

# ICTERES

**Objectif /Ictère.**

Devant un ictère, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

**Plan**

|           |   |   |
|-----------|---|---|
| 1         | Rappels de physiologie                  |   |
| 2         | Diagnostic positif .....                | 2 |
| 3         | Diagnostic différentiel.....            | 2 |
| 4         | Diagnostic étiologique.....             | 2 |
| 4.1       | Moyens .....                            | 2 |
| 4.1.1     | Clinique .....                          | 2 |
| 4.1.2     | Examens complémentaires .....           | 3 |
| 4.1.2.1   | Biologie .....                          | 3 |
| 4.1.2.2   | Imagerie.....                           | 3 |
| 4.2       | Causes.....                             | 4 |
| 4.2.1     | Classification physiopathologique ..... | 4 |
| 4.2.2     | Classification nosologique .....        | 5 |
| 4.2.2.1   | Hyperhémolyses .....                    | 5 |
| 4.2.2.2   | Syndrome de Gilbert .....               | 5 |
| 4.2.2.3   | Insuffisance hépato-cellulaire .....    | 5 |
| 4.2.2.4   | Cholestases .....                       | 6 |
| 4.2.2.4.1 | Cholestases extra-hépatiques : .....    | 6 |
| 4.2.2.4.2 | Cholestases intra-hépatiques : .....    | 6 |
| 4.2.3     | Diagnostic des principales causes ..... | 6 |

**1 Rappels de physiologie***1. Connaître les principales étapes du **métabolisme de la bilirubine***

La bilirubine dérive du catabolisme de l'hème, essentiellement de l'hémoglobine. Dans le plasma, elle est transportée, non conjuguée et insoluble, liée à l'albumine. Elle est captée par l'hépatocyte, conjuguée et excrétée dans la bile. La bilirubine conjuguée est soluble dans l'eau. En cas de lésion hépatocytaire ou d'obstacle à l'écoulement biliaire, la bilirubine conjuguée reflue dans le plasma.

*. Connaître les principales étapes hépatiques, biliaires et intestinales du **métabolisme des acides biliaires***

Les acides biliaires de l'homme sont formés dans le foie à partir du cholestérol. Les acides biliaires primaires ainsi formés sont les acides cholique et chénodésoxycholique. Tous deux sont conjugués puis excrétés dans la bile. 90 % des acides biliaires primaires conjugués excrétés dans la bile sont réabsorbés par l'intestin grêle. Les 10 % restants parviennent au côlon où, sous l'action des bactéries, ils sont transformés en acides biliaires secondaires : acide désoxycholique (provenant de l'acide cholique) et lithocholique (provenant de l'acide chénodésoxycholique). Les acides biliaires secondaires sont presque entièrement absorbés par le côlon. Tous les acides biliaires (primaires et secondaires) regagnent le foie par la veine porte.

*Connaître les principales étapes hépatiques, biliaires et intestinales du **métabolisme des acides biliaires***

Les acides biliaires de l'homme sont formés dans le foie à partir du cholestérol. Les acides biliaires primaires ainsi formés sont les acides cholique et chénodésoxycholique. Tous deux sont conjugués puis excrétés dans la bile. 90 % des acides biliaires primaires conjugués excrétés dans la bile sont réabsorbés par l'intestin grêle. Les 10 % restants parviennent au côlon où, sous l'action des bactéries, ils sont transformés en acides biliaires secondaires : acide désoxycholique (provenant de l'acide cholique) et lithocholique (provenant de l'acide chénodésoxycholique). Les acides biliaires secondaires sont presque entièrement absorbés par le côlon. Tous les acides biliaires (primaires et secondaires) regagnent le foie par la veine porte.

## **2 Diagnostic positif**

Au niveau des téguments :

- subictère conjonctival
- ictère cutané

## **3 Diagnostic différentiel**

En pratique : très rarement.

Surcharge en carotène : coloration orangée (paumes)

## **4 Diagnostic étiologique**

### **4.1 Moyens**

#### **4.1.1 Clinique**

#### **On recherche les signes de cholestase :**

- **prurit** classiquement attribué à l'augmentation de la concentration des sels biliaires dans la peau mais ceci demeure discuté au profit des opioïdes endogènes.

Distinction entre cholestases intra- et extra-hépatiques. Certains symptômes permettraient cliniquement d'évaluer le siège de l'obstacle :

- L'absence d'hépatomégalie est un argument en faveur d'une cholestase intra-hépatique.
- La présence d'une grosse vésicule est en faveur d'un obstacle mécanique situé sur la partie basse du cholédoque.

#### **Certains signes sont en faveur d'une cholestase prolongée :**

Au bout de quelques semaines à quelques mois, la cholestase entraîne des manifestations supplémentaires :

- amaigrissement** du fait de la malabsorption des lipides
- mélanodermie**. Cette pigmentation cutanée est exagérée par le grattage
- la rétention biliaire chronique peut s'accompagner d'une hypercholestérolémie, pouvant s'exprimer par des xanthomes dont les premiers à apparaître sont au niveau des paupières (xanthélasma).

Au maximum, le tableau peut être celui d'une cirrhose biliaire avec possibilité d'hémorragie digestive liée à l'hypertension portale.

#### **La chronologie peut orienter :**

-l'ictère peut être d'installation brutale et bruyante comme, par exemple, dans l'angiocholite liée à une lithiase de la voie biliaire principale.

-dans les cholestases néoplasiques, on note d'abord une cholestase anictérique avec prurit qui au bout de quelques semaines est suivi par un ictère. Dans ce cas, lorsque l'obstacle ne peut être levé, paradoxalement le prurit diminue avec aggravation de la cholestase.

-le modèle des cholestases intra-hépatiques est représenté par la cirrhose biliaire primitive (CBP) dont le tableau s'étale sur plusieurs années et où il existe souvent un prurit et une mélanodermie avant que l'ictère n'apparaisse, celui-ci étant une manifestation tardive. A noter que la mélanodermie est une manifestation réversible, par exemple à l'occasion d'une transplantation hépatique.

-à l'inverse, les cholestases hépatocytaires peuvent être d'installation très rapide comme dans les hépatites. A la différence des hépatites cytolytiques, les hépatites cholestatiques sont exceptionnellement graves : elles ne donnent pas lieu à une hépatite fulminante et l'évolution vers des complications telles que la raréfaction des voies biliaires et/ou une cirrhose biliaire primitive sont exceptionnelles.

#### 4.1.2 Examens complémentaires

##### 4.1.2.1 Biologie

En faveur d'une hyperhémolyse : hyperbilirubinémie libre, anémie, une augmentation du chiffre des réticulocytes et une baisse de l'haptoglobulinémie.

En faveur d'un syndrome de Gilbert : hyperbilirubinémie libre isolée

On recherche la traduction biologique de la cholestase :

-la **bilirubinémie** est par définition toujours augmentée, elle est à prédominance **conjuguée** et on peut observer jusqu'à 30 % de bilirubine libre.

En principe l'augmentation de la bilirubinémie ne dépasse pas 500  $\mu\text{mol/l}$  car l'élimination rénale de la bilirubinémie conjuguée permet d'éliminer l'excédent. Cependant, lorsqu'il existe une insuffisance rénale et/ou une hémolyse associée ce chiffre peut être dépassé. Cette situation s'observe dans les cirrhoses décompensées.

-augmentation des **phosphatases alcalines**, 5' nucléotidases, gamma GT.

##### 4.1.2.2 Imagerie

. *Connaître l'apport de l'imagerie non invasive du foie et des voies biliaires pour le diagnostic du mécanisme d'un ictère cholestatique*

En cas d'ictère cholestatique, défini par un ictère franc avec élévation des enzymes de cholestase, la mise en évidence par une échotomographie d'une dilatation des voies biliaires signe 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 la sonde d'échographie *in situ*, permet l'analyse plus fine de la paroi digestive et des structures avoisinantes (pancréas, voie biliaire principale, vésicule biliaire, ganglions).

La **cholangio-IRM** nécessite un appareillage qui n'est pas encore disponible partout.

. *Connaître schématiquement la technique de la cholangiographie rétrograde par voie endoscopique*

La cholangiographie rétrograde se pratique après cathétérisme de la papille sous duodénoscopie. L'opacification des voies biliaires, par injection à contre-courant des voies biliaires, est techniquement possible dans 95 % des cas. Elle n'est plus guère faite en vue du

diagnostic, mais elle permet la sphinctérotomie endoscopique, incision pour élargissement de l'orifice papillaire, afin d'extraire des calculs ou de mettre en place une prothèse.

. *Connaître les principales complications de la cholangiographie rétrograde par voie endoscopique*

Les principales complications (5 % des cas) de la cholangiographie rétrograde sont la pancréatite aiguë et l'angiocholite et, en cas de sphinctérotomie, l'hémorragie et la perforation.

. *Connaître la technique et les complications de la **cholangiographie transpariétale***

La cholangiographie transhépatique transpariétale consiste à ponctionner un canal biliaire intrahépatique dans le foie et à injecter un produit de contraste. L'utilisation d'une aiguille fine permet un pourcentage élevé de succès même si les voies biliaires intrahépatiques ne sont pas dilatées. Les principales complications de la cholangiographie transhépatique sont le cholépéritoine et l'hémopéritoine.

. *Connaître les **indications** des examens morphologiques des voies biliaires*

Les cholangiographies rétrograde et transhépatique permettent de préciser la cause d'un ictère ou d'une cholestase anictérique et éventuellement d'en faire le traitement par voie endoluminale. L'indication pour diagnostic a beaucoup diminué au profit de l'échoendoscopie et de l'IRM biliaire.

. *En cas d'ictère cholestatique de mécanisme non affirmé par les examens cliniques et biologiques, être capable de suggérer une **stratégie des examens complémentaires***

L'échographie constitue l'examen incontournable.

Si les voies biliaires intrahépatiques 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 clinique, échographique (voie biliaire principale dilatée, lésion tumorale ou lithiasique), les disponibilités locales et le geste thérapeutique possible (endoscopique, radiologique ou chirurgical), on choisira une de ces méthodes d'exploration, à visée diagnostique ou thérapeutique, ou l'on choisira l'attitude chirurgicale.

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

## 4.2 Causes

### 4.2.1 Classification physiopathologique

Un ictère est d'origine :

- soit hématologique par hyperhémolyse avec augmentation de la production de la bilirubine
- soit hépatique :
  - ✓ par anomalie de solubilisation de la bilirubine libre soit par insuffisance hépato-cellulaire soit par déficit enzymatique constitutionnel
  - ✓ ou par défaut d'élimination de la bilirubine conjuguée appelée cholestase

La cholestase peut être engendrée par deux mécanismes différents :

-obstruction des voies biliaires par un phénomène mécanique

-ou arrêt de la sécrétion biliaire d'origine hépatocytaire selon un processus métabolique.

En fait, en pratique clinique, la distinction se fait selon le lieu de l'obstacle :

- obstacle au niveau des voies biliaires extra-hépatiques : **cholestases extra-hépatiques**
- obstacle au niveau des voies biliaires intra-hépatiques ou atteinte hépatocytaire : c'est la **cholestase intra-hépatique** (cf. tableau à la fin de l'article).

L'insuffisance hépato-cellulaire est parfois à l'origine d'un ictère, à bilirubine conjuguée ( $\Delta$ ) donc avec urines foncées (présence de bilirubinurie).

**Relation entre ictère et cholestase (++)**

On distingue les ictères cholestatiques et les ictères non cholestatiques : ces derniers peuvent être liés à : une hyperhémolyse, une maladie de Gilbert, une insuffisance hépatique. Cependant, il est difficile de distinguer ictère par cholestase hépatocytaire et insuffisance hépatique car ces deux mécanismes se chevauchent.

Le tableau suivant tente d'expliquer les relations existant entre les différentes classifications :

| le mécanisme                      | le site            | la cause (exemples) | la nature de l'hyperbilirubinémie | sécrétion biliaire    |                       |               |                                    |       |            |
|-----------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|------------------------------------|-------|------------|
| excès de production de bilirubine | pré-hépatique      | hémolyse            | non conjuguée                     | absence de cholestase |                       |               |                                    |       |            |
|                                   |                    |                     |                                   |                       | déficit d'élimination | hépatocytaire | métabolique : Gilbert              | mixte | cholestase |
|                                   |                    |                     |                                   |                       |                       |               | hépatites cirrhose                 |       |            |
|                                   |                    |                     |                                   |                       |                       |               | hépatique → mixte : médicament CBP |       |            |
|                                   |                    |                     |                                   |                       |                       |               | canaux biliaires → cancer          |       |            |
| post-hépatique                    | lithiase<br>cancer | conjuguée           |                                   |                       |                       |               |                                    |       |            |

CBP : cirrhose biliaire primitive (auto-immune)

**4.2.2 Classification nosologique**

**4.2.2.1 Hyperhémolyses**

**4.2.2.2 Syndrome de Gilbert**

**4.2.2.3 Insuffisance hépato-cellulaire**

Toutes les hépatites intenses mais surtout aiguës de causes virales, toxiques (alcool, médicaments). La frontière avec les cholestases hépatocytaires est ténue.

#### 4.2.2.4 Cholestases

##### 4.2.2.4.1 Cholestases extra-hépatiques :

- lithiase de la voie biliaire principale.
  - cancer des voies biliaires ou envahissement régional.
  - sténose bénigne (généralement post-chirurgicale).
  - cholangite sclérosante primitive (rare, ictère tardif).
  - pathologie parasitaire (rare).
  - compression par adénopathie du pédicule hépatique (rare).
  - agénésie des voies biliaires chez le nourrisson (très rare).
- Les cholestases extra-hépatiques tendent en général à donner une cholestase complète.

##### 4.2.2.4.2 Cholestases intra-hépatiques :

###### 4.2.2.4.2.1 Obstruction des voies biliaires intra-hépatiques :

- cancers
- hémopathies malignes
- granulomatoses (rare)
- amylose (très rare)
- stéatose (ictère rare)
- cirrhose biliaire primitive (rare, ictère très tardif)
- atteintes médicamenteuses

###### 4.2.2.4.2.2 Cholestases hépatocytaires :

Se désigne généralement sous le terme d'*hépatite cholestatique* dont les deux grandes causes sont :

- les virus
- les médicaments

Les cholestases intra-hépatiques sont généralement incomplètes et ne relèvent pas, en général, d'un traitement chirurgical.

#### 4.2.3 Diagnostic des principales causes

. *Connaître les deux principales causes et caractéristiques des ictères à bilirubine non conjuguée*

Ce sont la maladie de Gilbert et les hyperhémolyses.

L'ictère est modéré, sans prurit, et les urines sont claires car seule la bilirubine conjuguée hydrosoluble peut passer dans l'urine. Les tests hépatiques, hormis la bilirubinémie, sont.

Connaître la cause de la **maladie de Gilbert**

Dans la maladie de Gilbert, l'hyperbilirubinémie non conjuguée est due à un déficit génétique de l'enzyme conjuguant la bilirubine dans le foie.

. *Connaître les arguments du diagnostic et la conduite à tenir en cas de maladie de Gilbert*

La maladie de Gilbert est fréquente, héréditaire et touche environ 5 % de la population générale. Le plus souvent latente, elle peut se manifester par un ictère modéré. En dehors de l'hyperbilirubinémie non conjuguée, les tests hépatiques sont normaux. Il faut informer les patients de la bénignité de poussées possibles d'ictère en cas de jeûne ou d'infection. Aucune exploration ni surveillance n'est nécessaire.

. *Connaître les arguments en faveur d'un ictère hémolytique*

Il existe une production excessive de bilirubine, ce qui entraîne une hyperbilirubinémie principalement non conjuguée, sans bilirubinurie.

L'hémolyse entraîne une anémie, une augmentation du chiffre des réticulocytes et du fer sérique, et une baisse de l'haptoglobulinémie.

. *Connaître les causes d'ictère à bilirubine conjuguée*

La plupart des maladies hépato-biliaires et de nombreuses maladies générales peuvent se marquer ou se compliquer par un ictère.

Lorsque l'aspect biologique est cytolytique (élévation prédominante des transaminases), la cause la plus fréquente est une hépatite aiguë, virale, alcoolique ou médicamenteuse. Il peut s'agir aussi d'une cirrhose, d'une hépatite auto-immune ou d'une anoxie hépatique aiguë.

Lorsque l'aspect est cholestatique, les causes les plus fréquentes sont la lithiase de la voie biliaire principale et le cancer de la tête du pancréas. Il peut s'agir aussi d'une hépatite médicamenteuse, d'un cancer ou d'une autre lésion sténosante des voies biliaires, d'une cirrhose biliaire primitive...

Il existe des ictères chroniques, très rares, héréditaires, parfois familiaux, dont le mécanisme a été récemment éclairci par la découverte de transporteurs biliaires impliqués dans la formation de la bile et de mutations de leurs gènes.

. *Connaître les arguments cliniques et biologiques en faveur d'une hépatite virale aiguë chez un sujet ictérique*

En cas d'ictère à bilirubine conjuguée, les signes cliniques évocateurs d'hépatite virale aiguë sont une phase pré-ictérique comportant des céphalées, une asthénie, une anorexie, des arthralgies, plus rarement des douleurs épigastriques, une éruption cutanée et de la fièvre. Ces signes peuvent être absents.

Les arguments du diagnostic sont l'augmentation importante des transaminases sériques (supérieures à 20N), l'absence de prise médicamenteuse, et la présence de marqueurs de virémie récente : IgM anti-VHA, IgM anti-HBc.

. *Connaître les arguments cliniques et biologiques en faveur d'un calcul de la voie biliaire principale chez un sujet ictérique*

Les signes évocateurs de lithiase du cholédoque sont : une douleur de l'épigastre ou de l'hypocondre droit évoquant une colique hépatique précédant de 24 ou 48 heures l'ictère, une fièvre précédée de frissons survenant au décours de la douleur et des signes de cholestase. Il y a souvent une élévation transitoire des transaminases (5 à 10N).

. *Connaître les arguments cliniques et biologiques en faveur d'un cancer de la tête du pancréas ou de la voie biliaire principale chez un sujet ictérique*

Les signes évocateurs d'une obstruction néoplasique de la voie biliaire principale sont : l'apparition progressive de l'ictère, le prurit, l'absence de rémission de l'ictère et la palpation d'une grosse vésicule si l'obstruction siège sous le confluent cystico-hépatique.