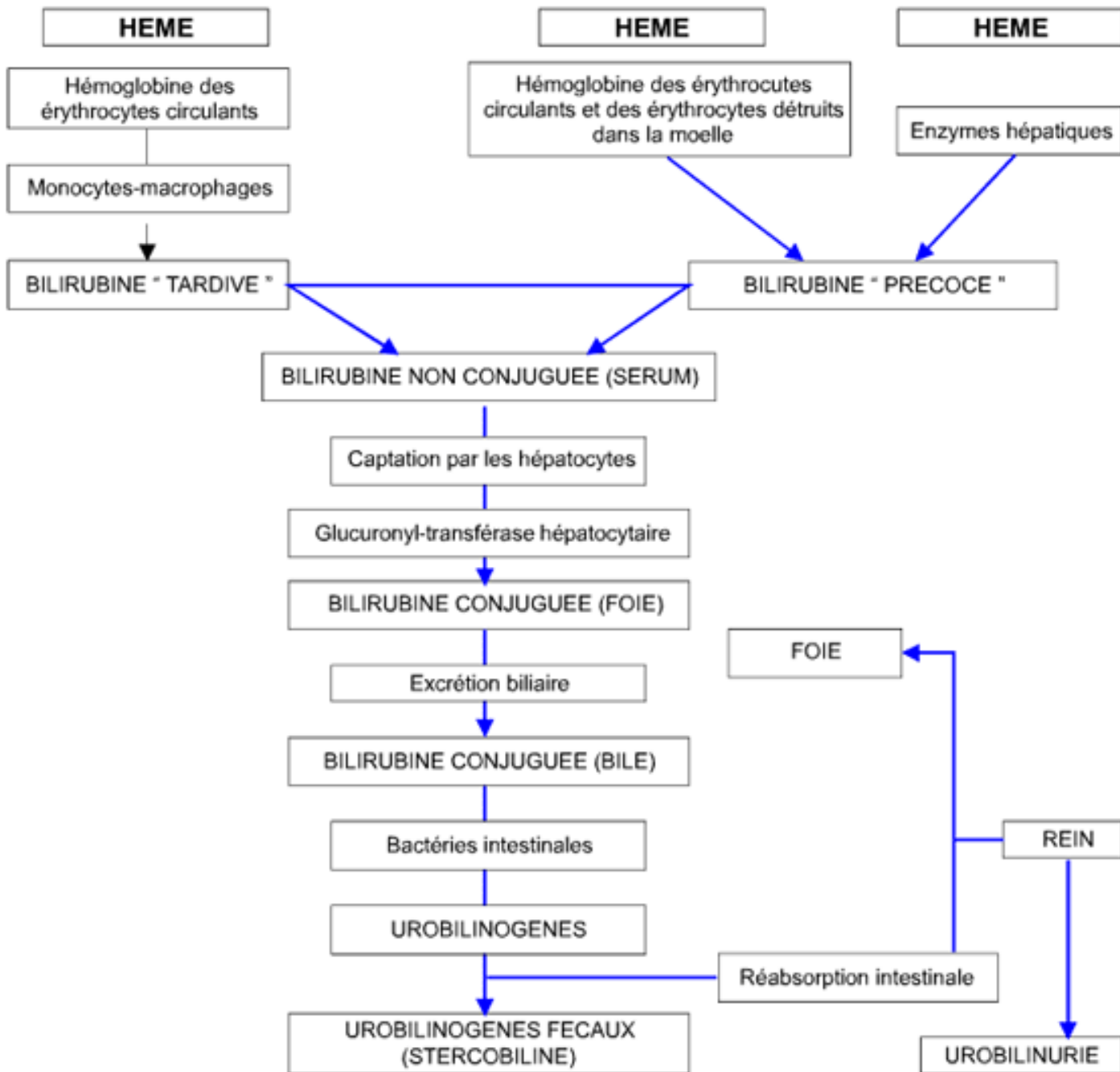
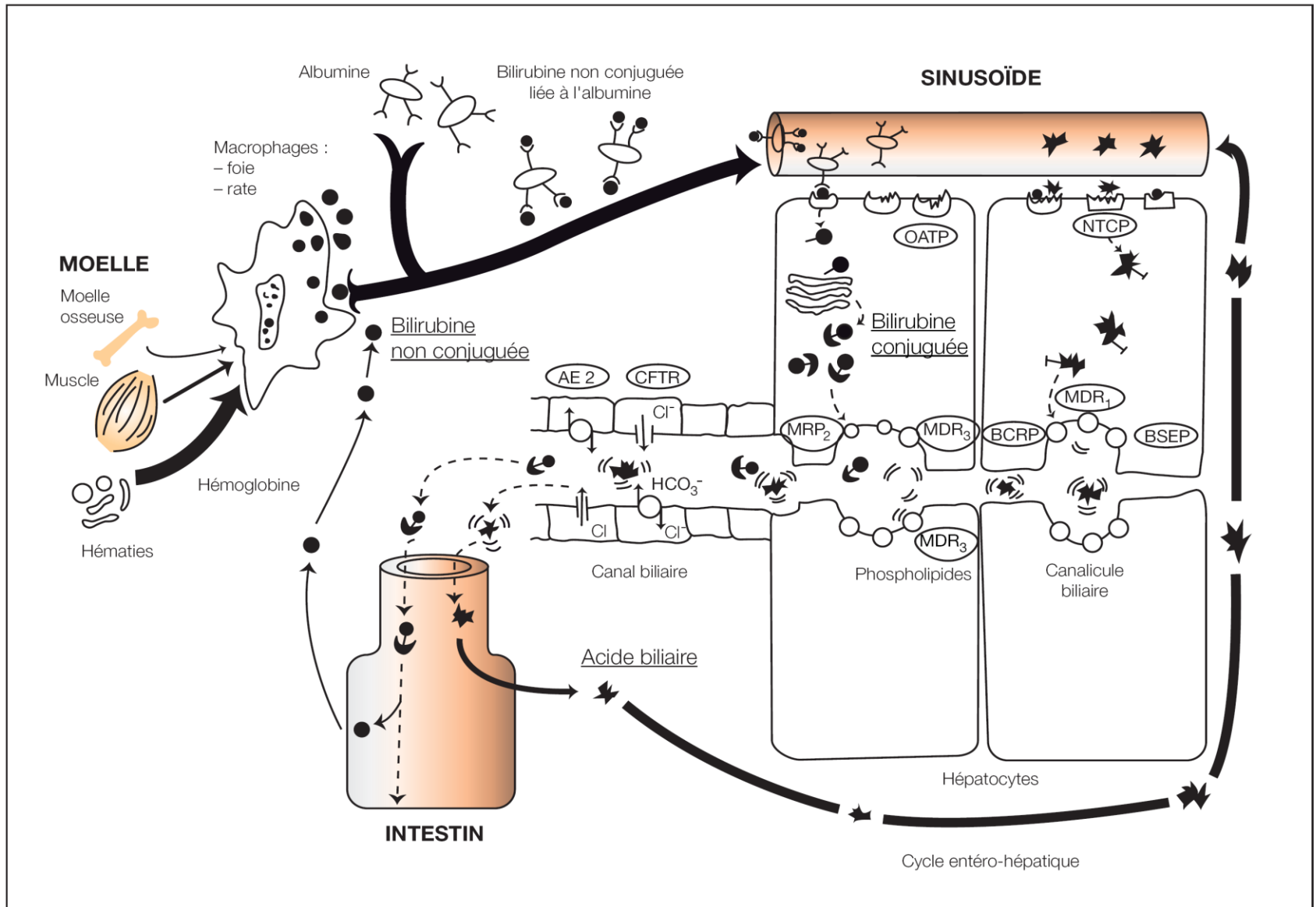


# Ictère

# Définition

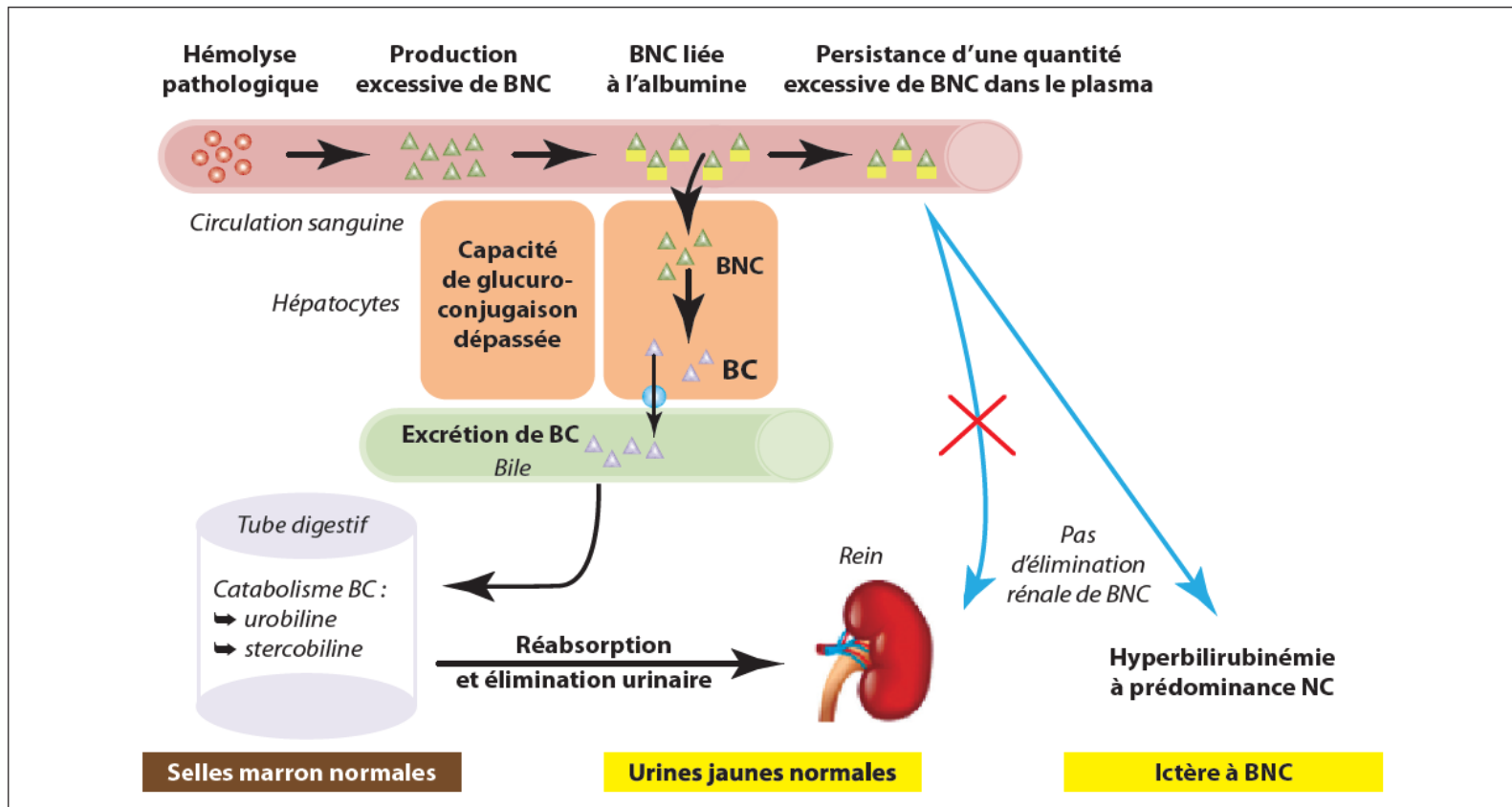
- Coloration jaune des tissus (peau, sclérotiques, frein de la langue) par dépôts de bilirubine suite à une hyperbilirubinémie
- Visible dès que bilirubinémie  $> 1,8$  mg/dl ( $> 30$   $\mu\text{M/L}$ )
- $\Delta\Delta$  :
  - ingestion excessive de carotène
  - traitement par quinacrine
  - exposition excessive aux phénols





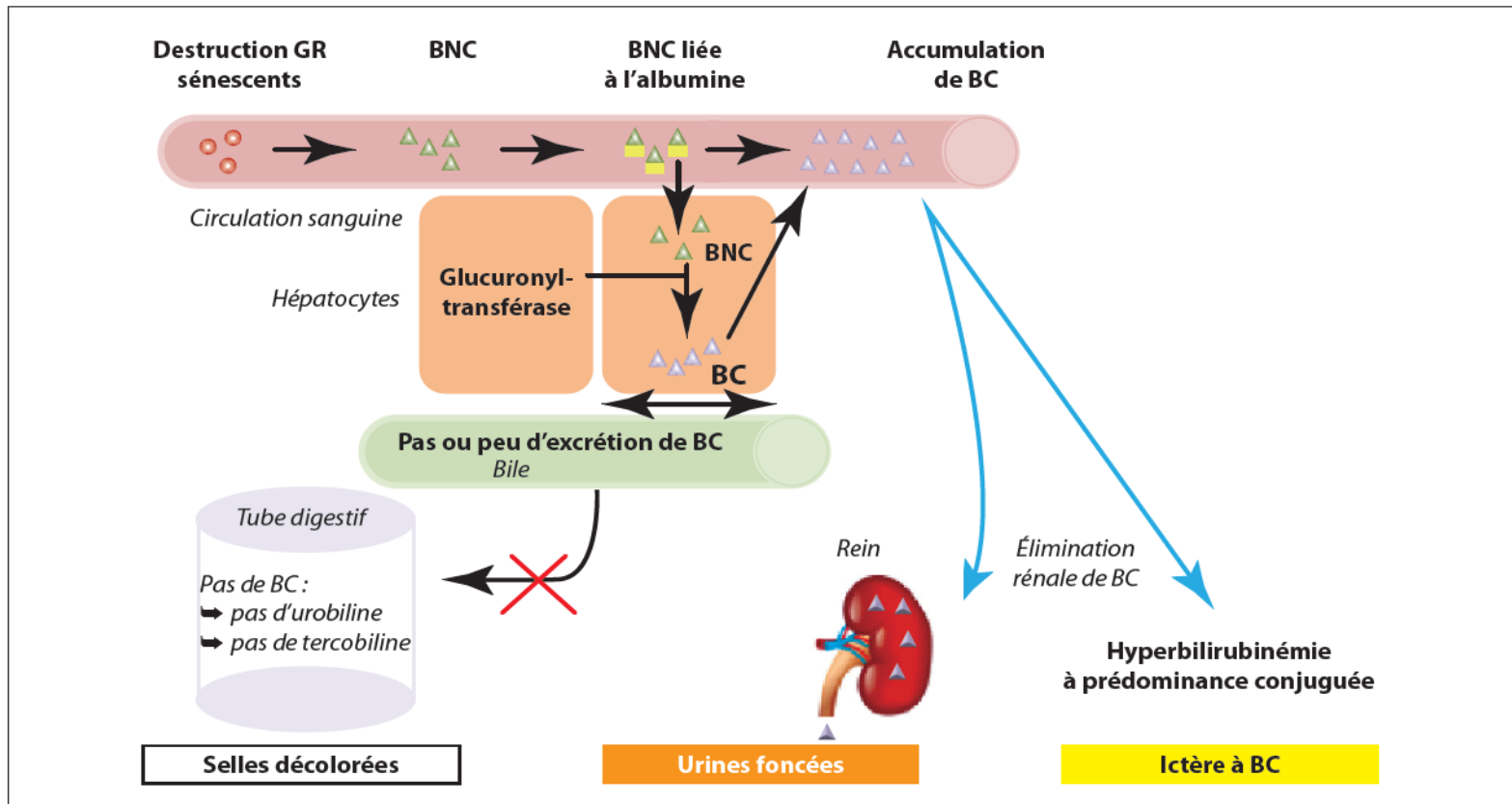
# Mécanismes de l'ictère

# Hyperbilirubinémie non conjuguée



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

# Hyperbilirubinémie conjuguée



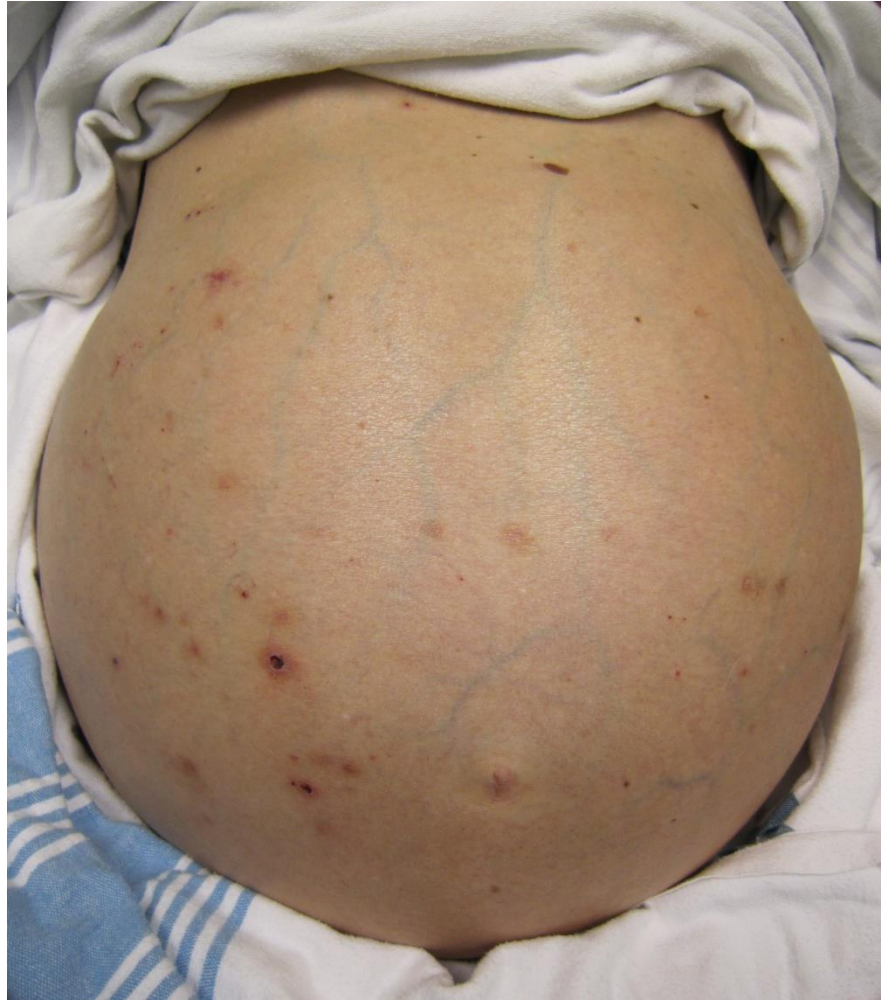
**FIGURE 3** Mécanismes de l'ictère à bilirubine conjuguée par défaut de sécrétion hépatocyttaire de bilirubine conjuguée.

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
  - Splénomégalie
  - Signe de Courvoisier (grosse vésicule)
  - Hépatomégalie
  - Ascite
  - Œdèmes
  - Lésions de grattage
  - Signes d'hypertension portale
  - Signes d'insuffisance hépatocellulaire







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







# Approche biologique

- **ictère cholestatique** :
  - augmentation des phosphatases alcalines et des  $\gamma$ GT
  - hyperbilirubinémie conjuguée
- **ictère hémolytique** :
  - augmentation de la bilirubine libre
  - diminution de l'haptoglobine
  - augmentation des LDH
  - anémie
  - hyperréticulocytose
  - urobilinogène

# Démarche diagnostique

# Couleur des urines, bilirubinémie conjuguée et non conjuguée

**Ictère à bilirubine non conjuguée**

**Ictère à bilirubine conjuguée**

NFS, réticulocytes, haptoglobine

Prurit, phosphatases alcalines

**Hémolytique**

**Non hémolytique**

**Cholestatique**

**Non cholestatique**

# Ictère à bilirubine non conjuguée

absence de pigment dans les urines

- Production accrue de bilirubine :
  - hémolyse (intra- ou extravasculaire): médicamenteuse, congénitale, septique, transfusionnelle, par résorption d'hématome, par circulation extracorporelle
  - érythropoïèse inefficace : anémie non régénérative par hémolyse intramédullaire
- Captation hépatique diminuée de bilirubine et diminution de la conjugaison de la bilirubine :
  - syndrome de Gilbert (3 à 8%) : diminution partielle de l'activité de la glucuronyltransférase d'origine génétique (mutation du promoteur de l'enzyme): bénin
  - syndrome Crigler-Najja (rare) : déficit sévère en glucuronyltransférase (mutations du gène de l'enzyme): grave (risque d'encéphalopathie bilirubinique très élevé)



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

TABEAU 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.

# Anémies hémolytiques

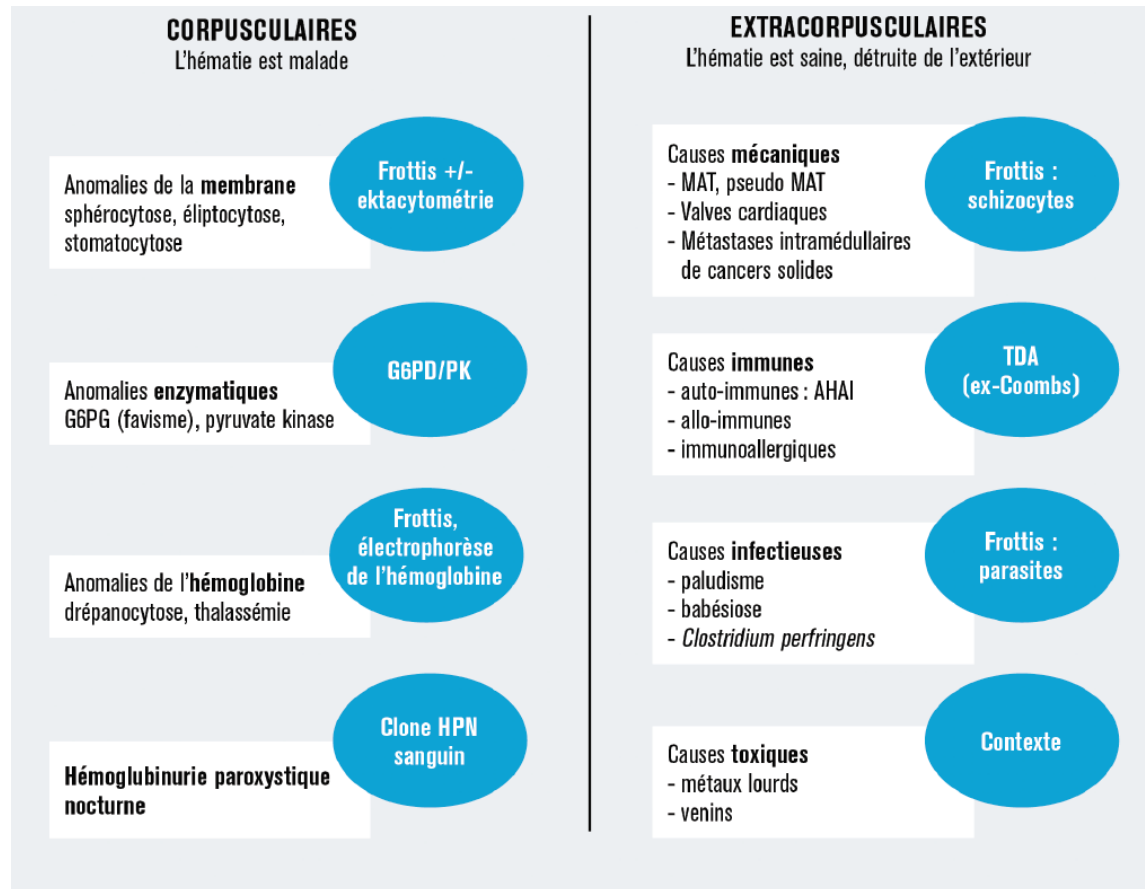


Figure 1. Causes d'hémolyse et examens utiles au diagnostic AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase ; MAT : microangiopathie thrombotique ; PK : pyruvate kinase ; TDA : test direct à l'antioglobuline.

**Tableau 1** Signes cliniques évocateurs d'anémie hémolytique

<p><b>Syndrome anémique</b> Pâleur cutanéomuqueuse Asthénie Dyspnée d'effort d'intensité variable Tachycardie / palpitations Hypoxie cérébrale : céphalées, acouphènes, myodésopsies...</p>	
<p><b>Hémolyse aiguë, intravasculaire</b> Syndrome anémique bruyant Installation aiguë et brutale +/- fièvre / frissons État de choc / hypotension Hémoglobinurie* (urine rouge « porto ») Douleurs lombaires Ictère souvent retardé</p>	<p><b>Hémolyse chronique, intratissulaire</b> Syndrome anémique d'intensité variable Installation subaiguë, progressive TRIADE : pâleur / splénomégalie / ictère Lithiase biliaire ± ulcères de jambe (AH corpusculaire constitutionnelle) Urines foncées, selles non décolorées (sauf complication biliaire intercurrente) Douleurs osseuses</p>
<p>* Une hémoglobinurie peut mimer une hématurie macroscopique avec laquelle elle ne doit pas être confondue (y compris sur une bandelette urinaire = intérêt de l'examen cyto-bactériologique des urines)</p>	

**Tableau 2** Signes biologiques évocateurs d'anémie hémolytique

**Anémie hémolytique : anémie normochrome, normocytaire, régénérative (réticulocytes >120 000/mm<sup>3</sup>)\* avec signes d'hémolyse : haptoglobine abaissée voire effondrée (< 0,5 g/L), lactico-déshydrogénases élevées et bilirubine libre augmentée**

<p>Hémolyse aiguë, intravasculaire :                  Macrocytose (passage d'érythroblastes)                  ± Thrombocytose, hyperleucocytose, érythromyélocytose si régénération massive                  ± Insuffisance rénale aiguë                  ± Hémoglobinémie, hémoglobinurie, hémossidérinurie</p>	<p>Hémolyse chronique, intratissulaire :                  Microcytaire, si hémoglobinopathie ou dysérythropoïèse congénitale                  Normocytaire (drépanocytose)                  ± Thrombopénie modérée (hypersplénisme)                  Parfois hémolyse compensée : pas d'anémie !                  ± hypocholestérolémie</p>
--	---

\* Les réticulocytes peuvent être <120 G/L dans d'authentiques anémies hémolytiques (voir Tableau 3)

**Tableau 3** Autres causes de modifications des paramètres d'hémolyse et présentations biologiques inhabituelles, source potentielle de « pièges diagnostiques »

**Autres causes de modifications des paramètres d'hémolyse**

Autres causes de baisse de l'haptoglobine	Insuffisance hépatocellulaire
Bilirubine libre augmentée	Déficit congénital (~ 3 % des sujets de race noire)
Élévation des LDH	Maladie de Gilbert (déficit en glucuronyl-transférase hépatique)
<b>Pièges diagnostiques</b>	Lyse cellulaire (foie, muscle, poumon, tumeur...)
AH avec haptoglobine normale	Inflammation sous-jacente (intérêt du rapport haptoglobine / orosomucoïde)
AH avec réticulocytes normaux (< 120 G/L) voire réticulocytopenie (< 20 G/L)	Carence en folates secondaire à l'hémolyse chronique (macrocytose)
	Hémolyse intramédullaire par carence en vitamine B12 (macrocytose, maladie de Biermer)
	Carence martiale associée (microcytose)
	AH au tout début (avant régénération)
	Anticorps antiréticulocytes (~ 10 % des AHAI)
	Primo-infection à <i>Parvovirus</i> B19
AH régénérative microcytaire	Thalassémies
	Dysérythropoïèse congénitale
AH régénérative normocytaire	Drépanocytose

AH : anémie hémolytique ; AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; LDH : lactico-déshydrogénases

# AHAI

TYPES D'ANÉMIES HÉMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES ET LEURS CARACTÉRISTIQUES							
Type d'AHAI	Terrain	Tableau clinique	Situations fréquemment associées	Classe d'immunoglobuline impliquée	Agglutinines froides	Optimum thermique	TDA
<b>AHAI à anticorps chauds</b>	Adulte > enfant	Hémolyse intratissulaire, installation subaiguë	Hémopathies, DICV Lupus Médicaments	IgG parfois IgA	Absentes ou < 1/64	37 °C	IgG +/- C3
<b>MAF</b>	Après 50 ans	Hémolyse intravasculaire +/- acrosyndrome au froid	Hémopathie bénigne (clone lymphocytaire ou lymphoplasmocytaire qui produit l'anticorps froid)	IgM monoclonale	> 1/500	4 °C	C3
<b>AHAI à anticorps froids (non MAF)</b>	Enfant, adulte jeune	Hémolyse intravasculaire Contexte infectieux	Infections (mycoplasme, EBV...)	IgM polyclonale	> 1/64	4 °C	C3
<b>AHAI mixtes</b>	Adulte	Mixte	Hémopathies lymphoïdes	IgG, IgM	> 1/500	4-37 °C	IgG +/- c3

**Tableau 1.** AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; DICV : déficit immunitaire commun variable ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; Ig : immunoglobuline ; MAF : maladie des agglutinines froides ; TDA : test direct à l'antiglobuline.

# AH à anticorps chauds

- Formes d'AHAI les plus fréquentes
- Mode de révélation : le plus souvent clinique (syndrome anémique, urines foncées, ictère...)
- Forme primaire (environ 50 %) : anémie hémolytique isolée
- Formes secondaires : fréquentes et à rechercher systématiquement



**SITUATIONS ASSOCIÉES AUX ANÉMIES HÉMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES  
À ANTICORPS CHAUDS ET BILAN À EFFECTUER SYSTÉMATIQUEMENT**

Situation sous-jacente (en gras les plus fréquentes)	Bilan systématique en plus de la clinique
<b>Hémopathies</b> Leucémie lymphoïde chronique Lymphomes B (petites ou grandes cellules) Leucémie à grands lymphocytes à grains Lymphome T angio-immunoblastique Leucémie aiguë lymphoïde Lymphome hodgkinien Maladie de Castleman Myélodysplasies Myélofibrose	Immunophénotypage des lymphocytes circulants  Électrophorèse des protéines sériques (recherche de pic, d'hypogammaglobulinémie) ± Immunoelectrophorèse  Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne injectée (recherche de syndrome tumoral ganglionnaire/extraganglionnaire)
<b>Maladies auto-immunes</b> Lupus systémique Syndrome des antiphospholipides Polyarthrite rhumatoïde Rectocolite hémorragique Maladie de Biermer Myasthénie Hépatites auto-immunes Hépatites à cellules géantes Thyroïdite Sarcoidose Fasciite à éosinophiles	Anticorps antinucléaires
<b>Déficits immunitaires</b> Déficit immunitaire commun variable Syndrome hyper-IgM Syndrome ALPS Syndrome IPEX Syndrome APECED	Électrophorèse des protéines sériques (recherche d'hypogammaglobulinémie) Dosage pondéral des IgA, IgG et IgM
<b>Tumeurs solides</b> Thymome Kystes dermoïdes de l'ovaire Carcinomes	Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne injectée
<b>Infections</b> VIH, VHC, EBV Tuberculose, brucellose, syphilis	Sérologies VIH, VHC Sérologie VHB (préthérapeutique, éviter la réactivation VHB sous Immunosuppresseurs)
<b>Médicaments</b> AINS Bêta-lactamines Inhibiteurs de check-point (anticancéreux) Tous potentiellement	
<b>Autres</b> Grossesse Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques Transplantation d'organes Maladie de Rosai-Dorfman	

**Tableau 2.** AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; Ig : immunoglobuline ; syndrome ALPS : *autoimmune lymphoproliferative syndrome* ; syndrome APECED : *autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy* ; syndrome IPEX : *immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X linked* ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

# AH à anticorps froids

- Signes cliniques déclenchés par le froid ou par les situations augmentant le complément (fièvre, traumatisme, chirurgie): **hémolyse intravasculaire** (urines « porto », douleurs lombaires, fièvre) et **acrosyndrome** (obstruction des microvaisseaux par des agglutinats d'hématies liées par des IgM).
- Maladies sous-jacentes de deux types :
  - anémie hémolytique auto-immune à anticorps froids **post-infectieuse** (enfant ou adulte jeune : primo-infection virale virus d'Epstein-Barr, cytomégalovirus) ou infection bactérienne (mycoplasme). Guérit spontanément en quelques semaines avec l'infection.
  - **maladie des agglutinines froides** : hémopathie B indolente (lymphome lymphoplasmocytaire le plus souvent) où un clone médullaire produit l'IgM responsable de l'anémie hémolytique.

## SIMILITUDES ET DIFFÉRENCES ENTRE ANÉMIES HÉMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES À ANTICORPS FROIDS ET CRYOGLOBULINÉMIES

	Anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps froids	Cryoglobulinémies
Implication du froid dans la physiopathologie	Le froid provoque la fixation à la cible antigénique, qui entraîne l'hémolyse	Le froid provoque la précipitation des immunoglobulines (et non leur liaison à l'antigène), formant des dépôts intravasculaires d'immunoglobulines
Cible antigénique de l'immunoglobuline	Antigène i (à la surface des hématies)	La cible antigénique n'est pas impliquée dans la physiopathologie
Isotype de l'immunoglobuline	IgM (le plus souvent k)	IgM (souvent k) et/ou IgG
Caractère clonal de l'immunoglobuline	Monoclonal si maladie des agglutinines froides Oligoclonal si postinfectieux	Type 1 : monoclonal Type 2 : monoclonal + polyclonal* Type 3 : polyclonal
Activité facteur rhumatoïde*	NON	NON pour types 1 et 3 OUI pour type 2
Hémolyse	OUI	NON
Vascularite	NON	OUI

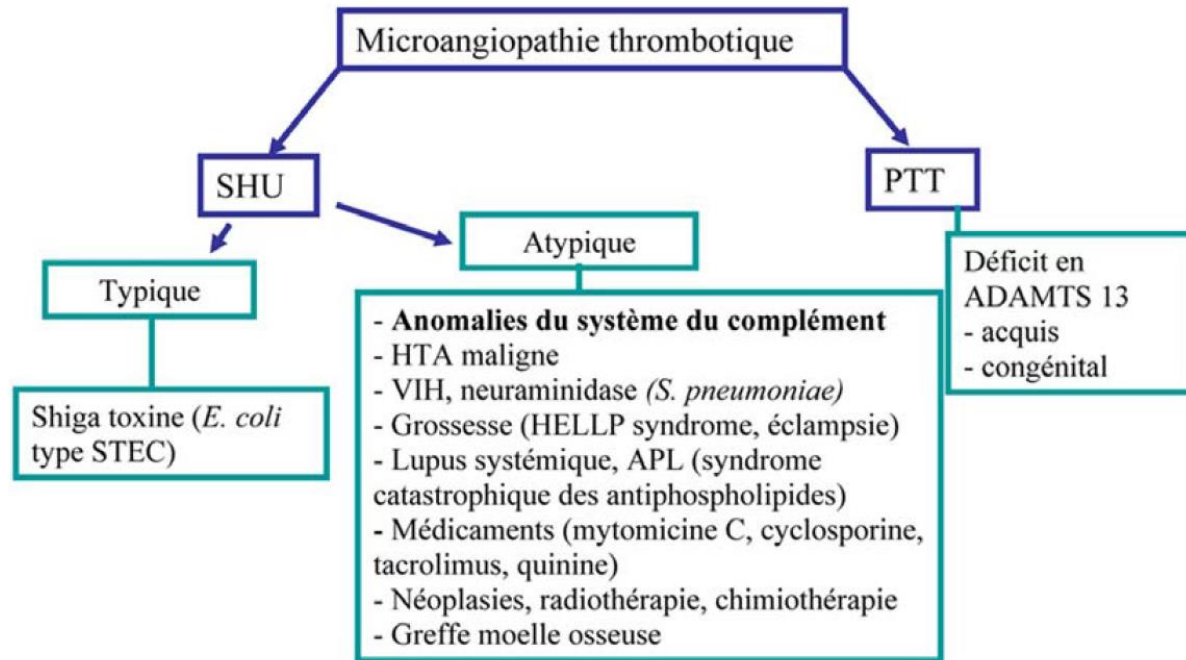
**Tableau 3.** \*Un anticorps a une activité facteur rhumatoïde lorsqu'il reconnaît le fragment constant d'une immunoglobuline (Ig) de type G.

RÉCAPITULATIF DES DIFFÉRENCES ENTRE ANÉMIES HÉMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES FROIDES ET CHAUDES		
	Anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps froids	Anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps chauds
Test de Coombs direct	C3 isolé (IgG -)	IgG + (C3 +/-)
Causes	< 50 ans : post-infectieux > 50 ans : maladie des agglutinines froides	50% primitif 50% hémopathies lymphoïdes, lupus, déficit immunitaire commun variable, médicaments
Traitements	Folates Éviction du froid Érythropoïétine Rituximab Rituximab et fludarabine Rituximab et bendamustine Inhibiteurs du complément	Folates Corticothérapie 3 à 6 mois Rituximab Splénectomie Immunosuppresseurs

**Tableau 5.** La corticothérapie et la splénectomie sont inefficaces dans les anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps froids.  
IgG : immunoglobulines de type G.

Le test à l'antiglobuline est le nouveau nom du test de Coombs

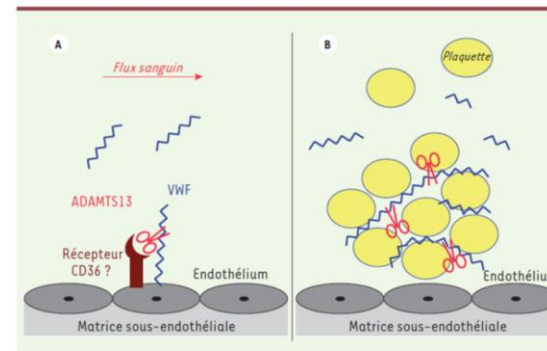
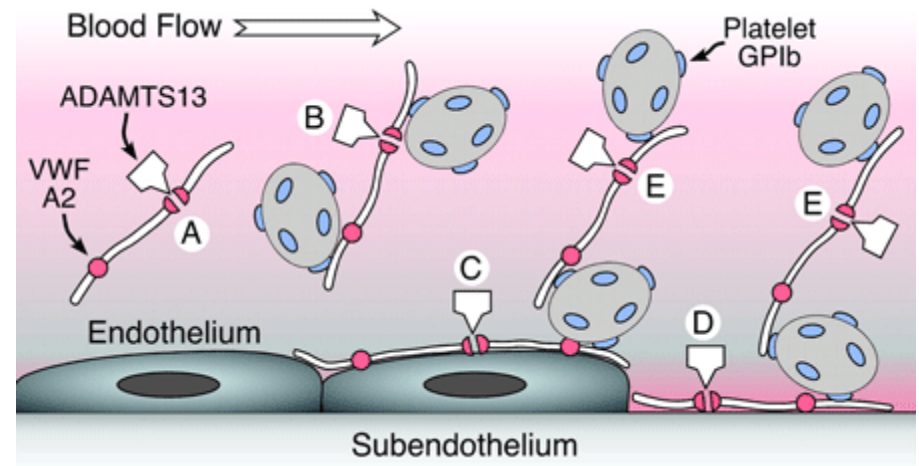
# Anémie microangiopathique



**Fig. 1** Classification des microangiopathies thrombotiques. SHU = syndrome hémolytique et urémique ; PTT = purpura thrombotique thrombocytopénique ; HTA = hypertension artérielle ; VIH = virus de l'immunodéficience humaine ; STEC = *shiga toxin producing* Escherichia coli, ADAMTS 13 = *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*

# Physiopathologie

- Déficit protéine clivage (métalloprotéase de la famille ADAMTS synthétisée par le foie) du facteur VW
- Inhibiteur protéine clivage (protéase) du facteur VW
- Cancer et greffe de moelle : activité protéase normale («PTT-like disease »)



**Figure 3. Clivage protéolytique du facteur Willebrand par ADAMTS13.** ADAMTS13 intervient dans la régulation de la taille des multimères du facteur Willebrand (VWF) afin de limiter son pouvoir adhésif, dans deux situations distinctes. A. Premièrement, à la phase initiale de la sécrétion du VWF par les cellules endothéliales, ADAMTS13 clive les multimères de très haut poids moléculaire (THPM) du VWF (limitation immédiate de la taille des multimères du VWF avant sa mise en circulation dans le plasma). B. Deuxièmement, au sein du clou plaquettaire formé pour réparer une brèche vasculaire, ADAMTS13 clive les multimères de HPM du VWF liés aux plaquettes (résorption du clou plaquettaire une fois la brèche vasculaire réparée).

# Anémie hémolytique par déficit enzymatique

Tableau 4 Caractéristiques principales des AH par déficit enzymatique			
	Déficit en G6PD [19]	Déficit en pyruvate kinase [21]	Déficit en 5' pyrimidine nucléotidase [22]
<b>Transmission</b>	Liée à l'X	Autosomique récessif	Autosomique récessif
<b>Mutation</b>	Locus <i>Xq28</i> => 150 variantes de G6PD	Locus <i>1q21</i> => 150 mutations	Locus <i>7p15-p14</i> => 14 mutations
<b>Fréquence</b>	Fréquent, ≥ 400 millions de personnes dans monde	Rare, non connue avec précision. Prévalence des hétérozygotes : 0,1 à 6 %	Très rare : 40 patients décrits (sous-diagnostiqué)
<b>Répartition géographique</b>	Ubiquitaire Prédominant dans les pays impaludés	Ubiquitaire	Ubiquitaire
<b>S. cliniques</b>	<i>Surtout chez l'homme, rarement symptomatique chez la femme (lyonisation ou hétérozygotes composites)</i> - Symptomatologie en fonction du type biologico-clinique - Ictère néonatal => crise hémolytique sévère après stress oxydant (classes II et III) - Anémie hémolytique chronique non sphérocytaire (classe I)	<i>Que chez les homozygotes ou hétérozygotes composites</i> - Anémie hémolytique variable - Grave si associé à une hémoglobine S : syndrome drépanocytaire majeur néonatal	Ictère néo-natal Anémie hémolytique chronique avec splénomégalie et épisodes ictériques Sensibilité aux métaux lourds (saturnisme)
<b>Frottis</b>	Normal en dehors des crises hémolytiques En phase hémolytique aiguë : - Corps de Heinz (non spécifiques) - <i>Blister cells</i> - Kératocyte - Hématies « mordues » ou « fantômes »	Normal +/- ecchinocytes	- Ponctuations basophiles (accumulation de pyrimidine nucléotides)
<b>Diagnostic</b>	À distance d'un épisode hémolytique : Dosage enzymatique par spectrophotométrie (N>8UI) +/- biologie moléculaire pour caractériser les mutations	Dosage enzymatique	Dosage enzymatique +/- biologie moléculaire (recherche)

G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase



# Anémie hémolytique d'origine médicamenteuse

**Tableau 6** Anémies hémolytiques d'origine médicamenteuse : mécanismes de destruction évoqués et principaux médicaments impliqués [26,27]

## **Toxicité directe**

ribavirine, disulone, fludarabine...

**Mécanisme immuno-allergique** « Ac anti-médicament ou anti-GR/médicament »

– Liaison forte covalente / adsorption, Ac anti-haptène  
=> hémolyse extravasculaire, TDA + IgG  
céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone, cefotetan), pénicilline... [27]

– Liaison faible, complexe médicament/Ac  
=> hémolyse intravasculaire, TDA + C3

AINS, quinine, oxaliplatine, pénicilline, céphalosporines de troisième génération, lévofloxacine...

**Mécanisme auto-immun** « Ac anti-GR »

–  $\alpha$ -métyldopa : >10 % des patients traités >trois mois ont un TDA+, et 0,3 à 1 % => AHAI (IgG anti-Rh) [27]

– pénicilline à fortes doses IV : 3 % des patients ont un TDA+, AHAI rarissime

– fludarabine, cyclosporine, IFN- $\alpha$ ...

**Induction de stress oxydatif dans le cadre des déficits enzymatiques (déficit en G6PD) ou hémoglobinopathies**

Sulfamides, fluoroquinolones, anthracyclines...

**Induction de microangiopathie**

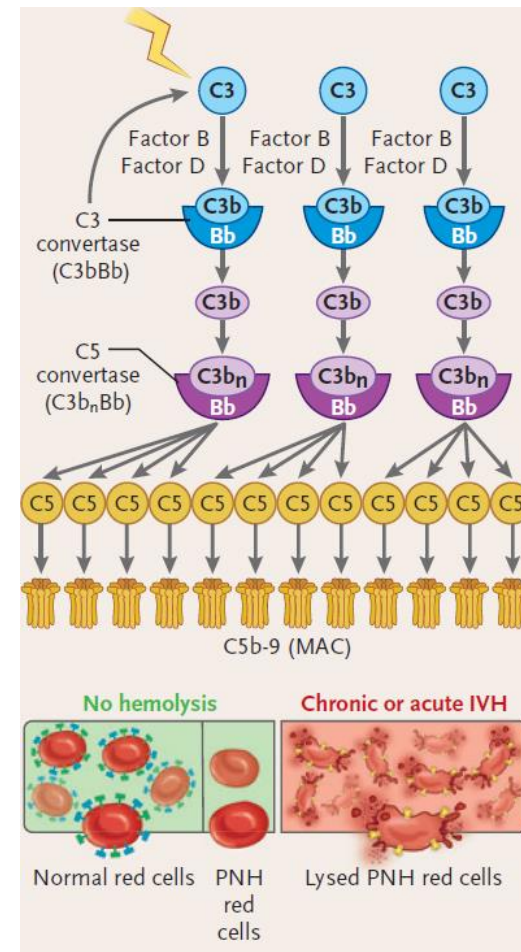
Quinine, ciclosporine, antiagrégants (ticlopidine >> clopidogrel)...

Ac : anticorps ; AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase ; IFN- $\alpha$  : interféron-alpha ; TDA : test direct à l'antiglobuline



# Hémoglobinurie paroxystique nocturne

- Triade : hémolyse intravasculaire, haut risque de thrombose, atteinte moelle osseuse
- En cause : mutation clonale acquise sur le gène PIG-A, situé sur le chromosome X, empêchant l'ancrage sur la membrane cellulaire de protéines protégeant de l'attaque du complément



# Ictère à bilirubine conjuguée

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

# Causes

## 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)
- ampullome vaterien
- 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

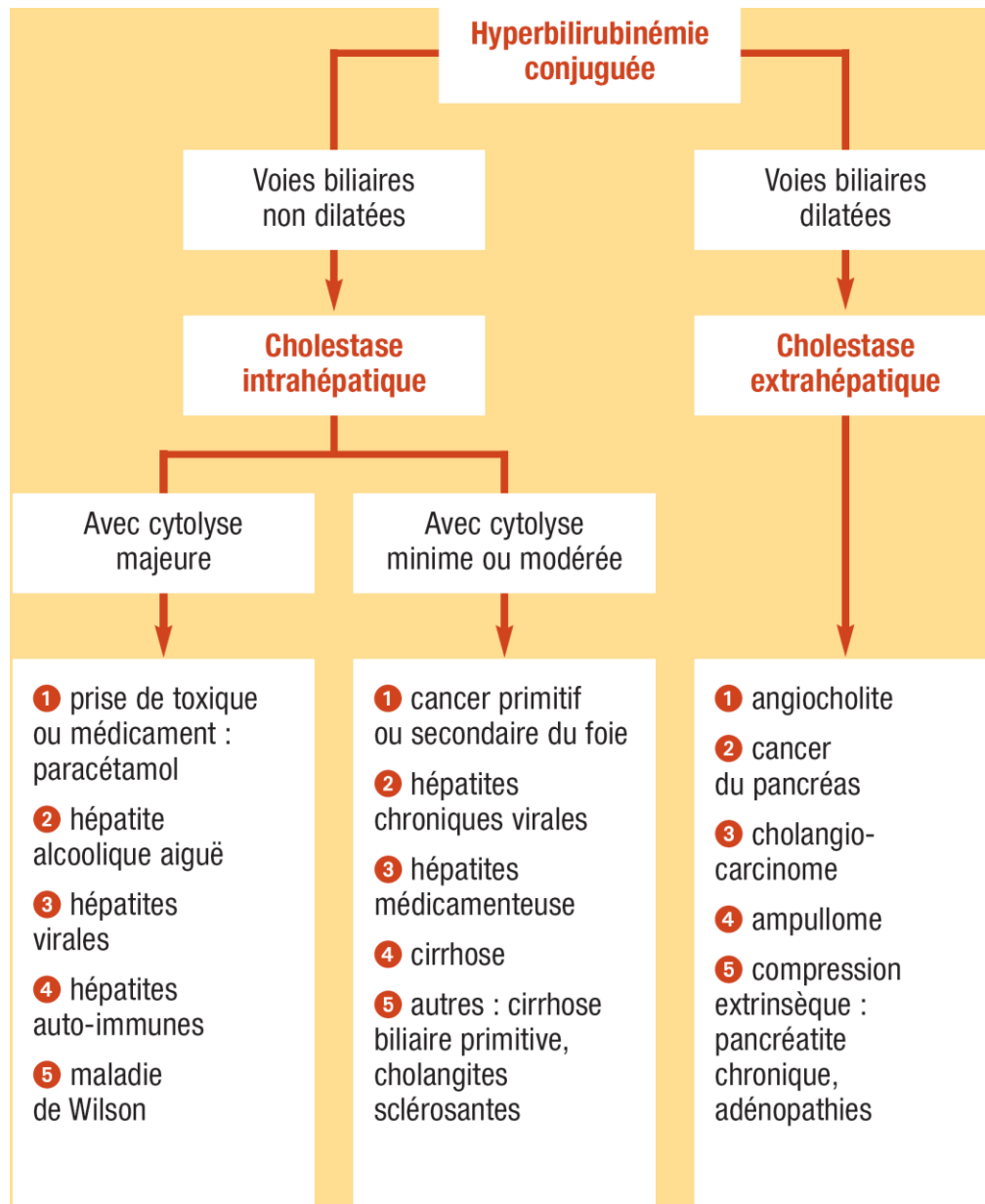
- Cholangite immuno-allergique
- Cholangite biliaire primitive
- Cholangite sclérosante primitive/cholangite à IgG4
- Amylose
- Sarcoïdose

## 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  
Céruleoplasmine

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**

# Cholestase par atteinte des gros canaux biliaires

- lithiase biliaire
- cancer du pancréas
- cancer des voies biliaires

# Lithiase biliaire

- douleur brutale et intense de l'hypocondre droit suivie d'une fièvre et d'un ictère : **triade de Charcot** typique de l'angiocholite lithiasique.
- Diagnostic : échographie abdominale

# Cholécystite aiguë

TABEAU 2

## Critères diagnostiques de cholécystite aiguë (Recommandations internationales, Tokyo, 2013)

### Suspicion de cholécystite aiguë

#### Signes locaux d'inflammation

- signe de Murphy clinique
- sensibilité, douleur, masse palpable en hypochondre droit

#### Signes systémiques d'inflammation

- fièvre
- élévation de la CRP
- hyperleucocytose

### Diagnostic certain de cholécystite aiguë

#### Signes échographiques/scannographiques

- épaissement des parois vésiculaires
- aspect feuilleté des parois vésiculaires
- signe de Murphy échographique



# Angiocholite aiguë

**TABEAU 4**

## **Critères diagnostiques d'une angiocholite aiguë (Recommandations internationales, Tokyo, 2013)**

### **A / Signes d'inflammation systémique**

- fièvre et/ou frissons
- syndrome inflammatoire biologique (hyperleucocytose, CRP augmentée)

### **B / Cholestase**

- ictère cutanéomuqueux
- augmentation des GGT, PAL et bilirubine conjuguée

### **C / Imagerie**

- dilatation des voies biliaires (intra et/ou extra-hépatiques)
- visualisation d'un obstacle de la voie biliaire principale (calcul, sténose, stent)

→ Diagnostic suspecté d'angiocholite aiguë : un item A + un item B ou C

→ Diagnostic certain d'angiocholite aiguë : un item A + un item B + un item C

# Cancer de la tête du pancréas

- ictère nu
- altération de l'état général
- Signe de Courvoisier (grosse vésicule)

# Cholestase par atteinte des petits canaux biliaires

- hépatites immuno-allergiques médicamenteuses
- cholangite biliaire primitive
- cholangite sclérosante primitive
- envahissement tumoral massif primitif ou secondaire du foie

# Hépatites immuno-allergiques médicamenteuses

- Observée avec des antibiotiques (amoxicilline-acide clavulinique, macrolide)
- Tableau pseudo-angiocholitique : douleurs de l'hypocondre droit, fièvre et cholestase anictérique ou ictérique.
- Diagnostic : hyperéosinophilie, chronologie et biopsie hépatique

# Cholangite biliaire primitive (cirrhose biliaire primitive)

- maladie auto-immune touchant principalement la femme.
- cholestase chronique, présence d'anticorps anti-mitochondries de type M2 et cholangite destructrice non suppurée à l'examen histologique.
- prurit : premier signe clinique de la maladie

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE CBP		
Critères non invasifs	Biochimie sanguine	Cholestase chronique : Augmentation concomitante des PAL et de la GGT > 6 mois
	IFI, Elisa, immunoblot	Auto-anticorps spécifiques : Anticorps anti-mitochondries M2 Anticorps anti-gp210 ou anti-sp100
Critère invasif	Ponction biopsie hépatique	Cholangite destructrice granulomateuse ou lymphocytaire

**Tableau 1.** L'association de 2 des 3 critères permet de porter le diagnostic (d'après EASL guidelines. 2017).<sup>4</sup>IFI : immunofluorescence indirecte ; GGT : gammaglutamyltransférase ; PAL : phosphatases alcalines.

# Cholangite sclérosante primitive

- atteinte inflammatoire de cause inconnue touchant les gros canaux biliaires extrahépatiques et/ou intrahépatiques
- cholestase chronique
- diagnostic : cholangiographie IRM
- associée dans 70 à 80 % des cas à une maladie inflammatoire intestinale (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn ou colite indéterminée)

**Table 2. Established Subtypes of Primary Sclerosing Cholangitis.\***

Subtype	Diagnostic Approach and Criteria	Cholangiographic Features	Histopathological Features	Management	Other Features
Classic	MRCP or ERCP with typical cholangiographic features; elevation of alkaline phosphatase level (more than doubled) for >6 mo; exclusion of causes of secondary sclerosing cholangitis	Affects small and large bile ducts	Mixed inflammatory-cell infiltrate, usually more intense around bile ducts; often nonspecific and nondiagnostic	Evaluate and treat coexisting conditions; endoscopic management of dominant stricture; liver transplantation for advanced disease	70–80% of patients have inflammatory bowel disease; increased risk of colon and gallbladder cancer, cholangiocarcinoma, and hepatocellular carcinoma
Small-duct	Liver biopsy; elevation of alkaline phosphatase level (more than doubled) for >6 mo; exclusion of causes of secondary sclerosing cholangitis	Affects only small bile ducts	Mixed inflammatory-cell infiltrate, usually more intense around bile ducts; often nonspecific and nondiagnostic	Evaluate and treat coexisting conditions; liver transplantation for advanced disease	May progress to classic subtype; associated with longer survival and less risk of cholangiocarcinoma than classic subtype
Associated with autoimmune hepatitis	Laboratory evidence of autoimmune hepatitis plus MRCP or ERCP findings of primary sclerosing cholangitis; exclusion of causes of secondary sclerosing cholangitis	Affects small and large bile ducts	Lymphoplasmacytic infiltrate, interface hepatitis	Same as for classic subtype (see above); treatment for autoimmune hepatitis	Better prognosis than with classic subtype but worse prognosis than with autoimmune hepatitis alone

\* MRCP denotes magnetic resonance cholangiopancreatography.



**Table 1. Causes of Secondary Sclerosing Cholangitis.\***

Cause	Proposed Pathogenesis
Abdominal trauma	Damage and subsequent strictures of the biliary tree
AIDS-related cholangiopathy	Biliary strictures associated with infection, most commonly due to <i>Cryptosporidium parvum</i>
Amyloidosis	Systemic disease involving the biliary tree
Cholangiocarcinoma	New development of cancer that mimics clinical presentation of primary sclerosing cholangitis
Choledocholithiasis	Strictures due to a stone or stones within the biliary tree
Eosinophilic cholangiopathy	Systemic disease involving the biliary tree
Graft-versus-host disease	Systemic disease involving the biliary tree
Hepatic inflammatory pseudotumor	Inflammatory condition that mimics cholangiographic features of primary sclerosing cholangitis
Histiocytosis X	Systemic disease involving the biliary tree
Iatrogenic biliary strictures	Strictures due to surgery or ERCP
IgG4-associated cholangitis	Systemic disorder that is characterized by high serum IgG4 levels and IgG4-positive lymphoplasmacytic infiltration of affected organs (the pancreas and bile ducts) and that causes biliary strictures
Intraarterial chemotherapy	Biliary strictures due to infusion of fluorouracil chemotherapy through the hepatic artery
Ischemic cholangiopathy	Inadequate arterial supply of the biliary tree
Mast-cell cholangiopathy	Systemic disease involving the biliary tree
Portal hypertensive biliopathy	Extrahepatic portal venous obstruction causing compression and stricturing of the biliary tree
Recurrent pyogenic cholangitis	Progressive and diffuse biliary stricturing, ectasias, and local stone formation; common in East Asia
Sarcoidosis	Systemic disease involving the biliary tree

# Cholangite à IgG4

- augmentation des IgG4 sériques et infiltrat inflammatoire à lymphocytes IgG4
- peut être associée à une pancréatite auto-immune
- complications : sténoses inflammatoires serrées

# Cholestase sans atteinte des canaux biliaires

- 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

# Hépatites virales

TABLEAU 1

## Caractéristiques des principaux virus responsables d'hépatites

Virus	VHA	VHE	VHC	VHB	VHD
Génome	ARN	ARN	ARN	ADN	ARN
Transmission	Oro-fécale	Oro-fécale	Parentérale	Sexuelle Parentérale Verticale	Sexuelle Parentérale
Incubation (jours)	20-35	10-50	30-90	30-180	60-100
Chronicité	Non	Immunodéprimé (rare)	80 %	Nouveau-nés > 90 % Adultes < 5 %	Fréquente si surinfection sur VHB chronique
Diagnostic	IgM VHA	Ac anti-VHE (ARN VHE)	Ac anti-VHC (ARN VHC)	Ag HBs	Ac anti-VHD
Prévention	Vaccin	Mesures d'hygiène	↘ Prise de risque	Vaccin	Vaccin VHB

Ac : anticorps ; Ag : antigène ; ADN : acide désoxyribonucléique ; ARN : acide ribonucléique ; IgM : immunoglobuline M ; VH : virus de l'hépatite.

# Hépatite B

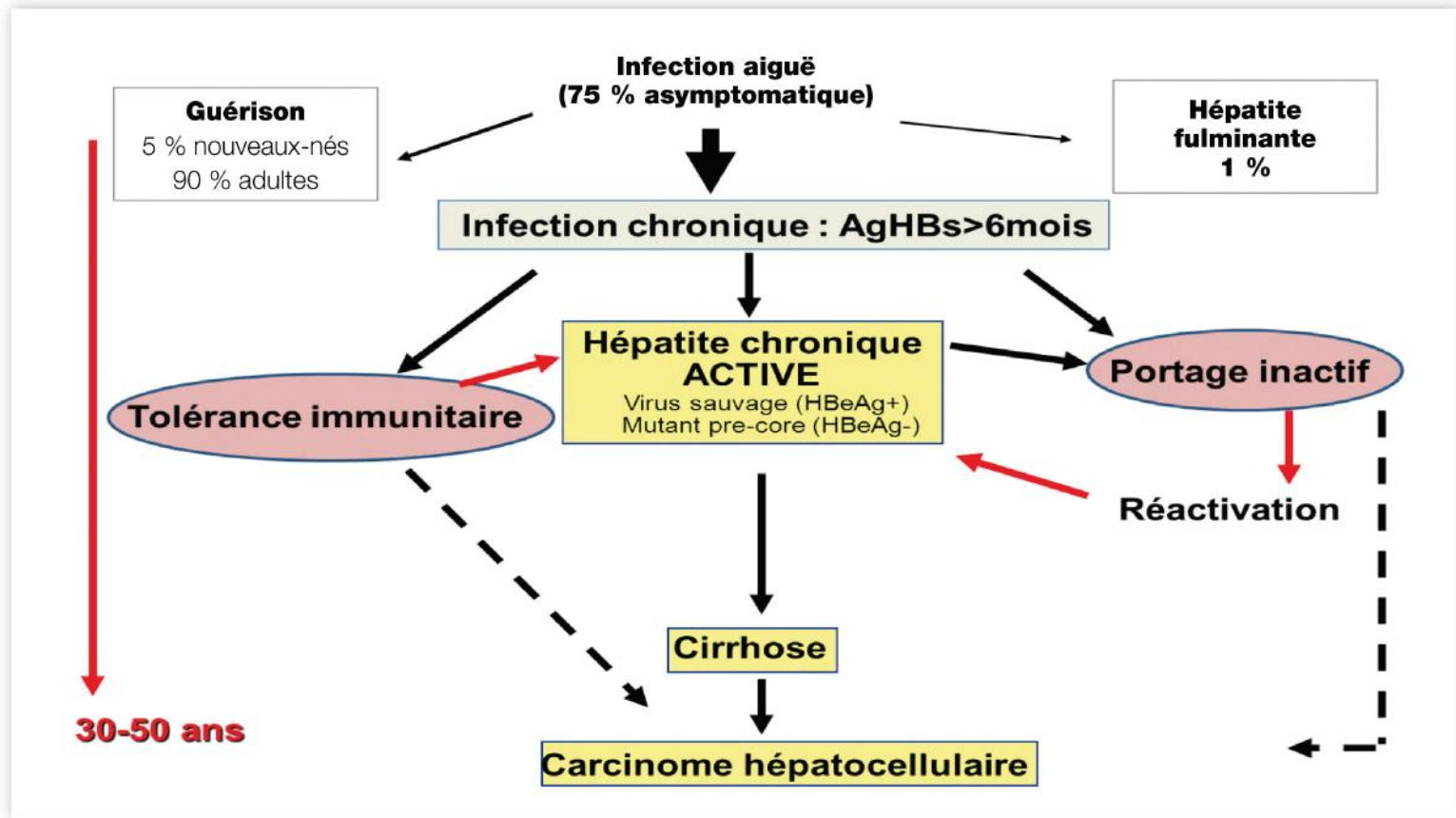


FIGURE 1 Évolution naturelle du VHB.

## Hépatite B chronique : différents profils

	Ag HBe positif		Ag HBe négatif		Phase 5
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	
	Infection chronique	Hépatite B chronique	Infection chronique	Hépatite B chronique	
Ag HBs	Haut	Haut/intermédiaire	Bas	Intermédiaire	Négatif
Ag Hbe	Positif	Positif	Négatif	Négatif	Négatif
ADN VHB	>10 <sup>7</sup> UI/mL	10 <sup>4</sup> -10 <sup>7</sup> UI/mL	< 2 000 UI/mL*	> 2 000 UI/mL	< 10 UI/mL
ALT	Normales	Élevées	Normales	Élevées	Normales
Activité inflammatoire	Aucune/minimale	Modérée/sévère	Aucune	Modérée/sévère	Aucune
Ancienne terminologie	Tolérance immune	Hépatite active Ag Hbe positif	Portage inactif	Hépatite active Ag HBe négatif	Ag HBs négatif/Ac anti-HBc positif
Conduite à tenir	Surveillance	Biopsies de foie et/ou marqueurs non invasifs de fibrose Traitement si ≥ A2 et/ou ≥ F2	Surveillance Traitement en cas d'immunosuppression	Biopsies de foie et /ou marqueurs non invasifs de fibrose Traitement si ≥ A2 et/ou ≥ F2	Traitement dans certaines situations (immunosuppression sévère)

\*ADN VHB peut fluctuer entre 2000 et 20 000 UI/mL. Ac : anticorps ; Ag : antigène ; VHB : virus de l'hépatite B.

## Bilan initial d'une hépatite B chronique

Vérifier la chronicité	IgM anti-HBc (négatif), Ag HBs : deux prélèvements positifs à 6 mois d'intervalle
Profil virologique	Ag HBe, Ac anti-HBe, charge virale, transaminases ASAT et ALAT
Absence de co-infection	Ac anti-VHD, sérologie VIH, sérologie VHC
Recherche d'argument pour une cirrhose	Taux de prothrombine, bilirubine, albuminémie, échographie
Dépistage du carcinome hépatocellulaire	Échographie abdominale

Ac : anticorps ; Ag : antigène ; ARN : acide ribonucléique ; ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; IgM : immunoglobuline M ; VHC : virus de l'hépatite C ; VHD : virus de l'hépatite D ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

# Hépatite C

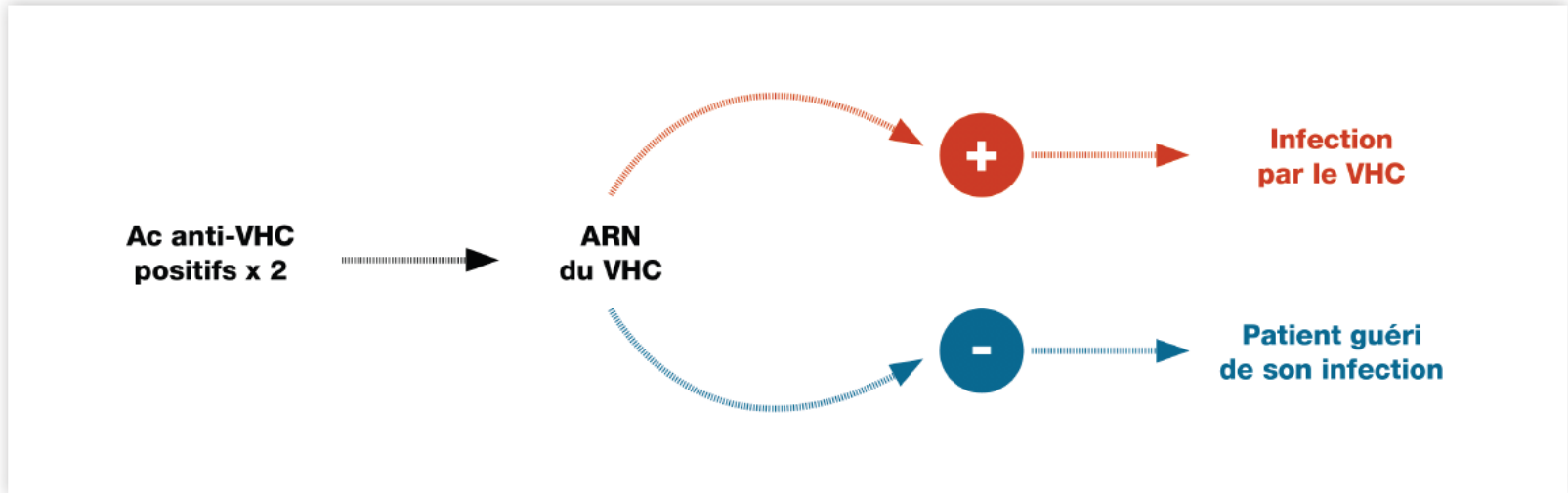
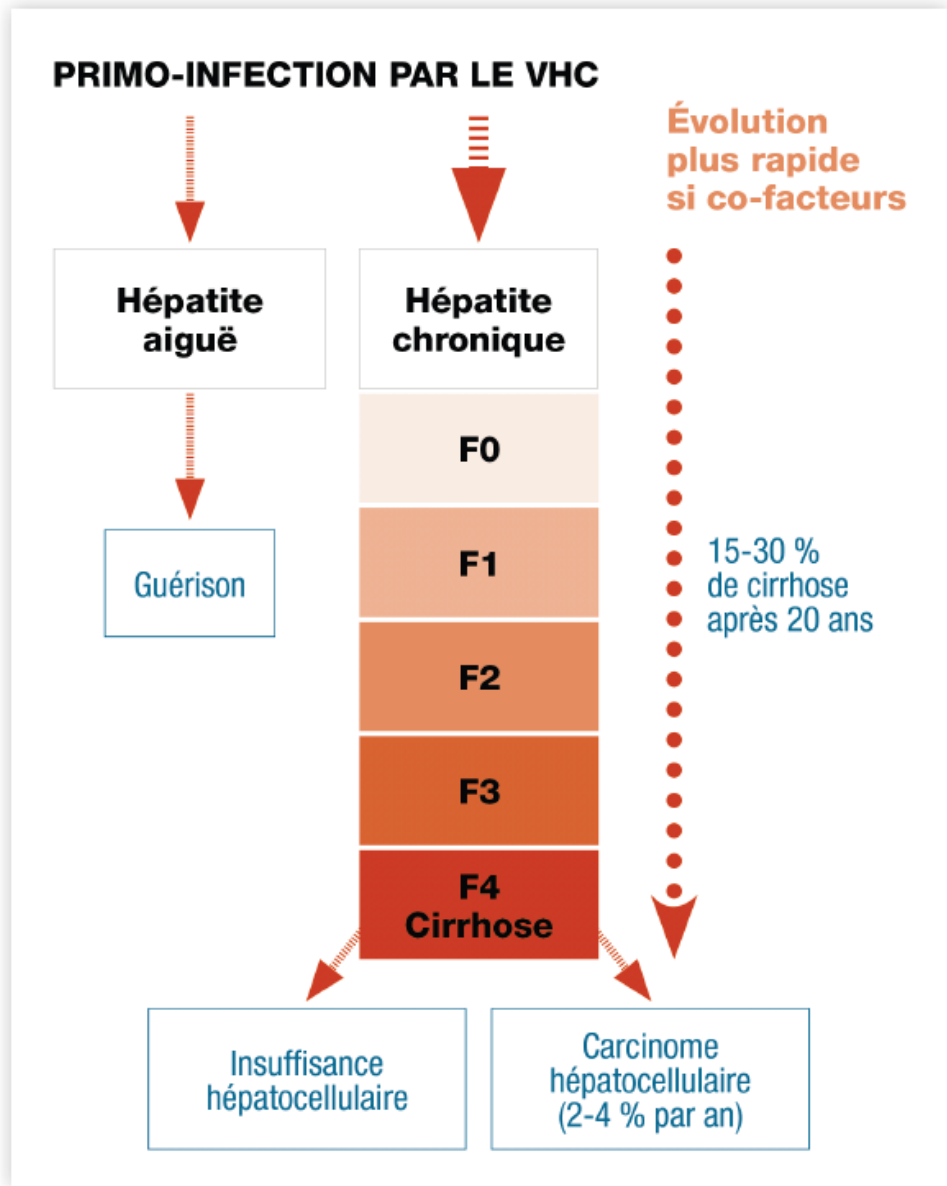


FIGURE 2 | Diagnostic de l'hépatite virale C. Ac : anticorps ; ARN : acide ribonucléique ; VHC : virus de l'hépatite C.





**FIGURE 3** Histoire naturelle de l'infection VHC. VHC : virus de l'hépatite C.

# Hépatite virale E

- Devenue la première cause d'hépatite aiguë virale en Europe de l'Ouest
- Virus de la famille des Hepeviridae, genre Orthohepevirus (7 génotypes)

# Histoire naturelle

## 1. **Transmission**

- Réservoir : nombreux mammifères domestiques et sauvages (porc, sanglier, cervidés, lapin)
- Contamination : par contact direct avec les animaux infectés ou par l'ingestion de viande et d'abats insuffisamment cuits; plus rarement, par des produits dérivés du sang

## 2. **Infection aiguë**

- période d'incubation : 2 à 6 semaines
- *asymptomatique dans la majorité des cas*
- hépatite cholestatique chez 5 à 30 % des patients, résolutive en 2 à 6 semaines
- apparition des IgM anti-VHE contemporaine du pic de cytololyse, restant détectables pendant 6 à 9 mois
- rarement : insuffisance hépatocellulaire (0,5 à 4%)

# suite

## 3. Infection chronique

- chez des patients immunodéprimés infectés par les génotypes 3 et 4 (notamment transplantés d'organes solides ou de cellules souches et patients d'oncologie sous chimiothérapie ou biothérapie immunosuppressive
- diagnostic : persistance de l'ARN viral dans le sang et/ou les selles des patients 3 mois après le diagnostic
- risque de fibrose hépatique rapidement évolutive et de cirrhose

## 4. Manifestations extra-hépatiques

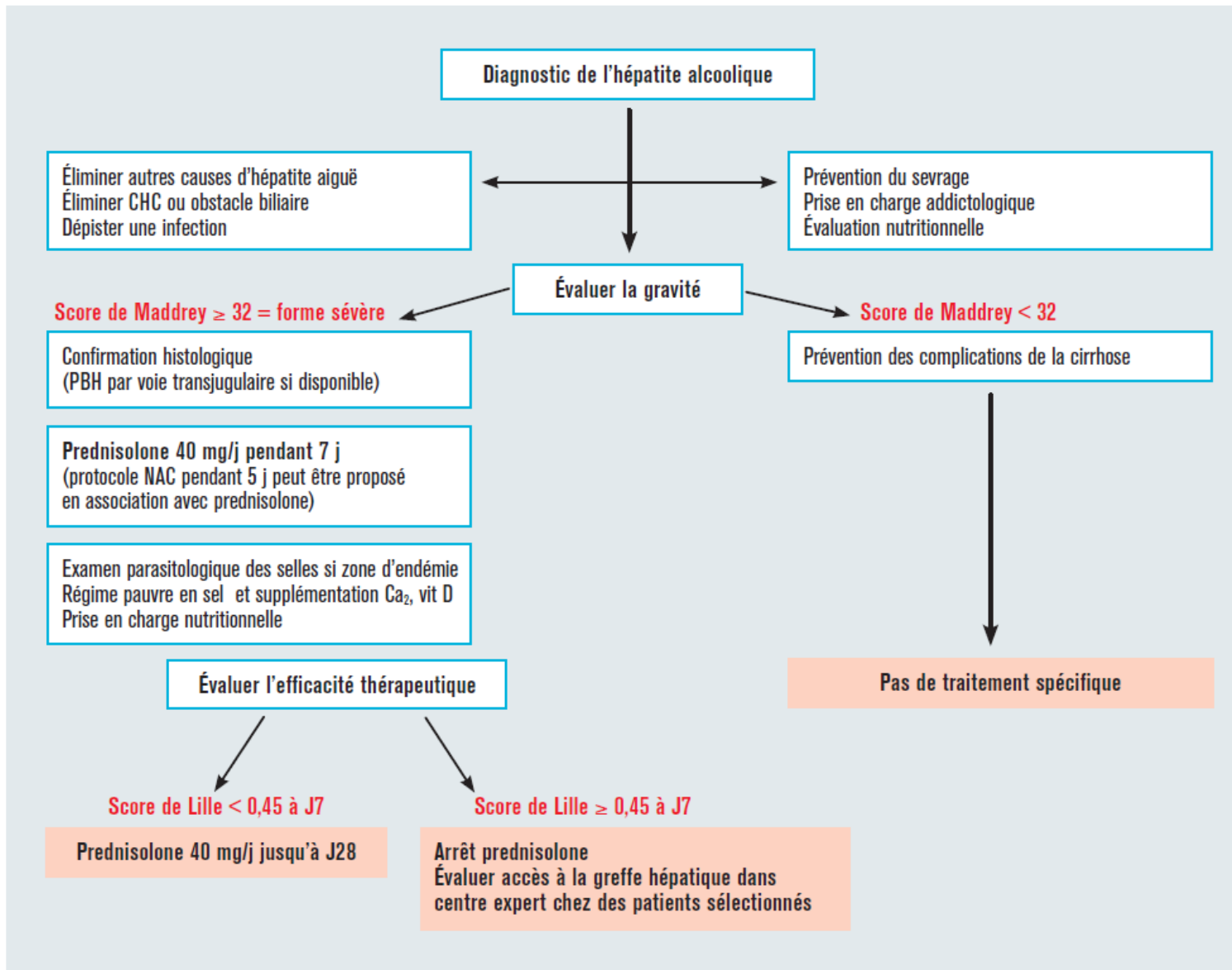
- neurologiques : syndrome de Guillain-Barré, syndrome de Parsonage-Turner
  - 5 à 11 % des syndromes de Guillain-Barré et plus de 10 % des syndromes de Parsonage-Turner sont associés à une infection récente par le VHE dans les pays d'Europe de l'Ouest
- hématologiques : anémie arégénérative ou hémolytique, érythroblastopénie, thrombopénie, cryoglobulinémie
- rénales : insuffisance rénale aiguë, glomérulonéphrites avec ou sans cryoglobulinémie
- pancréatiques

# Diagnostic

- Sérologie : Anticorps anti-VHE (EIA, ELISA) : IgM en cas d'infection aiguë
- Chez l'immunodéprimé : sensibilité de la sérologie moins bonne: test de détection directe du génome viral (RT-PCR)

# Hépatite alcoolique

ÉLÉMENTS DIAGNOSTIQUES CLINIQUES, BIOLOGIQUES, HISTOLOGIQUES ET BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE AU COURS DE L'HÉPATITE ALCOOLIQUE	
Éléments diagnostiques	Hépatite alcoolique
Clinique	Terrain alcoolique chronique Ictère +/- fébricule, sensibilité de l'HCD, perte d'appétit, AEG Signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire
Biologique	Transaminases de 1,5 à 10 N ASAT/ALAT > 1 $\gamma$ GT > N Élévation BiliT/C Élévation des PNN Baisse du TP (facteur V) Signes biologiques d'intoxication alcoolique chronique (plaquettes, VGM)
Histologique	Nécrose hépatocytaire Ballonnisation hépatocytaire Infiltrat à PNN Corps de Mallory Stéatose macrovasculaire

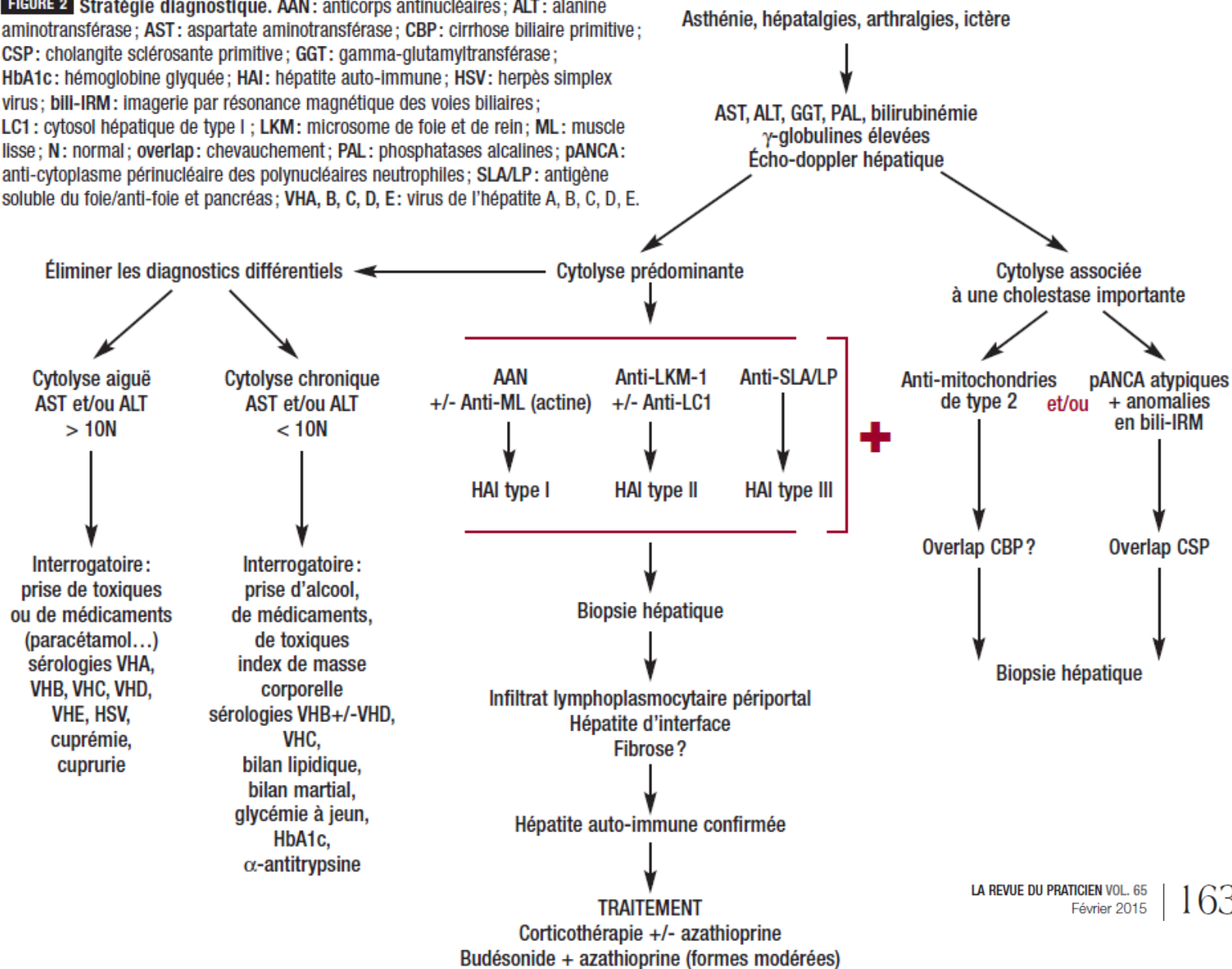


# Hépatite aiguë auto-immune

- cytolysse chronique ou une hépatite aiguë cytolytique ictérique parfois fulminante.
- diagnostic : association d'une cytolysse hépatique, d'anticorps antinucléaires et/ou antimuscles lisses (type 1) ou anti-LKM (type 2), d'une hypergammaglobulinémie et d'une hépatite d'interface (nécrose parcellaire) à a biopsie
- Complication des traitements par inhibiteurs des points de contact immunitaire



**FIGURE 2** Stratégie diagnostique. AAN: anticorps antinucléaires; ALT: alanine aminotransférase; AST: aspartate aminotransférase; CBP: cirrhose biliaire primitive; CSP: cholangite sclérosante primitive; GGT: gamma-glutamyltransférase; HbA1c: hémoglobine glyquée; HAI: hépatite auto-immune; HSV: herpès simplex virus; bili-IRM: imagerie par résonance magnétique des voies biliaires; LC1: cytosol hépatique de type I; LKM: microsomes de foie et de rein; ML: muscle lisse; N: normal; overlap: chevauchement; PAL: phosphatases alcalines; pANCA: anti-cytoplasme périnucléaire des polynucléaires neutrophiles; SLA/LP: antigène soluble du foie/anti-foie et pancréas; VHA, B, C, D, E: virus de l'hépatite A, B, C, D, E.



## Associations de l'hépatite auto-immune avec d'autres maladies à composante auto-immune

**Atteintes extrahépatiques associées à l'hépatite auto-immune (présence chez 10 à 50 % des patients)**

### *Fréquentes*

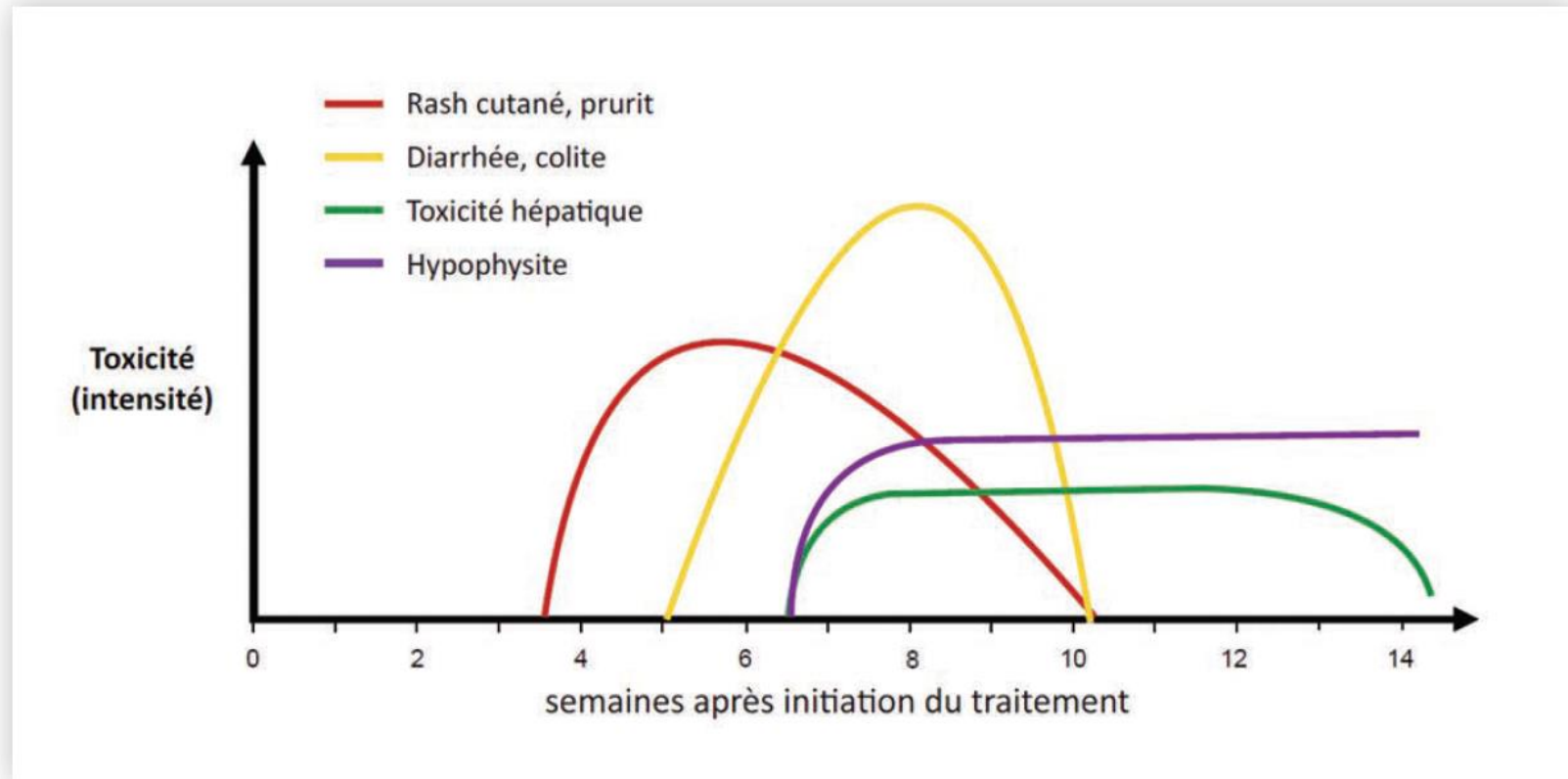
- Thyroïdite de Hashimoto
- Rectocolite ulcéro-hémorragique
- Maladie coeliaque

### *Rares ou cas rapportés*

- Polyarthrite rhumatoïde
- Lichen plan
- Diabète de type 1
- CREST syndrome
- Purpura thrombopénique auto-immun
- Anémie hémolytique
- Vitiligo
- Alopécie

D'après Manns MP, Strassburg CP.  
Gastroenterology 2001;120:1502-17.

# inhibiteurs des points de contact immunitaire



**Figure 2. Cinétique d'apparition des effets indésirables liés à l'immunité sous ipilimumab.** D'après Weber, *et al.* Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol 2012.

# Toxicité hépatique

**Incidence :** anti-CTLA4 ou anti-PD1 : 5-10 % ; anti-CTLA4+anti-PD1 : 25-30 %  
Grade 3-4 : anti-CTLA4 ou anti-PD1 : 1-2 % ; anti-CTLA4 + anti-PD1 : 15 %.

**Diagnostic :** le plus souvent asymptomatique, réalisé sur le bilan de routine devant une élévation des transaminases ou une cholestase biologique.

**Signes de gravité :** encéphalopathie, fièvre, coagulopathie, bilirubine > 10 N.

**Diagnostics différentiels :** progression tumorale, autre toxique (alcool, autre médicament...), infection virale, obstruction biliaire.

**Bilan :** à adapter selon la gravité

- ▶ Imagerie hépatique
- ▶ TP, TCA, fibrinogène, facteur V, albumine

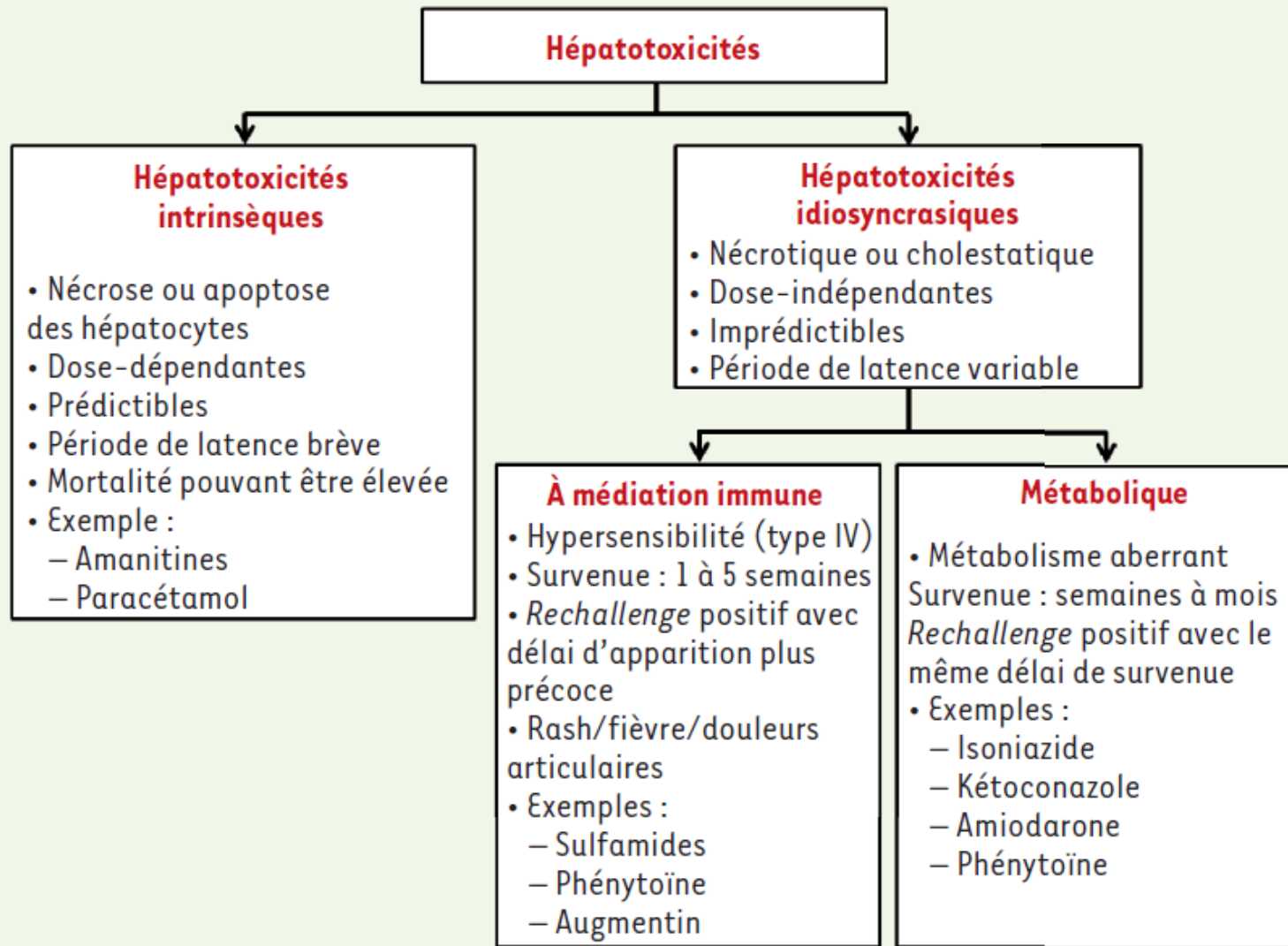
- ▶ Sérologies virales des hépatites A, B et C ; PCR hépatite E
- ▶ Recherche d'auto-anticorps : antinucléaires, anti-ADN, anti-mitochondrie, anti-LKM, anti-LC1
- ▶ Bilan martial

## Prise en charge thérapeutique

- ▶ Grade 1 : transaminases  $\leq 3$  N
  - arrêt des potentiels hépatotoxiques
  - surveillance biologique hebdomadaire, poursuite possible de l'immunothérapie
- ▶ Grade 2 : transaminases  $> 3N - \leq 5N$ 
  - bilan complet
  - interruption de l'immunothérapie
  - surveillance du bilan biologique 2 fois par semaine
  - si aggravation du bilan hépatique, corticothérapie orale 1 mg/kg/j après avis spécialisé et discussion d'une biopsie hépatique
- ▶ Grade 3-4 : transaminases  $> 5N$  ou signes de gravité
  - avis spécialisé et discussion d'une biopsie hépatique
  - corticothérapie IV 1-2 mg/kg/j
  - arrêt de l'immunothérapie
  - surveillance du bilan biologique quotidien
  - en cas de corticorésistance, envisager un autre immunosuppresseur (mycophénolate)

# 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



# Principales classes médicamenteuses concernées : HEPATOX

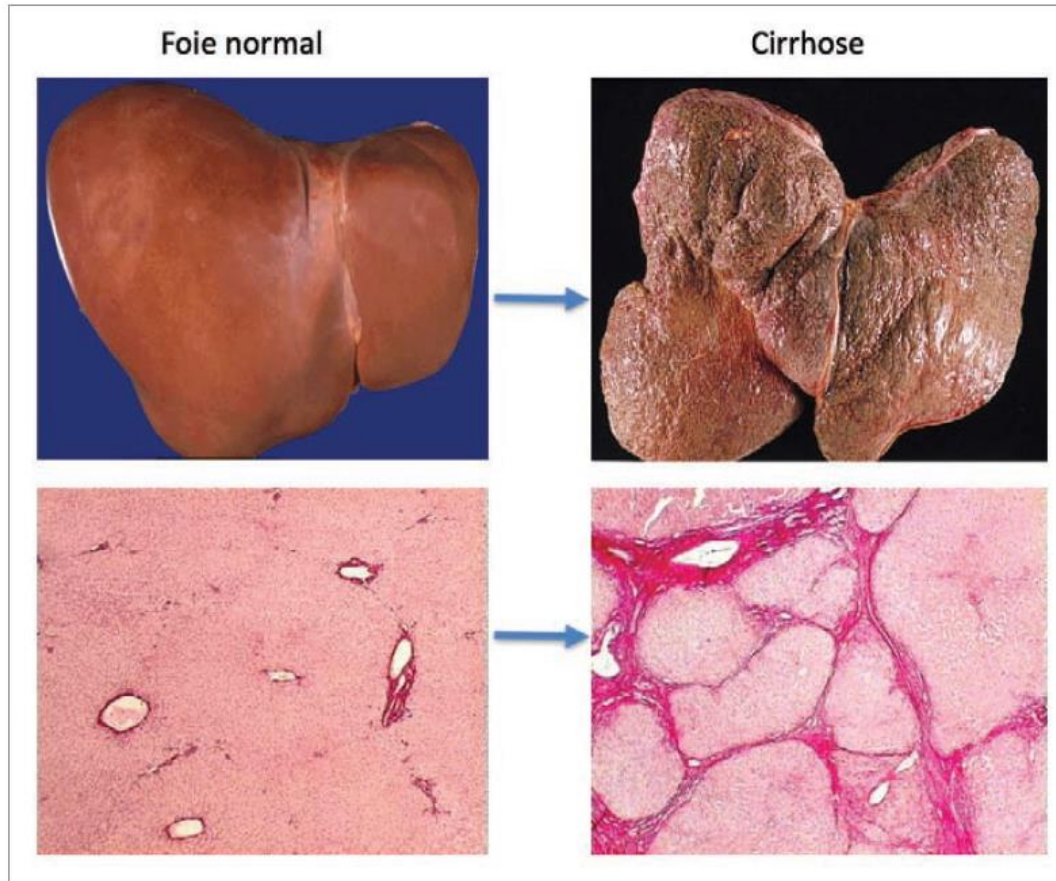
- Anticancéreux
- Cardiovasculaires
- Antibiotiques et antifongiques
- Antirétroviraux
- Hypoglycémiants
- Antalgiques
- Immunosuppresseurs
- Antiépileptiques (acide valproïque)
- Antidépresseurs
- Etc.

# Infections systémiques sévères

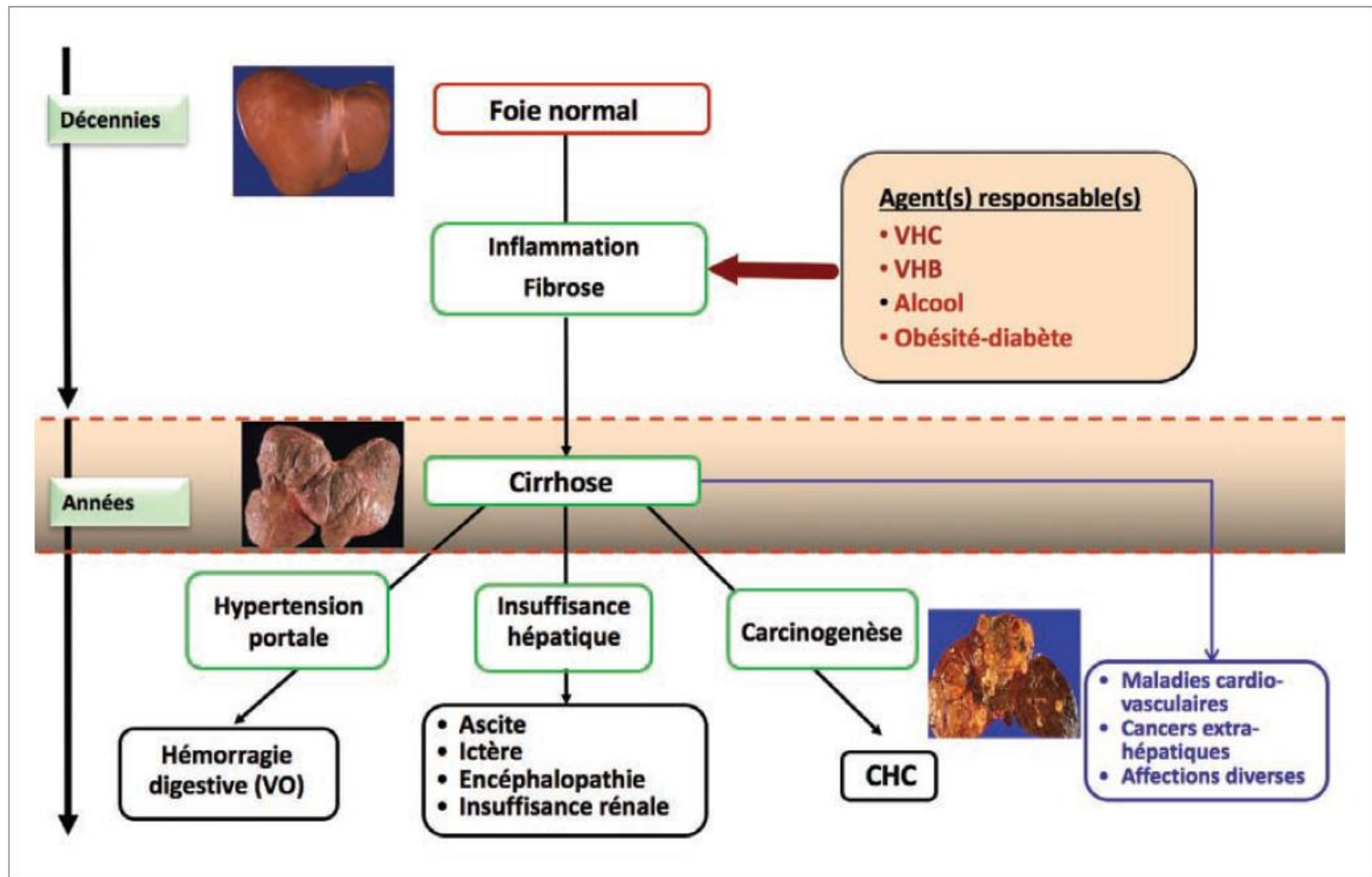
- Par inhibition des transporteurs canaliculaires par des cytokines pro-inflammatoires



# Cirrhose



**Figure 1. Du foie normal à la cirrhose.** Macroscopiquement (partie supérieure), le foie cirrhotique apparaît dysmorphique avec : une hypertrophie du foie gauche et une atrophie du foie droit par rapport au foie normal ; une surface et des contours bosselés déformés par les nodules de régénération. En microscopie optique (partie inférieure), l'architecture hépatique est remaniée par une fibrose mutilante délimitant des nodules de régénération avec disparition des structures portales et centro-lobulaires identifiables sur un foie normal.



**Figure 1. Évolution de la cirrhose.** C'est particulièrement au stade de cirrhose compensée qu'il faut inscrire les patients dans des programmes de surveillance qui permettront de dépister précocement les complications, qu'elles soient liées au foie ou extrahépatiques, et mettre en œuvre des traitements efficaces.

CHC : carcinome hépatocellulaire ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; VO : varices œsophagiennes.

## Diagnostic biologique non invasif de cirrhose

Tests	Ingrédients	Causes de la maladie du foie	Principales causes d'erreur
APRI	■ Transaminases/plaquettes	■ VHC, VHB	■ Cytolyse aiguë
FIB4	■ Âge, ALAT, ASAT, plaquettes	■ VHB, VHC, FG	■ Cytolyse aiguë
FibroTest®	■ Âge, sexe, GGT, haptoglobine, bilirubine, $\alpha$ 2macroglobuline, apoA1	■ VHB, VHC, FG, alcool	■ Hémolyse, infection, maladie de Gilbert, alcool aigu, inducteurs enzymatiques
FibroMètre®	■ Âge, sexe, plaquettes, TP, ASAT, $\alpha$ 2macroglobuline, acide hyaluronique, urée	■ VHB, VHC, FG, alcool	■ Cytolyse aiguë, infection, rhumatisme chronique
CirrhoMètre®	■ Âge, sexe, plaquettes, TP, ASAT, $\alpha$ 2macroglobuline, acide hyaluronique, urée*	■ VHB, VHC, FG, alcool	
Elastométrie impulsionnelle (FibroScan®)	■ Dureté hépatique exprimée en kPa (seuils différents en fonction de la cause et de la sonde utilisée)†		■ Cytolyse aiguë, congestion
Combinaisons** → FibroTest + FibroScan → FibroMètre+ FibroScan	■ <i>cf. supra</i> ■ <i>cf. supra</i>	■ VHC ■ VHC	■ <i>cf. supra</i> ■ <i>cf. supra</i>

\* Calculé par un algorithme différent quand le résultat du FibroMètre est > 0,70 ; \*\* améliorent la spécificité en réduisant la sensibilité ; † : au moins 10 mesures satisfaisantes (IQR < 30 %).

## Bilan étiologique

- Évaluation de la consommation d'alcool (nombre d'UI par jour, nombre d'UI par semaine)\*
- Calcul de l'indice de masse corporelle
- Électrophorèse des protéines
- Cholestérol, triglycérides, LDL- et HDL-cholestérol
- Glycémie à jeun
- Sérologie VHC, sérologie VHB complète (Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-Hbs)
- Fer sérique/saturation de la sidérophylle, ferritine

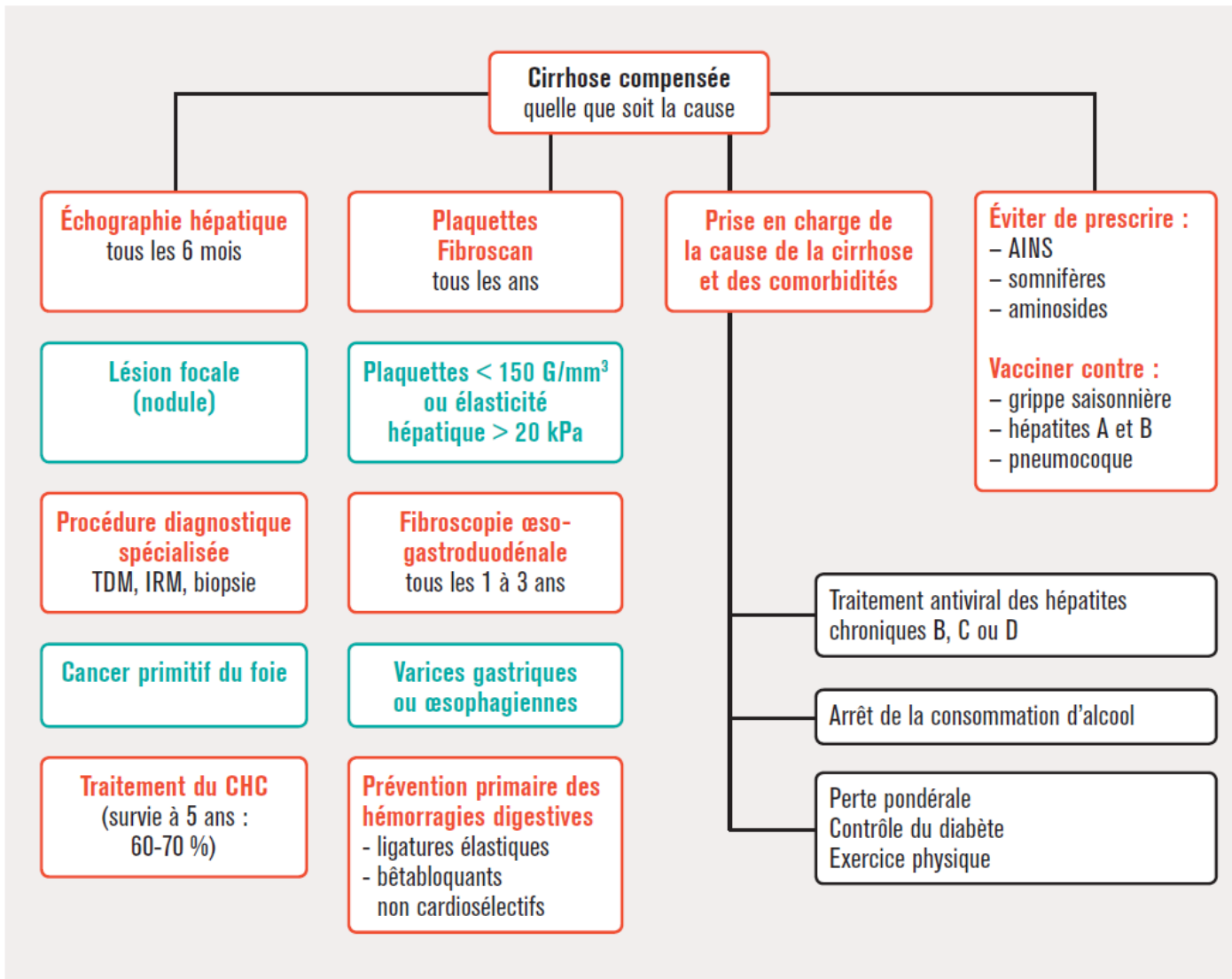
## Principales causes de cirrhose du foie chez l'adulte

Cause	Clés pour le diagnostic	Fréquence	Traitement spécifique
<b>HÉPATOPATHIES STÉATOSIQUES</b>			
Alcool	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Interrogatoire (consommation d'alcool déclarée au moins &gt; 20 g/j chez la femme et 30 g/j chez l'homme)</li> <li>■ Accidents de sevrage ■ Hypertrophie parotidienne</li> <li>■ Maladie de Dupuytren ■ Polynévrite ■ Pancréatite chronique</li> <li>■ Psychose alcoolique ■ Macrocytose &gt; 100 fL ■ Augmentation forte de la GGT</li> <li>■ Augmentation des IgA (bloc bêta-gamma) ■ Lésions histologiques évocatrices (stéatose, ballonnisation, corps de Mallory, fibrose périsinusoidale, fibrose centrolobulaire et portale)</li> </ul>	Fréquente	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Réduction de la consommation d'alcool</li> <li>■ Corticothérapie si hépatite alcoolique aiguë</li> </ul>
Hépatopathies stéatosiques non alcooliques	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Consommation d'alcool inférieure aux seuils ci-dessus ■ Éléments du syndrome métabolique (obésité abdominale, HTA, diabète ou intolérance au glucose, hypoHDL-cholestérol, hypertriglycéridémie) ■ Lésions histopathologiques (proches de celles de l'alcool) ■ Rares maladies métaboliques héréditaires (attention à la maladie de Wilson)</li> </ul>	Fréquente	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Régime</li> <li>■ Exercice physique</li> </ul>

HÉPATITES VIRALES CHRONIQUES			
Hépatite C	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Exposition virale (transfusion et soins, toxicomanie)</li> <li>■ Présence d'anticorps anti-VHC</li> <li>■ Virémie positive</li> </ul>	Très fréquente	■ Traitement antiviral
Hépatite B	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Exposition virale (origine)</li> <li>■ Présence d'AgHBs</li> <li>■ Virémie fréquemment détectable</li> </ul>	Très Fréquente (populations particulières)	■ Traitement antiviral
Hépatite D (delta)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Exposition virale (origine, toxicomanie)</li> <li>■ Présence d'AgHBs</li> <li>■ Anticorps anti-HD</li> <li>■ Virémie HD</li> </ul>	Très rare	■ Traitement antiviral
MALADIES MÉTABOLIQUES			
Hémochromatose génétique	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Antécédents chez les germains, mélanodermie</li> <li>■ Hypogonadisme</li> <li>■ Diabète</li> <li>■ Cardiopathie</li> <li>■ Hyperferritinémie et augmentation de la saturation de la transferrine</li> <li>■ Forte élévation de la concentration hépatique en fer (IRM)</li> <li>■ Diagnostic génétique (mutation C282Y homozygote)</li> </ul>	Assez fréquente	■ Saignées
Maladie de Wilson	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Antécédents chez les Germains</li> <li>■ Anneau de Kayser</li> <li>■ Atteinte neuropsychiatrique</li> <li>■ Anémie hémolytique</li> <li>■ Hypocéruloplasminémie</li> <li>■ Hypercuprurie</li> <li>■ Signes histopathologiques évocateurs</li> <li>■ Dosage du cuivre hépatique</li> </ul>	Très rare	■ Chélateurs du cuivre
Déficit en $\alpha$ -1-antitrypsine	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Antécédents chez les Germains, emphysème</li> <li>■ Forte diminution des <math>\alpha</math>-1-globulines</li> <li>■ Phénotype PIZ de l'<math>\alpha</math>-1-antitrypsine</li> </ul>	Très rare	■ Substitution
Mucoviscidose	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Antécédents chez les Germains</li> <li>■ Atteinte pulmonaire</li> <li>■ Stérilité</li> <li>■ Atteinte pancréatique</li> <li>■ Profil biologique « biliaire »</li> <li>■ Test de la sueur</li> </ul>	Rare	■ Acide ursodésoxycholique



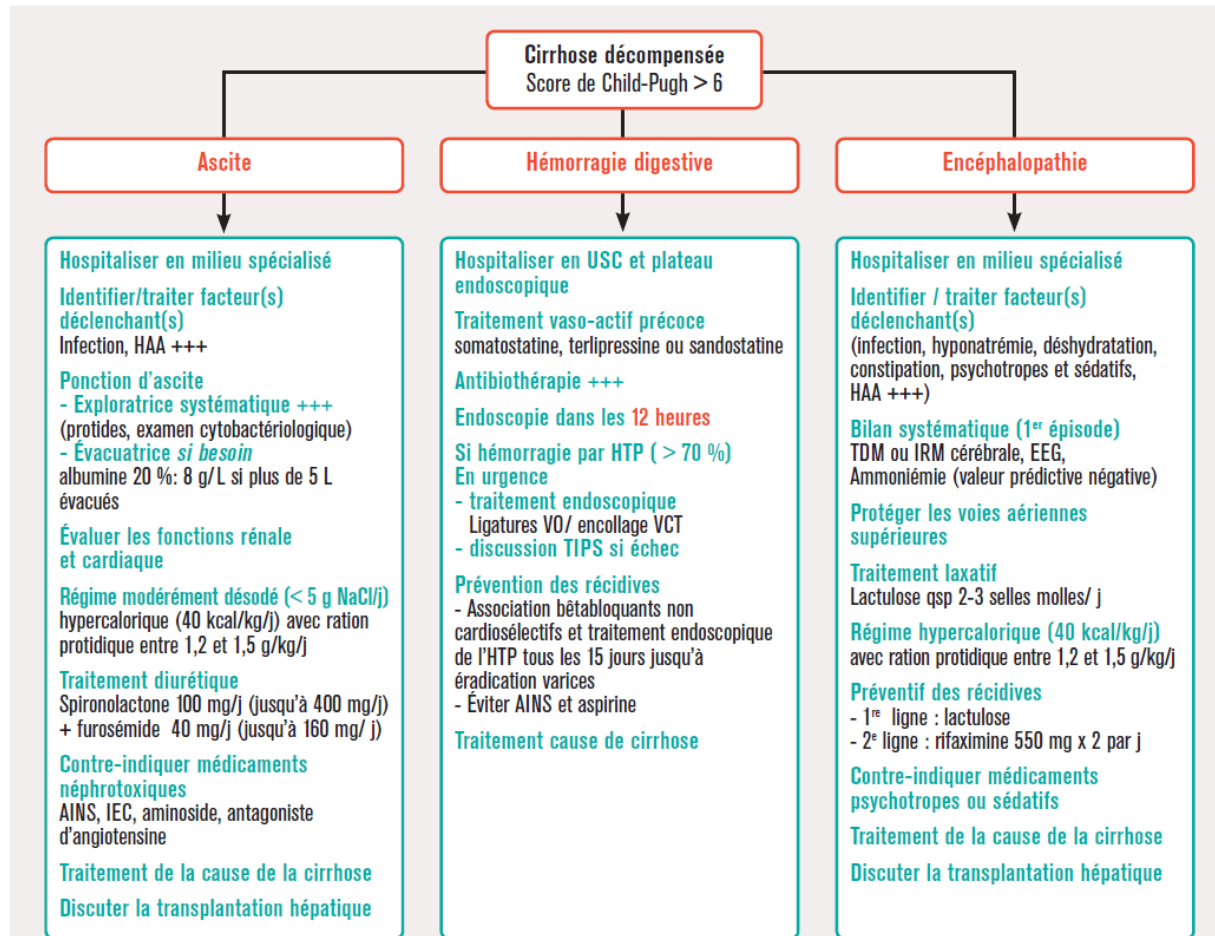
MALADIES BILIAIRES			
<b>Cirrhose (cholangite) biliaire primitive</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sexe féminin ■ Âge &gt; 45 ans ■ Prurit</li> <li>■ Maladies auto-immunes (syndrome sec, thyroïdopathies, sclérodermie, etc.)</li> <li>■ Cholestase biologique (augmentation des PAL et de la GGT)</li> <li>■ Augmentation des IgM ■ Présence d'anticorps antimitochondrie de type M2 (9/10) ou antinoyau particuliers ■ Lésions histopathologiques évocatrices</li> </ul>	Assez rare	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Acide ursodésoxycholique</li> </ul>
<b>Cholangite sclérosante secondaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sexe masculin ■ Présence d'une maladie inflammatoire de l'intestin</li> <li>■ Cholestase, anticorps anticytoplasme des polynucléaires</li> <li>■ Lésions sténosantes et dilatations segmentaires des voies biliaires intra- et/ou extrahépatiques (IRM)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Acide ursodésoxycholique</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Antécédent de chirurgie hépatobiliaire</li> <li>■ Lithiase biliaire récidivante</li> </ul>	Rare	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Correction chirurgicale ou endoscopique si possible</li> </ul>
HÉPATITES CHRONIQUES NON VIRALES			
<b>Hépatite auto-immune</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sexe féminin ■ Asthénie ■ Maladies auto-immunes (thyroïde, polyarthrite, etc.)</li> <li>■ Forte augmentation des transaminases ■ Hypergammaglobulinémie (IgG)</li> <li>■ Présence d'anticorps antimuscle lisse (actine)</li> <li>■ Anti-noyau ou anti-LKM lésions histopathologiques (hépatite d'interface lymphoplasmocytaire)</li> </ul>	Rare	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Corticoïdes</li> <li>■ Immunosuppresseurs</li> </ul>
<b>Hépatite médicamenteuse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Prise chronique d'un médicament éventuellement responsable</li> <li>■ Lésions histopathologiques évocatrices ■ Amélioration à l'arrêt du médicament</li> </ul>		
MALADIES VASCULAIRES			
<b>Foie cardiaque</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ascite riche en protéines ■ Insuffisance cardiaque congestive ou adiasolie (péricardite constrictive principalement)</li> </ul>	Très rare	
<b>Syndrome de Budd-Chiari</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hépatalgies ■ Ascite riche en protéines ■ Condition thrombogène</li> <li>■ Échographie vasculaire du foie ■ IRM</li> </ul>	Très rare	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Anticoagulants</li> <li>■ Traitement de la cause</li> </ul>



**Figure 2.**  
**Surveillance et prévention chez les patients atteints de cirrhose compensée.**  
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomodensitométrie.



# décompensation



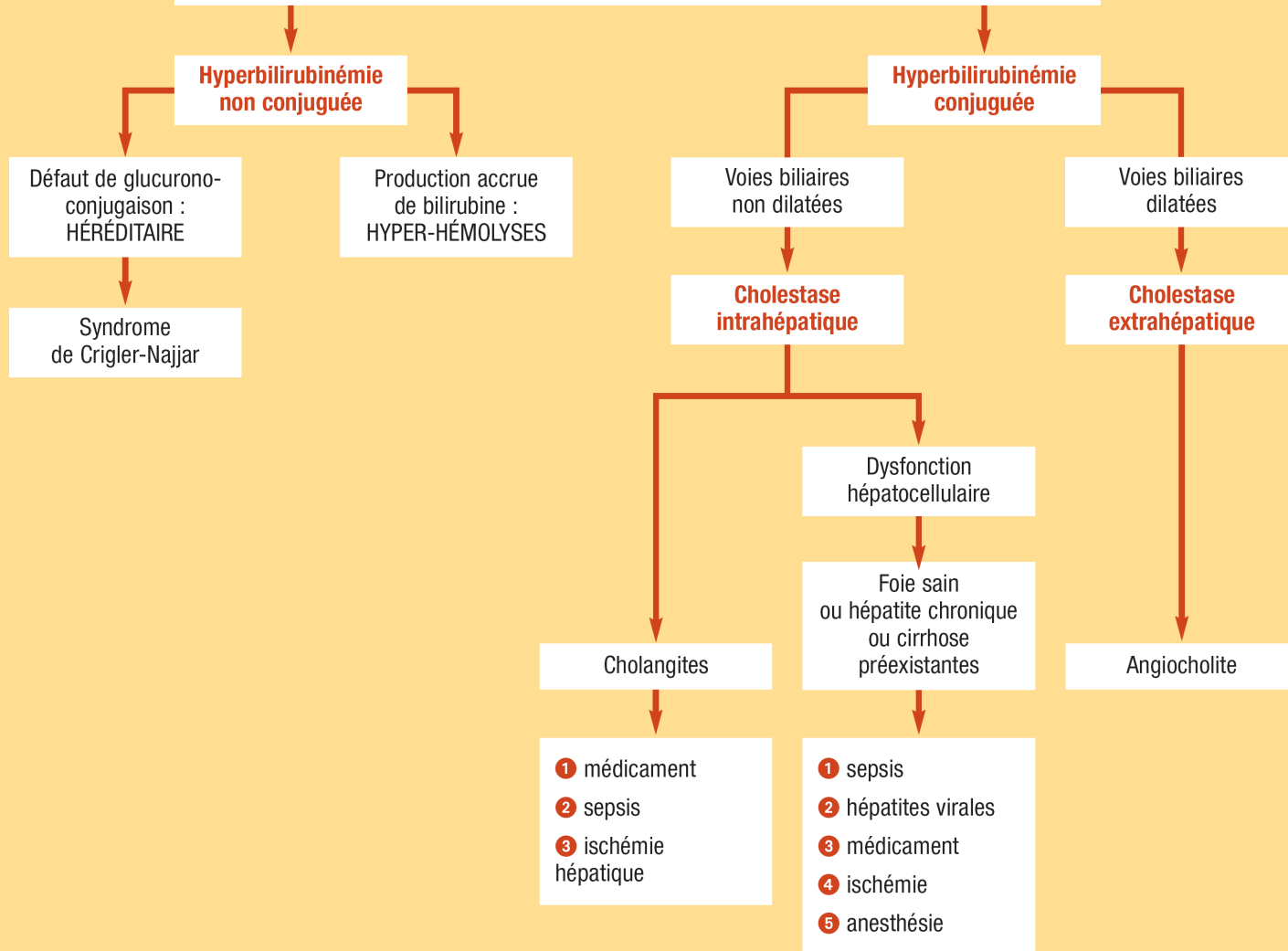
**Figure.** Principes de prise en charge des principales complications de la cirrhose décompensée. AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; EEG : électro-encéphalogramme ; HAA : hépatite alcoolique aiguë ; HTP : hypertension portale ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; qsp : quantité suffisante pour ; TDM : tomodensitométrie ; TIPS : shunt intrahépatique par voie transjugulaire ; VO : varices œsophagiennes VCT : varices

# Hyperbilirubinémie conjuguée sans cholestase

- Inhibition isolée du transport hépatocyttaire de la bilirubine conjuguée dans la bile avec hyperbilirubinémie conjuguée sans cholestase
- En cause : mutations au niveau des transporteurs hépatocytaires de la bilirubine
- Deux syndromes extrêmement rares et bénins : le syndrome de Dubin-Johnson et le syndrome de Rotor

# L'ictère aux urgences

# ICTÈRE ET SITUATIONS D'URGENCE



# Défaillance hépatique

# Définition de la défaillance hépatique selon Benhamou

	<b>FACTEUR V</b>	<b>ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE</b>	<b>INTERVALLE ICTERE-ENCEPHALOPATHIE</b>
<b>modérée</b>	<b>50 - 75 %</b>	<b>-</b>	
<b>sévère</b>	<b>&lt; 50 %</b>	<b>-</b>	
<b>fulminante</b>	<b>&lt; 50 %</b>	<b>+</b>	<b>0 - 15 jours</b>
<b>subfulminante</b>	<b>&lt; 50 %</b>	<b>+</b>	<b>15 - 90 jours</b>

# Complications potentielles

- encéphalopathie et œdème cérébral
- hypertension portale (ascite)
- CIVD, troubles coagulation
- infections bactériennes et fongiques
- insuffisance rénale
- insuffisance respiratoire
- hypotension artérielle et état hyperdynamique
- désordres métaboliques

# Principes généraux de la réanimation

1. recherche de l'étiologie
2. arrêt de tout toxique
3. détection précoce et traitement des complications
4. maintien du milieu intérieur (homéostasie)
5. discussion de la transplantation hépatique



# Défaillance hépatique chez le patient cancéreux

- infiltration néoplasique
- infections
- traitements
- maladie veino-occlusive
- maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)
- éventuelles affections associées comme une cirrhose hépatique

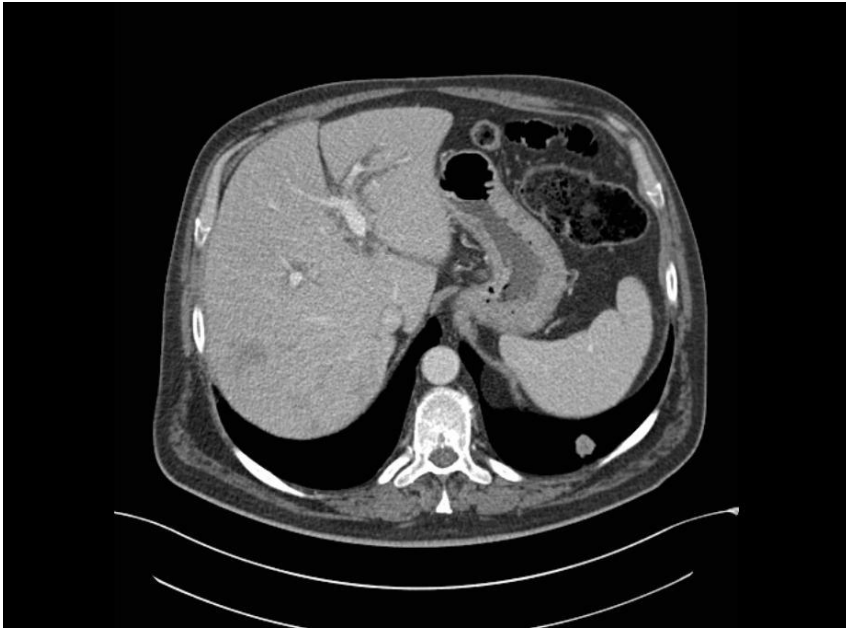
# Infiltrations malignes : deux grands tableaux cliniques

- Faillite aiguë sur infiltration néoplasique diffuse
- Décompensation aiguë d'un foie métastatique

# *Infiltration néoplasique diffuse*

- La faillite hépatique fulminante sur infiltration diffuse est **rare**
- Décrite pour divers cancers : sein, lymphome, poumon, estomac, pancréas, mélanome, colon, hépatome ...
- Tableau peu spécifique : anorexie, asthénie, perte de poids, douleurs abdominales, ictère, encéphalopathie, coagulopathie, **acidose lactique**
- Pronostic très mauvais avec souvent décès endéans les 10 jours

# Exemple



- Bilirubine : 36,8 mg/dl
- SGOT : 129 UI/l
- sGPT : 177 UI/l
- Ph Alc : 1701 UI/l
  
- Adénocarcinome bronchique

# diagnostic

- Imagerie souvent peu contributive
- Histologie : infiltration tumorale massive des sinusoides hépatiques, des aires portales et des petits vaisseaux hépatiques >> ischémie

# *Décompensation aiguë d'une insuffisance hépatique métastatique chronique*

- Hémorragie gastro-intestinale
- Traitement sédatif ou analgésique
- Infections
- Surcharge protéique
- Déshydratation
- Constipation

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

**TABLEAU 2 CAUSES MÉDICAMENTEUSES  
D'AUGMENTATION DE L'ACTIVITÉ DES  
TRANSAMINASES**

**Médicaments**

Antibiotiques  
Pénicillines  
Ciprofloxacine  
Nitrofurantoïne  
Kétoconazole et fluconazole  
Isoniazide

Antiépileptiques  
Phénitoïne  
Carbamazépine

Inhibiteurs HMG-CoA réductase  
Simvastatine  
Pravastatine  
Atorvastatine

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Sulfonylurée  
Glipizide

**Autres**

Phytothérapie et compléments alimentaires

Drogues  
Stéroïdes anabolisants  
Cocaïne  
Ecstasy  
Colles et solvants

**TABLEAU 1** CAUSES  
D'AUGMENTATION CHRONIQUE  
DE L'ACTIVITÉ DES TRANSAMINASES

**Causes hépatiques**

Alcool

Médicament

Hépatites virales C et B

Stéatose et stéatohépatite

Hémochromatose

Hépatite auto-immune

Maladie de Wilson

Déficit en alpha-1-antitrypsine

**Causes non hépatiques**

Maladie cœliaque

Atteinte génétique du métabolisme musculaire

Atteinte musculaire acquise

Exercice intense

# Principale pathologie hépatique en cause

- de loin le plus fréquent est la stéatose hépatique non alcoolique (associée à l'obésité et autres facteurs du syndrome dit métabolique) avec risque d'évolution vers la fibrose, la cirrhose et hépatocarcinome

**FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS  
AUX HÉPATOPATHIES STÉATOSIQUES  
MÉTABOLIQUES**

IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> et/ou tour de taille > 94 cm  
chez les hommes

ou > 80 cm chez les femmes (Caucasiens)\*

Hypertension artérielle (> 135-85 mmHg)

Glycémie à jeun > 6,1 mmol/L

Triglycérides > 1,7 mmol/L

HDL-cholestérol < 1 mmol/L (hommes)  
et < 1,3 mmol/L (femmes)

Ferritine > 150 µg/L

Antécédents familiaux d'obésité ou diabète

Syndrome des ovaires polykystiques

Syndrome d'apnées du sommeil

IMC : indice de masse corporelle ; HDL-cholestérol :  
cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité.

\* Chez les sujets asiatiques, le surpoids est défini  
par un IMC entre 22,4 et 24,9 kg/m<sup>2</sup> et l'obésité  
par un IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>.

**PRINCIPALES MALADIES ASSOCIÉES  
AUX HÉPATOPATHIES STÉATOSIQUES  
NON ALCOOLIQUES**

Maladies cardiovasculaires

Diabète de type 2

Apnées du sommeil

Syndrome des ovaires polykystiques

Hypothyroïdie

Adénomes coliques (?)

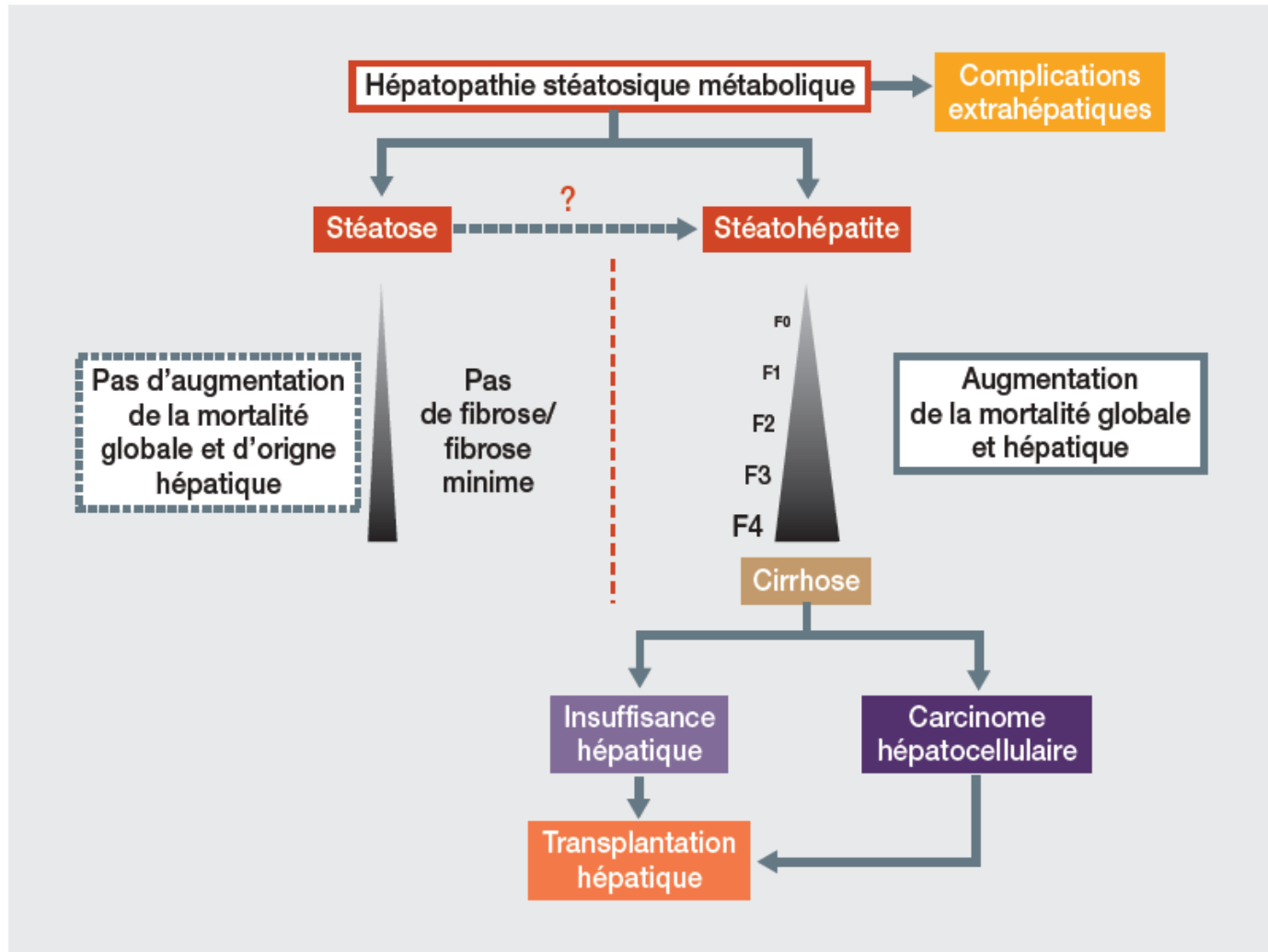
Hyperuricémie

Déficit en vitamine D

## CAUSES DES HÉPATOPATHIES STÉATOSIQUES NON ALCOOLIQUES

<b>Hépatopathies stéatosiques métaboliques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinorésistance, obésité, diabète de type 2, dyslipidémie</li> </ul>		<b>Médicaments</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticoïdes</li> <li>• Tamoxifène</li> <li>• Amiodarone</li> <li>• Méthotrexate</li> <li>• Antiprotéases (lipodystrophie)</li> <li>• Leuproréline (hypoandrie)</li> <li>• Maléate de perhexiline (phospholipidose, PL)</li> </ul>
<b>Autres causes « nutritionnelles »</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carence protéique</li> <li>• Malnutrition</li> <li>• Jeûne</li> <li>• Court-circuit jéjuno-iléal</li> <li>• Gastroplastie</li> <li>• Résection étendue du grêle</li> <li>• Alimentation parentérale</li> <li>• Pullulation microbienne intraluminaire</li> </ul>		<b>Toxiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Huile toxique</li> <li>• Diméthylformaldéhyde</li> </ul>
<b>Maladies intestinales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie cœliaque</li> <li>• Maladies inflammatoires chroniques intestinales</li> </ul>		<b>Stupéfiants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cocaïne</li> </ul>
<b>Hépatopathies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépatite C</li> <li>• Hépatite médicamenteuse</li> <li>• Hépatite aiguë toxique</li> <li>• Foie cardiaque</li> </ul>		<b>Maladies génétiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie de Wilson*</li> <li>• Glycogénoses</li> <li>• Galactosémie</li> <li>• Fructosémie</li> <li>• Tyrosinémie</li> <li>• Homocystinurie</li> <li>• Abêtalipoprotéïnémie</li> <li>• Hypercitrullinémie</li> <li>• Maladie de Wolman (PL)</li> <li>• Maladie des esters de cholestérol (PL)</li> <li>Etc.</li> </ul>

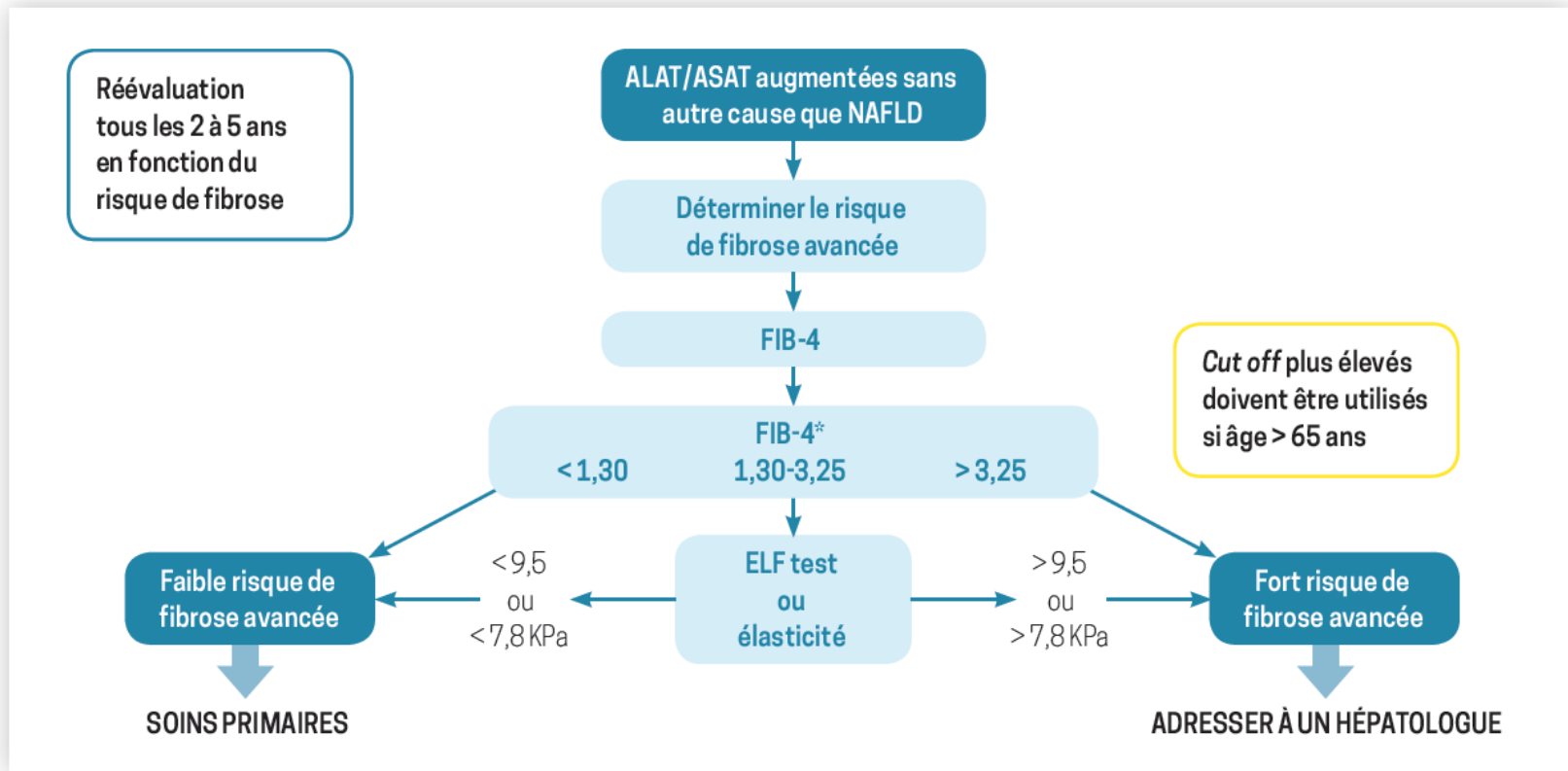
\* À rechercher systématiquement en cas de stéatohépatite fibreuse chez un adulte jeune, quel que soit son poids. PL : phospholipides.



**FIGURE** Histoire naturelle des hépatopathies stéatosiques métaboliques.



# Evaluer le degré de fibrose hépatique



**Figure** Évaluation de la fibrose hépatique et indication de consultation spécialisée. NAFLD : *non-alcoholic fatty liver disease* (stéatopathie non alcoolique).