

**Année universitaire 2025-26**  
**3<sup>ème</sup> année de médecine**

**PHYSIOPATHOLOGIE DES ICTÈRES**

**Pr A.Y. BOUAYED**

# Objectifs

I. Définir un ictère + Généralités

II. Connaitre le métabolisme de la bilirubine.

A/Production

B/Transport plasmatique

C/Capture Hépatique

D/Conjugaison Hépatique

E/Excrétion Biliaire

F/Devenir Intestinal

III. Classification Physiopathologique du mécanisme des Ictères

A/Ictères à BNC

B/ Ictères à BC hépatitique

C/Ictères à BC post hépatitique

# I/ Définir un ictère et Généralités

- Coloration jaune des téguments (peau, muqueuses et conjonctives) due à une hyperbilirubinémie totale **>15 à 20 mg/L** (> à 25-30 mmol/l)
- 2 formes:
  - ✓ Bil non conjuguée « BNC » ou indirecte ou Bil libre.
  - ✓ Bil conjuguée « BC » ou bil directe

**BT = 3 à 12 mg/L** (soit 5 à 20  $\mu\text{mol/L}$ )

**BC = 0 à 3 mg/L** (soit 0 à 5  $\mu\text{mol/L}$ )

**BNC = 3 à 9 mg/L** (soit 5 à 15  $\mu\text{mol/L}$ )



## **II/ Métabolisme de la bilirubine**

**Comprendre la physiopathologie des ictères est essentiel  
pour diagnostiquer et traiter  
la cause sous-jacente**

**Pour bien comprendre, on peut résumer le métabolisme de la bilirubine en 4 étapes clés:**

**la production- le transport- la conjugaison (foie) –l'excrétion**

**et chaque étape correspond à un mécanisme précis et une atteinte à ce niveau donne un type d'ictère particulier**

# A/ Production

## 1- Origine : Destruction des GR sénescents ( durée de vie 120 j)

par les cellules phagocytaires du SRE **de la rate++** , du foie, de la MO



sont éliminés dans la circulation

l'hémoglobine constituant principal des GR est une protéine qui véhicule l'oxygène et qui donne au sang sa couleur rouge)

## 2- Processus: l'Hb est décomposé en:

**Hème**

globine

sous l'action de l'hème oxygénase

L'hème est converti en **Biliverdine**

la biliverdine réductase.



est réduite en **BNC (bil libre ou indirecte)** insoluble et toxique

# Destruction des GR (hémolyse physiologique)

Les GR ont une durée de vie moyenne d'environ **120 j**. En fin de vie, ils deviennent rigides et sont éliminés principalement par le système réticulo-endothélial (la rate, mais aussi le foie et la MO).

## 1- Capture et phagocytose:

Les GR âgés perdent leur déformabilité et sont piégés dans les sinusoides spléniques pour être phagocytés par les macrophages.

## 2- Dégradation de l'hémoglobine

À l'intérieur du macrophage, l'hémoglobine est dégradée en 2 p :

### a) Globine

Protéine → dégradée en **acides aminés** réutilisés par l'organisme

### b) Hème qui subit plusieurs transformations :

## 3- Métabolisme de l'hème

Hème → biliverdine

Par l'enzyme **hème oxygénase**

Biliverdine → bilirubine non conjuguée (libre)

Par la **biliverdine réductase**

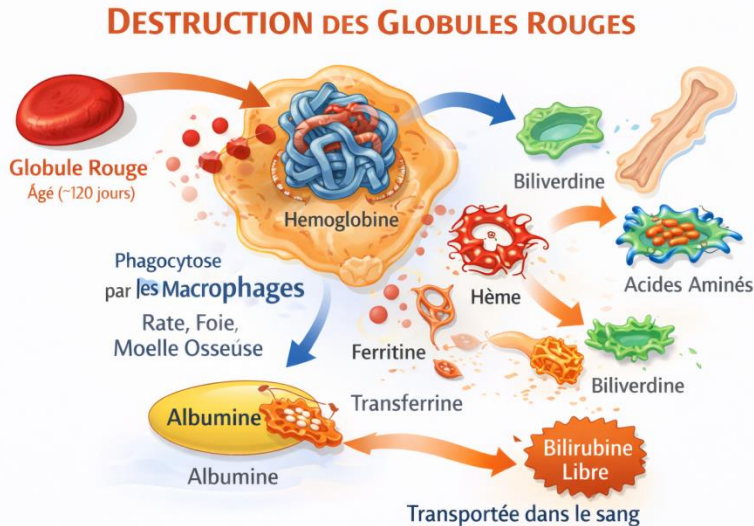
Cette bilirubine libre (BNC) est :

- \* **Lipophile: se dissout dans les graisses**
- \* **Insoluble dans l'eau**
- \* Potentiellement toxique

## 4- Transport dans le sang: La BNC se fixe à l'**albumine** :

**Complexe bilirubine-albumine**

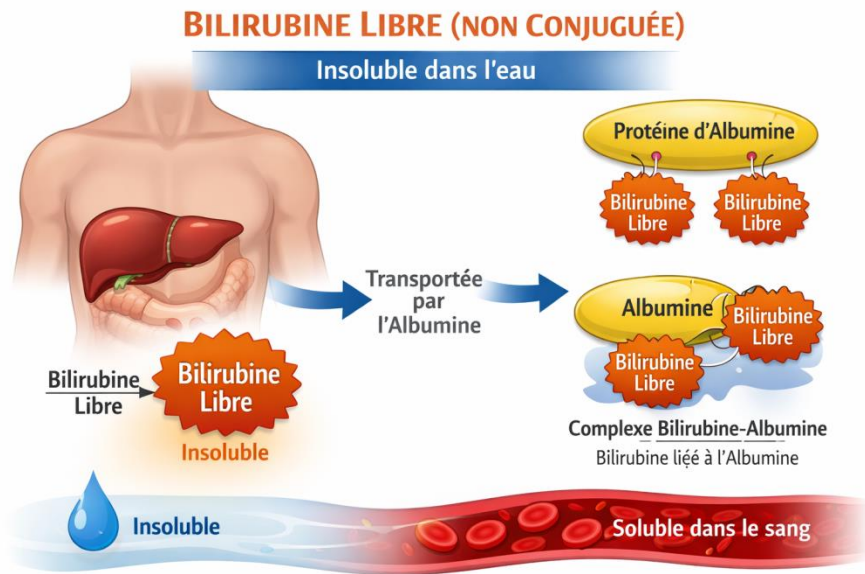
- \* Permet son transport dans le plasma
- \* Empêche sa diffusion dans les tissus



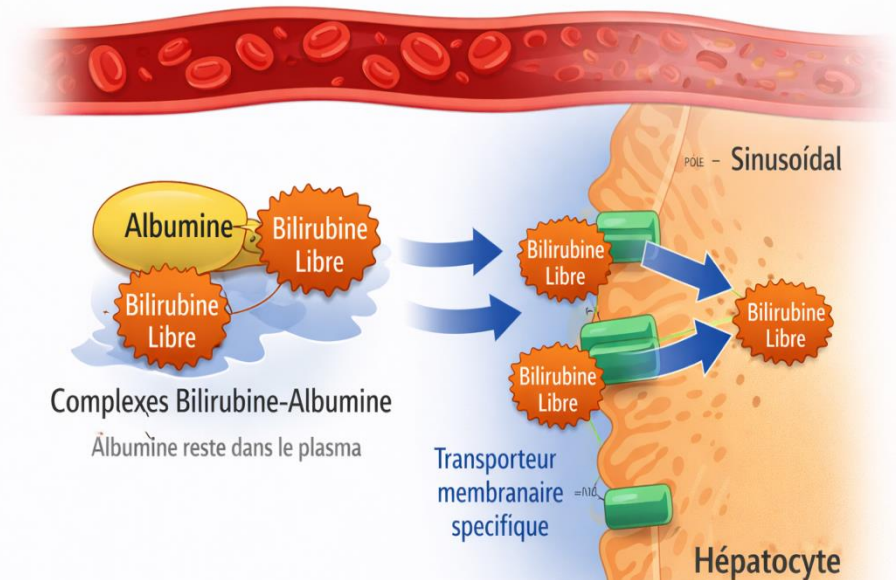
## B/Transport plasmatique

- la BL est un produit toxique et insoluble en milieu hydrique (pas de BL dans les urines), circule dans le sang totalemt liée à l'albumine. Toute fraction non liée à l'albumine est biologiquement active est neurotoxique.
- Une fois arrivé au foie par la circulation portale.
- La BL fixée à l'albumine, est captée au pôle sinusoïdal des hépatocytes par des capteurs membranaires spécifiques, alors que l'albumine reste dans le plasma:

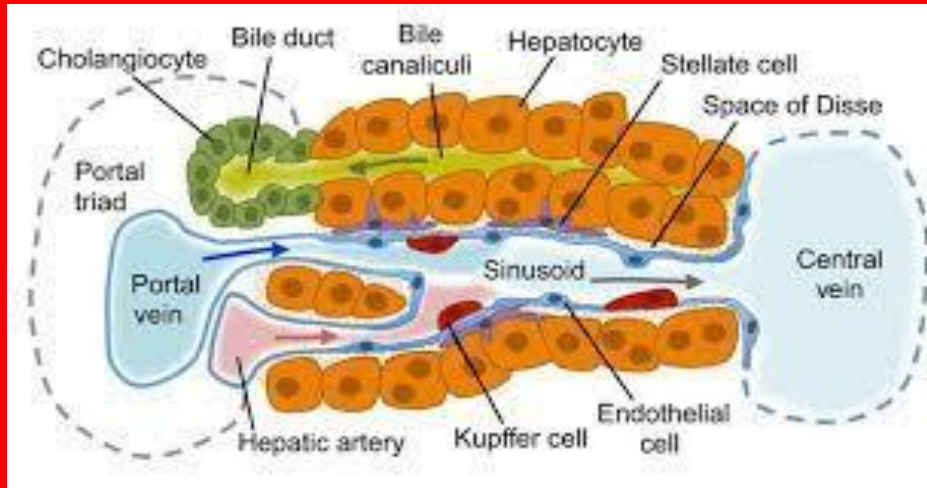
**300 mg de BL sont formés /24H**



## CAPTATION DE LA BILIRUBINE LIBRE PAR L'HÉPATOCTYTE



# C/Capture Hépatique : L'Entrée dans l'Hépatocyte



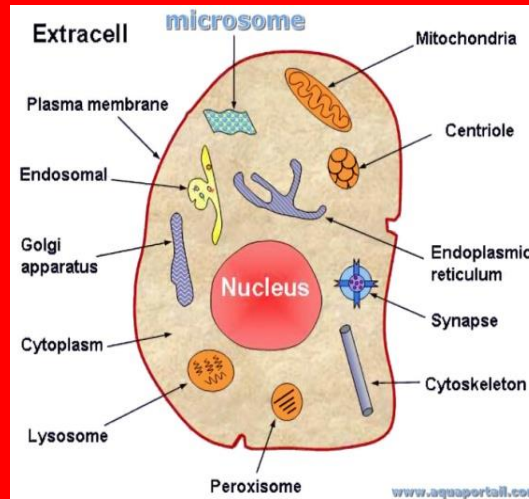
Le pôle sinusoidal de l'hépatocyte est la face en contact avec le sang

- Arrivée À la surface des hépatocytes, la BNC se dissocie de l'albumine au niveau des sinusoides hépatiques.
- Elle est ensuite **captée** par les hépatocytes **via des capteurs et transporteurs membranaires spécifiques**: Polypeptides transporteurs d'anions organiques (**OATP**)

**la captation est une étape clé pour efficacité du métabolisme**

- Une fois dans l'hépatocyte, la BNC se lie à des protéines cytoplasmiques (**ligandines**) Elles ont pour rôle d'éviter le reflux de la BNC vers le plasma et de la présenter à **l'enzyme de conjugaison (l'acide glucuronique)**.

# D/ Conjugaison Hépatique = La Solubilisation Indispensable



- C'est l'étape clé qui rend la BNC en BC (hydrophile et non toxique), permettant son excrétion biliaire.
- Elle se déroule dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes.
- La bilirubine est **conjuguée** avec l'acide glucuronique par l'enzyme clé de cette étape «**glucuronyltransférase (UGT1A1)**»

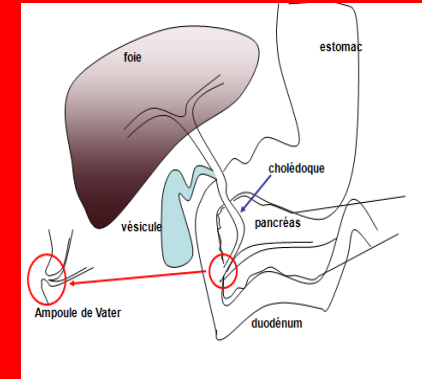
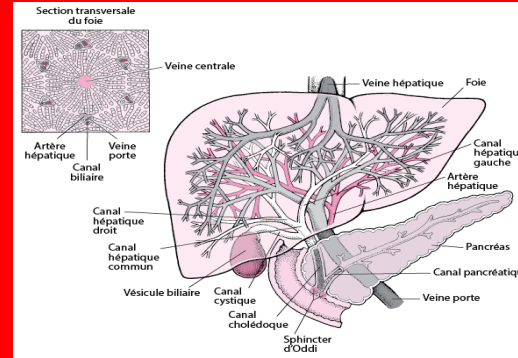
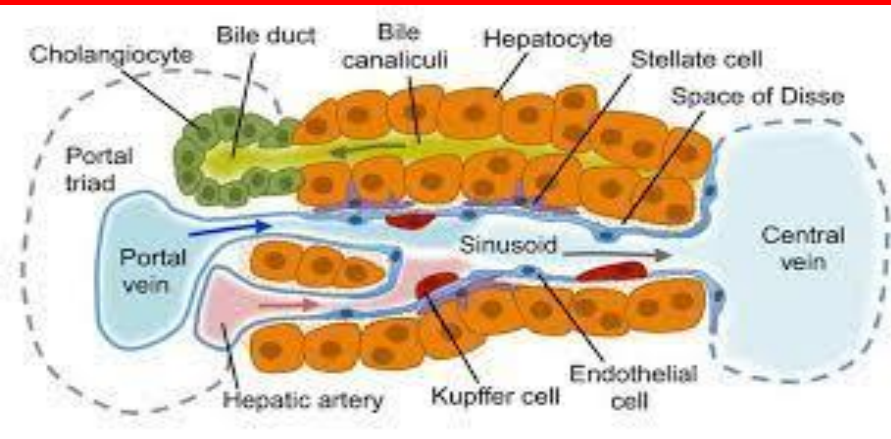
**Glycuro conjugaison**

Donne naissance

à la **bilirubine conjuguée** (hydrosoluble).

# E/ Excrétion Biliaire:

La BC est sécrétée dans la bile, puis excrétée dans l'intestin



- Une fois conjuguée, la BC doit être excrétée activement vers les canalicules biliaires **contre un gradient de concentration important des hépatocytes**.
- Cette étape est assurée par un transporteur majeur de la famille **ABC (ATP-Binding Cassette)** situé sur la membrane canaliculaire de l'hépatocyte et donc «un défaut fonctionnel ou de production de cette protéine peut entraîner une cholestase».
- La BC est ensuite éliminée dans la bile, s'écoulant par les canalicules biliaires, les canaux biliaires intra-hépatiques, puis les voies biliaires extra-hépatiques jusqu'au duodénum.

## F/ La Fin du Voyage: Devenir Intestinal

- Dans l'intestin et surtout le côlon, la BC se transforme en une série de composés incolores appelés: **UROBILINOGENES**
- Environ 10-20% de l'urobilinogène est réabsorbé et retourne au foie via la circulation portale (cycle entéro-hépatique de l'urobilinogène).
  - La plupart est réexcrétée dans la bile.
  - Une petite fraction de l'urobilinogène est éliminée dans les urines, où il est oxydé en **urobiline**, donnant la coloration jaune aux urines.
- La majorité (80-90%) de l'urobilinogène reste dans le côlon et est oxydée en **stercobiline**, pigment brun responsable de la coloration des fèces (selles).

# METABOLISME DE LA BILIRUBINE

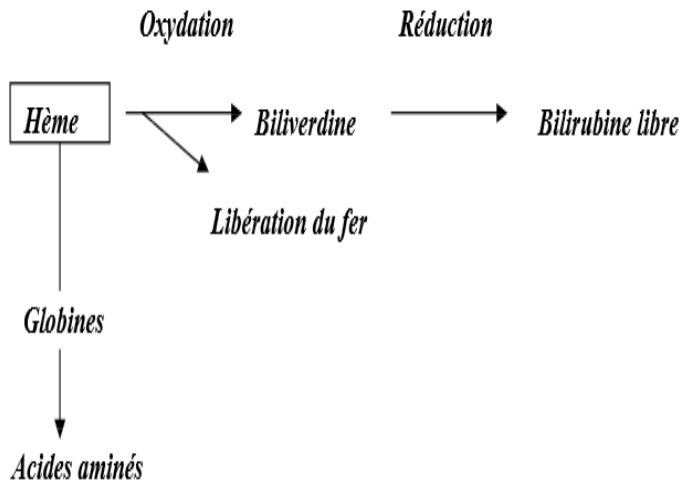
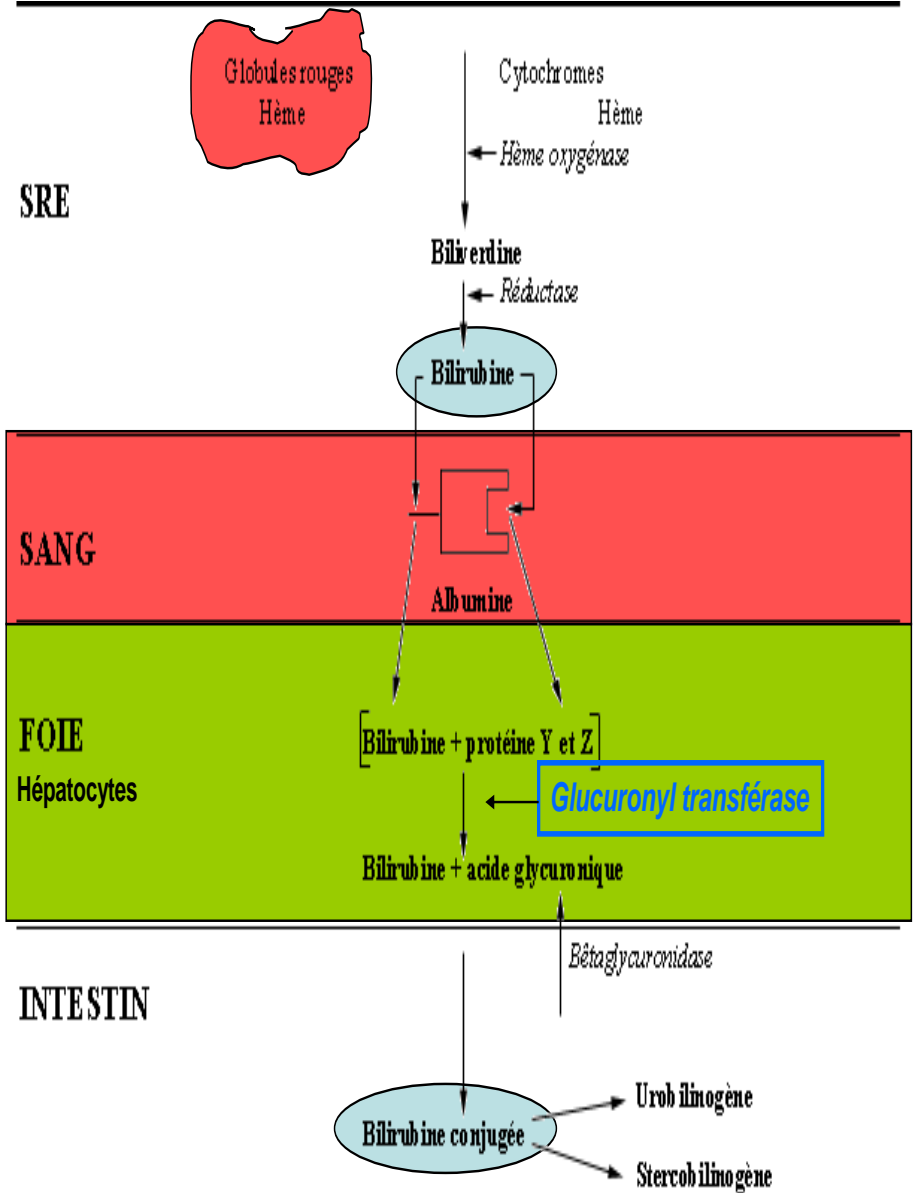
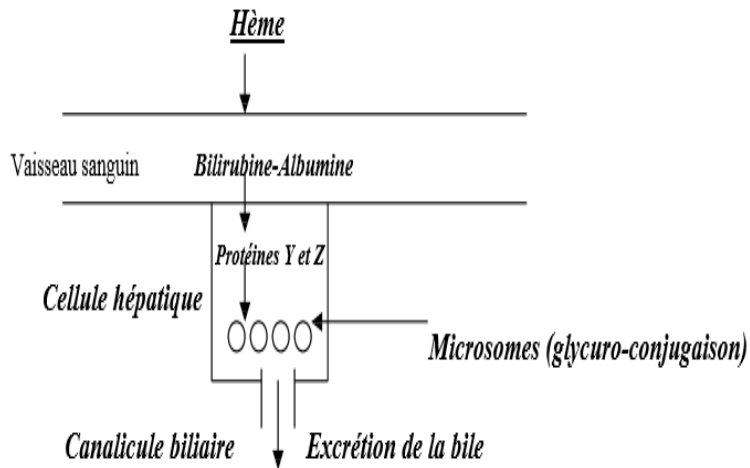
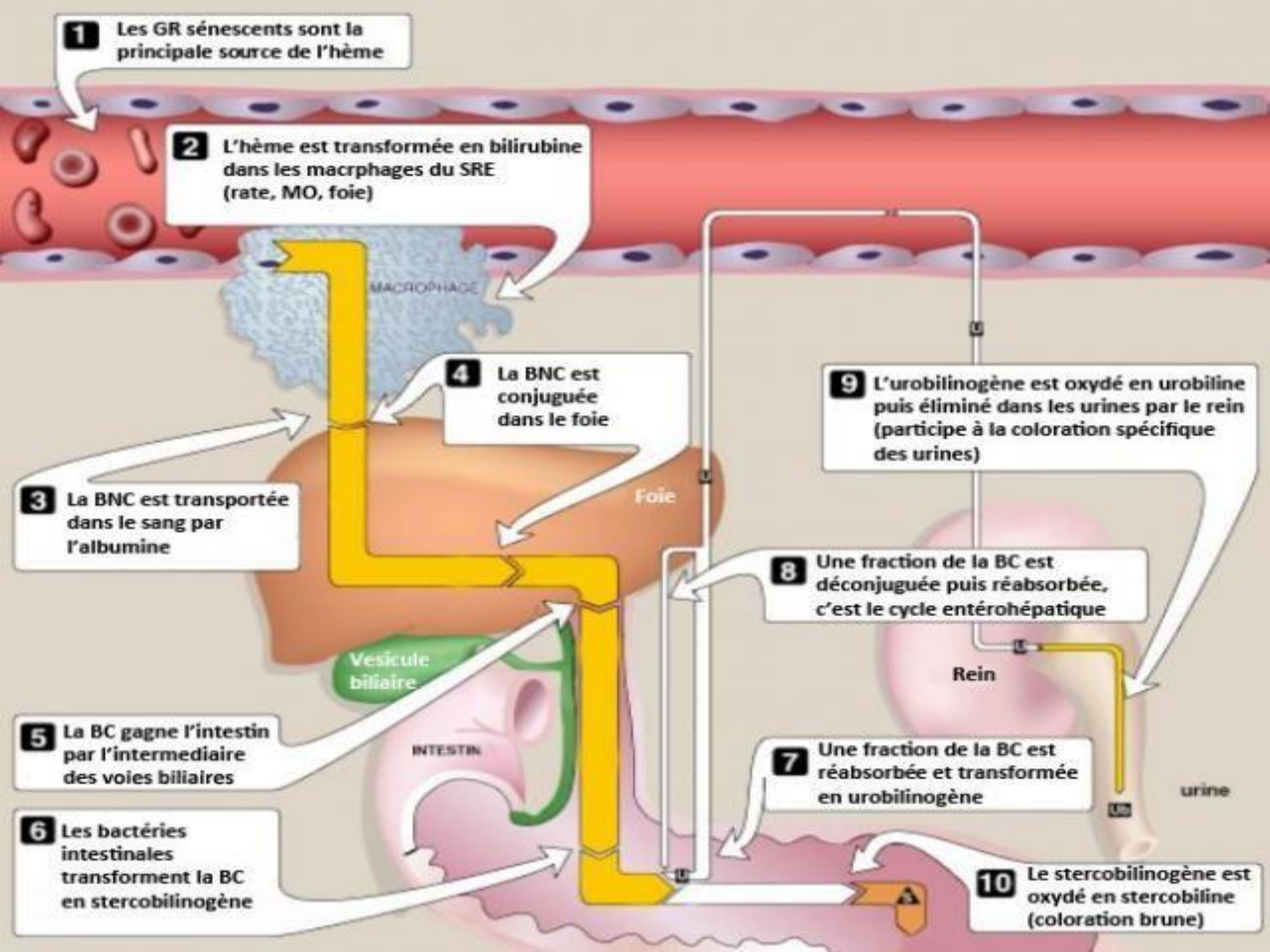


FIG 6. – Origine de la bilirubine





### **III. Classification Physiopathologique des Ictères : Où Réside le Problème ?**

- Se reflète généralement sur les paramètres biologiques:BT, BC, BNC.
- Oriente directement le diagnostic et le traitement

On distingue classiquement 3 grands types :

## ▪ ICTÈRES MÉDICAUX

### A/ Ictères à BNC: Ictères Pré-hépatiques:

1- Production excessive de BNC dépasse la capacité de capture et de conjugaison **du foie, par ailleurs sain:**

Destruction excessive des GR

\* **Hémolyse (drépanocytose, thalassémie, paludisme...)**

2- Défaut de captation hépatique : **le foie n'est pas sain**

Défaut des capteurs/transporteurs OATP. ou de la ligandine: rare

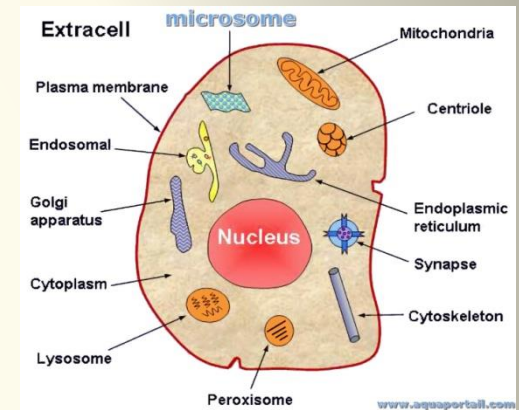
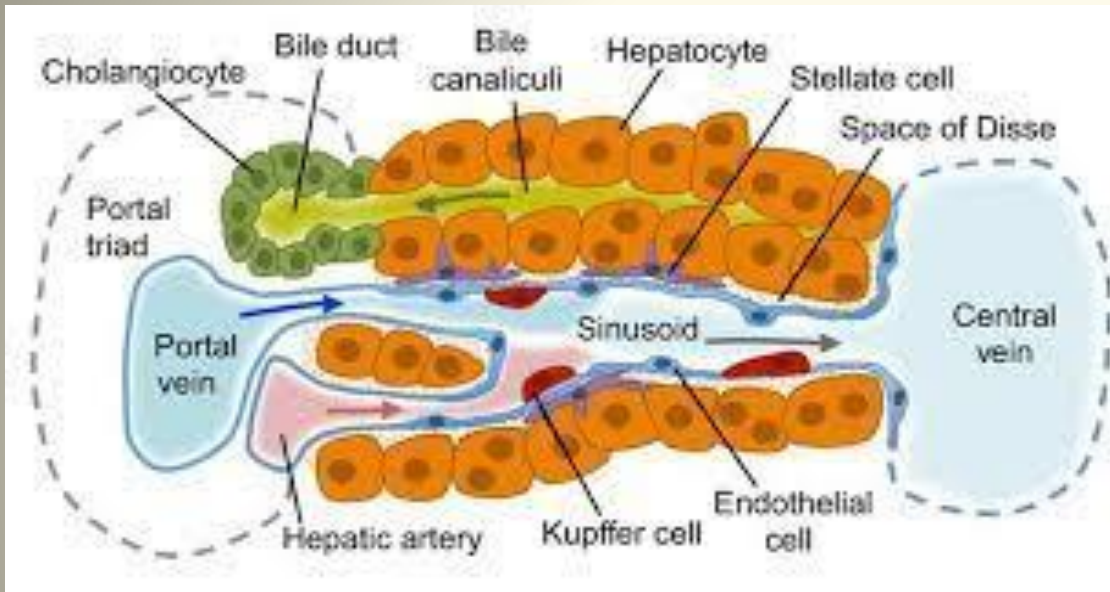
3- Défaut de conjugaison :

– **Syndrome de Gilbert** (défaut partiel de glucuronyl transférase «UGT1A1»):  
bénin et fréquent (5-10% de la population).

- **Crigler-Najjar type I et II** (déficit majeur UGT1A1): Grave, rare

– Ictère nucléaire du nouveau né

– Risque de kernictère (atteinte neurologique grave par dépôt de BNC dans les noyaux gris centraux).



## **B/ Ictères à BC : Ictères Hépatiques ou Hépato-cellulaires:**

Par altération de la fonction hépatique des hépatocytes,

### **☐ Cholestase intrahépatique : cholestase non chirurgicale**

#### **Défaut d'excrétion biliaire de la BC**

❖ Altération du transporteur **(ATP-Binding Cassette)** de la BC au niveau des canalicules biliaires → Dysfonction de la pompe à injection de la BC

– **Syndrome de Dubin-Johnson - Syndrome de Rotor**

Défaut d'excrétion et de stockage hépatique

**de la BC → puis passage dans le sang**

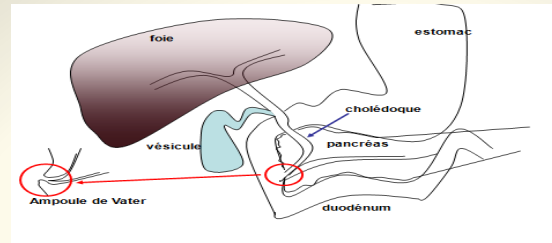
❖ ou ralentissement de l'évacuation de la bile sans obstruction mécanique majeure dans les voies biliaires: par Atteinte de la **cellule hépatique (Inflammation)**

– **Hépatites virales, alcooliques, toxiques ou Cirrhose:**

par Diminution du nombre d'hépatocytes fonctionnels

# ICTÈRES CHIRURGICAUX

## Ictères à BC: Ictères Post-hépatiques ou Cholestatiques Obstructifs



Par obstruction mécanique des voies biliaires extra-hépatiques (VBEH), empêchant l'écoulement normal de la bile vers l'intestin.

La BC s'accumule  dans le sang

### Les causes

- **Lithiase biliaire (calculs dans le cholédoque)**
- **Tumeurs** : Cancer de la tête du pancréas, cholangiocarcinome (tumeur des voies biliaires), cancer de l'ampoule de Vater
- **Sténoses post-chirurgicales**: complication d'une plaie de la VBP