

LITHOLYSE DES CALCULS DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE PAR DES SOLVANTS DE CONTACT

Docteur Montet Jean-Claude

EA 3286, Laboratoire de Pharmacodynamie, Faculté de Pharmacie, 27 Boulevard Jean Moulin, 13005, Marseille, France.

Le traitement instrumental endoscopique de la lithiase des voies biliaires est généralement proposé en alternative au traitement chirurgical. Ce traitement s'accompagne le plus souvent d'une sphinctérotomie afin de permettre le passage de calculs, dans la mesure où ceux-ci ont un diamètre inférieur à 15 mm. La vacuité de la voie biliaire principale est alors obtenue dans plus de 90% des cas (1). Cependant, certains calculs sont trop volumineux ou d'accès trop difficile pour être retirés par la sonde de Dormia et il faut les briser avant d'en extraire les débris. Cette fragmentation peut être réalisée par lithotritie, soit intracorporelle (mécanique, électrohydraulique ou à laser pulsé), soit extracorporelle. Chacune de ces techniques a ses limites. Un complément souhaité serait de dissoudre partiellement ces gros calculs afin de faciliter leur évacuation.

1) Composition et structure des calculs biliaires humains

Calculs cholestéroliques

Les calculs cholestéroliques se forment dans la vésicule biliaire mais peuvent migrer vers la voie biliaire principale via le canal cystique. Ils représentent 30% des calculs de la voie biliaire principale. Ce sont souvent des calculs mixtes dans lesquels le cholestérol est accompagné de nombreux autres constituants biliaires. Chez les occidentaux, le cholestérol représente en moyenne 82 pour cent de la masse du calcul (2); les autres constituants sont des sels amorphes de bilirubinate de calcium (4%), des sels cristallins de carbonates de calcium (vatérite, aragonite et calcite) et de phosphate de calcium (apatite et whitlockite) ainsi que des mucopolysaccharides, des protéines, des acides gras de calcium et des sels biliaires. Dans ce

type de calcul la croissance des cristaux de cholestérol s'est faite en association avec d'autres matériaux insolubles. L'observation d'une section montre des cristaux irréguliers, petits mais conservant une disposition rayonnante interrompue par des cercles concentriques fortement colorés donnant à l'ensemble un aspect laminé. L'analyse de ces zones pigmentées montre qu'une accumulation séquentielle de bilirubinate de calcium s'est produite au cours de la croissance du calcul. La composition et la structure de ces calculs varient sensiblement d'un patient à l'autre suggérant que les conditions conduisant à la nidation et à la croissance du calcul sont uniques pour chaque patient. Les calculs cholestéroliques mixtes sont généralement (80%) radiotransparents.

Une minorité de calculs est formée quasi exclusivement de cristaux de cholestérol sans que jamais ceux-ci ne représentent cent pour cent de la masse du calcul.

Les calculs cholestéroliques peuvent être solitaires et de grande taille ou bien petits et multiples.

Calculs pigmentaires bruns

Ces calculs sont des concrétions très hétérogènes qui se forment essentiellement dans la voie biliaire principale à la suite d'une maladie infectieuse. Ils sont radio-clairs aux rayons X. Leur couleur est généralement brune. Leur taille est souvent comprise entre 1 et 3 cm.. Les calculs bruns ont une structure granuleuse. Ils sont friables. Leurs composants sont disposés en couches concentriques multistratifiées avec alternance de couches brunes et de couches plus claires. Ils contiennent du bilirubinate de calcium (environ 50%), du cholestérol (20%), des sels calciques d'acides gras (10%), des phosphates et parfois des carbonates de calcium, le tout associé à un réseau complexe de mucoprotéines (10-20%), (2).

Calculs pigmentaires noirs

Ce sont des calculs vésiculaires sans infection biliaire associée. Ils sont multiples, de forme irrégulière et de taille inférieure à 0,5 cm. Leur couleur varie du brun foncé au noir. Ils sont durs. Leur structure est amorphe. Ils sont majoritairement radio-opaques et sont composés de polymères de bilirubine (45%) et des sels organiques (palmitates) et inorganiques (phosphates et carbonates) de calcium ainsi que de faibles quantités de cholestérol (2%). L'ensemble est associé à des mucoprotéines (10%).

2) Dissolution in vitro de calculs biliaires humains

La dissolution des calculs biliaires par des solvants de contact interesse deux types de calculs : les calculs pigmentaires bruns qui se forment dans les voies biliaires et les calculs cholestéroliques qui ont été expulsés hors de la vésicule et qui se trouvent bloqués dans la voie biliaire principale. Le méthyl tertio butyl éther (MTBE), un éther aliphatique dont la température d'ébullition est 55,2°C est un solvant efficace du cholestérol. Il a été testé par Neoptolemos et al (3) chez 33 patients porteurs de calculs canaux. Les auteurs ont obtenu 36% de succès dont 21% d'élimination spontanée et 15% de dissolution partielle permettant l'extraction mécanique des calculs. D'autres solvants tels que la mono-octanoïne (4), l'héparine, le chloroforme et les sels biliaires avaient été testés sans grand succès (5). L'échec de ces monothérapies met en évidence l'intérêt de faire intervenir plusieurs solvants dont la complémentarité permettrait d'assurer la dissolution des principaux constituants calculeux.

Notre équipe s'est impliquée dans la recherche de nouveaux mélanges de solvants. Des travaux réalisés *in vitro* (6,7) nous ont conduit à sélectionner des mélanges dans lesquels interviennent le diméthylsulfoxyde (DMSO) qui est un excellent solvant de la bilirubine, l'éthylène diamine tétra acétate (EDTA) un agent chélateur du calcium, et un sel biliaire détergent le désoxycholate de sodium. *Solvant 1* : EDTA aqueux 1%, désoxycholate de sodium 40 mM, DMSO 30%; pH = 9,2. *Solvant 2* : mélange DMSO / MTBE

Ces deux solvants appliqués en alternance permettent une dissolution quasi complète des calculs cholestéroliques (6) et des calculs pigmentaires bruns (7).

3) Dissolution de calculs humains implantés chez le lapin

Des calculs cholestéroliques mixtes et des calculs bruns riches en bilirubinate de calcium ont été implantés dans la vésicule biliaire de lapins. La dissolution quasi complète des calculs cholestéroliques mixtes était obtenue en 8 heures après infusion intra vésiculaire de DMSO et de MTBE 30/70 (6), celle des calculs pigmentaires était réalisée en moins de 16 heures (7). Les solvants proposés permettaient une dissolution plus rapide et plus complète que celle obtenue avec le MTBE seul. L'étude anatomo-pathologique montre une inflammation de la muqueuse vésiculaire qui n'est pas plus importante que celle observée lorsque du MTBE seul est injecté dans la vésicule. Cette inflammation disparaît en 15 jours. Aucune anomalie histologique n'est observée au niveau du foie, du duodénum et des reins.

4) Litholyse de contact des calculs de la voie biliaire principale. Etude chez 44 malades.

Ce travail a été réalisé dans le service de gastro-entérologie de l'hôpital de Szeged en Hongrie (8). Quarante quatre malades ont reçu un traitement litholytique par solvants de contact après l'échec d'une simple extraction par sonde de Dormia. Ces malades avaient tous de volumineux calculs (15 - 38 mm). Les solvants instillés étaient de deux types *Solvant 1* : solution aqueuse d'EDTA 26 mmol/L, de désoxycholate de sodium 40 mmol/L et de diméthylsulfoxyde (DMSO) 30%; le pH était ajusté à 9,2 avec un tampon glycine-NaOH. *Solvant 2* : mélange monophasique de DMSO et de MTBE 70/30 v/v Les solvants étaient administrés par un cathéter nasobiliaire chez 41 malades et par un drain de Kehr chez 3 malades. Ces solutions étaient instillées de façon continue et en alternance par séquences de 2 heures Pour réduire l'absorption intestinale des solvants, du charbon était administré par voie orale et de façon périodique.

Chez 11 malades (25%) les calculs ont disparu complètement en 19 ± 3 heures. Chez 29 malades (66%) la taille des calculs était suffisamment réduite pour permettre l'élimination complète des fragments et des débris au moyen d'une sonde de Dormia. Chez 4 malades (9%) la taille des calculs n'a pas été modifiée après 2 séances de dissolution et la chirurgie a été nécessaire.

Le traitement a été généralement bien toléré. Trente malades se sont plaints de douleurs abdominales dues en grande partie à la distension des canaux biliaires par les solvants. Cette douleur transitoire était soulagée par la réduction de la vitesse d'infusion ou par l'administration d'un analgésique. Les effets indésirables les plus fréquents ont été le météorisme, les nausées, les vomissements, la diarrhée et la somnolence. Ces effets étaient toujours mineurs et transitoires. Aucune hypotension artérielle n'a été constatée. Aucun malade n'a dû interrompre le traitement à cause de la survenue d'effets secondaires. L'examen histologique de la muqueuse duodénale péripapillaire n'a montré que des anomalies très modérées chez 35 des 44 malades.

Cette méthode a permis d'obtenir la vacuité des voies biliaires dans 91% des cas. Ce score est très largement supérieur à ceux préalablement obtenus avec la mono-octanoïne et le MTBE. D'autre part, l'élimination des calculs a été obtenue en moyenne en 19 heures (de 13 à 24 heures) ce qui est beaucoup plus court que le temps requis lorsque le MTBE est utilisé seul. L'intérêt de cette méthode est de s'adapter à la composition hétérogène des calculs en utilisant

des solvants complémentaires et en les instillant en alternance. D'autres études sont cependant nécessaires pour optimiser l'efficacité du traitement. Une voie de recherche consiste à introduire des agents mucolytiques tels que le dithioerythritol ou la N-acétylcystéine (9) afin d'accélérer la dissolution de la gangue qui sert de liant aux différents éléments de la concrétion calculeuse.

Conclusion

Chez les lithiasiques il existe un sous groupe de patients chez lesquels le traitement chirurgical est risqué. Chez ces patients, la dissolution topique pourrait aider à réduire suffisamment la taille des calculs pour faciliter l'extraction par endoscopie. Cette méthode reste toutefois délicate et ne peut être réalisée que dans des centres experts.

Références bibliographiques

1- Sautereau D.

Traitement endoscopique de la lithiase de la voie biliaire principale.

Gastroenterol Clin Biol 1998; 22 : 17-22.

2- Neoptolemos JP, Hofmann AF, Moossa A.

Chemical treatment of stones in the biliary tree.

Br J Surg 1986; 73 : 515-524.

3- Neoptolemos JP, Hall C, O'Connor HJ, Murray WR, Carr-Locke DL.

Methyl-tert-butyl-ether for treating bile duct stones : the British experience.

Br J Surg 1990; 77 : 226-229.

4- Palmer KR, Hofmann AF.

Intraductal monoctanoïn for the direct dissolution of bile duct stones : experience in 343 patients.

Gut 1986; 27 : 196-202.

5- Kelly E, Williams JD, Organ C.

A history of the dissolution of retained choledocholithiasis.

Am J Surg 2000; 180 : 86-98.

6- Dai KY, Montet JC, Zhao XM, Amic J, Choux R.

Dissolving agents of human mixed cholesterol stones.

Gastroenterol Clin Biol 1988; 12 :312-319.

7- Dai KY, Montet JC, Zhao XM, Amic J, Montet AM.

Dissolution of human brown pigment biliary stones.

J Hepatol 1989; 9 : 301-311.

8- Takacs T, Lonovics J, Caroli-Bosc FX, Montet AM, Montet JC.

Litholyse de contact des calculs de la voie biliaire principale.

Gastroenterol Clin Biol 1997; 21 : 655-659.

9- Guitaoui M, Montet AM, Takacs T, Montet JC.

Contact solvents for common bile duct stones. Study in an in vitro system.

Liver 1995; 15 : 247-252.