

PHYSIOPATHOLOGIE DE L' ICTÈRE

DR ABBOU.Y

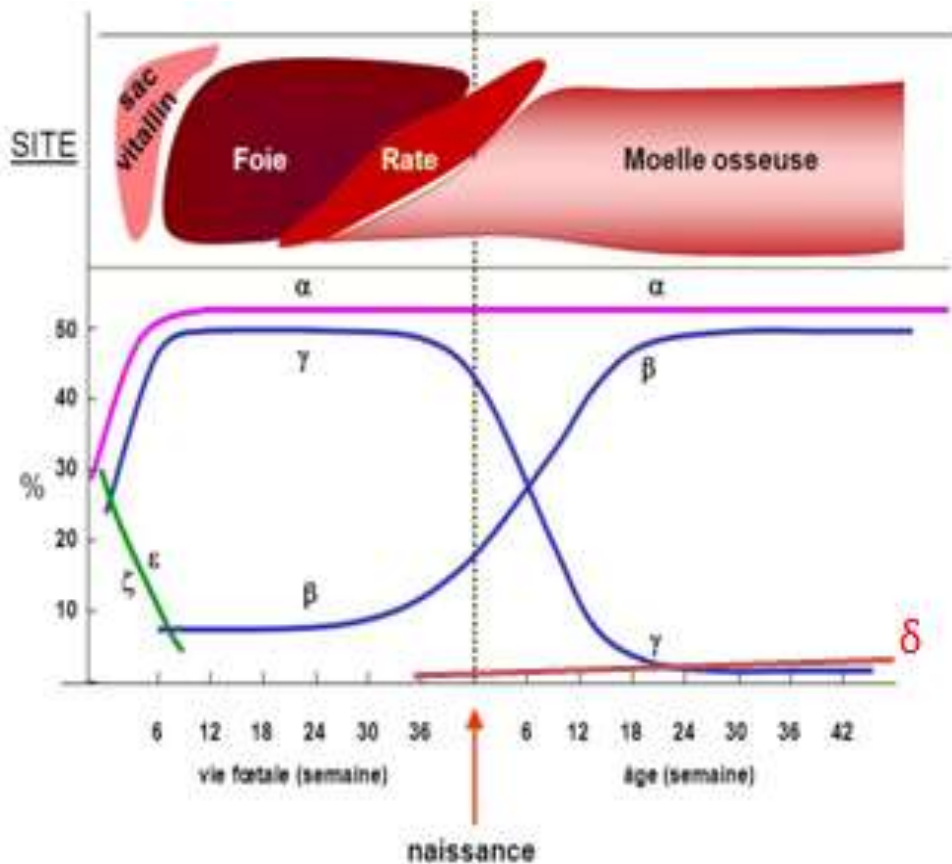
Faculté de médecine

sidi bel abbes

Définition

- L'ictère est un déséquilibre entre la production et la clairance de la bilirubine
- C'est la décoloration jaune-orange de la peau, des conjonctives et des muqueuses.
- l'ictère devient évident à une bilirubine sérique de 2.5 à 3 mg / dl .
- Nb :
bilirubinémie normal 5–17 $\mu\text{mol/l}$ (0.3–1 mg/dl)

Hématopoïèse



Evolution ontogénique des diverses chaînes de globine

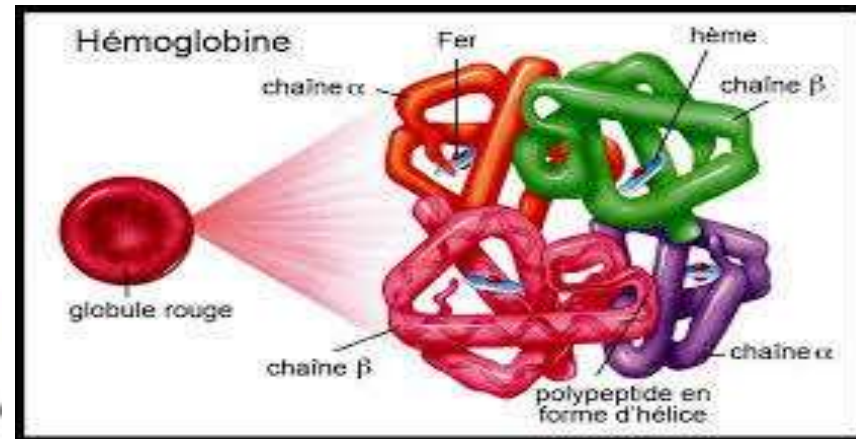
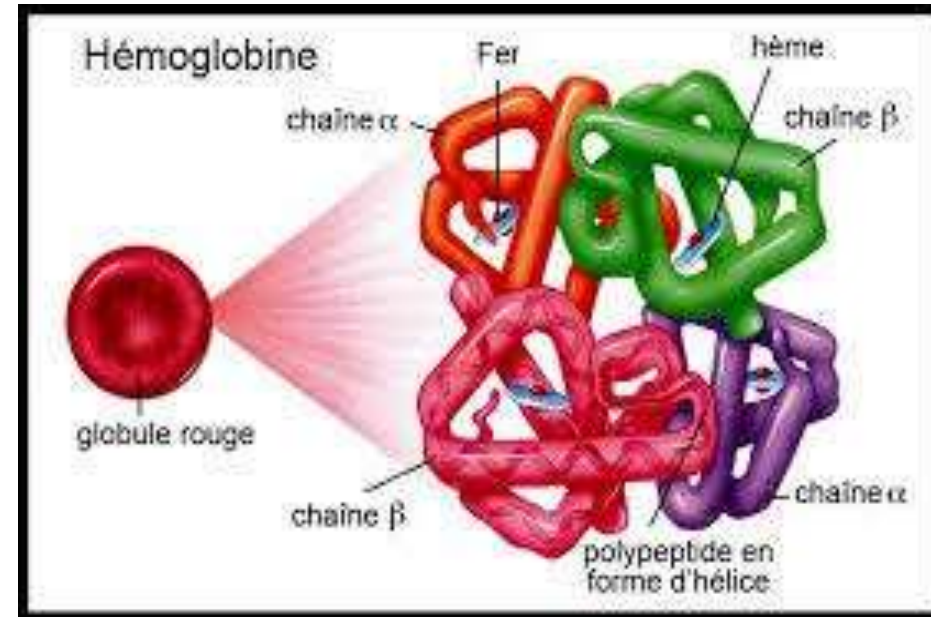
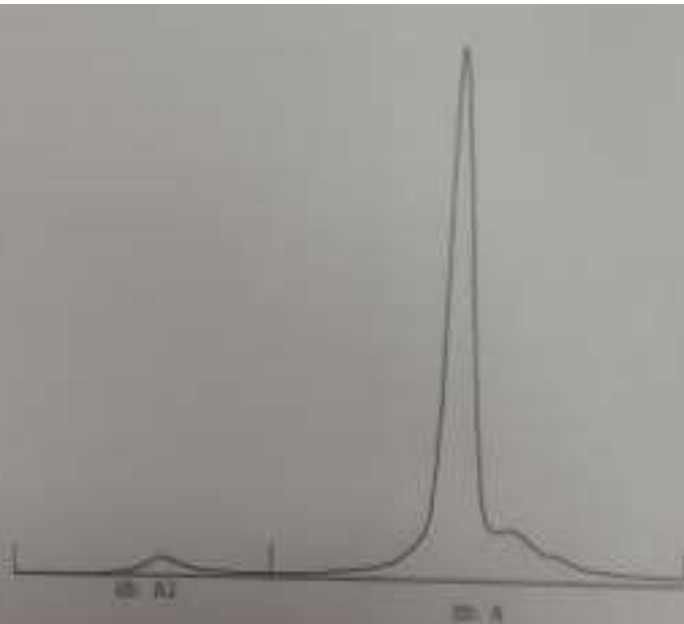


Tableau I : Formules moléculaires des hémoglobines humaines

		ADULTE	NOUVEAU-NE
Hb A	$\alpha_2\beta_2$	97 %	15 - 30 %
HbA2	$\alpha_2\delta_2$	2 - 3 %	Traces
Hb F	$\alpha_2\gamma_2$	< 1 %	70 - 85 %

Electrophorèse des hémoglobine



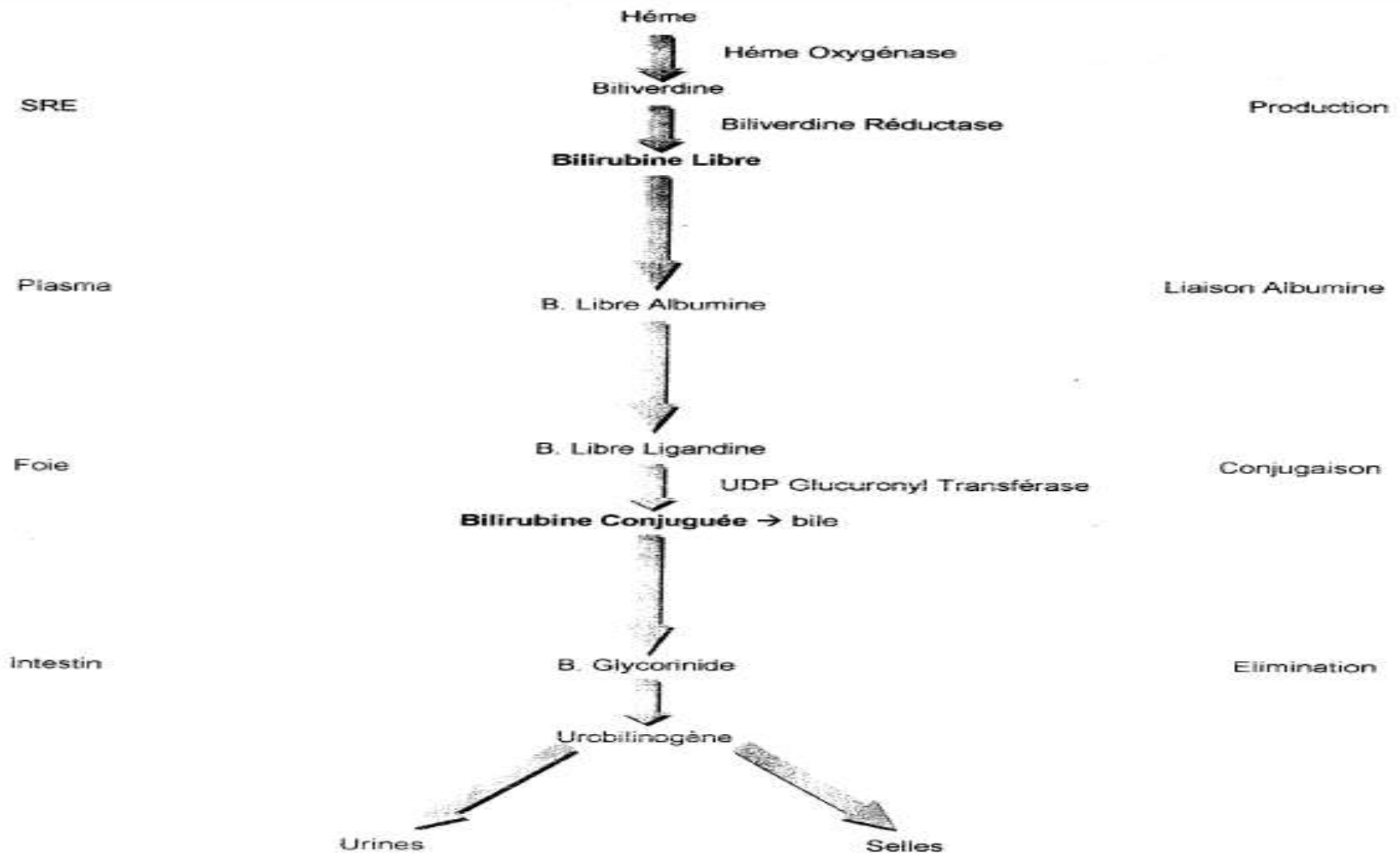
HbA ($\alpha_2\beta_2$) 97%

HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) 2%

HbF ($\alpha_2\gamma_2$) 1%

B thalassémie mineure

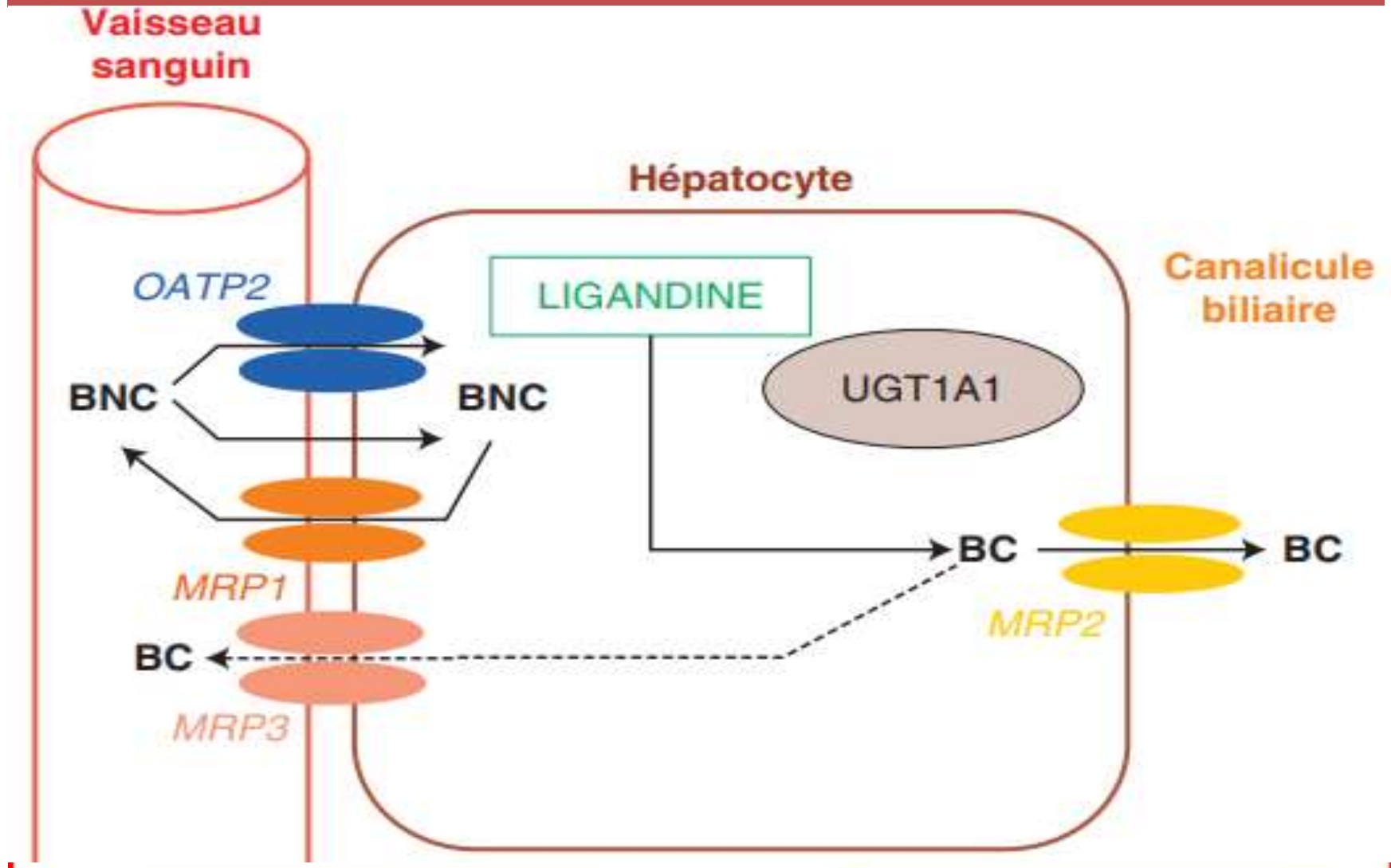
Physiologie de la bilirubine



La conjugaison de la BRB

- Hépatocytes :conjugaison de la bilirubine indirect en BRB conjugué , soluble dans l'eau. (réaction catalysée par l'uridine diphosphoglucuronosyl transférase (UDPG) avec l'acide glucuronique) .
- Stocké dans la vésicule biliaire puis libérée dans l'intestin .
- l'influence des bactéries intestinales ,la bilirubine est métabolisée en urobilinogène.
- 20% est éliminée dans les urines ou réabsorbée dans le cycles entero -hépatique .
- la partie restante va subir une oxydation pour donner stercobilinogene ,des pigments jaune éliminés dans les selles.

Circulation hépatique de BRB



Particularité de la bilirubines

BRB non conjugué	BRB conjugué
insoluble dans le plasma .	Hydrosoluble ,éliminée dans les urines
transportée liée à l'albumine, vers le foie	Non soluble dans les graisses et n'est donc pas neurotoxique
Liposoluble (se fixe sur les noyaux gris centraux lorsque la capacité de transport par l'albumine est dépassée).	Antioxydant

Physiopathologie

- **TROIS PHASES PATHOLOGIQUE :**

- ☐ Pré hépatique : BRB non conjugué (exemple hémolyse)
- ☐ Intra hépatique :
 - A. BRB non conjugué : exemple GILBERT
 - B. cholestatique à BRB conjugué (hépatite) ou non cholestatique (dubin Johnson)
- ☐ Post hépatique : obstruction des voies biliaire

Causes pré hépatique d'hyper BRRB non conjugué

1. Hémolyse héréditaire
2. Hémolyse acquise
3. Erythropoïèse inefficace
4. Autres

	Transmission	ANOMALIE	Mécanisme	Test et DC
B thalassémie	Autosomique RECESSIVE	Anomalie synthèse globine (chaîne B)	↘ chaîne B ; ↗ chaîne α donc Hb anormale → précipitation Et avortement médullaire → hémolyse	1/ Electrophorèse : EPHB ❖ Trait thalassémique HbA > 90% HbA2 > 4% ❖ Cooley : HbF > 50% HbA = 0 2/Fsp : hématie en cible
drépanocyt ose	Autosomique RECESSIVE	Anomalie structure globine HB S Mutation (Ac GLU → VAL)	GR Rigide non déformable sensible à la DSH Sresse fièvre devenant falciforme → hémolyse et occlusion vasculaire	FSP : hématie falciforme EPHB: HbS > 50% .OU < 50 hétérozygote 3/TEST de falciformation + .
Minkowski- chauffard	Autosomique dominant	Membrane érythrocyte. ↘ Protéine de complexe horizontale .	GR Rigide non déformable → séquestration dans rate → hémolyse	1/FSP: sphérocyte 2/↓ résistance GR au soluté hypotonique 3/autohémolyse in vitro corrigé par le glucose
Déficit en G6PD	Récessive liée à X	Extra corporelle	↓ NADPH → accumulation des radicaux libres sur GR et hémolyse déclenché par les sulfamides , vit C , fèves	1/FSP: corps de Heinz 2/autohémolyse non corrigée par le glucose 3/dosage de G6PD

- ❑ **Déficit en Pyruvate kinase :autosomique récessive**
FSP: GR crénelés ;autohémomlyse in vitro non corrigée par le glucose
- ❑ **Porphyrie : accumulation des précurseur d' hème lié a une carence de certain enzyme** (porphobilinogène désaminase)
- ❑ **Hémolyse acquise**
 - Hémoglobinurie paroxystique nocturne : déficit en GPI (glycosylphosphatidyl inositol).
 - Hypersplénisme
- ❑ **érythropoïèse inefficace**
 - déficit en folate , cobalamine,fer
- ❑ **Autre** : résorption d'hématome ou transfusion massive

NB: ictère Physiologique néonatal :par ↑activité lipoprotéine-lipase du lait maternel →libération importante d'acides gras, inhibons la glycuconjugaison

Anomalie intra hépatique

- A. une hyper bilirubinémie indirecte (non conjuguée) : Gilbert et crigler nadjar .
Médicament : altérant les voie enzymatiques
isoniazide ,rifampicine , Probenecide
- B. une hyper bilirubinémie directe (conjuguée) :
 - 1/ Non cholestatique
 - 2/ cholestatique

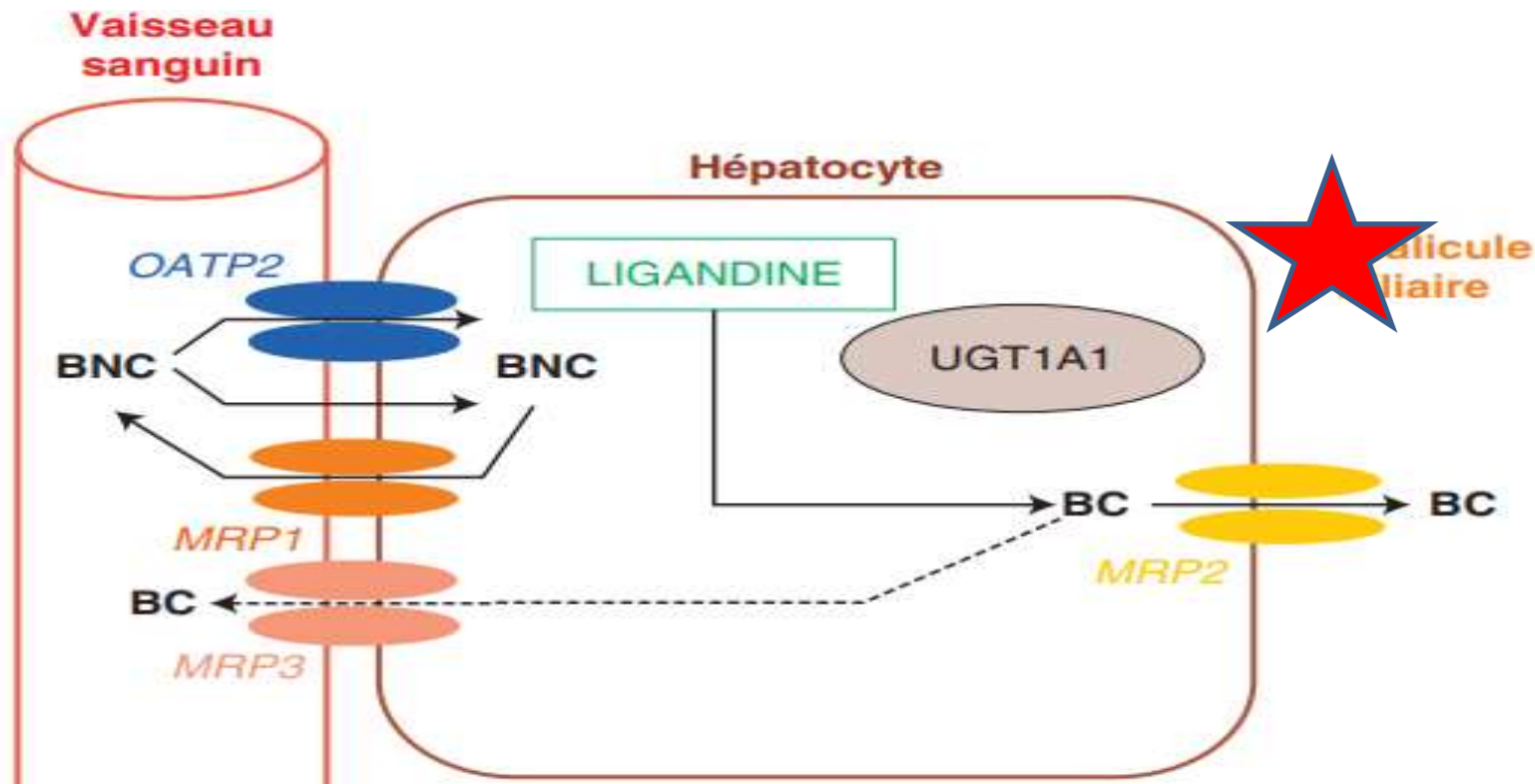
Anomalie Intra hépatique à BRB non conjugué

	Gilbert	Crigler najjar 2	Crigler najjar 1
Transmission	dominant	dominant	récessif
incidence	Fréquent 3à8%	rare	Tres rare
Age de survenue	Adulte jeune	Dés la naissance	Dés la naissance
BrB totale (mg/dL)	Typiquement ≤4 en grande partie non conjugué	6-25 (généralement ≤20), non conjugué	18-45 (généralement> 20), non conjugué
Test hépatique	normal	normal	normal
Défaut (s) dans le métabolisme de la bilirubine	Activité de conjugaison de la bilirubine UGT1A1 réduite 10 à 30 %	Activité de conjugaison de la bilirubine UGT1A1 réduite: ≤10% de la normale	Absence d'Activité de conjugaison de la bilirubine UGT1A1
Réponse aux inducteur enzymatiques	Le phénobarbital réduit la BrB, souvent à la normale	Le phénobarbital réduit la BrB de ≤ 75%	—
Coloration de la bile	+	+	—
Présence de conjugués dans la bile	+	+	—

Ictère non cholestatique

Constitutionnel

- syndrome DUBIN JOHNSON : diminution du transport canalaire
- une perte de fonction de la protéine de transport MRP2 dans la membrane apicale de l'hépatocyte, conduisant au reflux de la bile conjuguée dans la circulation sanguine.+ un aspect (black liver) lié aux pigment de lipofuscine provenant de la dégradation liposomale des lipides



Ictère cholestatique



- **1/Hépatite :**

- a. virus A ,B , C , Epstein Barr
- b. virus hémorragique (fièvre jaune , ebola)
- c. hépatite alcoolique ,cirrhose alcoolique

- **2/médicaments :** acétaminophène, pénicillines stéroïdes, AINS, acide valproïque, certaines plantes médicinales

- **3/PARASITE :** amibiase , paludisme

- **4/Gravidique :**

- hyperhémisis gravidarum correspond aux vomissements incoercibles du 1er trimestre.
- HELLP :hémolyse , \uparrow enzyme hépatique , plaquette basse

- **5/Métabolique :**

- a. **wilson** : surcharge en cuivre (anneaux de Kayser-Fleischer , céruloplasmine)

- b. **Hémochromatose** : surcharge en fer (ferritine , saturation transferrine

Ictère cholestatique

3/ maladie des VBIH : auto-immune

1.Cirrhose biliaire primitive (CBP):

- destruction des canaux biliaire intra lobulaire.
- Présence d'AC anti mitochondries M2 .
- Élévation des IGM.

2.Cholangite sclérosante primitive(CSP): une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra- et extra-hépatiques , souvent associée à une colite inflammatoire .
intérêt des anticorps antinucléaire

Anomalie post hépatique causant une Hyper BRB conjugué

Obstruction des voies biliaires :

1. **Choledocholithiase**
2. **Inflammation , infection des VB :**
 - a/CSP
 - b/ cholangiopathie lié aux cryptosporodiose chez les AIDS
 - c/ sténoses post-chirurgicales
3. **Néoplasique des VB : cholangiocarcinose**
4. **Compression extrinsèque des VB :**
 - a/néo du pancréas ,adénopathie métastatique ,hépatome
 - b/pancréatite
 - c/élargissement vasculaire (anévrisme, transformation caverneuse de la veine porte
5. **Alimentation exclusivement parentérale .**

Conséquences de la Cholestase

- Ictère :reflux dans le sang de BRB conjuguée.
- Urine foncées: élimination urinaire de BRB conjuguée hydrosoluble.
- Prurit: dépôts d'acide biliaire sous cutané.
- Xanthomes :par hypercholestérolémie.
- Diminution de la bile intestinale : selle décolorées .
- stéatorrhée par mal absorption lipidique.
- hypovitaminose A,D,E,K manifestons consécutivement par (trouble de vision, ostéomalacie , neuromyolopathie ,hématome et TP \searrow)

Bilan biologique initiale

Si diagnostique n'est pas claire



Dépistage des hépatite A B C



Anamnèse et examen physique



Autoimmune: cirrhose Billaire Primitive: AC antimitochondrie.
hépatite autoimmune : AC anti-nucléaires .AC ANTIMUSCLE LISSE , anti LKM
Cholangite sclérosante primitive : anticorps antinucléaire , cytoplasmique

Céruloplasmine : wilson

Frotis sanguin

Alpha 1 antitrypsine ↓ : cirrhose

Hémochromatose Ferritin saturation transferrine ↑

Diagnostique d'élimination : gilbert

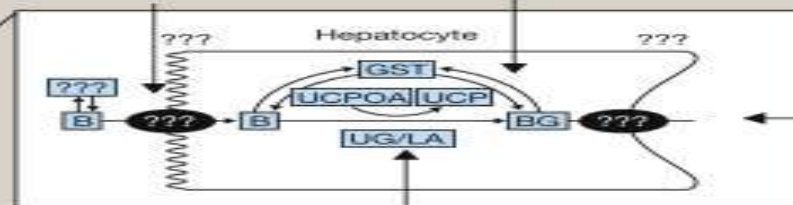
Pathophysiology of jaundice

Pre-hepatic:

Membrane defects (spherocytosis)
Sickle cell
Enzyme defects (G6PD)
Microangiopathic haemolytic anaemia
Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria
Folate deficiency
Thalassaemia
B₁₂ deficiency

Drugs (protease inhibitors)

Rotor's syndrome



Dubin-Johnson syndrome

Gilbert's syndrome

Crigler-Najjar's syndrome Type I/II

Hepatocellular:

Hepatitis (viral, alcohol, autoimmune, drugs, toxins)
Metabolic (Wilson's disease, haemochromatosis, α 1-antitrypsin deficiency)
Vascular (ischaemic, Budd-Chiari syndrome)
Cirrhosis

Cholestatic:

Non-obstructive

Hepatitis
Primary biliary cirrhosis
Primary sclerosing cholangitis
Progressive familial intra-hepatic cholestasis
Pregnancy
Sepsis
TP
Paraneoplastic syndrome

Obstructive

Malignancy (cholangiocarcinoma, pancreatic cancer, gallbladder cancer, porta hepatis lymph node neoplastic involvement)
Cholelithiasis
Chronic pancreatitis
AIDS cholangiopathy

jugated bilirubin

Bile

Gut bacteria

Urobilinogen

Gut bacteria

Stercobilinogen