

Université de Ferhat Abbas, Sétif1  
Faculté de Médecine  
Service de Médecine interne

**Module: Gastro-enterologie**

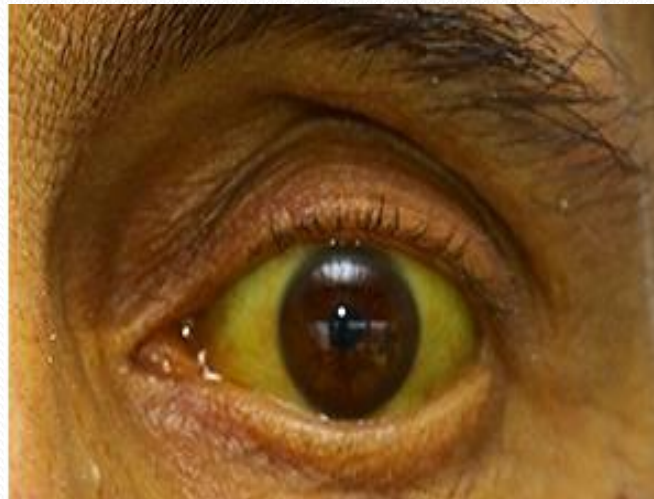
**Titre du cours : Ictères**

**Enseignant : Dr N/ ZIGHMI**



**Date : 05 /04/2020**

# Définition

- coloration jaune , généralisée des téguments, due à une augmentation de la bilirubinémie.
- L'augmentation peut porter sur la bilirubine non-conjuguée, la bilirubine conjuguée ou les 2 fractions



# Définition

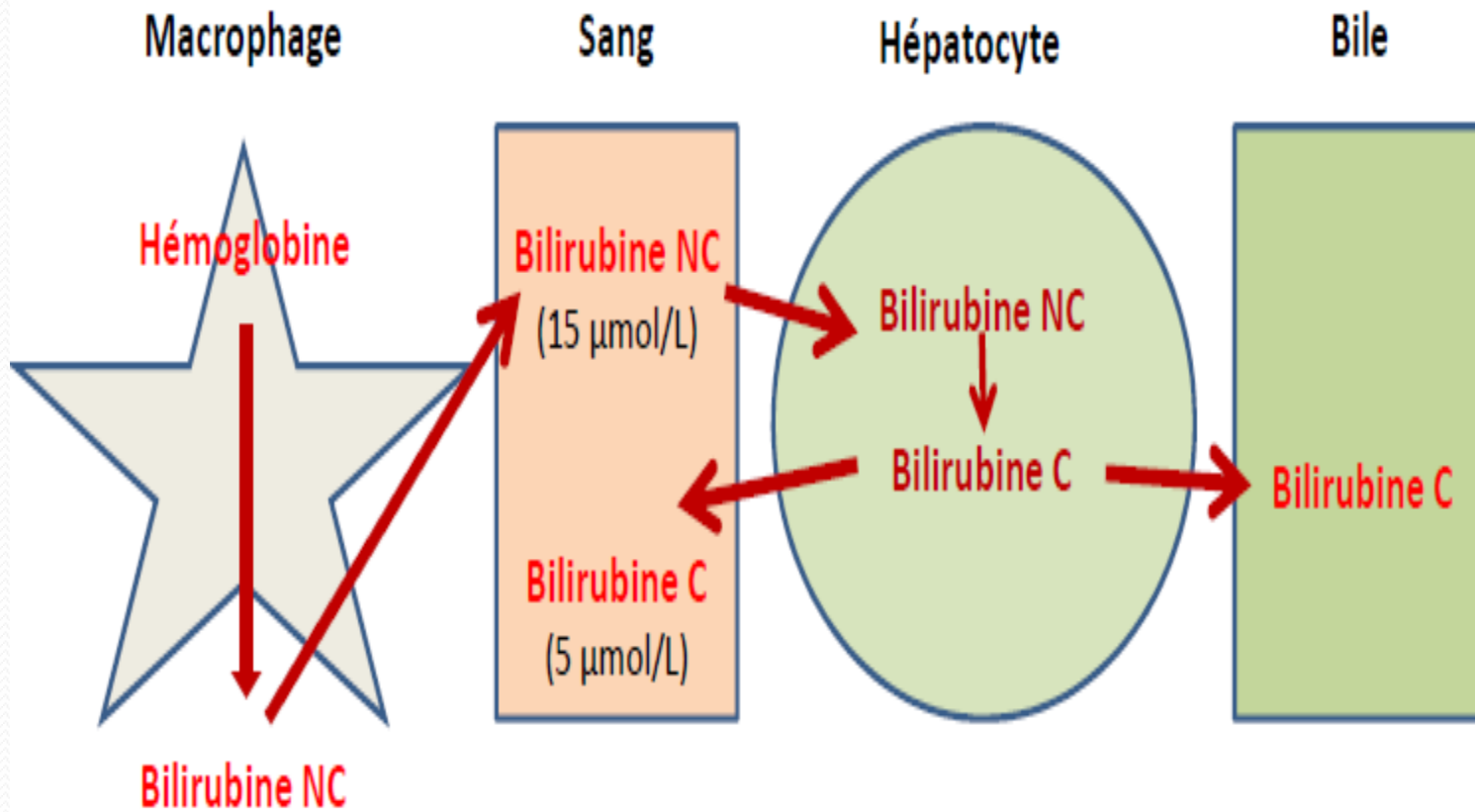
- La bilirubinémie normale est inférieure à 20  $\mu\text{mol/L}$
- Quand le taux sanguin de bilirubine totale 25 - 50  $\mu\text{mol/l}$   un **subictère** (culs-de-sac inférieurs des muqueuses palpébrales, lit muqueux sous-lingual),
- quand le taux sanguin de bilirubine totale dans le sérum dépasse 50  $\mu\text{mol/l}$   un **ictère cutané**

# Intérêt de la question

- Motif fréquent de consultation.
- Diagnostic positif : facile
- Diagnostic étiologique : peut être moins aisé nécessite des investigations paracliniques.
- Devant une choléstase, il faut différencier entre CIH et CEH car la prise en charge est différente.
- Le Pronostic est lié à la cause.

# Rappel: métabolisme de la bilirubine

- À l'état normal, la principale source de bilirubine est la dégradation de l'hémoglobine des hématies sénescents .
- La bilirubine non conjuguée transportée par l'albumine est captée au pôle sinusoidal des hépatocytes par des transporteurs membranaires spécifiques
- Dans le cytoplasme hépatocytaire, la bilirubine est liée à d'autres protéines et acheminée vers le réticulum endoplasmique .
- **La bilirubine glucuronide transférase (ou bilirubine UDPglucuronosyl 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



# Cycle entérohépatique des acides biliaires

- Les acides biliaires constituent la principale voie d'élimination du cholestérol dans l'organisme.
- Chaque jour, environ 500 mg de cholestérol sont transformés en acides biliaires dans le foie.
- Les acides biliaires sécrétés dans la bile par les hépatocytes sont l'objet d'un cycle entérohépatique.
- En effet, 90 % environ des acides biliaires sont réabsorbés au niveau de l'intestin grêle
- 10% des acides biliaires parviennent au côlon où ils sont déconjugés par l'action des bactéries intraluminales ce qui aboutit à la formation d'acides biliaires dits « **secondaires** » : l'acide désoxycholique et l'acide lithocholique.
- Ces acides biliaires secondaires sont à leur tour réabsorbés par le côlon et regagnent le foie par la veine porte.
- L'acide désoxycholique est transformé en acide chénodésoxycholique puis en acide ursodésoxycholique qui est un **acide biliaire tertiaire**.
- Au sein des hépatocytes, les acides biliaires secondaires et tertiaires sont conjugués à la taurine et à la glycine puis réexcrétés dans la bile.

# Actions de la bile sur le tube digestif

- Dans la lumière de l'intestin grêle, la principale action, est la **solubilisation** micellaire par les acides biliaires conjugués des produits de l'action des lipases et estérases pancréatiques sur **les lipides** alimentaires (notamment les acides gras)
- La **solubilisation** des lipides et des **vitamines liposolubles** sous forme de micelles augmente fortement leur diffusion vers la membrane des entérocytes.
- Les acides biliaires ont un rôle plus accessoire dans la digestion des protéines alimentaires.



# Démarche diagnostique

- **Affirmer l'ictère**
- **Éliminer les Diagnostics différentiels**
- **Rattacher ce symptôme à une étiologie**

# Diagnostic positif

## 1 .Diagnostic facile:

- Ictère conjonctival
- Ictère franc cutanéomuqueux généralisé

Diagnostic (+) est clinique, confirmé par la biologie

## 2 .Diagnostic difficile:

- Ictère discret
- Ictère associé à une pâleur intense
- Certaines ethnies: noirs et asiatiques

# Diagnostic différentiel

**1. Pâleur intense**



Naturel

Carotène

**2. Hypercaroténémie (I. rénale, hyperthyroïdie)**

**3. Amibiases anciennes (couleur de patates)**

**4. colorations jaunes des téguments liées à une alimentation riche en légumes rouges ou orange, ou à quelques médicaments (fluorescéine utilisée pour une angiographie rétinienne).**

# Diagnostic étiologique

## ❖ Interrogatoire:

- **Terrain:** âge, sexe, profession, habitudes de vie, facteurs de risque de contage viral
- **ATCDs:** lithiase, chirurgie, médicaments hepato-toxiques, hémopathie, ATCDs familiaux d'ictère ou d'hépatopathie
- **Caractères de l'ictère:** prodromes, mode de début, circonstances d'apparition, évolution, signes associés : de cholestase, d'hémolyse, signes digestifs, AEG...

## ❖ Examen physique

- Général: Temperature, état de conscience
- Peau et phanères

Examen de l'abdomen: Hepatomegalie, splenomegalie, masse palpable

recherche d'une vésicule biliaire distendue (« grosse vésicule ») par obstacle du conduit cholédoque, sous la forme d'une masse piriforme, rénitente, et sensible, recherche de signes d'HTP, d'insuffisance hépatocellulaire

Autres: Ex neurologique (Encephalopathie hépatique, Wilson), et des aires ganglionnaires

## ❖ Bilan biologique

### 1) Bilan biologique de 1<sup>ère</sup> intention:

- FNS, taux de réticulocytes
- Bilan hépatique complet : BC / BNC ,  
Phosphatases alcalines,GGT,ASAT ,ALAT

## 2) Bilan biologique de 2<sup>e</sup> intention:

- ❖ **hyperBC↑: Sérologies virales, Bilan cuprique, Bilan martial, Bilan d'auto-immunité...**
- ❖ **hyperBNC↑: Electrophorese de l' Hb, dosage de l'haptoglobine, frottis sanguin, medullogramme, test de coombs, enzymes érythrocytaires**

## ❖ **Imagerie des voies biliaires :**

### **1. Échographie abdominale : Examen de 1ere intention**

- 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
- obstruction de la voie biliaire principale
- permet en outre de recueillir des renseignements sur le foie, ses vaisseaux, la rate, le péritoine, et les ganglions



2. **Tomodensitométrie avec injection de produit de contraste:** meilleure exploration du pancreas , lésions tissulaires susceptibles de comprimer ou d'envahir les voies biliaires.
3. **IRM bilio-pancréatique :**  
permet une visualisation de très bonne qualité des voies biliaires et pancréatiques ( cholangite sclérosante primitive et de cancer primitif des voies biliaires )
4. **Echo-endoscopie :**  
**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.

## **5. Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) :**

- Opacification directe des voies biliaires et/ou du canal de wirsung par un catheterisme de la papille sous repérage endoscopique

## **6. Cholangiographie percutanée transhépatique ou TCTH : Opacification directe transcutanée des voies biliaires intra-hépatiques avec une aiguille fine**

❖ **Endoscopie digestive haute** : examen de la papille, recherche de signes d'HTP

❖ **Ponction biopsie hépatique**

-trans pariétale , trans jugulaire , per-operatoire

- intérêt dans les choléstase intra-hépatiques
- permet le Diagnostic de nombreuses hépatopathies.
- CI : dilatation des VB , KHF , masse vasculaire du foie

# Etiologies

- L'orientation diagnostique initiale est différente selon qu'il s'agit d'un ictere à BLB libre ou conjuguée

# Etiologies

Couleur des urines ,bilirubinémie conjuguée et non conjuguée

Ictère à bilirubine non conjuguée

Ictère à bilirubine conjuguée

NFS,réticulocytes,haptoglobine

Prurit,phosphatases alcalines,GGT

Hémolytique

Non  
Hémolytique

cholestatique

Non  
cholestatique

# Etiologies

## **A) Ictère à bilirubine non conjuguée:**

- Les urines sont de couleur normale car La bilirubine libre ou non conjuguée n'est pas éliminée pas voie urinaire, car elle est liée à l'albumine.
- Les selles ne sont pas décolorées, car l'élimination de la bilirubine par voie biliaire se fait normalement.
- Le bilan hépatique est normal en dehors de l'hyperbilirubinémie

# Ictère à bilirubine non conjuguée

**Hémolytique**

**Non hémolytique:**

diminution de l'activité  
de la bilirubine glucuronyl  
transférase

## 1. Hyperhémolyse

Toutes les causes d'hyperhémolyse peuvent donner un ictère (dit alors hémolytique).

- Causes corpusculaires et extra-corpusculaires



## ➤ Causes corpusculaires :

- 1) **hémoglobinopathies** :  $\beta$  et  $\alpha$  thalassémies ; drepanocytose.
- 2) **anomalies de la membrane** : microsphérocytose
- 3) **enzymopathies**: déficit en G6PD , déficit en PK

## ➤ causes extra corpusculaires :

- 1) **immunologiques** : - **test de coombs +**
  - hémolyse due a la formation d'Allo- Ac dans les accidents de transfusion ,et dans les incompatibilités .
- 2) **non immunologique**: **test de coombs –**
  - toxique : venin , plomb .
  - parasitaire : paludisme ....

## 2. Diminution de la conjugaison par la bilirubine glucuronide transférase : elle a plusieurs causes.

- l'ictère néonatal dit physiologique : la maturation complète de cette activité enzymatique peut être retardée de quelques jours chez le nné
- Deux anomalies génétiques déterminent une diminution constitutive de l'activité enzymatique :
  - 1) le syndrome de Gilbert
  - 2) syndrome de Crigler-Najjar

## 1) Syndrome de Gilbert

- Ce syndrome est une affection totalement bénigne et très fréquente (3 à 10 % de la population)
- liée à un déficit partiel (de 20 à 30 %) en glycuronyl transférase.
- Il est transmis sur le mode autosomique récessif.
- Il est dû à une mutation du gène promoteur de la bilirubine glucuronyl transférase.
- L'hyperbilirubinémie est modérée et fluctuante
- L'ictère est inconstant .
- La bilirubinémie est augmentée par le jeûne ou les infections intercurrentes. Elle est diminuée par les inducteurs enzymatiques comme le phénobarbital
- Un diagnostic par identification de la mutation est possible. Il n'est qu'exceptionnellement justifié

## 2) 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. Affectant des régions codant des sous-unités de l'enzyme elle-même.
- Le syndrome se manifeste par un ictère néonatal marqué (bilirubinémie toujours supérieure à  $100 \mu\text{mol/L}$ ), et potentiellement très grave (risque d'encéphalopathie bilirubinique).

Deux *types* selon la réponse au traitement inducteur par le phénobarbital :

*type I : Déficit total* ne répond pas au traitement et les enfants doivent rester sous photothérapie 10 à 12 heures par jour jusqu'à une éventuelle transplantation hépatique

*type II, Déficit partiel*, le phénobarbital entraîne une diminution importante de l'hyperbilirubinémie mettant ainsi l'enfant à l'abri des complications neurologiques (à la condition de poursuivre ce traitement indéfiniment).

# Ictère à bilirubine conjuguée

**Cholestatique**

**Non cholestatique**

## B) Ictère à bilirubine conjuguée

- la cholestase est le mécanisme le plus fréquent de l'ictère à bilirubine conjuguée.
- La **cholestase** correspond à l'ensemble des manifestations correspondant à une diminution ou à un arrêt de la sécrétion biliaire.
- signes associés à l'ictère :
  - une coloration foncée des urines (comme de la bière brune ou du Coca-cola) ;
  - une décoloration des selles (de couleur « mastic »)
  - un prurit et/ou des lésions de grattage (lié à la présence dans la peau d'acides biliaires qui ne sont plus éliminés dans la bile .

- des xanthomes cutanés, qui sont des lésions cutanées bénignes de petite taille, liées à une hypercholestérolémie prolongée



- des signes cliniques de malabsorption (stéatorrhée, syndrome hémorragique) par malabsorption des graisses et des vitamines A, D, E et K (qui entraîne un défaut de synthèse des facteurs de la coagulation dépendants de la vitamine K (II, VII, IX, X)).



# Ictère cholestatique

```
graph TD; A[Ictère cholestatique] --> B[Echographie, Scanner, IRM, Echoendoscopie, Opacification rétrograde]; B --> C[Avec obstacle sur les gros canaux biliaires]; B --> D[sans obstacle sur les gros canaux biliaires]; D --> E[Sans obstruction des canaux biliaires : anomalie du transport des acides biliaires]; D --> F[Obstruction des petits canaux];
```

Echographie, Scanner, IRM, Echoendoscopie, Opacification rétrograde

Avec obstacle sur les  
gros canaux biliaires

sans obstacle sur les  
gros canaux biliaires

Sans obstruction des  
canaux biliaires  
: anomalie du  
transport des acides  
biliaires

Obstruction  
des petits  
canaux

# 1) Ictère cholestatique par obstruction des voies biliaires:

## 1.1) cholestase extra-hepatique( obstacle sur les voies biliaires extrahepatiques)

### 1.1.1) compression extrinsèque

- **Causes neoplasiques** : cancer de la tête du pancréas, Cancer de l'estomac, Adénopathies métastatiques
- **Causes non neoplasiques** : Pancréatite chronique ; adenopathies inflammatoires .

### 1-1.2) Atteinte pariétale des VBEH :

- **néoplasiques** :  
cancer des voies biliaires extra-hépatiques  
Kc de l'ampoule de vater (Ampulome vaterien )

- **inflammatoires : cholangites sclérosantes**  
primitives (CSP) : sténoses segmentaires des VBEH et /ou intrahépatiques  
ou secondaires : Formol , infectieuses, ischémiques...

### **1.1.3) obstacle intra-luminal**

- **la lithiase de la voie biliaire principale** : l'ictère est généralement précédé de douleurs biliaires et, en cas d'angiocholite, de fièvre (triade douleur, fièvre, ictère)
- **Parasitaire** : ascaris , douves , hydatidose qui s'enclavent dans la VBP

## 1.2) cholestase intra-hépatique (obstruction des petits canaux biliaires )

### ➤ **Lesions ductulaires :**

**1) La cholangite biliaire primitive (CBP)** : est une affection auto-immune rare caractérisée par une cholangite destructrice non suppurée affectant les canaux biliaires microscopiques.

Les anticorps antimitochondries de type M2 sont positifs.

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

**2) 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.

Le diagnostic repose sur la chronologie de la prise médicamenteuse et sur les données de la biopsie hépatique.

**3) La cholangite sclérosante primitive (CSP):** est une affection rare

- caractérisée par des irrégularités des canaux biliaires intra- et extrahépatiques. visibles sur cholangio-IRM 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 recto-colite hémorragique).
- L'ictère peut être dû à une angiocholite, à un cholangio-carcinome ou à un stade avancé de la maladie devant alors faire envisager une transplantation hépatique

## ➤ **Tumeurs hépatiques**

**1) Primitives : 90% des Kc sur un foie cirrhotique**

**2) Métastases hépatiques** : l'ictère est le plus souvent dû à une compression ou à un envahissement de la voie biliaire principale ( tube digestif , pancréas , bronches, Seins ,Kc endocriniens ...)

➤ **Infiltrations hépatique** : TBC , sarcoïdose...

## 2) 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.

### 2.1 )Atteintes génétiques :

Elles sont extrêmement rares, elles produisent

- 1)soit la cholestase intra-hépatique familiale progressive [PFIC ], dont il existe 3 types : PFIC 1, PFIC 2 et PFIC 3 ) : une cholestase infantile conduisant à une cirrhose
- 2) 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 )
- 3) soit à une cholestase gravidique pratiquement jamais associée à un ictère.

2.2 ) **Atteintes acquises** : Elles sont liées à une inhibition du transport des acides biliaires par les cytokines proinflammatoires (IL2, IL1, IL6)

➤ **Hépatites aiguës :**

Virales, alcoolique ,auto-immune ou médicamenteuses

➤ **infections bactériennes sévères** (pyélonéphrite aiguë, pneumonie bactérienne, typhoïde, leptospirose, etc.)

➤ **angiocholite**



### 3) Ictères à bilirubine conjuguée constitutionnels (sans cholestase)

Atteinte du transport canaliculaire de la bilirubine conjuguée

Ils comprennent 2 affections génétiques rarissimes et bénignes

**3.1) syndrome de Dubin Johnson :** syndrome rare à transmission autosomale récessive due à une diminution de l'excrétion biliaire de la BLB Conjuguée

- Souvent asymptomatique
- Ictère d'intensité modérée mais fluctuant, asthénie, douleurs abdominales
- PBF : pigments noirs prédominant dans la zone centrolobulaire .
- Pronostic : Bon (affection bénigne )

## 3.2) syndrome de ROTOR

- Transmission autosomale récessive
- clinique :idem syndrome de Dubin johnson (DJ) .
- Histologie : absence des pigments noirs .

# Situations à risque à gérer en urgence

- **Angiocholite** : douleur, fièvre, ictère
- **Hépatite aigue** :  
virales(A,B,C,E,HSV),toxique(médicaments+++), auto-immune: doser le TP(craindre une insuffisance hépatique), Arrêt médicaments
- **Cirrhose**
- **Cancer du foie**
- **Nouveau-né : l'encephalopathie bilirubinique**  
Toxicité de la BLB non conjuguée en particulier en période neo-natale (incompatibilité foeto-maternelle,crigler najjar)

# Conclusion

- L'ictère est un signe cardinal des maladies hépatobiliaires congénitales ou acquises , mais également des hémopathies !
- Son diagnostic positif est facile
- cependant le diagnostic étiologique nécessite une approche systématique et une sélection des investigations spécialisées.