

- Gén:
- La protéine Bence-Jones est constituée de 2 chaînes libres d'immunoglobulines de faible poids moléculaire (κ et λ). Cette protéine (paraprotéine) est néphrotoxique.
 - Une urine normale ne contient pas de protéine de Bence Jones dans les urines.
 - La protéine Bence-Jones est produite par des plasmocytes dégénérés et peut être détectée par immunofixation dans les urines. Le volume urinaire requis pour détecter cette protéine est de 40-60 mL. Lorsque la concentration de la protéine Bence-Jones est faible (c.à.d. env. 50 mg/L), 60 mL d'urines sont nécessaires.
 - La présence de cette protéine contribue au diagnostic de certaines maladies, principalement le myélome, voir section «DD:» ci-après.

En pratique clinique

- Lorsqu'on cherche les chaînes légères dans les urines (respectivement la protéine Bence-Jones), le paramètre «protéines» sur le stix urinaire peut se révéler négatif parce que le stix urinaire n'indique que la présence d'albumine et pas celle des paraprotéines, comme c'est le cas de la protéine Bence-Jones.
 - Si on suspecte un myélome, il est recommandé de faire les investigations suivantes:
 - Analyse sanguine:
 - Électrophorèse des protéines (+ immunofixation)
 - Analyse urinaire:
 - Spot urinaire (60 mL): recherche de chaînes légères (κ , λ)
 - Urines/24 h: électrophorèse des protéines + immunofixation
- DD:
- La protéine Bence-Jones est positive dans les situations suivantes:
 - Myélome multiple (positive chez 70 % des patients)
 - Macroglobulinémie de Waldenström (positive chez 20 % des patients)
 - Amyloïdose (positive chez 50 % des patients)
 - Lymphomes non-Hodgkiniens (positive chez 35 % des patients)
 - Rarement positives:
 - Néoplasies (poumon, intestin, rein, os)
 - Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

Bilirubine

- N:
- Bilirubine (totale): 2-18 $\mu\text{mol/L}$ (ou 0.1-1 mg/dL)
 - Bilirubine conjuguée (= bilirubine directe): 0-4 $\mu\text{mol/L}$ (ou 0.1-1 mg/dL)
 - Facteurs de conversion: «mg/dL en $\mu\text{mol/L}$ »: $\times 17.1$; « $\mu\text{mol/L}$ en mg/dL»: $\times 0.058$.
- Gén:
- La bilirubine est un produit de dégradation de l'hème (env. 0.5 mmol/24 h). Liée à l'albumine, la bilirubine non conjuguée (hydrophobe et neurotoxique) sera transportée dans le foie et conjuguée par la glucuronyl-transférase en bilirubine conjuguée, ainsi rendue hydrophile. Pour rejoindre la lumière intestinale au niveau de la papille duodénale (Vater), la bilirubine conjuguée passe à travers le système biliaire (canalicules biliaires, canal cholédoque). Arrivée au duodénum, la bilirubine sera hydrolysée et déconjuguée par des enzymes bactériens en formant ainsi:
 - Urobilinogène (incolore; mais l'urobiline est colorée)
 - 80 % seront excrétés par les selles sous forme d'urobiline \rightarrow selles brunes
 - 20 % seront réabsorbés dans le jéjunum \rightarrow cycle entéro-hépatique, expliquant les faibles quantités dans le plasma et dans les urines.
 - Stercobilinogène (incolore, mais la stercobiline est colorée)
 - En partie excrété par les selles sous forme de stercobiline \rightarrow selles brunes
 - En partie réabsorbé au niveau du rectum \rightarrow circulation sanguine et excrétion de faibles quantités par les urines.
 - Même lors d'une hémolyse extensive, en l'absence d'une pathologie hépato-biliaire, la bilirubinémie ne dépasse généralement pas 80 $\mu\text{mol/L}$.

Clin: • Ictère

En pratique clinique

- L'ictère devient visible à partir d'une bilirubinémie totale de **> 40-50 $\mu\text{mol/L}$** (> 2-3 mg/dL).
- Plus une obstruction des voies biliaires est importante, plus l'urine devient foncée (bilirubine conjuguée $\uparrow\uparrow$) et plus les selles deviennent claires (stercobiline \downarrow).
- Aspect de l'urine en cas d'hyperbilirubinémie et diagnostic(s) potentiel(s):
 - Urine de couleur normale ou un peu plus foncée \rightarrow ictère hémolytique (urobilinogène \uparrow)
 - Urine très foncée \rightarrow ictère cholestatique (= ictère post-hépatique); dans cette situation, c'est la bilirubine conjuguée qui est augmentée.

- Prurit (les sels biliaires sont prurigènes)
- Diarrhées (la bile est laxative): Un excès de bactéries dans les intestins fait que la bilirubine déconjugée par leurs enzymes, ne pourra plus être réabsorbée au niveau du jéjunum et par conséquent ne pourra plus participer au cycle entéro-hépatique. Ceci est à l'origine des deux phénomènes suivants:
 - Trop de bile dans les selles exerçant un effet laxatif (la bile est laxative) \rightarrow diarrhée
 - Perte biliaire dans les selles \rightarrow syndrome de maldigestion
- Bradycardie (la bilirubine a un effet «digoxine-like»)

Clas: A. Ictère pré-hépatique (= ictère hémolytique)

Gén: • L'ictère pré-hépatique survient suite à une importante hémolyse, provoquant à une forte augmentation de la bilirubine non-conjuguée.

Étio: • Hémolyse (intra- et extravasculaire) de toute origine.

Lab: • Bilirubinémie non-conjuguée \uparrow (= bilirubine indirecte; elle est hydrophobe)
 • Urines: la couleur de l'urine est normale. Explication: La bilirubine non-conjuguée est hydrophobe et n'est ainsi pas excrétée par voie rénale \rightarrow couleur normale de l'urine. L'urobilinogène urinaire (qui est fortement augmentée) est incolore.
 • Selles: les selles sont foncées. Explication: Les selles sont foncées parce que la dégradation de la bilirubine est accentuée, ce qui augmente la concentration d'urobiline et de stercobiline (la stercobiline donne la couleur foncée aux selles).

B. Ictère intra-hépatique (= ictère hépatique)

Gén: • L'ictère intra-hépatique survient lors d'une altération du métabolisme de la bilirubine, englobant les mécanismes suivants:

- Recapture de la bilirubine
- Conjugaison de la bilirubine
- Transport de bilirubine conjuguée en dehors de l'hépatocyte
- Évacuation de la bile des canalicules biliaires dans les voies biliaires intra-hépatiques

Étio: • Voir section «Étio:»; hormis les points I.A et II.C.

Lab: • L'aspect des urines dépend du taux de la bilirubinémie conjuguée et celle des selles, du taux de stercobiline (explications sous «Ictère post-hépatique» \rightarrow p.

474 sous point C \rightarrow «Lab:»).

C. Ictère post-hépatique (= ictère cholestatique ou ictère obstructif)

Gén: • L'ictère post-hépatique est dû à une obstruction des voies biliaires (= ictère obstructif).
 • Plus l'obstruction des voies biliaires est prononcée....:

- plus les urines deviennent foncées (bilirubine conjuguée urinaire $\uparrow\uparrow$) et
- plus les selles deviennent claires (manque de stercobiline dans les selles).

En pratique clinique

Plus l'obstruction des voies biliaires est prononcée, plus les urines deviennent foncées et plus les selles deviennent claires.

- Étio: • Lithiase biliaire
 • Néoplasie:
 - Tumeur pancréatique
 - Tumeur de la vésicule biliaire
 - Cholangiocarcinome
 - Tumeur de l'ampoule de Vater
- Pancréatite aiguë/chronique
 - Cholangite sclérosante primitive
 - Cholangiopathie à IgG4
 - Sténoses des voies biliaires post-hépatiques (incl. post-opératoire)
 - Kyste cholédocien
 - Parasitoses (ex: ascaris, fasciola hepatica)

- Lab: • Bilirubine conjuguée ↑ (bilirubine directe; elle est hydrophile)
1. Obstruction complète des voies biliaires:
 - Les urines sont foncées: L'augmentation de la bilirubine conjuguée urinaire explique la couleur foncée des urines. Dans l'urine il n'y a pas d'urobilinogène, car le cycle entéro-hépatique est interrompu.
 - Les selles sont décolorées/clairées: La bilirubine n'arrive pas à pénétrer dans la lumière intestinale → diminution de la concentration de stercobiline (qui donne la couleur brune) et d'urobiline dans les selles → selles décolorées/clairées.
 2. Obstruction incomplète des voies biliaires:
 - La couleur des selles et des urines dépendent du degré de l'obstruction des voies biliaires permettant le passage de la bilirubine dans la lumière intestinale. Plus l'obstruction des voies biliaires est conséquente, moins de bilirubine gagne la lumière intestinale et moins d'urobilinogène est formée dans les selles → les selles deviennent décolorées/clairées et moins les urines sont foncées.

Étio: A. Hyperbilirubinémie non conjuguée:

1. Production de bilirubine augmentée (le taux de bilirubine est généralement < 70 µmol/L en l'absence d'une hépatopathie):
 - Hémolyse (intra- et extravasculaire)
 - Résorption d'hématome (extravasation de sang dans le tissu)
 - Dysérythropoïèse (troubles de l'incorporation de l'Hb dans les érythrocytes):
 - Anémie mégalo-blastique, anémie sidéroblastique, anémie ferriprive sévère
 - Intoxication au plomb
 - Maladie de Wilson
2. Altération de la recapture hépatique de bilirubine:
 - Insuffisance cardiaque; shunt porto-systémique
 - Cirrhose
 - Tumeurs hépatiques
 - Syndrome de Gilbert (certains patients)
 - Médicaments (ex: Rifampine, Probenécide). INFO: l'hyperbilirubinémie se normalise après 48 h, si le médicament en question est arrêté.
3. Altération de la conjugaison de la bilirubine:
 - Maladie de Gilbert; syndrome de Crigler-Najjar (types I et II)
 - Sepsis
 - Hépatopathies chroniques: cirrhose avancée, hépatite chronique
 - Hyperthyroïdie
 - Éthinylestradiol
 - Ictère du nouveau-né

B. Hyperbilirubinémie conjuguée:

1. Altération de la recapture sinusoidale de bilirubine conjuguée:
 - Syndrome de: Rotor, Dubin-Johnson
2. Cholestase intra-hépatique:
 - Hépatite alcoolique; NASH; hépatite virale, hépatite chronique
 - Hépatopathie terminale
 - Cholangite biliaire primitive
 - Toxi-médicamenteuse (ex: Chlorpromazine, arsenic)
 - États d'hypoperfusion (ex: sepsis)
 - Nutrition parentérale complète; cholestase post-opératoire
 - Fibrose kystique
 - Drépanocytose (crise hépatique)
 - Réaction du greffon contre l'hôte («graft-versus-host disease»)
 - Maladies infiltratives: sarcoïdose, tuberculose, amyloïdose, lymphome
 - Grossesse, cholestase gravidique du 3^e trimestre
 - Syndrome paranéoplasique
 - Maladie veino-occlusive
 - Infections (malaria, leptospirose)
3. Cholestase extra-hépatique (obstruction biliaire):
 - Lithiase biliaire
 - Tumeur pancréatique
 - Pancréatite aiguë/chronique
 - Néoplasie de l'ampoule de Vater
 - Cholangiocarcinome
 - Cholangite sclérosante primitive
 - Cholangiopathie à IgG4
 - VIH-cholangiopathie
 - Sténoses des voies biliaires extra-hépatiques (incl. post-opératoire)
 - Kyste cholécocien
 - Parasitoses (ex: ascaris, fasciola hepatica)

Lab: • Paraclinique des 3 types d'ictères:

	Ictère pré-hépatique (hémolytique)	Ictère hépatique (hépatique)	Ictère post-hépatique (cholestatique, obstructif)
Plasma			
Bilirubine non-conjuguée (= bilirubine indirecte)	↑↑↑	N/↑	N/↑
Bilirubine conjuguée (= bilirubine directe)	N/↑	↑↑	↑↑(↑)
Urine			
Couleur des urines	Normale	N/foncée	Foncée
Bilirubine conjuguée	N/↑	↑	↑↑(↑)
Urobilinogène	↑↑↑	↑	↓
Selles			
Couleur des selles	Foncée	Claire	Claire
Bilirubine	↑↑↑	↓	↓↓↓
Urobilinogène	↑↑↑	↓	↓↓↓

Tableau 1: Les 3 types d'ictère et les valeurs de laboratoire.

DD: • Exemples de quelques pathologies ictériques en fonction de la bilirubinémie:

Type d'hyperbilirubinémie	Unités SI	Unités traditionnelles
Hyperbilirubinémie non-conjuguée		
Syndrome de Gilbert	< 80 µmol/L	< 4.6 mg/dL
Hémolyse	30-80 µmol/L	1.7 - 4.6 mg/dL
Médicaments	30-100 µmol/L	1.7 - 5.8 mg/dL
Ictère du nouveau-né	< 280 µmol/L	< 16 mg/dL
Crigler-Najjar type 1	300-850 µmol/L	17.4 - 50 mg/dL
Crigler-Najjar type 2	< 350 µmol/L	< 20.3 mg/dL
Hyperbilirubinémie conjuguée		
Syndrome de Dubin-Johnson	< 80 µmol/L	< 4.6 mg/dL
Syndrome de Rotor	< 80 µmol/L	< 4.6 mg/dL
Hépatopathies acquises	jusqu'à 1000 µmol/L	jusqu'à 580 mg/dL

Tableau 2: Hyperbilirubinémie non-conjuguée versus conjuguée.

Diagnostic différentiel du rapport «bilirubine conjuguée/non-conjuguée»	
< 5 %	Hémolyse, syndrome de Gilbert
< 20 %	Bilirubine d'origine érythrocytaire
20-40 %	Bilirubine d'origine hépatique
40-60 %	Bilirubine d'origine hépatique et post-hépatique
> 50-60 %	Bilirubine d'origine post-hépatique (lithiase biliaire, tumeur du pancréas, tumeur des voies biliaires)

Tableau 3: Rapport bilirubine conjuguée/non-conjuguée.

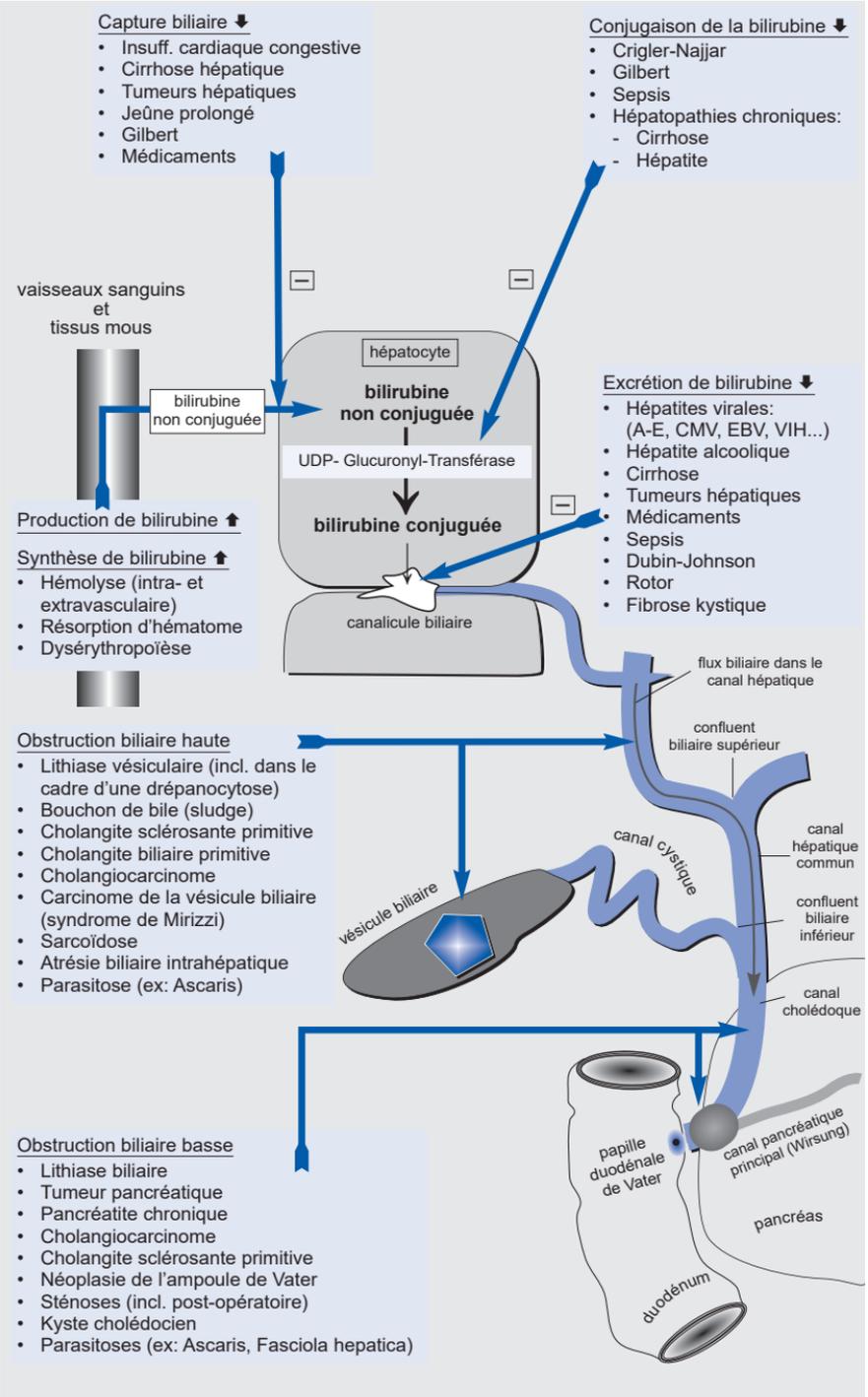


Illustration (simplifié): Ictère et approche anatomique.