



كلية الطب بسفاس
Faculté de Médecine de Sfax

3^{ème} Année Médecine (DCEM1)

MODULE DE PATHOLOGIE DIGESTIVE

Mini module

DIAGNOSTIC DES ICTERES A BILIRUBINE CONJUGUEE

Dr Manel MOALLA
Pr Lassaad CHTOUROU

Année universitaire 2025-2026

Objectifs éducationnels

- 1- Définir un ictère à bilirubine conjuguée et une cholestase
- 2- Expliquer les mécanismes physiopathologiques de l'ictère à bilirubine conjuguée
- 3- Etablir le diagnostic d'un ictère à bilirubine conjuguée sur les données cliniques, biologiques et morphologiques
- 4- Différencier sur les données cliniques et para cliniques un ictère à bilirubine conjuguée d'un ictère à bilirubine libre
- 5- Connaitre les principales étiologies des ictères à bilirubine conjuguée et établir une démarche diagnostique comportant une hiérarchie des examens complémentaires permettant d'aboutir au diagnostic étiologique

Plan

I/ INTRODUCTION-DEFINITION

II/ RAPPEL ANATOMIQUE

III/ RAPPEL DU METABOLISME DE LA BILIRUBINE

IV/PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ICTERE A BC CHOLESTATIQUE

V/ DIAGNOSTIC POSITIF D'UN ICTERE A BC CHOLESTATIQUE

1- Diagnostic Clinique

2- Diagnostic Biologique

VI/ DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE D'UN ICTERE A BC

1- Démarche diagnostique

1-1-Interrogatoire

1-2-Examen clinique

1-3-Biologie

1-4- Examens morphologiques

2- Etiologies

2-1- Cholestases extrahépatiques

2- 2- Cholestases intrahépatiques :

2-3- Hyperbilirubinémie conjuguée non cholestatique

VII/ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

VIII/ CONCLUSION

DIAGNOSTIC DES ICTERES A BILIRUBINE CONJUGUEE DE L'ADULTE

I/ INTRODUCTION-DEFINITION :

L'ictère est un syndrome clinique caractérisé par une coloration jaune des téguments et des muqueuses en rapport avec à une augmentation du taux de bilirubine plasmatique.

Le taux normal de la bilirubinémie totale est inférieur à 17 $\mu\text{mol/l}$. Les $\frac{3}{4}$ de la bilirubine sérique sont non conjugués et $\frac{1}{4}$ est conjugué à l'acide glucuronique.

On parle d'ictère lorsque la bilirubinémie totale dépasse 50 $\mu\text{mol/L}$ et de subictère lorsqu'elle est comprise entre 35 et 50 $\mu\text{mol/L}$.

Une hyperbilirubinémie est dite :

- à prédominance conjuguée (directe) si la BD >50%
- à prédominance non conjuguée ou libre (indirecte) si la BNC >70% .
- mixte si chacune des fractions de la bilirubine représente environ 50 %.

L'ictère à bilirubine conjuguée est dû essentiellement à une cholestase, c'est-à-dire à une diminution ou un arrêt de la sécrétion biliaire. La cholestase peut être due, soit à l'obstruction des voies biliaires, soit à l'arrêt ou à la diminution de la production de la bile par les hépatocytes. Lorsque la cholestase est extra-hépatique, on parle d'ictère par rétention.

Le diagnostic positif de l'ictère est facile. Il pose surtout un problème de diagnostic étiologique.

Le développement de l'imagerie et de l'endoscopie a facilité la prise en charge diagnostique.

II/ RAPPEL ANATOMIQUE :

La bile sécrétée par les hépatocytes est d'abord collectée par les voies biliaires intra-hépatiques et ensuite conduite du foie jusqu'au duodénum par les voies biliaires extra-hépatiques.

Les voies biliaires extra-hépatiques se composent des deux canaux hépatiques droit et gauche, de la voie biliaire principale et de la voie biliaire accessoire (figure n°1).

La réunion des deux canaux droit et gauche se fait au niveau du hile du foie et définit le confluent biliaire supérieur. Il se forme alors le canal hépatique commun. Il reçoit le canal cystique, au niveau du confluent biliaire inférieur, et devient, à partir de cette réunion, le canal cholédoque. Le canal hépatique commun et le cholédoque constituent la voie biliaire principale. Cette dernière se termine en fusionnant avec le canal pancréatique principal

(wirsung) dans l'ampoule hépato-pancréatique (ampoule de Vater) pour s'aboucher au niveau de D2 à travers la papille majeure.

La voie biliaire accessoire comprend la vésicule biliaire et le canal cystique .

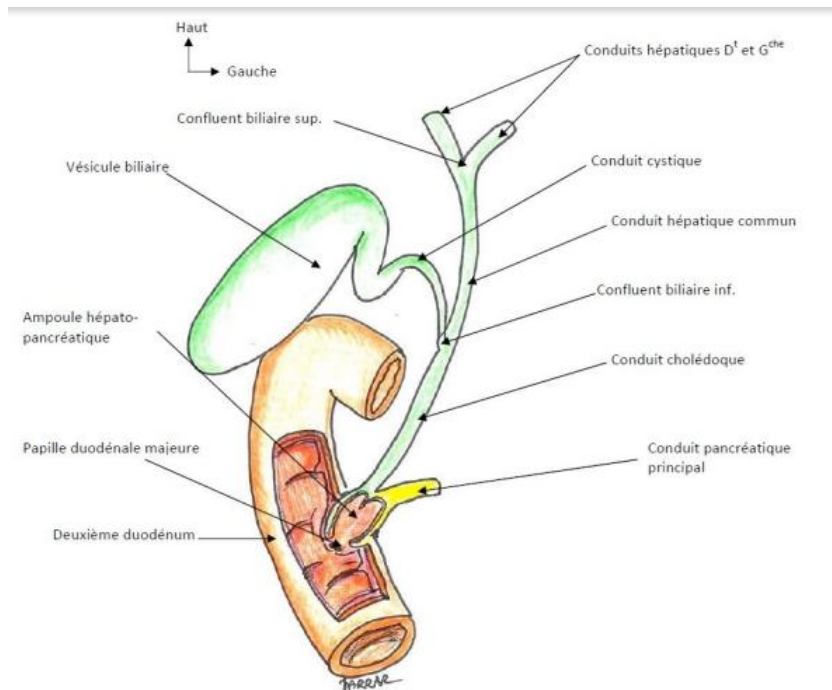


Figure 1 : Vue d'ensemble des voies biliaires extra-hépatiques

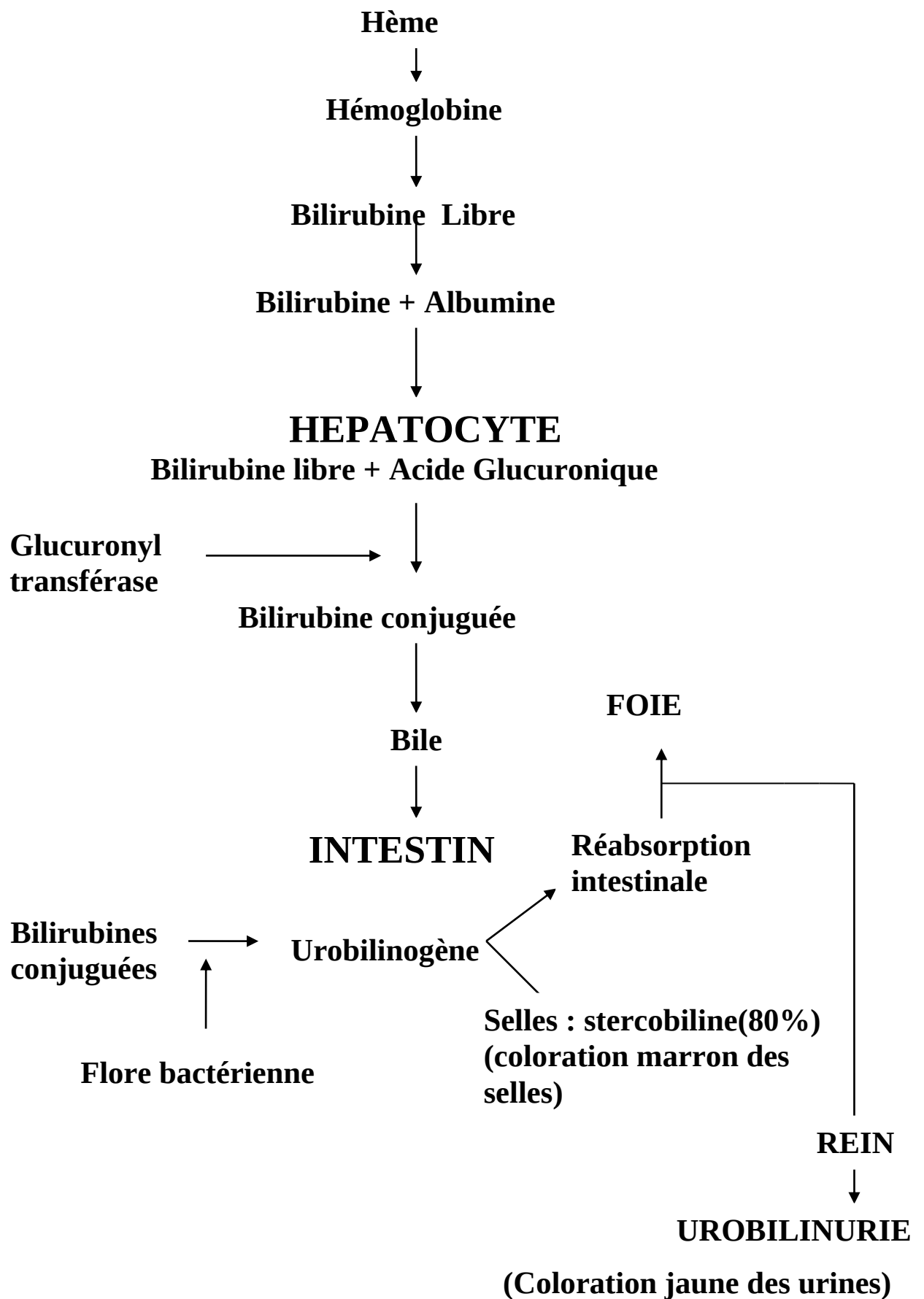
III/ RAPPEL DU METABOLISME DE LA BILIRUBINE :

Le métabolisme de la bilirubine passe par 4 principales étapes :

- 1. Etape de production périphérique de la bilirubine*
- 2. Etape sérique : Transport de la bilirubine jusqu'au foie*
- 3. Etape hépatique : Conjugaison de la bilirubine au niveau hépatique*
- 4. Etape intestinale et cycle entéro-hépatique*

En effet, la bilirubine provient principalement du catabolisme de l'hémoglobine. La bilirubine libre fixée à l'albumine, est captée par les hépatocytes, conjuguée par la glucuronyltransférase puis transportée au pôle biliaire de l'hépatocyte. Elle est d'abord excrétée dans la bile puis éliminée dans le tube digestif, où elle est transformée en urobilinogène sous l'action de bactéries intestinales. La plus grande partie de ces urobilinogènes (80%) est éliminée dans les matières fécales auxquelles ils donnent leur coloration marron. Une petite partie de ces urobilinogènes est réabsorbée par l'intestin ; une fraction (1%) est éliminée dans les urines aux quelles elle donne leur coloration jaune ; une

fraction (10 à 20%) est captée par le foie et est éliminée dans la bile : *cycle enterohépatocytaire* (Figure n°2).



IV. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ICTERE A BILIRUBINE CONJUGUEE CHOLESTATIQUE :

1. Types de cholestase :

Les obstacles des voies biliaires intra-hépatiques et extra-hépatiques ainsi que les lésions du pôle biliaire des hépatocytes entraînent une altération du flux biliaire et une cholestase. On distingue selon le siège de l'obstacle au flux biliaire :

a. Cholestase intra-hépatique :

Elle est due à une anomalie du flux biliaire au niveau du parenchyme hépatique. Elle est secondaire à l'un des deux mécanismes suivants :

- L'obstruction des voies biliaires intra-hépatiques
- L'altération des systèmes de transport au niveau de l'hépatocyte ou au niveau des canalicules biliaires.

b. Cholestase extra-hépatique :

Elle est due à une anomalie du flux biliaire au niveau des voies biliaires extra-hépatiques.

2. Conséquences de la cholestase :

a. Retentissement d'amont : dû au reflux des constituants de la bile dans le sang :

La rétention de la bilirubine → ictère et couleur foncée des urines.

La rétention des sels biliaires → prurit et urines mousseuses.

La rétention de cholestérol → xanthomes et xanthelasma.

b. Retentissement d'aval : dû au déficit en bilirubine conjuguée dans l'intestin :

Le déficit en urobilinogène fécal → décoloration de selles.

Le déficit en acides biliaires → malabsorption :

- La malabsorption des graisses entraîne une stéatorrhée et un amaigrissement
- La malabsorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) et entraîne des troubles de la coagulation
- La malabsorption du calcium

V/- DIAGNOSTIC POSITIF D'UN ICTERE A BC CHOLESTATIQUE:

Le diagnostic clinique repose sur la constatation d'un ictère qui peut être associé à d'autres signes.

* L'ictère : coloration jaune verdâtre des téguments et des muqueuses, il peut se limiter au début à une coloration des conjonctives et du dos de la langue. L'intensité de l'ictère est variable en fonction du taux de la bilirubinémie.

* Prurit : inconstant, parfois révélateur précédant l'ictère, avec des lésions de grattage.

* Urines foncées, brunes, parfois mousseuses

* Selles décolorées dites « mastic » si l'arrêt de la sécrétion biliaire est total

En cas de cholestase prolongée on peut retrouver :

* des xanthomes ou des xanthélasmas et rarement une neuropathie xanthémateuse.

* une stéatorrhée (malabsorption des graisses due à une carence des sels biliaires au niveau de la lumière de l'intestin grêle).

2- Diagnostic Biologique :

- Une augmentation de la bilirubinémie conjuguée
- Une augmentation des phosphatases alcalines sériques (PAL)
- Une augmentation des gamma-glutamyl-transpeptidases (gamma GT)
- Une augmentation des 5' nucléotidases
- Une augmentation du taux des acides biliaires (le plus spécifique mais pas de pratique courante)
- Autres signes, surtout en cas de cholestase prolongée :
 - *Hypercholestérolémie
 - *Baisse des vitamines liposolubles (A, D, E, K).
 - *Le taux de prothrombine (TP) peut être diminué avec un facteur V normal. Le test de koller est dans ce cas positif : correction du TP par injection parentérale de vitamine K.

VI/ DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE D'UN ICTERE A BC :

1- Démarche diagnostique :

1-1-Interrogatoire : il permet de préciser les éléments suivants :

- Origine géographique:
- Une profession à risque : domaine de la santé
- Les habitudes de vie et les facteurs de risques hépatitiques : scarification, tatouage, alcool, toxicomanie, prise de certains médicaments hépatotoxiques...
- Les antécédents : lithiase biliaire, chirurgie des voies biliaires, maladies auto-immunes, cancer, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)..
- Les caractéristiques de l'ictère : mode d'installation brutal ou progressif, l'évolution intermittente ou d'un seul tenant, facteurs déclenchant ou atténuant.
- Les signes associés : fièvre, douleur abdominale, AEG, syndrome pré ictérique, prurit.

1-2-Examen clinique :

* On appréciera :

- L'importance de l'ictère : subictère jusqu'à l'ictère flamboyant.
- La couleur des selles et des urines
- L'état général
- L'existence ou non d'une fièvre.

* On cherchera :

- Une hépatomégalie dont il faut préciser les caractéristiques (bord inférieur, surface, consistance sensibilité).
- Une grosse vésicule signant un obstacle néoplasique au dessous de l'abouchement du cystique.
- Des signes d'hypertension portale et d'insuffisance hépato-cellulaire.
- Un cancer pouvant s'accompagner de métastases hépatiques (rectum, sein, prostate, thyroïde, cutané, ...) et des adénopathies périphériques.

1-3-Biologie :

1-3-1. Biologie d'orientation :

- Numération formule sanguine : recherche d'une hyperleucocytose (angiocholite, septicémie), d'une anémie (ampullome vatérien).
- Transaminases : très augmentées ($>10 \times N$) : on évoque une hépatite aiguë mais aussi une migration calculeuse. Le taux des ASAT $>$ ALAT oriente vers une hépatite alcoolique ou médicamenteuse ou une migration calculeuse.

- Taux de prothrombine et facteur V.

1-3-2. Biologie de valeur étiologique :

- Electrophorèse des protéines : à la recherche d'une hypoalbuminémie, une hypergamma-globulinémie et bloc β -gamma orientant vers une cirrhose.
- Marqueurs viraux
- Immunologie : anticorps antinucléaires (AAN), anticorps anti-mitochondries (AAM),
- Marqueurs tumoraux: AFP, CA19-9..

1-4- Examens morphologiques :

1-4-1- Echographie abdominale :

C'est l'examen de première intention. L'échographie abdominale recherche une dilatation des voies biliaires intrahépatiques et extrahépatiques témoignant de l'existence d'un obstacle sur les voies biliaires. Cette dilatation peut manquer dans 10 % des cas, en cas d'obstacle intermittent (lithiase biliaire) ou débutant. L'absence de dilatations des voies biliaires témoigne habituellement d'une cholestase intrahépatique.

L'échographie abdominale renseigne également sur la nature de l'obstacle (fiabilité de 60 %) : lithiase biliaire, cancer pancréatique...

Dans 95 % des cas, le siège de l'obstacle et sa nature sont fortement suspectés.

En cas de doute, d'autres examens doivent être demandés :

1-4-2- Scanner abdominal :

Il a une sensibilité comparable à celle de l'échographie abdominale pour la détection d'une dilatation des voies biliaires ; mais il est plus performant pour la détermination de la nature de l'obstacle notamment pancréatique.

1-4-3- Bili ou cholangio-IRM :

Elle constitue une méthode d'imagerie médicale non invasive. Elle est très performante pour établir le diagnostic de l'obstruction biliaire, et pour déterminer le siège et la nature de l'obstacle. Elle permet une cartographie des voies biliaires. Cet examen a remplacé l'opacification invasive des voies biliaires (CPRE).

1-4-4- Echo-endoscopie (EE) :

Cette technique est plus performante que l'échographie et le scanner, dans l'exploration de la région bilio-pancréatique. Elle permet de détecter les tumeurs de petite taille (<2cm) du pancréas, de l'ampoule de Vater et de la VBP surtout distale. Elle est aussi de grande utilité

dans le diagnostic des lithiases de la VBP (Sb = 97 %). De plus, elle permet la réalisation de biopsies échoguidées.

Cependant, les limites de cet examen sont : son caractère invasif, son accès limité et son coût.

1-4-5- Duodénoscopie :

Permet l'exploration de la région ampullaire en cas de suspicion d'une tumeur de cette région avec la possibilité de faire des biopsies.

1-4-6- Opacification directe rétrograde endoscopique (CPRE) ou percutanée :

C'est un examen invasif qui est souvent intégré dans la prise en charge thérapeutique : sphinctérotomie endoscopique, prothèse, drainage percutané.

2- Etiologies :

2-1- Cholestases extrahépatiques :

Les trois principales étiologies sont :

2-1-1-Lithiase de la voie biliaire principale :

C'est la cause la plus fréquente de cholestase extrahépatique.

- Terrain : Souvent une femme obèse ayant des antécédents de coliques hépatiques ou de lithiase vésiculaire connue.
- Tableau d'angiocholite avec installation dans un ordre chronologique en 12-36h d'une douleur puis d'une fièvre puis d'un ictère → triade de Charcot. (actuellement critères de tokyo)
- L'ictère est souvent fluctuant
- Biologie : cholestase ictérique, cytolyse rapidement résolutive, syndrome inflammatoire biologique en cas d'angiocholite
- L'échographie permet le diagnostic en montrant une lithiase vésiculaire et plus rarement une lithiase de la VBP. La dilatation des voies biliaires est inconstante. En cas de doute, le diagnostic sera confirmé par l'échoendoscopie ou bili-IRM.

2-1-2-Cancer de la tête du pancréas :

- Souvent un homme âgé (50 à 60 ans), facteur de risque : Tabac, pancréatite chronique
- Diabète récent.
- Le diagnostic est le plus souvent facile : **ictère nu** (sans fièvre ni douleur abdominale) évoluant d'un seul tenant (fonce sans rémission) ; associé à un prurit et une altération de l'état général.
- L'examen de l'abdomen trouve un gros foie de cholestase mais surtout une grosse vésicule (Loi de Courvoisier et Terrier).

- Le diagnostic est confirmé par l'échographie et la tomodensitométrie +/- l'écho-endoscopie (pour les lésions < 2cm) qui permettront également d'apprécier le bilan d'extension loco-régional.

L'échographie peut montrer une hypertrophie tissulaire hétérogène de la tête du pancréas à contours irréguliers avec une dilatation bicanalaire (voie biliaire principale et wirsung).

Le scanner est le gold standard. Il est très performant pour caractériser la tumeur pancréatique, pour déterminer le bilan d'extension loco-régional.

En cas de doute diagnostique, une biopsie peut être réalisée soit scanno-guidée ou avec l'écho-endoscopie.

La CPRE est indiquée en cas de nécessité de drainage biliaire.

2-1-3-Rupture d'un kyste hydatique dans les voies biliaires :

- Notion de contage : milieu rural avec notion de contact avec les chiens et les moutons
- Clinique : HMG avec état général conservé. Typiquement tableau d'angiocholite +/- choc anaphylactique
- La biologie peut montrer une hyperéosinophilie sanguine et une sérologie hydatique positive.
- Le diagnostic repose principalement sur l'échographie abdominale. Elle permet de confirmer le diagnostic en visualisant le kyste hydatique du foie et la dilatation de la VBP qui peut contenir des images échogènes sans cône d'ombre.
- La CPRE est indiquée pour le drainage biliaire

2-1-4- Autres causes :

- Ampullome vatérien :

Tableau pseudo-tumoral (comme le cancer du pancréas avec ictère nu évoluant d'un seul tenant) ou pseudo-lithiasique avec ictère fluctuant et des épisodes d'angiocholite. On peut trouver un méléna ou une anémie ferriprive qui sont très évocateurs du diagnostic. La duodénoscopie avec biopsies permet de faire le diagnostic des tumeurs exocanaliaires (intra-duodénales) et la TDM ou l'écho-endoscopie pour les tumeurs intracaniales. L'imagerie montre une dilatation bicanalaire, la tumeur et son extension.

- Cholangiocarcinome (Tumeur des voies biliaires extrahépatiques):

Terrain : homme âgé de plus de 65 ans, Cholangite sclérosante, malformation des voies biliaires

Clinique = cancer pancréas. Lorsque l'atteinte est en aval de l'abouchement du canal cystique, l'examen clinique peut mettre en évidence une grosse vésicule.

Le siège le plus fréquent est le hile hépatique = Tumeur de Klatskin

L'échographie montre la dilatation des voies biliaires. La Bili-IRM est l'examen de référence et permet de faire le diagnostic qui sera confirmé par une biopsie sous guidage radiologique ou per-endoscopique (Brossage par CPRE).

- Tumeur de la vésicule biliaire envahissant la voie biliaire principale :

La présence d'un ictère signifie une tumeur avancée étendue à la VBP. Terrain : femme âgée

Les signes cliniques sont dominés par les douleurs de l'hypochondre droit, l'amaigrissement et l'ictère.

L'échographie abdominale et surtout la bili-IRM montrent l'image tumorale vésiculaire avec souvent des calculs ou des calcifications. Le pronostic de ce cancer est redoutable, car le diagnostic est le plus souvent tardif.

- Pancréatite chronique :

L'ictère est secondaire à la compression de la VBP qui peut être due à un pseudokyste pancréatique ou à un nodule de fibrose pancréatique.

Terrain : Homme, 40-50 ans, alcoolisme (>100g/jr), tabagisme

Clinique : Douleurs pancréatiques, stéatorrhée, Diabète, amaigrissement

ASP (oblique 3/4) : **calcifications** L1 L2, pathognomoniques

Echo/TDM : modifications morphologiques du pancréas,

dilatation irrégulière du Wirsung, calcifications, Pseudokyste

EE ou Bili-pancréato-IRM: surtout PC débutante

- Cholangite sclérosante primitive :

C'est une maladie rare.

Selon le siège, elle peut être responsable d'une cholestase intra ou extrahépatique.

Elle est due à une inflammation chronique fibrosante des VBIEH

Terrain: Homme, 40 ans, MICI associée (RCH++)

Cholestase chronique → cirrhose, cholangiocarcinome

Biologie : anticorps pANCA +

Bili-IRM : examen de référence : aspect en chapelet : sténoses longues + dilatations relatives

aspect d'arbre mort

- Sténose cicatricielle de la VBP ou Adénopathies comprimant la VBP

- Lithiase du cystique avec syndrome de Mirrizi :

Il s'agit d'une complication rare de la lithiase vésiculaire qui est secondaire à une compression de la VBP par un calcul vésiculaire enclavé dans le cystique ou l'infundibulum.

- Parasitoses hépatobiliaires : ascaridiose, distomatose.

2- 2- Cholestases intrahépatiques :

2-2-1- Sans anomalies focales du parenchyme hépatique :

a- Avec cytolyse importante :

Les hépatites virales, médicamenteuses, alcoolique, auto-immunes : Le contexte clinique est souvent évocateur (contage récent, consommation d'alcool ou de médicament hépatotoxique). La biologie oriente le diagnostic par les marqueurs sérologiques au cours des hépatites virales ou les auto-anticorps au cours des hépatopathies auto-immunes. La confirmation diagnostique peut parfois nécessiter la pratique d'une biopsie hépatique.

b- Sans cytolyse importante :

- Cirrhose

- Maladies de surcharge : Maladie de Wilson, hémochromatose

- Cholangite biliaire primitive :

C'est une inflammation chronique **destructrice** non suppurative des canaux biliaires inter-lobulaires. Terrain : Femme (90%), 55 ans

Clinique : Prurit ancien, asthénie, HMG, signes d'HTP, mélanodermie, Syndrome sec associé++. Biologie : IgM élevés, anticorps anti-mitochondries +

La PBF n'est pas systématique. Si elle est faite, elle montre une cholangite lymphocytaire destructrice

- Cholangite sclérosante primitive

- Hépatites granulomateuses, sarcoïdose.

- Hépatopathies gravidiques :

* cholestase gravidique * stéatose hépatique aiguë gravidique

- Autres causes :

* infections

* paranéoplasique (cancer du rein)

* cholestase récurrente bénigne (anomalie de l'élimination des acides biliaires).

2-2-2- Avec anomalies focales du parenchyme hépatique :

- Tumeur hépatique maligne primitive ou secondaire.

- kyste hydatique du foie.

- Abscess du foie.

2-3- Hyperbilirubinémie conjuguée non cholestatique :

2-3-1 - Maladie de Dubin-Johnson :

Maladie héréditaire autosomique récessive. Elle est due à une diminution de l'excrétion biliaire de la bilirubine conjuguée (anomalie du transporteur canaliculaire). L'ictère est

habituellement fluctuant chez un sujet jeune. La biologie montre un bilan hépatique normal hormis l'hyperbilirubinémie. Le foie a une couleur brun foncé à la PBF, presque noire. C'est une maladie entièrement bénigne qui ne nécessite aucun traitement.

2-3-2- Maladie de Rotor :

Elle est due à un trouble de stockage de la bilirubine conjuguée. La PBF ne montre pas de pigments bruns. Le pronostic est excellent et elle ne nécessite aucun traitement.

VII/ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Sur le plan clinique, le diagnostic différentiel d'un ictère à BC se pose essentiellement avec un ictère à bilirubine libre (BNC). Le bilan biologique permet de faire facilement le diagnostic après le dosage des deux fractions de la bilirubine.

Les éléments du diagnostic différentiel sont donnés dans le tableau n°1.

Tableau n° 1 :

Les éléments du diagnostic différentiel entre un ictère à BC et un ictère à BNC :

	Ictère à BC	Ictère à BNC
Ictère	Jaune verdâtre	Jaune orange
Urines	Foncées	Clares
Selles	Décolorées de façon partielle ou totale	Normales
Prurit	Parfois	Absent

Les principales étiologies d'un ictère à bilirubine non conjuguée sont :

*** L'hémolyse :** c'est la cause la plus fréquente, liée à la destruction exagérée des globules rouges. Il peut s'agir d'une hémolyse acquise ou congénitale, aiguë ou chronique. Cliniquement, on a des signes d'anémie et une splénomégalie. A la biologie, des stigmates d'hémolyse : anémie régénérative, haptoglobine effondrée, LDH augmentées et le test de coombs direct peut être positif.

***La maladie de Gilbert :** Affection autosomique récessive ; fréquente (3 à 10 % de la population) due à une diminution de l'activité de la glucuronyl transférase (déficit partiel). Il est souvent révélé à l'enfance mais parfois à l'âge adulte. L'ictère peut être déclenché par le stress ou certains médicaments et il peut être amélioré par certains inducteurs enzymatiques

(ex. Phénobarbital). Cette maladie est caractérisée par l'augmentation de la bilirubine non conjuguée sans anomalie de la biologie hépatique ni hémolyse. Il s'agit d'une maladie bénigne et de bon pronostic.

* **La maladie de Crigler Najjar** : Affection autosomique récessive due à un déficit total (type 1) ou partiel (type 2) de l'activité de la glucuronyl transférase. Pour le type 1, l'ictère apparaît dès les premiers jours de la naissance et le pronostic est sombre. Le type 2 est moins sévère avec un ictère qui s'améliore sous phénobarbital.

VIII/ CONCLUSION :

L'ictère est lié à une augmentation du taux de bilirubine dans le sang. Il peut s'agir d'un ictère à bilirubine conjuguée ou non conjuguée. Les causes sont multiples. Une démarche diagnostique rationnelle permet de poser le diagnostic étiologique de l'ictère.