

# Ictère

## Orientation diagnostique

**P<sup>r</sup> Dominique-Charles Valla**  
 Service d'hépatologie, hôpital Beaujon, 92118 Clichy  
[dominique.valla@bjn.ap-hop-paris.fr](mailto:dominique.valla@bjn.ap-hop-paris.fr)

### Objectifs

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

### PHYSIOPATHOLOGIE

#### Définition

L'ictère est caractérisé par une coloration généralisée des téguments allant du jaune au bronze due à une augmentation de la bilirubinémie. L'entité de subictère est mal définie et sans intérêt. Une concentration de bilirubine plasmatique 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.

#### Mécanismes d'augmentation de la bilirubinémie

La concentration plasmatique normale de la bilirubine est inférieure à 20  $\mu\text{mol/L}$ . 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 glycuronique 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 l'hémoglobine des hématies sénescents est dégradée. 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 (les ligandines) et est acheminée vers le réticulum endoplasmique. La bilirubine glycuronyl-transférase (ou bilirubine UDP glycuronosyl-transférase 1) de la membrane du réticulum endoplasmique conjugue la bilirubine avec l'acide glycuronique.

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 est généré par un transport actif de substances osmotiques : les acides biliaires. 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. Il y a donc 2 formes de cholestase : 1. la cholestase ictérique, où il y a diminution de la sécrétion des acides biliaires et de celle de la bilirubine conjuguée ; et 2. 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 retrouvée 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.

### 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.

## Ictère à bilirubine non conjuguée

Les principales causes en sont l'hyperhémolyse ou la dysérythro-poïèse ; et la diminution de l'activité de la bilirubine glycuronide-transférase.

Toutes les causes d'hyperhémolyses 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 dysérythro-poïèse est caractérisée par une destruction intramédullaire des hématies nouvellement formées (les réticulocytes ne sont pas augmentés).

La diminution de la conjugaison par la bilirubine glycuronide-transférase reconnaît 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 est une affection totalement bénigne et très fréquente (3 à 10 % de la population). Il est transmis sur le mode autosomal récessif (et non pas dominant comme on l'avait pensé antérieurement). Il est dû à une mutation du gène promoteur de la bilirubine glycuronyl-transférase. Cette mutation est nécessaire, mais non suffisante, à l'expression de la maladie. 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. D'autres facteurs sont nécessaires à l'expression clinique : soit une hyperhémolyse ou une dysérythro-poïèse mineures, soit un défaut de captation de la bilirubine par l'hépatocyte. 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) et sur 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 est une affection exceptionnelle, souvent très grave, due à une absence ou à un effondrement de l'activité de la glycuronyl-transférase. Il est transmis génétiquement selon le mode autosomique récessif. Ce syndrome est dû à des mutations du gène de la bilirubine glycuronyl-transférase. Ces mutations sont très différentes de celle responsable du syndrome de Gilbert : elles n'affectent pas le promoteur mais des régions codant 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.

### QU'EST-CE QUI PEUT TOMBER À L'EXAMEN ?

Voici une série de questions qui, à partir d'un exemple de cas clinique, pourrait concerner l'item « Ictère ».

Plusieurs réflexes sont systématiques dans une question sur l'ictère :

→ Le premier doit être d'identifier une situation d'urgence possible.

→ Le second réflexe est de tenir compte du contexte pour hiérarchiser les possibilités diagnostiques et les examens complémentaires. Tous les renseignements fournis sont susceptibles de prendre place dans la discussion.

→ À l'inverse, il convient d'éviter de s'embarquer sur des éléments de contexte qui ne seraient pas fournis (par exemple : le sujet est-il toxicomane ou alcoolique, prend-il des médicaments ?) excepté si le malade est incapable de s'exprimer. Construire d'abord la discussion avec les éléments fournis ; puis, en fonction du mécanisme de l'ictère, évaluer si des

renseignements anamnestiques peuvent être vraiment utiles.

→ Se méfier en cas de fièvre : ne pas retenir formellement une angiocholite sans en avoir tous les éléments diagnostiques. Une question assez classique serait une hépatite virale A avec fièvre à 40 °C ; ou une hépatite alcoolique avec fièvre à 38,8 °C et polynucléose neutrophile à 18 000/mm<sup>3</sup>.

→ Bien connaître le syndrome de Gilbert en raison de sa fréquence et de sa bénignité, de sa transmission génétique.

→ Prendre garde et à l'ordre dans lequel on propose un examen d'imagerie supplémentaire, et à sa pertinence. Toujours anticiper son résultat et son risque. Donc toujours le justifier.

Ce sujet extrêmement vaste se prête aux questions transversales sur des sujets très variés. Par exemple :

① Angiocholite : traitement du choc septique – adaptation d'une antibiothérapie probabiliste – surveillance du traitement – rôle des comorbidités (diabète en particulier).

② Atteintes génétiques : annonce du diagnostic.

③ Cancer : annonce – traitement de la douleur – dépistage familial de certains cancers (côlon en particulier).

④ Lithiase biliaire : facteurs de risque.

⑤ Hépatites virales : expositions à d'autres pathogènes en raison des circonstances de contamination – règles à suivre pour le dépistage et la prophylaxie familiale.

⑥ Hyperhémolyse : discussion des causes.

⑦ Maladies professionnelles et déclaration obligatoire : hépatite B ; leptospirose.

## Ictère à bilirubine conjuguée associé à une cholestase

C'est le mécanisme le plus fréquent des ictères à bilirubine conjuguée. 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).

### 1. Ictère cholestatique par obstruction des voies biliaires

Il peut résulter d'une atteinte des gros canaux (c'est-à-dire visualisable par imagerie) ou d'une atteinte des canaux biliaires de petit ou moyen calibre (observables seulement par examen microscopique d'une biopsie hépatique). Les causes d'obstruction des canaux biliaires susceptible de donner un ictère sont présentées dans le tableau. Quelques règles sont utiles 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 et 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. À l'inverse, un amaigrissement précédant la constitution de celui-ci doit faire envisager en premier lieu une autre cause d'amaigrissement, par exemple un cancer 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 (p. ex. 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).

✓ **L'obstruction de la voie biliaire principale** est le plus fréquent des mécanismes conduisant à un ictère. Le cancer du pancréas, le cancer primitif de la voie biliaire principale, et l'angiocholite par calcul de la voie biliaire principale sont les causes majeures d'ictère

## POINTS FORTS

### à retenir

- **L'ictère n'est pas identifiable à la cholestase (qui n'en est qu'une des causes).**
- **La cholestase n'est pas identifiable à l'obstruction des voies biliaires (qui n'en est qu'une des causes).**
- **L'obstruction des voies biliaires n'est pas identifiable à la dilatation des voies biliaires (qui peut manquer en cas d'obstacle).**
- **L'angiocholite n'est pas identifiable au processus 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.**
- **On se doit de mettre en œuvre les examens d'imagerie des voies biliaires dans un ordre crescendo de coût et de risque d'effet secondaire. Dans de nombreux cas, on peut établir le diagnostic de la cause d'un ictère cholestatique sans devoir recourir à l'ensemble des examens d'imagerie disponibles actuellement.**

cholestatique. 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 étant très rare, elles ne rendent compte, à elles toutes, que d'une minorité des cas d'ictère cholestatique.

✓ **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 quasi constants. L'ictère est une complication tardive de cette maladie, devant faire envisager une transplantation hépatique.

✓ **Les cholangites immunoallergiques** 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'hypocondre droit et une hyperéosinophilie  $\gamma$  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 (ou) 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.

✓ **Deux affections génétiques** peuvent déterminer une atteinte des canaux biliaires de petit ou de moyen calibre et conduire à une cholestase : la mucoviscidose et une mutation du gène d'un transporteur canaliculaire des phospholipides biliaires (MDR3). Dans les deux cas, des modifications physicochimiques de la bile conduisent à la formation de précipité ou d'agglomérat de matériel obstructif endoluminal.

✓ **La compression des canaux biliaires intrahépatiques** par des métastases hépatiques, même diffuses, est une cause exceptionnelle d'ictère cholestatique.

## 2. Cholestases sans obstacle sur les canaux biliaires

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

✓ **Les atteintes génétiques** 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 une cholestase gravidique.

✓ **Les atteintes acquises** sont liées à une inhibition du transport des acides biliaires par les cytokines pro-inflammatoires (IL2, IL1, IL6). Ce mécanisme explique l'ictère intense observé au cours des hépatites aiguës (alcooliques, virales, auto-immunes ou médicamenteuses), même en l'absence de cholestase et d'insuffisance hépatique marquées. Ce mécanisme explique encore l'ictère cholestatique souvent observé au cours des infections bactériennes sévères (pyélonéphrite aiguë, pneumonie bactérienne, typhoïde, leptospirose, etc.). Ce mécanisme contribue à l'ictère dû à une angiocholite.

## Ictère à bilirubine conjuguée sans cholestase

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

## Ictère de mécanismes multiples

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 devant recevoir 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 hépatocytaire de bilirubine est atteinte).

## Tableau Étiologie des ictères

### HÉMOLYTIQUE : exploration d'une hyperhémolyse

■ toutes causes d'hyperhémolyse

### NON HÉMOLYTIQUE : contexte

■ nouveau-né :	■ autres âges
→ ictère physiologique	→ syndrome de Gilbert
→ S. de Crigler-Najjar	→ dysérythropoïèse

### ICTÈRE CHOLESTATIQUE PAR OBSTACLE SUR LES GROS CANAUX : imagerie ± biopsies dirigées appropriées

■ cholédoque :	■ canal hépatique commun :
→ tumeur du pancréas	→ adénopathie tumorale ou inflammatoire
→ pancréatite chronique	→ ulcère gastrique ou duodénal
→ tumeur péri-ampullaire	→ tumeur gastrique ou duodénale

■ voie biliaire principale en général :

→ lithiase biliaire  
 → cancer primitif des voies biliaires  
 → sténose postopératoire des voies biliaires  
 → parasites (douve, ascaris)  
 → cholangite sclérosante primitive

### ICTÈRE CHOLESTATIQUE SANS OBSTACLE SUR LES GROS CANAUX : sérologies virales, anticorps anti-tissus, biopsie hépatique

■ obstacle sur les petits canaux	■ sans obstacle sur les petits canaux
→ cirrhose biliaire primitive	→ hépatites virales, autoimmunes, alcoolique
→ cholangite médicamenteuse	→ cirrhose sévère
→ mucoviscidose	→ infections bactériennes sévères
→ mutation de MDR3	→ cholestase familiale progressive
	→ cholestase récurrente bénigne

### ICTÈRE À BILIRUBINE CONJUGUÉE SANS CHOLESTASE

■ syndrome de Rotor	■ syndrome de Dubin Johnson
---------------------	-----------------------------

## SITUATIONS D'URGENCE ASSOCIÉES À UN ICTÈRE

### Encéphalopathie bilirubinique (ictère nucléaire)

L'encéphalopathie bilirubinique est due à la toxicité de la bilirubine non conjuguée pour le cerveau. Ce dernier 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 ne sont jamais suffisantes pour entraîner une encéphalopathie.

L'encéphalopathie bilirubinique est source de séquelles graves, cognitives et motrices. Un traitement par photothérapie 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).

## Angiocholite

L'angiocholite est caractérisée par une infection bactérienne de la bile et des voies biliaires. Elle 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 des gros canaux biliaires. Une septicémie est fréquemment associée à l'angiocholite. Il s'agit, généralement, de germes de la flore intestinale (bacilles à Gram négatif, plus rarement coques à Gram positif).

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 ; CRP augmentée ; polynucléose neutrophile), et sur 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. Il est important de noter que 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 ou de malades immunodéprimés, la phase initiale de l'hépatite aiguë virale A ou de l'hépatite herpétique au cours desquelles 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 mis en route. Un traitement antibiotique intra-veineux visant les bactéries de la flore intestinale doit être commencé 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 si le syndrome infectieux ne s'améliore pas ou s'aggrave, alors que le traitement 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 devant être envisagée ultérieurement. Dans le cas d'une sténose, la mise en place d'une prothèse par voie endoscopique ou par voie percutanée trans-hépatique permet de drainer les voies biliaires infectées en attendant que la nature en soit élucidée et que le traitement définitif soit mis en œuvre.

## Ictère associé à une insuffisance hépatique

Il s'observe dans 3 circonstances : la cirrhose, le stade terminal d'un cancer du foie et l'insuffisance hépatique aiguë.

### 1. Cirrhose

Au cours d'une cirrhose quelle qu'en soit la cause, une poussée d'ictère doit faire rechercher deux sortes de facteurs aggravants : 1. une poussée de la maladie causale induisant une insuffisance hépatique (exacerbation d'une hépatite virale, auto-immune ou alcoolique ; maladie de Wilson) ; 2. un phénomène intercurrent ou une complication (cancer primitif, infection bactérienne, insuffisance rénale, prise de médicament hépatotoxique, hémorragie digestive, hyperhémolyse). Ces facteurs aggravants doivent être recherchés immédiatement et traités sans délai.

### 2. Stade terminal d'un cancer du foie

Au cours des cancers du foie, primitifs ou secondaires, l'ictère traduit généralement un stade très avancé de localisations multifocales. 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 sont difficilement justifiables.

### 3. 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 et du facteur V en dessous de 50 %. En cas de cholestase, la diminution du taux de Quick peut s'expliquer par une carence en vitamine K : le facteur V est alors normal. 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 immunoallergiques ; les hépatites virales (A, B, C, D, E, herpès) ; et 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.

Q 320 ▲

Ces éléments justifient que :

- les transaminases et le taux de Quick doivent être déterminés en cas d'ictère ;
- toute diminution du taux de Quick conduise à déterminer le facteur V ;
- toute atteinte hépatique aiguë survenant après 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-acétylcystéine (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.

### DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Elle consiste en une première étape d'identification du mécanisme de l'ictère illustrée par la figure.

La seconde étape consiste à identifier la cause de l'ictère. De très nombreux éléments contextuels (antécédents et atteintes extrabiliaires) orientent fortement le diagnostic étiologique. Les principaux tests diagnostiques utiles sont présentés dans le tableau.



Figure Causes en fonction du mécanisme de l'ictère.

### 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 :

- ictère : les exceptionnelles autres colorations jaunes des téguments sont liées à une alimentation riche en légumes rouges ou orange, ou à quelques médicaments ;
- ictère à bilirubine conjuguée : l'urine est brune ;
- ictère à bilirubine non conjuguée : l'urine est claire ;
- ictère cholestatique : un prurit est associé ;
- ictère par obstruction cholédocienne non lithiasique : 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 : il a été précédé ou accompagné par des douleurs biliaires typiques. Celles-ci siègent au creux épigastrique, irradient parfois vers l'hypocondre droit ou l'hémi-thorax 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 h 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) : l'ictère a été précédé de douleurs biliaires ou de douleurs de l'hypocondre 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 convient de tenter de les réunir par un diagnostic unique.

### Tests sanguins

Quelques tests peu coûteux et sans danger donnent des informations sensibles et spécifiques (v. figure). 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 sont augmentées. L'augmentation des transaminases, quelle que soit son intensité, est toujours difficile à interpréter dans le contexte d'un ictère cholestatique ;
- cirrhose biliaire primitive : l'ictère est cholestatique et les anticorps anti-mitochondries sont détectables (titre > 1/40).

## Imagerie des voies biliaires

### 1. Échographie

C'est un 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 variable selon le signe considéré. À elle seule, l'échographie permet d'affirmer (mais non d'écartier) les diagnostics suivants :

– lithiase biliaire : formation(s) hyperéchogène(s) avec cône d'ombre postérieur dans la vésicule ou les gros canaux biliaires. Le diagnostic différentiel est l'aérobilie. 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 ;

– obstruction de la voie biliaire principale et (ou) de la convergence des canaux hépatiques droit et gauche : voies biliaires intra-hépatiques diffusément et harmonieusement dilatées ;

– siège de l'obstacle sur la voie biliaire principale : canal hépatique commun, en cas de cholédoque non dilaté et vésicule normale ; canal cholédoque si la vésicule et le canal hépatique commun sont 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.

### 2. Scanner avec injection de produit de contraste

Examen peu invasif, de coût intermédiaire entre échographie et IRM, il expose à une irradiation (notamment chez la femme enceinte) et au risque de toxicité rénale ou de réaction d'intolérance dus aux produits de contraste iodés. Les diagnostics établis sont les mêmes que ceux envisagés à propos de l'échographie. Le scanner 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. Le scanner permet une meilleure caractérisation des lésions tissulaires susceptibles de comprimer ou d'envahir les voies biliaires.

### 3. IRM abdominale et bilio-pancréatique

Examen coûteux, peu invasif et sans danger (excepté chez les porteurs de matériel ferreux ou de stimulateur cardiaque), 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 du scanner. Outre les diagnostics envisagés à propos du scanner et de l'échographie, l'IRM biliaire permet d'affirmer (mais non d'écartier) le diagnostic de cholangite sclérosante primitive et de cancer primitif des voies biliaires.

### 4. Échoendoscopie

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

## MINI TEST DE LECTURE

### A / VRAI ou FAUX ?

- 1 Le syndrome de Gilbert est une affection à transmission autosomale récessive.
- 2 La bilirubine non conjuguée est libre dans le plasma et passe à travers le glomérule.
- 3 La concentration plasmatique normale de bilirubine conjuguée est  $< 20 \mu\text{mol/L}$ .

### B / VRAI ou FAUX ?

- 1 Une grosse vésicule avec ictère correspond toujours à un calcul enclavé dans le collet vésiculaire.
- 2 En cas d'ictère cholestatique l'absence de dilatation des voies biliaires intra-hépatiques permet d'écartier le diagnostic d'obstacle sur les voies biliaires.
- 3 L'ictère avec fièvre correspond habituellement à une angiocholite.

### C / QCM

En cas d'ictère à bilirubine conjuguée, laquelle ou lesquelles des propositions suivantes sont fausses ?

- 1 Un prurit permet d'affirmer une obstruction des canaux biliaires.
- 2 Une grosse vésicule rend très probable un cancer du pancréas.
- 3 Un scanner avec coupes fines de la région pancréatique est indispensable.
- 4 Une toxicité encéphalique est à craindre si la bilirubinémie est très élevée.
- 5 Un amaigrissement important rend probable une affection néoplasique ou une affection inflammatoire chronique grave.

Réponses : A : V, F, F / B : F, F, F / C : 1, 3, 4, 5.

### 5. Cholangiographie rétrograde

Examen coûteux et très invasif (anesthésie générale), la cholangiographie rétrograde expose au risque d'angiocholite et de pancréatite aiguë. La résolution spatiale est meilleure que celle de l'IRM biliaire, d'où une sensibilité et une 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 et un traitement (pour les calculs : extraction, lithotritie et sphinctérotomie oddienne ; pour les sténoses, quelle qu'en soit la cause : prothèse).

### 6. 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 biopsies, extraction et lithotritie. ■

## MINI TEST DE LECTURE de la QUESTION 106 p. 1593

### A / VRAI ou FAUX ?

- 1 La tuberculose-infection se complique de tuberculose-maladie dans 30 % des cas.
- 2 La radiographie pulmonaire est toujours anormale en cas de tuberculose pulmonaire.
- 3 Si l'examen direct de l'expectoration est négatif, le risque de contagion est nul pour l'entourage.
- 4 Dans les formes non contagieuses, le traitement repose sur une monothérapie.
- 5 La durée du traitement de la tuberculose-maladie est de 6 mois.

### B / QCM

Parmi les propositions suivantes concernant le traitement antituberculeux, quelles sont les propositions exactes ?

- 1 Tous les antituberculeux sont hépatotoxiques.
- 2 L'éthambutol est associé pour pallier le risque de résistance à l'isoniazide.
- 3 La résistance la plus fréquente concerne le pyrazinamide.
- 4 Le traitement se prend une fois par jour, de préférence à jeun.

### C / QCM

Toutes les propositions sont exactes sauf une :

- 1 La tuberculose pulmonaire est à déclaration obligatoire.
- 2 La tuberculose pulmonaire est à signalement obligatoire.
- 3 La déclaration se fait auprès de la DDASS.
- 4 La tuberculose-maladie donne droit à une prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale.
- 5 La déclaration de la tuberculose est nominative.

Réponses : A : F, F, F, F, V / B : 2, 4 / C : 5.

## MINI TEST DE LECTURE de la QUESTION 119 p. 1585

### A / VRAI ou FAUX ?

- 1 La maladie de Horton est une vascularite des artères de petit et moyen calibre.
- 2 La maladie de Horton est une cause fréquente de fièvre prolongée inexpliquée après 65 ans.
- 3 L'aspect le plus fréquent au fond d'œil dans une maladie de Horton compliquée d'amaurose est la thrombose de l'artère centrale de la rétine.
- 4 L'absence de syndrome inflammatoire (en dehors de toute corticothérapie préalable) concerne jusqu'à 20 % des maladies de Horton.

### B / VRAI ou FAUX ?

- 1 PPR et maladie de Horton coexistent souvent.
- 2 La présence de manifestations articulaires périphériques écarte le diagnostic de PPR.
- 3 L'examen d'un malade atteint de PPR objective une limitation des mouvements passifs des ceintures.

### C / QCM

Parmi les propositions thérapeutiques suivantes, quelles sont celles qui s'appliquent à la maladie de Horton ?

- 1 La corticothérapie doit être mise en route en urgence en cas de forte présomption, sans attendre la réalisation d'une biopsie d'artère temporale ni son résultat.
- 2 Une posologie initiale de prednisone de 1 mg/kg/jour est nécessaire dans la plupart des cas.
- 3 La corticothérapie ne peut être interrompue que chez une minorité de malades.
- 4 Les complications sérieuses de la corticothérapie concernent 20 % des malades.
- 5 Une prévention de l'ostéoporose cortisonique (calcium + vitamine D ± biphosphonate) est nécessaire dans la majorité des cas.

Réponses : A : F, V, F, F, V / B : V, F, F, F, V / C : V, F, F, F, V

## MINI TEST DE LECTURE de la QUESTION 227 p. 1575

### A / VRAI ou FAUX ?

- 1 La BPCO touche 0,5 % de la population adulte.
- 2 Le diagnostic nécessite la pratique d'une spirométrie.
- 3 Des gaz du sang doivent être effectués si le VEMS est < 50 % de la théorique.

### B / VRAI ou FAUX ?

- 1 Le traitement de première intention de la BPCO est la corticothérapie inhalée.
- 2 Le réentraînement musculaire peut être utile.
- 3 Les mucomodificateurs sont toujours indiqués.

### C / QCM

Parmi ces propositions concernant le traitement des exacerbations de BPCO, lesquelles sont vraies ?

- 1 En première intention, le traitement pharmacologique repose sur les bronchodilatateurs inhalés.
- 2 L'oxygénothérapie doit être administrée à fort débit (6 à 8 L/min).
- 3 Une kinésithérapie de désencombrement peut être utile.
- 4 Chez les malades hospitalisés, une prévention de la maladie thromboembolique est indiquée.
- 5 L'antibiothérapie est systématique.

Réponses : A : F, V, V / B : F, V, F / C : 1, 3, 4.