



Thèse

2023

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Prise en charge des calculs de la voie biliaire principale suspectés à la
cholangiographie per-opératoire lors d'une cholécystectomie pour maladie
lithiasique aiguë

De Sousa, Sandra

How to cite

DE SOUSA, Sandra. Prise en charge des calculs de la voie biliaire principale suspectés à la cholangiographie per-opératoire lors d'une cholécystectomie pour maladie lithiasique aiguë. Doctoral Thesis, 2023. doi: [10.13097/archive-ouverte/unige:168622](https://archive-ouverte.unige.ch/unige:168622)

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:168622>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:168622](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:168622)

Section de Médecine Clinique
Département de Chirurgie
Service de Chirurgie Viscérale

Thèse préparée sous la direction du Professeur Christian TOSO

" Prise en charge des calculs de la voie biliaire principale suspectés à
la cholangiographie per-opératoire lors d'une cholécystectomie pour
maladie lithiasique aiguë "

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Sandra DE SOUSA
de

Genève (GE)

Thèse n° **11157**

Genève
2023

de Sousa, S., Tobler, O., Iranmanesh, P. *et al.* ***Management of suspected common bile duct stones on cholangiogram during same-stay cholecystectomy for acute gallstone-related disease.*** BMC Surg 17, 39 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12893-017-0232-z>

Table des matières

1. Remerciements.....	5
2. Abréviations	6
3. Introduction.....	7
4. Rappels.....	8
A. Rappels Anatomiques.....	8
B. Formation, sécrétion et fonction de la bile	9
C. La vésicule biliaire	10
D. Les différents types de calculs biliaires.....	15
1. Les calculs de cholestérol	15
2. Les calculs de bilirubine	16
E. Facteurs de risque exogènes	16
F. Génétique	17
5. Méthodes d’investigation de la voie biliaire principale	20
A. L’échographie trans-abdominale.....	20
B. L’écho-endoscopie	20
C. La cholangiographie percutanée trans-hépatique	20
D. L’ERCP	21
E. Le CT-scan abdominal	21
F. La cholangio-IRM	21
G. La cholangiographie intra-opératoire	22
6. Introduction de l’article original	24
7. Résumé en français de l’article original.....	25
8. Article original en anglais.....	26
9. Discussion	35

10.	Conclusion.....	36
11.	Bibliographie.....	37

1. Remerciements

Je tiens à remercier le Professeur Christian TOSO d'avoir accepté de superviser mon travail de thèse, pour ses excellents conseils, pour ses remarques toujours judicieuses et pertinentes et pour le soutien tout au long de ce travail.

Merci également à mes collègues qui ont participé au recueil de données et à leurs critiques constructives.

Merci aux membres du Jury pour l'attention portée à mon travail.

Merci à Mireille, qui a veillé à réserver des plages de travail dans mon agenda et qui était là pour me motiver pendant la rédaction.

A mes amis et à ma famille pour leur soutien inconditionnel au cours de mes études et de ma formation post-graduée : Merci !

Je dédie cette thèse

A Luca, Matteo et Vincent.

A Grand-maman, qui m'accompagnera pour toujours.

2. Abréviations

ERCP : cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (ERCP, acronyme anglais de Endoscopic retrograde cholangiopancreatography)

EUS : échographie endoscopique (EUS, acronyme de l'anglais Endoscopic ultrasound)

IgA : immunoglobuline A

IRM : imagerie par résonance magnétique

LPAC : lithiase biliaire à faible niveau de phospholipides (LPAC, acronyme anglais de Low phospholipid-associated cholelithiasis)

UGT1A1 : la bilirubine glucuronosyltransférase ou uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase 1-1

NAFLD : stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD, acronyme anglais de Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)

3. Introduction

La maladie lithiasique biliaire est une des maladies les plus courantes dans le monde occidental. D'après certains travaux américains, basés sur une analyse d'échantillon de population représentatif (14000 personnes), on estime à environ 6.3 millions d'hommes et 14.2 millions de femmes âgés entre 20-74 ans atteints de maladie lithiasique biliaire¹.

La plupart des patients ne développe pas de symptômes mais 2-4% de ces patients deviennent symptomatiques chaque année. La découverte des calculs biliaires est souvent fortuite à l'occasion d'une échographie abdominale. La prévalence est d'environ 10% chez les hommes de plus de 65 ans et de 20% chez les femmes de plus de 65 ans².

Chez les patients porteurs de calculs biliaires asymptomatiques, nous pouvons nous contenter d'une attitude expectative, puisque la plupart de ces calculs vont avoir une évolution bénigne et ne sont pas considérés comme une maladie lithiasique³.

Toutefois, les calculs de la voie biliaire principale doivent, quant à eux, être enlevés en raison du risque accru de complications qu'ils peuvent générer, comme par exemple l'obstruction biliaire, la pancréatite biliaire aiguë ou encore la cholangite⁴.

Dans notre travail, nous nous sommes concentrés sur la prise en charge des patients admis pour une pathologie lithiasique aiguë ayant nécessité une prise en charge chirurgicale pendant le même séjour hospitalier par une cholécystectomie laparoscopique. Nous avons ensuite étudié le groupe de patients chez qui un calcul de la voie biliaire principale était suspecté lors de la cholangiographie intra-opératoire.

4. Rappels

A. Rappels Anatomiques

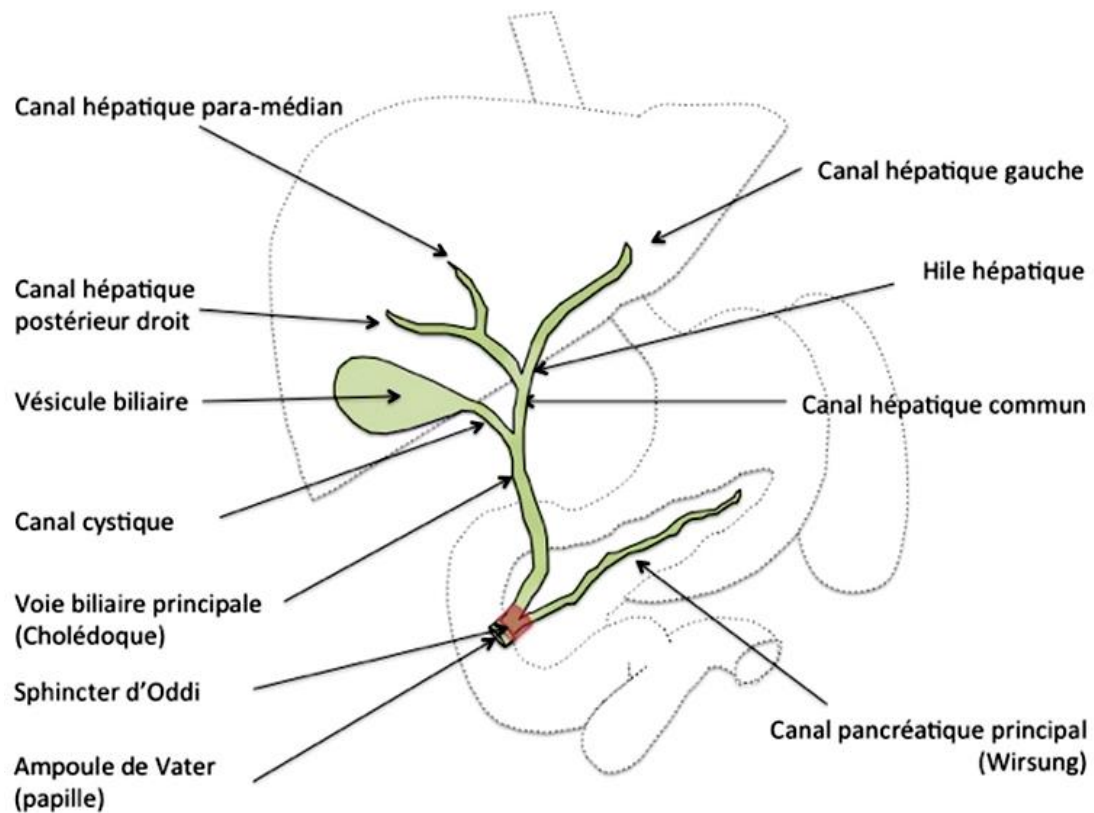


Figure 1. Schéma anatomique des voies biliaires intra- et extra-hépatiques (CBIPPS on line)

La bile, nécessaire au processus de digestion, est produite à l'intérieur du foie et ensuite sécrétée par ce dernier. Puis, elle est collectée par des petits canaux biliaires à l'intérieur du foie qui se réunissent pour former un canal hépatique gauche et à droite, un canal paramédian et un canal postéro-latéral, se réunissant au niveau du hile hépatique. A la sortie du foie, les canaux biliaires droit et gauche se rejoignent pour former le canal hépatique commun.

Le canal cystique, qui est le canal excréteur de la vésicule biliaire, s'abouche au niveau du canal hépatique commun. A partir de ce point, il change de nom et devient le canal cholédoque, ou voie biliaire principale.

La voie biliaire principale s'abouche dans le duodénum au niveau de la papille de Vater. En amont de la papille il y a une zone commune où le cholédoque est rejoint par le canal excréteur pancréatique ou canal de Wirsung et qui s'appelle l'ampoule de Vater.

B. Formation, sécrétion et fonction de la bile⁵

La bile, produite par les hépatocytes puis modifiée par l'épithélium de la voie biliaire (les cholangiocytes), est un fluide vital à la survie des organismes. Elle est nécessaire à la diffusion et à l'absorption efficace des graisses alimentaires dans le tube digestif proximal⁶.

Elle est formée par filtration en réponse à des gradients osmotiques créés par le transport de solutés osmotiquement actifs dans la lumière des canalicules biliaires.

Une fois produite, la bile entre dans la vésicule biliaire. Là, elle peut soit être délivrée directement dans la lumière intestinale, soit être stockée et concentrée.

La composition de la bile est majoritairement à base d'eau (95%) et de quelques éléments solides (<5%), dans laquelle viennent se dissoudre de nombreux éléments comme les sels biliaires, la bilirubine phospholipidique, le cholestérol, des acides aminés, des stéroïdes, des enzymes, des vitamines, des hydrates de carbone, etc.⁷

La régulation de la sécrétion de bile est influencée par de nombreux facteurs dont voici quelques exemples :

- Hormones qui augmentent le flux biliaire : glucagon
- Hormones qui diminuent le flux biliaire : vasopressine, noradrénaline, angiotensine

- D'autres éléments, comme des nucléotides ou des nucléosides extracellulaires, peuvent influencer la sécrétion de bile, via les récepteurs P1 et P2 présents sur la membrane plasmique des hépatocytes.
- Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6 et TNF- α) inhibent toutes la sécrétion de bile en diminuant l'expression des protéines de transport basolatérales et canaliculaires.

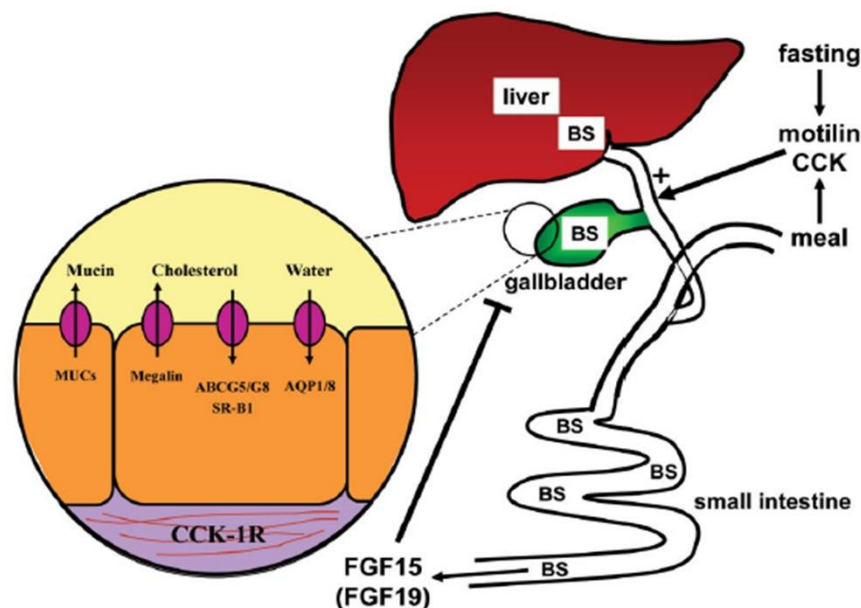
Les fonctions de la bile sont nombreuses et variées : 1) excrétion de substances nocives lipophiles, 2) transport des sels biliaires qui ont un rôle important dans l'émulsification des graisses alimentaires et facilitent ainsi leur absorption, 3) élimination du cholestérol, 4) excrétion de l'IgA, qui protège l'organisme des infections d'origine entérique, 5) stimulation du système immunitaire inné de l'intestin, 6) élément essentiel de la circulation choléhépatique et entérohépatique.

C. La vésicule biliaire^{6,8}

La vésicule biliaire est un réservoir de bile appendue au foie et branché sur le circuit biliaire. Elle est reliée par le canal cystique au canal hépatique commun, pour devenir le cholédoque, qui va se jeter dans le duodénum.

La bile produite en dehors des périodes de digestion entre dans la vésicule biliaire pour y être concentrée et stockée jusqu'au moment de sa libération, par des contractions actives au moment de la digestion. En raison de son importance pour la physiologie de la digestion, la chronologie de la libération de la bile inter- et post-prandiale via la fonction motrice de la vésicule biliaire est régulée par divers médiateurs neuronaux, hormonaux et paracrines [Table 1]⁹.

La fonction motrice de la vésicule biliaire a plusieurs régulateurs comme les acides biliaires (récepteur TGR5) et des médiateurs neuro-hormonaux sécrétés au moment de la digestion. La cholécystokinine déclenche la vidange de la vésicule biliaire alors que les hormones intestinales FGF15/19 induisent le remplissage de cette dernière.



A dynamic scenario for the regulation of gallbladder motility. In the fasting state, motilin secretion at the end of phase II of the migrating motor complexes^{1,4} induces a weak but significant gallbladder contraction. After the ingestion of a meal, CCK secretion would induce gallbladder contraction and provide the adequate concentration of duodenal amphipathic bile acids, which directly contribute to solubilization, digestion, and absorption of cholesterol, fat, and liposoluble vitamins. Once bile acids arrive at the terminal ileum, they regulate the FXR-induced production and the secretion of FGF15 in mice (or the human ortholog FGF19), which now signals back to the gallbladder in order to guide its refilling and prepare the target organ for the next meal. The inset represents the gallbladder mucosa and smooth muscle with a set of proteins that play a key role in lipid absorption and smooth muscle contractility (see text for details). Adapted and modified from Choi et al.¹⁵

Portincasa P. *et al*, Hepatology 2008

Figure 2. Schéma de la régulation de la fonction motrice de la vésicule biliaire

Certaines conditions résumées dans la table ci-dessous [Table 2]⁹ peuvent préteriter la fonction motrice de la vésicule biliaire et ainsi favoriser la survenue de calculs biliaires et donc d'une maladie lithiasique. Cependant, il n'y a pas d'évidence que les calculs biliaires associés à certaines maladies métaboliques telles le diabète, la résistance à l'insuline ou l'obésité soient en premier lieu liés à des troubles de la motricité vésiculaire.

Les modifications de la fonction motrice de la vésicule biliaire peuvent contribuer à la formation de calculs biliaires mais aussi favoriser des voies de protection dans certaines situations anormales par la séquestration ou la modification de la composition des acides biliaires¹⁰.

Table 1. Principal Substances Involved in Humoral and Paracrine Control of the Gallbladder Smooth Muscle Contraction/Relaxation

Substance	Receptor(s) / channels	Mechanism(s) / Notes	Reference(s)
<i>Contraction</i>			
Acetylcholine	Muscarinic M ₃ > M ₂ , M ₄ , M ₁	Parasympathetic vagal pathways	13,40,41
Cholecystokinin	CCK-1	Direct effect on muscle. Also via presynaptic facilitatory effect on ganglionic transmission (increased release of acetylcholine from vagal terminals in GB ganglia)	13,23,156-160
Endothelins (ET1, 2, 3)	ET _A , ET _B , mobilization of extracellular and intracellular Ca ²⁺	Vasoconstrictor peptides, produced by several tissues, including GB epithelial cells	132,137,161-164
ERG1	Ether-a-go-go-related gene 1 (ERG1) protein K ⁺ channels	Human, mouse, and guinea pig GB smooth muscle. Excitation-contraction coupling	165
Estrogen	Estrogen receptor α that induces signal-transduction decoupling of the CCK-1 receptor-G-protein pathway	Direct effect on muscle.	166
GRP, Substance K, Substance P, ET-1, BRP, PACAP	GRP, NK ₂ , (NK ₂) SP, ET-1, NMB, PACAP-1	NANC neuroendocrine and paracrine transmission	117,136
Histamine, bradykinin, prostaglandins, LTC ₄ , LTD ₄	H1, B ₂ , (B ₁), LTD ₄	Mediators released by inflammatory cells	118-122
Motilin	Motilide receptors (?)	Hormone, intestinal release during fasting	167,168
Nitric oxide (NO+ or peroxynitrite redox species)	Activation of LT metabolism and extracellular Ca ²⁺	Extracellular Ca ²⁺ entry via L-type Ca ²⁺ channels	133
Serotonin	Serotonin receptors (?)	Maybe involved in severe chronic cholecystitis	120
<i>Relaxation</i>			
Adrenaline, Noradrenaline	β -adrenergic	Stimulation of the sympathetic nervous system	169
Bile salts	CCK receptor + cholinergic nerves	Possibly dependent on bile salt hydrophobic / hydrophilic properties	112
CGRP, PACAP, VIP, NT, PHI	CGRP, PACAP-2, VIP2, NT, PHI	NANC neuroendocrine and paracrine transmission	133,136
Fibroblast Growth Factor 15/19	FGFR3	Increase gallbladder cAMP concentrations	15
Histamine	H ₂	Release via inflammatory cells	117,119
Nitric oxide (NO* form)	Sensitive to guanylyl cyclase inhibitor. Not altered by KCl channel blockers	Concentration-dependent effect	133,170-172
Progesterone	Tyrosine kinase and PKA/ cAMP activity	Several pathways involved	173
PTH and PTHrP	cAMP mediated	Concentration-dependent effect	138

Abbreviations: B, bradykinin; BRP, bombesin-related peptides; CGRP, calcitonin gene-related peptide; ERG1, ether-a-go-go-related gene 1; ET-1, endothelin-1; FGFR3, fibroblast growth factor receptor 3; GRP, gastrin-releasing peptide; H, histamine; LT, leukotriens; NMB, NMB-preferring receptor; NT, neurotensin; PACAP, pituitary adenylate cyclase-activating peptide; PHI, peptide histidine isoleucine; PTH, parathyroid hormone; PTHrP, parathyroid hormone-related protein; VIP, vasoactive intestinal peptide.

Portincasa P. *et al*, Hepatology 2008

Table 2. Conditions Potentially Associated with Impaired Gallbladder Motility

Condition	Principal mechanism(s)	Reference(s)
5-Hydroxytryptamine - inhibitors	Inhibition of 5-hydroxytryptamine reuptake	174
Acute hepatitis A	Delayed gastric emptying, viraemia	175
Celiac disease	Decreased release of endogenous CCK	176,177
Chronic pancreatitis	Increased fasting and residual gallbladder volumes; decreased release of endogenous CCK	178,179
Crohn's disease	Increased endogenous CCK release, decreased fasting gallbladder volume	180-183
Diabetes mellitus*	Autonomic neuropathy, gallbladder stasis	43-51,184,185
Down syndrome	Decreased fasting and emptying gallbladder volumes	186
Growth hormone deficiency	Partial decrease of endogenous CCK release	187
Hypertriglyceridaemia*	Impaired gall bladder motility due to decreased sensitivity to CCK	188
Irritable bowel syndrome	Decreased gallbladder emptying; impaired response to endogenous CCK	189,190
Insulin resistance*	Decreased gallbladder emptying	191
Liver cirrhosis	Decreased gallbladder emptying; lack of coordination with gastric emptying	63,64,192-194
Obesity*/rapid weight loss	Enlarged fasting / residual gallbladder volume; decreased postprandial emptying	195-197
Octreotide therapy (e.g. acromegaly)	Inhibition of endogenous CCK release; gallbladder stasis	198-200
Oral bile acid therapy	Increased fasting and residual gallbladder volume	149,201,202
Pregnancy	Progesterone-induced gallbladder stasis	203-206
Primary sclerosing cholangitis	Increased fasting and residual gallbladder volume	207
Somatostatinoma	Inhibition of endogenous CCK release; gallbladder stasis	9,208
Spinal cord injury	Gallbladder stasis	209,210
β -thalassaemia major	Decreased gallbladder emptying and autonomic neuropathy	58,211
Total parenteral nutrition	Gallbladder stasis (lack of enteral nutrition, decreased release of endogenous CCK)	5,212,213
Total/partial gastric resection	Vagotomy, increased fasting gallbladder volume and decreased gallbladder emptying	214,215

Abbreviation: CCK, cholecystokinin. *Can be components of the metabolic syndrome.^{7,216}

Portincasa P. *et al*, Hepatology 2008

Le cycle de remplissage et de vidange de la vésicule biliaire contrôle le flux de bile dans l'intestin et donc la circulation entéro-hépatique des acides biliaires. L'épithélium de la vésicule biliaire a la capacité d'absorber le cholestérol et fournit une voie de dérivation cholécysto-hépatique pour les acides biliaires¹⁰.

Lors du séjour de la bile dans la vésicule biliaire une partie des sels biliaires est absorbée (1.3%) par les parois de la vésicule.

Des micelles et des vésicules entrent dans la vésicule en raison d'une concentration en lipides augmentée, ce qui provoque des changements physicochimiques de la bile.

Lorsque la vésicule biliaire fonctionne correctement et se contracte, toutes les vésicules et les micelles atteignent le duodénum avec le flux biliaire.

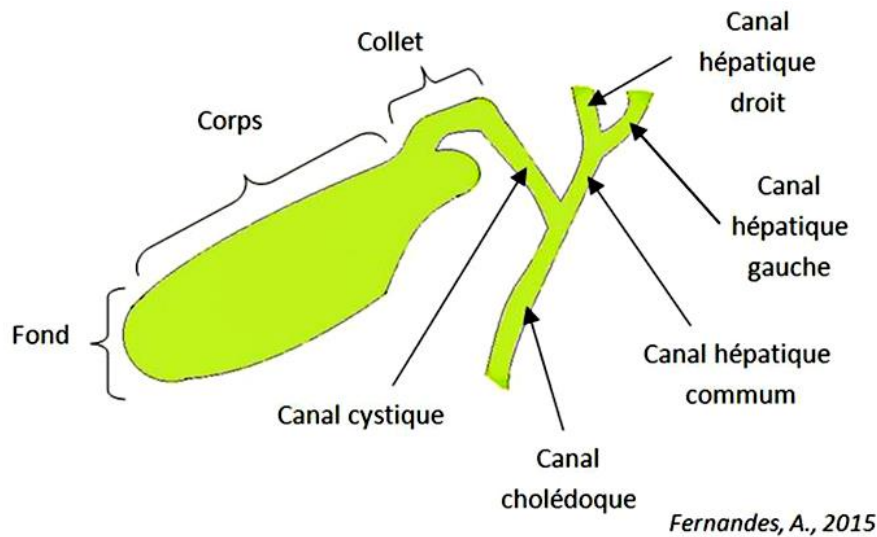


Figure 3. Représentation schématique de la vésicule biliaire et des conduits associés

La cholécystectomie augmente le taux de recirculation entéro-hépatique des acides biliaires, ce qui a un impact métabolique et un risque augmenté de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD).¹⁰ Ce risque est plus marqué chez l'homme que chez la femme, avec environ 68% de NAFLD chez les hommes cholécystectomisés.¹¹ Bien que la physiopathologie et l'évolution naturelle soient encore à l'étude et doivent être vérifiées, il semblerait que 10% environ des patients atteints de NAFLD vont développer une stéatohépatite, 20-25% de ces patients développeront une fibrose hépatique qui évoluera vers une cirrhose et 5% auront un hépatocarcinome.¹² Cette question devient donc un réel problème de santé publique et il serait judicieux de ne plus considérer la cholécystectomie comme une intervention banale et dépourvue de complications à long terme.

D. Les différents types de calculs biliaires

Il existe 2 différents types de calculs biliaires : les calculs de cholestérol (majoritaires) et les calculs de bilirubine (pigmentés). La localisation des calculs dans l'arbre biliaire est toutefois plus importante que la composition de ces derniers¹³.

Dans notre étude, nous n'avons pas analysé de manière spécifique les types de calculs retrouvés lors des cholécystectomies réalisées au décours du séjour hospitalier. Cependant, nous avons consigné la présence de calculs dans la voie biliaire principale par la cholangiographie intra-opératoire.

1. Les calculs de cholestérol¹⁴

Il existe 3 principaux mécanismes pouvant induire la formation de calculs de cholestérol :

- La sursaturation de la bile en cholestérol
 - En cas de majoration de la concentration du cholestérol biliaire ou lors d'une diminution de la concentration des sels biliaires et/ou de la phosphatidylcholine
 - Due à l'impossibilité pour les micelles de capturer le cholestérol
 - Lors d'agrégation des vésicules chargées de cholestérol, ce qui conduit à la fusion et la précipitation des cristaux de cholestérol
- Une hypomotilité avec une vidange interdigestive perturbée et une dilatation de la vésicule biliaire⁹
 - Lors d'une hausse du taux plasmatique de progestérone, de grosse perte pondérale ou en cas de nutrition parentérale totale
 - Suite à une accumulation d'un excès de cholestérol dans les cellules musculaires lisses de la vésicule biliaire menant à l'altération de la contractilité de la vésicule biliaire

- Un déséquilibre de la bile par des protéines ou des pathogènes

2. Les calculs de bilirubine

Plutôt rares, ils sont généralement la conséquence d'une hémolyse chronique, ce qui conduit à une augmentation de la concentration en bilirubine dans la bile.

D'autres conditions plus rares, comme une résection iléale, une maladie de Crohn ou une cirrhose hépatique augmentent la circulation entéro-hépatique et ainsi la concentration biliaire en bilirubine.

E. Facteurs de risque exogènes¹⁴

Alors que dans le passé l'incidence des calculs biliaires dans les pays développés ne dépassait pas les 5%, la tendance est actuellement à la hausse.

Plusieurs facteurs nutritionnels ont été identifiés comme facteurs de risque de la formation de calculs biliaires ; tels un régime hautement calorique et riche en hydrates de carbone, la hausse de la consommation en fructose, la faible teneur en fibres végétales et le fast food.

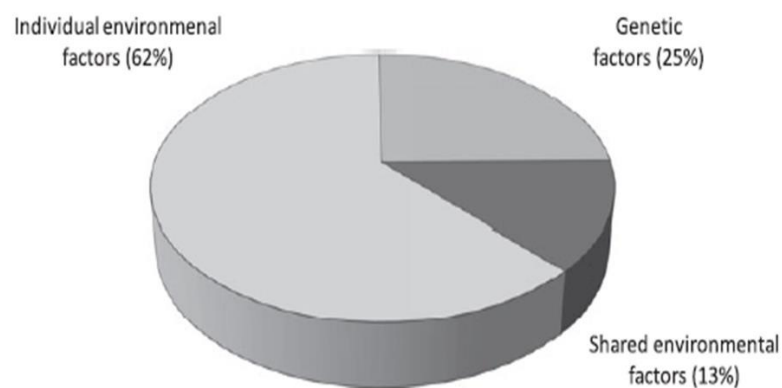
Prenons à présent l'exemple de la vitamine C. Cette dernière intervient dans le catabolisme du cholestérol en acides biliaires. Il a été démontré qu'un faible taux plasmatique en vitamine C était inversement corrélé à la prévalence de la maladie lithiasique biliaire, symptomatique ou asymptomatique, chez la femme. Cependant, cette constatation n'a pas été retrouvée chez les sujets de sexe masculin étudiés.¹⁵ et la faible consommation en Vitamine C.

Des facteurs démographiques entrent également en ligne de compte, comme le surpoids ou l'obésité, la résistance à l'insuline, le diabète et la dyslipidémie.

F. Génétique

Des études basées sur des jumeaux ont permis d'obtenir une analyse systématique des facteurs de risque exogènes et génétiques dans la formation de calculs biliaires.

Les études ont montré que la corrélation est plus élevée en cas de jumeaux monozygotes (12%, vs 6% chez les jumeaux dizygotes).



Pie chart summarising the results of the Swedish twin study.¹⁶ The figure illustrates the contribution of genetic and environmental factors to gallstone disease. Structural equation modelling was employed to estimate the attributable fractions that explain the observed phenotypic variation

Rebholz C., *Genetics of Gallstone disease*

Figure 4. Résumé des résultats de l'étude suédoise sur les facteurs de risque chez des jumeaux

D'autres facteurs génétiques ont été mis en évidence.

Le sexe féminin est un facteur de risque de maladie lithiasique reconnue, avec aussi une augmentation de l'incidence de calculs de 5% pendant la grossesse. Les œstrogènes induisent une synthèse de cholestérol hépatique et la progestérone provoque une hypomotilité de la vésicule biliaire.

Le transporteur du cholestérol hépatobiliaire ABCG8 (p.D19H) constitue le facteur de risque génétique le plus fréquent. La mutation de ce dernier est présente chez 5% de la population européenne.

Il existe d'autres polymorphismes génétiques associés à la maladie lithiasique. Prenons l'exemple du Syndrome de Gilbert^{16,17} :

- Trouble héréditaire bénin de la conjugaison de la bilirubine, autosomique récessif dans la majorité des cas mais parfois dominant
- Il s'agit d'une expansion nucléotidique du promoteur dans la boîte TATA du gène UGT1A1, la partie codante du gène n'étant pas touchée (non valable en Asie où la mutation concerne habituellement la partie codante)
- Il résulte en un taux sanguin élevé et isolé de bilirubine non-conjuguée avec des épisodes récurrents d'ictère pour certains patients
- La plupart du temps, il n'y a pas de symptômes
- Les patients ne développent pas d'hépatosplénomégalie ni de maladie chronique du foie
- Cette pathologie touche 2-10% de la population caucasienne occidentale

Le syndrome LPAC, ou lithiase cholestérolique génétique, concerne un sous-groupe de patients spécifique. Dans cette forme de la lithiase biliaire, il n'y a pas d'excès de sécrétion de cholestérol dans la bile mais une diminution de la sécrétion des phospholipides avec pour conséquence une diminution de la formation des micelles nécessaires à la solubilisation du cholestérol¹⁸.

Il est défini comme suit^{14,18} :

- Lithiase vésiculaire d'apparition précoce (< 40 ans)
- Formation de calculs biliaires dans la vésicule ou dans le foie
- Patients qui ne sont généralement pas en surpoids ou obèses

- Les calculs récidivent après cholécystectomie
- La mutation du gène ABCB4, qui est retrouvée dans 1/3 à 1/2 des cas de syndrome LPAC

5. Méthodes d'investigation de la voie biliaire principale¹⁹

A. L'échographie trans-abdominale

Examen facilement accessible, économique et le plus sûr pour visualiser la vésicule biliaire et les canaux biliaires. Cet examen utilise des ondes sonores à haute fréquence pour produire des images de certains organes de notre corps. Il permet de détecter des calculs dans la vésicule biliaire, une dilatation des canaux biliaires (qui traduirait un obstacle à l'écoulement de la bile) ou des anomalies du foie.

B. L'écho-endoscopie

Méthode non irradiante pouvant être utilisée comme alternative en cas de contre-indication à la cholangio-IRM ou à l'ERCP (grossesse ou enfants en bas âge). Cette méthode semble équivalente à la cholangio-IRM, avec des sensibilités voisines (88-97% contre 87-98% pour la cholangio-IRM)²⁰ dans la détection des calculs de la voie biliaire principale ou lors de cancers de la voie biliaire distale. Les inconvénients sont : une procédure longue avec des résultats dépendants de l'examineur ainsi que du matériel coûteux et fragile.

C. La cholangiographie percutanée trans-hépatique

La plupart des articles sont anciens et datent des années 1960 à 1980. La technique avait été très controversée car considérée comme dangereuse et à haut risque hémorragique. La procédure est essentiellement réservée à des approches en cas de pathologie obstructive de la voie biliaire principale. Cette dernière permet surtout de différencier entre une pathologie calculueuse et une pathologie tumorale. Les facteurs pouvant limiter la technique sont la présence d'une ascite ou une dilatation peu marquée des voies biliaires. Le taux de complications est souvent surestimé et concerne principalement le risque de péritonite biliaire.²¹

D. L'ERCP

Introduite dans les années 1970, l'ERCP est un cathétérisme des voies biliaires par voie endoscopique. Son avantage indéniable est de pouvoir combiner en un même temps opératoire l'approche diagnostique et thérapeutique. Il y a cependant des risques lors de cette procédure avec parfois des complications fatales (0%-0.2%). L'examen doit être réalisé sous sédation ou anesthésie générale. Les complications possibles incluent : la pancréatite, le saignement, la perforation duodénale, la cholangite et les complications cardio-pulmonaires induites par les drogues anesthésiantes. L'indentification / visualisation de l'arbre biliaire est obtenue dans 95-100% des examens. Dans ce contexte, la raison la plus fréquente de l'échec de visualisation de l'arbre biliaire est liée à l'examineur (< 200 ERCP réalisées).

E. Le CT-scan abdominal

Examen utilisant des rayons X, qui permet d'obtenir de bonnes images du foie, de la vésicule biliaire et des vaisseaux sanguins. Il permet également de diagnostiquer des maladies touchant l'intégralité du foie (par exemple la stéatose hépatique), des tumeurs qui pourraient induire une dilatation des canaux biliaires ou des tumeurs primaires de la vésicule biliaire. En ce qui concerne les calculs biliaires, le CT-scan est moins sensible que l'échographie trans-abdominale car souvent les calculs sont radio-transparents.

F. La cholangio-IRM

Développée et devenue performante dans les années 1990, elle remet en question l'indication à l'ERCP pour l'approche diagnostique. Elle est devenue le « gold standard » en raison de sa performance diagnostique non-invasive, de l'absence de radiation et d'injection de produits de contraste. La tolérance à l'examen est excellente, excepté pour les patients souffrant de claustrophobie. La visualisation de l'arbre biliaire est sensiblement obtenue dans 100% des

examens. Cette technique est salvatrice également lorsque l'anatomie de l'arbre biliaire est sévèrement modifiée, comme par exemple dans les cas de maladie de Caroli ou de cholangite sclérosante primitive avancée, ou en cas d'empêchement d'atteindre la papille comme suite à certaines interventions (par exemple le bypass gastrique) ou en cas d'anomalies morphologiques.

G. La cholangiographie intra-opératoire²²

On reconnaît à la technique une amélioration de la survie. Toutefois, elle reste très débattue en raison des ressources utilisées, du temps opératoire additionnel et du bénéfice.

La méthode peut être utilisée de manière systématique ou de manière sélective selon les pays ou les centres de chirurgie.

Lorsqu'elle est utilisée, elle permettra principalement de confirmer l'anatomie des voies biliaires et leur intégrité, ainsi que la vacuité de la voie biliaire principale. Concernant les lésions des voies biliaires, il s'agit d'un accident intra-opératoire relativement rare et la revue de la littérature ne permet pas de déterminer l'utilité de la cholangiographie intra-opératoire dans la prévention et l'identification des lésions. Toutefois, certains groupes suggèrent que la cholangiographie intra-opératoire systématique devrait être réalisée.

Description de la technique :

- Le patient doit être installé sur une table opératoire radio-transparente
- Dissection du Triangle de Calot, qui est délimité par le canal hépatique commun, le canal cystique et le rebord inférieur du foie (dans la description originale de J-F Calot en 1891 la limite supérieure était constituée de l'artère cystique)
- Réalisation d'une courte incision au niveau du canal cystique afin d'y introduire le cathéter qui permettra de réaliser la cholangiographie
- Injection d'un produit de contraste dans le canal cystique et acquisition des images permettant de constater l'anatomie des voies biliaires et leur intégrité

- L'acquisition d'images en « couche mince » de produit de contraste permet également de s'assurer de la vacuité de la voie biliaire principale (c'est cet aspect que nous avons mis en avant dans notre étude)



Figure 5. Opacification de l'arbre biliaire complet et du duodénum depuis le canal cystique à l'aide du cathéter de cholangiographie, sans image lacunaire faisant suspecter un calcul des voies biliaires

6. Introduction de l'article original

Notre article porte sur une étude rétrospective, qui a analysé les dossiers de tous les patients admis dans le service de chirurgie viscérale des Hôpitaux Universitaires de Genève pour une pathologie lithiasique biliaire aiguë entre 2013 et 2015 et qui ont bénéficié d'une cholécystectomie laparoscopique pendant le même séjour.

Ce travail nous a permis d'étudier les valeurs biologiques hépatiques à l'admission, les facteurs démographiques et d'analyser la faisabilité d'une intervention chirurgicale, sans majoration des complications intra ou post-opératoires chez des patients qui n'avaient pas des valeurs de tests hépatiques totalement normales. Il nous a également permis d'analyser de manière rétrospective les possibilités de gérer les calculs suspectés de la voie biliaire principale lors de la cholangiographie per-opératoire.

7. Résumé en français de l'article original

Les données récentes suggèrent que la cholécystectomie devrait être effectuée durant le séjour hospitalier ayant été motivé par une maladie lithiasique aiguë, même en présence de tests hépatiques modérément perturbés. Par conséquent, un plus grand nombre de calculs de la voie biliaire principale sont identifiés lors de la cholangiographie intra-opératoire.

Nous avons évalué la présentation et la gestion de tels patients afin de déterminer un plan de prise en charge.

Nous avons inclus, de manière rétrospective, des patients adultes (> 16 ans) atteints d'une maladie lithiasique aiguë qui ont bénéficié d'une cholécystectomie durant le premier séjour hospitalier sur une période allant de janvier 2013 à janvier 2015. Nous avons exclu les patients ayant bénéficié d'une exploration endoscopique préopératoire de la voie biliaire principale.

Parmi les 612 patients opérés d'une cholécystectomie durant le premier séjour hospitalier au cours de la période d'inclusion, 399 patients ont été inclus dans l'étude et 213 ont été exclus en raison d'une exploration préopératoire de la voie biliaire principale. Cinquante patients (12,5%) avaient une image de calcul de la voie biliaire principale à la cholangiographie intra-opératoire. Ces patients étaient plus jeunes (47 contre 55 ans, $P = .01$) et moins susceptibles de présenter de la fièvre (1 contre 11,7%, $P = .04$) ou des signes de cholécystite à l'échographie (66 contre 83,7%, $P = .003$). A l'admission, les tests hépatiques étaient plus élevés chez les patients avec une image de calcul de la voie biliaire à la cholangiographie intra-opératoire. Parmi les 50 patients ayant une image lacunaire au cholangiogramme, un calcul a été confirmé dans 26 cas (52%). La plupart des patients ($n = 32$) ont subi une évaluation de la voie biliaire principale post-opératoire avec une échoendoscopie (EUS). Les tests hépatiques n'ont pas permis de prédire la présence d'un calcul ensuite confirmé. Cependant, l'absence de passage de produit de contraste dans le duodénum était associée négativement à un calcul de la voie biliaire confirmé par la suite ($P = .08$), tandis qu'une image lacunaire tendait à montrer un calcul dans la voie

biliaire ($P = .11$) même cette constatation n'est statistiquement pas significative. La majorité des calculs confirmés ont été extraits avec succès par cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (ERCP) (25/26, 96%), à l'exception d'un patient qui a nécessité une approche radiologique percutanée en raison de diverticules duodénaux.

En conclusion, la cholécystectomie réalisée au décours du premier séjour hospitalier peut (et devrait) être réalisée même en présence de tests hépatiques modérément perturbés. La suspicion de calcul de la voie biliaire principale à la cholangiographie intra-opératoire a été confirmée chez seulement la moitié des patients (le plus souvent en présence d'une image lacunaire et moins souvent dans le cadre d'une absence de passage de produit de contraste). Tous les calculs peuvent être traités en toute sécurité après la chirurgie (le plus souvent par ERCP).

8. Article original en anglais

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Management of suspected common bile duct stones on cholangiogram during same-stay cholecystectomy for acute gallstone-related disease

Sandra de Sousa^{1*} , Olivier Tobler¹, Pouya Iranmanesh¹, Jean-Louis Frossard^{2,3}, Philippe Morel^{1,3} and Christian Toso^{1,3}

Abstract

Background: Recent data have suggested that upfront cholecystectomy should be performed even in the presence of moderately abnormal liver function tests (LFTs). As a consequence, more common bile duct (CBD) stones are discovered on intra-operative cholangiogram. We assessed the presentation and management of such patients to refine their management plan.

Methods: Adult patients (>16 years) with an acute gallstone-related disease who had undergone same-stay cholecystectomy from January 2013 to January 2015 were retrospectively assessed. We excluded patients with pre-operative endoscopic CBD exploration.

Results: Among the 612 patients with same-stay cholecystectomy, 399 patients were included in the study, and 213 were excluded because of a pre-operative CBD exploration. Fifty patients (12.5%) presented an image of CBD stone on the intra-operative cholangiogram. Such patients were younger (47 vs. 55 years, $P = .01$) and less likely to present with fever (1 vs. 11.7%, $P = .04$) or signs of cholecystitis on ultrasound (66 vs. 83.7%, $P = .003$). Admission LFTs were higher in patients with an image of a stone. Among the 50 patients with an image on cholangiogram, a stone was confirmed in 26 (52%). Most patients ($n = 32$) underwent post-operative assessment with endoscopic ultrasound (EUS). LFTs did not predict the presence of a confirmed stone. However, the absence of contrast passage into the duodenum was negatively associated with a confirmed stone ($P = .08$), and a filling defect was positively associated with one ($P = .11$). Most confirmed stones were successfully extracted by endoscopic retrograde cholangiopancreatogram (ERCP) (25/26, 96%), except in one patient who needed a per-cutaneous approach because of duodenal diverticuli.

Conclusions: Same-stay cholecystectomy can (and should) be performed even in the presence of moderately abnormal liver function tests. The cholangiogram suspicion of a CBD stone is confirmed in only half of the patients (more often in the presence of a filling defect, and less often with the absence of contrast passage). All stones can be safely treated after surgery (most by ERCP).

Keywords: Suspected common bile duct stone, Same-stay cholecystectomy for acute gallstone-related disease, Filling defect on intra-operative cholangiogram, Trans-cystic drain

* Correspondence: sandra.desousa@hcuge.ch

¹Division of Abdominal Surgery, Geneva University Hospitals, Faculty of Medicine, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205, Geneva, Switzerland
Full list of author information is available at the end of the article



Background

Gallstones are common and affect 10–15% of the adult population. Some 4% of these patients become symptomatic each year, with biliary colics, cholecystitis or cholangitis [1, 2]. In addition, 10–15% of the patients with symptoms also present a common bile duct (CBD) stone [3].

The likelihood of an associated CBD stone and its management have been established by the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) and Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) guidelines [4]. Globally, patients with normal liver function tests (LFTs) are at low risk (<5%) for a CBD stone and should undergo cholecystectomy first. Those with elevated liver function tests (LFTs) are at increased risk, especially those with total bilirubin >70 $\mu\text{mol/l}$, which carries a risk for a CBD stone >50%. They should undergo a preliminary exploration of the CBD prior to cholecystectomy. We recently demonstrated that intermediate-risk patients with moderately elevated LFTs (including bilirubin <70 $\mu\text{mol/l}$) are best treated by upfront same-stay cholecystectomy with intra-operative cholangiogram [5]. This strategy is associated with a decreased length of stay and the need for fewer CBD investigations compared with a primary CBD exploration followed by cholecystectomy. The net effect is that more patients are discovered with an intra-operative CBD stone during same-stay cholecystectomy, and a routine intra-operative cholangiogram is needed [4, 5].

The factors predicting the presence of a CBD stone could still be improved. Such factors could be applied prior to or during surgery. However, a perfect split between patients with and without stone will likely never occur due to the heterogeneity of the signs linked to a CBD stone and because some patients present interval migrations (prior to or during cholecystectomy). Finally, many patients show a spontaneous migration to the duodenum [6]; therefore, a cholangiogram image of a stone does not necessarily translate into a stone on the post-operative assessment.

The aims of our study were therefore to (a) explore factors predicting the presence of a CBD stone image during upfront surgery, to (b) define the predictors of a stone on the post-operative assessment in patients with an image of a CBD stone on cholangiogram, and to (c) explore the efficiency of a post-operative EUS/ERCP management in case of intra-operative CBD stone discovery.

Methods

Study design

The study included a retrospective assessment of adult patients (>16 years) with acute gallstone-related disease

who had undergone same-stay cholecystectomy from 01.01.2013 to 01.01.2015. Those with a suspected intra-operative CBD stone on cholangiogram were specifically assessed.

Inclusion criteria were: (a) adult patients (>16 years) admitted through the emergency room at the Geneva University Hospitals with a history of acute right upper quadrant pain, (b) radiologically proven gallbladder stone, (c) treatment by cholecystectomy during the same admission, and (d) the absence of CBD investigation prior to cholecystectomy.

Overall, patients presented with (a) prolonged biliary colic, with right upper quadrant pain >6 h, (b) acute cholecystitis with pain, blood signs of inflammation/infection, and a compatible ultrasound assessment, or (c) cholangitis as previously defined [7]. Data were prospectively collected during the hospital stay and analysed at the end of the inclusion period.

Management

Patients could be categorized into three groups according to their risk of presenting a CBD stone following the ASGE/SAGE guidelines [4]. Low-risk patients demonstrated normal LFTs. High-risk patients included those with serum bilirubin $\geq 70 \mu\text{mol/l}$, a visible stone on pre-op imaging (ultrasound (US) or computed tomography (CT)), an ascending cholangitis, and those with bilirubin 30–70 $\mu\text{mol/l}$ and CBD diameter >6 mm. Patients at intermediate risk of a CBD stone included those with abnormal LFTs not fulfilling the aforementioned criteria for high risk of a CBD stone. Based on a recent randomized clinical trial, patients at low and intermediate risk of a CBD stone were managed by cholecystectomy first [5] and represented the target population of patients included in the present study. High-risk patients underwent primary CBD endoscopic exploration followed by cholecystectomy and were not included in the present analysis to improve the population homogeneity.

All patients underwent same-stay laparoscopic cholecystectomy with intra-operative cholangiogram (IOC). Of note, the local policy to systematically performed an IOC is based on safety and didactic reasons, and is aiming at better identifying CBD stones. It is not fully supported by the current literature [8–10]. The cholangiogram looked for a filling defect compatible with a stone, the presence/absence of contrast passage into the duodenum, and a potential iatrogenic bile duct lesion. Patients with a suspected CBD stone on the IOC underwent a post-operative CBD exploration, most often based on endoscopic ultrasound (EUS) followed by endoscopic retrograde cholangiopancreatogram (ERCP) in the case of a confirmed stone. According to the clinical situation, and based

on the surgeon's decision, some patients could be managed with a trans-cystic drain (Escat CH6 drain, Coloplast, Coloplast Group, Denmark).

Variables of interest

The main outcome of interest was the presence of an image of a CBD stone detected on IOC (filling-defect and/or the absence of contrast passage into the duodenum). We further assessed the patients with a confirmed stone on post-operative EUS.

Studied variables included demographic data (age, gender, body mass index (BMI)), admission data (fever, right upper quadrant pain, signs of cholecystitis on US, admission LFTs), and outcome data (length of hospital stay, conversion rate to a laparotomy, complications according to the Dindo/Clavien classification [11]). In addition, we recorded post-operative LFTs in the patients with an image of a CBD stone on the IOC.

Statistical analysis and ethics

Demographic and admission data were compared between patients with or without the image of a CBD stone on IOC to look for predictors of intra-operative stone. IOC characteristics and post-operative LFTs were compared between patients with or without a confirmed stone on post-operative EUS to identify

predictors of a confirmed CBD stone on post-operative EUS. The groups were compared with Student's *t*-test and Chi-squared tests. The standard alpha level of .05 indicated statistical significance. Analyses were conducted using SPSS 18.0 (SPSS, Chicago, IL). Ethical approval was obtained from the Institutional Ethical Review Board under the number GE 15–087.

Results

Predictors of a CBD stone on IOC

During the study period, 612 adult patients were admitted for an acute gallstone-related disease and underwent a cholecystectomy. Among them, 399 patients were included in the study, and 213 were excluded because they underwent a pre-operative CBD assessment. Most of the patients were female (56.1%), with a mean age of 56 ± 19 years and a mean BMI of 28 ± 6 kg/m² (Table 1). Only two other patients were admitted during the study period, and were not included because they underwent a delayed cholecystectomy in subsequent hospital stay.

Among the 399 studied patients with upfront cholecystectomy, 50 (12.5%) presented an image of a CBD stone on IOC (Table 1). Such patients were younger (47 vs. 55 years, $P = .01$) than those without an image of a CBD stone on IOC. In addition, they were less likely to present fever on admission (2 vs. 11.7%, $P = .04$) or an associated

Table 1 Demographics and presentation comparing patients with or without a common bile duct stone image on cholangiogram

		Total (<i>N</i> = 399)	CBD stone (<i>N</i> = 50)	No CBD stone (<i>N</i> = 349)	<i>P</i> value
Gender	Male, No. (%)	175 (43.9%)	16 (32%)	159 (45.6%)	.07
	Female, No. (%)	224 (56.1%)	34 (68%)	190 (54.4%)	
Age (mean $\pm$ SD), years		56 ± 19	47 ± 20	55 ± 18	.01
BMI (mean $\pm$ SD), kg/m ²		28 ± 6	29 ± 6	28 ± 5	.58
Clinical presentation	Fever, No. (%)	42 (10.5%)	1 (2%)	41 (11.7%)	.04
	RUQ pain on admission, No. (%)	355 (89%)	42 (84%)	313 (89.7%)	.23
	Associated cholecystitis, No. (%)	325 (81.5%)	33 (66%)	292 (83.7%)	.003
Admission LFTs (mean $\pm$ SD)	ASAT, IU/L		167 ± 184	67 ± 146	.001
	ALAT, IU/L		166 ± 197	68 ± 121	.001
	PA, IU/L		123 ± 97	81 ± 48	.005
	GGT, IU/L		245 ± 276	94 ± 139	.001
	Total Bilirubin, μ mol/L		26 ± 17	20 ± 12	.01
	Conjugated Bilirubin, μ mol/L		18 ± 10	9 ± 7	.002
Abnormal admission LFTs	ASAT (11–42 IU/L), No. (%)	162 (40.6%)	36 (72%)	126 (36.1%)	< .001
	ALAT (9–42 IU/L), No. (%)	163 (40.9%)	34 (68%)	129 (37%)	< .001
	PA (30–125 IU/L), No. (%)	75 (18.8%)	14 (28%)	61 (17.5%)	.07
	GGT (9–35 IU/L), No. (%)	261 (65.4%)	43 (86%)	218 (62.5%)	.001
	Total Bilirubin (7–25 μ mol/L), No. (%)	97 (24.3%)	20 (40%)	77 (22.1%)	.006
	Conjugated Bilirubin (2–9 μ mol/L), No. (%)	319 (79.9%)	45 (90%)	274 (78.5%)	.06

BMI Body Mass Index, RUQ Right Upper Quadrant, CBD Common Bile Duct, LFTs Liver Function Tests, SD Standard Deviation, ASAT Aspartate Aminotransferase, ALAT Alanine Aminotransferase, PA Alkaline Phosphatase, GGT Gamma-glutamyl Transferase

cholecystitis on ultrasound (66 vs. 83.7%, $P = .003$). Finally, they demonstrated significantly higher admission LFTs (Table 1). We also assessed similar criteria only looking at patients with intermediate risk of CBD stone (demonstrating similar results as when using the entire cohort) (Additional file 1: Table S1).

In the CBD stone group ($N = 50$), all patients were assessed by IOC. In the No CBD stone group ($N = 349$), the IOC success rate was 81.4% (284/349). In the 65 patients without IOC, the absence of CBD stone was confirmed by MRCP, EUS, ERCP and by following the LFTs until their normalization, and checking the absence of subsequent management for a CBD stone.

Of note the present failure rate is similar to previous ones [9, 10].

Management of patients with a suspected CBD stone on IOC

A total of 50 patients demonstrated an image of a suspected stone on IOC, including 15 (15/50, 30%) with difficult or no contrast passage into the duodenum and 46 (46/50, 92%) with a filling defect compatible with a CBD stone. Among them, 45 patients underwent a post-operative CBD assessment 1.8 ± 1.2 days after surgery (Fig. 1). Among them, 32 underwent post-operative EUS, which confirmed the presence of a CBD stone in 17 patients (53.1%). All but one obtained a successful CBD clearance by ERCP. The only failure was linked to the presence of a duodenal diverticuli, and the stone was extracted by interventional radiology. Seven patients underwent post-operative

ERCP without previous EUS. Six of them had a confirmed CBD stone, all successfully extracted. In addition, four patients underwent post-operative magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), all negative. Two patients were followed with normalized LFT levels, as they refused any further investigation.

One patient underwent intra-operative ERCP with successful stone extraction. Two underwent laparoscopic stone extraction utilizing a Dormia basket. Two patients had a cholangiography through a transcystic drain left during surgery before EUS/ERCP. As this examination was negative, no further endoscopic assessment was performed, and the patients had drain removal a few weeks later.

Linked to the need for added investigation/intervention, patients with an image of a CBD stone on cholangiogram showed a longer length of stay, but the rates of major (stage 3 and 4) complications were not significantly different (6/50, 12% vs. 22/349, 6%, $P = .14$, (Table 2)).

In the CBD stone group, one patient (1/50, 2%) has been converted from laparoscopy to laparotomy because of adhesions and a stomach sero-muscular lesion. In addition, another patient underwent a laparotomy first due to a patent foramen ovale. In the No CBD stone group, 7 patients had a conversion (7/349, 2%), due to adhesions, severe pediculitis, haemorrhage, small bowel perforation, lack of identification of the cystic duct and necrotized gallbladder with peritonitis. In addition, two other patients

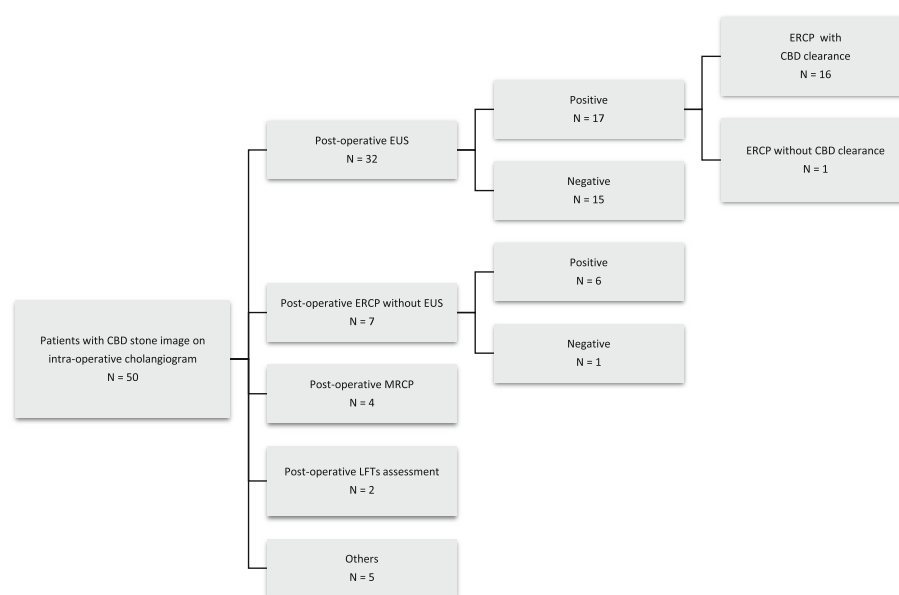


Fig. 1 Management of patients with a CBD stone image on intra-operative cholangiogram. CBD Common Bile Duct, LFTs Liver Function Tests, EUS Endoscopic Ultrasound, ERCP Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography, MRCP Magnetic Resonance Cholangiopancreatography

Table 2 Outcomes

	Total (N = 399)	CBD stone (N = 50)	No CBD stone (N = 349)	P value
Conversion from LS to LT, No. (%)	8 (2%)	1 (2%)	7 (2%)	.998
Laparotomy first, No. (%)	3 (0.8%)	1 (2%)	2 (0.6%)	.275
LOS (mean $\pm$ SD), days	6.9 $\pm$ 4	8.8 $\pm$ 4.7	6.6 $\pm$ 3.8	.003
Complications (Dindo-Clavien classification)	Grade III, No	21	4	.35
	Grade IV, No	7	2	.2

LOS Length of Stay, SD Standard Deviation, LS Laparoscopy, LT Laparotomy

underwent a laparotomy first due to severe heart failure and septic shock.

Predictors of a CBD stone on post-operative CBD assessment

To identify predictors of confirmed CBD stones on post-operative EUS (only this group was used for a better homogeneity), the 15 patients with no sign of a remaining stone were compared with the 17 with a confirmed stone. The time between surgery and EUS was similar between the two groups (Table 3). LFTs assessed prior to EUS did not predict the presence of a stone on EUS (Table 3). An image of a filling defect on IOC compatible with a CBD stone tended to predict the presence of a confirmed stone ($P = .11$). Conversely, the absence of contrast passage into the

duodenum tended to be associated with an absence of a stone on EUS ($P = .08$).

Impact of a trans-cystic drain

Of the patients described earlier, five (5/50, 10%) were managed with a transcystic drain. Among them, 3 (3/5, 60%) had no contrast passage into the duodenum. The delay between surgery and post-operative CBD investigation was significantly shorter for the group of patients with a transcystic drain than for those without a drain (1 ± 0.4 vs. 2 ± 1.3 days, $P = .003$). There was no significant difference in the length of stay (LOS) (11 ± 8 vs. 9 ± 4 days, $P = .56$). Complication rates were similar, but one patient developed a stage 4 Dindo/Clavien complication due the displacement of the trans-cystic drain (Table 4).

Discussion

The risk of a CBD stone is classically defined by a combination of clinical, biological and radiological parameters [4]. The present study assessed patients without previous CBD exploration and confirmed the value of LFTs, and clinical variables such as fever, as well as signs of cholecystitis on US [12]. In addition, women were more likely to present a stone.

Despite these known risk factors, our local policy is to perform an IOC in all patients undergoing cholecystectomy because models predicting the presence of a stone are not accurate enough [10–12]. Alternatively, IOC appears as efficient as ERCP in predicting the presence of a stone [13, 14]. Additionally, it bears a didactic value, training younger surgeons at approaching the CBD for a potential exploration. Finally, IOC also helps to detect an

Table 3 Comparison of patients with positive versus negative post-operative endoscopic ultrasound

		Positive EUS (N = 17)	Negative EUS (N = 15)	P value
LFTs before EUS	ASAT, IU/L	119 $\pm$ 120	100 $\pm$ 87	.62
	ALAT, IU/L	151 $\pm$ 194	167 $\pm$ 117	.79
	PA, IU/L	128 $\pm$ 89	86 $\pm$ 43	.18
	GGT, IU/L	290 $\pm$ 265	260 $\pm$ 233	.76
	Total Bilirubin, μ mol/L	24 $\pm$ 15	33 $\pm$ 28	.28
	Conjugated Bilirubin, μ mol/L	21 $\pm$ 12	31 $\pm$ 21	.34
Pancreatic tests before EUS	Lipase, IU/L	26 $\pm$ 9	108 $\pm$ 192	.3
Intra-operative cholangiogram	Filling defect present, No.	16	11	.11
	absent, No.	1	4	
	Contrast in duodenum present, No.	14	8	.08
	absent, No.	3	7	
Delay between surgery and post-operative EUS, days		1.8 $\pm$ 0.8	1.9 $\pm$ 1.4	.81

LFTs Liver Function Tests, EUS Endoscopic Ultrasound

ASAT Aspartate Aminotransferase, ALAT Alanine Aminotransferase, PA Alkaline Phosphatase, GGT Gamma-glutamyl Transferase

Table 4 Usefulness and safety of transcystic drainage in patients with an intra-operative suspicion of common bile duct stone

		Patients with transcystic drainage (N = 5)	Patients without transcystic drainage (N = 45)	P value
Duodenal passage of contrast product during IOC	Difficult duodenal passage, No.	2 (40%)	4 (9%)	.04
	No duodenal passage, No.	3 (60%)	4 (9%)	.002
Delay between surgery and post-operative CBD assessment, days		1 ± 0.4	2 ± 1.3	.003
Length of stay (mean ± SD), days		11 ± 8	9 ± 4	.56
Length of transcystic drainage (mean ± SD), days		39 ± 22	0	
Complications (Dindo-Clavien classification)	Grade I, No.	0	7	.34
	Grade II, No.	0	3	.55
	Grade III, No.	0	4	.49
	Grade IV, No.	1	1	.05

IOC Intra-operative Cholangiogram, CBD Common Bile Duct, SD Standard Deviation

iatrogenic bile duct lesion [15]. We acknowledge, however, that patients with normal LFTs undergoing elective cholecystectomy do not necessarily need an IOC. Conversely, we strongly recommend following the IOC path in patients undergoing cholecystectomy for acute gallstone-related diseases, especially in the case of abnormal LFTs.

Overall, an intra-operative stone was suspected in 12.5% (50/399) of the studied patients, based on IOC abnormalities. The preliminary injection of a limited quantity of contrast agent helps to detect a filling defect, while a stone can be less visible after the injection of a large volume of contrast agent. Of note, manoeuvres such as changing the table position and/or injecting saline help in the differential diagnosis with an air bubble. The second type of abnormality is the lack or a difficult contrast passage into the duodenum, which may be due to a trapped CBD stone, an Oddi's sphincter spasm, or a lesion of the sphincter (neoplasia/inflammation).

Only half of the suspected stones could be confirmed post-operatively. Based on the current data, it remains difficult to predict which patients will finally present a confirmed stone. Post-operative LFTs have no predictive power. LFTs may remain increased because of the previous injection of contrast during IOC or because a liver lesion occurred during the removal of the gallbladder from its bed. Only the presence of a filling defect tends to be predictive of a remaining CBD stone, whereas the absence of contrast passage into the duodenum is not. Most contrast passage alterations are likely linked to spasms. The net results of these observations are that a post-operative CBD assessment is required in all patients with an IOC abnormality and that LFTs do not necessarily need to be repeated after surgery due to their low predictive value.

We favour the use of post-operative EUS (+/-ERCP) in patients with an image of a stone during same-stay cholecystectomy. In fact, EUS accuracy is very high (near 97%)

as are the sensitivity (71–100%), specificity (67–100%) and the positive or negative predictive values [16–19].

Such a strategy allowed the extraction of all stones by ERCP (with the exception of one patient treated by interventional radiology). As an alternative, laparoscopic CBD exploration could also be used. However, it can require the use of laparoscopic choledochotomy, with a risk of bile leak up to 15%, especially in patients with non-dilated CBD, and in the presence of inflammation [20]. In addition, the ERCP stone clearance rate appears higher than that after laparoscopic bile duct exploration [21, 22].

Another option would have been to perform ERCP during surgery (with or without rendezvous) [23]. Here again, we have not selected this strategy primarily because half of the patients do not show a confirmed stone on post-operative tests (and would have undergone unnecessary ERCP). Secondly, emergency intra-operative ERCP is difficult to organize because of endoscopist availability and the positioning of the patient being non-standard for ERCP. The present study is limited by its retrospective nature and its potential for type 2 errors. However, it provides a real-life assessment of the proposed management strategy of patients at risk of CBD stones.

The present study is limited by its retrospective nature and its potential for type 2 errors. However, it provides a real-life assessment of the proposed management strategy of patients at risk of CBD stones.

Conclusion

As a whole, the present study confirms that same-stay cholecystectomy can (and should) be performed even in the presence of moderately abnormal liver function tests. The cholangiogram suspicion of a CBD stone can be confirmed in only half of the patients (more often in the presence of a filling defect, and less often with the absence of contrast passage). All stones can be safely treated after surgery (most by ERCP).

Additional file

Additional file 1: Table S1. Demographics and presentation comparing intermediate risk patients with or without a common bile duct stone image on cholangiogram. Assessment of demographic and clinical criteria considering only the patients at intermediate risk of CBD stone. The results were similar to those using the entire cohort. (PDF 15 kb)

Abbreviations

ALAT: Alanine aminotransferase; ASAT: Aspartate aminotransferase; ASGE: American Society for Gastrointestinal Endoscopy; BMI: Body mass index; CBD: Common bile duct; CT: Computed tomography; ERCP: Endoscopic retrograde cholangiopancreatogram; EUS: Endoscopic ultrasound; GGT: Gamma-glutamyl transferase; IOC: Intra-operative cholangiogram; LFTs: Liver function tests; LOS: Length of stay; LS: Laparoscopy; LT: Laparotomy; MRCP: Magnetic resonance cholangiopancreatography; PA: Alkaline phosphatase; RUQ: Right upper quadrant; SAGES: Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons; SD: Standard deviation; US: Ultrasound

Acknowledgements

CT was supported by the Swiss National Science Foundation (PP00P3_139021).

Funding

Christian Toso, MD, PhD, received salary support from the Swiss National Science Foundation (PP00P3_139021). This grant was not given specifically for the present study and was not used to conduct it.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

All authors read and approved the final manuscript. The specific contributions of each author are as follows: SdS: study design, study protocol creation, literature search, data collection, data analysis, data interpretation, figure and table creation, manuscript writing. OT: study design, data collection, manuscript revision. IP: study design, data collection, manuscript revision. J-LF: study design, manuscript revision. PM: study design, manuscript revision. CT: study design, study protocol creation, data analysis, data interpretation, figure and table creation, manuscript correction.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

Ethical approval was obtained from the Institutional Ethical Review Board under the number GE 15-087. Of note, it has waived the request for a written informed consent from each patient due to the retrospective nature of study, the large number of patients, and the relatively high gain in knowledge compared to the large amount of work required to specifically consent each patient.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Division of Abdominal Surgery, Geneva University Hospitals, Faculty of Medicine, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205, Geneva, Switzerland. ²Division of Gastro-intestinal Disease and Hepatology, Geneva University Hospitals, Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland. ³Hepato-pancreatico-biliary Center, Geneva University Hospitals, Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland.

Received: 6 December 2016 Accepted: 31 March 2017

Published online: 17 April 2017

References

- Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. *Gut Liver*. 2012;6(2):172–87.
- Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and Ethnic Differences in Gallbladder Disease in the United States. 1999. p. 632–9.
- Horwood J, Akbar F, Katherine D, Morgan R. Prospective evaluation of a selective approach to cholangiography for suspected common bile duct stones. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010;92(3):206–10. doi:10.1308/003588410X12628812458293.
- Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2010; 71(1):1–9. doi:10.1016/j.gie.2009.09.041.
- Iranmanesh P, Frossard J-L, Mugnier-Konrad B, et al. Initial cholecystectomy vs sequential common duct endoscopic assessment and subsequent cholecystectomy for suspected gallstone migration: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(2):137–44. doi:10.1001/jama.2014.7587.
- Frossard JL, Hadengue A, Amouyal G, et al. Choledocholithiasis: a prospective study of spontaneous common bile duct stone migration. *Gastrointest Endosc*. 2000;51(2):175–9. doi:10.1016/S0016-5107(00)70414-7.
- Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gomi H, Yoshida M. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. 2013. p. 1–7. doi:10.1007/s00534-012-0566-y.
- Agresta F, Campanile FC, Vettoretto N, et al. Laparoscopic cholecystectomy: consensus conference-based guidelines. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;429:453. doi:10.1007/s00423-015-1300-4.
- Buddingh KT, Bosma BM, Ploeg RJ, et al. Kumar versus Olsen cannulation technique for intraoperative cholangiography: a randomized trial. *Surg Endosc*. 2013;957–963. doi:10.1007/s00464-012-2540-9.
- Sato N, Shibao K, Akiyama Y. Routine Intraoperative Cholangiography During Single-Incision Laparoscopic Cholecystectomy: a Review of 196 Consecutive Patients. *J Gastrointest Surg*. 2013;668–674. doi:10.1007/s11605-012-2123-z.
- Experience F, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, Santiban E De. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. 2009;250(2):187–196. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- Yang MH, Chen TH, Wang SE, et al. Biochemical predictors for absence of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2008;22(7):1620–4. doi:10.1007/s00464-007-9665-2.
- Barkun AN, Barkun JS, Fried GM, et al. Useful predictors of bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. McGill Gallstone Treatment Group. *Ann Surg*. 1994;220(1):32–9. doi:10.1097/00000658-199407000-00006.
- Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus intraoperative cholangiography for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2(2):CD010339. doi:10.1002/14651858.CD010339.pub2.
- Eikermann M, Siegel R, Broeders I, et al. Prevention and treatment of bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: The clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2012;26(11):3003–39. doi:10.1007/s00464-012-2511-1.
- Buscarini E, Tansini P, Vallisa D, et al. EUS for suspected choledocholithiasis: Do benefits outweigh costs? A prospective, controlled study. *Gastrointest Endosc*. 2003;57(4):510–8. doi: 10.1067/mge.2003.149.
- Tse F, Liu L, Barkun AN. ORIGINAL ARTICLE: Clinical Endoscopy EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(2):235–44. doi:10.1016/j.gie.2007.09.047.
- Canto MIF, Chak A, Stellato T, et al. Endoscopic ultrasonography versus cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 1998;47(6):439–48.
- Aljebreen A, Azzam N, Eloubeidi MA. Prospective study of endoscopic ultrasound performance in suspected choledocholithiasis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(5):741–5. doi:10.1111/j.1440-1746.2008.05318.x.
- Nathanson LK, O'Rourke NA, Martin IJ, et al. Postoperative ERCP versus laparoscopic choledochotomy for clearance of selected bile duct calculi: a randomized trial. *Ann Surg*. 2005;242(2):188–92. doi:10.1097/01.sla.0000171035.57236.d7.

21. Poh BR, Ho SPS, Sritharan M, et al. Randomized clinical trial of intraoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus laparoscopic bile duct exploration in patients with choledocholithiasis. *Br J Surg*. 2016;103(9):1117–24. doi:10.1002/bjs.10207.
22. Bansal VK, Misra MC, Rajan K, et al. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with concomitant gallbladder stones and common bile duct stones: A randomized con. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2014;28(3):875–85. doi:10.1007/s00464-013-3237-4.
23. Tzovaras G, Baloyiannis I, Zachari E, et al. Laparoendoscopic Rendezvous Versus Preoperative ERCP and Laparoscopic Cholecystectomy for the Management of Cholecysto-Choledocholithiasis. *Ann Surg*. 2012;255(3):435–9. doi:10.1097/SLA.0b013e3182456ec0.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



9. Discussion

Les calculs biliaires sont très fréquents. Ils peuvent rester asymptomatiques (jusqu'à 80% des patients) ou induire des symptômes/complications. Les symptômes possibles sont la colique biliaire (douleur caractéristique en hypochondre droit), la cholécystite aiguë ou la cholangite d'origine biliaire (obstruction d'une voie biliaire par un calcul souvent associée à une infection). Certaines conditions peuvent favoriser la survenue des calculs biliaires²³ comme le sexe féminin, un âge avancé, l'obésité, une perte de poids rapide ou des antécédents familiaux de calculs biliaires.

Dans notre étude, nous avons analysé 612 dossiers de patients admis pour des symptômes aigus en relation avec des calculs biliaires. Parmi les 399 patients inclus dans l'étude, nous avons pu réaliser l'intervention au décours du même séjour, même lorsque les tests hépatiques étaient au-dessus des valeurs normales. Vingt-six patients avaient un calcul de la voie biliaire principale et ont tous pu être traités en post-opératoire, sans complications.

Les progrès de la médecine, de la chirurgie, de l'anesthésiologie et de la gastro-entérologie au cours des dernières décennies ont permis de prendre en charge les patients arrivant en urgence pour une pathologie lithiasique aiguë de manière beaucoup plus sûre et plus efficace.

Le taux de conversion d'une cholécystectomie laparoscopique en laparotomie est généralement faible et souvent associé à des conditions particulières comme le sexe masculin, l'âge supérieur à 60 ans, des antécédents de chirurgie abdominale haute, le diabète et la gravité de l'inflammation de la vésicule biliaire²⁴.

10. Conclusion

En conclusion, notre étude a permis de démontrer que les patients admis en urgence pour une maladie lithiasique biliaire aigüe peuvent avoir une prise en charge chirurgicale par cholécystectomie laparoscopique malgré des tests hépatiques légèrement perturbés.

Sur le total des patients ayant été opérés et présentant une image suspecte de calcul de la voie biliaire principale à la cholangiographie intra-opératoire, seuls 50% présentaient effectivement un calcul lors des investigations complémentaires post-opératoires.

Il est toujours possible de traiter des patients présentant un calcul de la voie biliaire principale en post-opératoire par ERCP, de manière sûre et efficace.

Par le biais de cette étude, nous avons donc démontré qu'il est possible de détecter des calculs de la voie biliaire principale par cholangiographie intra-opératoire. Nous avons en outre montré qu'il est possible de prendre en charge ces patients lors de leur admission en urgence et au décours de leur séjour hospitalier initial, plutôt que de retarder leur prise en charge en différant l'intervention chirurgicale, au risque de les voir développer des complications liées à leur maladie lithiasique.

11. Bibliographie

1. Everhart, J. E., Khare, M., Hill, M. & Maurer, K. R. *Prevalence and Ethnic Differences in Gallbladder Disease in the United States*.
2. Frossard, J. L. & Morel, P. M. Detection and management of bile duct stones. *Gastrointest Endosc* **72**, 808–816 (2010).
3. Sakorafas, G. H., Milingos, D. & Peros, G. Asymptomatic Cholelithiasis: Is Cholecystectomy Really Needed? A Critical Reappraisal 15 Years After the Introduction of Laparoscopic Cholecystectomy. *Dig Dis Sci* **52**, 1313–1325 (2007).
4. Scott, T. E. NIH Consensus Conference on Laparoscopic Cholecystectomy: Are Reforms Necessary? *JAMA: The Journal of the American Medical Association* **270**, 320 (1993).
5. Boyer, J. L. Bile formation and secretion. *Compr Physiol* **3**, 1035–1078 (2013).
6. Reshetnyak, V. I. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation. *World Journal of Gastroenterology* vol. 19 7341–7360 Preprint at <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7341> (2013).
7. Boyer, J.L. Bile Formation and Cholestasis. in *Schiff's Diseases of the Liver* (eds. Schiff, E.R., Sorrell, M.F. & Maddrey, W.C.) 135–165 (Lippincott Williams & Wilkins, 2002).
8. <https://www.cbipps.fr/>.
9. Portincasa, P. *et al.* Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology* **47**, 2112–2126 (2008).
10. Housset, C., Chrétien, Y., Debray, D. & Chignard, N. Functions of the Gallbladder. in *Comprehensive Physiology* 1549–1577 (Wiley, 2016). doi:10.1002/cphy.c150050.

11. Chen, Y., Wu, S. & Tian, Y. Cholecystectomy as a risk factor of metabolic syndrome: from epidemiologic clues to biochemical mechanisms. *Laboratory Investigation* **98**, 7–14 (2018).
12. Rodríguez-Antonio, I. *et al.* Cholecystectomy as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease development. *HPB* **22**, 1513–1520 (2020).
13. Lammert, F. *et al.* Gallstones. *Nat Rev Dis Primers* **2**, 16024 (2016).
14. Rebholz, C., Krawczyk, M. & Lammert, F. Genetics of gallstone disease. *European Journal of Clinical Investigation* vol. 48 Preprint at <https://doi.org/10.1111/eci.12935> (2018).
15. Simon, J. A. & Hudes, E. S. Serum Ascorbic Acid and Gallbladder Disease Prevalence Among US Adults. *Arch Intern Med* **160**, 931 (2000).
16. King, D. & Armstrong, M. Overview of Gilbert's syndrome. *Drug Ther Bull* **57**, 27–31 (2019).
17. Joekim, J. F., Veigas, G. J., Bose, Dr. N. M., Bhat, R. & Nayak, Dr. R. K. Review on Gilbert's Syndrome. *Int. J Pharm Sci Rev Res* 109–112 (2022) doi:10.47583/ijpsrr.2022.v75i01.019.
18. Condat, B. *Le syndrome LPAC (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis) : mythe ou réalité ?*
19. Sackmann, M., Beuers, U. & Helmberger, T. Biliary imaging: magnetic resonance cholangiography versus endoscopic retrograde cholangiography*. *J Hepatol* **30**, 334–338 (1999).
20. Lithiase de la voie biliaire principale : écho-endoscopie ou bili-IRM ? *La lettre de l'hépto-gastroentérologue* - n° 6 V, 361–362 (2002).
21. Atkinson, M., Happey, M. G. & Smiddy, F. G. Percutaneous Transhepatic Cholangiography. *Gut* **1**, 357–365 (1960).

22. Slim, K. & Martin, G. Does routine intra-operative cholangiography reduce the risk of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy? An evidence-based approach. *J Visc Surg* **150**, 321–324 (2013).
23. Christina C. Lindenmeyer - Cleveland Clinic. Lithiase vésiculaire. *MSD Manuals* (2021).
24. Simopoulos, C., Botaitis, S., Polychronidis, A., Tripsianis, G. & Karayiannakis, A. J. Risk factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy to open cholecystectomy. *Surg Endosc* **19**, 905–909 (2005).