble plus importante chez les femmes n'utilisant les contraceptifs oraux que depuis 6 à 12 mois. Cette fréquence augmenterait régulièrement après 2 ans d'emploi pour atteindre un plateau au bout de 4 à 5 ans

d'utilisation. Plusieurs mois, voire plusieurs années semblent donc nécessaires aux calculs pour atteindre une taille capable de provoquer des troubles importants;

- hormis la durée du traitement, le type de contraceptif utilisé est à prendre en considération. En effet, l'action lithogène d'un contraceptif donné serait fonction de la composition chimique en oestrogènes et du taux de progestérone qu'il contient;
- l'emploi de la pilule minidosée semblerait diminuer la fréquence de la lithiase vésiculaire. Lorsqu'elle est utilisée après l'arrêt d'une pilule normodosée en cas de troubles vésiculaires, la pilule minidosée n'empêche pas toujours la réapparition des troubles mais ils sont souvent atténués;
- en ce qui concerne les femmes ménopausées sous oestrogénothérapie, le risque d'apparition d'une lithiase serait plus élevé que lors du traitement par les contraceptifs oraux compte tenu de l'âge plus avancé des patientes (7).

I. 1. 2. APPROCHE PHYSIOPATHOLOGIQUE.

Les traitements oestroprogestatifs induisent des modifications dans la composition de la bile assez voisines de celles constatées pour les hormones endogènes, mais elles sont quantitativement plus importantes (7).

a) sur la composition de la bile.

Les oestrogènes provoquent une augmentation de la sécrétion biliaire et de la saturation en cholestérol de la bile, probablement du fait d'une diminution du pool des acides biliaires totaux et de leur sécrétion, par défaut de synthèse ou de sécrétion de l'acide chénodésoxycholique (7); ceci a deux conséquences: une augmentation du rapport acide cholique / acide chénodésoxycholique (ACDC) et une augmentation de la production de l'acide désoxycholique (ADC) (8).

La sursaturation biliaire est aussi expliquée par:

- une augmentation de la synthèse hépatocytaire du cholestérol, par stimulation de l'hydroxyméthylglutaryl coenzyme A (HMGCoA) réductase;
- une stimulation des récepteurs membranaires du LDL-cholestérol (8).

De plus, on note une diminution modérée du taux de l'acide lithocholique, une augmentation modérée du taux d'acide cholique et une diminution du rapport glycine / taurine pour la conjugaison des acides biliaires (7).

En ce qui concerne les phospholipides, on ne constate pas de variations significatives.

Par ailleurs, pour une concentration lipidique totale donnée, la concentration relative des trois constituants est modifiée:

- rapport cholestérol / sels biliaires augmenté;
- rapport phospholipides / sels biliaires augmenté;
- rapport cholestérol / phospholipides augmenté (7).

b) sur la motricité vésiculaire.

L'action des oestrogènes sur la vésicule semble inconstante et variable, mais en fait il existe une synergie d'action entre les oestrogènes et la progestérone (7). Les effets des oestrogènes sur le flux biliaire ne sont pas bien compris mais quelques études montrent qu'il diminue, menant à une stase, qui induit la précipitation de cristaux de cholestérol. Cependant toutes les études ne sont pas unanimes, une étude récente sur un patient montrant une augmentation du flux biliaire après administration d'oestradiol par voie orale (24).

c) corrélation avec la lithogénèse des calculs cholestéroliques.

Rappelons qu'une bile vésiculaire saturée en cholestérol précède et prédispose à la formation des calculs cholestéroliques.

Or, les modifications de la composition de la bile induites par les oestroprogestatifs aboutissent à une sursaturation en cholestérol et donc à l'obtention d'une bile lithogène. L'apport biliaire de cholestérol augmente, peut-être favorisé par l'augmentation du taux d'acide cholique. De plus, la solubilisation du cholestérol diminue à cause d'une mauvaise incorporation micellaire due à la diminution du taux global des acides biliaires. Enfin, l'acide chénodésoxycholique est en faible concentration alors qu'il désature la bile et favorise la solubilisation micellaire du cholestérol.

La sursaturation de la bile en cholestérol et le retard d'évacuation vésiculaire dû aux progestatifs constituent les deux éléments les plus importants de la genèse de la lithiase due au traitement oestroprogestatif (7).

I. 1. 3. ETUDES CLINIQUES.

Une étude menée sur le PREMARIN[®], un oestrogène sulfoconjugué indiqué notamment dans le traitement des carences oestrogéniques (ménopause), montre qu'il augmente l'index lithogénique de la bile, augmente la sécrétion biliaire de cholestérol, diminue le pool de chénodésoxycholate et sa synthèse, altère la composition de la bile en acides, stimule l'estérification du cholestérol. Les oestrogènes n'ont pas d'effet sur le volume à jeûn, le volume résiduel, la fraction d'éjection ou le taux de vidange de la vésicule biliaire (23). Ces résultats sont contradictoires avec ceux d'autres études. Une étude sur des patientes sous contraception orale note une diminution du taux de vidange vésiculaire et une augmentation du volume à jeûn (peut-être due au progestatif associé) (21).

Une étude concernant les effets secondaires de l'implant contraceptif a été menée. Elle conclut qu'un lien faible serait envisageable entre la lithiase biliaire et l'implant contraceptif de la même façon qu'avec un contraceptif par voie orale classique (25).

Henrikson et col. firent une étude prospective sur 72 hommes souffrants d'un carcinome de la prostate. La moitié d'entre eux reçurent un traitement par estrogènes et une incidence accrue de calculs biliaires fut recensée (26).

L'hormonothérapie de substitution est le seul médicament désigné comme facteur de risque de calculs biliaires après lithotripsie (21).

La première étude au sujet du traitement hormonal de substitution a été menée pendant 10 ans sur deux groupes de 84 patientes ménopausées hospitalisées pour des maladies chroniques. Un groupe recevait 2,5 mg d'oestrogènes par voie orale quotidiennement et 10 mg d'acétate de médroxyprogestérone pendant 7 jours chaque mois alors que l'autre groupe ne recevait qu'un placebo. A la fin de l'étude, le groupe traité avait une incidence plus forte de lithiases (4 sur 84) comparée au groupe contrôle (2 sur 84), bien que la différence ne soit pas statistiquement significative (24).

Grodstein et col., dans une étude prospective de cohorte, ont examiné l'association traitement hormonal de substitution et cholécystectomie. Dans cette étude, 54845 patientes ménopausées remplissaient un questionnaire. Le risque relatif de cholécystectomie sous traitement hormonal de substitution était de 2,1; il augmentait avec la durée du traitement (> à 10 ans) à 2,6 et avec de hautes doses

d'oestrogènes (> 1,25mg) à 2,4. Un petit risque perdurait encore cinq ans après l'arrêt du traitement à 1,3 (27).

Des auteurs soutiennent que les estrogènes par voie transdermique n'augmentent pas la saturation de la bile en cholestérol et donc n'influeraient pas sur le risque lithiasique. Le rapport de Van Epercum et col. ne trouvait pas d'augmentation de la saturation de la bile en cholestérol avec l'utilisation de systèmes transdermiques (28). Malheureusement, le petit nombre de patient testés limitait l'impact de cette étude.

Cette théorie a été examinée en double aveugle, dans une étude randomisée dans laquelle, Uhler et col. administraient un traitement hormonal substitutif, principalement de l'oestradiol par voie transdermique (0,1 mg environ tous les 3,5 jours) à 48 femmes et un œstrogène conjugué par voie orale (1,25 mg par jour) à 49 femmes. Les auteurs ne notèrent aucune différence significative entre les deux groupes concernant l'index de saturation du cholestérol biliaire (augmenté dans les deux groupes), le temps de nucléation (diminué pour tous) et le nombre de patientes ayant des cristaux de cholestérol détectés dans la bile. Ils conclurent que la voie d'administration n'influaient pas sur la formation de calculs, l'oestrogénothérapie étant toujours inductrice de calculs (29).

Sarmiento et col. ont démontré l'existence de désordres fonctionnels de la vésicule en phase lutéale du cycle menstruel, suggérant que le processus de lithogénicité des hormones stéroïdes pourrait être lié aux liaisons de ces hormones à des récepteurs cellulaires spécifiques de la paroi vésiculaire. 22 patients ont été étudiés (15 femmes ménopausées et 7 hommes âgés de plus de 40 ans). Les patients avaient en moyenne 61 ans (de 44 à 77 ans). Du tissu vésiculaire fut prélevé par chirurgie et analysé. La concentration moyenne en récepteurs cellulaires oestrogéniques du tissu vésiculaire était de 2,76 +/- 2 fentomol/mg de protéine. L'existence de récepteurs cellulaires à oestrogènes fut démontrée chez 100 % des patients étudiés. Les concentrations en récepteurs étaient plus fortes chez les femmes ayant une forte dose d'oestradiol et d'oestrone, avec néanmoins aucune différence liée à une plus grande concentration d'oestrone présente chez la femme. Chez l'homme, il n'y avait aucune modification de concentration en récepteurs cellulaires lié à l'état hormonal. Il n'y eut aucune différence significative dans les concentrations de récepteurs des tissus des hommes et des femmes et aucune relation avec l'âge n'apparut.

En conclusion, il existe des récepteurs cellulaires à oestrogènes dans la paroi de la vésicule de patients souffrant de lithiases biliaires et il est possible que ces récepteurs puissent avoir un rôle lithogène dans la lithiase biliaire (30).

I. 1. 4. CONCLUSION.

Tout traitement par les oestroprogestatifs doit être considéré comme un facteur de risque pour l'apparition d'une lithiase cholestérolique.

Les contraceptifs oraux sont prescrits de façon très courante chez les femmes jeunes et souvent indemnes de toute pathologie. Il est donc important d'éviter si possible l'introduction d'un facteur de risque supplémentaire.

En ce qui concerne le traitement par oestroprogestatifs chez la femme ménopausée, il faut penser que les risques de lithiase sont déjà élevés du fait de l'âge et du sexe de la patiente (7).

Notons que les perturbations de la saturation en cholestérol de la bile sont réversibles et disparaissent donc à l'arrêt du traitement. Notons également que ces résultats ont été obtenus à partir d'études effectuées sur des patientes traitées par des contraceptifs oraux normodosés ou des oestrogènes de synthèse. Il semblerait que la prise de pilule minidosée expose les patientes aux mêmes risques, mais avec une fréquence moindre (7).

L'oestrogénothérapie par voie orale et par voie systémique altère de façon comparable la bile. Un traitement hormonal de substitution oestrogénique devrait être prescrit avec prudence chez les femmes ayant des calculs ou des antécédents de calculs (24).

I. 2. LES HYPOLIPEMIANTS.

Parmi les médicaments utilisés dans le traitement des hyperlipoprotéïnémies, certains d'entre eux affectent l'excrétion biliaire du cholestérol et des acides biliaires, pouvant ainsi être suspectés d'induire ou d'accélérer la formation des calculs biliaires cholestéroliques.

Avant toute étude de ces médicaments, il est utile de savoir si l'hyperlipoprotéïnémie, par elle-même et selon son type, ne serait pas susceptible d'augmenter la prévalence des calculs cholestéroliques (7).

I. 2. 1. HYPERLIPIDEMIE ET CALCULS CHOLESTEROLIQUES.

Des anomalies du métabolisme du cholestérol et des acides biliaires ont été décrites chez les patients atteints d'hyperlipoprotéinémies.

Plusieurs études ont indiqué que la lithiase vésiculaire était environ 2 fois plus fréquente chez les patients atteints d'hyperlipoprotéinémies de type IV et IIb que chez les témoins. Le mécanisme de formation de la lithiase serait dû à une augmentation de la sécrétion biliaire de cholestérol et à une augmentation de la sécrétion des acides biliaires, plus particulièrement de l'acide cholique.

A l'inverse Bateson et col. pensent qu'une hyperlipoprotéinémie, quel que soit son type, ne prédispose pas aux calculs (31). Leur étude montre une augmentation de la concentration lipidique totale par augmentation de la sécrétion des acides biliaires et du cholestérol. Cependant, cette sécrétion s'effectue dans des proportions identiques n'entraînant pas de variations de concentrations relatives du cholestérol et des acides biliaires au sein de la bile. Celle-ci n'est donc pas considérée comme lithogène.

Quoi qu'il en soit, cette controverse risque de gêner l'interprétation des résultats concernant l'étude des hypolipémiants en tant que facteurs de risques associés à la lithiase biliaire (7).

I. 2. 2. HYPOLIPEMIANTS ET PATHOLOGIE BILIAIRE.

Les hypolipémiants ont une efficacité reconnue dans le traitement et la prévention des dyslipidémies et des maladies cardiovasculaires. Les deux classes d'agents hypolipémiants ayant un rôle dans les pathologies lithiasiques sont les fibrates et les statines (inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase).

Ces médicaments ont différents modes d'action sur la sécrétion de cholestérol biliaire ce qui explique pourquoi les fibrates sont lithogènes alors que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent avoir un rôle préventif; ces derniers ont d'ailleurs été rapportés comme efficaces dans la dissolution de calculs cholestéroliques. Cependant, le rôle protecteur des statines et surtout leur efficacité dans la dissolution de calculs restent controversés.

a) statines et lithiases biliaires.

Les statines sont intéressantes dans le traitement de l'hypercholestérolémie dans la mesure où elles réduisent la saturation de la bile en cholestérol. La composition de la bile a été analysée pour diverses molécules inhibitrices de l'HMG-CoA réductase (simvastatine, pravastatine et lovastatine). Quelques auteurs ont rapporté une diminution significative du cholestérol biliaire et de l'index de saturation en cholestérol, suggérant un effet préventif concernant la formation de calculs.

Aujourd'hui, à part quelques cas isolés, aucune étude ne montre clairement les effets des inhibiteurs de la synthèse de cholestérol sur la dissolution des calculs. Ce manque d'efficacité pour la dissolution des calculs pourrait s'expliquer par le fait que les statines pourraient réduire non seulement la sécrétion biliaire mais aussi la sécrétion d'acides biliaires et de phospholipides, ce qui a pour résultat de ne pas changer l'index lithogénique. Un autre mécanisme possible est l'inhibition de la nucléation du cholestérol bien que ceci n'ait pas été retrouvé dans des échantillons de bile humaine. De plus, un effet dose et durée-dépendante peut exister.

Bien que certains rapports décrivent une réduction significative de l'index lithogénique, les statines ne devraient probablement pas être prescrites en prévention de la lithiase biliaire (32).

b) fibrates et lithiases biliaires.

Tous les fibrates mais surtout le clofibrate ont été décrits comme inducteurs de lithiases biliaires. Nous insisterons donc sur cette molécule particulière qu'est le clofibrate et nous nous en servons pour expliquer la lithogénèse induite par les fibrates.

I. 2. 3. LE CLOFIBRATE.

Le clofibrate est une molécule hypolipémiante pouvant avoir un effet secondaire lithogène biliaire. Il était spécialisé sous le nom de LIPAVLON[®] jusqu'au mois de mars 1999. Il était indiqué dans les hypercholestérolémies et les hypertriglycéridémies endogènes après un régime assidu inefficace et/ou en présence de facteurs de risque. Ses contre-indications étaient une insuffisance rénale ou biliaire, des antécédents de lithiase biliaire ou de syndrome biliaire aigu. Ses interactions avec d'autres médicaments n'étaient pas anodines d'où la contre-indication avec d'autres fibrates ou l'association déconseillée avec les statines

(inhibiteurs de l'HMGCoA) pour des risques de rhabdomyolyse; ce produit risquait aussi d'augmenter le risque hémorragique lorsqu'il était associé aux anticoagulants oraux (ACO) par déplacement des ACO de leur liaison aux protéines plasmatiques (33).

Il est actuellement admis que le clofibrate favoriserait l'apparition des calculs cholestéroliques vésiculaires. Ce fait apparaît dans le VIDAL 1999 où il est noté comme effet indésirable: augmentation de la lithogénicité de la bile et de la fréquence des lithiases biliaires (33).

Le risque de lithiase était de 2 à 8 fois plus important chez les patients traités par le clofibrate que chez les témoins.

La lithogénèse peut s'expliquer car le clofibrate inhibe la synthèse de cholestérol mais son principal métabolite l'acide clofibrrique augmente aussi son excrétion biliaire ce qui diminue son taux plasmatique mais amplifie son taux dans la bile qui devient sursaturée, provoquant des conglomérats cholestéroliques. Après une administration unique de clofibrate, seule une petite quantité d'acide clofibrrique est détectable dans la bile hépatique (3 % de la dose administrée) (34).

Le cholestérol est moins converti en acides biliaires et il voit son excrétion fécale accrue sous forme de stérols neutres (7). L'excrétion biliaire des fibrates est faible, environ 60 à 90% de la dose ingérée étant éliminée dans l'urine (34).

Une mobilisation des réserves tissulaires de cholestérol a lieu, provoquant ainsi une augmentation de la sécrétion du cholestérol par le foie (7).

Le clofibrate est aussi susceptible d'entraîner des modifications de la composition de la bile puisqu'il diminue la synthèse et la sécrétion des acides biliaires.

Chez le rat, les dérivés de l'acide fibrique diminuent l'activité de la cholestérol acyl transférase et réduisent la formation d'esters cholestéroliques, ce qui pourrait être une autre explication plausible à la présence excessive de cholestérol libre dans la bile.

Par ailleurs, il est à noter que les pancréatites aiguës attribuées au clofibrate pourraient être, en fait, secondaires à la lithiase biliaire qu'il peut induire (7). Un rapport sur la pancréatite due au clofibrate dans WHO (World Health Organization) relatait une étude de prévention sur les maladies cardiaques ischémiques avec le clofibrate. Trois patients du groupe d'étude du clofibrate (sur 5000 patients) moururent de pancréatite alors qu'il n'y avait aucun mort dans les deux groupes de contrôle (35).

I. 2. 4. AUTRES FIBRATES.

Les études avec d'autres fibrates que le clofibrate montrèrent une capacité à augmenter la lithogénicité de la bile. Dans des études cliniques après un traitement par un fibrate, une augmentation du cholestérol biliaire et une sursaturation en cholestérol sont montrées, alors que les acides biliaires diminuent parfois et le contenu en phospholipides augmente fréquemment. Quoi qu'il en soit, un changement de saturation de la bile ne peut pas être utilisé pour prédire s'il y aura ou non une formation de calculs chez les patients traités par fibrates (7, 32).

Avec l'étofibrate, aucune étude sur les animaux ne montra de lithogénicité biliaire, bien qu'une étude clinique ait montré une augmentation de l'index lithogénique chez l'homme; une autre montrait par contre l'inverse (7).

Une étude de Stahlberg et col. montrent que le bézafibrate diminue l'activité de l'enzyme limitant le taux de formation des acides biliaires: la cholestérol 7 α -hydroxylase. La réduction de l'activité de la cholestérol 7 α -hydroxylase pourrait entraîner une conversion réduite du cholestérol en acides biliaires d'où une augmentation de la sécrétion de cholestérol libre et de l'index lithogénique (36).

La même étude montre aussi un changement dans la composition des acides biliaires pendant le traitement par bézafibrate. La proportion d'acide cholique est augmentée alors que celle de l'acide chenodésoxycholique est diminuée. Des études précédentes avaient montré les mêmes résultats. Le mécanisme expliquant cet effet reste abstrait. On peut cependant mentionner que le clofibrate chez les rats stimule l'activité de la 12 α -hydroxylase microsomale, une enzyme clé de la formation de l'acide cholique (37).

Une étude de Wilson et col. compare le bézafibrate et la simvastatine. Aucune différence n'apparaît que se soit dans l'efficacité à diminuer le taux de cholestérol sanguin ou dans l'analyse de la contraction vésiculaire et de sa vidange. Par contre, le bézafibrate augmente l'index de sursaturation du cholestérol de 41% alors que la simvastatine le réduit de 14% (38).

Un traitement avec bezafibrate à long (1 an) et court terme chez les patients ayant une hyperlipidémie a été associé à une augmentation conséquente de la saturation de la bile en cholestérol (39). Il apparaît donc que le bézafibrate, comme le clofibrate,

pourrait causer des calculs biliaires, bien que des études prospectives à long terme soient nécessaires pour le confirmer (35).

Le gemfibrozil (DCI) spécialisé sous le nom de LIPUR[®], un autre fibrate hypolipémiant, est aussi rapporté comme inducteur de lithiases chez des sujets normolipidiques (34). Mais la seule étude qui décrivait un effet lithogène des hypolipémiants n'était pas spécifique de cette classe de médicaments et de la durée du traitement. L'étude révélait un risque lithogène des fibrates indépendant des facteurs de risques habituels (hypercholestérolémie, diabète, sexe, âge...) (34).

Quoi qu'il en soit, il n'y a pas de cas rapporté dans la littérature impliquant ce produit comme cause de cholélithiase. Une étude en simple aveugle, sur 8 patients (40) montra que le gemfibrozil diminuait les taux de sécrétions hépatiques (lipides biliaires), alors que le clofibrate l'augmente. Cela permet de suggérer que le gemfibrozil n'apparaît pas augmenter le risque de formation de calculs biliaires (41).

Le fénofibrate est un hypolipémiant voisin du clofibrate d'un point de vue chimique et certains se sont demandés s'il avait une influence sur la saturation en cholestérol de la bile.

En fait, il semblerait que le fénofibrate entraîne peu de modifications dans la composition de la bile:

- la saturation en cholestérol reste stable ou augmente légèrement
- le pool total des acides biliaires reste inchangé mais on constate une augmentation de l'acide cholique et une diminution de l'acide désoxycholique, alors que l'acide chénodésoxycholique et l'acide lithocholique sont stables.

Il semble donc raisonnable de penser que l'administration de fénofibrate n'augmente pas le risque de formation de lithiases cholestéroliques (7).

Cependant, d'autres études sont incapables de confirmer ces résultats. Certains auteurs affirment que le fénofibrate peut augmenter de façon significative le taux de cholestérol et les phospholipides contenus dans la bile et diminuer les acides biliaires, ce qui peut entraîner une augmentation de la saturation de la bile en cholestérol (42). Comparé au clofibrate, on ne sait donc pas si le fénofibrate a une propension à augmenter la formation de calculs biliaires.

I. 2. 5. CONCLUSION.

La possibilité d'augmentation du risque de formation de calculs sous traitement par fibrates peut limiter leur utilisation thérapeutique. Les résultats de cette étude montre que la lithogénicité des fibrates peut différer selon la molécule. La saturation en cholestérol de la bile hépatique et l'index de lithogénicité semblent sensiblement augmenter sous bézafibrate, alors que les variations sont très faibles pour l'étofibrate. L'excrétion biliaire des fibrates semble aussi être différente, la concentration de bézafibrate dans la bile hépatique est substantiellement plus haute que la concentration d'acide clofibrrique, métabolite de l'étofibrate. Il peut être conclu que le profil d'innocuité des fibrates peut différer et cela est utile à connaître dans la prescription de ces drogues.

Parmi ces diverses substances médicamenteuses hypolipémiantes, seul le clofibrate peut raisonnablement être tenu pour responsable de la formation de lithiases biliaires. Cependant, si les autres molécules sont peu incriminées, il faudra se méfier lorsqu'elles sont prescrites chez des patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque associés à la lithiase biliaire (obésité, maladies et résections iléales en particulier).

Les patients seront alors exposés à la potentialisation des effets lithogènes du traitement hypolipémiant utilisé (7).

I. 3. LA CICLOSPORINE.

I. 3. 1. GENERALITES (18).

La ciclosporine (DCI) est une molécule immunosuppressive, polypeptidique, qui inhibe les réactions immunitaires à médiation cellulaire, la production et la libération de lymphokines (interleukine-2). Elle bloque les lymphocytes quiescents, en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire. Cette action apparaît spécifique et réversible.

Elle est spécialisée en France sous le nom de NEORAL® et de SANDIMMUN®. Ces produits sont en liste I et sont soumis à une législation particulière: une prescription initiale hospitalière est indispensable pour la délivrance officinale.

a) les formes pharmaceutiques.

Le NEORAL[®] s'administre par voie orale, il existe sous forme de capsules molles dosées à 10, 25, 50, 100 mg et sous forme de solution buvable dosée à 100 mg/ml.

Le SANDIMMUN[®] se fait aussi par voie orale, sous forme de capsules molles dosées à 25, 50 et 100 mg et de solution buvable dosée à 100 mg/ml. Mais il existe une forme injectable dosée à 50 mg/ml pour perfusion.

b) les indications.

La ciclosporine connaît diverses indications notamment :

- dans la prévention et le traitement du rejet de greffon d'organes et de tissus, de moelle osseuse ;
- en deuxième intention, on l'utilise dans les syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants avec des lésions glomérulaires minimes ou hyalinoses segmentaires et focales primitives. La ciclosporine peut être prescrite pour induire ou maintenir une rémission ;
- dans les formes étendues et sévères de psoriasis ou de dermatite atopique de l'adulte, en seconde intention ;
- dans les formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde ;
- dans les uvéites intermédiaires ou postérieures non infectieuses sévères ;
- dans les aplasies médullaires acquises sévères ne pouvant bénéficier d'une greffe de moelle osseuse allogénique.

c) les posologies.

La ciclosporine doit être administrée en deux prises par jour. Les posologies varient selon les indications mais les doses enfants sont les mêmes que celles des adultes.

Greffes : la dose initiale est de 6 à 15 mg/kg/jour en diminuant progressivement jusqu'à la dose d'entretien comprise entre 2 et 6 mg/kg/jour. La posologie est adaptée en fonction du dosage sanguin de la ciclosporine et du rapport efficacité / tolérance.

Syndromes néphrotiques : la dose initiale est de 5 mg/kg/jour qu'il faut diviser par deux en cas d'insuffisance rénale. Les doses maximales de l'adulte sont de 5 mg/kg/jour et 200 mg/m²/jour.

Psoriasis, dermatite atopique et polyarthrite rhumatoïde : la dose usuelle est de 2,5 mg/kg/jour pouvant aller jusqu'à 5 mg/kg/jour si besoin.

Uvéites : la dose initiale est de 5 mg/kg/jour.

Aplasies médullaires : la dose initiale est de 6 mg/kg/jour.

d) les contre-indications.

Les contre-indications sont variables en fonction des indications. L'hypersensibilité au produit et des antécédents d'affections malignes sont les seuls communs. Les autres contre-indications sont:

- en cas de syndrome néphrotique, toute infection non contrôlée;
- en cas de psoriasis, un traitement antérieur par de l'arsenic, des antécédents de kératose préépithéliomateuse ou de carcinomes cutanés, une insuffisance rénale, une hypertension artérielle ou une infection non contrôlées, une insuffisance hépatique;
- en cas de dermatite et de polyarthrite, une insuffisance rénale, une hypertension artérielle non contrôlée;
- en cas d'uvéite ou d'aplasie médullaire, une insuffisance rénale ou une hypertension non contrôlée.

e) les précautions d'emploi.

- ❖ le traitement par la ciclosporine doit être prescrit avec prudence en cas d'hyperuricémie ou d'hyperkaliémie;
- ❖ éviter les apports supplémentaires en potassium;
- ❖ un dosage de créatininémie avant le début du traitement et pendant celui-ci est nécessaire;
- ❖ une surveillance de la tension et des enzymes hépatiques est utile;
- ❖ en cas de psoriasis, surveiller toute lésion cutanée suspecte;
- ❖ éviter ce traitement s'il y a infection par *Herpes simplex*.
- ❖ éviter absolument la prise de jus de pamplemousse car la cinétique de la ciclosporine est très variable selon le sujet;
- ❖ l'utilisation de la ciclosporine pendant la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire;
- ❖ l'allaitement est déconseillé en raison d'un important passage dans le lait maternel.

f) les interactions médicamenteuses.

La prise associée de nombreux médicaments est à proscrire. Le millepertuis par voie orale est absolument contre-indiqué car il est inducteur enzymatique et diminue l'efficacité de la ciclosporine. La prise de diurétiques hyperkaliémiants et de sels de potassium est vivement déconseillée en raison de l'hyperkaliémie déjà induite par la molécule. L'érythromycine est aussi déconseillée car elle augmente la concentration plasmatique de la ciclosporine et la créatininémie par inhibition de son métabolisme. La dernière association déconseillée est la nifédipine avec laquelle le risque de gingivopathie est augmenté. D'autres produits nécessitent des précautions d'emploi tels que:

- l'amiodarone, les antagonistes calciques, le fluconazole, l'itraconazole et le kétoconazole, la cimétidine, la méthylprednisolone en IV, les macrolides et apparentés qui risquent d'augmenter la concentration plasmatique de la ciclosporine et d'inhiber son métabolisme hépatique; il faut donc adapter les posologies;
- la colchicine dont les effets indésirables neuromusculaires pourraient être très augmentés; il ne faut donc pas dépasser plus de trois jours de traitement;
- les inducteurs enzymatiques qui diminueraient l'efficacité de la ciclosporine;
- les inhibiteurs de l'HMGCo-A dont les risques de rhabdomyolyse pourraient être augmentés;
- le lanréotide et l'octréotide qui diminuent l'absorption intestinale de la ciclosporine;
- le méthotrexate, les AINS, l'amphotéricine B et les aminosides car leur toxicité et celle de la ciclosporine pourraient s'additionner, provoquant notamment une diminution de la clairance de la créatinine.
- l'azathioprine, les cytotoxiques, les globulines antilymphocytaires qui intensifieraient le pouvoir immunosuppresseur de la ciclosporine.

g) les effets indésirables.

Les effets secondaires sont nombreux; nous les classerons par ordre décroissant:

- ◆ insuffisance rénale aiguë ou chronique;
- ◆ hypertension artérielle;
- ◆ élévation transitoire de la bilirubinémie et des enzymes hépatiques, des lipides sanguins;
- ◆ élévation de l'uricémie;
- ◆ tremblements des extrémités;

- ◆ paresthésies;
- ◆ hypertrichose;
- ◆ œdème du visage;
- ◆ hypertrophie gingivale;
- ◆ troubles gastro-intestinaux;
- ◆ beaucoup plus rarement, on peut observer des algies polyarticulaires, des troubles neurologiques centraux (convulsions), un syndrome hémolytique et urémique, une acné, une alopécie, une hyperkaliémie, une hépatotoxicité.

h) la pharmacocinétique.

La concentration sanguine maximale est obtenue entre 1 et 6 heures avec SANDIMMUN[®] et plus rapidement avec NEORAL[®] (une heure de moins).

Par rapport à SANDIMMUN[®], NEORAL[®] rend le profil d'absorption de la ciclosporine moins dépendant des sels biliaires, des enzymes hépatiques et de l'absorption d'aliments.

La ciclosporine est distribuée, pour une grande part dans l'espace extravasculaire.

Dans le plasma, 90 % environ de la ciclosporine sont liés aux protéines principalement aux lipoprotéines.

La ciclosporine est fortement métabolisée. Les voies principales de biotransformation relèvent d'hydroxylations et de déméthylation oxydante.

L'élimination est essentiellement biliaire (seulement 6 % est excrété dans l'urine).

I. 3. 2. LITHOGENESE INDUITE PAR LA CICLOSPORINE.

a) prévalence des calculs.

Il faut savoir que les complications digestives sont dix fois plus fréquentes chez les transplantés cardiaques que chez les malades ayant subi une opération cardiaque autre qu'une transplantation. La lithiase vésiculaire représente la pathologie digestive la plus fréquente dans cette population, révélée dans plus de la moitié des cas par

une complication aiguë nécessitant une intervention chirurgicale ou endoscopique (1).

On rapporte une prévalence de lithiase biliaire estimée à 30 à 40 % chez les adultes et de 3 à 7 % chez les enfants (43) (un taux de prévalence de moins de 1 % est trouvé dans la population générale des enfants). Cette augmentation de prévalence est en partie attribuée à la ciclosporine, principal composant immunosuppresseur des transplantés.

b) caractéristiques de la lithogénèse.

Avec l'amélioration de la prévention et du traitement antirejet, la population de patients qui bénéficie d'une transplantation s'est accrue. Parce que ces patients sont continuellement immunosupprimés, ils sont prédisposés aux problèmes chirurgicaux et aux infections, non seulement en période postopératoire mais aussi à long terme après la transplantation. Une hépatotoxicité a été rapportée chez 4 % des transplantés rénaux, 7 % des transplantés cardiaques et 4 % des transplantés hépatiques recevant de la ciclosporine (35).

L'hépatotoxicité chez les transplantés peut être aussi secondaire à une infection par cytomégalovirus ou autre agent pathogène.

Chez les transplantés cardiaques, les troubles des voies biliaires apparaissent comme l'une des complications les plus communes nécessitant une gestion chirurgicale. La gamme des problèmes va de la lithiase asymptomatique à la cholécystite fulminante, cholangite et pancréatite induite par les calculs.

Quelques modèles animaux et quelques études cliniques ont montré que les transplantés rénaux traités à la ciclosporine avaient des enzymes hépatiques élevés et développaient des calculs biliaires, à la différence de ceux traités avec azathioprine ou stéroïdes. Quand la dose de ciclosporine était diminuée pour les transplantés rénaux qui montraient des signes d'hépatotoxicité, leurs symptômes s'amélioraient. Spes et col. rapportent les mêmes observations et notent la relation entre l'augmentation des taux de ciclosporine sérique mesurés tôt dans la période postopératoire et la haute incidence de calculs développés par les patients (43).

Les données d'une étude sur un groupe de patients adultes indique que la moitié d'entre eux développent une symptomatologie lithiasique dans la première année après la transplantation. Le temps moyen pour développer les symptômes est de 11 mois après la transplantation. C'est un temps similaire qui est rapporté dans l'étude

de Sekela et col. Dix patients qui avaient choisi la cholecystectomie avaient auparavant montré des symptômes de troubles des voies biliaires. Six parmi les dix ont eu des symptômes 2 à 11 mois après la transplantation (44).

L'histoire naturelle de la lithiase biliaire chez les transplantés cardiaques est aussi rapportée dans une étude de Peterseim et col. Chez 17 % de leurs patients lithiasiques, de nouveaux calculs se développèrent pendant 1,8 ans à partir de l'opération. Ces auteurs notaient une accélération de formation de calculs chez ces patients par rapport à la population générale (45).

c) mécanisme de la lithogénèse.

Les dysfonctionnements hépatiques causés par la ciclosporine sont généralement bénins, dose-dépendants et surviennent tôt dans le traitement (35).

L'utilisation de ciclosporine associée aux stéroïdes (inducteur d'hémorragies, de perforations du tube digestif, de pancréatites), les fluctuations de poids ou l'obésité et le diabète sucré ont été suggérés comme contribuant à la formation de calculs cholestéroliques chez un groupe de transplantés.

Le mécanisme de lithogénèse est assez discuté et plusieurs hypothèses existent:

La ciclosporine induit une cholestase par diminution de la perfusion de l'artère hépatique avec une réduction du flux biliaire et de la sécrétion de bile, bien qu'il n'y ait pas de corrélation entre le taux sanguin de ciclosporine et les taux de bilirubine sérique ou des sels biliaires. La stase induite favorise la précipitation lithiasique.

Un mécanisme proposé pour cet effet est qu'il y aurait une perturbation de la membrane hépatocytaire par un agent lipophile comme la ciclosporine. D'après les études *in vitro* et sur les animaux, la ciclosporine inhibe la recapture de la noradrénaline dépendante des acides biliaires de part et d'autre des membranes sinusoïdales et inhibe le transport d'acides biliaires ATP-dépendant de part et d'autre de la surface canaliculaire. La ciclosporine inhibe spécifiquement la lipaseCoA et interfère avec les liaisons entre le cholestérol et la 27-hydroxylase. Il en résulte une diminution de la biosynthèse d'acide chénodésoxycholique (pas de l'acide cholique) et une réduction de plus de 50 % du flux biliaire dépendant des acides biliaires.

Comme la ciclosporine est un composant hydrophobe, elle peut aussi déplacer d'autres lipides comme le cholestérol de ses liaisons, provoquant une précipitation cholestérolique et sa cristallisation.

Ces effets combinés peuvent expliquer la baisse de la proportion d'acides biliaires dans le liquide biliaire, entraînant une sursaturation en cholestérol et sa précipitation sous forme cristallisée (46).

D'autres facteurs peuvent expliquer l'incidence élevée de la lithiase biliaire notamment chez les transplantés cardiaques comme la vagotomie qui est pratiquée pendant la greffe ou encore l'ischémie pertransplantation (42).

Une autre hypothèse est qu'il se produit un changement de profil des lipides sériques après traitement par la ciclosporine. Ballantyne et col. notent un taux de cholestérol total augmenté de 21 % et de lipoprotéines de faible densité augmenté de 31 % chez des patients recevant de la ciclosporine pour une sclérose amyotrophique latérale (48). Edwards et col. montrèrent un changement similaire après 3 mois de traitement d'un psoriasis avec de la ciclosporine et ils trouvèrent que ces changements étaient réversibles à l'arrêt du traitement. L'effet induit par la ciclosporine est donc probablement une altération de la balance de la composition biliaire favorisant la formation de calculs (49).

d) prise en charge de la lithiase.

Le traitement de la lithiase induite par la ciclosporine est très discuté. Faut-il opérer systématiquement, que les calculs soient symptomatiques ou non? Faut-il préférer la cholécystectomie à l'endoscopie?

Begos et col. indiquent un taux de mortalité des patients cholécystectomisés en urgence de 44 % (8 morts sur 18 patients) (46). Ces résultats amènent à recommander un screening régulier par ultrasonographie pour tous les candidats à la transplantation, avec une cholécystectomie systématique si des calculs sont détectés, même s'ils sont cliniquement silencieux, pour limiter la mortalité postopératoire jusqu'à environ 6 mois après la transplantation.

Girardet et col. rapportent la présence de calculs chez 13 patients transplantés cardiaques sur 33 (39 %). L'apparition des calculs avait eu lieu dans un passé lointain pour 3 d'entre eux, pendant l'évaluation prétransplantation pour 9 et en période postopératoire chez un seul. Cinq, asymptomatiques, avaient été cholécystectomisés avant l'opération avec d'excellents résultats. Cinq autres subirent une chirurgie en urgence des voies biliaires pour des calculs symptomatiques après la transplantation; quatre patients développèrent des complications sérieuses et 2 moururent. Cela mena les auteurs à recommander une surveillance obligatoire et un traitement chirurgical systématique de la lithiase. Par la suite, 9 de leurs patients avec

une lithiase connue subirent une cholécystectomie facultative après la transplantation cardiaque (47).

Peterseim préconise une cholécystectomie par laparoscopie pour les transplantés asymptomatiques dans la période post transplantation pour éviter les risques de complications sévères chez des patients déjà immunodéprimés et aussi pour simplifier le diagnostic d'une jaunisse cholestatique, liée à une lithiase cholédocienne, une toxicité à la ciclosporine ou à l'azathioprine ou une maladie de Gilbert (45).

Selon une autre étude, la politique de réserver la cholécystectomie aux patients symptomatiques, reste valable dans certains hôpitaux. Ainsi dans l'étude de Lords et col., pendant une période d'environ 12 ans, 645 patients ont été transplantés à différents niveaux (cardiaque et pulmonaire). 37 (5,7 %) de ces 645 patients eurent des calculs; 30 subirent une cholécystectomie et 7 non, pour des raisons détaillées plus loin. Toutes les cholécystectomies avaient été faites après transplantation, aucune cholécystectomie n'était faite avant. 29 patients avaient subi une cholécystectomie pour une cholécystite ou une colique biliaire.

Les 37 patients avec calculs ont été comparés à la population totale des patients transplantés pour déterminer s'il y avait vraiment une différence entre les deux groupes, quant aux facteurs lithogènes. Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes, pour leur taux de bilirubine sérique à l'admission, pour le dosage de ciclosporine pendant les douze premiers mois après la transplantation. Les transplantés présentent souvent une hypercholestérolémie liée à l'utilisation de la ciclosporine, des corticoïdes, ou à une hypercholestérolémie préexistante. Dix pour cent reçurent un traitement hypolipémiant avec de la cholestyramine, mais il n'y avait pas de différence significative en proportion entre les patients lithiasiques connus qui reçurent de la cholestyramine et les autres transplantés qui en reçurent aussi. Seuls quelques uns reçurent du clofibrate, qui est aussi lithogène mais là aucune analyse n'a été faite (50). Pour ces auteurs, la cholécystectomie systématique ne doit pas avoir lieu.

Steck et col. (51) et Colon et col. (52) favorisent la cholécystectomie facultative plus de 6 mois après la transplantation mais seulement pour les patients symptomatiques. Steck recommande un suivi clinique en évitant la chirurgie car la majorité des transplantés (82 %) resteront asymptomatiques: sur une série de 159 patients, il a noté une prévalence de lithiase cholédocienne de 29,6 %. Sur 7 patients bénéficiant d'un traitement chirurgical pour une lithiase symptomatique, 3 (43 %) eurent des complications sévères requérant une hospitalisation prolongée (entre 14 et 75 jours).

Dans le groupe décrit par Colon et col., cinq patients lithiasiques connus avant la transplantation développèrent une cholécystite en post-opératoire. Une cholécystite acalculéuse se développa chez quatre autres; cinq de ces neuf patients (56 %) subirent une cholécystectomie soit en urgence soit par choix, avec de bons résultats.

Queneau et col. montrèrent que la cholestase de rats traités par ciclosporine peut être améliorée par du taurodéoxycholate, un acide biliaire conjugué et hydrophile, dont les propriétés sont cholérétiques (53).

Une étude a été conduite chez 211 patients qui avaient été transplantés du coeur entre janvier 1988 et septembre 1994 pour déterminer les stratégies thérapeutiques utilisées et leur résultat. Sur les 175 survivants à long terme, on a détecté des calculs chez 32,8 % des adultes et 15,6 % des enfants (54). Pour la majorité des patients le diagnostic a été posé en moyenne 4 mois après la transplantation; des cholélithiases se sont développées chez 10 de ces patients (32 %) dans les 11 mois (en moyenne) malgré une recherche par ultrasons négative. 45 % des patients furent symptomatiques. Tous les patients subirent une cholécystectomie choisie ou en urgence par approche laparoscopique, ouverte ou par endoscopie pour les calculs des canaux biliaires communs de la VBP. Il n'y eu aucun décès ou complication en postopératoire et sur une période de 7 ans. En conclusion, les transplantés cardiaques peuvent être traités avec un minimum de risques par approche ouverte ou laparoscopique après la transplantation. Les auteurs recommandent en routine un screening par ultrasons de la vésicule biliaire et le choix d'une cholécystectomie post-transplantation si des calculs sont détectés.

e) conclusion.

Tous les transplantés devraient bénéficier d'une vigilance très importante et rapprochée notamment sur le plan biologique (enzymes hépatiques, bilirubine), et d'une ultrasonographie régulière pour détecter le plus rapidement possible un calcul biliaire.

En cas de dysfonctionnement hépatique ou de signes de néphrotoxicité, la dose de ciclosporine devrait être adaptée selon le taux sanguins (35).

I. 4. LE FUROSEMIDE.

1. 4. 1. GENERALITES (18).

Le furosémide (DCI) est un diurétique hypokaliémiant, spécialisé sous le nom LASILIX[®] et sous ses noms génériques tels que FUROSEMIDE IREX[®] ou RENAUDIN[®]. Le furosémide fait aussi partie des molécules que l'on peut associer aisément à un autre diurétique ou médicament cardiovasculaire pour avoir une action complémentaire et synergique. Ainsi, on trouve-t-on dans ALDALIX[®] et dans LOGIRENE[®]. Le furosémide est une substance classée en liste II.

a) les formes pharmaceutiques.

Le LASILIX[®] se présente sous formes diverses et variées dans le but d'être administrable au plus grand nombre et à toutes les doses intermédiaires souhaitées. Il existe sous forme de comprimés dosés à 20 ou 40 mg, de gélules dans la forme "retard" qui sont dosées à 60 mg et la forme dite "LASILIX[®] spécial" dosée à 500 mg et réservée au secteur hospitalier. Il existe aussi en injectable dosé à 20 mg/2 ml ou 250 mg/25 ml dans le LASILIX[®] spécial lui aussi réservé au secteur hospitalier. La solution buvable peut aussi être utilisée; elle est dosée à 10 mg/ml.

Le FUROSEMIDE IREX[®] n'existe que sous la forme de comprimés dosés à 20 ou à 40 mg et le FUROSEMIDE RENAUDIN[®] est injectable en IM ou IV, chaque ampoule contenant 20 mg/2 ml.

Dans LOGIRENE[®], on trouve 40 mg de furosémide et 5 mg d'amiloride.

Dans ALDALIX[®], il n'y a que 20 mg de furosémide pour 50 mg de spironolactone.

Les deux associations combinent les effets d'un diurétique de l'anse et d'un diurétique épargneur de potassium.

b) les indications.

Par voie orale, les indications sont les œdèmes d'origine cardiaque, hépatique ou rénale et l'hypertension artérielle.

Par voie injectable, on limite les indications à l'hypertension avec atteinte viscérale importante (encéphalopathie, décompensation ventriculaire gauche avec œdème

pulmonaire), les urgences cardiologiques, les rétentions sodées sévères, en réanimation pédiatrique ou en radiologie du bas appareil urinaire.

Le LASILIX[®] spécial en comprimés a quelques indications particulières dans l'insuffisance rénale chronique, dans le syndrome néphrotique avec rétention hydrosodée, l'encéphalopathie hypertensive. En injectable, on le réserve pour les insuffisances rénales aiguës.

ALDALIX[®] est préféré lors d'insuffisances cardiaques congestives.

c) les posologies.

- ◆ par voie orale: selon l'indication et la gravité de l'affection, la posologie varie de 1 à 2 comprimés de furosémide 20 mg par jour ou de ½ à 4 comprimés de furosémide à 40 mg en cure continue ou discontinue. Pour la forme retard un comprimé à deux au maximum par jour est souhaitable. Pour la forme "spécial", les posologies dépendent du degré de l'insuffisance rénale et de la créatininémie.
- ◆ par voie parentérale: dans le traitement de l'urgence hypertensive, la dose sera adaptée de manière à ce que la baisse de pression artérielle ne dépasse pas 25 % du niveau initial dans l'heure suivant l'institution du traitement (une baisse trop importante de la pression pourrait entraîner une ischémie myocardique, cérébrale ou rénale) soit une à deux ampoules par jour en IM ou IV lente.
- ◆ chez les enfants, la dose préconisée par voie orale est de 1 à 2 mg/kg/jour et par voie IV de 0,5 à 1 mg/kg/jour.

d) les contre-indications.

Les contre-indications absolues du furosémide sont l'encéphalopathie hépatique, l'allergie aux sulfamides, les obstacles sur les voies urinaires en cas d'oligurie, l'hypovolémie ou la déshydratation, la grossesse et l'allaitement.

e) les précautions d'emploi.

Chez l'insuffisant hépatocellulaire, le traitement sera conduit avec prudence sous surveillance hydroélectrolytique à cause du risque d'encéphalopathie. La natrémie doit être contrôlée avant la mise en route du traitement puis à intervalles réguliers. La déplétion potassique constitue le risque le plus important d'un diurétique de l'anse. Le risque d'hypokaliémie doit être prévenu notamment chez les populations à risque (personnes âgées) à cause de la majoration de la toxicité cardiaque des

digitaliques et des troubles du rythme. La kaliémie doit donc être surveillée elle aussi. Cette molécule a la propriété d'induire une réaction positive lors des contrôles antidopage des sportifs.

Le LASILIX[®] retard n'est pas une forme adaptée chez l'insuffisant rénal chronique ou à la pédiatrie.

f) les interactions médicamenteuses.

Les associations déconseillées sont nombreuses avec par exemple:

- ◆ le lithium: on observe une augmentation de la lithémie avec des signes de surdosage comme lors d'un régime hyposodé.
- ◆ les médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes comme l'astémizole, le bépridil, le diphémanil, l'érythromycine (IV), l'halofantrine, la pentamidine, la sparfloxacine, le sultopride, la terfénadine, la vincamine. L'hypokaliémie étant un facteur favorisant la survenue de torsades de pointes, on recommande dans ce cas d'utiliser des substances n'entraînant pas de torsades de pointes.

Il faut prendre des précautions en cas d'association avec:

- ◆ les AINS par voie générale, les salicylés à forte dose. Il y a risque d'insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté. Il faut donc hydrater et surveiller la fonction rénale;
- ◆ les aminosides par voie parentérale avec augmentation des risque néphro et ototoxiques dus à l'insuffisance rénale;
- ◆ les autres hypokaliémisants tels que l'amphotéricine B par voie IV, les gluco et minéralocorticoïdes par voie générale, le tétracosactide, les laxatifs stimulants puisque le risque d'hypokaliémie est majoré.
- ◆ le baclofène qui peut majorer l'effet antihypertenseur. Là aussi une surveillance est nécessaire;
- ◆ les digitaliques car l'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques;
- ◆ les diurétiques hyperkaliémisants (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamtèrene). Il faut surveiller la kaliémie car les effets hypo et hyperkaliémisants ne se compensent pas toujours;
- ◆ les inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui peuvent provoquer une hypotension brutale et / ou une insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration d'un traitement par IEC, en cas de déplétion sodée préexistante, en particulier chez les sujets porteurs de sténose de l'artère rénale;

- ◆ les médicaments antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidine, sotalol) car l'hypokaliémie est un facteur favorisant la survenue de torsades de pointes de même qu'une bradycardie et un espace QT long préexistant;
- ◆ la metformine qui peut déclencher une acidose lactique due à une éventuelle insuffisance rénale elle-même due aux diurétiques;
- ◆ la phénytoïne peut diminuer l'effet diurétique jusqu'à 50 %. L'adaptation posologique peut s'avérer nécessaire;
- ◆ le phosphate d'aluminium (antiacides) diminue l'absorption intestinale du furosémide. Il faut donc espacer la prise de l'antiacide de celle du diurétique d'au moins deux heures;
- ◆ les produits de contraste iodés car en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, le risque d'insuffisance rénale peut être majoré.

g) les effets secondaires.

- Parfois, on peut observer une augmentation discrète de l'uricémie (de l'ordre de 10 à 30 mg/l) qui peut favoriser la survenue d'une crise de goutte.
- Une élévation de la glycémie peut apparaître, le plus souvent lors d'une administration intense et courte notamment par voie intraveineuse. Seuls quelques cas de diminution de la tolérance glucidique ont été rapportés.
- Des perturbations hydroélectrolytiques peuvent être observées en relation avec l'activité du produit: déshydratation, hyperazotémie, hyponatrémie, hypovolémie accompagnée d'hypotension orthostatique justifiant l'arrêt du médicament ou la réduction posologique. Elles sont favorisées par l'association à un régime hyposodé trop strict.
- Quelques cas d'hypokaliémies associées ou non à une alcalose métabolique peuvent être observés. Ils surviennent plus volontiers lors de l'utilisation de doses élevées ou chez les cirrhotiques, les dénutris et les insuffisants cardiaques. Ces hypokaliémies peuvent être particulièrement graves chez les insuffisants cardiaques et peuvent, d'autre part, entraîner des troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes (pouvant être mortelles).
- En cas d'insuffisance hépatocellulaire, il y a possibilité de survenue de d'encéphalopathie hépatique.
- Quelques rares cas de réactions cutanées parfois bulbeuses, de photosensibilisation, de douleurs lombaires, de leucopénies et de thrombopénies ont été signalés.

- Quelques rares cas de calcifications rénales associées à une hypercalciurie ont été observées chez de très grands prématurés par de fortes doses de furosémide injectable pour une cardiopathie congénitale avec insuffisance cardiaque.

h) la pharmacodynamie.

Le furosémide est un diurétique de l'anse avec une action salidiurétique c'est-à-dire qu'aux doses thérapeutiques habituelles, le furosémide agit principalement au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé où il inhibe la réabsorption du chlore et, par suite, du sodium. Il possède une action accessoire au niveau du tube proximal et du segment de dilution. Il augmente le flux sanguin rénal au profit de la zone corticale. Cette propriété présente un intérêt particulier en cas d'association avec les bêta-bloquants qui peuvent avoir l'effet inverse. Il n'altère pas la filtration glomérulaire (une augmentation de cette dernière a pu être mise en évidence dans certaines circonstances). L'action salidiurétique croît proportionnellement aux doses administrées et persiste en cas d'insuffisance rénale.

Le furosémide a aussi une action antihypertensive. Il possède une action hémodynamique se caractérisant par la diminution de la pression capillaire pulmonaire avant même l'apparition de toute diurèse, et par l'augmentation de la capacité de stockage du lit vasculaire veineux mise en évidence par pléthysmographie (ces propriétés ont été plus particulièrement étudiées par voie IV). Le furosémide traite toutes les formes de rétention hydrosodée avec une réponse proportionnelle à la dose. Il exerce une action antihypertensive qui résulte à la fois de la déplétion sodée et de l'action hémodynamique.

i) la pharmacocinétique.

Par voie orale, la résorption est de l'ordre de 60 %.

La concentration plasmatique maximale est obtenue environ en 60 minutes. La résorption digestive est ralentie mais non diminuée par la présence d'aliments.

La biodisponibilité en solution orale et comprimé est de 65 % environ.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 96 à 98 %. La fixation protéique est diminuée chez l'insuffisant hépatique.

Le volume de distribution apparent est d'environ 0,150 l/kg.

Une faible partie du furosémide résorbé est inactivé par glycuronoconjugaison hépatique et sans doute rénale.

Après 24 heures, l'excrétion urinaire en majeure partie sous forme non métabolisée correspond à 30-50 % de la dose administrée per os.

L'effet salidiurétique se manifeste avant la première heure et dure 6 à 8 heures.

Après administration parentérale, l'élimination est essentiellement urinaire. L'effet salidiurétique est observé dès les 5 premières minutes qui suivent l'administration IV.

La demi-vie moyenne d'élimination est d'environ une heure. Cette demi-vie est accrue chez le prématuré.

L'élimination digestive (biliaire) est accrue en cas d'insuffisance rénale. Il n'y a pas, de ce fait, d'accumulation du produit.

Chez la femme allaitante, le passage dans le lait maternel est possible (mais il est à noter que le furosémide a été utilisé pour interrompre la lactation).

I. 4. 2. LITHIASES INDUITES PAR LE FUROSEMIDE.

Les lithiases cholédociennes sont rares chez les enfants et les nouveau-nés. Elles étaient auparavant associées à une maladie hémolytique ou à des anomalies congénitales. Cependant, avec les nouvelles techniques de diagnostic, plusieurs cas ont été rapportés chez des enfants soumis à certains traitements.

Whittington et Black rapportent les premiers, en 1980, le cas de trois prématurés souffrant de détresse respiratoire et de dysplasie bronchopulmonaire qui semblaient développer des calculs vésiculaires après environ trois semaines de traitement associant du furosémide et une nutrition parentérale (55). La nutrition parentérale administrée du 2^{ème} ou 3^{ème} jour au 32, 33 et 50^{ème} jour respectivement, fut arrêtée en raison des symptômes cliniques et biologiques indiquant le développement d'hépatopathie cholestatique. Le furosémide était ajouté pour le traitement de la dysplasie bronchopulmonaire les 11, 17 et 38^{ème} jour et jusqu'à 80 jours, bien que des lithiases soient diagnostiquées soit par ultrasonographie soit par radiographie au 5, 7 et 2^{ème} mois de vie. Les auteurs avançaient l'hypothèse du développement d'une cholestase intrahépatique pendant la nutrition parentérale et d'une altération par le furosémide de la stabilité de la bile par réduction du flux de bile et de sels biliaires ou par augmentation de l'excrétion de calcium dans la bile.

En 1992, Randall et col. étudièrent 42 enfants traités par du furosémide et 44 n'en recevant pas (57). Ils trouvèrent une incidence beaucoup plus importante de calculs chez les sujets recevant du furosémide (21 %) par rapport aux sujets contrôles (2 %). On peut cependant souligner que les enfants traités par furosémide recevaient

aussi une nutrition parentérale pendant plus longtemps (16,7 +/-15,1 jours) que ceux du contrôle (8,4 +/- 13,2 jours).

Blickman et col. rapportent la coexistence de néphrolithiases et de lithiases biliaires chez 4 prématurés qui développèrent une sévère dysplasie bronchopulmonaire et des hémorragies bilatérales intraventriculaires de stade 3 ou 4 (58). Les quatre nourrissons reçurent un traitement prolongé par furosémide d'au moins 28 jours consécutifs. Les calculs rénaux disparurent après l'arrêt du traitement, tandis qu'aucun des calculs biliaires n'avait disparu après une période de suivi de 13 mois. Par conséquent, soit seul, soit en association avec une nutrition parentérale, le furosémide prédisposerait les enfants à développer des calculs biliaires. Cet effet peut être expliqué, au moins en partie, par une augmentation marquée de l'excrétion urinaire d'endothéline-1, un puissant agent cholestatique sécrété et excrété par le foie après l'administration de cette molécule (59). Il y aurait alors formation de lithiases par sursaturation de la bile en cholestérol.

L'enfant et le nourrisson semblent plus sensibles au risque de lithiase secondaire au traitement par furosémide. Cet effet serait dû à une demi-vie d'élimination supérieure et donc des effets prolongés chez le nouveau-né en comparaison avec l'adulte (60).

La méthode diagnostique de référence est l'ultrasonographie chez l'adulte et l'enfant même si la détection chez ces derniers n'est pas efficace à 100 %. Dans une étude de trois nourrissons victimes de lithiases, l'ultrasonographie ne détecta qu'un seul cas de calculs (61).

Le traitement de ce cas particulier de lithiase reste la cholécystectomie avec une exploration de la VBP (difficile chez l'enfant en raison de sa taille mais ne provoquant qu'une morbidité minimale) mais d'autres stratégies peuvent être utilisées; des auteurs ont suggéré des approches moins invasives car les risques sont seulement temporaires et pour éviter aux enfants une vie sans vésicule (61).

Il faut noter que des résolutions spontanées de calculs ont eu lieu; la chirurgie ne doit donc être envisagée qu'avec prudence (62, 63).

II. MEDICAMENT INDUCTEUR DE LITHIASE PAR SURSATURATION DE LA BILE EN BILIRUBINE: LA DAPSONE.

II. 1. GENERALITES (18)

La dapsonne spécialisée sous le nom de DISULONE[®] est un antibiotique de la famille des sulfones, actif sur les infections à bacille de Hansen et présentant une marge de sécurité satisfaisante. Elle agit sur les fonctions des polynucléaires neutrophiles par inhibition des fonctions cytotoxiques des polynucléaires et inhibition de l'activité des lysosomes. Dans cette spécialité est ajoutée de l'oxalate de fer dans le but de réduire le risque d'anémie hypochrome lié à l'usage prolongé de la dapsonne. La dapsonne est classée en liste I.

II. 1. 1. LA FORME PHARMACEUTIQUE.

La DISULONE[®] se présente sous forme de comprimés sécables dosés à 100 mg de dapsonne et 200 mg d'oxalate de fer.

II. 1. 2. LES INDICATIONS.

Diverses indications existent pour ce produit telles que:

- ❖ le traitement de la lèpre (maladie de Hansen);
- ❖ le traitement de certaines dermatoses à médiation neutrophilique;
- ❖ le traitement de la polychondrite atrophiante;
- ❖ le traitement des dermatoses bulleuses auto-immunes, comme la dermatite herpétiforme, la dermatose bulleuse auto-immune à Ig-A linéaire, le pemphigoïde des muqueuses...
- ❖ le lupus bulleux;
- ❖ la prophylaxie de la pneumocystose en cas d'intolérance au cotrimoxazole.

II. 1. 3. LES POSOLOGIES.

Les posologies sont variables en fonction de la pathologie, de l'âge et de la susceptibilité individuelle.

Chez l'enfant, il ne faut pas dépasser la dose de 2 mg/kg/jour.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, compte tenu du risque de fausse route inhérent à la forme pharmaceutique, les comprimés seront soigneusement écrasés puis mélangés à un liquide ou un yaourt.

Dans l'indication lèpre, ce médicament ne doit jamais être prescrit seul, mais en association à d'autres antilépreux comme la rifampicine dans les formes paucibacillaires et comme la rifampicine associée à la clofazimine dans les formes multibacillaires.

Chez l'adulte, la posologie est généralement de 100 mg par jour de dapsoné.

Chez l'enfant de moins de 10 ans, on administre 25 mg/jour; entre 10 et 14 ans, 50 mg/jour de dapsoné.

Dans les dermatoses bulleuses auto-immunes et dermatoses à médiation neutrophilique, la dose moyenne est de 100 mg/jour. Ce traitement sera poursuivi pendant plusieurs années. Un régime sans gluten sera éventuellement associé au traitement de la dermatite herpétiforme.

Dans la polychondrite atrophiante, la posologie va de 100 à 300 mg par jour.

En prophylaxie de la pneumocystose, on donne 50 à 100 mg/jour. En cas d'intolérance au cotrimoxazole, il existe une intolérance croisée dans 30 à 40 % des cas.

II. 1. 4. LES CONTRE-INDICATIONS.

L'hypersensibilité à l'un des constituants est évidemment une contre-indication majeure ainsi que l'anémie et la méthémoglobinémie. Une insuffisance rénale et/ou hépatique et un déficit en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase) sont aussi des contre-indications relatives.

Le cas de la grossesse pose un problème dans le sens où aucune étude fiable sur la tératogénicité animale n'existe. Il convient donc d'éviter l'usage de ce médicament pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue; par contre l'allaitement est vivement déconseillé.

II. 1. 5. LES PRECAUTIONS D'EMPLOI.

La mise en route du traitement, ainsi que toute modification de posologie, nécessite une surveillance clinique et biologique attentive avec une recherche de déficit en G6PD, un examen clinique et biologique comprenant un hémogramme chaque semaine pendant le premier mois, chaque mois pendant les 5 mois suivant puis tous les 3 mois. Un dosage de méthémoglobine hebdomadaire est aussi nécessaire le premier mois ainsi qu'une surveillance des fonctions hépatiques et rénales. Tout résultat anormal devra se traduire par une adaptation posologique ou un arrêt du traitement.

II. 1. 6. LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.

L'association avec la didanosine peut provoquer une diminution de l'absorption digestive de la dapsonne en raison de l'augmentation du pH gastrique. Il faut donc espacer les prises de ces produits d'au moins deux heures.

Avec la zidovudine, on peut observer une augmentation de la toxicité hématologique par addition des effets de toxicité médullaire. Un contrôle plus fréquent de l'hémogramme sera donc indispensable.

II. 1. 7. LES EFFETS SECONDAIRES.

Certains effets secondaires sont fréquemment observés et dose-dépendants:

- l'hémolyse est quasi-constante chez les patients recevant de la dapsonne, quelle que soit la dose, comme en témoignent les dosages en haptoglobine. L'anémie hémolytique est plus rare et survient pour des posologies supérieures ou égales à 200 mg/jour et chez les sujets déficients en G6PD.
- la méthémoglobinémie.

Plus rarement, des effets indépendants de la dose peuvent survenir:

- une manifestation allergique avec comme symptômes une hyperthermie avec tachycardie, une éruption cutanée érythémateuse, maculopapuleuse parfois généralisée avec des décollements épidermiques possibles, des polyadénopathies, une atteinte hépatique, hématologique ou viscérale (pulmonaire, cardiaque,

rénale, digestive ou ostéoarticulaire). L'évolution est généralement favorable à l'arrêt du traitement. Cependant des cas mortels par atteinte viscérale ont été rapportés;

- des complications hématologiques comme une agranulocytose (dans les 3 premiers mois de traitement surtout), une macrocytose avec ou sans anémie, une sulfhémoglobinémie;
- des complications neurologiques à type de céphalées, d'irritabilité, d'état maniaque. De rares cas de troubles moteurs et/ou sensitifs touchant les 4 membres peuvent survenir. Ces neuropathies sont très lentement réversibles à l'arrêt du traitement, parfois irréversibles;
- des troubles digestifs à type de diarrhées, selles noires, nausées, vomissements;
- autres: hypoalbuminémie, très rarement atteintes rénales.

II. 1. 8. LA PHARMACOCINETIQUE.

L'absorption digestive est presque totale.

Le pic sérique est obtenu de 1 à 3 heures après l'ingestion: il atteint après ingestion de 100 mg, 2 µg/ml de sang (dapsoné sous forme libre). Dans le sérum, 50 % de la dapsoné est liée aux protéines.

La demi-vie moyenne est de 28 heures (extrêmes : 10 et 50 heures).

La dapsoné diffuse dans tous les tissus, y compris le placenta; elle atteint dans divers tissus des taux de 2 µg/ml après une prise de 100 mg par jour; les concentrations sont plus élevées dans la peau et les muscles, et surtout dans le foie et les reins.

Il existe une acétylation hépatique et un cycle entérohépatique.

L'élimination est essentiellement urinaire (70 à 80 %), sous diverses formes (forme inchangée et métabolites).

II. 2. LITHOGENESE INDUITE PAR UN EFFET INDESIRABLE.

Les maladies hémolytiques chroniques sont reconnues comme facteur favorisant la lithiase pigmentaire. L'augmentation de la sécrétion biliaire de la bilirubine non conjuguée peut à elle seule expliquer ce phénomène. La dapsoné a pour principal effet secondaire l'hémolyse qui est dose-dépendante (notamment si la dose est

supérieure à 300 mg/jour) et majorée par un déficit en G6PD. Ainsi, par le même mécanisme que les anémies hémolytiques, la prise prolongée de dapsonne a été incriminée comme facteur favorisant la lithiase pigmentaire (64).

Le cas d'un homme de 61 ans présentant une dermatite herpétiforme, confirmée par un examen immunologique et histologique a été rapporté par Stroubou et col. Les tests pratiqués montrèrent un taux de G6PD normal.

Un régime sans gluten et un traitement avec de la dapsonne à la posologie de 100 mg/jour furent débutés. Puis la dose de dapsonne fut réduite à 50 mg/jour car la maladie était bien contrôlée, malgré un manque de régularité dans le régime sans gluten. Un an plus tard, une cholécystite lithiasique se développa; il n'y eut pas de cholécystectomie en raison d'un trouble respiratoire important et un long traitement de dissolution des calculs par l'acide ursodésoxycholique fut institué (60).

III. MEDICAMENTS INDUCTEURS DE LITHIASE BILIAIRE PAR STASE VESICULAIRE.

III. 1. LA SOMATOSTATINE ET SES ANALOGUES.

III. 1. 1. LA SOMATOSTATINE NATURELLE.

Spécialisée sous le nom de MODUSTATINE[®], la somatostatine est administrée par voie IV en perfusion, elle est une réplique de synthèse de la somatostatine-14 naturelle. Elle a la même pharmacodynamie que l'octréotide.

a) les formes pharmaceutiques.

La somatostatine (DCI) existe sous forme de lyophilisat et solution pour usage parentéral dosé à 2 mg ou sous forme de poudre et solvant pour solution injectable dosée à 0,25 mg.

b) les indications.

La somatostatine est indiquée en soins intensifs pour le traitement de fistules digestives postopératoires ou le traitement d'urgence des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes.

c) les posologies.

La posologie habituelle est d'environ 0,004 mg/kg/heure administrée en continu. Il est recommandé de pratiquer simultanément une nutrition parentérale.

Pour les fistules digestives, on pratique une perfusion de 0,25 mg/h à l'aide d'une pompe à perfusion.

Pour les hémorragies, on ajoute en début de traitement une injection IV de 0,25 mg.

d) la pharmacocinétique.

La somatostatine disparaît rapidement de la circulation après administration IV, essentiellement par dégradation enzymatique au niveau plasmatique (action d'aminos et d'endopeptidases).

Sa demi-vie plasmatique est limitée à 2-3 minutes et nécessite donc une administration à vitesse constante et continue.

III. 1. 2. L'OCTREOTIDE.

L'octréotide (DCI) est une substance classée en liste I, aux propriétés apparentées à celle de la somatostatine naturelle; elle est indiquée dans le traitement de tumeurs endocrines digestives. Comme la ciclosporine vue précédemment, la délivrance de ce produit nécessite une prescription initiale hospitalière annuelle.

a) les formes pharmaceutiques.

L'octréotide est spécialisé sous le nom de SANDOSTATINE®. Il existe différents dosages et différentes formes:

- ◆ une forme injectable à 50 µg/ml, 100 µg/ml, ou 500 µg/ml;
- ◆ une forme injectable à libération prolongée à 10 mg, 20 mg et 30 mg. Cette seconde forme se présente avec une poudre et un solvant pour suspension injectable en intramusculaire. Dans la boîte se trouve un flacon de poudre, deux ampoules de solvant, une seringue et deux aiguilles.

b) les indications.

L'octréotide à libération classique est indiqué dans:

- le traitement des symptômes cliniques des tumeurs endocrines digestives telles que:
 - les tumeurs carcinoïdes;
 - les vipomes;
 - les glucagonomes.
- dans l'acromégalie lorsque la sécrétion de l'hormone de croissance n'est pas normalisée après la chirurgie et/ou la radiothérapie ou en cas de macroadénomes expansifs ou invasifs, non opérables;
- dans des adénomes thyroïdiques primitifs lorsque la sécrétion n'est pas normalisée ou chez les patients ne relevant pas d'un traitement chirurgical ou radiothérapeutique ou chez les patients irradiés, en attente de l'efficacité de la radiothérapie;
- dans le traitement des adénomes non fonctionnels: traitement symptomatique des troubles visuels liés à une compression des voies optiques;
- dans le traitement des adénomes corticotropes au cours du syndrome de Nelson et des adénomes gonadotropes fonctionnels;
- en prévention des fistules pancréatiques après chirurgie d'exérèse;
- dans le traitement d'urgence de la rupture de varice oesocardiale chez le cirrhotique, en attente du traitement endoscopique.

L'octréotide à libération prolongée est indiqué:

- dans le traitement de l'acromégalie chez les patients déjà convenablement traités par SANDOSTATINE® ou chez les patients chez qui la chirurgie, la

- radiothérapie ou le traitement par agonistes dopaminergiques sont inefficaces ou inadaptés, ou pendant la période transitoire précédant la réponse radiothérapique;
- dans le traitement des symptômes cliniques au cours des tumeurs endocrines digestives et le traitement des adénomes thyroïdiens primitifs stabilisés par SANDOSTATINE®.

c) les posologies.

- Tout d'abord la forme à libération classique:

La posologie doit être adaptée pour chaque patient, en milieu spécialisé. Dans les indications où l'administration se fait par voie sous cutanée, les injections seront espacées de 8 à 12 heures, selon les cas. Il est conseillé de pratiquer les injections à distance des repas.

- Dans les tumeurs endocrines digestives: la dose initiale recommandée est de 50 µg le matin et le soir, en sous cutané. Dans de rares cas (tumeurs carcinoïdes), il sera nécessaire d'augmenter les doses en utilisant 3 injections sous cutanées de 200 à 500 µg.
- Dans l'acromégalie, la posologie doit être adaptée selon la réponse jugée sur les concentrations d'hormones de croissance et de somatomédine-C, l'objectif étant de les normaliser. Il est conseillé de commencer le traitement par trois fois 50 µg par jour et d'augmenter éventuellement par palier de 50 µg tous les mois, la dose maximale étant de 500 µg trois fois par jour.
- Dans les adénomes, la posologie recommandée est de 100 µg trois fois par jour mais la dose doit être adaptée en fonction de la clinique et des résultats biologiques.
- On utilisera la même posologie pour la prévention des fistules pancréatiques après chirurgie d'exérèse pendant 7 jours.
- Dans la rupture de varice oesocardiale chez le cirrhotique en attente du traitement endoscopique, on administre 25 µg par heure pendant 48 heures en perfusion IV continue.

- La forme à libération prolongée ne s'utilise pas de la même façon:

La SANDOSTATINE® LP s'administre exclusivement en IM profonde dans les muscles fessiers.

Dans l'acromégalie, il faut débiter à la posologie de 20 mg dès le lendemain de l'arrêt du traitement par SANDOSTATINE®. Ce traitement doit être administré toutes les 4 semaines pendant 3 mois. L'ajustement de la dose est fonction des taux

sériques de l'hormone de croissance et de la somatomédine-C, ainsi que de l'évolution clinique.

Dans les tumeurs endocrines digestives et les adénomes thyroïdiens primitifs, on administre les mêmes doses si le patient est correctement stabilisé par SANDOSTATINE®. On évitera de commencer par un traitement à libération prolongée. Si après trois mois de traitement, les symptômes et les marqueurs biologiques sont parfaitement normaux, on diminuera la dose à 10 mg toutes les 4 semaines et inversement, en cas de stabilisation seulement partielle, on augmentera à 30 mg toutes les 4 semaines.

d) les contre-indications.

Les seules contre-indications sont l'hypersensibilité au produit et la grossesse et l'allaitement.

e) les précautions d'emplois.

Dans le cas du glaucagonome, on ne doit pas remettre en cause l'instauration d'une chimiothérapie associée.

L'acétate d'octréotide ne doit pas être prescrit avant d'avoir éliminé la présence d'une tumeur intestinale obstructive, notamment dans les syndromes carcinoïdes.

Une échographie de la vésicule biliaire est utile tous les 6 mois, en cas de traitement prolongé.

L'apparition d'une élévation franche et durable de la stéatorrhée justifie la prescription d'extraits pancréatiques.

Le traitement peut provoquer des troubles de la fertilité, de la gestation et de la croissance de la descendance; le patient devra donc en être informé et discuter de l'opportunité de pratiquer une contraception pendant le traitement et au moins trois mois après son arrêt.

L'instauration d'un traitement à libération prolongée doit être réalisée par un spécialiste.

En raison du risque d'expansion locale des tumeurs hypophysaires et de leur risque de complications sévères, une surveillance attentive devra être pratiquée.

f) les interactions médicamenteuses.

Ces interactions sont seulement des précautions d'emplois avec la ciclosporine par voie orale dont l'absorption intestinale peut être diminuée et donc l'efficacité réduite; il faut une adaptation posologique. Le problème est le même avec l'insuline en raison du risque d'hypoglycémie et là aussi une adaptation des doses est utile.

f) les effets secondaires.

- ⇒ Localement, lors de l'administration sous-cutanée, des réactions au point d'injection ainsi que des douleurs, plus rarement des oedèmes et éruptions cutanées sont possibles. Elles sont généralement de courte durée et d'intensité modérée.
- ⇒ Les troubles digestifs tels que nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, ballonnement, stéatorrhée, diarrhée... sont assez courants.
- ⇒ L'octréotide peut aussi modifier la tolérance glucidique, perturber la glycorégulation avec des hyper ou hypoglycémies.
- ⇒ Des perturbations biologiques ont été signalées comme une élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine, réversibles à l'arrêt du traitement.
- ⇒ Le Vidal® mentionne le risque de lithiase vésiculaire que nous développerons après.
- ⇒ Rarement, une chute de cheveux a pu être observée.

g) la pharmacodynamie.

L'octréotide est un octapeptide de synthèse aux propriétés apparentées à celles de la somatostatine naturelle.

Isolée initialement au niveau de l'hypothalamus, la somatostatine inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) ainsi que la libération d'hormone thyroïdienne (TSH).

Au niveau du tractus digestif, les actions physiologiques de cette hormone sécrétée par des cellules du pancréas sont principalement inhibitrices:

- sur les sécrétions endocrines pancréatiques: insuline, glucagon et polypeptide pancréatique;
- sur les sécrétions peptidergiques gastro-intestinales: gastrine, sécrétine, cholécystokinine...

- sur les sécrétions exogènes de l'estomac, de l'intestin, du pancréas et sur les sécrétions biliaires;
- sur la motricité gastro-intestinale et biliaire;
- sur le flux sanguin splanchnique.

L'octréotide diffère de la somatostatine naturelle par:

- son action beaucoup plus prolongée et plus intense permettant l'administration en 2 ou 3 prises quotidiennes;
- une plus grande sélectivité vis-à-vis de la sécrétion de GH et de glucagon;
- l'absence d'effet rebond à l'arrêt du traitement.

h) la pharmacocinétique.

Après injection sous-cutanée, l'acétate d'octréotide à libération classique est complètement et rapidement résorbé.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 minutes.

La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 100 minutes.

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 65 %. La quantité d'octréotide liée aux hématies est négligeable.

Le volume de distribution est voisin de 20 L et la clairance totale est voisine de 160 ml/min.

Le métabolisme s'effectue au niveau du tractus gastro-intestinal pour conduire à des enchaînements polypeptidiques de plus faible poids moléculaire.

L'excrétion se fait sous forme inchangée essentiellement au niveau biliaire (80 %).

Pour la forme à libération prolongée, après une injection unique intramusculaire, la concentration sérique de l'octréotide atteint un pic dans l'heure qui suit. La concentration diminue ensuite, avec une demi-vie de 2 à 3 heures, pour atteindre un niveau réduit d'octréotide qui se maintient pendant 7 jours.

Au 7^{ème} jour en moyenne après l'injection, la concentration s'élève à nouveau et atteint un plateau. Du 14 au 42^{ème} jour, cette concentration demeure pratiquement stable et est dose-dépendante. Après le 42^{ème} jour la concentration diminue lentement.

L'octréotide ne s'accumule pas dans l'organisme.

Les autres données pharmacocinétiques sont valables pour les deux formes d'octréotide.

III. 1. 3. LE LANREOTIDE.

Le lanréotide (DCI) spécialisé sous le nom de SOMATULINE® LP est comme l'octréotide, un analogue de la somatostatine. Ses indications, ses contre-indications, ses précautions d'emplois, ses interactions et ses effets secondaires sont les mêmes que ceux de l'octréotide ainsi que sa législation. Quelques différences subsistent.

a) la forme pharmaceutique.

La SOMATULINE® se présente sous forme une poudre et d'un solvant pour suspension injectable IM à libération prolongée et dosée à 30 mg de lanréotide.

b) les posologies.

Les posologies sont adaptées en fonction du malade et de sa pathologie: dans l'acromégalie et les tumeurs carcinoïdes, la fréquence d'injection est généralement fixée à une injection tous les 14 jours mais en cas de réponse insuffisante, elle peut passer à une tous les 10 jours.

c) la pharmacodynamie.

Comme la somatostatine naturelle, le lanréotide est un inhibiteur de nombreux mécanismes endocriniens, neuro-endocriniens, exocrines et paracrines. Il présente une bonne affinité pour les récepteurs à la somatostatine périphérique (pancréatique et hypophysaire). En revanche, son affinité pour les récepteurs centraux est beaucoup plus faible. Ceci lui confère une bonne spécificité d'action tant au niveau de la sécrétion de l'hormone de croissance qu'au niveau des sécrétions des hormones digestives. Le lanréotide est nettement plus actif que la somatostatine naturelle et présente une durée d'action plus longue.

De plus sa sélectivité marquée vis-à-vis de la sécrétion de l'hormone de croissance par rapport à celle de l'insuline en fait un produit adapté au traitement de l'acromégalie.

d) la pharmacocinétique.

La cinétique d'absorption du lanréotide par voie IM est caractérisée par une première phase de libération rapide, puis par une seconde phase de libération, suivie d'une décroissance très lente.

Le premier pic plasmatique (C_{max} : 6,8 $\mu\text{g/l}$) survient à 1,4 heures et le second (C_{max} : 2,5 $\mu\text{g/l}$) à 1,9 jour.

La biodisponibilité absolue est de 46,1 % environ.

Le temps de résidence moyen est de 8 jours et la demi-vie apparente est de 5,2 jours confirmant la libération prolongée du produit.

Il n'y a pas d'accumulation du médicament même après de nombreuses administrations.

III. 1. 4. CALCULS VESICULAIRES A SOMATOSTATINE ET ANALOGUES.

a) nature des calculs.

La majorité des calculs induits par la somatostatine et ses analogues sont vésiculaires et très riches en cholestérol. Ce sont rarement de vrais calculs mais plus souvent des slugdes qui sont principalement composés de cholestérol cristallisé (65).

Certains peuvent être mixtes (le pourcentage de cholestérol n'est pas mesuré dans l'étude de Trendle et col. mais un patient avait du calcium dans ses calculs) (56).

La majorité des calculs sont asymptomatiques.

b) prévalence des calculs.

L'octréotide induit la formation de calculs biliaires riches en cholestérol chez 10 à 63 % des patients après un à deux ans de traitement (37).

Cependant, Lancranjan et col. n'ont pas trouvé que l'octréotide augmentait l'incidence des calculs biliaires dans une étude européenne multicentrique avec SANDOSTATINE[®] à libération prolongée (67).

Les lithiases symptomatiques sont beaucoup plus rares que l'incidence des calculs ne le laisse supposer. Aucune étude ne recense plus de 20 % de lithiases symptomatiques (68).

Le risque de survenue de maladie lithiasique après instauration d'un traitement par octréotide est proportionnel à la durée du traitement (42, 65). Tous les auteurs ne sont pas du même avis, l'étude de Trendle de 1997 suggère aussi qu'il y a une relation effet-dose entre la posologie d'octréotide et l'incidence des calculs. Un groupe qui recevait 150 µg d'octréotide trois fois par jour en SC a eu une incidence de 35,3 % de calculs ou de sludges alors que dans le groupe qui prenait 500 µg trois fois par jour, l'incidence fut de 61,9 %.

L'utilisation de la plus petite dose efficace est donc indispensable pour limiter le risque de lithiases biliaires (56).

Seulement deux cas de lithiases biliaires induites par l'octréotide étaient recensés chez les enfants et nouveau-nés souffrants d'hyperinsulinémie congénitale avant 2000. Dans le cas le plus récent, le nourrisson développa, après 5 semaines de traitement par octréotide, une jaunisse cholestatique, une lithiase de la vésicule et du cholédoque (69).

Le lanréotide est rapporté comme étant aussi efficace mais mieux toléré et plus confortable; cependant dans une étude, 18,2 % des patients sous lanréotide souffrirent de calculs dans les trois premières années de traitement (étude peu représentative car effectuée sur seulement 22 patients) (70).

Une autre étude sur l'efficacité et la tolérance du lanréotide parle de 14,5 % de patients qui développèrent un calcul alors que la posologie du lanréotide n'était que de 30 mg de la forme à libération prolongée en IM tous les 14 jours pendant 6 mois (71).

c) lithogénèse.

Les mécanismes de formation de ces calculs iatrogènes sont complexes et non entièrement élucidés.

L'octréotide est un inhibiteur de la sécrétion de la cholecystokinine, hormone stimulée par la prise d'un repas au niveau de l'intestin grêle. Cette inhibition est la principale, mais pas l'unique, raison pour expliquer la réduction de la vidange

vésiculaire associée (66). Cette hormone stimule également l'excrétion pancréatique enzymatique et l'octréotide diminue aussi sa sensibilité.

Le mécanisme physiopathologique de la lithiase semble multifactoriel: l'inhibition de la vidange vésiculaire favoriserait la stase biliaire, amenant à l'augmentation de la concentration de cristaux de cholestérol donc à une sursaturation de la bile en cholestérol.

Bien que controversée, une augmentation de la sécrétion cholestérolique interviendrait peut-être.

La stase stimulerait la sécrétion de calcium par la vésicule provoquant la précipitation des cristaux de cholestérol et de sels calciques pour aboutir à la formation de calculs (42). En utilisant des chiens de prairies, Ahrendt et col. trouvèrent que l'administration sous cutanée d'octréotide augmentait la concentration de la bile en calcium, bilirubine et protéines (72). A propos des facteurs pronucléants, le calcium joue un rôle particulièrement important car il déstabilise les vésicules de cholestérol et provoque sa cristallisation sous forme de micelles.

Bien que les mécanismes augmentant la sécrétion de calcium pendant le traitement par octréotide soient inconnus, des études récentes suggèrent que l'octréotide exerce un effet direct sur le flux ionique à travers la muqueuse de la vésicule biliaire. L'étude de Strichartz et col. démontre que l'octréotide altère le flux de calcium dans l'épithélium de la vésicule des chiens de prairies. L'administration thérapeutique d'octréotide peut augmenter la concentration directe du calcium luminal (73).

Il stimule aussi la recapture des ions Na^+ et Cl^- par les entérocytes et les cellules épithéliales vésiculaires. L'exposition à l'octréotide stimule l'absorption du sodium vésiculaire et convertit l'épithélium à un état de sécrétion de calcium par diffusion passive qui peut augmenter le taux de calcium dans la bile (74).

Une étude montre que l'octréotide ne détériore pas seulement la vidange vésiculaire; il induit aussi des changements physico-chimiques dans la composition biliaire, similaires à ceux vus dans les cholélithiases conventionnelles. Le traitement de l'acromégalie par de l'octréotide augmente la proportion d'acide désoxycholique et donc la saturation de cholestérol dans la bile qui peut induire la formation de calculs (66). En effet, l'augmentation de l'acide désoxycholique biliaire a longtemps été impliquée dans la pathogénésie de la formation de calculs cholestéroliques (75). Chez l'homme, l'acide désoxycholique est formé par une conversion bactérienne (déconjugaison suivie de 7α -hydroxylation) d'acide cholique conjugué ou ayant une fonction amide, dans le caecum et le colon. Une partie de l'acide désoxycholique non conjugué nouvellement formé est alors absorbée et diffuse alors de façon principalement passive. L'allongement du transit intestinal influence la formation

d'acide désoxycholique, son absorption au niveau du gros intestin et l'augmentation de sa concentration dans la bile (75).

Notons aussi que la sécrétion de cholestérol biliaire est normalement couplée à celle de phospholipides et particulièrement de phosphatidylcholine. Des études ont suggéré que, en provoquant une hypersécrétion de cholestérol, l'acide arachidonique pourrait induire une sursaturation en cholestérol et augmenter la rapidité de nucléation des cristaux de cholestérol dans la bile vésiculaire. Il induirait un transfert de phospholipides riches en acide arachidonique des vésicules jusqu'aux micelles et stimulerait la sécrétion de mucine (une glycoprotéine) par la muqueuse de la vésicule.

Chez les patients acromégaliques traités par octréotide pendant au moins trois mois, la proportion de deux phospholipides riches en acide arachidonique présents dans la bile augmente significativement. D'autres taux augmentent significativement comme l'index de saturation du cholestérol, le rapport molaire du cholestérol vésiculaire sur les phospholipides et la proportion d'acide désoxycholique; il y aurait aussi un taux doublé, non significatif, de mucine dans la bile vésiculaire. En plus de l'augmentation de sécrétion de cholestérol dans la bile et de la déstabilisation des transporteurs de cholestérol, la phosphatidylcholine riche en acide arachidonique pourrait jouer un rôle dans la stimulation de la production de mucine par la muqueuse vésiculaire. La mucine vésiculaire, une glycoprotéine de haut poids moléculaire, est la sécrétion principale de l'épithélium vésiculaire. Elle peut se lier aux lipides biliaires et accélérer le piège et la nucléation des microcristaux de cholestérol dans un milieu biliaire sursaturé ou normal. Chez les sujets obèses suivant un régime avec très peu de calories qui ont un fort risque de faire des lithiases cholestéroliques, l'augmentation de mucine est précédée par l'augmentation des concentrations d'acides arachidoniques biliaires et de la synthèse de prostaglandines des muqueuses.

Ces résultats montrent une augmentation significative de phosphatidylcholine riche en acide arachidonique et un taux multiplié par deux de la concentration de mucine pendant le traitement par octréotide (66).

Il est intéressant de comparer les différentes molécules analogues de la somatostatine naturelle. Quelques études ont montré l'efficacité de l'octréotide à libération prolongée et du lanréotide chez les patients acromégaliques, ainsi que la survenue de calculs biliaires (incidence de moins de 20 %) avec chacune de ces molécules.

Une étude comparant un traitement sous cutané continu par perfusion d'octréotide et un traitement intermittent en sous cutané démontra qu'il pourrait se développer

moins de calculs sous lanréotide. Cependant, des données à long terme sont nécessaires pour connaître l'incidence des lithiases liées à chacune de ces molécules. Cette complication ne doit donc pas être oubliée et les patients devraient être suivis bien que la probabilité de déclarer une lithiase symptomatique reste faible.

d) traitement.

Les patients recevant de l'octréotide doivent être avertis des effets indésirables et un suivi par ultrasonographie en routine semble valable. Jusqu'à présent aucun auteur ne préconise de cholécystectomie préventive chez les patients développant une lithiase cholécystienne asymptomatique (68).

La prise d'octréotide au moment du repas peut être intéressante car c'est à ce moment que s'exerce une forte sécrétion de cholécystokinine; la baisse induite par l'octréotide serait alors moins importante et moins pathogène (76).

D'autres études montrent qu'une interruption de traitement pendant une semaine augmente la vidange vésiculaire avec un effet rebond sur l'hypermotilité vésiculaire. Il a été montré que la contractilité vésiculaire revenait à la normale après 2 semaines d'arrêt d'octréotide (76). Un traitement avec des fenêtres thérapeutiques serait donc utile pour limiter les effets secondaires mais préjudiciable pour l'efficacité du traitement.

Certains auteurs préconisent l'utilisation d'acide ursodésoxycholique et de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens qui prolongent le temps de nucléation et préviennent la formation de calculs (68).

Généralement, les anomalies de la vésicule biliaire disparaissent spontanément ou avec un traitement par AUDC en l'absence de symptomatologie; chez les patients présentant une lithiase symptomatique ou une cholécystite, l'arrêt du traitement doit être envisagé sérieusement (34).

Dans l'étude de Radetti et col. sur les lithiases pédiatriques dues à l'octréotide, la réduction de la posologie (de 40 µg/kg à 6 µg/kg) et l'association d'un traitement par AUDC permirent une résolution complète des calculs et la normalisation de la cholestase dans les 6 semaines (69).

Chez les chiens de prairies, l'administration d'aspirine et d'AINS associés à une diète lithogénique inhibe la synthèse de prostaglandines et prévient donc l'hypersécrétion de mucine aussi bien que la formation de microcristaux et de calculs (67).

Strichartz et col. montrèrent que l'amiloride bloquait l'augmentation de Ca^{++} biliaire et prévenait la formation de calculs (73).

III. 1. 5. CONCLUSION.

En conclusion, les patients traités pour une acromégalie avec de l'octréotide pendant au moins 3 mois, ont une proportion augmentée de phospholipides riches en acides arachidoniques dans la bile vésiculaire liée à l'augmentation dans la bile de l'acide désoxycholique. Ces phénomènes contribuent à la sursaturation de la bile en cholestérol et à l'hypersécrétion de mucine qui, associées à une inhibition de la vidange vésiculaire induite par l'octréotide, prédisposent à une nucléation rapide des microcristaux de cholestérol et à la formation de calculs biliaires cholestéroliques (66).

III. 2. LES MORPHINIQUES.

Les morphiniques, antalgiques de paliers III sont très couramment utilisés notamment dans les douleurs cancéreuses et postopératoires. Ces produits classés comme stupéfiants ont une législation très particulière en raison de l'usage détourné dont ils pourraient faire l'objet. La délivrance officinale se fera donc sur présentation d'une ordonnance sécurisée, avec inscription à l'ordonnancier et au registre comptable des stupéfiants.

Les divers effets secondaires des opioïdes sont la sédation, les nausées, une dysphorie, une rétention urinaire, des vomissements, une diminution de la motilité intestinale, un spasme de l'appareil biliaire...(41).

Les morphiniques sont utilisés pour leur action au niveau central mais leur activité est peu spécifique. Ils diminuent aussi le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales et augmente le tonus des fibres circulaires, ce qui provoque une diminution du péristaltisme intestinal avec un ralentissement du bol alimentaire et une constipation associée mais aussi un spasme des sphincters (dont celui d'Oddi).

Ce spasme provoque une augmentation de la pression intraluminaire du conduit qui peut durer 4 à 6 heures.

Une étude a montré un agrandissement réversible et non obstructif du canal hépatique chez des nouveau-nés de deux jours après leur avoir administré du sulfate de morphine pour les sédativer. Le 4^{ème} jour de vie, un second examen par ultrasons révéla que le calibre du canal principal était normal. Un spasme du sphincter d'Oddi dû à la morphine peut avoir causé cette dilatation du canal hépatique principal chez ces nourrissons (77).

Les opiacés induisent donc une stase vésiculaire par hypertonie du sphincter d'Oddi et l'administration prolongée de morphine chez le cobaye diminue l'évacuation vésiculaire induite la cholécystokinine (elle-même dépendante du bol alimentaire) (64).

La pharmacocinétique des morphiniques favorise aussi la lithogénèse car la morphine est métabolisée de façon importante en dérivés glucuronoconjugués qui subissent un cycle entéro-hépatique donc l'activité est prolongée. Le 6-glucuronide et la normorphine sont deux métabolites actifs qui amplifient aussi l'activité morphinique.

L'élimination fécale est faible (<10 %) (65).

Il est d'usage de dire que la morphine ne peut pas être utilisée pour traiter les patients ayant des pancréatites car elle augmente la pression pancréatique et biliaire. La morphine a été rapportée comme cause de colique biliaire chez des individus, sans antécédents de maladies de l'appareil biliaire.

Les technologies d'aujourd'hui permettent la mesure directe de la constriction du sphincter d'Oddi grâce à la cholangiopancréatographie par endoscopie rétrograde. Le niveau basal du sphincter ainsi que la fréquence des phases de contractions sont aussi observables et une augmentation du niveau basal est le meilleur indicateur d'un dysfonctionnement sphinctérien. Le sulfate de morphine à posologie de 2,5 à 5 µg/kg en IV provoque une augmentation des contractions mais pas de changement de la pression basale, alors que des doses de 10 µg/kg causent en plus une hausse de la pression basale. La péthidine augmente les contractions mais pas le niveau basal alors que le tramadol n'a pas d'effets sur la pression basale. Parmi les opioïdes agonistes antagonistes, la pentazocine augmente la pression basale. La buprénorphine, agoniste partiel, ne change pas la pression, alors que les antagonistes comme la naloxone à posologie de 0,4 mg en IV n'ont pas d'effet seuls sur la pression basale du sphincter et n'arrêtent pas l'augmentation de pression due à la morphine. Quoi qu'il en soit, les cas rapportés ont permis de suggérer que la naloxone réduit le spasme sphinctérien dans les situations cliniques. La péthidine, la

buprénorphine, la nalbuphine ou le tramadol sont les opioïdes les plus prometteurs pour l'analgésie, avec des effets secondaires limités (41).

Les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques des morphiniques indiquent clairement que la lithogénèse est favorisée en leur présence. Cependant, il faut noter qu'aucun cas de lithiase biliaire induite par les morphiniques n'a été rapportée à ce jour chez l'homme. Une surveillance particulière des voies biliaires doit donc être réalisée en cas de traitement morphinique prolongé ou en cas d'antécédents de troubles biliaires.

III. 3. LES HORMONES PROGESTATIVES.

La progestérone agit sur le système digestif en relâchant les muscles lisses; elle diminue donc la contractilité de la vésicule biliaire. Bien que l'histologie de la paroi de la vésicule soit quasiment normale, les cellules musculaires ne sont pas fonctionnelles et la réponse est diminuée pour les agonistes qui agissent sur les récepteurs membranaires et cytosoliques (25). La stase augmente le volume de la vésicule et le taux de cholestérol dans les sels biliaires. La vidange vésiculaire faiblit (baisse de 35 % de la fraction d'éjection en réponse à une injection de cholécystokinine) et la taille du pool d'acides biliaires s'accroît (26). Le retard d'évacuation vésiculaire viendrait prolonger l'interruption nocturne du cycle entéro-hépatique des acides biliaires, augmentant ainsi les heures du nyctémère où la bile est sursaturée en cholestérol. La formation du calcul résulte de la cristallisation du cholestérol, de sels calciques et biliaires (formation de sludge puis de petits calculs) facilitée par la stase. Des récepteurs de la progestérone semblent avoir un fort potentiel de liaison avec la vésicule et pourraient expliquer en partie ce phénomène (78).

La progestérone augmente également l'accumulation intracellulaire de cholestérol libre par augmentation de sa synthèse et de sa recapture. Le cholestérol non estérifié est libre de migrer dans l'espace extracellulaire et peut contribuer à la nucléation de la bile. Ces effets, en plus de la régulation de la cholest-7 α -hydroxylase, les changements physique du mucus et l'hypomotilité de la vésicule et des conduits biliaires conduisent à la sursaturation de la bile en cholestérol qui favorise la formation de calculs (24).

C'est ainsi que la médroxyprogestérone administrée par voie intramusculaire a entraîné, au bout de six mois, une lithiase vésiculaire chez 5 des 45 hommes traités pour délinquance sexuelle. L'analyse de deux calculs avait retrouvé une concentration très élevée en cholestérol suggérant la présence d'une bile sursaturée en cholestérol. Ce médicament semble induire à la fois des troubles moteurs vésiculaires ainsi qu'une augmentation de la sécrétion biliaire de cholestérol (64).

Rappelons aussi que l'on constate des troubles de la vidange vésiculaire chez plus du tiers des patientes sous oestroprogestatifs. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement et s'additionnent à la sursaturation de la bile en cholestérol liée aux oestrogènes des contraceptifs oraux pour favoriser l'apparition de lithiases biliaires.

III. 4. LES ANTICHOLINERGIQUES.

L'innervation cholinergique intervient dans le maintien du tonus vésiculaire et dans la contraction vésiculaire. L'administration d'agonistes cholinergiques exogènes *in vivo* comme *in vitro*, entraîne une contraction vésiculaire. Il en va de même après une stimulation électrique du parasymphatique. La distension antrale, ainsi que duodénale, induisent des contractions vésiculaires attribuées à un réflexe vagal. La vagotomie s'accompagne d'une stase vésiculaire. L'atropine diminue la vidange vésiculaire postprandiale, ainsi que la vidange vésiculaire secondaire à l'administration de CCK (cholecystokinine) exogène. L'atropine diminue la pression de base du sphincter d'Oddi, la durée, l'amplitude et la fréquence des ondes de contractions (64, 63).

Une étude chinoise a analysé les effets de l'atropine sur la vidange vésiculaire induite par la CCK. Les résultats montrèrent que la vidange vésiculaire induite par la CCK était inhibée par l'administration d'atropine (79).

Une étude plus ancienne (1982) de Hutton et col. rapportait déjà des cas expérimentaux chez des chiens de prairie auxquels on avait administré de l'atropine. Chez des chiens sphinctérotomisés, il ne devrait pas se développer de calculs. Cette étude testait la possibilité qu'a l'atropine d'inverser cet effet. Seize chiens sphinctérotomisés subirent un régime hyperlipidique (hypercholestérolique)

lithogénique dans le but d'induire une formation calculeuse. Après 6 semaines de régime, on administra à 8 d'entre eux de l'atropine et les 8 autres formèrent le groupe témoin. Le régime lithogène fut poursuivi. A leur mort, les chiens qui avaient reçu de l'atropine avaient un volume vésiculaire plus grand (2,7 +/- 0,4 ml) que celui des chiens témoins (0,66 +/- 0,2 ml); plus de lipides étaient stockés dans la vésicule chez les chiens sous atropine (environ 176,1 μ mol contre 42,8 μ mol) et plus de sels biliaries. Le rapport entre la quantité d'acide cholique vésiculaire administré la veille de la mort sur la quantité d'acide cholique donnée 4 jours auparavant était plus bas pour les animaux ayant reçu l'atropine, indiquant un retour de la stase biliaire pour le groupe traité par atropine. Dans le groupe témoin, un seul chien eu des calculs biliaries alors que les 8 chiens de l'autre groupe en développèrent. La bile des deux groupes était également sursaturée en cholestérol ce qui prouve le rôle direct et prépondérant de la stase vésiculaire dans la formation des calculs cholestéroliques (80).

III. 5. LE SULINDAC.

III. 5. 1. GENERALITES (4).

Le sulindac (DCI) est un anti-inflammatoire non stéroïdien indénique du groupe des indoliques. Il possède des propriétés :

- antalgique;
- antipyrétique;
- anti-inflammatoire;
- inhibitrice des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est du à son effet d'inhibiteur de la synthèse des prostaglandines.

Le sulindac est spécialisé sous le nom d'ARTHROCINE[®] et est classé en liste I.

a) les formes pharmaceutiques.

L'ARTHROCINE® se présente sous forme de comprimés sécables, hexagonaux, dosés à 100 mg et à 200 mg.

b) les indications.

Les indications procèdent de l'activité anti-inflammatoire du sulindac, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles. Elles sont limitées chez l'adulte de plus de 15 ans au :

- ❖ traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et certaines arthroses douloureuses et invalidantes.
- ❖ traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires (tels que les périarthrites scapulo-humérales, les tendinites, les bursites) et des arthroses.

c) les posologies.

Dans le traitement symptomatique au long cours de certains rhumatismes inflammatoires chroniques et certaines arthroses douloureuses et invalidantes, la dose initiale est de 200 à 400 mg par jour. La posologie peut-être adaptée en fonction de la réponse du patient au traitement.

Dans le traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de rhumatismes abarticulaires et d'arthroses, la dose préconisée est de 400 mg/jour qui est la dose maximale recommandée.

Il faut répartir la posologie en deux ou trois prises par jour.

d) les contre-indications.

Les contre-indications du sulindac sont celles de tous les anti-inflammatoires:

- les antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles que les autres AINS, l'aspirine...
- les antécédents d'allergie à l'un des excipients;
- l'ulcère gastro-duodénal en évolution;
- l'insuffisance hépatocellulaire et l'insuffisance rénale sévères;

- les hémorragies gastro-intestinales en cours;
- l'enfant de moins de 15 ans;
- la femme enceinte (à partir du 6^{ème} mois).

e) les précautions d'emplois.

En cas d'insuffisance hépatique ou de dysfonctionnement hépatique, une surveillance étroite doit être effectuée chez ces patients, chez qui une adaptation posologique peut s'avérer nécessaire.

Il faut faire un bilan hépatique chaque fois qu'un sujet présente une fièvre inexpliquée, un rash ou d'autres signes cutanés ou des signes généraux. Dans ce cas, le traitement doit être immédiatement arrêté et non repris.

En raison de la survenue possible d'œdèmes périphériques, le sulindac doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, une hypertension ou une pathologie favorisant une rétention hydrosodée.

En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les sujets insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie et particulièrement chez les sujets âgés.

Le sulindac sera administré avec prudence chez les sujets ayant des antécédents de lithiases rénales (certains métabolites du sulindac ont été retrouvés dans les calculs). Une bonne hydratation est alors indispensable.

f) les interactions médicamenteuses.

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie: les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les AINS, les héparines, la ciclosporine, le tacrolimus, le triméthoprime. La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs coassociés. Ce risque est majoré en cas d'association de médicaments sus-cités.

L'administration simultanée du sulindac avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade:

- d'autres AINS en raison de l'augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif;

- les anticoagulants oraux, les héparines, la pentoxifylline et la ticlopidine toujours en raison du risque hémorragique; si l'association est inévitable, il faut bien surveiller la clinique et la biologie;
- le lithium car une augmentation de la lithémie peut être observée pouvant aller jusqu'à des valeurs toxiques; en cas d'association, une adaptation posologique du lithium doit être envisagée;
- le méthotrexate utilisé à des doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine car la toxicité hématologique du méthotrexate peut être augmentée (diminution de la clairance rénale).

D'autres associations sont à prendre en compte:

- les bêtabloquants pourraient voir leur effet antihypertenseur diminué par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices;
- la ciclosporine et le tacrolimus en raison d'un risque néphrotoxique accru;
- les dispositifs intra-utérins (DIU) car il existerait un risque de diminution de l'efficacité du DIU;
- les AINS passant dans le lait maternel, il est préférable d'éviter l'allaitement.

g) les effets indésirables.

Quelques effets secondaires à la prise de sulindac doivent être connus:

- des effets gastro-intestinaux à type de dyspepsie, anorexie, douleurs gastro-intestinales, nausées, vomissements, constipation, diarrhée, ulcères, perforations, hémorragies digestives. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie est élevée. Quelques cas de colites ont été décrits.
- des réactions cutanéomuqueuses avec éruption et prurit; de rares cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell ont été rapportés.
- des réactions d'hypersensibilité incluant des signes généraux (fièvre, anaphylaxie, œdème de Quincke), des signes cutanés (rash, prurit, vascularite allergique), des signes pulmonaires (asthme), des signes rénaux, hématologiques. Des décès sont survenus chez quelques patients.
- des effets hépatiques avec une élévation des enzymes hépatiques et des cas d'hépatites et/ou d'ictère avec ou sans fièvre peuvent être observés notamment dans les trois premiers mois de traitement.

- des effets sur le système nerveux central à type de céphalées, vertiges, hallucinations sensorielles exceptionnelles. Des troubles visuels ont aussi été décrits.
- des effets cardiovasculaires: palpitations, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- des effets hématologiques: thrombopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, aplasie médullaire.
- divers effets comme des épistaxis, une gynécomastie.

h) la pharmacocinétique.

La résorption digestive du sulindac est bonne (environ 90 %). La prise concomitante d'aliments ralentit son absorption.

Le sulindac ainsi que ses métabolites sont fortement liés aux protéines plasmatiques (>97 %).

Le sulindac est une prodrogue. Il est métabolisé dans l'organisme en deux principaux métabolites: le thiométhyl sulindac, biologiquement actif et un dérivé sulfoné, inactif.

Le pic plasmatique du métabolite est atteint environ deux heures après l'administration per os.

Le sulindac est majoritairement excrété par le rein, soit sous forme inchangée, soit sous forme de métabolites sulfoné libre ou glucuroconjugué. Moins de 1 % de thiométhylsulindac est retrouvé dans les urines. L'excrétion fécale est d'environ 25 % sous forme de métabolites sulfure et sulfone.

La demi-vie d'élimination plasmatique du sulindac est d'environ 8 heures, celle de son métabolite actif est en moyenne de 16 heures.

III. 5. 2. DESCRIPTION DE CAS CLINIQUES.

La relation entre l'utilisation d'AINS et les troubles gastro-intestinaux est bien établie. Quelques études chez des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde et d'ostéoarthrite, ayant nécessité l'administration d'AINS à long terme, ont démontré une augmentation de l'incidence d'ulcères. Par contre, l'élévation du risque de lithiases biliaires induites par les AINS n'a pas été documentée dans la littérature jusqu'en 1999. Nous allons en décrire le premier cas, l'AINS étant le sulindac, et

discuter de la pathogénicité des calculs dus au sulindac dans les canaux intrahépatiques (81).

Une femme de 63 ans est hospitalisée pour une arthrite rhumatoïde en juin 1997. Ses antécédents médicaux révèlent qu'elle souffre d'arthralgies depuis 20 ans et qu'elle a reçu divers médicaments notamment des AINS pendant cette période. A l'admission, elle semble avoir quelques difficultés à marcher; un examen approfondi révèle une déformation modérée des articulations des membres inférieurs; les analyses biologiques montrent aussi une insuffisance rénale chronique. A ce moment, l'ultrasonographie ne montre aucune anomalie au niveau des voies biliaires.

Elle débute un traitement avec du sulindac pour calmer son arthralgie. Deux mois plus tard, elle présente une douleur dans le quart supérieur droit de l'abdomen. Les tests biologiques montrent une créatininémie élevée et une baisse de la clairance de la créatinine à cause de son insuffisance rénale et une augmentation importante des enzymes hépatiques évoquant une pathologie obstructive des voies biliaires. Une ultrasonographie montre alors une lithiase cholédocienne et des calculs intrahépatiques. En octobre, elle subit une laparotomie. Après la cholécystectomie, les calculs intrahépatiques sont extraits et un T-tube est placé dans le conduit biliaire principal pour traiter les calculs résiduels. Une cholangiographie postopératoire confirme la présence de calculs intrahépatiques dans le segments S6 du canal hépatique. Les calculs vésiculaires sont de la même couleur que ceux des canaux intrahépatiques. Quoiqu'il en soit, ils n'avaient jamais été décrits jusqu'ici. Ces calculs sont de couleur jaune et de consistance argileuse (*figure 9*).

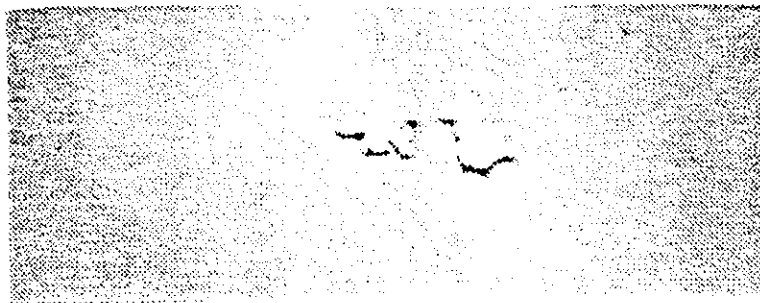


Figure 9. Calculs induits par le sulindac (81).

L'analyse des calculs par spectrométrie IR montre que les calculs intrahépatiques sont composés du métabolite sulfoné du sulindac (*figure 10*).

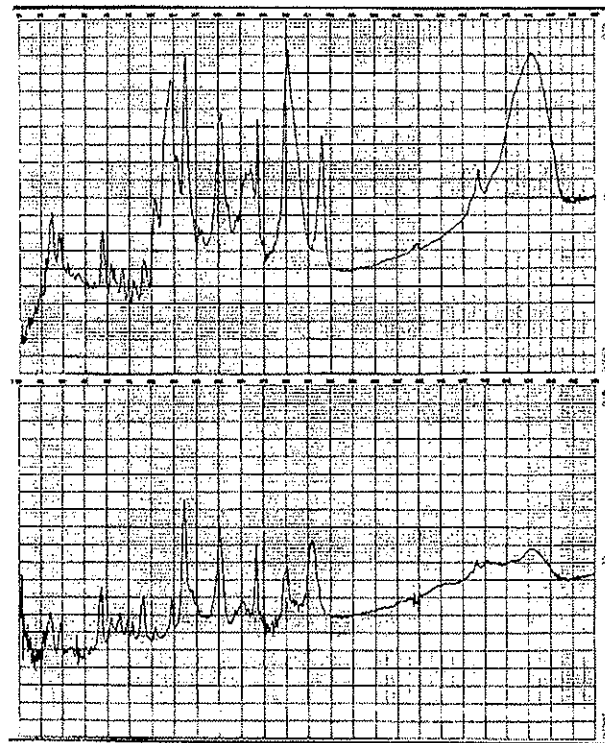


Figure 10. Spectres infrarouges du sulindac sulfone (en haut) et des calculs retrouvés dans ce cas (en bas)(81).

Par conséquent, le traitement est arrêté immédiatement.

Deux semaines plus tard, la cholangiographie avec le T-tube ne révèle aucun résidu ou calcul récurrent, ni dilatation des canaux hépatiques.

Deux mois après la chirurgie, le bilan biologique hépatique est redevenu normal. L'ultrasonographie ne montre aucun calcul récurrent ni dilatation des conduits hépatiques. Histologiquement, la vésicule montre une cholestérose et une amyloïdose (81).

Le sulindac est rapidement absorbé alors que la bioréduction du métabolite sulfuré, actif, est réversible à environ 90 % en solution orale et comprimés et biotransformé. Il est oxydé, de façon irréversible, en un métabolite sulfoné biologiquement inactif. Les différentes formes redox du sulindac subissent un cycle entérohépatique à différents niveaux. Les trois quarts de la dose administrée (sulindac et son glucuronide, sulfone et son conjugué, et des produits métaboliques non identifiés) sont excrétés dans l'urine, le reste étant sécrété dans la bile puis excrété par les fécès. Il est intéressant de noter qu'il y a accumulation de sulindac et de ses métabolites chez l'insuffisant rénal. Gibson et col. déclarent qu'au stade terminal d'insuffisance rénale, on observe une baisse de la réduction du sulindac en forme active sulfure, alors que son oxydation ne semble pas altérée (82). En outre, le profil plasmatique des patients insuffisants rénaux suggère que le cycle entérohépatique de la sulfone est prolongé. Le sulindac a une néphrotocixité moins importante que d'autres AINS, ce qui peut expliquer sa prescription dans ce cas. Malheureusement, la patiente présente une lithiase intrahépatique médicamenteuse peut-être due à l'augmentation du cycle entérohépatique de la forme sulfone. Quelques études ont montré que des facteurs impliquant les voies biliaires (rétrécissement, stase de la bile) jouaient un rôle important dans la genèse des lithiases intrahépatiques. Il est bien établi par ailleurs que la stase biliaire favorise la lithiase cholestérolique au niveau de la vésicule et la lithiase à bilirubine de calcium au niveau de la jonction du segment postérieur droit avec le canal hépatique. De plus, le rétrécissement de la voie biliaire et la stase biliaire tendent généralement à précéder et non à suivre, la survenue de calculs de tous types, qui se forment primitivement dans les voies intrahépatiques. Par contre, la dilatation des voies biliaires dans notre cas disparaît après l'exérèse des calculs intrahépatiques. Par conséquent, ce cas montre que la dilatation suit et non précède la lithogénèse (81).

Une autre étude menée par Akashi et col. rapporte un autre cas de lithiase cholédocienne liée à ce métabolite du sulindac. Une femme de 84 ans, avec des antécédents d'arthrite rhumatoïde depuis 12 ans, est admise à l'hôpital pour douleur épigastrique. Elle a précédemment reçu du diflunisal et de l'oxaprozin pendant 9 ans pour maîtriser son arthralgie. Environ 3 ans après avoir débuté le sulindac à la posologie de 300 mg/jour, elle développe une douleur épigastrique. A son admission, l'examen physique n'a rien de remarquable mis à part une légère sensibilité épigastrique. La biologie suggère un dysfonctionnement des voies biliaires. La CPRE révèle des calculs multiples dans la VBP, qui sont éliminés par lithotripsie après sphinctéroplastie endoscopique le 7^{ème} jour de l'hospitalisation. Les calculs extraits sont de couleur jaune et très fragiles. L'analyse par spectrométrie IR

confirme la présence de sulindac sous forme de sulfone dans les calculs. Après l'arrêt du traitement, il n'y a pas de récurrence (83).

En plus de ces cas, une recherche littéraire exhaustive nous a permis de noter trois rapports isolés (84) de lithiases cholédociennes et d'un cas de lithiase intrahépatique composés de sulindac, suggérant que le sulindac peut prédisposer à la formation de calculs. Cela nous mène donc à six cas recensés.

Quoi qu'il en soit aucun de ces rapports ne donne d'explications détaillées sur le mécanisme d'induction des calculs.

Il y eu quelques rapports sur des pancréatites aiguës induites par le sulindac mimant une pancréatite lithiasique. Ces cas peuvent avoir représenté des pancréatites causées par une lithiase associée au sulindac.

En conclusion, il est utile d'informer le personnel de santé de cette complication potentielle et de contrôler régulièrement par biologie et ultrasonographie l'état des patients traités par sulindac au long cours (83).

Par contre des études plus anciennes ont montré que l'administration d'AINS n'avait pas d'impact sur la prévalence de la lithiase biliaire. Dans l'une d'elles, sur 140 patients examinés pour des calculs, 22 % prenaient des AINS au long cours et 33 % n'en prenaient pas. On ne sait pas si ces derniers prenaient d'autres thérapeutiques. Il est cependant conclu que le traitement en routine avec des AINS n'a pas d'impact significatif sur la prévalence des calculs (60).

Greaves et col. vont même jusqu'à dire que les AINS sont des facteurs inhibiteurs de lithiases en tant qu'inhibiteur de la synthèse des prostaglandines. Les prostaglandines jouent un rôle dans la formation des calculs car la sursaturation en cholestérol de la bile est suivie en outre par la synthèse de prostaglandines dans la muqueuse vésiculaire. L'augmentation de la formation de prostaglandines est associée à une diminution de la vidange vésiculaire qui précède la formation de calculs. Inhiber la synthèse des prostaglandines permet donc d'inhiber la lithogénèse (85).

Satoshi Ito et col. comparèrent les effets du sulindac et d'autres AINS. Sept des 33 patients recevant du sulindac ont eu des calculs (21,2 %), contre 23 des 160 patients recevant d'autres AINS (14,4 %). L'incidence est un peu plus élevée avec le sulindac mais ne paraît pas significative pour les auteurs (86).

La solubilité du sulindac sulfone n'a pas été jusque là analysée. Il serait cependant intéressant de faire des analyses de laboratoire concernant la solubilité des métabolites et du sulindac ainsi que des investigations plus poussées sur le mécanisme de lithogénèse (81).

IV. MEDICAMENTS INDUCTEURS DE LITHIASE BILIAIRE PAR PRECIPITATION DE SUBSTANCE EN EXCES.

IV. 1. LE DIPYRIDAMOLE.

IV. 1. 1. GENERALITES.

a) les formes pharmaceutiques.

Le dipyridamole existe dans certaines spécialités seul ou en association. Ce principe actif est classé en liste II.

Seul, on le trouve dans PERSANTINE[®] en comprimés dosés à 25 mg ou 75 mg. Cette spécialité existe aussi sous forme injectable PERSANTINE[®] 10 mg/2 ml, solution injectable pour IV lente ou perfusion.

Le dipyridamole est aussi le principe actif de CLERIDIUM[®], comprimés dosés à 150 mg.

Dans ASASANTINE LP[®], le dipyridamole est dosé à 200 mg et est associé à l'acide acétylsalicylique lui-même dosé à 25 mg (18).

b) les indications.

A l'origine, le dipyridamole fut utilisé aux Etats-Unis en 1959 comme vasodilatateur coronarien. Aujourd'hui, il est utilisé dans l'agrégation plaquettaire, les maladies coronariennes, l'infarctus du myocarde, les maladies neurologiques ou les troubles de la circulation périphérique (2)...

- Les comprimés à 75 mg sont indiqués dans la prévention des accidents thromboemboliques systémiques en association avec des anticoagulants oraux chez les patients porteurs de prothèses valvulaires.
- Les comprimés à 25 mg sont eux indiqués dans les polyglobulies secondaires aux cardiopathies cyanogènes congénitales, à titre de prévention des thromboses emboliques ou dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les enfants porteurs de prothèses valvulaires mécaniques.
- La solution injectable est préférée dans les explorations fonctionnelles cardiovasculaires telles que la scintigraphie myocardique, l'échocardiographie.
- L'association avec l'acide acétylsalicylique est utilisée lors de pontages coronariens ou au décours d'un infarctus du myocarde. Il n'est pas établi que l'effet de l'association soit supérieur à celui de l'aspirine seule.
- L'ASASANTINE[®] est indiquée dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral après un accident ischémique cérébral transitoire ou constitué, lié à l'athérosclérose, datant de moins de 3 mois.

c) les posologies.

Les comprimés à 75 mg doivent être pris à dose moyenne de 300 mg/jour.

Les comprimés à 25 mg sont administrés à dose de 2 à 4 mg/kg/jour, répartis en 2 à 3 prises dans la journée.

Pour les explorations fonctionnelles cardiovasculaires, 0,5 mg/kg en injection IV directe ou en perfusion sont nécessaires.

Pour les pontages aortocoronariens ou au décours d'un infarctus du myocarde, 5 mg/kg et par jour en perfusion sont utilisés.

En résumé, on recommande dans le cadre d'une activité antithrombotique per os, 100 mg 4 fois/jour et jusqu'à 600 mg/jour, en association avec l'aspirine ou un autre anticoagulant et dans le traitement de l'angor per os: 100 mg 3 fois/jour.

d) la pharmacocinétique.

Le dipyridamole, après administration par voie orale, est absorbé rapidement au niveau proximal de l'intestin grêle. Le pic plasmatique est obtenu entre 30 et 90 minutes après la prise du médicament (2).

L'absorption concomitante d'aliments diminue par alcalose l'absorption digestive de la molécule.

Après administration répétée du dipyridamole en 3 ou 4 prises quotidiennes, l'état d'équilibre est atteint en 2 jours. Il n'y a pas de phénomène d'accumulation du dipyridamole après des prises répétées.

Le dipyridamole est présent dans le plasma sous forme inchangée (75-80 %) ou sous forme conjuguée (20-25 %).

Le dipyridamole diffuse dans les tissus bien perfusés, ainsi qu'au niveau du tissu adipeux. Il est métabolisé au niveau du foie et peut également se retrouver dans le muscle cardiaque, les reins et les surrénales.

Il ne passe pas la barrière méningée.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques (albumine et alpha-1-glycoprotéine) est supérieur ou égal à 90 % (2).

Le dipyridamole se métabolise en dérivé glycuronoconjugué au niveau hépatique.

Tous les dérivés ne sont pas éliminés dans la bile, mais l'élimination pourra être différée par passage dans le cycle entérohépatique (environ 16 %).

La bile a une très forte capacité de concentration du dipyridamole et de ses dérivés (2).

Beisenherz a démontré sur les chiens que le dipyridamole monoglucuroconjugué formé au niveau hépatique pénètre dans l'intestin avec la bile où il est hydrolysé par une β -glucuronidase pour libérer le dipyridamole libre (87).

La demi-vie plasmatique après une prise orale est variable mais généralement comprise entre 90 et 150 minutes.

La demi-vie d'élimination est voisine de 12 heures.

L'élimination est principalement biliaire, on retrouve donc le dipyridamole en majorité dans les fèces.

L'excrétion rénale est inférieure à 5 %.

L'élimination n'est pas diminuée dans les affections hépatiques malgré une biodisponibilité modifiée (79,5 % pour les hépatites chroniques et 48,4 % pour les cirrhoses) (2).

Lorsque le dipyridamole est injecté, le métabolisme est hépatique, l'élimination est essentiellement biliaire, la demi-vie biologique est d'environ 3 heures.

e) la pharmacologie.

□ action sur les vaisseaux coronaires:

le dipyridamole augmente de manière importante le flux sanguin coronaire et le contenu en oxygène du sinus coronaire. Ceci est dû à la potentialisation de l'effet de l'adénosine (vasodilatateur coronaire puissant) normalement libérée par le myocarde (18). On observe:

- ◇ une inhibition de la captation de l'adénosine par les membranes cardiaques avant sa dégradation enzymatique
- ◇ une inhibition de l'adénosine-désaminase, enzyme responsable du catabolisme de l'adénosine
- ◇ une augmentation du taux d'AMP cyclique par l'inhibition de la phosphodiesterase et activation de l'adénylcyclase (2).

Le dipyridamole peut dans certaines conditions accélérer le développement d'un réseau collatéral de suppléance lorsqu'une artère coronarienne est soumise à une constriction progressive.

On admet donc que cette molécule peut constituer un traitement préventif de l'infarctus du myocarde.

Le dipyridamole diminue la différence de concentration en oxygène entre le sang artériel et le sang veineux.

□ modifications métaboliques:

le dipyridamole s'oppose au moins partiellement aux effets d'une hypoxie myocardique provoquée, notamment par la chute des taux tissulaires d'ATP (2).

□ antiagrégant plaquettaire:

il inhibe l'adhésion plaquettaire au collagène et au sous endothélium, ainsi que le "release" et l'agrégation plaquettaire induite par les agents classiques, à l'exception de l'ADP. Ceci est due à:

- ◇ une potentialisation de l'effet de l'adénosine
- ◇ une augmentation du taux circulant de 2, 3-D.P.G.(diphosphoglycérine)
- ◇ une augmentation des taux d'AMP cyclique intra-plaquettaire
- ◇ une inhibition de la prostaglandine E2 (2).

□ autres:

le dipyridamole a une activité quasi-sélective sur les coronaires. En multipliant les doses par 10 par intraveineuse, on observe un effet hypotenseur léger et fugace (baisse transitoire des résistances périphériques) (2).

f) les contre-indications.

L'allaitement et la grossesse sont des contre-indications relatives en l'absence de données fiables de tératogénicité ainsi que l'hypersensibilité au dipyridamole.

g) les effets secondaires.

A posologie élevée, on note des troubles gastro-intestinaux, une hypotension, des myalgies, une tachycardie, des bronchospasmes, des céphalées, des éruptions cutanées et des bouffées de chaleur. Rarement, on pourra observer des thrombopénies, des hémorragies. On conseillera donc de fractionner les prises et d'augmenter progressivement les doses.

Par voie injectable, à forte dose, il peut déclencher une crise angineuse par phénomène de vol coronarien (18).

h) les interactions médicamenteuses.

Il peut se produire une augmentation du risque hémorragique avec la ticlopidine, la pentoxifylline, les anticoagulants oraux, les héparines (2). Il faut donc une surveillance fréquente du temps de saignement.

En cas d'association, il faut rajouter les interactions de la seconde molécule.

i) les précautions d'emploi.

Le dipyridamole pouvant provoquer des douleurs angineuses chez les patients présentant une coronaropathie sévère, la surveillance doit être particulièrement rapprochée et toute douleur doit faire arrêter le traitement.

De même, toute douleur biliaire doit faire interrompre le traitement en raison du risque de survenue d'un calcul biliaire.

L'adaptation posologique doit être progressive pour les fortes doses.

La PERSANTINE® dosée à 75 mg est contre-indiquée dans les cas de galactosémie congénitale, d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose en raison de la présence de lactose et de saccharose dans les excipients.

IV.1.2. HYPOTHESE DE LITHOGENESE DES CALCULS MEDICAMENTEUX A DIPYRIDAMOLE

Au cours d'un traitement prolongé, le dipyridamole peut entrer dans la composition de calculs biliaires. Les calculs biliaires contenant du dipyridamole exposent aux mêmes complications aiguës que les autres calculs. En 1993, une première publication rapportait deux observations de cas cliniques. Un homme de 80 ans et une femme de 83 ans, prenaient du dipyridamole à raison de 225 mg par jour depuis respectivement 15 ans et 10 ans. Tous deux avaient été hospitalisés pour une angiocholite. Les calculs extraits de la VBP, analysés par spectrométrie infrarouge, contenaient 70 % de dipyridamole pour l'un et 30 % pour l'autre (*figure 11*).

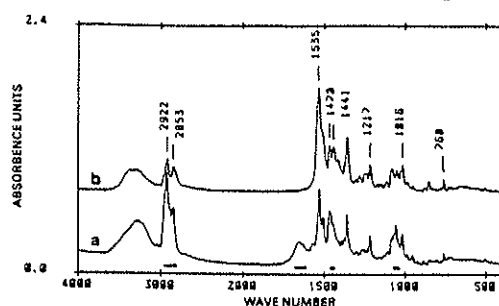


Figure 11. Spectre infrarouge du calcul de l'homme (a) et du dipyridamole pur (b) (88).

D'autres cas ont été décrits depuis, comme celui de cette femme de 85 ans qui prenait 450 mg de dipyridamole par jour depuis 6 ans, et qui a présenté une angiocholite traitée par sphinctérotomie endoscopique. Le calcul extrait contenait 15 % de dipyridamole. Malgré une réduction de posologie à 225 mg par jour, un épisode similaire est survenu moins de 18 mois plus tard, le calcul contenant alors 30 % de dipyridamole.

Une équipe a réalisé une analyse physicochimique systématique d'une série de calculs extraits de 150 malades. Dans 9 cas, soit 6 % des malades, le calcul renfermait du dipyridamole, en proportion variant de 5 à 70 %. Ces 9 malades, 5 hommes et 4 femmes, prenaient du dipyridamole depuis en moyenne 10 ans, et avaient été hospitalisés pour complication aiguë d'un calcul vésiculaire ou cholédocien. Le nombre d'utilisateurs de dipyridamole parmi les 150 malades de cette série est inconnu. Cependant, à ce jour, il s'agit de la seule étude disponible pour apprécier la fréquence de cet effet indésirable (89).

L'expérimentation a permis de montrer que dans les calculs contenant de fortes proportions en dipyridamole libre, le taux du métabolite glucuroconjugué est faible. Par contre dans des calculs à faible teneur en dipyridamole, la proportion en dipyridamole conjugué est relativement importante (7).

Une étude a montré que la fraction médicamenteuse est majoritairement constituée de dipyridamole libre (7). Le contenu des calculs en dipyridamole varie entre 15 et 70 %, le reste étant fait de couches pigmentaires (5) (*figure 12*).



Figure 12. Section d'un calcul biliaire à 70% de dipyridamole (diamètre 13mm) (9).

Par extrapolation à partir des observations déjà réalisées sur la glafénine (90), la nature le plus souvent non-conjuguée du médicament, son association quasi-constante à un mélange bilirubinate-palmitate de calcium et la fréquence de l'hyperleucocytose pourraient évoquer une étiopathogénie infectieuse par déglucuroconjugaison des métabolites sous l'influence de β -glucuronidases bactériennes (2).

Il est probable que beaucoup de calculs contenant du dipyridamole sont méconnus, faute de soumettre systématiquement les calculs biliaires extraits à une analyse physicochimique adaptée. Peu d'articles s'y rapportent et la lithogénèse n'a pas été clairement définie.

IV. 2. LA CEFTRIAZONE.

IV. 2. 1. GENERALITES (18).

La ceftriaxone (DCI) est une céphalosporine, antibiotique de la famille des β -lactamines, semi-synthétique de troisième génération.

En France, elle est spécialisée sous le nom de ROCEPHINE[®] ou sous un de ses génériques comme la CEFTRIAZONE IREX[®] apparaissant au Vidal 2002. Cette spécialité est classée en liste I.

a) les formes pharmaceutiques.

La ceftriaxone s'administre seulement par voie parentérale : intramusculaire ou intraveineuse.

La forme intramusculaire se présente comme une poudre et un solvant pour solution injectable dosé à 1 g/3,5 ml ou à 500 mg/2 ml. Le solvant contient du chlorhydrate de lidocaïne qui est un anesthésique et ne doit donc jamais être administré par voie intraveineuse.

La forme intraveineuse se présente aussi sous forme de poudre et de solvant pour solution injectable mais dosée à 1 g/10 ml, 500 mg/5 ml, 250 mg/ml ainsi que de poudre pour solution injectable à 1 g ou de poudre et de solvant pour solution pour perfusion dosés à 2 g/40 ml. Dans cette forme le solvant est de l'eau pour préparation injectable.

b) les indications.

Cet antibiotique a un très large spectre d'activité en raison de sa résistance aux bêta-lactamase. Il est indiqué dans les infections sévères dues aux germes sensibles à la ceftriaxone (y compris les méningites) comme :

- les infections respiratoires basses. Ceci est valable en particulier chez les sujets à risque (sujet âgé, alcoolique, immunodéprimé, tabagique ou insuffisant respiratoire), notamment pour les pneumopathies bactériennes et les poussées aiguës de bronchite chronique (en deuxième intention) ;
- les infections urinaires sévères et/ou à germes résistants (pyélonéphrites aiguës), les infections urinaires basses associées à un syndrome septique, les poussées aiguës de prostatites chroniques ;
- certaines otites moyennes aiguës de l'enfant et du nourrisson, en cas d'échec ou d'impossibilité d'assurer un traitement adapté par voie orale ;
- la maladie de Lyme disséminée ;
- la prophylaxie des infections postopératoires ;
- en cas de suspicion clinique de *purpura fulminans*.

c) les posologies.

Les posologies de la ROCEPHINE® sont pour les adultes : 1 g par jour en une seule injection pouvant être porté à 2 g par jour en une seule injection selon le poids du patient et la sévérité de l'infection.

Les posologies enfants et nourrissons sont de 50 mg/kg/jour en une seule injection.

Les durées de traitement sont variables selon l'infection allant de 48 heures pour les traitements prophylactiques à 14 jours pour la maladie de Lyme.

Il n'y a pas lieu de modifier les posologies recommandées chez le sujet âgé.

Chez le nourrisson, il est nécessaire d'injecter dans la face antérolatérale de la cuisse.

Pour la voie intramusculaire, il est recommandé de ne pas injecter plus de 1 g du même coté.

Pour la voie intraveineuse, il faut injecter lentement en 2 à 4 minutes.

En perfusion, la durée d'injection est de 30 minutes (91).

d) les contre-indications.

Les contre-indications à l'utilisation de la ROCEPHINE® sont l'allergie aux antibiotiques du groupe des céphalosporines et les contre-indications liées à la lidocaïne c'est-à-dire allergie à la lidocaïne et aux anesthésiques du type amide, les porphyries, le bloc auriculo-ventriculaire non appareillé et le choc cardiogénique.

e) les précautions à prendre.

Les précautions à suivre au moment du traitement:

- la survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
- la prescription de céphalosporine nécessite un interrogatoire préalable.
- l'allergie aux pénicillines étant croisée avec celles aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas, l'utilisation de ces dernières chez des patients pénicillo-sensibles doit être extrêmement prudente voire à proscrire formellement en cas de réaction allergique de type immédiat.
- en cas de douleur de l'hypocondre droit, il est souhaitable de pratiquer une échographie à la recherche d'un précipité biliaire (voir les études ci-après).
- des études ont montré que la ceftriaxone pouvait déplacer la bilirubine de l'albumine sérique. Ainsi, la prudence est de rigueur lorsqu'il s'agit de traiter les nouveau-nés présentant une hyperbilirubinémie. La ceftriaxone ne doit pas être utilisée chez le nouveau-né ayant un risque de développer une encéphalopathie à la bilirubine.
- en cas de traitement prolongé, des contrôles réguliers de la formule sanguine s'imposent.
- en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale associée à une insuffisance hépatique, la posologie devra être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine.
- la ceftriaxone ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium ou à d'autres solutions (on ne peut éliminer le risque d'incompatibilité avec d'autres substances).
- la positivité de tests (antidopage, galactosémie, test de Coombs).

- l'utilisation de la ceftriaxone ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. L'allaitement est possible, toutefois il faudra l'interrompre en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée.
- Sur le plan biologique, la ceftriaxone ainsi que la plupart des céphalosporines ont été associées avec en moyenne des taux élevés d'enzymes hépatiques sériques (surtout ALAT / ASAT) avec des augmentations de bilirubine chez moins de 1% des patients (35). De telles élévations sont souvent transitoires et peuvent disparaître même en continuant le traitement. La relation causale entre les enzymes élevées et la prise du médicament est parfois difficile à établir. En tout cas, la forte incidence d'élévation des ASAT et ALAT dans quelques études, après administration IV de céphalosporines suggère que celles-ci peuvent en effet causer la libération des enzymes hépatiques sous certaines circonstances (41).

f) les interactions médicamenteuses.

L'administration de la ceftriaxone en association avec certains autres médicaments peut poser des problèmes. Par exemple, l'association avec des anticoagulants oraux provoque une augmentation de l'effet de l'anticoagulant et du risque hémorragique. Un contrôle fréquent de la coagulation est nécessaire avec adaptation de la posologie si besoin.

g) les effets secondaires.

Au cours de l'utilisation de la ceftriaxone, un certain nombre d'effets secondaires, réversibles soit spontanément soit après l'arrêt du traitement, ont été observés :

- manifestations cutanées ;
- hypersensibilité ;
- manifestations digestives à type de stomatite, diarrhée, nausées, vomissements, colites pseudomembraneuses ;
- manifestations pancréatiques (pancréatite) ;
- manifestations hématologiques comme une hyperéosinophilie, leuconéutropénie, thrombopénie, anémie hémolytique, agranulocytose ;
- manifestations rénales : altération de la fonction rénale , oligurie, augmentation de la créatinine sérique ;
- manifestations du système nerveux central : céphalées, vertiges, encéphalopathie ;
- les injections intramusculaires sans lidocaïne sont douloureuses ;

- manifestations biliaires que nous développerons ultérieurement.

h) la pharmacocinétique.

Après injection IV de 0,5, 1, ou 2 g de produit, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont respectivement de 82, 151 et 257 mg/l, pour une injection IM de 0,5 ou 1 g de produit, les C_{max} sont de 38 et 76 mg/l en 2 à 3 heures.

L'administration répétée de ceftriaxone en IV quotidiennement provoque une augmentation de 8 % de la C_{max} et de 11 % lors de l'injection en IM (91).

La ceftriaxone IM a une biodisponibilité voisine de 100 %.

Le volume de distribution est compris entre 5,8 et 15,5 litres.

La liaison de la ceftriaxone aux protéines plasmatiques est réversible et saturable. Elle varie de 80 à 95 % ce qui lui permet d'assurer sa diffusion sur 24 heures.

La ceftriaxone est très faiblement métabolisée. Seule la flore intestinale la transforme en métabolites inactifs. Elle est excrétée surtout dans les urines (50 à 60 %) et pour 40 % à 50 % dans la bile.

La demi-vie moyenne d'élimination chez l'adulte est d'environ 6 à 9 heures, ce qui est considérablement long par rapport aux autres céphalosporines et permet de limiter la posologie à une dose par jour.

IV. 2. 2. UNE COMPLICATION : LA PSEUDOLITHIASSE BILIAIRE.

La tolérance à la ceftriaxone est généralement considérée comme bonne mais il a été constaté chez les malades traités par cet antibiotique, qu'il s'agisse d'enfants ou d'adultes, l'apparition de sludge vésiculaire à l'échographie. La ceftriaxone peut induire une « boue biliaire » réversible, qui peut mimer une vraie lithiase cholécystique par ses signes cliniques et son diagnostic par imagerie. Les termes de pseudolithiases biliaires, lithiases cholécystiques réversibles ou « apparent » pseudolithiase sont aujourd'hui utilisés pour désigner le caractère bénin et réversible de cette complication. De rares cas de vraies lithiases biliaires ont été décrits (91, 92).

a) lithogénèse.

Une analyse de sludge après extraction montre qu'il est composé essentiellement d'un sel calcique de ceftriaxone et contient très peu de cholestérol et de bilirubine (5).

Le mécanisme de cette complication est la précipitation intra-vésiculaire de la ceftriaxone sous forme d'un sel de calcium, insoluble. A fortes doses, cet antibiotique arrive, en effet, tel quel en solution très concentrée (20 à 250 fois la concentration sérique) dans les conduits biliaires (93), sous forme d'un anion divalent qui a une forte affinité pour le calcium (94). La ceftriaxone forme alors un sel insoluble avec le calcium qui précipite dès que le seuil de solubilité dans la bile est atteint. Des études in vitro ont montré que le précipité calcium-ceftriaxone peut se produire à des doses de 2 g ou plus par jour chez les adultes (95).

b) caractéristiques de la pseudolithiase.

Le délai d'apparition des pseudolithiases détectables est approximativement de 9 jours (extrêmes de 3 à 22 jours), bien que certaines aient été rapportées après seulement 2 ou 3 administrations dans de rares cas (91).

L'association pseudolithiase et ceftriaxone est généralement asymptomatique; moins d'un tiers des patients ayant une pseudolithiase mise en évidence par sonographie développe des symptômes classiques de la lithiase biliaire.

La découverte est souvent fortuite à l'occasion d'une échographie abdominale ou parfois en raison d'un tableau évoquant une cholécystite aiguë (91).

Le suivi sonographique montre que ces troubles se résolvent spontanément chez pratiquement tous les patients; le temps de résolution variant de 2 à 150 jours après l'arrêt du traitement, bien que quelques variations puissent être attribuables à un protocole de suivi intermittent. Il est important de noter que la pseudolithiase biliaire induite par la ceftriaxone a des caractéristiques en ultrasonographie proche de celles des calculs vésiculaires mais ne doit pas être interprétée comme telle. Certains cas isolés ont mené à une cholecystectomie non indispensable (91).

Cependant lors de lithiases vraies, l'issue est le traitement chirurgical. Rapportons le cas d'un garçon de 13 ans recevant de la ceftriaxone en IV à long terme après un drainage chirurgical d'un empyème sous-dural frontal droit secondaire à une

sinusite. Après 5 semaines, il a développé une douleur abdominale et des signes de pancréatite. L'ultrasonographie abdominale montra une cholélithiase et il subit une cholécystectomie. L'analyse démontra que le calcul biliaire était composé d'environ 80% de ceftriaxone (96).

Bien que les patients de tout âge puissent développer une pseudolithiase biliaire, celles-ci sont plus fréquentes chez les nourrissons et les jeunes enfants recevant de fortes doses de ce produit par rapport à leur poids (60 à 100 mg/kg équivalent à une dose de 4 à 7 g par prise chez un adulte de 70 kg) et dont la durée de traitement est relativement longue.

L'étude des incidences montre que les anomalies sonographiques indicatrices de pseudolithiases biliaires sont observées chez 12 à 43 % des adolescents et des enfants et dans 21 à 25 % chez les adultes traités par ceftriaxone en IV.

Par contre, l'incidence des vraies lithiases est de moins de 0,1 % (91).

La pseudolithiase induite par la ceftriaxone n'est pas l'apanage des services pédiatriques; des cas d'adultes souffrant de cette complication sont relatés dans la littérature comme par exemple le cas d'une femme de 54 ans, traitée pour une méningite bactérienne par de la ceftriaxone en IV et qui développa une cholécystite aiguë. L'imagerie révéla l'existence de calculs ainsi qu'une obstruction du canal cystique. A l'arrêt du traitement, la clinique de la patiente s'améliora et deux semaines plus tard, le scanner hépatobiliaire était normal (94).

c) facteurs favorisants.

L'alimentation parentérale totale, l'insuffisance rénale, l'injection réalisée en bolus rapide de moins de 5 minutes, le traitement à haute dose ont été décrits comme pouvant favoriser l'accumulation biliaire de sels de ceftriaxone et leur précipitation. Chez l'enfant, le jeûne semble être le facteur de risque le plus significatif (97).

Cependant, une étude de Papadopoulou et col. n'a trouvé aucune différence en fonction du sexe, de la dose, de la forme d'administration, du temps de perfusion, de la durée de traitement ou du type ou de la sévérité de l'infection (93). Par contre l'âge semblait jouer un rôle. En effet, sur 44 enfants âgés de 4 jours à 14 ans et traités par de la ceftriaxone pendant 3 à 14 jours, 11 développèrent une pseudolithiase. Les enfants lithiasiques apparaissaient plus âgés (8 ans en moyenne) par rapport à ceux non lithiasiques (1 an en moyenne). Ce résultat peut aussi s'expliquer par le fait que dans cette étude, la posologie était de 100 mg/kg/jour

divisée en deux injections IV égales pendant 5 minutes. Cette incidence de pseudolithiase de 25 % est inférieure à l'incidence de 43 % rapportée par Schaad et col. (98). Ces résultats sont mêmes inférieurs à ceux rapportés par les auteurs pratiquant une injection sur une durée de 30 minutes. Nous pouvons donc penser que le bas âge et la division de la posologie en deux prises peuvent abaisser le risque d'apparition de pseudolithiase biliaire. Le maintien d'apports hydriques conséquents peut aussi jouer un rôle (93).

Une prédisposition familiale semble tout de même intervenir dans l'apparition de lithiase induite par la ceftriaxone. Dans une étude de Stabile et col., sur 41 enfants hospitalisés et traités par de la ceftriaxone pour des infections sévères, 5 déclarèrent une lithiase vésiculaire mise en évidence par de multiples précipités hyperéchogènes après 7 jours de traitement. Quatre d'entre eux avaient des antécédents familiaux maternels de cholélithiases ou de néphrolithiases. L'analyse des calculs montra qu'ils étaient constitués à environ 80 % de ceftriaxone. L'utilisation, l'efficacité et la relativement bonne tolérance de la ceftriaxone sont reconnues et acceptées; cependant il serait peut-être judicieux de changer de traitement antibiotique, si cela s'avère possible, dans le cas de patients ayant des antécédents familiaux de troubles vésiculaires (99).

d) conclusion.

En conclusion, la longueur de la demi-vie de la ceftriaxone (ROCEPHINE®) autorisant une injection unique quotidienne a largement contribué à l'utilisation de cette céphalosporine notamment en pédiatrie. Les possibilités de complications biliaires à type de «sludge» ou «pseudolithiase» vésiculaires ont été largement décrites chez l'adulte comme chez l'enfant. Ce trouble apparaît tôt dans le traitement mais semble se résoudre rapidement à l'arrêt du traitement. La division de la posologie en deux prises égales par jour pourrait diminuer son incidence. L'âge ainsi que l'hérédité pourraient aussi jouer un rôle non négligeable dans le développement de cette pseudolithiase (93).

Il convient aussi de ne pas mélanger la ceftriaxone à d'autres solutions contenant du calcium en raison du risque de précipité.

Des cas isolés de néphrolithiases, d'obstruction biliaire réversible et de pancréatites aiguës ont aussi été documentées avec la ceftriaxone (91).

IV. 3. LA GLAFENINE.

IV. 3. 1. GENERALITES.

La glafénine, antalgique pur, dérivé de l' amino-4-quinoléine, retirée de la pharmacopée en 1989, fait partie de la famille des fénines comportant aussi l'antrafénine et la floctafénine. Elle était spécialisé sous le nom de GLIFANAN[®], PRIVADOL[®] et ADALGUR[®].

Sur le plan métabolique, chez l'homme, l'élimination de la glafénine se fait pour 70% par voie biliaire et pour 30% par voie rénale. Ses principaux métabolites sont les glucuronides de l'acide glafénique et de l'acide 4'-hydroxyglafénique (100). La glafénine et ses métabolites, principalement les acides, ont été impliqués pour la première fois en 1988 dans la survenue de lithiases biliaires; ils avaient été, par contre, plusieurs fois mis en cause pour des lithiases rénales médicamenteuses (101).

IV. 3. 2. CALCULS A GLAFENINE.

Peu d'équipes ont étudié les calculs biliaires à glafénine. Tous les calculs ont été extraits de la VBP et ne contenaient pas de cholestérol.

Les calculs à glafénine ont généralement une surface homogène, finement bosselée, d'aspect amorphe et de couleur noirâtre. Leur section est d'une coloration jaune vif inhabituelle et comporte majoritairement un matériau amorphe, jaune vif, d'aspect protéiforme disposé parfois en couches finement stratifiées (*figure 13*) (7).



Figure 13. Section d'un calcul biliaire à glafénine (X 10) (90).

La similitude des spectres IR de la partie jaune du calcul et de l'acide glafénique (principal métabolite de la glafénine) suggère que ce dernier entre pour environ 80 % dans la composition des calculs (figure 14) (102).

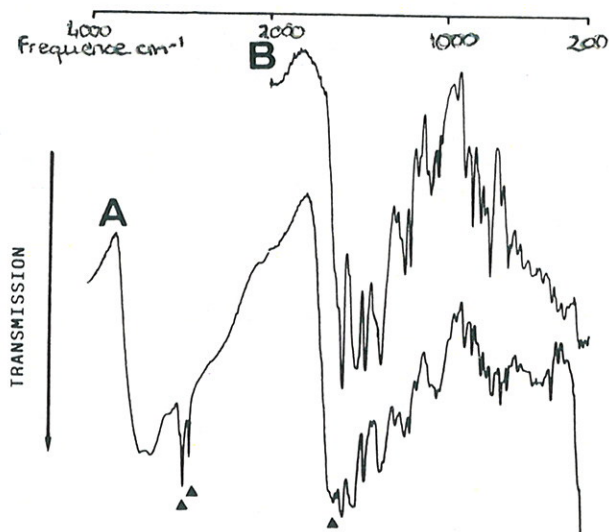


Figure 14. Spectres infrarouges du calcul médicamenteux (A) et de l'acide glafénique (B) (90).

Les calculs sont composés de:

- métabolites de la glafénine (acide glafénique libre, acide glafénique glucuroconjugué, acides hydroxy-4' et hydroxy-2 glafénique) et de glafénine libre;
- protéines;
- bilirubinate de calcium (dans la couche noirâtre superficielle);
- bilirubine libre.

Sur le plan bactériologique, l'examen de la bile prélevée en peropérateur a isolé des germes dont *Streptococcus faecium* et *Enterobacter agglomerans*.

Différents mécanismes peuvent expliquer la présence en quantité importante du médicament dans ces calculs:

- une sécrétion biliaire exagérée du médicament.
- une infection chronique des voies biliaires: Cetta en a démontré la responsabilité dans la genèse des calculs pigmentaires, qui contiennent une proportion non négligeable de protéines (103). Quelques bactéries notamment les *Enterobacteriae*, ont une activité bétaglucuronidasiqye responsable de la déconjugaison de la bilirubine et de la précipitation du bilirubinate de calcium. Ce mécanisme suggère un dépôt primitif de métabolites de la glafénine ou la possibilité de précipité simultané de métabolites de la glafénine et de bilirubinate de calcium. De plus, de forts dosages de glafénine et l'excrétion biliaire de ses métabolites sont responsables des fortes concentrations de dérivés conjugués de la drogue dans la bile. Dans ces conditions, la déconjugaison bactérienne peut libérer une quantité suffisante d'acides glaféniques libres peu solubles pour induire une sursaturation de la bile et la précipitation de ces métabolites (100).
- une lithogénèse possible due aux protéines. Dans ces calculs les métabolites de la glafénine sont toujours associés à des protéines. Ces protéines incluant probablement du matériel bactérien, pourraient avoir une haute affinité pour la glafénine et ses métabolites et pourraient induire la précipitation de cette substance dans les voies biliaires (100).

IV. 3. 3. CONCLUSION.

En pratique, l'existence d'une infection biliaire isolée est bien difficile à mettre en évidence autant d'un point de vue clinique que biologique (7). L'hypothèse d'une infection expliquant la formation de calculs biliaires à glafénine semble être la plus plausible notamment par similitude avec la lithogénèse des calculs rénaux à glafénine (sur 25 patients lithiasiques rénaux à glafénine, 90 % avaient une infection à *Enterobacteriae*) (103).

V. AUTRES MEDICAMENTS SUSCEPTIBLES D'INDUIRE UNE LITHIASE BILIAIRE.

V. 1. SORBITOL.

Capron a émis en 1980 une hypothèse: le sorbitol serait peut-être lithogène. Il est non absorbé au niveau intestinal et présente deux principaux effets au cours de son administration de façon chronique (dose moyenne: 30 g par jour pendant 2 à 3 semaines):

- d'une part, il augmente l'évacuation vésiculaire (probablement par libération accrue de cholécystokinine dans le duodénum);
- d'autre part, il accélère le transit intestinal.

Ces effets combinés entraîneraient une augmentation de la fréquence des cycles entéro-hépatiques avec une mauvaise réabsorption intestinale des acides biliaires.

Il s'ensuivrait une diminution du pool des acides biliaires au niveau de la bile, favorisant la sursaturation en cholestérol et le développement de la lithiase cholestérolique (104).

Cependant aucune étude montrant que la consommation de sorbitol est significativement plus élevée chez les sujets lithiasiques que chez les témoins n'a été publiée.

V. 2. ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE (AUDC).

L'AUDC et l'ACDC sont les deux acides biliaires efficaces dans le traitement des calculs vésiculaires cholestéroliques.

L'AUDC est souvent décrit comme le traitement de choix (105).

Cependant, l'AUDC pourrait être à l'origine de la calcification de certaines lithiases vésiculaires comme rapporté en 1981 par les équipes de Bateson (106) et Raedsch (107) dans une étude chez des sujets porteurs de lithiases radiotransparentes avec vésicule radiologiquement fonctionnelle.

Cette calcification résulterait de la précipitation dans la bile de l'acide glyco-UDC associé au calcium sous forme de glyco-ursodésoxycholate de calcium.

Insistons sur le fait que l'AUDC favoriserait chez certains sujets la calcification de calculs préexistants mais qu'il n'entraînerait en aucun cas la formation de nouveaux calculs.

Cette hypothèse à elle seule ne doit surtout pas faire récuser un traitement par l'AUDC qui fait preuve d'efficacité et d'innocuité (7).

V. 3. NUTRITION PARENTERALE.

La nutrition parentérale totale est associée à des complications hépatobiliaires du type stéatose, cholestase intrahépatique et sludge. Dans certains cas, cette "boue biliaire" dans la vésicule peut conduire à la constitution d'une authentique lithiase pigmentaire.

La nutrition parentérale ne provoque pas de sursaturation de la bile en cholestérol. Par contre, elle entraîne une cholestase et une modification de la composition en pigments biliaires: on constate une augmentation de la bile en bilirubine non

conjuguée (NC) ainsi qu'une augmentation du rapport bilirubine NC / bilirubine totale.

Ces variations peuvent être expliquées par un trouble de la sécrétion biliaire de bilirubine NC.

En effet, le jeûne peut entraîner un défaut de captation de la bilirubine par l'hépatocyte, une augmentation de la production de bilirubine intrahépatocytaire et un défaut de conjugaison de celle-ci.

Ces modifications pourraient ne pas être corrigées par l'apport nutritif parentéral total et seraient donc susceptibles d'augmenter le risque d'apparition d'une lithiase vésiculaire de nature pigmentaire (108).

V. 4. INSULINE.

Il a été suggéré que l'insuline pourrait être responsable de l'apparition d'une bile lithogène.

Le diabète lui-même est considéré par la majorité des auteurs comme un facteur prédisposant à la lithiase biliaire; malgré tout il semblerait que le traitement du diabète, plus que le diabète lui-même, soit responsable des modifications de la composition de la bile.

Il pourrait s'agir d'une augmentation de la synthèse hépatique du cholestérol avec une augmentation de la sécrétion biliaire et de l'élimination fécale du cholestérol.

L'insuline pourrait également entraîner une diminution significative du pool et de l'excrétion des acides biliaries.

Il est cependant possible que d'autres facteurs interviennent dans la formation des calculs, en particulier une atonie vésiculaire due à une neuropathie viscérale diabétique, ou que l'apparente association entre diabète et lithiase biliaire soit en fait la conséquence d'un facteur étiologique commun: obésité et/ou hypertriglycémie de type IV (109, 110).

V. 5. APPORT PRENATAL DE CALCIUM.

En 1985 a été rapporté les cas d'une petite fille de 2 ans présentant une lithiase vésiculaire pure en carbonate de calcium.

La lithiase biliaire est rare chez les enfants et elle se trouve alors le plus souvent associée à une autre pathologie (maladie hémolytique, fibrose du canal cystique, dysfonctionnement iléal). La seule étiologie possible retenue dans le cas de cette petite fille était un apport de carbonate de calcium associé à la vitamine D chez sa mère lors des 4 derniers mois de la grossesse pour une symptomatologie à type de crampes des membres inférieurs. C'est le seul cas décrit où l'apparition d'un calcul de carbonate de calcium pur chez un enfant semble dû à l'apport prénatal du même sel de calcium chez sa mère (111).

V. 6. LOPERAMIDE.

Un traitement avec du loperamide pourrait augmenter le risque de formation de calcul vésiculaire. Une étude sur des volontaires sains a montré que le loperamide diminue de façon significative les acides aminés inducteurs de la motilité vésiculaire, les polypeptides pancréatiques, la bilirubine et l'amylase produite dans le duodénum (112).

V. 7. CHOLESTYRAMINE.

La cholestyramine, résine échangeuse d'ions hypolipémiante, augmente l'excrétion fécale d'acide désoxycholique et cholique ainsi que de leurs dérivés et réduit leur réabsorption. Elle stimule la synthèse des acides biliaires Elle diminue fortement le flux d'acides biliaires. Elle augmente l'index lithogénique de la bile et induit 34% de calculs noirs chez les hamsters. Ces calculs semblent contenir une petite quantité de cholestérol. Aucune étude ne rapporte cet effet secondaire chez l'homme (113).

ANNEXE.

ABBREVIATIONS

- ACDC: acide chénodésoxycholique.
- ADC: acide désoxycholique.
- AINS: anti-inflammatoire non stéroïdien.
- ALAT: alanine aminotransférase.
- ASAT: aspartate aminotransférase.
- AMPc: adénosine monophosphate cyclique.
- ATP adénosine triphosphate.
- AUDC: acide ursodésoxycholique.
- BC: bilirubine conjuguée.
- BNC: bilirubine non conjuguée.
- CCK: cholécystokinine.
- Cmax: concentration maximale.
- CPRE: cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique.
- DCI: dénomination commune internationale.
- DIU: dispositif intra-utérin.
- GH: Growth hormone
- G6PD: glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- HMGCoA: hydroxyméthylglutarylcoenzyme A.
- IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- IM: intramusculaire.
- IR: infra-rouge.
- IV: intraveineux.
- LDL: low density protein.
- LP: libération prolongée.
- LVBP: lithiase de la voie biliaire principale.

NC: non conjugué.

PG: prostaglandine.

SC: sous cutané.

THS: thyroid stimulating hormone

VB: voies biliaires.

VBP: voie biliaire principale.

VO: voie orale.

WHO: world health organization.

BIBLIOGRAPHIE.

BIBLIOGRAPHIE

1. **GAINANT A., SAUTEREAU D.**
Pathologie digestive et abdominale.
Ellipses, Paris, 1996, 249-273.
2. **GAUTIER A.**
Calculs biliaires médicamenteux et dipyridamole.
Thèse de doctorat en pharmacie, Limoges, 1998, 160 p.
3. **LOMBIN DEMASLES L.**
Traitement coelioscopique de la lithiase de la voie biliaire principale: à propos d'une étude rétrospective portant sur 53 cas.
Thèse de doctorat en médecine, Limoges, 1999, 128 p.
4. **SALEMBIER Y.**
La lithiase biliaire: traitement chirurgical.
Chirurgies, 1988. 123 p.
5. **BUFFET C., PELLETIER G., PRAT F.**
Lithiase biliaire.
Collection conduites, DOIN Ed., Paris, 2000, 91 p.
6. **LIEBAERT M.P.**
Association lithiase biliaire et cirrhose hépatique alcoolique: étude prospective des facteurs étiopathogéniques sur 56 cas.
Thèse de doctorat en médecine, Limoges, 1994, 114 p.
7. **TAGUET C.**
Lithiase biliaire médicamenteuse: à propos d'un cas de calcul biliaire à base de glafénine.
Thèse de doctorat en médecine, Limoges, 1988, 169 p.
8. **MALERBI E.**
Epidémiologie et facteurs prédictifs de la lithiase vésiculaire opérée.
Thèse de doctorat en médecine, Limoges, 1998, 122 p.

9. **MOESCH C.**
Analyse de calculs digestifs par spectrophotométrie infrarouge.
L'Eurobiologiste, 1996, XXX (223), 57-301.

10. **ERLINGER S.**
Physiopathologie, épidémiologie et histoire naturelle de la lithiase biliaire.
Encycl. Méd. Chir., (Paris- France), Foie-Pancréas, 7047 A¹⁰, 09-1986,
10 p.

11. **MOESCH C., SAUTEREAU D., BERRY P., CESSOT F.,
GAINANT A., RABY C., PILLEGAND B.**
Library of reference infrared spectra for the analysis of gallstones.
Gastroenterology, 1991, 100 (5- Part. 2), A.776 (Abstract).

12. **MANOEUVRE J.**
Calculs biliaires. Composition et analyse par spectrophotométrie
infrarouge.
Thèse doctorat en pharmacie, Limoges, 1989, 264 p.

13. **HOLZBACH R.T., KIBE A.**
Pathogenesis of cholesterol gallstones. In Gallstones.
COHEN SD., SOLOWAY RD. Ed. Churchill Livingstone, New-York,
1985, 73-100.

14. **TROTMAN BW.**
Formation of pigment gallstones. In gallstones.
COHEN SD., SOLOWAY RD. Ed. Churchill Livingstone, New-York,
1985, 299-307.

15. **MAKI T., MATSUSHIRO T., SUZUKI N.**
Clarification on the nomenclature of pigment gallstones.
Am. J. Surg., 1982 (144), 302-305.

16. **SOLOWAY R.D., TROTMAN B.W., OSTROW J.D.**
Pigment gallstones.
Gastroenterol., 1977, 72, 167-182.

17. **OSTROW J.D.**
The etiology of pigment gallstones.
Hepatol., 1984, 4, 215S-222S.

18. **Dictionnaire VIDAL**
Edition du Vidal, Paris, 2002.
19. **GAINANT A.; ANTARIEU S.; MATHONNET M.**
Traitement chirurgical de la lithiase biliaire et de ses complications.
Editions Techniques, Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), hépatologie,
7-047-G-10, 1995, 10 p.
20. Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. A report from Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center.
N. Engl. J. Med., 1974, 290 (1), 15-9.
21. **ELIAKIM R.; ABULAFIA O.; SHERER D.M.**
Estrogen, progesterone and the gastrointestinal tract.
J. Reprod. Med. Obstét. Gynecol., 2000, 45 (10), 781-88.
22. **LA VECCHIA C.; NEGRI E.; D'AVANZO B.; PARAZZINI F.; GENTILE A.; FRANCESCHI S.**
Oral contraceptives and non-contraceptive oestrogens in the risk of gallstone disease requiring surgery.
J. Epidemiol. Community Health, 1992, 46 (3), 234-6.
23. **EVERSON G.T.; McKINGLEY C.; KEM F. Jr.**
Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism.
J. Clin. Invest. 1991, 87 (1), 237-46.
24. **UHLER M.L.; MARKS J.W.; JUDD H.L.**
Estrogen replacement therapy and gallbladder disease in postmenopausal women.
Menopause, 2000, 7 (3), 162-167.
25. **INTERNATIONAL COLLABORATIVE POST-MARKETING SURVEILLANCE OF NORPLANT.**
Post marketing surveillance of NORPLANT® contraceptive implants: II non reproductive health 1.
Contraception, 2001, 63 (4), 187-209.

26. **ANGELIN B.; OLIVECRONA H.; REINHER E.; RUDLING M.; STAHLBERG D.; ERIKSSON M.; EWERTH S.; HENRIKSSON P.; EINARSSON K.**
Hepatic cholesterol metabolism in estrogen-treated men.
Gastroentérol., 1992, 103 (5), 1657-63.
27. **GRODSTEIN F.; COLDITZ G.A.; STAMPFER M.J.**
Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study.
Obstet. Gynecol., 1994, 83 (1), 5-11.
28. **VAN EPERCUM K. J.; VAN BERGE HENEGOUWEN G. P.; VERSCHOOR L.; STOELWINDER B.; WILLEKENS F. L. H.**
Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women.
Gastroenterol. 1991, 100, 482-88.
29. **UHLER M. L.; MARKS J. W.; VOIGT B. J.; JUDD H. L.**
Comparison of the impact of transdermal versus oral estrogens on biliary markers of gallstone formation in postmenopausal women.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83 (2), 410-4.
30. **SARMIENTO J.M.; DE PABLOS I.; ORTEGA D.; SOBRINO J.A.; BORQUE M.; GONZALEZ I.F.; MALLEEN A.; MONTES E.; ARROYO M.; REPRESA J.F.**
Gallbladder oestrogen receptors in patients with gallstones.
British journal of surgery, 1995, 82, 11, 17.
31. **BATESON M.C.; MACLEAN D.; ROSS P. E.; BOUCHIER I. A.**
Clofibrate therapy and gallstone induction.
Am. J. Dig. Dis., 1978, 23 (7), 623-8.
32. **CAROLI-BOSC F.X.; LE GALL P.; PUGLIESE P.; DELABRE B; CAROLI-BOSC C.; DEMARQUAY J.F.; DELMONT J.P.; RAMPAL P.; MONTET J.C.**
Role of fibrates and HMG-CoA reductase inhibitors in gallstone formation: epidemiological study in an unselected population.
Dig. Dis. Sci., 2001, 46 (3), 540-4.
33. **Dictionnaire VIDAL**
Edition du Vidal, Paris, 1999.

34. **COLAO A.; LOMBARDI G.**
Growth hormon and prolactin excess.
Lancet, 1998, 352 (9138), 1455-61.
35. **HUTCHINSON TA., SHAHAN DR., ANDERSON ML.(Eds.)**
DRUGDEX* SYSTEM.
Micromedex, Inc., Englewood, Colorado, (Ed. expires 09/01).
36. **STAHLBERG D.; REIHNER E.; RUDLING M.; BERGLUND L.; EINARSSON K.; ANGELIN B.**
Influence of bezafibrate on hepatic cholesterol metabolism in gallstone patients: reduced activity of cholesterol 7- α hydroxylase.
Hepatol., 1995, 21 (4), 1025-30.
37. **KAWAMOTO T.; KAJIYAMA G.; MARUHASHI A.; MIZURO T.; YAMADA K.; FUJIYAMA M.; MIYOSHI A.**
The influence of dietary cholesterol on the lithogenesis of bile in rats treated by clofibrate.
Hiroshima J. Med. Sci., 1981, 30 (2), 47-54.
38. **WILSON I.R.; HURRELL M.A.; PATTINSON N.R.; CHAPMAN B.A.**
The effect of simvastatin and bezafibrate on bile composition and gallbladder emptying in female non-insulino-dependant diabetics.
J. Gastroenterol. Hepatol., 1994, 9 (5), 447-51.
39. **ERIKSSON M.; ANGELIN B.**
Bezafibrate therapy and biliary lipids: effects of short-term and long-term treatment in patients with various forms of hyperlipoproteinaemia.
Eur. J. Clin. Invest., 1987, 17 (5), 396-401.
40. **MAZZELLA G.; BAZZOLI F.; VILLANOVA N.; SIMONI P.; FESTI D.; RODA A.; ALDINI R.; RODA E.**
Effect of gemfibrozil administration on biliary lipid secretion in hyperlipidemic patients. A cross-over study with clofibrate.
Scand. J. Gastroenterol., 1990, 25 (12), 1227-34.
41. Meyler's side effects of drugs.
Dukes M.N.G., Aronson J.K., fourteenth édition, elsevier, New-York, 2000, 1876 p.

42. **LEISS O.; MEYER-KRAHMER K.; VON BERGMANN K.**
Biliary lipid secretion in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. Influence of bezafibrate and fenofibrate.
J. Lipid. Res., 1986, 27 (7), 213-23.
43. **SPES C.H.; ANGERMANN C.E.; BEYER R.W.; SCHREINER J.; LEHNERT P.; KEMKES B.M.; THEISEN K.**
Increased incidence of cholelithiasis in heart transplant recipients receiving cyclosporine-therapy.
J. Heart Transplant, 1990, 9 (4), 404-7.
44. **SEKELA M.E.; HUTCHINS D.A.; YOUNG J.B.; NOON G.P.**
Biliary surgery after cardiac transplantation.
Arch. Surg. 1991; 126 (5): 571-3.
45. **PETERSEIM D.S.; PAPPAS T.N.; MEYERS C.H.; SHAEFFER G.S.; MEYERS W.C.; VAN TRIGT P.**
Management of biliary complications after heart transplantation.
J. Heart Lung Transplant, 1995, 14 (4), 623-31.
46. **BEGOS D.G.; FRANCO K.L. BALDWIN J.C. et al.**
Optimal timing and indications for cholecystectomy in cardiac transplant patients.
World J. Surg., 1995, 19, 661-7.
47. **GIRARDET R.E.; ROSENBLOOM P.; DE WEESE B.M. et al.**
Significance of asymptomatic biliary tract disease in heart transplant recipients.
J. Heart Transplant., 1989, 8, 391-9.
48. **BALLANTYNE C.M.; PODET E.J.; PATSCH W.P. et al.**
Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels.
JAMA, 1989, 262, 53-56.
49. **EDWARDS B.D.; BHATNAGAR D.; MACKNESS M.I. et al.**
Effect of low-dose cyclosporine on plasma lipoproteins and markers of cholestasis in patients with psoriasis.
Q. J. Med., 1995, 88, 109-13.

50. **LORD R. V. N., COLEMAN M. J.**
Cholecystectomy in cardiothoracic organ transplant recipients.
Arch. Surg., 1998, 133, 73-8.
51. **STECK T.B.; COSTANZO-NORDIN M.R.; KESHAVARZIAN A.**
Prevalence and management of cholelithiasis an heart transplant patients.
J. Heart Lung Transplant., 1991, 10, 1029-32.
52. **COLON R; FRAZIER O.H.; KAHAN B.D. et al.**
Complications in cardiac transplant patients requiring general surgery.
Surg., 1988, 103, 32-8.
53. **QUENEAU P.E.; BERTAULT-PERES P., GUITAOUI M. et al.**
Improvement of cyclosporine A-induced cholestasis by
tauroursodeoxycholate in a long-term study in the rat.
Dig. Dis. Sci., 1994, 39, 1581-5.
54. **MILAS M., RICKETTS R.R., AMERSON J.R., KANTER K.,
ALDRETE J.S., PAPPAS T.N., SUGERMAN H.J., BENTLEY F.R.,
MILAS M.**
Management of biliary tract stones in heart transplant patients.
ACC Curr. J. Rev., 1997, 6 (3), 81.
55. **WHITINGTON P.F.; BLACK D.D.**
Cholelithiasis in premature infants treated with parenteral nutrition and
furosemide.
J. Pediatr., 1980, 97, 647-9.
56. **TRENDLE M.C.; MOERTEL C.G.; KVOLS L.K.**
Incidence and morbidity of cholelithiasis in patients receiving chronic
octreotide for metastatic carcinoid and malignant islet cell tumors.
Cancer, 1997, 79 (4), 830-3.
57. **RANDALL L.H.; SHADDY R.E.; STURTEVANT J.E. et al.**
Cholelithiasis in infants receiving furosemide: a prospective study of the
incidence and one-year follow-up.
J. Perinatol., 1992, 12, 107-111.
58. **BLICKMAN J.G.; HERRIN J.T.; CLEVELAND R.H. et al.**
Coexisting nephrolithiasis and cholelithiasis in premature infants.
Pediatr. Radiol., 1991, 21, 363-4.

59. **PRANDOTA J.**
Clinical pharmacology of furosemide in children: a supplement.
Am. J. Ther., 2001, 8 (4), 275-89.
60. **STROUBOU E.; DAWN G.; FORSYTH A.**
Ursodeoxycholic acid causing exacerbation of dermatitis herpetiformis.
J. Am. Acad. Dermatol., 2001, 45 (2), 319-320.
61. **WILCOX D.T., CASSON D.; BOWEN J., THOMAS A., BRUCE J.**
Cholelithiasis in early infancy.
Pediatr. Surg. Int., 1997, 12, 198-199.
62. **HADDAD S.; HAGE G.; SUKKARIEH A.; GHORAYEB Z.; ATALLAH N.**
Spontaneous resolution of cholelithiasis in an infant.
J. Med. Liban., 1996, 44 (4), 230-2.
63. **HARMAT; JOJANTB.**
Coordinated ultrasound screening of infants: hungry experience.
Eur. J. Ultrasound., 2002, 12 (3), 209-19.
64. **SAUTEREAU D., MOESCH C., CESSOT F., PILLEGAND B.**
Lithiase biliaire médicamenteuse.
Editions Techniques, Encycl. Méd.Chir. (Paris-France), Hépatologie, 1994, F.a. 7-047-A-10, 1994, 3 p.
65. **KO C. W.; SEKIJIMA J.H.; LEE S.P.**
Biliary sludge.
Ann. Intern. Med., 1999, 130 (4), 301-11.
66. **PEREIRA S.P.; HUSSAINI S.H.; MURPHY M.; WASS J.A.H.; DOWLING R.H.**
Octreotide increases the proportions of arachidonic acid-rich phospholipids in gall-bladder bile.
Aliment. Pharmacol. Ther., 2001, 15 (9), 1435-43.
67. **LANCRANJAN I.; ATKINSON A.B.**
Results of a European multicenter study with sandostatin LAR in acromegalic patients. Sandostatin LAR group.
Pituitary, 1999, 1 (2), 105-14.

68. **SCARPIGNATO C.; PELOSINI I.**
Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview.
Chemotherapy, 2001, 47, suppl 2, 1-29.
69. **RADETTI G.; GENTILIL.; PAGANINI C.; MESSNER H.**
Cholelithiasis in a newborn following treatment with the somatostatin analogue octreotide.
Eur. J. Ped., 2000, 159 (7), 550.
70. **TURNER H.E.; LINDSELL D.R.M.; VADIVALE A.; THILLAINAYAGAM A.V.; WASS J.A.H.**
Differing effects on gallbladder motility of lanréotide SR and octréotide LAR for treatment of acromegaly.
Eur. J. Endocrinol., 1999, 141, 590-4.
71. **WYMENGA A.N.; ERIKSSON B.; SALMELA P.I.**
Efficacy and safety of prologed-release lanreotide.
J. Clin. Oncol., 1999, 1111-7.
72. **AHRENDT S.A.; McGUIRE G.E.; PITT H.A.; LILLEMOE K.D.**
Why does somatostatin cause gallstones?
Am. J. Surg., 1991, 161, 177-83.
73. **STRICHARTZ S.D.; ABEDIN M.Z.; ABOU M.S.; ROSLYN J.J.**
The effects of amiloride on biliary calcium and cholesterol gallstone formation.
Ann. Surg., 1989, 209, 152-6.
74. **MOSER A.J.; GIURGIU D.I.N.; MORGENSTERN K.E.; ABEDIN Z.R.; ROSLYN J.J.; ABEDIN M.Z.**
Octreotide stimulates calcium secretion by the gallbladder: a risk for gallstones.
Surgery, 1999, 125, 509-513.
75. **VEYSEY M.J.; THOMAS L.A.; MALLET A.I.; JENKINS P.J.; BESSET G.M.; WAAS J.A.S.; MURPHY G.M.; DOWLING R.H.**
Prolonged large bowel transit increases serum deoxycholic acid: a risk of factor for octreotide induced gallstones.
Gut, 1999, 44, 675-681.

76. **MANDAL M.B., GUPTA N.K., SHUKLA V.K., DESHPANDE S.B.**
In vitro contractility of human gall bladder in cholelithiasis patients.
Physiopathology, 1998, 5, suppl 1, 262.
77. **HUIDOBRO J.P.; HUIDOBRO F.**
Acute morphine tolerance in new-born and young rats.
Psychopharmacologia, 1973, 28 (1), 27-34.
78. **ANGELINI D.J.**
Obstetric triage: management of acute non obstetric abdominal pain in pregnancy.
Journal of nurse midwifery, 1999, 44 (6), 572-84.
79. **WANG Z.; WU J.; MIAO X.**
Study on CCK-induced gallbladder emptying with real time ultrasonography
Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 1995, 34 (6), 385-7.
80. **HUTTON S.W.; SIEVERT C.E.; VENNES J.A., DUANE D.W.**
Inhibition of gallstone formation by sphincterotomy in the prairie dog: reversal by atropine.
Gastroenterol., 1982, 82 (6), 1308-13.
81. **TOKUMINE F.; SUNAGAWA T.; SHIOHIRA Y.; NAKAMOTO T.; MIYAZATO F.; F.A.C.P.; MUTO Y.**
Drug-associated cholelithiasis: a case of sulindac stone formation and the incorporation of sulindac metabolites into the gallstones.
Am. J. Gastroentérol., 1999, 94 (8), 2285-8.
82. **GIBSON T.P.; DOBRINSKA M.R.; LIN J.H. et al.**
Biotransformation of sulindac in end-stage renal disease.
Clin. Pharmacol. Ther., 1987, 42, 82-8.
83. **AKASHI E.; ICHIRO Y.; KIICHI T. SHINICHI W.; TAKESHI T.; KENTARO S.**
Sulindac associated choledocholithiasis.
Am. J. Gastroenterol., 1999, 96 (7), 2283-5.
84. Rare complication with sulindac.
FDA drug bull. 1989, 4.

85. **GREAVES R.R.; O'DONNELL L.J.; FARTHING M.J.**
Differential effect of prostaglandins on gallstone-free and gallstone-containing human gallbladder.
Dig. Dis. Sci., 2000, 45 (12), 2376-81.
86. **SATOSHI ITO, HISASHI HASEGAWA, SATORU NOZAWA, HAJIME ISHIKAWA, CHIKAKO TOHYAMA, KIYOSHI NAKAZONO, AKIRA MURASAWA, MAZAAKI NAKANO, KEIZO ONUKI, MAZAAKI ARAKAWA.**
Gallstones in patients with rheumatoid arthritis.
J. Rheum., 1999, 26 (7), 1458-1466.
87. **BEISENHERZ G.; KOSS F.; KLATT L.; BINDER B.**
The absorption and excretion of 2,6-bis (diethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido-(5,4-d) pyrimidine after oral administration.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1965, 158, 380-8.
88. **MOESCH C.; SAUTEREAU D.; GAINANT A.; PILLEGAND B.**
Biliary drug lithiasis: dipyridamole gallstones.
Lancet, 1992, 340, 1353.
89. **Calculs biliaires contenant du dipyridamole.**
La revue prescrire, 1998, 18 (187), 598.
90. **MOESH C., GAINANT A., SAUTEREAU D.**
Lithiase biliaire de glafénine. Identification par spectrophotométrie infrarouge.
Gastroentérol. Clin. Biol., 1988, 12, 387-389.
91. **BONNET JP., ABIB L., DABHAR A., LEVY A., SOULIER Y., BLANGY S.**
Early biliary pseudolithiasis during ceftriaxone therapy for acute pyelonephritis in children: a prospective study in 34 children.
Eur. J. Pediatr. Surg., 2000, 10 (6), 368-71.
92. **ROBERTSON F.M. ; CROMBLEHOLME T.M. ; BARLOW S.E. ; VERHAVE M. ; BROWN D.**
Ceftriaxone choledocholithiasis.
Pediatr., 1996, 98 (1), 133-5.

93. **PAPADOPOULOU F., EFREMIDIS S., KARYDA S., BADOURAKI M., KARATZA E., PANTELIADIS C., MALAKA K.**
Incidence of ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis.
Acta Paediatrica, 1999, 88 (12), 1352-5.
94. **LORBERBOYM M.; MACHADO M.; GLAJCHEN N.; PERTSEMLIDIS D.**
Transient false positive hepatobiliary scan associated with ceftriaxone therapy.
Clin. Nucl. Med., 1996, 21 (1), 4-7.
95. **DE MOOR R.A.; EGBERTS A.C.; SCHRODER C.H.**
Ceftriaxone-associated nephrolithiasis and biliary pseudolithiasis.
Eur. J. Pediatr. , 1999, 158 (12), 975-7
96. **LOPEZ A.J.; O'KEEFE P.; MORRISSEY M. PICKLEMAN J.**
Ceftriaxone-induced cholelithiasis.
Ann. Intern. Med., 1991, 115 (9), 712-4.
97. **CHEVREL J., BARBIER R., MONDETEGUY J.**
Pseudolithiasse vésiculaire transitoire apparue précocement sous traitement par ceftriaxone.
Arch. pediatr., 1999, 6, 336.
98. **SCHAAD U.B. ; WEDGWOOD-KRUCKO J. ; TSCHAEPPELER H.**
Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children.
Lancet, 1988, 2, 1411-3.
99. **STABILE A.; FERRARA P. ; MARIETTI G. ; MARESCA G.**
Ceftriaxone-associated gallbladder lithiasis in children.
Eur. J. Pediatr., 1995, 154 (7), 590.
100. **MOESCH C.; DAUDON M.; LEYMARIE J.; RABY C.**
Glaphenine-containing gallstones.
Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 1993, 31 (5), 329-33.
101. **DAUDON M.; PROTAT M.F.; REVEILLAUD R.J.**
Renal toxicity of glafenine in man; renal stones and acute renal failure.
Ann. Biol. Clin. (Paris), 1983, 41 (2), 105-11.

102. **MOESCH C.; GAINANT A.; SAUTEREAU D.**
Glaphenine biliary lithiasis: identification by infrared spectrophotometry.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1988, 12 (4), 387-9.
103. **CETTA F.; DE NISI A.; IUDICONE R.; TOMASSINI E.; SAGGESE N.; CALFA C.; PETRINI C.**
Recurrent calculi are more frequent than residual ones in reinterventions on the biliary tract for lithiasis.
Minerva Med., 1986, 24, 77(12), 479-82.
104. **CAPRON J.P.**
Le sorbitol: un nouveau médicament lithogène?
Gastroenterol. Clin. Biol., 1980, 4, 383-85.
105. **KOWDLEY K.V.**
Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease.
Am. J. Med., 2000, 108 (6), 481-6.
106. **BATESON M.C.; BOUCHIER I.A.; TRASH D.B.; MAUGDAL D.P., NORTHFIELD T.C.**
Calcification of radiolucent gallstone during treatment with ursodeoxycholic acid.
Br. Med. J., 1981, 283 (6292), 645-6.
107. **RAEDSCH R.; STIEHL A.; CZYGAN P.**
Ursodeoxycholic acid and gallstone calcification.
Lancet, 1981, 2 (8258), 1296.
108. **ANGELICO M.; DELLA GUARDIA P.**
Review article: hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition.
Aliment. Pharmacol. Ther., 2000, 14, suppl 2, 54-57.
109. **MISCIAGNA G.; GUERRA V.; DI LEO A.; CORREALE M.; TREVISAN M.**
Insulin and gallstones: a population case control study in southern Italy.
Gut, 2001, 48 (5), 737-8.

110. **CHAPMAN B.A.; WILSON I.R.; FRAMPTON C.M.; CHISHOLM R.J., STEWART N.R.; EAGAR G.M.; ALLAN R.B.**
Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus.
Dig. Dis. Sci., 1996, 41 (11), 2222-8.
111. **POWELL R.N.**
Pure calcium carbonate gallstones in a two year old in association with prenatal calcium supplementation.
J. Pediatr. Surg., 1985, 20 (2), 143-4.
112. **THIMISTER P.W.; HOPMAN W.P.; VAN ROERMUND R.F.; WILLOEMS H.L.; ROSNEBUSTH G.; WOESTENBORGHES R.; JANSEN J.B.**
Inhibition of pancreaticobiliary secretion by loperamide in humans.
Hepatol., 1997, 26 (2), 256-61.
113. **BOEHLER N.; RIOTTOT M.; FERZOU J.; SOUIDI M.; MILLIAT F.; SEROUGNE C. ; SMITH J.L.; LUTTON C.**
Antilithiasic effect of β -cyclodextrin in LPN hamster: comparison with cholestyramine.
J. Lip. Res., 1999, 40, 726-34.

SOMMAIRE.

LITHIASE BILIAIRE

MEDICAMENTEUSE

A- Généralités sur les lithiases biliaire:	8
I- Lithiases vésiculaires:	9
I. 1. Rappels anatomiques	9
I. 2. Epidémiologie et facteurs de risque	13
I. 2. 1. Prévalence des lithiases	13
I. 2. 2. Facteurs de risque	14
a) les facteurs de risque de la lithiase cholestérolique	
b) les facteurs de risque de la lithiase pigmentaire	
• calculs pigmentaires noirs	
• calculs pigmentaires bruns	
c) autres facteurs de risque	
I. 3. Physiopathologie des lithiases	18
I. 3. 1. Physiopathologie de la sécrétion biliaire	18
I. 3. 2. Constitution chimique des calculs	20
I. 3. 3. Lithogénèse des calculs vésiculaires	21
a) lithogénèse des calculs cholestéroliques	
b) lithogénèse des calculs pigmentaires	
• calculs pigmentaires bruns	
• calculs pigmentaires noirs	
I. 3. 4. Autres calculs	28
a) la microlithiase	
b) le sludge	
c) la lithiase calcique	
d) le calcul médicamenteux	
I. 4. Diagnostic	29
I. 4. 1. Clinique	29
a) les signes fonctionnels	

b) le diagnostic différentiel	
c) évolution	
I. 4. 2. Examens complémentaires	31
a) biologie	
b) imagerie	
I. 5. Traitements de la lithiase vésiculaire	33
I. 5. 1. Traitement symptomatique	34
a) les antalgiques	
b) les antispasmodiques	
c) l'antibiothérapie	
d) la réanimation hydroélectrolytique	
I. 5. 2. Traitement médicamenteux	35
a) dissolution chimique des calculs cholestéroliques	
b) dissolution <i>in situ</i> (litholyse de contact)	
I. 5. 3. Traitements chirurgicaux	38
a) cholécystectomie	
b) cholécystostomie LIC	
c) lithotritie extra-corporelle	
d) lithotritie intra-corporelle	
e) traitement palliatif	
II. Les complications de la lithiase biliaire	43
II. 1. La lithiase de voie biliaire principale (LVBP)	43
II. 1. 1. Les symptômes de la LVBP	43
II. 1. 2. Diagnostic de la LVBP	45
a) diagnostic clinique	
b) diagnostic biologique	
c) imagerie	
II. 1. 3. Le traitement de la LVBP	48
II. 2. La lithiase intra-hépatique	51
II. 3. Les complications aiguës	52

II. 3. 1. Les complications infectieuses	53
a) cholécystite aiguë	
- généralités	
- diagnostic clinique	
- diagnostic biologique	
- imagerie	
- diagnostic différentiel	
- traitement	
- évolution	
b) angiocholite lithiasique	
- généralités	
- diagnostic	
- traitement	
c) abcès hépatiques	
II. 3. 2. Les complications aiguës obstructives	58
a) formes ictériques	
b) pancréatite aiguë	
c) iléus biliaire	
d) cancer de la vésicule biliaire	
II. 4. Les complications chroniques	60
II. 4. 1. Cirrhose biliaire	
II. 4. 2. Cholangite sclérosante	
II. 4. 3. Cholangiocarcinome	
II. 4. 4. Cholécystite chronique	
B- Lithiase biliaire médicamenteuse	62
I. Médicaments inducteurs de lithiase par sursaturation de la bile en cholestérol.	63
I. 1. Contraceptifs oraux et autres oestroprogestatifs	63
I. 1. 1. Etude épidémiologique	64
I. 1. 2. Approche physiopathologique	65
a) sur la composition de la bile	
b) sur la motricité vésiculaire	
c) corrélation avec la lithogénèse des calculs cholestéroliques	

I. 1. 3. Etudes cliniques	67
I. 1. 4. Conclusion	69
I. 2. Les hypolipémiants	69
I. 2. 1. Hyperlipidémie et calculs cholestéroliques	70
I. 2. 2. Hypolipémiants et pathologie biliaire	70
a) statines et lithiases biliaires	
b) fibrates et lithiases biliaires	
I. 2. 3. Le clofibrate	71
I. 2. 4. Autres fibrates	73
I. 2. 5. Conclusion	75
I. 3. La ciclosporine	75
I. 3. 1. Généralités	75
a) les formes pharmaceutiques	
b) les indications	
c) les posologies	
d) les contre-indications	
e) les précautions d'emploi	
f) les interactions médicamenteuses	
g) les effets indésirables	
h) la pharmacocinétique	
I. 3. 2. Lithogénèse induite par la ciclosporine	79
a) prévalence	
b) caractéristiques de l'effet secondaire	
c) mécanisme de la lithogénèse	
d) prise en charge	
e) conclusion	
I. 4. Le furosémide	85
I. 4. 1. Généralités	85
a) les formes pharmaceutiques	
b) les indications	
c) les posologies	
d) les contre-indications	
e) les précautions d'emploi	
f) les interactions médicamenteuses	
g) les effets indésirables	
h) la pharmacodynamie	
i) la pharmacocinétique	
I. 4. 2. Lithiases induites par le furosémide	90

II. Médicament inducteur de lithiase par sursaturation de la bile en bilirubine: la dapsonne	92
II. 1. Généralités	92
II. 1. 1. La forme pharmaceutique	92
II. 1. 2. Les indications	92
II. 1. 3. Les posologies	93
II. 1. 4. Les contre-indications	93
II. 1. 5. Les précautions d'emploi	94
II. 1. 6. les interactions médicamenteuses	94
II. 1. 7. Les effets secondaires	94
II. 1. 8. La pharmacocinétique	95
II. 2. Lithogénèse induite par un effet indésirable	95
III. Médicaments inducteurs de lithiase biliaire par stase vésiculaire	96
III. 1. La somatostatine et ses analogues	96
III. 1. 1. La somatostatine naturelle	96
a) les formes pharmaceutiques	
b) les indications	
c) les posologies	
d) la pharmacocinétique	
III. 1. 2. L'octréotide	97
a) les formes pharmaceutiques	
b) les indications	
c) les posologies	
d) les contre-indications	
e) les précautions d'emploi	
f) les interactions médicamenteuses	
g) les effets indésirables	
h) la pharmacodynamie	
i) la pharmacocinétique	
III. 1. 3. Le lanréotide	103
a) les formes pharmaceutiques	
b) les posologies	
c) la pharmacodynamie	
d) la pharmacocinétique	

III. 1. 4. Calculs vésiculaires à somatostatine et analogues	104
a) nature des calculs	
b) prévalence	
c) lithogénèse	
d) traitement	
III. 1. 5. Conclusion	109
III. 2. Les morphiniques	109
III. 3. Les hormones progestatives	111
III. 4. Les anticholinergiques	112
III. 5. Le sulindac	113
III. 5. 1. Généralités	113
a) les formes pharmaceutiques	
b) les indications	
c) les posologies	
d) les contre-indications	
e) les précautions d'emploi	
f) les interactions médicamenteuses	
g) les effets indésirables	
h) pharmacocinétique	
III. 5. 2. Description d'un cas clinique	117
IV. Médicaments inducteurs de lithiase biliaire par précipitation de substance en excès	122
IV. 1. Le dipyridamole	122
IV. 1. 1. Généralités	122
a) les formes pharmaceutiques	
b) les indications	
c) les posologies	
d) la pharmacocinétique	
e) la pharmacologie	
f) les contre-indications	
g) les effets indésirables	
h) interactions médicamenteuses	
i) les précautions d'emploi	

IV. 1. 2. Hypothèse de lithogénèse de calcul médicamenteux à dipyridamole	127
IV. 2. La ceftriaxone	129
IV. 2. 1. Généralités	129
a) les formes pharmaceutiques	
b) les indications	
c) les posologies	
d) les contre-indications	
e) les précautions d'emploi	
f) les interactions médicamenteuses	
g) les effets indésirables	
h) la pharmacocinétique	
IV. 2. 2. Une complication: la pseudolithiase biliaire	133
a) lithogénèse	
b) caractéristiques de la pseudolithiase biliaire	
c) facteurs favorisants	
d) conclusion	
IV. 3. La glafénine	137
IV. 3. 1. Généralités	137
IV. 3. 2. Calculs biliaires à glafénine	137
IV. 3. 3. Conclusion	140
V. Autres médicaments susceptibles d'induire une lithiase biliaire	140
V. 1. Sorbitol	140
V. 2. Acide ursodesoxycholique	141
V. 3. Nutrition parentérale	141
V. 4. Insuline	142
V. 5. Apport prénatal de calcium	143
V. 6. Lopéramide	143
V. 7. Cholestyramine	143

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 327.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

ANNEXE	144
ABREVIATIONS	145
BIBLIOGRAPHIE	147

REVOLTE (Delphine). — Lithiase biliaire médicamenteuse. — 170 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2002).

RESUME :

L'existence de la lithiase biliaire médicamenteuse n'est plus à démontrer aujourd'hui.

La sursaturation de la bile en cholestérol ou en bilirubine, la précipitation d'une substance en excès et la stase vésiculaire sont les facteurs conduisant à la formation de calculs biliaires. Ces différentes étapes peuvent être reproduites lors de la prise de certains médicaments.

Ce travail a pour but de faire une synthèse des connaissances actuelles sur cette pathologie iatrogène biliaire. Après une présentation succincte des principales molécules médicamenteuses incriminées (spécialités, indications, posologies, contre-indications, précautions d'emploi...), nous avons décrit et expliqué les mécanismes de lithogénèse sur la base :

- soit de la sursaturation de la bile en cholestérol ;
 - soit de la sursaturation en bilirubine libre ;
 - soit de l'induction d'une stase vésiculaire ;
 - soit de la précipitation directe du médicament lithogène en excès.
-

MOTS CLES :

- Lithiase biliaire.
 - Calculs biliaires.
 - Effets secondaires des médicaments.
-

JURY :

Président : Monsieur le Professeur C. MCESCH.
Juges : Monsieur le Professeur D. SAUTEREAU.
Monsieur le Docteur F. COMBY.
