*Question mise à jour le 11 février 2005*

INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE

www.laconferencehippocrate.com

# La Collection Hippocrate

## *Épreuves Classantes Nationales*

# HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

## Ictère

**III-320**

Dr Laure LAMARE
Interne des Hôpitaux de Paris

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3ème cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site **laconferencehippocrate.com.** Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

# Ictère

**Objectifs :**

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

## ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

- L'ictère est une coloration jaune des téguments (peau et muqueuses) liée à une augmentation de la bilirubine. L'ictère apparaît pour des valeurs de bilirubine supérieures à 30 $\mu$mol/l.

### A/ Introduction

#### 1. Métabolisme de la bilirubine

- La bilirubine provient du catabolisme de l'hème de l'hémoglobine contenue dans les érythrocytes sénescents (hème érythropoïétique) et de la dégradation d'autres protéines comportant aussi un noyau héminique (hème non érythropoïétique).
- **La bilirubine libre est insoluble dans l'eau ;** elle passe dans le plasma où elle se fixe sur l'albumine. La bilirubine libre est extraite du plasma par le foie ; elle est transportée **dans l'hépatocyte, où elle se conjugue à l'acide glycuronique** grâce à l'action d'une glycuronyl-transférase. La bilirubine, ainsi conjuguée, est soluble dans l'eau. Elle est ensuite **sécrétée par l'hépatocyte dans la bile.** Dans l'intestin, la bilirubine est réduite par la flore bactérienne en urobilinogènes.

#### 2. Métabolisme des acides biliaires

- Ils sont formés à partir du cholestérol. Ils sont conjugués et excrétés dans la bile.
- 90 % des acides biliaires primaires conjugués excrétés dans la bile sont réabsorbés dans l'intestin grêle. Les 10 % restants sont réabsorbés dans le côlon grâce à l'action des bactéries.
- Tous les acides biliaires regagnent le foie par la veine porte.
- Ils permettent l'absorption des graisses et des vitamines liposolubles.

#### 3. Physiopathologie

- Deux mécanismes sont responsables de l'apparition d'un ictère :
  - Une hyperproduction de bilirubine (hyper-bilirubinémie non conjuguée) : secondaire à une hémolyse, voire à une dysérythropoïèse.
  - Un trouble de l'élimination de la bile :
    - * Soit par défaut de conjugaison (hyperbilirubinémie non conjuguée) : maladie de Gilbert.
    - * Soit par défaut d'excrétion (hyperbilirubinémie conjuguée) : cholestase, intra- ou extra-hépatique.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

*a) Ictère à bilirubine libre (non conjuguée)*

– Il peut être dû à une destruction excessive des hématies (hémolyse) ou à un trouble de la glycuronoconjugaison de la bilirubine.
– Les principales causes d'ictères à bilirubine non conjuguée sont :
  * La maladie de Gilbert, affection autosomique dominante, fréquente (2 % de la population), bénigne et liée à un déficit partiel de la glycuronyl-transférase. Le diagnostic repose sur une hyperbilirubinémie non conjuguée sans anomalie de la biologie hépatique ni hémolyse.
  * Les hémolyses, dont le diagnostic repose sur une hyperéticulocytose associée à une anémie et une baisse de l'haptoglobinémie.

*b) Ictère à bilirubine conjuguée*

– Il résulte d'une anomalie siégeant en aval de la glycuronoconjugaison et se voit dans toute pathologie hépatobiliaire.

## B/ Diagnostic

- La coloration jaune des téguments et des muqueuses, plus ou moins intense, peut se limiter, au début, à une coloration des conjonctives.
- L'ictère à bilirubine conjuguée est caractérisé par des urines foncées, des selles décolorées, l'association fréquente à un prurit et des tests hépatiques anormaux.
- L'objectif est de déterminer le mécanisme et l'étiologie de l'ictère : l'anamnèse et l'examen clinique sont essentiels ; quelques examens paracliniques sont souvent nécessaires, en particulier l'échographie.

### 1. Interrogatoire

- Terrain : âge, antécédents, mode de vie (facteurs de risque), les prises médicamenteuses.
- Caractères de l'ictère :
  – Sa date d'apparition.
  – Son mode évolutif : variable (lithiase), aggravation progressive (cancer).
- Signes associés :
  – Syndrome grippal, arthralgie, anorexie évoquent une hépatite virale.
  – La séquence douleur biliaire-fièvre-ictère, un ictère variable évoquent une lithiase de la voie biliaire principale (VBP).
  – Un melæna évoque un ampullome vatérien.
  – Un prurit précédent l'ictère évoque une compression ou une sténose de la VBP, une cirrhose biliaire primitive.
  – Altération de l'état général et amaigrissement évoquent un cancer.
  – La survenue au cours d'une grossesse (3e trimestre) évoque une cholestase gravidique, une stéatose aiguë de la grossesse.

### 2. Examen clinique

- Il recherche les éléments suivants :
  – Une hépatomégalie : consistance, aspect du bord inférieur.
  – Une splénomégalie.
  – Une ascite.
  – Une circulation veineuse collatérale.
  – Une grosse vésicule.
  – Une tumeur rectale.
  – Une métastase du Douglas.
  – Un ganglion de Troisier.
- L'interrogatoire et l'examen physique permettent de poser ou d'orienter le diagnostic étiologique des ictères dans la grande majorité des cas.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

## 3. Bilan complémentaire

*a) Tests hépatiques*
– Bilirubine totale et bilirubine conjuguée.
– Dosage des transaminases, de la gGT, des phosphatases alcalines.

*b) Tests spécifiques*
– Sérologies virales.
– Auto-anticorps.

*c) Examens morphologiques*
– Échographie hépatobiliaire :
  * Simple, non invasif, c'est l'examen à réaliser en première intention.
  * **Elle recherche une dilatation des voies biliaires extra- ou intrahépatiques.**
  * Elle précise également la morphologie du foie, de la vésicule, du pancréas.
– Elle peut être mise en défaut devant une dilatation modérée des voies biliaires intrahépatiques (celle-ci peut manquer en cas d'obstacle biliaire incomplet ou d'installation récente) ; ainsi, il peut être nécessaire de rechercher un obstacle sur la voie biliaire principale, même si l'échographie hépatobiliaire n'a pas montré de dilatation des voies biliaires.
– Tomodensitométrie :
  * Moins sensible que l'échographie pour la mise en évidence d'une dilatation des voies biliaires intrahépatiques.
  * Elle peut donner d'autres informations (petite tumeur pancréatique, métastases hépatiques, rarement tumeur des voies biliaires).
– Échoendoscopie :
  * C'est un examen peu invasif, réalisé sous anesthésie.
  * Elle permet de voir l'obstacle sur la voie biliaire principale, d'affirmer la nature de l'obstacle, une bonne exploration de la papille et du pancréas.
– Cholangio-pancréaticographie rétrograde endoscopique (CPRE) :
  * C'est un examen invasif, dont les indications doivent être limitées.
  * Indications diagnostiques : échecs et incertitudes de l'échoendoscopie (les obstacles du hile hépatique peuvent échapper à l'échoendo-scopie).
  * Indications à un geste thérapeutique sur la papille (sphinctérotomie).
– Cholangiographie transhépatique :
  * À préférer à la cholangiographie rétrograde lorsqu'un obstacle hilaire est suspecté.
– **Au terme de ce bilan morphologique, si un obstacle est découvert, il doit être levé dans les plus brefs délais.**

*d) Biopsie hépatique*
– À un intérêt lorsque la cause de l'ictère est intrahépatique.
– Elle ne peut être effectuée qu'après avoir éliminé une dilatation des voies biliaires intrahépatiques.

# C/ Diagnostic étiologique des ictères à bilirubine conjuguée

● Ils peuvent être secondaires à :
– Un obstacle sur les voies biliaires intra- ou extrahépatiques.
– Un arrêt de l'excrétion biliaire par atteinte hépatocytaire.

## 1. Ictères à bilirubine conjuguée par obstacle

*a) Obstacle secondaire à une pathologie tumorale*
– Il est suspecté devant un ictère d'apparition progressive et sans rémission, associé à un

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier
SERVIER

amaigrissement, une altération de l'état général.

– Pathologie tumorale des voies biliaires extra-hépatiques :
  * Cancer de la tête du pancréas :
    ▪ Il s'agit le plus souvent d'un sujet de plus de 50 ans.
    ▪ Il existe une altération de l'état général (amaigrissement).
    ▪ La cholestase est majeure, avec ictère progressif, intense, sans rémission, associé à un prurit intense.
    ▪ L'examen de l'abdomen peut trouver une grosse vésicule, signe clinique quasiment pathognomonique du diagnostic de cancer de la tête du pancréas.
    ▪ L'échographie peut montrer une dilatation des voies biliaires intrahépatiques et du cholédoque sus-pancréatique, une grosse vésicule et souvent la tumeur de la tête du pancréas, voire des métastases hépatiques ou une ascite (par carcinose péritonéale). Si la tumeur n'est pas vue en échographie, il faut recourir à la tomodensitométrie ou à l'échoendoscopie.
  * Ampullome vatérien :
    ▪ L'ictère par ampullome vatérien peut ressembler à celui du cancer de la tête du pancréas ou simuler une lithiase de la VBP (la triade douleur-fièvre-ictère est fréquente).
    ▪ Un melenæ est possible et est alors évocateur.
    ▪ L'échographie peut montrer une dilatation de la voie biliaire et du canal de Wirsung mais pas de lithiase.
    ▪ Le diagnostic se fait par endoscopie et bio-psie de la papille (duodénoscope latéral).
    ▪ L'échoendoscopie permet une bonne étude du degré d'invasion tumorale.

– Pathologie tumorale des voies biliaires intrahépatiques :
  * Cancer des voies biliaires (surtout du hile) :
    ▪ Il s'agit d'un cholangiocarcinome.
    ▪ Survient le plus souvent chez un patient de plus de 60 ans.
    ▪ Le tableau clinique est celui d'un ictère progressif, sans rémission, avec prurit et gros foie.
    ▪ L'échographie montre une forte dilatation des voies biliaires intrahépatiques, sans dilatation des voies biliaires extrahépatiques, s'il s'agit d'une tumeur du hile.
    ▪ L'échoendoscopie et la cholangiographie transhépatique percutanée permettent le diagnostic.

– Pathologie tumorale intrahépatique :
  * Cancer primitif :
    ▪ Le carcinome hépatocellulaire complique presque toujours une cirrhose.
    ▪ Un ictère peut le révéler.
    ▪ Le diagnostic repose sur l'élévation franche de l'alpha-fœto-protéine (inconstante), l'échographie et la tomodensitométrie.
    ▪ La biopsie hépatique guidée par les examens morphologiques permet la certitude diagnostique, lorsque le taux d'alpha-fœto-protéine n'y suffit pas.
  * Cancer secondaire :
    ▪ Le diagnostic est facile, surtout s'il existe un cancer primitif connu.
    ▪ Le tableau associe une altération souvent profonde de l'état général, parfois fébrile, des douleurs chroniques de l'hypocondre droit et, à l'examen, une volumineuse hépatomégalie, dure et nodulaire.
    ▪ L'examen physique complet recherchera un cancer primitif.
    ▪ L'échographie montre les images évocatrices de métastases et guide la biopsie.

***b) Obstacle secondaire à une pathologie non tumorale***

– Lithiase de la voie biliaire principale (VBP) :
  * L'ictère est précédé à brève échéance par une douleur biliaire (épigastrique), puis de fièvre souvent avec frissons. La succession douleur-fièvre-ictère en moins de 24 heures est très évocatrice du diagnostic de lithiase de la VBP.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

* La biologie montre une cholestase mais surtout une cytolyse intense et brève.
* L'échographie peut montrer une lithiase vésiculaire et plus rarement la lithiase de la VBP elle-même. La dilatation des voies biliaires est inconstante.
* En cas de doute, le diagnostic sera confirmé par l'échoendoscopie.

– Cholangite sclérosante :
* Elle est caractérisée par une sclérose progressive des voies biliaires, responsable de poussées d'ictères angiocholitiques pouvant mener à une cirrhose biliaire secondaire.
* Elle se manifeste soit par une élévation asymptomatique de la γGT et des PAL, soit par un ictère cholestatique avec ou sans angiocholite.
* Le diagnostic repose sur la cholangiographie rétrograde qui montre des voies biliaires rétrécies, monoliformes, ou actuellement de façon moins invasive par la cholangio-IRM, et sur la ponction-biopsie hépatique.
* Une cholangite sclérosante peut être :
  - Primitive : souvent associée à une maladie inflammatoire de l'intestin (rectocolite hémorragique plus souvent que maladie de Crohn).
  - Secondaire : infectieuse ou parasitaire (notamment à cryptosporidies dans le sida), vasculaire (notamment après chimiothérapie artérielle hépatique).

– Autres lésions inflammatoires de la VBP :
* Sténose secondaire à une plaie chirurgicale, pancréatite chronique (comprimant la VBP), granulomatose (tuberculose, sarcoïdose), distomatose, hydatidose.

## 2. Ictère à bilirubine conjuguée par atteinte hépatocytaire

### *a) Hépatites aiguës*

– Hépatite virale aiguë :
* Elle survient le plus souvent chez un sujet jeune, parfois dans un groupe à risque (virus B).
* L'ictère est précédé d'un syndrome pseudo- grippal, avec asthénie intense, parfois arthralgies et urticaire.
* Il existe une forte élévation des transaminases (> 20 N) prédominant sur les ALAT (alanine-amino-transférase).
* La preuve formelle de l'hépatite virale aiguë sera donnée par les sérologies des virus A, B et C (voir question hépatites virales),
* Formes fulminantes :
  - Un ictère cytolytique associé à des troubles de la conscience et à un syndrome hémorragique relève d'une hépatite fulminante que confirmera l'effondrement des facteurs de la coagulation produits par le foie, notamment du facteur V (20 %).
  - La cause d'une hépatite fulminante est le plus souvent virale (A ou B ou B + D) ; des médicaments et des toxiques peuvent aussi être à l'origine de ce syndrome.

– Hépatites médicamenteuses :
* Le diagnostic d'hépatite médicamenteuse est suspecté devant :
  - La notion de prise d'un médicament hépatotoxique et la relation temporelle entre la prise du médicament et l'apparition de l'ictère.
  - L'exclusion des autres causes d'ictère (sérologies virales et échographie).
  - La présence de signes d'hypersensibilité clinique (rash cutané, fièvre) et biologique (hyperéosinophilie) suggérant un mécanisme immunoallergique.
* Un médicament peut entraîner un ictère par divers mécanismes : hépatite cytolytique, hépatite cholestatique par atteinte des petits ou gros canaux biliaires, hépatite chronique, stéatose, granulomatose et, exceptionnellement, cirrhose ou obstruction des veines sus-hépatiques.

### *b) Hépatites chroniques actives*

– Hépatites virales chroniques (B, B et delta, C) :

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

* L'ictère s'associe à une asthénie, une hépatomégalie, tardivement des signes d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale.
* Il existe une cytolyse chronique (élévation des transaminases pendant plus de 6 mois).
* Le diagnostic est confirmé par les recherches virologiques et la biopsie hépatique.

– Hépatite auto-immune :
* Elle affecte principalement les femmes. Il existe deux pics de fréquence : l'adolescence et la ménopause.
* Elle peut s'accompagner d'autres manifestations auto-immunes : dysthyroïdie, syndrome sec, arthralgies.
* Il existe des auto-anticorps sériques caractéristiques : antimuscle lisse, antinoyau.

– Cirrhose biliaire primitive :
* Cette maladie auto-immune survient le plus souvent chez une femme entre 35 et 55 ans et se présente comme un ictère cholestatique chronique précédé d'un prurit.
* L'examen peut retrouver des xanthomes et un xanthélasma.
* La présence dans le sérum d'anticorps antimitochondries de classe anti M2 permet d'affirmer le diagnostic.
* La biopsie hépatique montre un infiltrat portal avec destruction des canaux biliaires et une fibrose d'importance variable.

– Maladie de Wilson :
* C'est une affection génétique due à l'accumulation excessive de cuivre dans l'organisme, en particulier dans le foie et le système nerveux central.
* Elle se présente fréquemment comme un ictère dû à une hépatite aiguë ou chronique.
* Le diagnostic repose sur l'anneau péricornéen de Kayser-Fleischer (lampe à fente), une histoire familiale (hérédité autosomique récessive), l'association à un syndrome extrapyramidal, à une hémolyse, la baisse de la céruléo-plasmine sérique, la biopsie hépatique avec dosage du cuivre dans le foie (concentration fortement accrue).

– Ictère et alcoolisme chronique :
* Les principales causes d'ictère au cours de l'alcoolisme chronique sont :
  - Cirrhose.
  - Hépatite alcoolique aiguë.
  - Stéatose.
  - Pancréatite aiguë.
  - Pancréatite chronique.
  - Cause non liée à l'alcoolisme.

– Ictères de la grossesse :
* La femme enceinte peut avoir un ictère de n'importe quelle origine et notamment par hépatite virale, cause la plus fréquente chez ces femmes jeunes.
* Deux causes sont cependant spécifiques de la grossesse : la cholestase gravidique intrahépatique et la stéatose aiguë gravidique.
* Cholestase gravidique intrahépatique : l'ictère est précédé d'un prurit et survient pendant le troisième trimestre de la grossesse.
* Stéatose aiguë gravidique :
  - Affection rare mais grave, elle apparaît dans le troisième trimestre de la grossesse.
  - Elle associe ictère, vomissements, signes d'insuffisance hépatocellulaire et parfois des signes de prééclampsie.
  - Biologiquement, on trouve une forte hyperleucocytose, des transaminases modérément élevées, une diminution du taux de prothrombine, parfois une coagulation intravasculaire disséminée et une insuffisance rénale.
  - La biopsie hépatique réalisée par voie transjugulaire montre une stéatose microvésiculaire centro-lobulaire caractéristique. ■

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

## POINTS FORTS

- L'ictère est une coloration jaune des téguments (peau et muqueuses) liée à une augmentation de la bilirubine. L'ictère apparaît pour des valeurs de bilirubine supérieures à 30 $\mu$mol/l.
- Un ictère à bilirubine conjuguée résulte d'une anomalie siégeant en aval de la glycurono-conjugaison et se voit dans toute pathologie hépatobiliaire.
- L'ictère à bilirubine conjuguée est caractérisé par des urines foncées, des selles décolorées, l'association fréquente à un prurit et des tests hépatiques anormaux.
- L'échographie hépatobiliaire est l'examen morphologique à réaliser en première intention devant un ictère à bilirubine conjuguée :
- Elle recherche une dilatation des voies biliaires extra- ou intrahépatiques.
- Elle précise également la morphologie du foie, de la vésicule, du pancréas.
- L'échoendoscopie permet le plus souvent :
  – De voir l'obstacle sur la voie biliaire principale.
  – D'affirmer la nature de l'obstacle.
  – Une bonne exploration de la papille et du pancréas.
- La biopsie hépatique a un intérêt lorsque la cause de l'ictère est intrahépatique.
- Un obstacle secondaire à une pathologie tumorale est suspecté devant un ictère d'apparition progressive et sans rémission, associé à un amaigrissement, une altération de l'état général.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier