

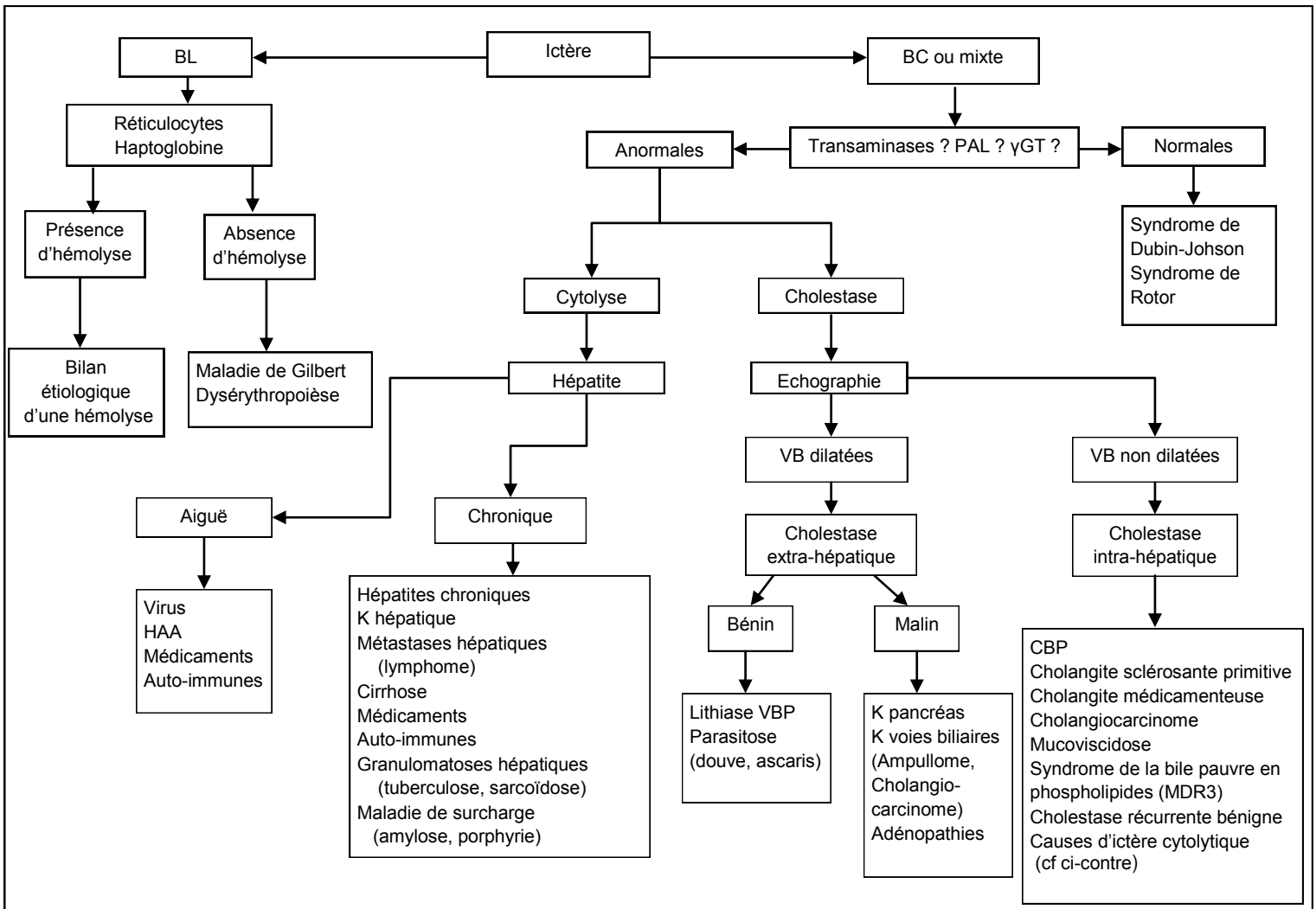
La présence d'un ictère reflète d'une hyperbilirubinémie est une situation clinique fréquente qui recouvre des situations très diverses de l'urgence chirurgicale à un état quasi physiologique. Ce numéro propose de faire le point sur ces différentes situations (hors nouveau-né et grossesse) en n'oubliant pas que le subictère est parfois difficile à repérer notamment chez les populations mélanodermiques et qu'il ne faut donc pas oublier de bien regarder nos patients dans les yeux.

## HYPERBILIRUBINEMIE

La bilirubine est issue de la dégradation de l'hémoglobine lors de la destruction naturelle des GR. Sa présence dans le sérum est donc physiologique tant qu'elle ne dépasse pas 17  $\mu\text{mol/l}$  et qu'elle se présente sous forme libre (BL) ou non conjuguée ou encore indirecte. C'est arrivée dans le foie qu'elle subit la conjugaison. Une fois conjuguée (BC) elle est excrétée dans la bile et stockée dans la vésicule biliaire pour être relarguée dans le tube digestif via le cholédoque. Cette BC n'est donc physiologiquement pas présente dans le sérum ou seulement à l'état de traces (< 3  $\mu\text{mol/l}$ ). Les causes d'hyperbilirubinémie sont donc classiquement séparées en hyperbilirubinémie libre ou hyperbilirubinémie conjuguée.

La multiplicité des étiologies des hyperbilirubinémies à BC impose une démarche diagnostique stéréotypée, basée sur le bilan hépatique et l'échographie. Fondamentale, l'échographie permet de distinguer les étiologies du ressort de la chirurgie/endoscopie de celles qui ne le sont pas.

Ictère à bilirubine libre : BL > 70%	Ictère à bilirubine conjuguée : BC > 80%	Ictère mixte : 50/50
Ictère nu sans prurit, urines claires tests hépatiques normaux	Ictère intense à très intense Urines brunes, selles décolorées	Ictère variable
Causes pré-hépatiques ou syndrome de Gilbert	Causes hépatiques et post-hépatiques	Causes hépatiques



## Le syndrome de Gilbert ou « maladie » de Gilbert

Déficit partiel en glycuronyl transférase, enzyme hépatique de conjugaison de la bilirubine, entraînant une accumulation de la BL lors d'épisodes de surproduction.

Anomalie génétique de transmission autosomique récessive. Fréquence de la mutation dans la population générale : 40%. Fréquence des homozygotes : 16% mais seule environ la moitié des homozygotes ont le phénotype de maladie de Gilbert (soit 3 à 10% de la population générale selon les sources). Lié à une mutation sur le promoteur du gène de la glycuronyl transférase, cette mutation doit être associée à d'autres facteurs (hyperhémolyse, dysérythropoïèse, défaut de captation de la BL par l'hépatocyte) pour avoir une expression clinique.

Seul symptôme : hyperbilirubinémie libre modérée, en général de 20 à 60  $\mu\text{mol/l}$ , rarement > 80  $\mu\text{mol/l}$ . Diagnostic biologique souvent fortuit. Diagnostic positif : présence d'un ictère nu à hyperbilirubinémie libre sans hémolyse (réticulocytes et haptoglobine normaux) et bilan hépatique normal. Pas de test de confirmation ni d'exploration à entreprendre. Biopsie du foie inutile. Recherche de la mutation à partir d'un échantillon sanguin possible (mutation sur le promoteur du gène UGT-1A1 de la GT, HN 140€) mais exceptionnellement justifiée.

Facteurs déclenchant l'épisode ictérique à connaître et à expliquer au patient : stress, infection (la maladie de Gilbert peut d'ailleurs être découverte décours d'une hépatite virale aigüe où l'on constate une persistance de l'hyperbilirubinémie), jeûne prolongé, fatigue physique, sport intense, certains médicaments.

Aucun traitement, aucune complication, fonctionnement hépatique complètement normal. Important de rassurer les patients sur la bénignité de l'anomalie à considérer comme un polymorphisme non pathogène (le terme de maladie est impropre on devrait dire syndrome) et de les informer des facteurs déclenchant l'ictère. Aucune surveillance particulière à entreprendre.

Nb : le déficit complet en enzyme de conjugaison de la BL est la maladie de Crigler-Najar beaucoup plus grave et de révélation néo-natale.

## Le point sur la cholestase

La cholestase est un défaut d'excrétion biliaire

- Extra-hépatique quand elle est due à une stagnation de la bile dans les voies biliaires situées en aval du hile du foie
- Intra-hépatique quand elle est due à une anomalie du transport canaliculaire de la bile par atteinte hépatocytaire (« stagnation » dans les voies biliaires intrahépatiques)

La définition biologique est :  $\uparrow$  PAL (> 1.5N) +  $\uparrow$   $\gamma$  GT (> 3N)

+ éventuellement  $\uparrow$  BC mais sans augmentation franche des transaminases.

En cas de cholestase, l'excès de bilirubine conjuguée est en partie éliminée dans les urines ce qui explique leur couleur foncée. En cas de cause canalaire à la cholestase, la bile ne passe plus dans le tube digestif, les selles dépourvues de stercobiline se décolorent et prennent une couleur « mastique »

Une cholestase prolongée est responsable d'un défaut de malabsorption et donc d'un amaigrissement. Dans ce cas l'amaigrissement n'est pas spécifique de la pathologie sous-jacente. Par contre un amaigrissement précédant l'apparition d'un ictère doit faire évoquer une autre cause d'amaigrissement (par exemple K pancréas ou maladie inflammatoire chronique).

L'ictère est cholestatique s'il est associé à un prurit

L'augmentation des transaminases lors d'un ictère à BC avec cholestase est souvent difficile à interpréter : cause ou conséquence ?

Au cours d'une hépatite chronique, l'ictère et la cholestase sont rarement au premier plan, ils doivent faire craindre une évolution cirrhogène.

Au cours d'une cirrhose, la cholestase peut être au premier plan mais elle doit faire rechercher l'apparition d'un hépatocarcinome (ne pas oublier que la lithiase est plus fréquente chez le cirrhotique)

## CAT devant un ictère

- **Interrogatoire** : ATCD de lithiase, thérapeutique, transfusion, alcool, exposition professionnelle, voyages
- **Anamnèse** : mode d'installation, ictère nu ou associé à AEG, fièvre, phase pré-ictérique, triade douleur-fièvre-ictère, prurit, douleurs abdominales, articulaires, troubles digestifs
- **Clinique** : signes d'IHC, HTP, HSMG, méléna, ascite, œdèmes
- **Biologie** de 1ère intention : NFS, réticulocytes, ( $\pm$  haptoglobine et LDH), EHT selon origine ethnique, CRP, BLC, transaminases, PAL, GGT; TP ( $\pm$  FV), IgM anti VHA, IgM anti VHE, sérologie VHB, VHC
- **Radiologie** : échographie  $\rightarrow$  TDM  $\rightarrow$  IRM  $\rightarrow$  Echoendoscopie  $\rightarrow$  Opacification rétrograde

## Ictère et hémolyse

Les hémolyses sont la 2<sup>e</sup> cause d'ictère à bilirubine libre. Leurs étiologies seront revues dans un autre numéro. Il ne faut pas oublier que les hémolyses chroniques peuvent se compliquer d'une lithiase pigmentaire qui peut ajouter une cause à l'ictère pré-existant.

## Syndrome de Dubin-Johnson et Syndrome de Rotor

DJ : maladie héréditaire autosomique récessive à faible pénétrance, très rare (0.1/million) due à des mutations sur la protéine MRP2 responsable du transport canaliculaire de la BC, et donc responsable d'un défaut de l'excrétion de la BC dans la bile. Ictère fluctuant dès la naissance mais découvert après 20 ans dans 50% des cas.

BC (>70%) souvent autour de 50  $\mu\text{mol/l}$ , exceptionnellement très élevée (en cas de fièvre, œstrogènes, rifampicine, grossesse), isolée (reste BH normal).

Anomalie bénigne, aucun traitement mais important d'en faire le diagnostic pour éviter les explorations répétitives et la surveillance, inutiles (si une PBH est réalisée, on constate une pigmentation noire du foie)

Rotor : similaire au précédent sans pigmentation du foie

## CBP : Cirrhose Biliaire Primitive

Affection rare, caractérisée par une destruction des petits canaux interlobulaires due à une infiltration inflammatoire auto-immune.

Cholestase d'installation progressive dont le prurit intense peut précéder de plusieurs mois l'ictère qui marque la phase avancée de la maladie (pré-transplantation)

9 femmes pour 1 homme,

Présence d'Ac antimitocondries de type M2 dans 95% des cas

## Cholangite sclérosante primitive

Affection rare, de cause inconnue, caractérisée par l'inflammation et la fibrose des voies biliaires intra et extra-hépatiques entraînant irrégularités (sténoses et dilatations) évoluant vers la cirrhose. Etiologie inconnue, associée dans 50 à 75% des cas à une colite inflammatoire (maladie Crohn, RCH) qui précèdent souvent la cholangite sclérosante primitive.

Cholestase progressive avec asthénie et prurit, accès d'angiocholite secondaire à des complications de type lithiase ou cholangiocarcinome dont c'est un facteur de risque important