

Ictères en réanimation

Y. Launey, N. Nessler, M. Tanguy, Y. Mallédant*, P. Seguin.

Réanimation chirurgicale. Centre Hospitalier Universitaire Pontchaillou. 2, rue Henri Le Guilloux. 35033 Rennes cedex 9

*Auteur correspondant : Yannick MALLEDANT (yannick.malledant@chu-rennes.fr)

POINTS ESSENTIELS

- Déterminer les taux sériques de la bilirubine totale et de sa fraction conjuguée est la première étape diagnostique.
- Le contexte de la réanimation peut engendrer un ictère indépendamment de tout ralentissement ou arrêt du flux biliaire.
- L'excrétion canaliculaire de la bile est fragilisée dans toutes les situations de bas débit et/ou d'hypoxie.
- Affectant la plupart des transporteurs membranaires hépatocytaires, endotoxémie et cytokines pro-inflammatoires altèrent profondément le processus biliaire.
- Le patient cholestatique est à haut risque de défaillances hémodynamique et rénale.
- L'hypovolémie de la stase biliaire extra hépatique est toujours sous-estimée dans le contexte chirurgical ; l'optimisation périopératoire de la volémie et de l'hydratation est nécessaire.
- L'étiologie médicamenteuse doit systématiquement être recherchée devant le risque majeur d'hépatite fulminante.
- La nutrition parentérale n'est pas cause directe de cholestase, cette dernière résultant de la conjonction d'un défaut d'alimentation entérale et d'une endotoxémie supraphysiologique.
- La cholangio IRM est l'examen de référence pour les patients porteurs de cholestases extrahépatiques.
- Le drainage préopératoire des obstacles de la voie biliaire principale reste soumis à controverse.

Le contexte de la réanimation prédispose à l'hyperbilirubinémie car il altère gravement toutes les étapes du métabolisme de la bilirubine. Lorsqu'un ictère survient dans cet environnement, il est essentiel, afin de poser un diagnostic étiologique, de reconsidérer chacune de ces étapes. Enfin, que l'ictère ait précédé la pathologie ou qu'il en soit une conséquence, il importe de reconnaître le caractère isolé de l'hyperbilirubinémie ou au contraire son intégration à un processus de ralentissement ou de cessation du flux biliaire. Dans ce cas en effet, des conséquences hémodynamiques, rénales ou infectieuses de l'ictère sont attendues et doivent être prévenues.

PHYSIOPATHOLOGIE DES HYPERBILIRUBINEMIES

La bilirubine, produit de dégradation des hémoprotéines, soit essentiellement hémoglobine et cytochromes P450, est produite chez l'adulte à raison de 3 à 5 mg/kg/jour. Toute accélération de l'hémolyse physiologique (médicaments, CIVD, infections, transfusions de sang conservé) va majorer ce phénomène sur un mode plus ou moins aigu. Face à une bilirubine native, hydrophobe et toxique, la glycuco-conjugaison hépatique est l'étape incontournable qui permettra, sous la dépendance des UDP glycosyl-transférases microsomiales hépatocytaires, la production de mono et diglucuronides. L'absence congénitale de cette activité enzymatique détermine un ictère franc dès la naissance avec mort prématurée, mais des déficits congénitaux beaucoup plus modérés et très bénins existent. L'ictère est alors inconstant, favorisé par le jeûne [1].

Il n'y a pas d'altérations acquises de la glycuco-conjugaison [2]. Le complexe albumine-bilirubine native se dissocie au contact de l'hépatocyte et l'intégration cellulaire, via un transporteur spécifique, est une étape facile non limitante du métabolisme de la bilirubine. Les sites actifs de la glycuco-conjugaison, parce que situés profondément dans le réticulum endoplasmique, sont insensibles aux différentes agressions. La conjugaison s'adapte au débit de production de la bilirubine, mais s'il est majeur (type hémolyse aiguë), une phase d'hyperbilirubinémie non conjuguée est possible.

La véritable étape limitante du métabolisme de la bilirubine est représentée par son transport et excrétion canaliculaires [3]. Ce processus s'effectuant contre un gradient de concentration (de 10 à 1 000 fois plus importante dans la bile que dans le sang), plusieurs conditions sont requises dont la contrainte d'un flux transhépatocytaire unidirectionnel vers le canalicule biliaire. Dans ce processus, le cycle entéro-hépatique des acides et sels biliaries est fondamental. Synthétisés dans le foie et sécrétés dans la bile, les acides et sels biliaries subissent à chaque passage iléal une absorption à 95 %. Revenant au foie par le flux portal, ils sont de nouveau excrétés dans la bile générant une force de drainage osmotique transhépatocytaire dont profite la bilirubine conjuguée. Tout ceci repose sur une organisation structurelle de l'hépatocyte autour de deux pôles membranaires très distincts fonctionnellement, l'un au contact du sang (pôle sinusoidal), l'autre au contact de la bile (membrane constituante du canalicule biliaire). Le trajet transhépatocytaire des acides et des sels biliaries comporte plusieurs étapes dont l'extraction sanguine au pôle sinusoidal. Il s'agit d'un transport actif contre un gradient de concentration permis par plusieurs transporteurs

membranaires ; le plus important, le NTCP est dépendant d'un gradient sodique maintenu par une pompe NaK-ATPase [4]. Étape clé de la genèse de la bile, car prenant en compte 80 % de la captation sinusoidale des sels biliaires conjugués tels que le taurocholate, ce transporteur est finement régulé aux niveaux transcriptionnel et post-transcriptionnel [3]. Son expression majorée dans le post-partum est réduite dans les cholestases extrahépatiques, les hépatectomies partielles et surtout les endotoxinémies [5]. Parvenus au pôle canaliculaire, bilirubine conjuguée, acides et sels biliaires sont excrétés selon des processus complexes. Cette étape concentrative unidirectionnelle est permise par un éventail de pompes excrétrices extrêmement dépendantes de l'ATP [4]. Qu'ils soient plus volontiers dévolus à l'excrétion de la bilirubine conjuguée ou à l'excrétion des acides et sels biliaires, ces transporteurs du pôle canaliculaire sont caractérisés par une extrême fragilité vis-à-vis des risques hypoxiques ou ischémiques. Ils subissent, comme les transporteurs du pôle sinusoidal, une régulation fine ; leur expression diminue dans les cholestases extra hépatiques. L'endotoxinémie et les cytokines pro-inflammatoires sont particulièrement défavorables affectant gravement et spécifiquement les transporteurs canaliculaires de la bilirubine conjuguée (MPR2) et des sels biliaires (BSEP).

Au-delà de la bilirubine et des acides et sels biliaires, la bile est constituée d'électrolytes, de métaux lourds, dont l'extraction sanguine est largement sous la dépendance de l'activité NaK-ATPase. Le flux biliaire naît aussi de l'excrétion canaliculaire de nombreux lipides, phénomène étroitement lié à la sécrétion des acides et sels biliaires pour en diminuer la toxicité, de l'excrétion de protéines dont les IgA, et d'enzymes constituant de la membrane canaliculaire, telles les phosphatases alcalines, la 5'-nucléotidase. La sécrétion hépatobiliaire est accompagnée d'eau ; l'écoulement est facilité par la membrane canaliculaire qui elle-même interagit avec le cytosquelette de l'hépatocyte grâce aux filaments d'actine et myosine. Ces derniers, disposés autour du pôle canaliculaire, constituent une structure contractile propice à l'écoulement. La bipolarité fonctionnelle des hépatocytes est entretenue par la présence de zones jonctionnelles. Ces dernières préviennent la fusion des deux types de membranes sinusoidale et canaliculaire, et s'opposent à la régurgitation de la bile depuis la lumière du canalicule vers l'espace intercellulaire. Or, ces structures apparaissent sensibles à nombres de stimuli physiologiques (vasopressine, adrénaline, angiotensine) ou toxiques ; leur altération pourrait être à l'origine d'un certain nombre d'hyperbilirubinémies conjuguées [6]. La stase biliaire, via une accumulation des acides et sels biliaires, induit émulsion et solubilisation des graisses, et donc des membranes cellulaires. La peroxydation lipidique et la production des radicaux hydroxyl favorisent l'inflammation. La cholestase s'auto-entretient avec perte progressive de la spécificité bipolaire de l'hépatocyte, lésion de toutes les structures lipidiques membranaires et dégénérescence progressive cellulaire ou apoptose [5].

DIAGNOSTIC DE L'ICTERE

Approche biologique

Déterminer la concentration et la proportion de bilirubine conjuguée dans le plasma est la première étape diagnostique. Physiologiquement, un reflux hépato-sanguin de 2 à 4 % de bilirubine conjuguée existe. La rétention sérique dans une proportion plus élevée signe un

défaut d'excrétion biliaire, dont l'origine peut être hépatocytaire en aval du processus de conjugaison ou canalaire. Il ne peut alors s'agir que d'une atteinte canalaire diffuse ou touchant anatomiquement la voie biliaire principale ; une atteinte sectorielle ne doit pas entraîner d'ictère, l'ensemble de la bilirubine pouvant être excrété par l'arbre biliaire sain.

Le diagnostic différentiel entre causes intra et extrahépatocytaires repose habituellement sur les circonstances, et un ensemble de critères cliniques, biologiques et morphologiques. Dans le contexte de la réanimation, l'ensemble de ces critères est plus difficile à réunir et à interpréter et les paramètres biologiques sont particulièrement contributifs. Dans le foie, γ Glutamyl Transpeptidase (γ GT), phosphatases alcalines et 5'-nucléotidase sont principalement localisées au niveau des microvillosités de la membrane canaliculaire. D'autres origines hépatiques sont reconnues pour la 5'-nucléotidase soit cellules de Kupffer, endothéliums portal, centro-lobulaire, sinusoidal et épithélium canalaire. L'atteinte extra-hépatique, via une augmentation de pression hydrostatique endocanalaire et un effet détergent membranaire des acides biliaires, favorise la libération de ces enzymes. Dans toutes les séries visant à comparer le profil biologique des cholestases intra- et extrahépatiques, une différence significative quant au niveau global de ces enzymes est retrouvée. Des travaux récents suggèrent qu'un rapport γ GT/5'-nucléotidase exprimées en multiples de la normale, inférieur à 1,9 serait hautement suggestif d'une atteinte intrahépatocytaire, mais la sensibilité du test est faible [7].

L'hyperbilirubinémie conjuguée doit être rapportée à l'importance de la cholestase telle qu'établie à partir des enzymes suscitées. Une forte discordance en faveur de la bilirubine oriente vers une augmentation de sa production et un défaut d'excrétion avec atteinte élective du transporteur canaliculaire. À l'inverse, une forte élévation des enzymes de la cholestase, suggère une altération plus globale de la genèse de la bile. Une hyperbilirubinémie conjuguée, accompagnée d'emblée d'une forte élévation des transaminases, oriente vers une atteinte primitive hépatocytaire, alors même qu'une élévation progressive et secondaire des transaminases, lorsque l'ictère est déjà bien installé, est en faveur du retentissement hépatocytaire de la cholestase.

Diagnostic étiologique des hyperbilirubinémies non conjuguées exclusives ou prédominantes

Maladie de Gilbert

La maladie de Gilbert, caractérisée par une activité en UDP glycuronyl-transférase à 30 à 40 % de la normale, est seule responsable des hyperbilirubinémies non conjuguées exclusives de l'adulte [8]. Cette anomalie, qui atteint 5 à 10 % de la population européenne, mais 10 à 12 % des sujets masculins, est le plus souvent asymptomatique, l'hyperbilirubinémie restant en deçà de l'expression ictérique. Mais, dans certaines situations de jeûne, d'infection, d'exercice physique intense, la valeur de la bilirubine est multipliée par deux voire par trois. L'ictère apparaît et sa composition, 100 % de bilirubine non conjuguée, signe le diagnostic. Il est alors inutile d'entreprendre la moindre investigation complémentaire, l'évolution étant toujours bénigne. La reprise alimentaire peut corriger l'anomalie biologique. La preuve du déficit de la

glycuro-conjugaison par amélioration sous inducteur enzymatique tel le phénobarbital, n'est, dans ce contexte, d'aucune utilité.

Hémolyse

L'hépatocyte s'adapte à une augmentation modérée de la production de bilirubine telle que rencontrée dans les hémolyses chroniques ou subaiguës. L'hémolyse qui conduit à une hyperbilirubinémie majoritairement non conjuguée est donc exceptionnelle puisqu'elle entre dans le cadre des incompatibilités transfusionnelles majeures, ou encore dans le cadre des septicémies historiques à *Perfringens*.

Un contexte un peu mixte est celui de la grande traumatologie avec transfusions abondantes. L'excès de production de la bilirubine découle de la fragilité des érythrocytes conservés et transfusés, de l'hémolyse des embolies graisseux, de la résorption des différents épanchements sanguins ; 5 g de bilirubine peuvent être générés par un litre d'hématome. La glycuroconjugaison n'augmente pas suffisamment. La bilirubine conjuguée est quant à elle difficilement excrétée dans ce contexte d'agression hépatocytaire. L'ictère est au final à bilirubinémie conjuguée et non conjuguée dans des proportions variables. Un accroissement des réticulocytes et de la LDH avec baisse, voire effondrement de l'haptoglobine, aident à conforter l'orientation diagnostique.

Hyperbilirubinémies conjuguées

L'ictère avec nette prédominance de bilirubine conjuguée est le vrai problème diagnostique. Tous les efforts doivent porter sur la recherche d'une cause curable aux premiers rangs desquels figurent la toxicité médicamenteuse et l'obstacle sur les voies biliaires extrahépatiques.

Hépatopathies médicamenteuses

La toxicité hépatique est la première cause d'arrêt de commercialisation des médicaments. Très souvent ignorée, sous-déclarée, elle doit être systématiquement recherchée. L'ictère, signe de gravité dans ce contexte, est précurseur dans 20 % des cas d'une hépatite fulminante [9]. Trois profils d'atteinte biologique sont possibles. Les activités étant exprimées en multiples de la normale (N), l'hépatite est dite cytolytique lorsque les alanines aminotransférases (ALAT) sont ≥ 3 N, cholestatique lorsque les phosphatases alcalines sont ≥ 2 N, mixte avec les deux anomalies. La gravité qui repose sur des ALAT ≥ 3 N et une bilirubine ≥ 2 N (Hy's Rule) représente dans les grandes séries entre 10 et 20 % des observations. La difficulté réside dans la très grande variabilité de prévalence d'hépatotoxicité d'un médicament à l'autre. Il est évident que les molécules à haute prévalence (plus de 1 %) ne sont pas sur le marché. La plus haute fréquence pour les médicaments commercialisés est de l'ordre de 1 %, mais pour la majorité le risque est beaucoup plus faible, de l'ordre de 1/10 000 ou même de 1/100 000. Le nombre global de molécules susceptible d'être hépatotoxique excède 800. Pour ajouter à la complexité, les mécanismes d'hépatotoxicité sont multiples, certains médicaments pouvant en posséder plusieurs [9-10].

Deux principaux mécanismes sont reconnus, soit la toxicité dose dépendante via des métabolites directement hépatotoxiques et la toxicité immunitaire avec totale dose

indépendance, mais fréquemment associée à des manifestations d'hypersensibilité. Le ou les métabolites ayant dans ces derniers cas suscité un néo antigène, une réponse immunitaire explosive peut être rencontrée à l'occasion de la réintroduction du médicament chez le patient. L'implication d'un polymorphisme génétique est de plus en plus avancée. Le rôle globalement favorisant de la réanimation est lié à l'âge élevé des patients, à la déplétion des stocks de glutathion hépatocytaire, à la dénutrition, aux terrains alcooliques, aux nombreuses molécules administrées. Les risques sont alors l'induction enzymatique avec augmentation de certains métabolites toxiques ou au contraire l'inhibition avec risque de surdosage pour certaines molécules potentiellement hépatotoxiques. Le diagnostic différentiel avec d'autres agressions hépatocytaires est particulièrement critique. Il existe malgré tout des circonstances permettant un diagnostic plus aisé. Ainsi, le paracétamol peut induire à dose thérapeutique et de façon exceptionnelle une hépatite aiguë. Des descriptions ont été faites chez le patient alcoolique et dénutri. Les facteurs de risque sont ici l'induction enzymatique et la déplétion en glutathion. Une autre circonstance est celle où le rôle « challenge » pour une molécule à risque peut être formellement démontré surtout s'il y a manifestation allergique (fièvre, lésions cutanées, hyperéosinophilie). Dans bien des cas, le diagnostic est seulement compatible, toutes les autres causes de lésions hépatiques ayant été raisonnablement exclues. Il existe une chronologie suggestive entre l'administration d'un médicament appartenant à une famille à risque (anti-infectieux, AINS) et l'hépatotoxicité. Pour aider le clinicien, des échelles diagnostiques ont été proposées dont certaines se révèlent assez pertinentes [11].

L'arrêt de la ou des molécules doit entraîner une régression rapide en 8 – 30 jours de la cytolyse. Les formes cholestatiques sont de régression plus lente, la relation clairement établie dans le temps entre prise médicamenteuse et atteinte hépatique, est parfois beaucoup plus difficile à établir. Ainsi l'association amoxicilline – acide clavulanique peut être responsable d'une hépatite aiguë quatre semaines après l'arrêt du traitement. Le passage à l'hépatopathie chronique est cependant de plus en plus rapporté dans ces formes cholestatiques.

Virus

L'hépatite virale est encore trop souvent évoquée ou recherchée lorsqu'un ictère s'installe dans la période péri transfusionnelle. Or, la détection systématique des marqueurs viraux lors du don de sang a rendu ces hépatites post-transfusionnelles exceptionnelles de l'ordre de 1 pour 3 millions pour le VIH à 1 pour 7 millions pour le VHC. Les très rares cas sont liés à un don de sang pratiqué entre l'infection virale et l'apparition sérique des marqueurs d'infection surtout lorsque l'antigénicité ne peut être typée comme avec les virus les plus récents. La généralisation des méthodes PCR a encore réduit cette fenêtre contaminante. En tout état de cause, ces pathologies apparaissent peu dans la traditionnelle période de réanimation puisque l'incubation est de 6 semaines ou plus, et les formes les plus fréquentes sont asymptomatiques. Les formes ictériques sont rares.

Sepsis, choc, hypoxie

L'incidence rapportée de la dysfonction hépatique au cours du sepsis est très variable dépendant étroitement du ou des marqueurs retenus. Lorsque la bilirubine est impliquée, la fréquence varie de 12 à 46 %, mais toutes les séries s'accordent sur la sévérité qui en découle avec une majoration de la mortalité [12]. Il existe une double atteinte circulatoire et cellulaire.

En effet la circulation hépatique se distingue des autres circulations régionales ; fait unique chez l'homme, elle provient pour 70 % d'autres organes tels l'intestin, la rate ou le pancréas et l'apport d'oxygène est sous une double dépendance artérielle et veineuse. L'artère hépatique fournit 25 à 30 % du flux sanguin soit 300 à 500 ml.min⁻¹ et sa saturation en oxygène, supérieure à 98 %, supplémente 50 % des besoins. L'autre moitié est assurée par le tronc porte qui, du fait de nombreux "shunts" mésentériques, possède une saturation en oxygène élevée. Les deux circulations sont liées par une notion de semi-réciprocité permettant à l'artère hépatique de théoriquement compenser toute baisse de débit portal.

La circulation hépatique peut, comme la circulation mésentérique, être gravement altérée dans les états de choc. L'expression maximale en est l'hépatite ischémique avec élévation importante et précoce des transaminases et des LDH. L'élévation de la bilirubine conjuguée est en règle retardée d'une semaine environ ; elle se fait sans anomalie des principaux marqueurs de cholestase. Ce tableau de souffrance cellulaire est tout autant du à l'hypoxie qu'à la reperfusion génératrice de radicaux libres et de mouvements calciques. Enfin, bien que le flux sanguin total hépatosplanchnique puisse augmenter dans le sepsis il y a, dans ces états, perte d'intégrité de la muqueuse gastro-intestinale par redistribution intra murale du flux sanguin, le monoxyde d'azote (NO) jouant ici un rôle clef. Les phénomènes de translocation bactérienne surviennent avec élévation de l'endotoxémie dont les effets sont puissamment cholestatiques.

L'implication cellulaire directe est en lien avec l'interaction du LPS, des cytokines notamment TNF α , IL-1 β , IL6 et des médiateurs lipidiques sur les hépatocytes, mais surtout les cellules de Kupffer et les cellules endothéliales sinusoidales [13]. Ceci entraîne des perturbations de l'ensemble des fonctions métaboliques hépatocytaires en particulier le transport de la bilirubine conjuguée et son passage intracanalair avec reflux dans l'espace de Disse.

Alimentation parentérale

Elle a longtemps été créditée d'une forte toxicité hépatobiliaire. Une gestion plus stricte des indications, des apports caloriques et des différentes formules nutritionnelles, a abouti chez l'adulte à la réduction de cette complication encore présente chez 30 % des patients de réanimation [14]. L'excès de calories glucidiques, éventuellement associé à une altération de l'excrétion hépatique des triglycérides, peut conduire à une stéatose. Cette dernière, rarement symptomatique, est exceptionnellement responsable d'un ictère. La cholestase intrahépatique est le fait des nutriments parentéraux exclusifs, particulièrement lorsqu'elles sont conduites dans le contexte de graves souffrances intestinales ou de défauts d'intestin grêle. L'interaction de ces deux mécanismes favorisant conduit à la majoration de l'endotoxémie portale d'une part et l'inefficacité progressive du cycle entéro-hépatique des acides et sels biliaires d'autre part. Il en résulte à terme, facilitée par l'absence de péristaltisme biliaire, une réduction du flux de bile endo-intestinale ; ceci déséquilibre la flore intestinale et majore de ce fait l'endotoxémie. Des preuves indirectes de ces deux mécanismes apparaissent dans l'amélioration dans certaines circonstances du tableau cholestatique par des antibiotiques (ex : métronidazole) et par l'administration orale d'acide ursodeoxycholique. Une nutrition parentérale exclusive prolongée peut à terme aboutir à un excès de boue biliaire, mise en tension vésiculaire et évolution vers la classique cholécystite alithiasique. L'ensemble des

perturbations est lié au mode parentéral exclusif et non au débit entéral continu, car, dans ce cas, la vidange vésiculaire et le péristaltisme biliaire sont conservés. Une prophylaxie logique serait donc l'administration de cholécystokinine au-delà de quelques jours de nutrition parentérale stricte voir une administration cyclique. Des résultats anecdotiques rapportés avec l'usage d'huile d'olive et d'oméga 3 devront être confirmés dans des séries méthodologiquement solides. En tout état de cause, la meilleure des préventions demeure l'introduction dès que possible d'une nutrition entérale quel qu'en soit le mode et éventuellement au simple titre de complément de la nutrition parentérale.

Cholestases extrahépatiques

Une hausse rapide et conséquente des enzymes sécrétées par la membrane canaliculaire doit faire envisager l'obstacle. Le contexte de réanimation n'exclut aucune cause aiguë d'obstacle et doit orienter, en particulier en postopératoire de chirurgie sus-mésocolique, vers une lésion accidentelle de la voie biliaire principale ou vers sa compression extrinsèque. Il est à noter qu'un obstacle qui siègerait électivement sur une voie biliaire segmentaire n'induirait pas d'ictère, car la totalité de la bile serait excrétée par le reste de l'arbre biliaire. Le problème est à la confirmation rapide du diagnostic tant les conséquences de la rétention biliaire sont néfastes. L'échographie est l'examen à réaliser de première intention avec recherche d'une dilatation de la voie biliaire principale (seuil de 8 mm) et/ou d'une dilatation des voies biliaires intrahépatiques. La spécificité est excellente encore que la dilatation de la voie biliaire commune au décours d'une cholécystectomie soit de moindre valeur diagnostique. La sensibilité est moins bonne en particulier dans la période postopératoire, les clips chirurgicaux, les drains, l'aéroiléie sont autant d'éléments peu favorables à un diagnostic échographique. La tomodensitométrie spiralée avec injection intraveineuse de produit de contraste n'est pas gênée par l'obésité du patient ou l'aéroiléie ; la reconstruction en 3 dimensions de l'arbre biliaire est rendue possible par un couplage TDM-cholangiographie. La cholangiographie IRM qui produit des résultats aussi voire plus performants sans injection IV de produit de contraste est actuellement le mode de diagnostic non invasif des pathologies complexes de l'arbre biliaire. Le niveau de l'obstruction peut être déterminé dans 100 % des cas [15].

L'insuffisance diagnostique des méthodes non invasives doit conduire à l'écho-endoscopie afin de localiser l'obstacle, d'en préciser sa nature et d'établir une stratégie thérapeutique visant à un drainage rapide et efficace des voies biliaires.

CONSÉQUENCES DES ICTÈRES

Elles ne sont pas celles de l'hyperbilirubinémie reconnue toxique essentiellement dans sa forme native et chez le nouveau-né, mais celles de la rétention des acides et sels biliaires et des dysfonctions hépatiques sous-jacentes. L'hyperbilirubinémie qui est présente selon les séries chez 10 à 30 % des patients de réanimation est le marqueur référence de la dysfonction hépatique comme en témoigne sa présence dans les scores de gravité tels l'IGS 2 et le SOFA [12, 16, 17, 18].

Inflammation et sepsis

La bile exerce, de par l'action de ses acides et sels biliaires, un effet négatif sur la paroi des bactéries Gram négatif du tube digestif. Elle diminue ainsi à l'état physiologique les phénomènes de translocation et d'endotoxémie. L'interruption du flux biliaire renverse cette tendance puisqu'il est observé chez l'animal dont la voie biliaire principale est liée durant une semaine une surcroissance de bactéries Gram négatif dans le tube digestif. À ce stade, la translocation est encore limitée aux ganglions mésentériques, car l'efficacité du système réticulo-endothélial hépatique (cellules de Kupffer) n'est pas compromise. Lorsque l'obstruction dure 3 semaines ou plus, les modifications quantitatives de la flore colique ne sont paradoxalement plus retrouvées. Par contre, la translocation gagne, intéressant tous les organes à contenu cellulaire macrophagique dont le poumon. Alors que la normalisation de flore est attribuée au retour des acides biliaires, via une rétrodiffusion digestive à partir d'un taux sérique élevé, la diffusion systémique de l'endotoxine est rapportée à la diminution de compétence des cellules de Kupffer [13, 19].

Quoi qu'il en soit, il y a activation macrophagique sous l'effet de l'endotoxine et production de cytokines pro-inflammatoires. Ces dernières seront responsables au niveau de l'hépatocyte d'un détournement des fonctions de synthèse au profit des protéines de l'inflammation. Cette réaction contribuera avec l'augmentation de pression dans les canalicules d'une part et l'effet détergent de la stase biliaire sur les membranes d'autre part, à un phénomène d'apoptose pour l'ensemble des cellules hépatiques.

Les effets systémiques des cytokines pro-inflammatoires induiront le tableau de SIRS. L'augmentation de morbidité et de mortalité des ictères par rétention est à mettre au compte de cet état pro-inflammatoire exacerbé dès la moindre agression. En effet, il est démontré que les globules blancs polynucléaires subissent dans cette situation un véritable « priming ». L'endotoxine, les cytokines et les acides biliaires exercent sur le polynucléaire neutrophile un effet synergique qui conduit, dès la moindre stimulation à une production excessive d'enzymes protéolytiques et de radicaux libres oxygénés [20].

Une intervention chirurgicale, un état de choc, une agression infectieuse vont donc d'emblée placer le sujet dans le risque d'une défaillance polyviscérale. Une même sensibilisation des macrophages a été retrouvée et expérimentalement la production de $\text{TNF}\alpha$, stimulée par de faibles doses d'endotoxine, est majorée chez l'animal porteur d'une ligature de la voie biliaire comparativement à un animal contrôle [21]. La susceptibilité des patients aux infections viendrait donc d'un état inflammatoire exacerbé, car, concernant les autres composantes de l'immunité, il existe moins de preuves et les résultats de la littérature sont beaucoup plus discordants.

Retentissement hémodynamique et rénal

L'ictère par rétention multiplie par 10 à 30 le risque de complications rénales postopératoires. La chirurgie génère chez le patient ictérique par rétention, 10 % d'insuffisance rénale aiguë. Ces données sont issues de séries cliniques déjà anciennes tout comme sont anciennes les constatations hémodynamiques qui font état de progressives hypotension artérielle et bradycardie avec extrême susceptibilité aux agressions de réanimation.

Ainsi l'ictère, par rétention, facilite l'installation d'un état de choc lors d'une spoliation sanguine et ceci a été parfaitement démontré chez l'animal. Les effets rénaux seraient pour une part importante la conséquence d'une condition hémodynamique altérée avec baisse des résistances vasculaires systémiques, diminution de la sensibilité aux agents vasopresseurs et réduction de la performance myocardique pour partie masquée par la baisse des résistances vasculaires.

Si un effet électif des acides biliaires sur les α -adrénorécepteurs a été démontré chez l'animal, l'hypothèse qui prévaut est celle de l'endotoxémie et du niveau élevé de NO et de cytokines, voir d'opioïdes endogènes qui en résulte [22]. La plupart des effets hémodynamiques seraient ainsi expliqués. Des similitudes avec l'état hémodynamique du patient cirrhotique sont d'ailleurs retrouvées.

L'hémodynamique rénale est aussi celle rencontrée dans l'endotoxémie ou encore dans la cirrhose avant la survenue d'un syndrome hépatorénal. Le trait dominant est la diminution du flux sanguin rénal et plus particulièrement de la perfusion corticale d'où le risque en cas d'état de choc d'insuffisance rénale aiguë [23]. La production des médiateurs de la vasoconstriction rénale est importante (thromboxane et endothéline), mais une contre-régulation vasodilatatrice par les prostaglandines demeure. Comme chez le patient cirrhotique, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens précipite l'insuffisance rénale.

Quelques particularités séparent pourtant l'atteinte rénale de l'ictère de celle de la cirrhose. Elles résultent d'une action spécifique des acides biliaires. Ainsi, il a été démontré chez l'animal une action délétère synergique des acides biliaires et de l'ischémie rénale, l'insuffisance rénale aiguë apparaissant uniquement lorsque les deux facteurs sont réunis.

Un autre effet des acides et sels biliaires est l'induction d'une natriurèse exacerbée. Ainsi les pathologies sévèrement obstructives telles que réalisées par les cholangiocarcinomes s'accompagnent d'une excrétion urinaire élevée de Na ; une sécrétion inappropriée de facteur atrial natriurétique a été démontrée chez l'animal [24]. De ce fait, les patients ne retiennent pas leur sodium dans les situations de restriction sodée ; ils ont une réponse natriurétique exacerbée à l'expansion volémique, qui les distingue des patients cirrhotiques. À l'hypovolémie relative due à la baisse des résistances s'ajoute donc une hypovolémie absolue que la période de réanimation pourra en toutes occasions majorer. La rétention sodée, dans le cadre des ictères, ne surviendra que très tardivement au stade de cirrhose biliaire alors qu'elle est d'emblée présente dans la cirrhose alcoolique.

Conduite vis à vis des risques de l'ictère par rétention

Puisque les risques sont fonction du degré d'obstruction biliaire, quantité d'auteurs ont proposé le drainage biliaire préopératoire et à l'évidence seul un drainage interne peut être efficace. Cette théorie a été confirmée chez l'animal. Ainsi, chez le rat dont la voie biliaire a été liée, l'induction d'une péritonite par ligature caecale entraîne une mortalité de 83 % réduite à 25 % par un drainage biliaire interne palliatif, le drainage biliaire externe étant quant à lui sans effet [25].

De tels résultats ont été contestés chez l'homme puisque la pose préopératoire de stent s'est révélée décevante dans les sous-populations sans infection des voies biliaires ou sans atteinte

de la coagulation. Malgré une diminution de la bilirubinémie, elle n'améliorait pas le pronostic de la chirurgie voire elle en aggravait les conséquences [26]. Cependant des études méthodologiquement mieux construites apportent des arguments en faveur d'un drainage interne ou de l'apport entéral de bile drainée par voie externe [27, 28]. Ceci n'est pas confirmé par les méta-analyses récentes qui restent sujettes à caution, car incluant des pathologies hépatiques, mais aussi pancréatiques, bénignes ou malignes, des drainages de délais et durées variables internes ou externes avec ou sans réinstillation [29]. Cette ambiguïté est confirmée par une récente étude multicentrique rétrospective non randomisée regroupant exclusivement des tumeurs de Klastkin. Les résultats diffèrent selon que l'on draine le foie droit ou gauche [30].

D'autres approches préventives ont été proposées. Il s'agit de l'administration entérale préopératoire de sels biliaires, de lactulose, d'antibiotiques ou de cholestyramine [31]. L'ensemble de ces thérapeutiques, visant à diminuer l'endotoxémie liée à l'ictère, a fait l'objet de quantités d'études malheureusement méthodologiquement contestables. Il n'y a pas à l'heure actuelle de preuve formelle de leur efficacité.

De ce fait, beaucoup d'espairs reposent sur l'utilisation de l'acide ursodeoxycholique. En stimulant la sécrétion biliaire, en diminuant la toxicité des autres sels biliaires et en s'opposant à l'apoptose hépatocytaire, il a été démontré des résultats encourageants dans des pathologies cholestasiantes comme la cholangite sclérosante et plus récemment la cholestase aigüe gravidique [32].

Concernant les conséquences hémodynamiques et rénales, des preuves existent quant à l'intérêt de maintenir une bonne volémie [13]. L'appréciation des pressions de remplissage est utile d'autant qu'une altération myocardique est associée. La prévention de l'insuffisance rénale passerait pour certains auteurs par l'administration de mannitol qui minimiserait les conséquences de l'ischémie. Bien que devenue un standard dans la pratique, cette méthode n'a toujours pas été formellement évaluée. Au contraire, dans un essai randomisé, un effet délétère du mannitol a été décrit et rapporté à la déshydratation induite par la diurèse osmotique. En tout état de cause, la tolérance des AINS ou d'autres néphrotoxiques est très faible. Ainsi un traitement par aminoside induit chez le sujet ictérique un risque rénal 6 fois plus élevé que chez le sujet normal.

4. CONCLUSION

L'ictère de réanimation pose moins de problèmes diagnostiques, le panel des étiologies s'étant affiné ces dernières années. L'état d'ictère cholestatique s'accompagne cependant de modifications hémodynamiques et rénales qui imposent une prise en charge adaptée. Enfin la gestion optimale de l'ictère par rétention reste encore très débattue.

RÉFÉRENCES

1. Tshihara T, Kaito M, Takeuchi K, et al. Role of UGT1A1 mutation in fasting hyperbilirubinemia. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 678-82.
2. Fevery J. Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver Int.* 2008; 28: 592-605.
3. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 322-42.
4. Ferenci P, Zollner G, Trauner M. Hepatic transport systems. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(suppl):105-12.
5. Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 357-85.
6. Milkiewicz P, Roma MG, Elias E, et al. Pathobiology and experimental therapeutics in hepatocellular cholestasis: lessons from the hepatocyte couplet model. *Clin Sci* 2002 ; 102 : 603-14.
7. Sapey T, Mendler MH, Guyader D, et al. Respective value of alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase and 5' nucleotidase serum activity in the diagnosis of cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 259-63.
8. Claridge LC, Armstrong MJ, Booth C, et al. Gilbert's syndrome. *BMJ.* 2011 19; 342: d2293.
9. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000; 32 Suppl 1: 77-88.
10. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354: 731-9.
11. Miljkovic MM, Dobric S, Dragojevic-Simic V. Accuracy and reproducibility of two scales in causality assessment of unexpected hepatotoxicity. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37: 196-203.
12. Kramer L, Jordan B, Druml W, et al; Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care, ASDI Study Group. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients--a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2007; 35: 1099-104.
13. Nessler N, Launey Y, Aninat C, et al. Clinical review: The liver in sepsis. *Crit Care* 2012; 16: 235.
14. Grau T, Bonet A, Rubio M, et al. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Crit Care* 2007; 11: R10.
15. Balfe DM, Ralls PW, Bree RL, et al. Imaging strategies in the initial evaluation of the jaundiced patient. *American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Radiology* 2000; 215:125-33.
16. Brienza N, Dalfino L, Cinnella G, et al. Jaundice in critical illness: promoting factors of a concealed reality. *Intensive Care Med* 2006; 32: 267-74.
17. Thomson SJ, Cowan ML, Johnston I, et al. 'Liver function tests' on the intensive care unit: a prospective, observational study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1406-11.
18. Lescot T, Karvellas C, Beaussier M, et al. Acquired Liver Injury in the Intensive Care Unit. *Anesthesiology* 2012; 117: 898-904.
19. Clements WDB, Erwin P, Mc Caigue MD, et al. Conclusive evidence of endotoxaemia in biliary obstruction. *Gut* 1998; 42: 293-9.

20. Jiang WG, Puntis MCA. Immune dysfunction in patients with obstructive jaundice, mediators and implications for treatments. *HPB Surgery* 1997; 10: 129-42.
21. O'Neil S, Hunt J, Filkins J, et al. Obstructive jaundice in rats results in exaggerated hepatic production of tumor necrosis factor-alpha and systemic and tissue tumor necrosis factor-alpha levels after endotoxin. *Surgery* 1997; 122: 281-7.
22. Moezi L, Dehpour AR. Cardiovascular abnormalities in obstructive cholestasis: the possible mechanisms. *Liver Int* 2013; 33: 7-15.
23. Kramer HJ. Impaired renal function in obstructive jaundice: roles of the thromboxane and endothelin systems. *Nephron* 1997; 77: 1-12.
24. Martinez-Rodenas F, Pereira JA, Jimenez W, et al. Circulating bile is the main factor responsible for atrial natriuretic peptide release in experimental obstructive jaundice. *Br J Surg* 1998; 85: 480-4.
25. Gouma DJ, Coelho JCU, Schlegel JF, et al. The effect of preoperative internal and external biliary drainage on mortality of jaundiced rats. *Arch Surg* 1987; 122: 731-4.
26. Heslin MJ, Brooks AD, Hochwald SN, et al. A preoperative biliary stent is associated with increased complications after pancreato-duodenectomy. *Arch Surg* 1998; 133: 149-54.
27. Kamiya S, Nagino M, Kanazawa H, et al. The value of bile replacement during external biliary drainage. *Ann Surg* 2004; 239: 510-7.
28. Padillo FJ, Briceno J, Cruz A, et al. Randomized clinical trial of the effect of intravenous fluid administration in patients with obstructive jaundice undergoing endoscopic drainage. *Br J Surg* 2005; 92: 39-43.
29. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD005444.
30. Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2013; 100: 274-83.
31. Pain JA, Cahill CJ, Gilbert JM, et al. Prevention of postoperative renal dysfunction in patients with obstructive jaundice: a multicenter study of bile salts and lactulose. *Br J Surg* 1991; 78: 467-9.
32. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, et al. Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1492-501.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt