

Item 320 : Ictère

Date de création du document 2008-2009

Table des matières

1 Argumenter les principales hypothèses diagnostiques.....	1
1 . 1 Définition.....	1
1 . 2 Mécanismes d'augmentation de la bilirubinémie.....	1
1 . 3 Étiologie.....	1
1 . 3 . 1 Ictère à bilirubine non conjuguée.....	1
1 . 3 . 2 Ictère à bilirubine conjuguée.....	1
1 . 4 Les situations d'urgence associées à un ictère.....	1
1 . 4 . 1 Encéphalopathie bilirubinique (ictère nucléaire).....	1
1 . 4 . 2 Angiocholite (voir chapitre 24).....	1
1 . 4 . 3 Ictère associé à une insuffisance hépatique.....	1
2 Justifier les examens complémentaires pertinents.....	2
2 . 1 Les moyens du diagnostic.....	1
2 . 1 . 1 Examen clinique.....	1
2 . 1 . 2 Tests sanguins.....	1
2 . 1 . 3 Imagerie des voies biliaires.....	1
2 . 2 La démarche diagnostique.....	1

OBJECTIFS

ENC :

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

I ARGUMENTER LES PRINCIPALES HYPOYHÈSES DIAGNOSTIQUES

I.1 DÉFINITION

L'ictère est caractérisé par une coloration jaune à bronze, généralisée, des téguments, due à une augmentation de la bilirubinémie. La bilirubinémie normale est inférieure à 20 $\mu\text{mol/L}$. Une bilirubinémie comprise entre 20 et 40 $\mu\text{mol/L}$ est anormalement élevée mais cette élévation est indétectable par l'inspection du patient. L'ictère apparaît lorsque la bilirubinémie dépasse 40 $\mu\text{mol/L}$. Un ictère léger, ou débutant, est visible en regard de la sclère oculaire, endroit le plus clair des téguments.

I.2 MÉCANISMES D'AUGMENTATION DE LA BILIRUBINÉMIE

Chez le sujet normal, la bilirubine est trouvée dans le plasma sous deux formes : une forme non conjuguée dont la concentration ne dépasse pas 15 $\mu\text{mol/L}$, et une forme conjuguée à l'acide glucuronique dont la concentration ne dépasse pas 5 $\mu\text{mol/L}$.

À l'état normal, la principale source de bilirubine plasmatique est le macrophage où prend place la dégradation de l'hémoglobine des hématies sénescents (**fig. 36.1**).

Chez le sujet normal, la bilirubine totale plasmatique est presque exclusivement représentée par la bilirubine non conjuguée. Celle-ci est très peu soluble en milieu hydrique. Elle est presque totalement liée à l'albumine, ce qui permet son transport plasmatique. De ce fait, la bilirubine non conjuguée ne peut franchir la barrière glomérulaire normale. Il n'y a donc pas de bilirubine non conjuguée dans les urines.

La bilirubine non conjuguée transportée par l'albumine est captée au pôle sinusoidal des hépatocytes par des transporteurs membranaires spécifiques, alors que l'albumine reste dans le plasma.

Dans le cytoplasme hépatocytaire, la bilirubine captée est liée à d'autres protéines et acheminée vers le réticulum endoplasmique (**fig. 36.2**). La bilirubine glucuronide transférase (ou bilirubine UDP glucuronosyl transférase 1) de la membrane du réticulum endoplasmique conjugue la bilirubine avec l'acide glucuronique.

La bilirubine conjuguée est transportée vers le pôle biliaire de l'hépatocyte (canalicule biliaire). Elle peut alors être sécrétée dans la bile grâce à un transport actif, saturable, compétitif et sélectif.

Le flux biliaire n'est pas généré par la sécrétion de bilirubine, mais par un transport actif de substances osmotiques : les acides biliaires (**fig. 36.3**). Une diminution de sécrétion des acides biliaires entraîne une diminution du flux biliaire, ou cholestase. En cas de cholestase, la sécrétion de la bilirubine conjuguée peut être diminuée ou maintenue. Cela s'explique par le fait que les mécanismes de sécrétion des acides biliaires et de la bilirubine conjuguée impliquent des transporteurs indépendants (**fig. 36.2 et 36.3**). Il y a donc deux formes de cholestase :

- la cholestase ictérique, où il y a diminution de la sécrétion des acides biliaires et de celle de la bilirubine conjuguée ;
- la cholestase anictérique, où il y a diminution de la sécrétion des acides biliaires sans diminution de celle de la bilirubine conjuguée.

Une part de la bilirubine conjuguée formée dans l'hépatocyte (mais non encore excrétée) peut refluer dans le plasma. La bilirubine conjuguée plasmatique, hydrosoluble, non liée aux protéines plasmatiques, passe librement à travers la barrière glomérulaire. Elle est donc trouvée dans les urines. La clairance rénale de la bilirubine conjuguée du plasma est identique à celle de la créatinine.

Une augmentation prédominante de la bilirubinémie non conjuguée peut provenir d'une destruction augmentée de l'hémoglobine, ou d'une captation ou d'une conjugaison insuffisante de la bilirubine par l'hépatocyte. Une augmentation prédominante de la bilirubine conjuguée provient d'un défaut de sécrétion canaliculaire de la bilirubine conjuguée par l'hépatocyte.

Fig. 36.1. Représentation schématique des premières étapes du métabolisme de la bilirubine.

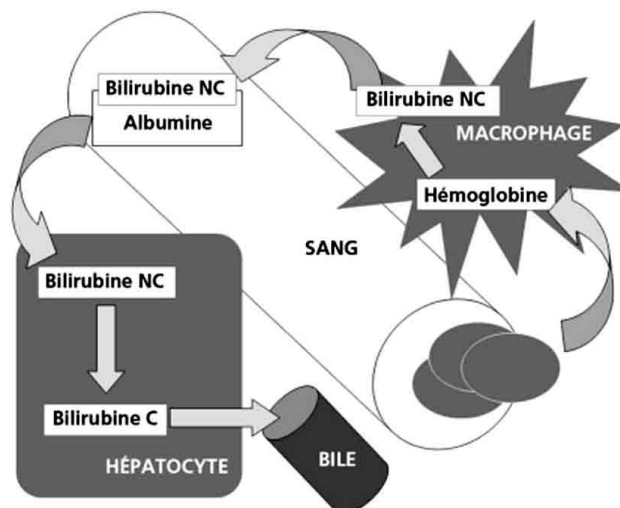


Fig. 36.2. Représentation schématique des étapes hépatocytaires du métabolisme de la bilirubine.

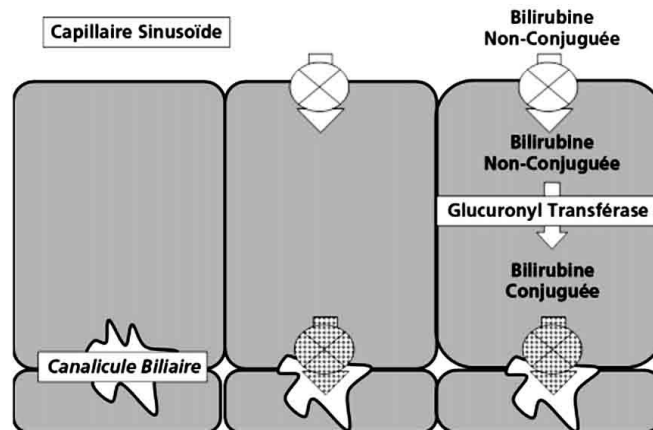
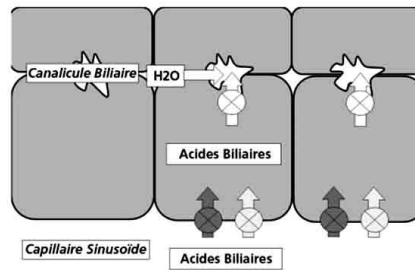


Fig. 36.3. Représentation schématique de la génération du flux biliaire (cholérèse) par la sélection active des acides biliaires au pôle canaliculaire de l'hépatocyte.

Les acides biliaires réabsorbés par l'intestin sont captés activement au pôle sinusoidal de l'hépatocyte (cycle entérohépatique). Ces acides biliaires captés activement s'ajoutent à ceux qui sont synthétisés *de novo* par l'hépatocyte. L'eau est attirée vers le canalicule par le pouvoir osmotique des acides biliaires. D'autres transporteurs de constituants biliaires, non représentés ici (dont celui de la bilirubine conjuguée) sont également localisés à la membrane du canalicule biliaire.



I.3 ÉTIOLOGIE

Les causes d'ictère sont très nombreuses. Elles sont séparables en deux catégories selon la prédominance de l'augmentation sur la bilirubine non conjuguée ou sur la bilirubine conjuguée.

I.3.1 Ictère à bilirubine non conjuguée

Les principales causes en sont l'hyperhémolyse ou la dysérythropoïèse et la diminution de l'activité de la bilirubine glucuronide transférase.

a. Hyperhémolyse et dysérythropoïèse

Toutes les causes d'hyperhémolyse peuvent donner un ictère (dit alors hémolytique). L'hyperhémolyse peut ne pas s'accompagner d'anémie lorsqu'elle est compensée par une régénération médullaire accrue des hématies (les réticulocytes sont augmentés). La dysérythropoïèse est caractérisée par une destruction intramédullaire des hématies nouvellement formées (les réticulocytes ne sont pas augmentés).

b. Diminution de la conjugaison par la bilirubine-glucuronide-transférase

Elle a plusieurs causes. Chez le nouveau-né, la maturation complète de cette activité enzymatique peut être retardée de quelques jours expliquant en partie **l'ictère néonatal dit physiologique** qui n'est jamais marqué et disparaît rapidement. Deux anomalies génétiques fort différentes déterminent une diminution constitutive de l'activité enzymatique : le syndrome de Gilbert et le syndrome de Crigler-Najjar.

Le syndrome de Gilbert

Ce syndrome est une affection totalement bénigne et très fréquente (3 à 10 % de la population). Il doit être considéré comme un polymorphisme non pathogène. C'est pourquoi le terme « Maladie de Gilbert », souvent employé, est impropre. Il est transmis sur le mode autosomal récessif (et non pas dominant comme il était pensé antérieurement). Il est dû à une mutation du gène promoteur de la bilirubine glucuronyl transférase. Cette mutation est nécessaire mais non suffisante à l'expression de ce syndrome. D'autres facteurs sont nécessaires à l'expression clinique : soit une hyperhémolyse ou une dysérythropoïèse mineure, soit un défaut de captation de la bilirubine par l'hépatocyte.

L'expression est une hyperbilirubinémie portant exclusivement sur la bilirubine non conjuguée, modérée (jamais supérieure à 80 $\mu\text{mol/L}$) et fluctuante. L'ictère est inconstant et variable. La bilirubinémie est augmentée par le jeûne ou les infections intercurrentes. Elle est diminuée par les inducteurs enzymatiques comme le phénobarbital ou le méprobamate.

Le diagnostic de syndrome de Gilbert repose sur :

- des signes compatibles (l'ictère ne peut être marqué et persistant ; les tests hépatiques doivent être rigoureusement normaux ou être clairement expliqués par une autre affection s'ils sont anormaux) ;
- l'élimination des autres causes d'hyperbilirubinémie non conjuguée pure.

Un diagnostic par identification de la mutation est possible. Il n'est qu'exceptionnellement justifié.

Le syndrome de Crigler-Najjar

Ce syndrome est une affection exceptionnelle, souvent très grave, due à une absence ou à un effondrement de l'activité de la glucuronyl transférase.

Il est transmis génétiquement selon le mode autosomique récessif. Ce syndrome est dû à des

mutations du gène de la bilirubine glucuronyl transférase. Ces mutations sont très différentes de celle responsable du syndrome de Gilbert : elles n'affectent pas le promoteur mais des régions codant pour des sous-unités de l'enzyme elle-même.

Le syndrome se manifeste par un ictère néonatal marqué (bilirubinémie toujours supérieure à 100 $\mu\text{mol/L}$), permanent, et potentiellement très grave en raison du risque d'encéphalopathie bilirubinique.

(En savoir plus : Orphanet. Le syndrome de Crigler-Najjar.) (1)Le syndrome de Crigler-Najjar.

(Recommandation : (1) Académie Nationale de Médecine. Prise en charge de l'ictère du nouveau-né [en ligne]. 1 Juillet 2003.) (1) Prise en charge de l'ictère du nouveau-né.

(Recommandation : (2) National Guideline Clearinghouse. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation [en ligne].) (2) Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation.

(Recommandation : (3) Société Suisse de Pédiatrie. Prise en charge thérapeutique des nouveau-nés âgés d'au moins 35 0/7 semaines de gestation présentant une hyperbilirubinémie.

Peadiatrca [en ligne]. 2006, Vol. 17 No. 3.) (3)Prise en charge thérapeutique des nouveau-nés âgés d'au moins 35 0/7 semaines de gestation présentant une hyperbilirubinémie.

I.3.1 Ictère à bilirubine conjuguée

a. Cholestase

C'est le mécanisme le plus fréquent de l'ictère à bilirubine conjuguée. La cholestase est définie par la diminution de la sécrétion biliaire (et non par la stagnation de la bile).

La cholestase se manifeste principalement par une augmentation du taux sérique des phosphatases alcalines et de la Gamma Glutamyl Transpeptidase .

La cholestase peut être due :

- soit à une obstruction des canaux biliaires : la diminution de la sécrétion canaliculaire des acides biliaires est alors secondaire à cette obstruction ;
- soit à une anomalie primitive du transport canaliculaire des acides biliaires : l'atteinte hépatocytaire est alors primitive et il n'y a pas d'obstruction des canaux biliaires. Cette situation se rencontre notamment lorsque l'ictère est dû à une insuffisance hépatique.

Ictère cholestatique par obstruction des voies biliaires

Il peut résulter :

- d'une atteinte des gros canaux (c'est-à-dire analysables par imagerie) ;
- d'une atteinte des canaux biliaires de petit ou moyen calibre (observables seulement par examen microscopique d'une biopsie hépatique).

Quelques règles en clinique

- Une atteinte limitée de la voie biliaire principale (canal hépatique commun ou cholédoque), peut déterminer un ictère. En revanche, une atteinte des canaux de plus petit calibre doit être diffuse pour entraîner un ictère.
- L'obstruction d'un seul canal hépatique droit ou gauche ne suffit pas pour déterminer un ictère, alors que leur obstruction simultanée le peut.
- Une douleur biliaire est générée par la mise en tension brutale des voies biliaires. De ce fait, lorsqu'un ictère survient à la suite d'une douleur biliaire, il est probable que l'obstacle se soit constitué brutalement. Ce mécanisme répond généralement à la migration d'un calcul dans la voie biliaire principale.
- Une cholestase prolongée, quel qu'en soit le mécanisme, induit rapidement un amaigrissement marqué, en raison de la malabsorption qu'elle entraîne. De ce fait, un amaigrissement apparaissant après la constitution d'un ictère cholestatique n'a aucune spécificité. En revanche, un amaigrissement précédant la constitution d'un ictère cholestatique doit faire envisager en premier lieu une autre cause d'amaigrissement, par exemple un cancer du pancréas ou de la voie biliaire ou une affection inflammatoire chronique.
- Quel que soit le siège de l'obstacle, une dilatation harmonieuse des voies biliaires est habituellement observée dans tout le territoire en amont de l'obstacle. Cependant, la dilatation peut manquer lorsque l'examen est fait peu après une obstruction récente (comme la migration d'un calcul dans la voie biliaire principale), ou lorsque les voies biliaires en amont ne peuvent se dilater parce que leur paroi est scléreuse, ou que le parenchyme hépatique est anormalement rigide (par exemple du fait d'une cirrhose).
- Une dilatation de la vésicule biliaire indique à la fois que l'obstacle est cholédocien (en aval de la convergence du canal cystique et du canal hépatique commun), et que la vésicule est saine (non lithiasique).
- Un prurit associé est spécifique de la nature cholestatique d'un ictère.

- **Obstruction de la voie biliaire principale.** C'est le plus fréquent des mécanismes conduisant à un ictère. Le cancer du pancréas, le cancer primitif de la voie biliaire principale et la lithiasie de la voie biliaire principale sont les principales causes d'ictère cholestatique.

Schématiquement, le cancer du pancréas se manifeste par un ictère parfois isolé mais associé à des douleurs épigastriques en barre dans plus de 30 % des cas et surtout à une

profonde altération de l'état général. Il n'y a habituellement pas de fièvre. L'ictère du cancer de la voie biliaire principale se révèle le plus souvent par un ictère sans fièvre ni douleur. À l'inverse, l'ictère de la lithiase de la voie biliaire principale s'accompagne généralement de douleurs biliaires et, en cas d'angiocholite, de fièvre (voir chapitre 24).

Des causes moins fréquentes sont la sténose post-opératoire des voies biliaires et la compression de la voie biliaire principale par une pancréatite chronique calcifiante ou par une adénopathie (tumorale ou inflammatoire).

De nombreuses autres causes d'obstruction de la voie biliaire principale sont possibles ; chacune est très rare ; elles ne rendent compte, à elles toutes, que d'une minorité des cas d'ictère cholestatique.

- **Obstruction des petits canaux biliaires.** La cirrhose biliaire primitive est une affection auto-immune rare caractérisée par une cholangite destructrice non suppurée affectant les canaux biliaires microscopiques. Les anticorps anti-mitochondries de type M2 sont présents dans le sérum. L'ictère est une complication tardive de cette maladie, devant faire envisager une transplantation hépatique.

Les cholangites immuno-allergiques sont principalement médicamenteuses. Les médicaments habituellement en cause sont : l'association acide clavulanique-amoxicilline, les sulfamides, les macrolides et l'allopurinol. Une fièvre, des douleurs marquées de l'hypochondre droit et une hyperéosinophilie y sont fréquentes. Le diagnostic repose sur la chronologie et sur les données de la biopsie hépatique.

La cholangite sclérosante primitive est une affection rare, de cause inconnue, caractérisée par des irrégularités des canaux biliaires intra- et extrahépatiques. Ces irrégularités sont macroscopiquement visibles sous la forme d'alternance de sténoses et de dilatations. Dans plus de la moitié des cas, la cholangite sclérosante primitive est associée à une colite inflammatoire (maladie de Crohn colique ou rectocolite hémorragique). La cholangite sclérosante primitive est un facteur favorisant le cholangiocarcinome. L'ictère peut être dû à une angiocholite, à un cholangiocarcinome ou à un stade avancé de la maladie devant faire envisager une transplantation hépatique.

En cas de métastases hépatiques, l'ictère est plus souvent dû à une compression ou à un envahissement de la voie biliaire principale qu'à l'infiltration hépatique qui donne habituellement une cholestase anictérique.

Deux affections génétiques peuvent déterminer une atteinte des canaux biliaires de petit ou moyen calibre et conduire à une cholestase : la mucoviscidose et une mutation du gène d'un transporteur canaliculaire des phospholipides biliaires (Multidrug Resistance Protein 3). Dans les deux cas, des modifications physicochimiques de la bile conduisent à la formation de précipité ou d'agglomérat de matériel obstructif endoluminal.

Cholestase sans obstacle sur les canaux biliaires

Des atteintes isolées du transport canaliculaire des acides biliaires ou des transporteurs d'autres constituants de la bile peuvent déterminer une cholestase sans obstacle sur les canaux biliaires.

Atteintes génétiques

Elles sont extrêmement rares. Elles produisent soit une cholestase infantile conduisant à une cirrhose (« cholestase intrahépatique familiale progressive ») ; soit des épisodes récidivants de cholestase spontanément régressive, imprévisibles en nombre et en durée, dont les facteurs déclenchants ne sont pas connus (« cholestase récurrente bénigne ») ; soit à une cholestase gravidique.

- **Atteintes acquises.** Elles sont liées à une inhibition du transport des acides biliaires par les cytokines pro-inflammatoires (Interleukin 2, IL1, IL6).

Ce mécanisme explique :

- l'ictère intense observé au cours des hépatites aiguës (alcoolique, virale, auto-immune ou médicamenteuse), même en l'absence d'augmentation marquée des phosphatases alcalines et d'insuffisance hépatique sévère ;
- l'ictère cholestatique souvent observé au cours des infections bactériennes sévères (pyélonéphrite aiguë, pneumonie bactérienne, typhoïde, leptospirose, etc.) ;
- au moins en partie, l'ictère dû à une angiocholite.

b. Atteintes du transport canaliculaire de la bilirubine conjuguée sans cholestase

c. Ictère de mécanisme multiple

Elles comprennent deux affections génétiques rarissimes et bénignes : le syndrome de Rotor et la maladie de Dubin-Johnson.

Fréquemment, l'ictère ne relève pas d'un seul des mécanismes précédents mais d'une conjonction de différents facteurs. C'est le cas des malades dans un état grave, souvent infectés, atteints de cirrhose, ou nécessitant des soins intensifs quelle qu'en soit la raison.

S'associent alors : une diminution de la sécrétion canaliculaire de la bilirubine conjuguée due au syndrome inflammatoire ; une hyperhémolyse (due à des transfusions, des dispositifs intravasculaires, ou des anomalies érythrocytaires acquises) ; une insuffisance hépatique ; et une insuffisance rénale (qui entraîne une augmentation de la bilirubinémie conjuguée uniquement lorsque la sécrétion hépatocyttaire de bilirubine est atteinte).

I.4 LES SITUATIONS D'URGENCE ASSOCIÉES À UN ICTÈRE

I.4.1 Encéphalopathie bilirubinique (ictère nucléaire)

L'encéphalopathie bilirubinique est due à la toxicité de la bilirubine non conjuguée pour le cerveau. Celui-ci est particulièrement vulnérable dans la période néonatale et en cas d'augmentation brutale et marquée de la bilirubinémie. Le nouveau né y est donc particulièrement exposé au cours des hyperhémolyses de l'incompatibilité fœto-maternelle et du syndrome de Crigler-Najjar. Les concentrations de bilirubine non conjuguée atteintes au cours de l'ictère physiologique observé après la naissance ne sont jamais suffisantes pour entraîner une encéphalopathie.

L'encéphalopathie bilirubinique est source de séquelles graves, cognitives et motrices. Un traitement par photothérapie (ultraviolets) ou échanges plasmatiques doit être mis en œuvre en urgence pour diminuer la concentration de bilirubine non conjuguée. Le syndrome de Crigler-Najjar est une indication de transplantation hépatique (bien que cette affection n'entraîne jamais d'atteinte hépatique).

I.4.1 Angiocholite (voir chapitre 24)

L'angiocholite est caractérisée par une infection bactérienne de la bile et des voies biliaires. L'angiocholite est presque toujours associée à une lithiase de la voie biliaire principale ou des gros canaux biliaires. La lithiase est habituellement primitive, due à une bile lithogène. Plus rarement, la lithiase est secondaire à une obstruction non-lithiasique, lorsque celle-ci détermine une dilatation très prolongée de tout ou partie de gros canaux biliaires. Une septicémie est fréquemment associée à l'angiocholite. Il s'agit, généralement, de germes de la flore intestinale (bacilles gram négatifs, plus rarement de coques gram positifs).

Le diagnostic repose sur l'association :

- d'une cholestase ;
- d'un syndrome inflammatoire systémique marqué (fièvre, surtout si elle est faite de pics avec frissons ; C-Réactive Protéine augmentée ; polynucléose neutrophile) ;

- la mise en évidence d'une obstruction des voies biliaires. Celle-ci peut être présumée lorsque les voies biliaires sont dilatées, ou lorsque l'ictère a été précédé par des douleurs biliaires, même si les voies biliaires ne sont pas dilatées.

La démonstration d'une bactériémie à germe d'origine intestinale est un fort argument de présomption d'angiocholite dans ce contexte. **De ce fait, tout ictère avec fièvre doit conduire à effectuer plusieurs hémocultures.** L'absence d'ictère n'écarte pas le diagnostic d'angiocholite bien qu'il rende improbable que l'obstacle siège sur la voie biliaire principale.

Le principal diagnostic différentiel de l'angiocholite avec ictère est la cholestase des syndromes inflammatoires systémiques sévères, sans obstruction des voies biliaires. Leurs principales causes sont :

- les infections bactériennes sévères, généralement avec septicémie (pyélonéphrite aiguë, pneumonie, péritonite, typhoïde, leptospirose, etc.) ;
- les syndromes inflammatoires de certaines maladies malignes (incluant le syndrome d'activation macrophagique) ; il s'agit généralement de lymphomes ;
- la phase initiale de l'hépatite aiguë virale A ou de l'hépatite herpétique où une fièvre élevée est fréquente.

Toutes les complications graves d'une infection bactérienne sévère sont possibles et imprévisibles.

Les examens invasifs pour documenter ou traiter l'obstruction biliaire ne doivent être mis en œuvre que lorsque les fonctions respiratoire, circulatoire et rénale sont correctes et que le traitement de l'infection a été débuté.

Un traitement antibiotique visant les bactéries de la flore intestinale doit être débuté aussitôt que le diagnostic est rendu probable par la douleur biliaire ou la dilatation des voies biliaires, dès que les prélèvements de sang et d'urine pour examen bactériologique ont été effectués.

La correction et la prévention des désordres généraux (respiratoires, circulatoires et rénaux) doivent être mises en œuvre simultanément.

Dans un second temps, le traitement de l'obstacle doit être organisé. Il doit être fait rapidement (< 48 h) si le syndrome infectieux ne s'améliore pas ou s'aggrave alors que le traitement antibiotique a été correctement mené. En dehors de cette situation, un délai permet de l'organiser dans les meilleures conditions possibles.

Dans le cas le plus fréquent du calcul de la voie biliaire principale, ce traitement est la sphinctérotomie endoscopique ; une cholécystectomie devra être envisagée ultérieurement. Dans le cas d'une sténose des voies biliaires, la mise en place d'une prothèse par voie endoscopique ou par voie percutanée transhépatique permet de drainer les voies biliaires infectées en attendant que la nature en soit élucidée et que le traitement définitif soit mis en œuvre.

I.4.1 Ictère associé à une insuffisance hépatique

Il s'observe dans trois circonstances : la cirrhose, le stade terminal d'un cancer du foie et l'insuffisance hépatique aiguë.

a. Cirrhose

Au cours d'une cirrhose quelle qu'en soit la cause, une poussée d'ictère doit faire chercher deux sortes de facteurs aggravants :

- une poussée de la maladie causale induisant une insuffisance hépatique (exacerbation d'une hépatite virale, auto-immune ou alcoolique, maladie de Wilson) ;
- un phénomène intercurrent ou une complication (cancer primitif, infection bactérienne, insuffisance rénale, prise de médicament hépatotoxique, hémorragie digestive, hyperhémolyse). Ces facteurs aggravants doivent être cherchés immédiatement et traités sans délai.

b. Stade terminal d'un cancer du foie

Au cours des cancers du foie, primitifs ou secondaires, l'ictère traduit soit une compression de la voie biliaire par une métastase ou la tumeur primitive, soit un stade généralement très avancé de localisations multifocales avec insuffisance hépatique. Il peut alors s'associer à un tableau d'insuffisance hépatique.

À ce stade, les possibilités de traitement de la maladie sont nulles. L'urgence est d'assurer le meilleur confort possible au patient. Dans ce contexte, les examens complémentaires invasifs ne sont pas justifiés.

c. Insuffisance hépatique aiguë

En cas d'insuffisance hépatique aiguë avec ictère, les transaminases sont très augmentées (> 20 fois la limite supérieure des valeurs normales). Dans ce contexte, le diagnostic d'insuffisance hépatique sévère est fait par la diminution du taux de Quick (ou « taux de prothrombine ») et du facteur V en dessous de 50 %. En cas de cholestase,

la diminution du taux de Quick (ou « taux de prothrombine ») peut s'expliquer par une carence en vitamine K ; le facteur V est alors normal mais les facteurs II, VII, VIII et IX sont abaissés. Le risque de l'insuffisance hépatique sévère est l'évolution vers une insuffisance hépatique grave (c'est-à-dire avec encéphalopathie) dont la mortalité spontanée est d'environ 80 %.

Les causes en sont :

- les atteintes toxiques (paracétamol, amanite phalloïde) ;
- les hépatites médicamenteuses immuno-allergiques ;
- les hépatites virales (A, B, C, D, E, herpès) ;
- l'association d'une de ces causes avec la prise récente de paracétamol, même à dose thérapeutique.

Une transplantation doit être envisagée en cas d'insuffisance hépatique grave.

Ces éléments justifient que :

- les transaminases et le taux de Quick (« taux de prothrombine ») doivent être dosés en cas d'ictère ;
- toute diminution du taux de Quick (« taux de prothrombine ») conduise à doser le facteur V ;
- toute atteinte hépatique aiguë survenant après la prise de paracétamol, même à dose thérapeutique, et même si une autre cause d'atteinte hépatique est associée, conduise à administrer en urgence de la N-acétyl cystéine (l'antidote de l'intoxication au paracétamol) ;
- toute diminution du facteur V à moins de 50 % conduise à adresser le malade à un centre spécialisé où une greffe de foie en urgence pourra être effectuée.

II JUSTIFIER LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES PERTINENTS

II.1 LES MOYENS DU DIAGNOSTIC

II.1.1 Examen clinique

Peu coûteux et sans danger, sa sensibilité est faible et varie en fonction de l'opérateur. Certains signes cliniques sont très spécifiques. Les diagnostics suivants peuvent être établis sur les seules données cliniques, quand elles sont présentes.

- **Ictère** : les exceptionnelles autres colorations jaunes des téguments sont liées à une alimentation riche en légumes rouges ou oranges, ou à quelques médicaments (fluorescéine utilisée pour une angiographie rétinienne).
- **Ictère à bilirubine conjuguée** quand l'urine est brune.
- **Ictère à bilirubine non conjuguée** quand l'urine est claire.
- **Ictère cholestatique** quand un prurit est associé.
- **Ictère par obstruction cholédocienne non lithiasique** quand la vésicule est palpable, généralement dans l'angle entre le rebord costal inférieur droit et le bord latéral du muscle grand droit de l'abdomen.
- **Ictère probablement lithiasique** quand il a été précédé ou accompagné par des douleurs biliaires typiques. Celles-ci siègent au creux épigastrique, irradient parfois vers l'hypochondre droit ou l'hémithorax postérieur droit, mais sans être transfixiantes ; elles ont un début précis dans le temps et augmentent rapidement en intensité pour persister en plateau sans paroxysme ; elles sont violentes et ne permettent pas de continuer une activité ; leur durée n'excède pas 12 heures sans s'associer à des complications graves ; le moment où elles commencent à décroître rapidement est précis.
- **Angiocholite** (et donc probable calcul des gros canaux biliaires) quand l'ictère a été précédé de douleurs biliaires ou de douleurs de l'hypochondre droit, et d'une fièvre en pics avec des frissons.

L'examen clinique permet en outre de relever tous les éléments anamnestiques et physiques possibles. Il conviendra de tenter de les réunir par un diagnostic unique.

II.1.1 Tests sanguins

Quelques tests peu coûteux et sans danger donnent des informations sensibles et spécifiques (**fig. 36.1**). On peut ainsi affirmer ou écarter les diagnostics suivants :

- *Ictère à bilirubine conjuguée ou non conjuguée* : selon que la bilirubinémie conjuguée est proportionnellement plus élevée que la bilirubine non conjuguée ou l'inverse.

- *Ictère hémolytique* : augmentation de la bilirubinémie non conjuguée et des réticulocytes (avec ou sans anémie), diminution de l'haptoglobine (en l'absence d'insuffisance hépatique). L'aspect des hématies sur le frottis sanguin donne des informations précieuses sur le mécanisme de l'hyperhémolyse.

- *Syndrome de Gilbert* : la bilirubinémie non conjuguée est inférieure à 80 $\mu\text{mol/L}$. La bilirubinémie conjuguée, les phosphatases alcalines, la GGT et les transaminases sont normales. Il n'y a ni anémie, ni augmentation des réticulocytes.

- *Ictère cholestatique* : les phosphatases alcalines et la GGT sont augmentées. L'augmentation des transaminases, quelle que soit son intensité, est toujours difficile à interpréter (cause ou conséquence) dans le contexte d'un ictère à bilirubine conjuguée.

- *Cirrhose biliaire primitive* : l'ictère est cholestatique et les anticorps antimitocondries sont détectables (titre > 1/40).

II.1.1 Imagerie des voies biliaires

a. Échographie

Examen non-invasif, sans danger, peu coûteux, dont la qualité varie avec l'opérateur et l'habitus du sujet. Les informations ont une sensibilité et une spécificité variée selon le signe considéré.

À elle seule, l'échographie permet d'affirmer (mais non d'écarter) les diagnostics suivants :

- lithiase biliaire : formation(s) hyperéchogène(s) avec cône d'ombre postérieur dans la vésicule ou les gros canaux biliaires. Un diagnostic différentiel est l'aérobilie (présence d'air dans les voies biliaires dues généralement à un antécédent de sphinctérotomie ou d'anastomose bilio-digestive). La seule mise en évidence d'une lithiase vésiculaire ne permet pas d'affirmer que l'ictère est dû à un calcul en raison de la fréquence de cette anomalie dans la population générale bien portante.

L'absence de lithiase vésiculaire

est un fort argument (quoique non formel) en défaveur de cette étiologie ;

- obstruction de la voie biliaire principale et/ou de la convergence des canaux hépatiques droit et gauche : voies biliaires intrahépatiques diffusément et harmonieusement dilatées ;

- siège de l'obstacle sur la voie biliaire principale :

- canal hépatique commun : cholédoque non dilaté et vésicule normale,
- canal cholédoque : vésicule et canal hépatique commun dilatés ;

- **cancer du pancréas ou pancréatite chronique : obstacle cholédocien et tête du pancréas augmentée de volume.**

L'échographie permet en outre de recueillir des renseignements sur le foie, ses vaisseaux, le tube digestif, le péritoine, et les ganglions. Il convient de tenter de réunir ces éléments par un diagnostic unique.

b. Tomodensitométrie avec injection de produit de contraste (fig. 36.4)

Fig. 36.4. Scanner avec injection montrant des voies biliaires intrahépatiques visibles donc dilatées, une voie biliaire principale dilatée (astérisque) et la vésicule (étoile) qui n'est vue ici qu'en volume partiel mais qui est elle-même dilatée.

Le malade a une tumeur du pancréas ici non visible car sous-jacente à cette coupe.



Examen peu invasif, de coût intermédiaire entre échographie et Imagerie par résonance magnétique, exposant à une irradiation (notamment chez la femme enceinte) et au risque de toxicité rénale ou de réaction d'intolérance dues aux produits de contraste iodés. Les diagnostics établis sont les mêmes que ceux envisagés à propos de l'échographie. La tomodensitométrie avec coupes fines sur le pancréas est plus sensible et plus spécifique que l'échographie pour le diagnostic des affections pancréatiques ou de lithiase de la voie biliaire principale. La tomodensitométrie permet une meilleure caractérisation des lésions tissulaires susceptibles de comprimer ou d'envahir les voies biliaires.

c. IRM abdominale et bilio-pancréatique (fig. 36.5 et 36.6)

Examen coûteux, peu invasif et sans danger (excepté chez les porteurs de matériel ferreux ou de pace maker ; et en cas d'insuffisance rénale avec certains produits de contraste vasculaire). Ses limites sont le coût et la disponibilité. Certaines séquences permettent une visualisation de très bonne qualité des voies biliaires et pancréatiques sans injection de produit de contraste. La résolution spatiale est moindre que celle de la tomodensitométrie. En raison de ces qualités, la cholangiopancréato-IRM (Cholangiopancréato-IRM) a pratiquement remplacé la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique) à visée diagnostique (cf. infra). En revanche, cette dernière conserve ses indications à visée thérapeutique.

Outre les diagnostics envisagés à propos de la tomodensitométrie et de l'échographie, l'IRM biliaire permet d'affirmer (mais non d'écarter) le diagnostic de cholangite sclérosante primitive et de cancer primitif des voies biliaires.

Fig. 36.5. Cholangio IRM normale.

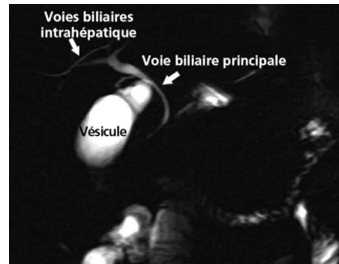
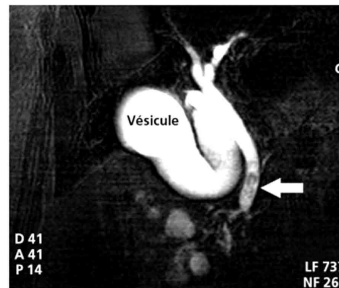


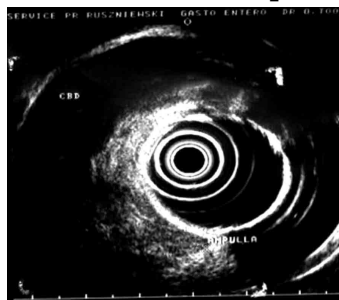
Fig. 36.6. Cholangio IRM montrant des calculs de la partie terminale de la voie biliaire principale (flèche).



d. Écho-endoscopie (fig. 36.7)

Examen coûteux et invasif (il requiert une anesthésie générale). C'est l'examen le plus performant pour le diagnostic de lithiase de la voie biliaire principale et de la vésicule et pour une analyse fine des lésions du pancréas. Il permet des biopsies dirigées du pancréas ou de ganglions pathologiques.

Fig. 36.7. Écho-endoscopie montrant une voie biliaire principale sus pancréatique très dilatée.

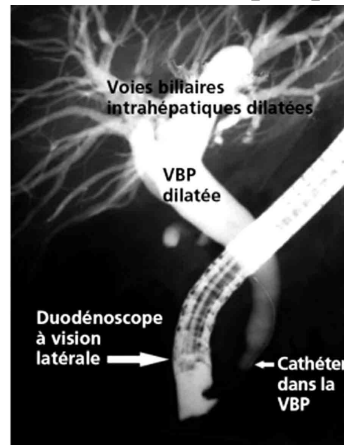


e. Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) (fig. 36.8)

Examen coûteux et très invasif (anesthésie générale). Il expose au risque d'angiocholite et de pancréatite aiguë. La résolution spatiale est légèrement meilleure que celle de CP-IRM, d'où des sensibilité et spécificité meilleures. Ses limites sont l'expérience de l'opérateur, et l'infaisabilité en cas de dérivation digestive antérieure. Ses intérêts sont

de permettre : des biopsies des obstacles des canaux biliaires ; un traitement (pour les calculs : extraction, lithotritie et sphinctérotomie du sphincter d'Oddi ; pour les sténoses quelle qu'en soit la cause : prothèse).

Fig. 36.8. Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique montrant une voie biliaire principale et des voies biliaires intrahépatiques très dilatées.



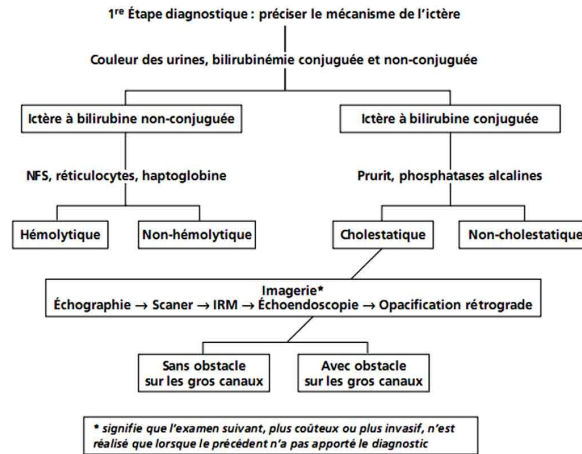
f. Cholangiographie percutanée transhépatique

Cet examen coûteux et très invasif (anesthésie générale) expose au risque d'hémopéritoine, de biliopéritoine et d'angiocholite. Son intérêt est d'être réalisable en cas d'échec de la cholangiographie rétrograde et de permettre drainage, biopsies, extraction et lithotritie.

II.2 LA DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Une première étape consiste à identifier le mécanisme de l'ictère. Cette étape est illustrée par la **figure 36.9**.

Fig. 36.9. Démarche du diagnostic du mécanisme d'un ictère.



* Dans le diagnostic d'une obstruction des grosses voies biliaires, l'absence de douleur et de fièvre oriente fortement vers un cancer du pancréas ou des voies biliaires ; alors que douleur et/ou fièvre orientent fortement vers un calcul de la voie biliaire principale. Une grosse vésicule oriente fortement vers un cancer du pancréas.

La deuxième étape consiste à identifier la cause de l'ictère en fonction de ce mécanisme. De très nombreux éléments contextuels (antécédents et atteintes extra-biliaires) orientent fortement le diagnostic étiologique. Les principaux tests diagnostiques utiles sont présentés dans la **figure 36.10**.

Fig. 36.10. Causes d'ictère, classées par mécanisme, et éléments clés de leur diagnostic.

Ictère Hémolytique : Exploration d'une hyperhémolyse	
Toutes causes d'hyperhémolyse	
Ictère à bilirubine non conjuguée non-hémolytique : Prendre en compte le contexte	
Nouveau-né : Ictère physiologique S de Crigler-Najjar	Autres âges Syndrome de Gilbert Dysérythropièse
Ictère cholestastique par obstacle sur les gros canaux : Imagerie ± biopsies dirigées appropriées	
Cholédoque : Tumeur du pancréas Pancréatite chronique Tumeur péri-ampullaire	Canal hépatique commun : Adénopathie tumorale ou inflammatoire Ulcère gastrique ou duodénal Tumeur gastrique ou duodénale
Voie biliaire principale en général : Lithiase biliaire Cancer primitif des voies biliaires Sténose post-opératoire des voies biliaires Parasites (douve, ascaris) Cholangite sclérosante primitive	
Ictère cholestastique sans obstacle sur les gros canaux : Sérologies virales, anticorps anti-tissus, biopsie hépatique	
Obstacle sur les petits canaux Cirrhose biliaire primitive Cholangite médicamenteuse Mucoviscidose Mutation de <i>MDR3</i>	Sans obstacle sur les petits canaux Hépatites virales, autoimmune, alcoolique Cirrhose sévère Infections bactériennes sévères Cholestase familiale progressive Cholestase récurrente bénigne
Ictère à bilirubine conjuguée sans cholestase	
Syndrome de Rotor	Syndrome de Dubin Johnson

Aphorismes

- Ictère n'est pas superposable à cholestase (qui n'en est qu'un des mécanismes).
- Cholestase n'est pas superposable à obstruction des voies biliaires (qui n'en est qu'une des causes).
- Obstruction des voies biliaires n'est pas superposable à dilatation des voies biliaires (qui peut manquer dans certains cas d'obstacle).
- Angiocholite n'est pas superposable à douleur-fièvre-ictère (qui n'en est qu'une des expressions). En revanche, la triade douleur-fièvre-ictère, dans cet ordre et dans un intervalle de temps de quelques jours, est assez spécifique d'angiocholite.

III ANNEXES

EN SAVOIR PLUS

- Orphanet. Le syndrome de Crigler-Najjar. : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=205.0

RECOMMANDATION

- (1) Académie Nationale de Médecine. Prise en charge de l'ictère du nouveau-né [en ligne]. 1 Juillet 2003. : <http://www.academie-medecine.fr/detailPublication.cfm?idRub=26&idLigne=211>
- (2) National Guideline Clearinghouse. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation [en ligne]. : http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=5419&nbr=3716&ss=15
- (3) Société Suisse de Pédiatrie. Prise en charge thérapeutique des nouveau-nés âgés d'au moins 35 0/7 semaines de gestation présentant une hyperbilirubinémie. Paediatrica [en ligne]. 2006, Vol. 17 No. 3. : <http://www.swiss-paediatrics.org/paediatrica/vol17/n3/index.htm>

ABRÉVIATIONS

- CP-IRM : Cholangiopancréato-IRM
- CPRE : Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique
- CRP : C-Réactive Protéine
- GGT : Gamma Glutamyl Transpeptidase
- IL2 : Interleukin 2
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- MDR3 : Multidrug Resistance Protein 3