

## **DIAGNOSTIC D'UN ICTERE**

### **OBJECTIFS**

- 1- Connaitre la définition et les différents types d'ictère
- 2- Connaitre comment mener l'enquête étiologique devant un ictère (interrogatoire, signes cliniques, examens paracliniques)
- 3- Connaitre deux étiologies d'ictère à bilirubine libre
- 4- Connaitre hépatite virale aigue, hépatite virale chronique, cirrhose, tumeurs malignes hépatiques, hépatite autoimmune ,cholangite biliaire primitive
- 5- Connaitre lithiase voie biliaire principale, cancer tête pancréas, cholangiocarcinome, cholangite sclérosante, ampullome vaterien
- 6- Citer 5 étiologies de cholestase intrahépatique
- 7- Citer 5 étiologies de cholestase extrahépatique
- 8- Citer 2 étiologies particulières d'ictère au cours de la grossesse

## **I- INTRODUCTION:**

### **I-1-définition :**

L'ictère est défini par une coloration jaune des muqueuses et des téguments due à une augmentation du taux de bilirubine dans le sang. L'ictère apparaît lorsque la bilirubinémie augmente au-delà de 15 mg/l.

Il existe deux types d'ictère : les ictères à bilirubine non conjuguée (BNC) et les ictères à bilirubine conjuguée (BC).

### **I-2-intérêts :**

C'est un symptôme fréquent, pouvant être dû à plusieurs maladies ; il pose principalement le problème de sa recherche étiologique qui repose sur une démarche diagnostique rigoureuse.

## **II- PHYSIOLOGIE DE LA BILIRUBINE**

Les globules rouges âgés, après une durée de vie normale de 120 jours, sont détruits par le système réticulo endothélial, la moelle osseuse et le foie.

Cette hémoglobine va être catabolisée :

- la partie globinique est hydrolysée en acides aminés qui rejoignent le pool métabolique général.
- la partie hémique est dégradée par une hème-oxygénase et libère le fer.

Le fer libéré va être récupéré par l'organisme et transformé en biliverdine grâce à l'hème-oxygénase. Puis la biliverdine sera réduite en bilirubine non conjuguée (BNC) grâce à la bilirubine réductase. La BNC est rejetée dans le plasma. Elle est prise en charge par l'albumine qui la transporte aux hépatocytes. Au niveau des hépatocytes, la BNC se dégage du complexe qu'elle forme avec l'albumine et traverse rapidement, par diffusion facilitée, le pôle apical de l'hépatocyte. La BNC subit une glycuconjugaison. Elle nécessite un système enzymatique et notamment une glycuronyl-transférase. Cette bilirubine conjuguée ou bilirubine directe est soluble dans l'eau. Elle est excrétée dans les canaux biliaires. Dans l'intestin, elle est transformée par les bactéries intestinales en urobilinogène et stercobilinogène qui s'oxydent en urobiline et stercobiline. La plus grande partie est éliminée dans les selles. Une petite quantité d'urobiline est réabsorbée par l'intestin et passe dans les urines.

## **III- PHYSIOPATHOLOGIE**

### **II-1-Ictères à bilirubine conjuguée**

Ces ictères sont secondaires à une cholestase c'est-à-dire un arrêt ou une diminution de la sécrétion biliaire. La cholestase peut être d'origine intra-hépatique ou extra-hépatique.

- La cholestase extra-hépatique est due à une obstruction des voies biliaires extra-hépatiques.
- La cholestase intra-hépatique relève soit d'une atteinte hépatocytaire, soit d'une obstruction des voies biliaires intra-hépatiques.

## **2-Ictères à bilirubine non conjuguée**

Les ictères à bilirubine non conjuguée sont dus :

- Soit à une hyperproduction de bilirubine libre secondaire à une hémolyse ou une dysérythropoïèse.
- Soit à un déficit de glycoconjugaison (déficit ou inhibition en glucuronyl-transférase)

## **IV- DIAGNOSTIC POSITIF**

### **III-1 Circonstances de découverte**

L'ictère peut être découvert lors

- De manifestations cliniques
- De complication
- Ou fortuitement

### **III-2 Clinique**

#### **III-2-1 Interrogatoire**

Il doit préciser :

- La date de début
- Le mode évolutif : permanent, fluctuant
- Le mode d'installation de l'ictère:
  - D'un tenant avec un ictère très intense d'emblée
  - Intensité croissante avec ou sans rémission
- Aspect des selles et des urines
  - Selles décolorées, claires, jaunes voire blanc mastic, parfois graisseuses et fétides ou très foncées
  - Des urines très foncées (bière brune ou noirâtres) et mousseuses
  - Des urines orangées ou des urines orangées avec parfois une hémoglobinurie (urines « rouge porto »)
- Existence d'un prurit : qui peut être insomniant et féroce lorsqu'il est intense
- Existence d'un syndrome hémorragique, de douleurs osseuses, de troubles de la vision

### **III-2-2 Examen physique**

Il doit préciser et rechercher les caractères de l'ictère :

- Siège : au niveau de la peau, des conjonctives et de la face inférieure de la langue, faces internes des joues
- Intensité :
  - Légère ou subictère, mieux perçu à la lumière du jour qu'en éclairage artificiel, au niveau de la muqueuse conjonctivale
  - Ictère franc (intense ou flamboyant), visible au niveau de la peau et des muqueuses
- Il doit rechercher :
  - une hépatomégalie de cholestase : une hépatomégalie lisse, à bord inférieure mousse, ferme, indolore ou légèrement sensible à la pression
  - des lésions de grattage
  - Des signes en rapport avec une hypercholestérolémie: xanthomes sous cutanés qui sont des plaques jaunes souvent localisées au niveau des paupières, de la face d'extension du coude ou du genou, sur les fesses et sur les plis de la paume des mains.

### **III-3 Examens complémentaires**

#### **1- Bilan biologique**

- Augmentation du taux de bilirubine totale  $> 15$  mg/l confirmant le diagnostic d'ictère. Cette augmentation peut porter sur la BNC ou sur la BC ; ou alors il y'a une augmentation de la BNC et de la BC mais avec une prédominance d'un des deux.
- Dosage des paramètres constituant le syndrome de cholestase biologique : phosphatases alcalines, 5'nucléotidase et gamma glutamyl transférase, cholestérol total, taux de prothrombine

#### **III-3-4 En résumé**

<b>Ictère à bilirubine conjuguée ou cholestase</b>	<b>Ictère à bilirubine non conjuguée</b>
Ictère	Ictère
Selles décolorées, claires, jaunes voire blanc mastic, parfois graisseuses et fétides ou très foncées	Selles très foncées
Des urines très foncées (bière brune ou noirâtres) et mousseuses ou claires	Des urines orangées avec parfois une hémoglobinurie (urines « rouge porto »)
Des troubles en rapport avec la malabsorption des vitamines liposolubles : Syndrome Hémorragique (vit. K) Ostéomalacie (vit D) Troubles de la vision nocturne (vit. A) Troubles nerveux chez les enfants (vitamine E)	
Prurit généralisé, qui peut être insomniant et féroce lorsqu'il est intense avec des lésions de grattage	
Hépatomégalie de cholestase	
Xanthomes et xanthélasma	
Augmentation du taux de bilirubine total prédominant pour Bilirubine conjuguée  Augmentation PAL, GGT, 5'nucléotidase, TP bas, hypercholestérolémie	Augmentation du taux de bilirubine total prédominant pour Bilirubine non conjuguée

## **V- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

Faux ictères : colorations cutanéomuqueuses trompeuses

- Hypothyroïdie : coloration jaune cireux
- Hypercaroténémie : coloration orange

La bilirubinémie est normale.

## **VI- DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE**

### **VI-1 ENQUETE ETIOLOGIQUE**

## VI.1.1 CLINIQUE

### 1-Interrogatoire

Il doit préciser

- Age
- Signes d'accompagnement : douleur de type biliaire ,fièvre , asthénie, céphalées ,urticaire , polyarthralgie ou polyarthrite
- Rechercher des antécédents d'hépatite virale, de lithiases biliaires et/ou de cholécystectomie, de toxicomanie intra veineuse , de prise de médicaments, de transfusion sanguine.
- La survenue au cours d'une grossesse
- Prise d'alcool ,de tabac

### 2-Examen physique

Il doit rechercher :

➤ Des signes en rapport avec la maladie causale :

- Une grosse vésicule appendue au bord inférieur du foie, solidaire de celui-ci lors des mouvements respiratoires.

**NB : Ictère cholestatique + grosse vésicule = cancer de la tête du pancréas, du bas cholédoque ou de l'ampoule de Vater (loi de Courvoisier et Terrier)**

- Une douleur provoquée de l'hypochondre droit à l'ébranlement du foie
- Un foie d'allure cirrhotique ou d'allure tumorale
- Une fièvre
- Une altération de l'état général
- Des signes d'hypertension portale (circulation veineuse collatérale, splénomégalie) ou d'insuffisance hépatocellulaire (angiomes stellaires, érythrose palmaire etc.)

➤ Des signes cliniques d'hémolyse

- Une pâleur des muqueuses
- Une splénomégalie

## IV.1.2 Examens complémentaires

### 1- Bilan biologique

Des examens qui orientent vers la cause : NFS, test d'Emmel, électrophorèse des protéines, électrophorèse de l'hémoglobine, facteur V, transaminases, sérologies virales etc.

## **2- Echographie abdominale**

L'échographie abdominale est un examen simple, non invasif qui doit être réalisé en première intention en cas de cholestase. Elle permet d'affirmer l'existence ou non d'une dilatation des voies biliaires extrahépatiques et/ou intrahépatiques.

Si les voies biliaires intra- ou extrahépatiques sont dilatées, elle permet de préciser le siège de l'obstacle, la nature de l'obstacle : calcul, tumeur pancréatique, adénopathie hilare. Cependant une dilatation des voies biliaires peut manquer en cas d'obstacle biliaire incomplet ou d'installation récente.

Elle permet également de préciser la morphologie du foie, du pancréas, de la vésicule biliaire.

## **3- Tomodensitométrie abdominale (scanner)**

Elle peut être réalisée en cas de cholestase extra hépatique.

Elle apporte les mêmes éléments de diagnostic que l'échographie pour l'exploration des voies biliaires. Le scanner a une meilleure sensibilité pour rechercher une lithiasse de la voie biliaire principale, des lésions tumorales hépatiques, des lésions compressives ou tumorales pancréatiques.

## **4- Bili-IRM**

Elle est réalisée en cas de cholestase extra hépatique.

C'est un examen peu invasif. Ses limites sont le coût et la disponibilité. Il permet une très bonne visualisation des voies biliaires intra- et extrahépatiques et pancréatiques (cholangio-IRM, du canal de Wirsung (wirsungo-IRM)).

## **5- Echo-endoscopie**

C'est un examen invasif nécessitant une anesthésie générale.

Il n'est donc indiqué qu'en cas de difficulté de diagnostic étiologique après la TDM et/ou l'IRM . Elle permet de rechercher des minicalculs dans la voie biliaire principale. Elle permet une bonne exploration du pancréas, de la papille duodénale, de la vésicule biliaire. Elle permet surtout d'effectuer des ponctions guidées d'une masse ou d'une adénopathie.

## **6- Biopsie hépatique**

Elle est indiquée en cas de cholestase intrahépatique.

Elle ne peut être effectuée qu'après avoir éliminé une dilatation des voies biliaires intrahépatiques.

## **VI.2 ETIOLOGIES**

### **VI.2.1 Ictères cholestatiques ou à BC**

#### **VI.2.1.1 Causes intra hépatiques**

##### **✓ Hépatite virale aiguë**

- Elle est caractérisée par l'existence de deux phases :
- La phase pré ictérique qui dure 3 à 8 jours réalisant un syndrome pseudo-grippal (fièvre, céphalées, arthralgies, algies diffuses), troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, rarement vomissements) asthénie physique, anorexie, urticaire. Parfois on peut retrouver la triade arthralgies, urticaire et céphalées (triade de Caroli) qui est pathognomonique de la phase pré ictérique. L'interrogatoire recherchera :
  - Des antécédents de transfusion sanguine, notion de toxicomanie intra veineuse, de prise d'alcool, de profession exposée (médicale ou paramédicale). La phase pré-ictérique suivie de la phase ictérique .
- La phase ictérique qui dure une à trois semaines faite d'un ictère franc cutanéomuqueux généralement peu intense, sans fièvre, associé à des selles peu décolorées et à des urines foncées mousseuses mais peu abondantes (oligurie), le prurit est inconstant. A l'examen physique, le foie est le plus souvent normal ou légèrement augmenté de volume.
- Biologie
  - Une cytololyse avec élévation des transaminases (ASAT et ALAT) à plus de 10 fois la limite supérieure de la normale
  - Un syndrome de cholestase avec une hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée
- Échographie abdominale : les voies biliaires ne sont pas dilatées et le foie a une échostructure et une taille normale. Parfois sa taille est légèrement augmentée.
- Les virus en cause sont le VHA, VHB, VHC, VHD, VHE
- La phase de convalescence : la crise polyurique vers la troisième semaine, marque la fin de la maladie. Elle est suivie de la disparition de l'ictère et la reprise de l'appétit. L'asthénie physique peut persister plusieurs mois.

##### **✓ Hépatite virale chronique**

Elle se définit par une persistance du virus au-delà de 6 mois.

L'asthénie est la manifestation clinique la plus fréquente ; parfois on peut avoir des douleurs de l'hypochondre droit, un ictère.

L'hépatite virale chronique peut aussi être découverte lors de manifestations extra hépatiques ou au stade de cirrhose.

L'examen physique est pauvre parfois on peut avoir une hépatomégalie ou une splénomégalie.

L'élévation des transaminases est modérée et parfois fluctuante. La cholestase est modérée. L'échographie abdominale est le plus souvent normale. Les virus incriminés sont le VHB, VHC, VHD.

### ✓ Hépatites médicamenteuses

L'hépatite médicamenteuse est liée soit à une toxicité directe soit à une réaction immunoallergique . La cholestase se développe généralement entre une semaine et deux mois après le début du traitement.

Le diagnostic est retenu :

- après exclusion des autres causes d'ictère
- devant la notion d'exposition à un médicament hépatotoxique avec une disparition de l'ictère à l'arrêt du médicament

### ✓ Hépatites autoimmunes

Les hépatites auto-immunes sont des maladies de cause inconnue affectant les enfants et les adultes de tout âge, avec une nette prédominance féminine.

Le diagnostic repose sur la présence d'une hypergammaglobulinémie, d'auto-anticorps particuliers et de lésions histologiques inflammatoires et nécrotiques.

En fonction des auto-anticorps présents, on distingue deux grands types d'hépatite auto-immune, le type I (antinoyaux et/ou antimuscle lisse) est le plus fréquent, alors que le type II (antimicrosomes de type 1) est plus rare.

### ✓ Cholangite biliaire primitive (CBP)

Affection caractérisée par la destruction progressive des canaux biliaires interlobulaires probablement d'origine auto-immune.

Elle entraîne un ictère cholestatique d'installation progressive dont le premier signe clinique est un prurit important qui peut précéder l'ictère de plusieurs mois.

La CBP est plus fréquente chez la femme .La présence dans le sérum d'anticorps anti-mitochondries permet d'affirmer le diagnostic.

La biopsie hépatique montre une infiltration mononuclée des espaces portes associée à une destruction des canaux biliaires et une fibrose d'importance variable.

✓ **La cirrhose quelle que soit son étiologie :**

L'ictère est un mode de décompensation de la cirrhose. Il est souvent peu intense et peut être associé à d'autres signes de décompensation hépatique.

L'examen physique peut retrouver des signes d'hypertension portale (HTP) , des signes d'insuffisance hépato-cellulaire et un foie d'allure cirrhotique.

A la biologie, on a un syndrome d'insuffisance hépatocellulaire, un syndrome de cholestase et parfois un syndrome de cytolyse.

L'échographie abdominale peut retrouver des signes d'HTP ; le foie peut être normal ou alors dysmorphique avec une échostructure anormale (hétérogène, hyperéchogène, nodulaire) et des contours irréguliers.

✓ **Tumeurs malignes du foie**

La survenue de l'ictère d'emblée au diagnostic ou au cours de l'évolution d'un carcinome hépatocellulaire est en faveur d'un stade très évolué.

✓ **Autres causes**

- **Granulomatoses hépatiques**
- **Ictères héréditaires à bilirubine conjuguée (syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor, cholestase bénigne récurrente), etc.**

#### **IV.2.1.2 Causes extra hépatiques**

✓ **La lithiase du cholédoque**

Il s'agit le plus souvent d'une migration dans le cholédoque d'un calcul vésiculaire. Le calcul peut être bloqué dans la voie biliaire principale, ce qui met en tension les voies biliaires (apparition de douleurs de type biliaire) ; la stase favorise l'infection de la bile par des germes d'origine digestive, réalisant ainsi un tableau d'angiocholite lithiasique. C'est une urgence chirurgicale qui se manifeste par :

- Le tableau typique associant de manière chronologique
  - Une douleur de type biliaire ; elle peut s'accompagner de nausées et de vomissements

- Une fièvre avec des frissons. Elle survient quelques heures après l'installation des douleurs .
- Un ictère qui apparaît 24 à 48 heures après le début des douleurs. L'ictère est typiquement fluctuant
- L'examen physique retrouve :
  - Une douleur à la palpation de l'hypochondre droit
  - Un ictère cutanéomuqueux
  - Une fièvre à 39 – 40°C
  -
- L'échographie abdominale met en évidence :
  - Une dilatation des voies biliaires intra et extrahépatiques
  - Une image hyperéchogène avec cône d'ombre postérieur évoquant un calcul, dans la voie biliaire principale
  - Parfois, un calcul dans la vésicule biliaire ou un aspect de vésicule scléro-atrophique
- La cholangio-IRM et l'écho-endoscopie : ces examens sont réalisés lorsque l'obstacle sur les voies biliaires n'est pas vu à l'échographie abdominale. Ils localisent l'obstacle et en précise la nature (calcul).

### ✓ **Cancer de la tête du pancréas**

Il est plus fréquent chez l'homme que chez la femme ; l'âge de survenue se situe entre 50 et 60 ans.

Il se manifeste par :

- Un ictère intense sans douleur sans fièvre d'installation et d'aggravation progressive, sans rémission
- Un prurit qui peut précéder l'ictère et qui est constant et augmente progressivement d'intensité
- Une hépatomégalie de cholestase et une grosse vésicule biliaire (loi de Courvoisier-Terrier)
- Les autres signes cliniques de cholestase
- Un amaigrissement
- Une diarrhée de malabsorption

La biologie retrouve un syndrome de cholestase

L'échographie peut mettre en évidence une dilatation des voies biliaires extra et intrahépatiques, une distension de la vésicule biliaire, une dilatation du canal de Wirsung, une tumeur de la tête du pancréas.

La tomodensitométrie hélicoïdale réalisée avec des coupes fines (< 3 mm) et une injection de produit de contraste, permet de voir avec précision la plupart des tumeurs de plus de 1 cm.

L'écho-endoscopie et la cholangio-IRM sont réalisées lorsque l'obstacle n'a pas été visualisé par les examens morphologiques précédents.

✓ **Autres causes**

- **Cancer primitif des voies biliaires (cholangiocarcinome) :**

Le tableau clinique associe un ictère cholestatique avec altération de l'état général.

Le diagnostic est radiologique au scanner abdominal et/ou à la cholangio-IRM qui permettent également le bilan d'extension.

- **Ampulome vatérien**

L'ampullome vatérien est une tumeur de l'ampoule de Vater.

L'ictère en cas d'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 méléna 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 biopsie de la papille. L'échoendoscopie permet une bonne étude du degré d'invasion tumorale.

- **Cholangites sclérosantes :**

Elles sont caractérisées par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra- et/ou extrahépatiques. La cholangite sclérosante peut être primitive ou secondaire (infections, vasculaire). Elle se manifeste par un ictère cholestatique compliqué d'épisodes d'angiocholite. Le diagnostic repose sur la bili-IRM qui montre des voies biliaires rétrécies moniforme. L'évolution peut se faire vers la cirrhose et le cholangiocarcinome.

- **Parasites enclavés dans la voie biliaire principale (ascaris, douves), etc.**

#### **IV.2.1.3 Cas particuliers**

La femme enceinte peut avoir un ictère de n'importe quelle origine.

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, cytolysse modérée, une diminution du TP, parfois une coagulation intraveineuse disséminée et une insuffisance rénale.
- La biopsie hépatique réalisée par voie transjugulaire montre une stéatose microvésiculaire centro-lobulaire caractéristique

## **VI.2.2 Ictères à BNC**

### **VI.2.2 .1 Ictères hémolytiques**

#### **a- Clinique**

- Antécédents familiaux d'anomalies des globules rouges
- L'ictère est d'installation progressive, discret (subictère le plus souvent)
- Absence de prurit
- Les urines sont orangées
- Le patient peut se plaindre de douleurs abdominales et osseuses lorsqu'il s'agit d'un accès hémolytique aigu et dans ce cas les urines sont très foncées, rouge sombre au maximum (urines « rouge porto »).
- Une anurie peut exister parfois
- Les selles sont très foncées
- Les muqueuses sont pâles
- Il existe une splénomégalie

#### **b- Examens complémentaires**

- Hyperbilirubinémie à bilirubine non conjuguée
- Augmentation du fer sérique
- Anémie normochrome normocytaire régénérative avec une réticulose élevée
- Erythroblastose médullaire
- Des signes d'anomalies du globule rouge : anomalies en taille, forme, résistance globulaire, anomalies de l'hémoglobine à l'électrophorèse

### **c- Causes**

- Les causes globulaires
  - Les hémoglobinopathies (drépanocytose, thalassémies)
  - Les enzymopathies (déficit en G6PD)
  - Anomalie de la taille et de la résistance globulaire (maladie de Minkowski-Chauffard)
- Les causes extraglobulaires : elles sont dominées par les anémies hémolytiques autoimmunes, les causes toxiques (médicaments, venins, champignons, etc.) et les causes infectieuses (paludisme ...)

#### **VI.2.2 .2 Déficit enzymatique**

- ✓ Syndrome de Gilbert ou hyperbilirubinémie libre idiopathique

Le syndrome de Gilbert est provoqué par un déficit partiel en glucuronyl transférase hépatique. Il s'agit d'une maladie génétique à transmission autosomique récessive dont le gène est situé sur le bras long du chromosome 2.

Il se manifeste le plus souvent par un ictère isolé associé à une asthénie physique ; les urines sont claires.

Le bilan biologique retrouve une hyperbilirubinémie libre sans aucune autre anomalie du bilan hépatique

L'évolution est chronique et le pronostic est bénin