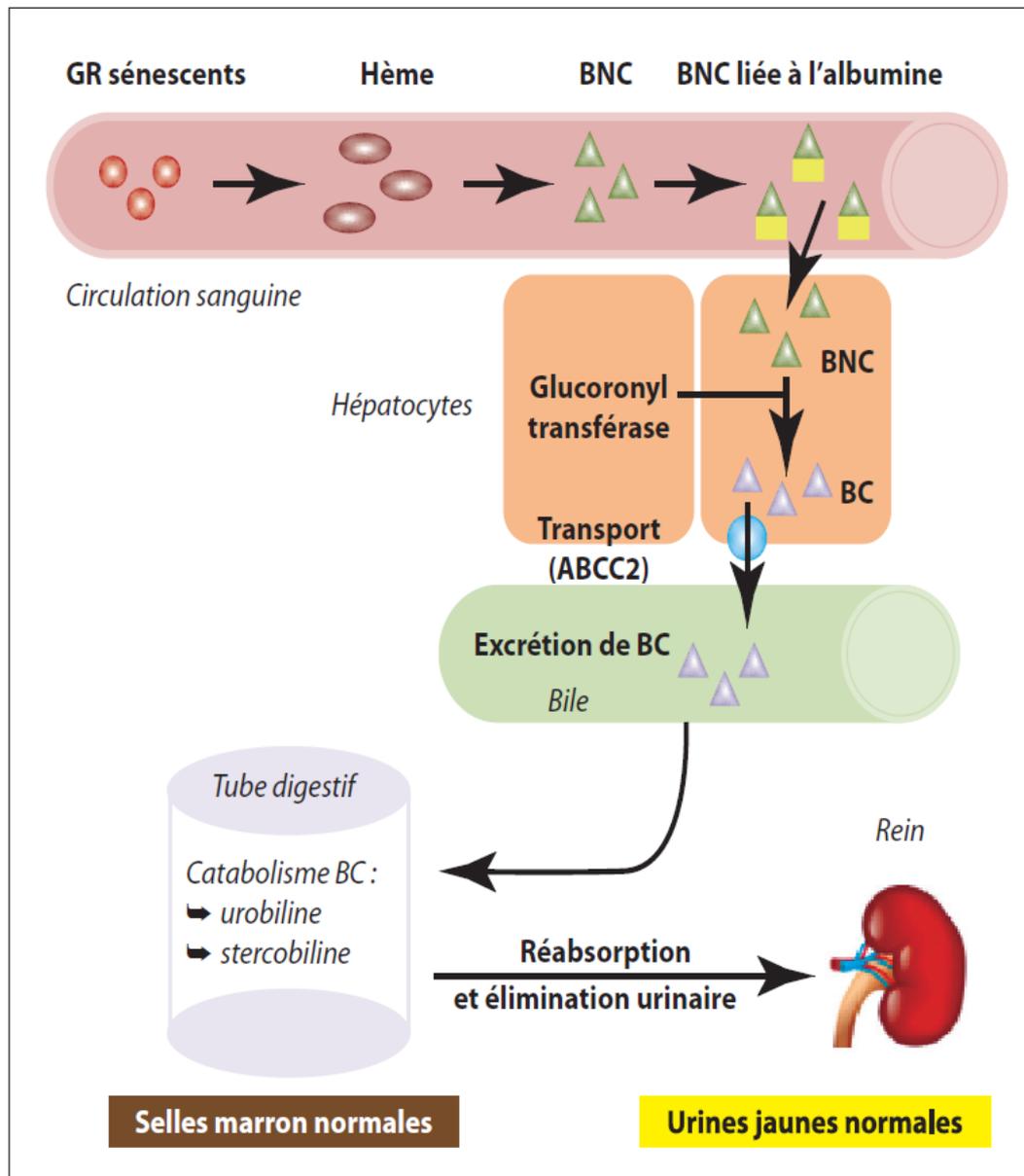


# Ictère

# Définition

- Coloration jaune des tissus (peau, sclérotiques, frein de la langue) par dépôts de bilirubine suite à une hyperbilirubinémie
- Visible dès que bilirubinémie  $> 1,8$  mg/dl

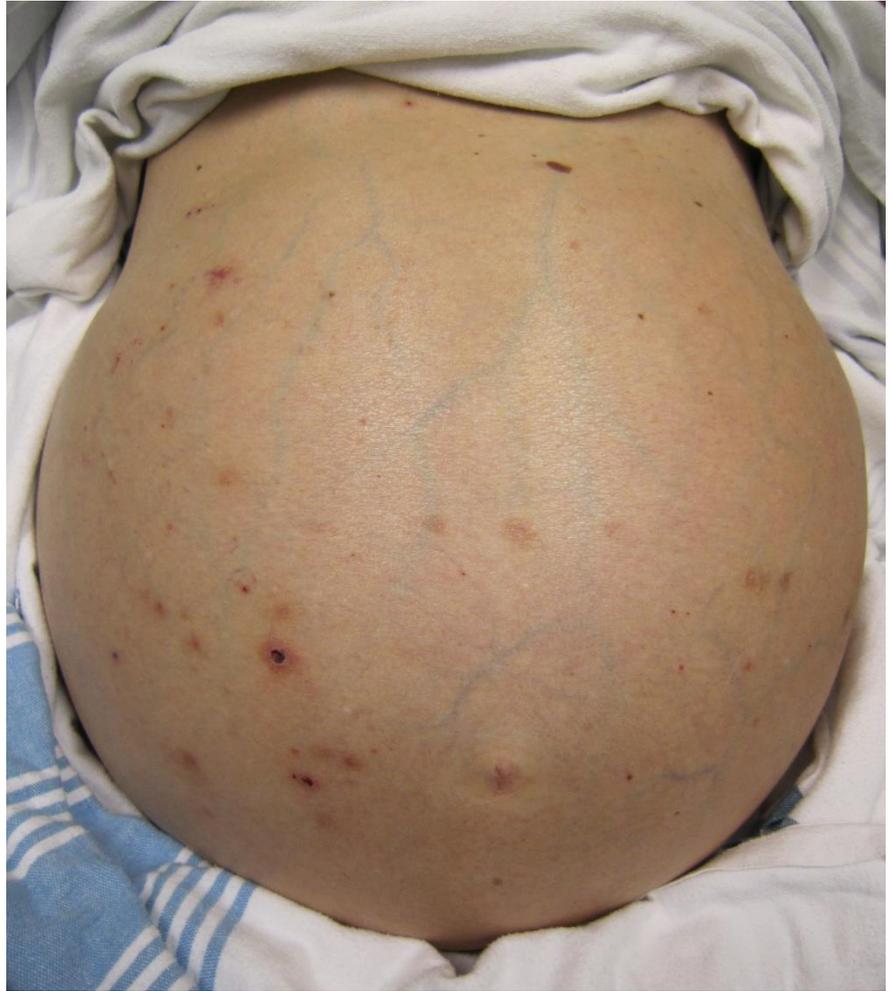


**FIGURE 1 Métabolisme physiologique de la bilirubine.**  
 BNC : bilirubine non conjuguée; BC : bilirubine conjuguée.

# Tableau clinique

- Ictère
- Symptômes associés
  - Fièvre
  - Douleurs
  - Prurit
  - Amaigrissement
  - Antécédents familiaux
  - Prise de médicaments
  - Toxiques
  - Urines colorées: brunes (hémoglobinurie), foncées
  - Selles décolorées
- Signes associés
  - Hépatomégalie
  - Signe de Courvoisier (grosse vésicule)
  - Splénomégalie
  - Ascite
  - Œdèmes
  - Lésions de grattage
  - Signes d'hypertension portale
  - Signes d'insuffisance hépatocellulaire

Triade de Charcot: d+, fièvre, ictère





[www.fascicules.fr](http://www.fascicules.fr)



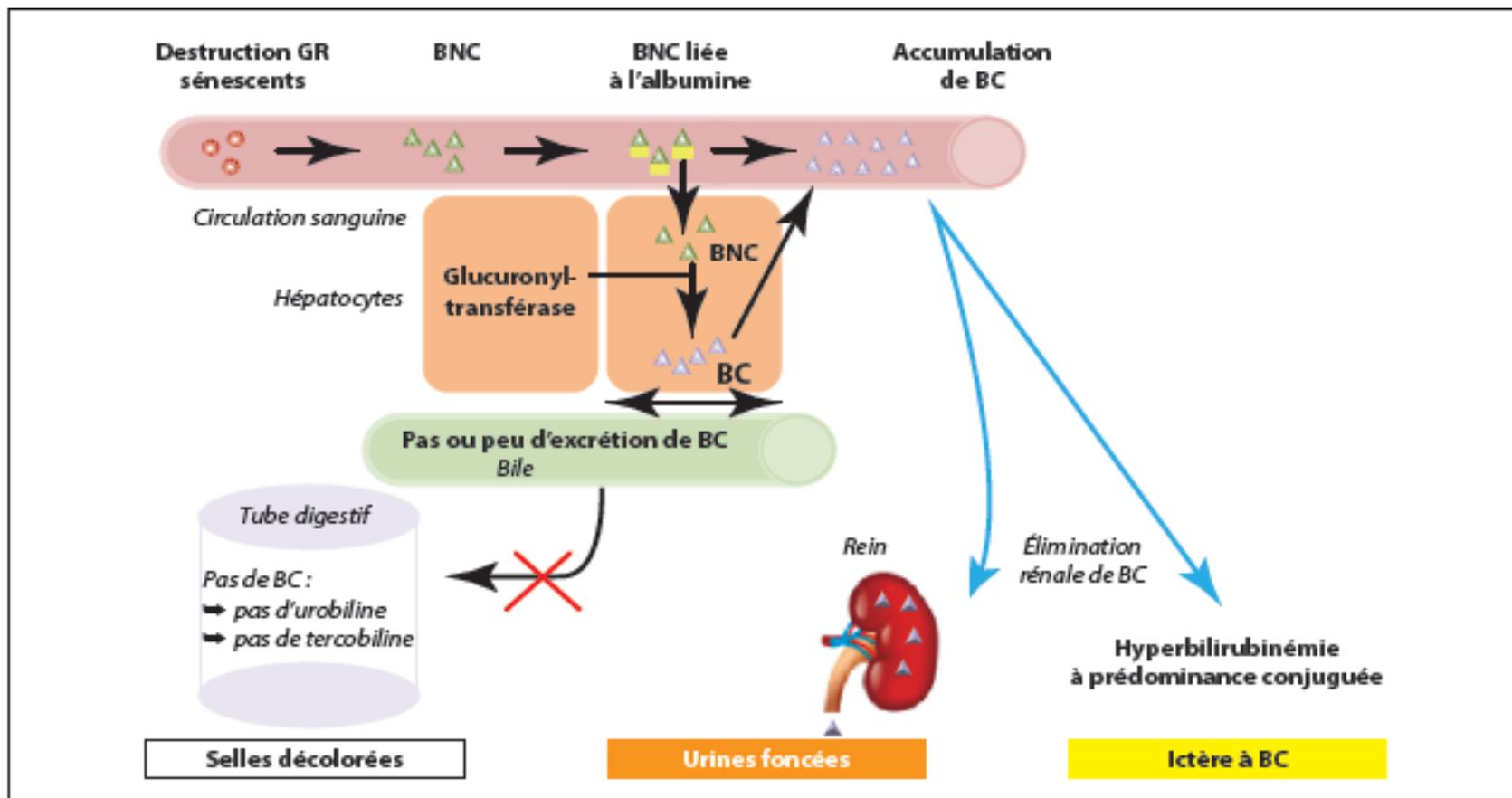




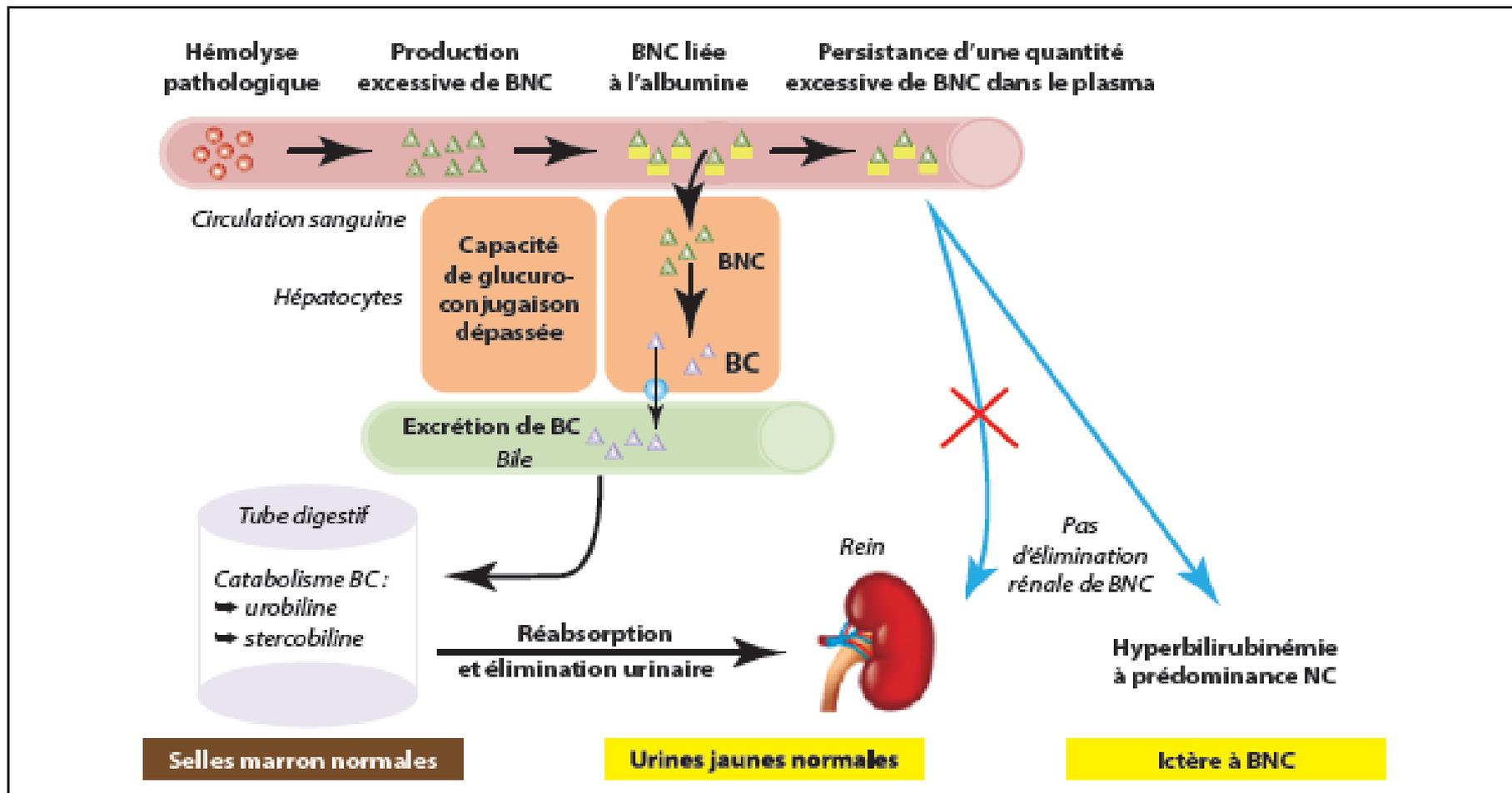


# Approche biologique

- **ictère obstructif ou sur cholostase** :
  - hyperbilirubinémie conjuguée
  - augmentation des phosphatases alcalines
- **ictère par cytolysé hépatique** :
  - augmentation de la bilirubine conjuguée
  - augmentation des transaminases essentiellement
- **ictère hémolytique** :
  - augmentation de la bilirubine libre
  - diminution de l'haptoglobine
  - augmentation des LDH
  - anémie
  - hyperréticulocytose
  - urobilinogène

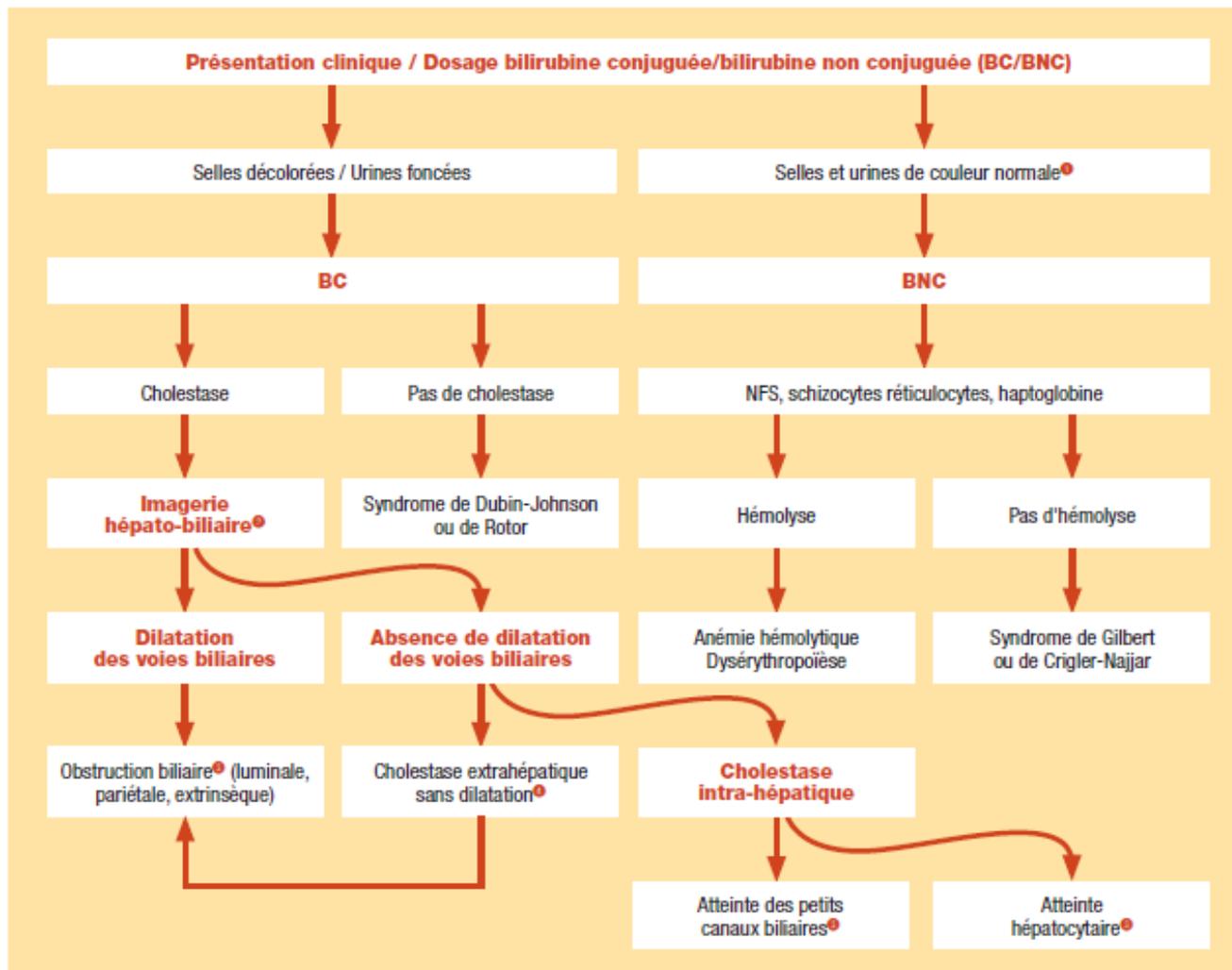


**FIGURE 3** Mécanismes de l'ictère à bilirubine conjuguée par défaut de sécrétion hépatocytaire de bilirubine conjuguée. BNC : bilirubine non conjuguée ; BC : bilirubine conjuguée.



**FIGURE 2** Mécanismes physiopathologiques de l'ictère à bilirubine non conjuguée par hémolyse. BNC : bilirubine non conjuguée ; BC : bilirubine conjuguée ; GT : glucuronyltransférase.

# Démarche diagnostique



**FIGURE 4** Conduite à tenir devant un ictère chez l'adulte.

- ① Sauf cas particulier de l'hémolyse intravasculaire avec hémoglobinurie donnant des urines rouge porto.
- ② L'échographie hépatique est l'examen de première intention, complétée selon orientation diagnostique par scanner/cholangio-IRM/EEH. La CPRE est pratiquée dans un but principalement thérapeutique.
- ③ Voir tableau 1 : listes des principales causes.
- ④ L'absence de dilatation des voies biliaires n'élimine pas formellement un obstacle (obstacle lithiasique récent, par exemple).

# Examens complémentaires

- Biologie
- Echographie
- Ct scan abdominal
- Cholangio RMN ou écho endoscopie avec cholangiopancréatographie rétrograde
- Biopsie hépatique

# Ictère à bilirubine conjuguée

- Voies biliaires dilatées?
  - Si oui : cholestase extrahépatique
  - Si non : cholestase intrahépatique
- Cytolyse ?

## Principales causes d'ictère à bilirubine conjuguée

### Ictère cholestatique par atteinte des gros canaux biliaires visibles à l'imagerie hépatobiliaire

#### Obstacle luminal

- calculs (voie biliaire principale, syndrome de Mirizzi)
- parasites (distomatose, ascaris)

#### Obstacle pariétal

- cholangiocarcinome (hile, voie biliaire principale)
- cancer de la vésicule (envahissement du pédicule hépatique)
- ampulome vatérien
- cholangite sclérosante primitive/cholangite à IgG4

#### Obstacle extrinsèque

- cancer de la tête du pancréas
- pancréatite chronique calcifiante (faux kyste, fibrose)
- pancréatite auto-immune
- adénopathies malignes (principalement cancers digestifs)
- adénopathies bénignes (tuberculose, sarcoïdose)

### Ictère cholestatique par atteinte des petits canaux biliaires visibles à l'examen microscopique du foie

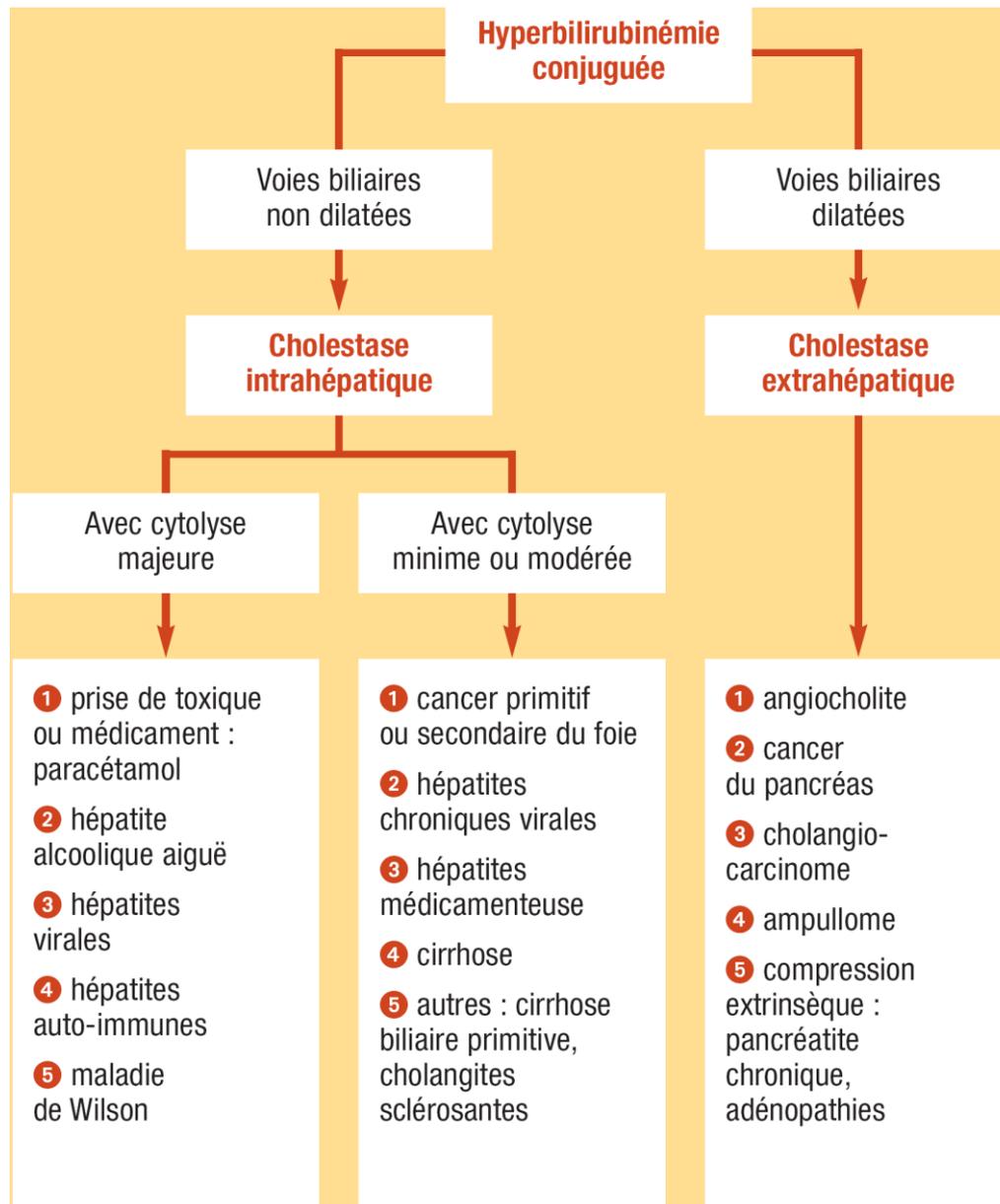
- Cholangite immuno-allergique
- Cholangite biliaire primitive
- Cholangite sclérosante primitive/cholangite à IgG4
- Amylose
- Sarcoïdose

### Ictère cholestatique par atteinte hépatocytaire

- Hépatite aiguë virale
- Hépatite aiguë auto-immune
- Hépatite alcoolique aiguë
- Hépatite médicamenteuse
- Maladie de Wilson
- Cirrhose évoluée quelle que soit sa cause
- Infections bactériennes sévères

### Ictère à bilirubine conjuguée sans cholestase

- Syndrome de Dubin-Johnson
- Syndrome de Rotor



- 1 prise de toxique ou médicament : paracétamol
- 2 hépatite alcoolique aiguë
- 3 hépatites virales
- 4 hépatites auto-immunes
- 5 maladie de Wilson

- 1 cancer primitif ou secondaire du foie
- 2 hépatites chroniques virales
- 3 hépatites médicamenteuse
- 4 cirrhose
- 5 autres : cirrhose biliaire primitive, cholangites sclérosantes

- 1 angiocholite
- 2 cancer du pancréas
- 3 cholangio-carcinome
- 4 ampullome
- 5 compression extrinsèque : pancréatite chronique, adénopathies

## Cholestase intra-hépatique

## Cholestase extra-hépatique

Avec cytolyse  
majeure

Avec cytolyse  
minime ou modérée

Sérologies virales  
VHA : IgM  
VHB : AgHBs, IgMHbC,  
ADN VHB  
± IgM anti-delta  
VHC : sérologie  
+ ARN VHC  
VHE : ARN VHE  
CMV, EBV ± ADN  
Paracétamolémie  
Facteurs anti-  
nucléaires, anticorps  
anti-muscles lisses,  
anticorps anti-LKM  
Céruléoplasmine

Fonction des résultats  
et orientation clinique :  
TDM  
IRM

Fonction des résultats  
et orientation clinique :  
TDM  
IRM  
échoendoscopie

Anomalies  
du parenchyme  
hépatique et/ou  
des voies biliaires  
intra-hépatiques

oui

non

Diagnostic

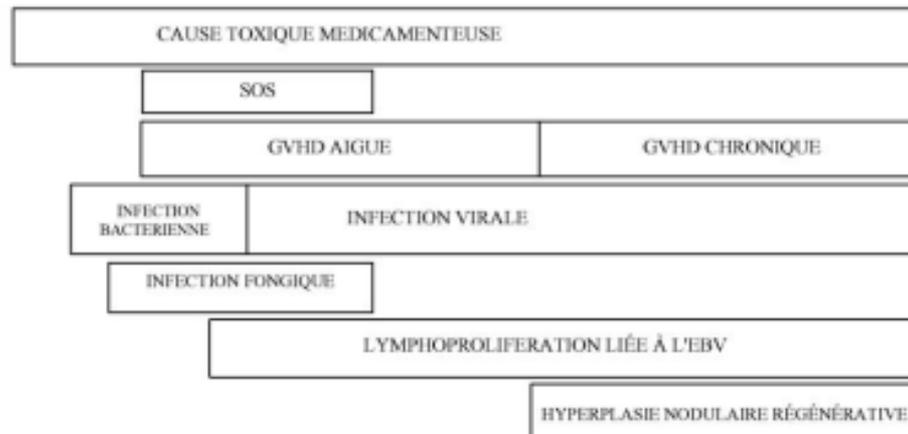
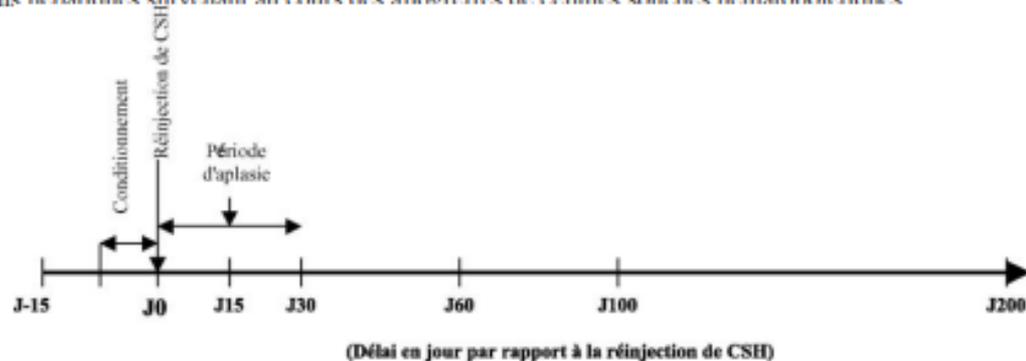
antimitochondries  
pANCA

**Pas de cause trouvée : BIOPSIE HÉPATIQUE**

# Complications hépatiques de l'allogreffé

Tableau 1

Chronologie des complications hépatiques survenant au cours des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques



# Hépatite médicamenteuse

- Symptômes non spécifiques: inconstamment
  - Fatigue, nausées, douleurs abdominales, fièvre
  - Amaigrissement, anorexie
  - Ictère
  - Arthralgies, éruptions cutanées, éosinophilie, fièvre, atteinte d'autres organes
  - Parfois asymptomatiques, parfois fulminantes
  - Formes chroniques
- Biologie : non spécifique (cytolyse et/ou cholestase)
- Mécanisme:
  - Atteinte toxique directe (! Inducteur enzymatique éventuel)
  - Immuno-allergique
  - Auto-immun rarement

# La responsabilité d'un médicament doit être envisagée à chaque fois que

- un médicament connu pour être hépatotoxique est pris par le patient
- un médicament nouvellement mis sur le marché est pris par le patient
- le début de la prise du médicament date de plus de 8 jours et de moins de 4 mois lorsque les manifestations hépatiques s'installent
- l'arrêt de la prise du médicament date de moins de 15 jours lorsque les manifestations hépatiques s'installent
- il s'agit de la reprise par inadvertance d'un médicament déjà pris et ayant été associé à des manifestations compatibles avec une hépatite dans le passé
- il s'y associe une éosinophilie, ou une éruption cutanée ;
- aucune des causes habituelles d'atteinte hépatique aiguë (virale, anoxique, vasculaire ou biliaire) n'est présente

# Principales classes médicamenteuses concernées : HEPATOX

- Anticancéreux
- Cardiovasculaires
- Antibiotiques et antifongiques
- Antirétroviraux
- Hypoglycémiants
- Antalgiques
- Immunosuppresseurs
- Antiépileptiques (acide valproïque)
- Antidépresseurs
- Etc.

# Le syndrome d'obstruction sinusoidale

**Table 2.** New EBMT criteria for SOS/VOD diagnosis in adults

<i>Classical SOS/VOD</i> In the first 21 days after HSCT	<i>Late onset SOS/VOD</i> > 21 Days after HSCT
Bilirubin $\geq 2$ mg/dL and two of the following criteria must be present:	Classical VOD/SOS beyond day 21
Painful hepatomegaly	OR
Weight gain > 5%	Histologically proven SOS/VOD
Ascites	OR
	Two or more of the following criteria must be present:
	Bilirubin $\geq 2$ mg/dL (or 34 $\mu$ mol/L)
	Painful hepatomegaly
	Weight gain > 5%
	Ascites
	AND Hemodynamical or/and ultrasound evidence of SOS/VOD

Abbreviations: EBMT = European Society for Blood and Marrow Transplantation; SOS = sinusoidal obstruction syndrome; VOD = veno-occlusive disease. These symptoms/signs should not be attributable to other causes.

**Table 1.** Risk factors for SOS/VOD

*Transplant-related factors*

Unrelated donor  
HLA-mismatched donor  
Non T-cell-depleted transplant  
Myeloablative-conditioning regimen  
Oral or high-dose busulfan-based regimen  
High-dose TBI-based regimen  
Second HCT

*Patient and disease-related factors*

Older age  
Karnofsky score below 90%  
Metabolic syndrome  
Female receiving norethisterone  
Advanced disease (beyond second CR or relapse/refractory)  
Thalassemia  
Genetic factors (GSTM1 polymorphism, C282Y allele, MTHFR 677CC/1298CC haplotype)

*Hepatic-related*

Transaminases > 2.5 ULN  
Serum bilirubin > 1.5 ULN  
Cirrhosis  
Active viral hepatitis  
Abdominal or hepatic irradiation  
Previous use of gemtuzumab ozogamicin or inotuzumab ozogamicin  
Hepatotoxic drugs  
Iron overload

Abbreviations: SOS = sinusoidal obstruction syndrome; ULN = upper limit of normal; VOD = veno-occlusive disease.

la méthode diagnostique de référence reste la biopsie hépatique réalisée le plus souvent par voie transjugulaire, étant donné les troubles de la coagulation associés [12]. Le cathétérisme des veines hépatiques permet de plus, la mesure du gradient de pression hépatique qui est la différence entre la pression hépatique bloquée (ou occluse) et la pression hépatique libre. Un gradient normal est  $\leq 4$  mmHg. Un gradient  $>10$  mmHg a une bonne spécificité dans ce contexte

**Tableau 6** Approches thérapeutiques du syndrome d'obstruction sinusoidale après greffe de moelle.

Traitements à visée préventive	Traitements à visée curative
Héparine	Activateur du plasminogène tissulaire
Acide ursodésoxycholique	Antithrombine III
Précurseurs du glutathion (N-acétyl-cystéine, L-glutamine)	Défibrotide
Défibrotide	Corticostéroïdes
Antithrombine III	TIPS
	Transplantation hépatique

TIPS : *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*.

**Table 3.** New EBMT criteria for severity grading of a suspected SOS/VOD in adults

	Mild <sup>a</sup>	Moderate <sup>a</sup>	Severe	Very severe - MOD/MOF <sup>b</sup>
Time since first clinical symptoms of SOS/VOD <sup>c</sup>	> 7 Days	5-7 Days	≤ 4 Days	Any time
Bilirubin (mg/dL)	≥ 2 and < 3	≥ 3 and < 5	≥ 5 and < 8	≥ 8
Bilirubin (μmol/L)	≥ 34 and < 51	≥ 51 and < 85	≥ 85 and < 136	≥ 136
Bilirubin kinetics			Doubling within 48 h	
Transaminases	≤ 2 × normal	> 2 and ≤ 5 × normal	> 5 and ≤ 8 × normal	> 8 × Normal
Weight increase	< 5%	≥ 5% and < 10%	≥ 5% and < 10%	≥ 10%
Renal function	< 1.2 × baseline at transplant	≥ 1.2 and < 1.5 × baseline at transplant	≥ 1.5 and < 2 × baseline at transplant	≥ 2 × baseline at transplant or others signs of MOD/MOF

Abbreviations: EBMT = European society for Blood and Marrow Transplantation; MOD = multi-organ dysfunction; MOF = multi-organ failure; SOS = sinusoidal obstruction syndrome; VOD = veno-occlusive disease. Patients belong to the category that fulfills two or more criteria. If patients fulfill two or more criteria in two different categories, they must be classified in the most severe category. Patients weight increase ≥ 5% and < 10% is considered by default as a criterion for severe SOS/VOD; however, if patients do not fulfill other criteria for severe SOS/VOD, weight increase ≥ 5% and < 10% is therefore considered as a criterion for moderate SOS/VOD. <sup>a</sup>In the case of presence of two or more risk factors for SOS/VOD, patients should be in the upper grade. <sup>b</sup>Patients with multi-organ dysfunction must be classified as very severe. <sup>c</sup>Time from the date when the first signs/symptoms of SOS/VOD began to appear (retrospectively determined) and the date when the symptoms fulfilled SOS/VOD diagnostic criteria.

**Tableau 4** Critères de gravité du syndrome d'obstruction sinusoidale après greffe de moelle [10].

Formes	Mineure	Modérée	Sévère
Critères	Pas de traitement	Traitements spécifiques (antalgiques, diurétiques. . .)	Durée >100 jours décès
Mortalité à 100 j	3 %	20 %	98 %

# Maladie du greffon contre l'hôte

## I. GVHD aiguë (au cours des 100 premiers jours suivant la greffe)

- signes cutanés : rash maculopapuleux, érythrodermie généralisée, desquamation, épidermolyse (bulles), prurit
- atteinte hépatique : ictère, transminases, insuffisance hépatique (DD:VOD)
- atteinte digestive : diarrhée, coliques douloureuses, ileus

## II. GVHD chronique (au-delà du 100e jour)

- dermatite : sclérose, hyperpigmentation, alopecie, dystrophie des ongles  
brides limitant les mouvements articulaires (tableau de sclérodémie)
- atteinte muqueuse : ulcérations bouche /SICCA, conjonctivite, kératite
- atteinte digestive : malabsorption, insuffisance pancréatique
- bronchiolite oblitérante
- moelle osseuse : anémie, leucopénie, thrombopénie
- atteinte hépatique chronique évoluant vers la cirrhose

Tableau 2

Classification clinique de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) présentant les stades de gravité par organe (A) et les grades cliniques (B)

A :				
Stade	Peau	Foie		
+	Rash maculopapuleux < 25 % de la surface corporelle	Bilirubine 17 à 50 µmol/L	Diarrhée > 500 ml/24 heures	
++	Rash maculopapuleux < 50 % de la surface corporelle	Bilirubine 50 à 100 µmol/L	Diarrhée > 1000 ml/24 heures	
+++	Érythrodermie généralisée	Bilirubine 100 à 250 µmol/L	Diarrhée > 1500 ml/24 heures	
++++	Bulles et desquamation	Bilirubine > 250 µmol/L	Douleurs abdominales avec ou sans iléus	
B :				
Grade	Atteinte cutanée	Atteinte hépatique	Atteinte digestive	État général
I	+ à ++	0	0	0
II	+ à +++	+ et/ou +		Atteinte discrète
III	++ à +++	++ à ++++ et/ou ++ à +++		Atteinte marquée
IV	Atteinte organique grave (++ à ++++) avec retentissement sévère sur l'état général			Atteinte sévère

# Ictère à bilirubine non conjuguée

TABLEAU 2		Causes d'ictère à bilirubine non conjuguée	
	Ictère hémolytique	Ictère non hémolytique	
Adulte	<ul style="list-style-type: none"><li>■ anémies hémolytiques corpusculaire et extracorpulaire</li><li>■ hémolyse intramédullaire (dysérythropoïèse)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ syndrome de Gilbert</li></ul>	
Nouveau-né	<ul style="list-style-type: none"><li>■ hémolyse par incompatibilité materno-fœtale rhésus ou ABO</li><li>■ hémolyse constitutionnelle (déficit G6PD, sphérocytose héréditaire)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ ictère physiologique</li><li>■ ictère au lait de mère</li><li>■ syndrome de Crigler-Najjar</li></ul>	

# Anémies hémolytiques

TABLEAU 1

## Classification des anémies hémolytiques

	Anomalies intracellulaires	Anomalies de la membrane	Facteurs extrinsèques
<b>Intracorporelles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Déficits enzymatiques<sup>(c)</sup> (ex. : déficit G6DP)</li> <li>■ Hémoglobinopathies<sup>(c)</sup> (ex. : thalassémie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sphérocytose héréditaire<sup>(c)</sup></li> <li>■ Hémoglobinurie paroxystique nocturne<sup>(a)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hypersplénisme<sup>(a)</sup></li> <li>■ Immunologiques<sup>(a)</sup> (ex : test Coombs direct positif)</li> <li>■ Fragmentation mécanique<sup>(a)</sup> (prothèse cardiaque)</li> </ul>
<b>Extracorporelles</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Acanthocytose<sup>(a)</sup> (ex. : cirrhose)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Infections, toxiques<sup>(a)</sup>...</li> </ul>

(c) : congénitales ; (a) : acquises.

---

TABLEAU I. — PRINCIPALES FORMES ÉTIOLOGIQUES DES MAT

---

I. Formes associées

1. MAT et infection à vérotoxines
2. MAT et infection virale (VIH)
3. MAT et affection maligne
  - cancer métastatique
  - drogues anticancéreuses
4. MAT et transplantation
  - transplantation rénale
  - immunosuppresseurs
5. MAT et irradiation
6. MAT associées au lupus érythémateux disséminé et au syndrome primaire des anticorps antiphospholipides
7. MAT associées à la grossesse et au post-partum
8. MAT et hypertension artérielle maligne et sclérodermie
9. MAT associées à la maladie de Castleman et au syndrome POEMS

II. Formes idiopathiques

III. Formes héréditaires et familiales

---

# Le syndrome de Gilbert

Le syndrome de Gilbert est une cause bénigne d'ictère à bilirubine non conjuguée lié à un déficit partiel en **glucuronyl-transférase**. Ce déficit est secondaire à des mutations du promoteur du gène de l'enzyme. Les mutations sont non pathogènes et correspondent à un polymorphisme génétique. Le syndrome de Gilbert n'est pas une maladie. La transmission est **autosomique récessive**. Chez les sujets atteints, l'activité enzymatique représente 20-35 % de la normale. Il est admis que l'expression clinique du déficit nécessite la coexistence d'autres anomalies mineures telles qu'un déficit de captation hépatocytaire de la bilirubine, une dysérythropoïèse ou une hémolyse a minima. Cela expliquerait pourquoi seulement 40 % des individus homozygotes ont une expression clinique.

Finalement, la fréquence du syndrome de Gilbert dans la population générale caucasienne se situe entre **5 et 10 %**.

L'expression clinique est un ictère fluctuant et d'intensité minime sans aucune autre anomalie. Les selles sont normalement colorées et les urines ne sont pas foncées. Il n'y a pas de splénomégalie. En fait, le diagnostic est souvent fait de façon incidente à l'occasion d'un bilan biologique de routine mettant en évidence une minime hyperbilirubinémie non conjuguée, sans autre anomalie des tests hépatiques. La numération formule, la réticulocytose et l'haptoglobine sont dans les limites de la normale. L'hyperbilirubinémie non conjuguée ne dépasse pas 80  $\mu\text{moles/L}$ . Toute élévation au-dessus de ce seuil doit faire évoquer un autre diagnostic.

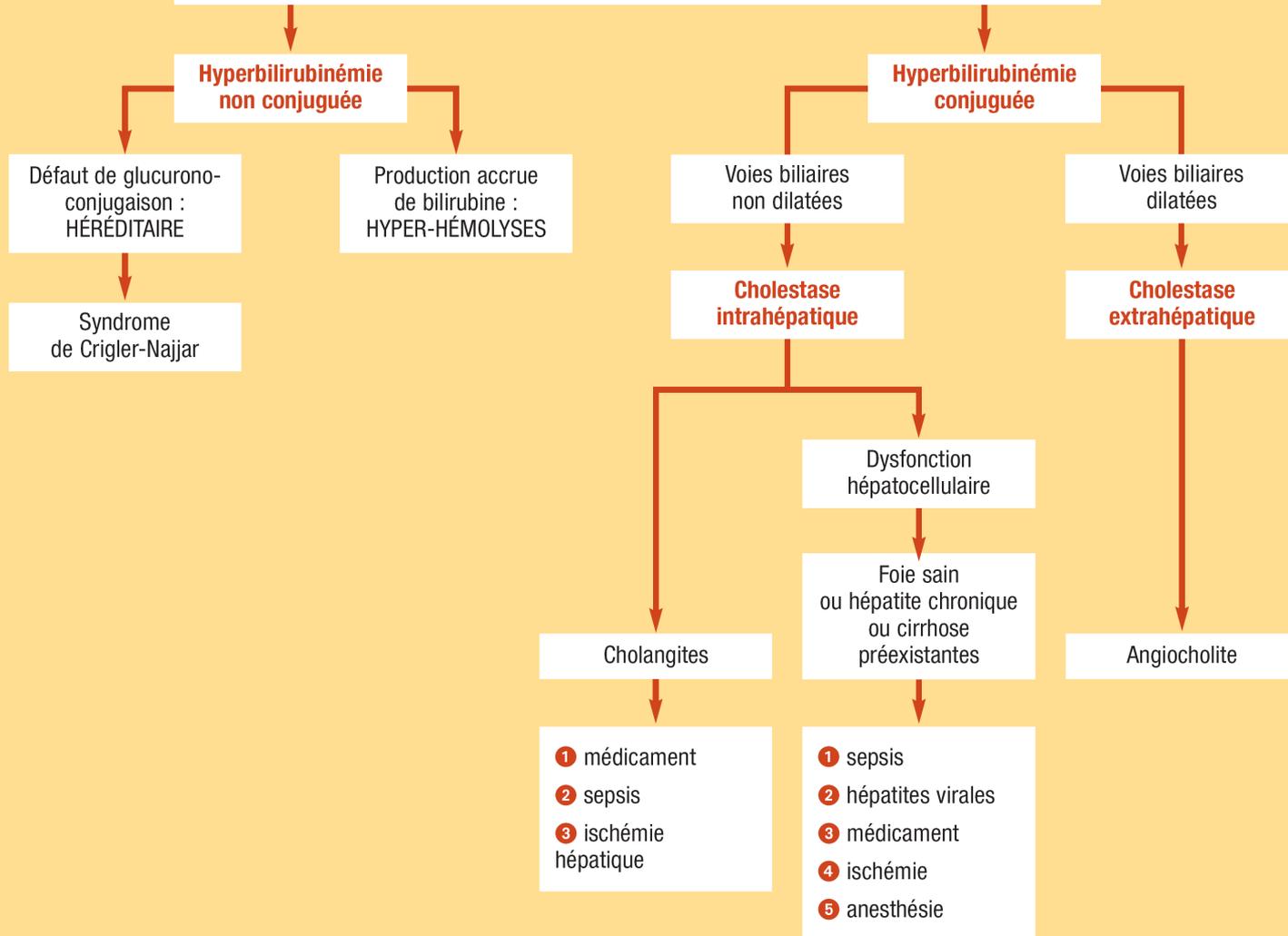
La recherche de la mutation du promoteur du gène est inutile en pratique clinique.

L'hyperbilirubinémie du syndrome de Gilbert peut être révélée ou **accentuée par le jeûne ou des infections intercurrentes**. Elle est diminuée voire corrigée par la prise de phénobarbital, qui est un inducteur enzymatique de la glucuro-conjugaison. Néanmoins, compte tenu des effets indésirables de ce médicament et du caractère totalement bénin du syndrome de Gilbert, aucun traitement médicamenteux n'est recommandé. Le pronostic est excellent. La glucuro-conjugaison intervient dans l'élimination des métabolites toxiques de certains médicaments. C'est le cas de l'irinotécan, inhibiteur de l'ADN topoisomérase de type 1, qui est une chimiothérapie fréquemment

utilisée. Un des métabolites actifs de **l'irinotécan**, le SN-38, doit être glucuro-conjugué pour être éliminé. Un déficit même partiel de la glucuro-conjugaison de l'irinotécan ralentit l'élimination du métabolite et augmente de ce fait la toxicité de la chimiothérapie. Plusieurs allèles du promoteur de l'enzyme ont été identifiés comme étant responsables d'une aggravation de la toxicité de l'irinotécan. En France, un génotypage systématique avant mise en route du traitement n'est pas recommandé actuellement. En revanche, une réduction de dose est recommandée en cas d'hyperbilirubinémie entre 1,5 et 3 fois la normale avec une surveillance hématologique plus étroite et l'administration du médicament est contre-indiquée au-delà de 3 fois la normale.

# L'ictère aux urgences

# ICTÈRE ET SITUATIONS D'URGENCE



# Altération des tests hépatiques chez un patient asymptomatique

# 1. Confirmer

- Un bilan sera envisagé si la persistance de l'altération des tests hépatiques (élévation des transaminases) est confirmée à 3 mois.

## 2. Si confirmé : bilan

1. **anamnèse et examen physique** (insister sur les médicaments pris par le patient)
2. **recherche d'une maladie hépatique** :
  - échographie hépatique et, en cas de doute, CT scan ou RMN
  - exclure trouble de la synthèse et de l'excrétion hépatique : PTT, albumine, bilirubine
  - tests spécifiques :
    - hépatite chronique B et C : sérologie virale
    - hémochromatose: fer sérique, ferritine, saturation
    - maladies auto-immunes : facteurs anti-nucléaires, anticorps anti-mitochondries, anticorps anti-muscles lisses, dosage des immunoglobulines ...
    - déficit en alpha 1 anti-trypsine
    - maladie de Wilson : céruloplasmine, dosage du cuivre sérique
3. **exclure des causes non-hépatiques** à l'élévation des transaminases :
  - maladie thyroïdienne : dosage de la TSH
  - maladie coeliaque : recherche des anticorps contre l'endomysium
  - pathologie musculaire : dosage des CPK

# Principale pathologie hépatique en cause

- Stéatohépatite non alcoolique
- de loin la plus fréquente
- associée à l'obésité et autres facteurs du syndrome dit métabolique avec risque d'évolution vers la fibrose, la cirrhose et hépatocarcinome