

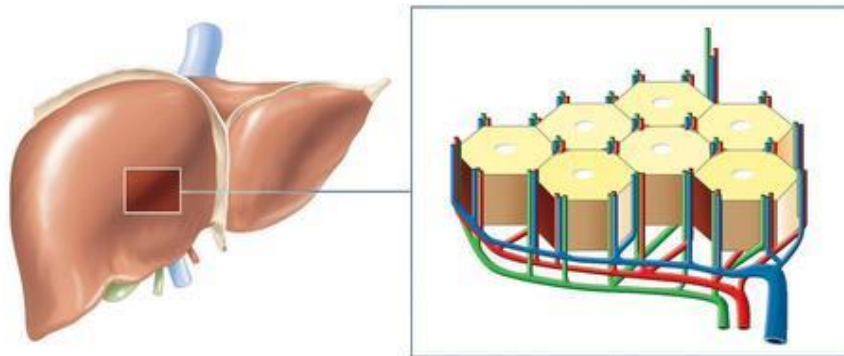
Université ABDERRAHMANE MIRA

Faculté de Médecine de BEJAIA

Cours : 3^{ème} année Médecine
(2023/2024)

Biochimie Clinique

Le foie : Pathologies et explorations biologiques



alamy - P805HG

Dr. Benyoussef

Introduction

Physiologie

Rappel anatomo-histologique

Fonctions hépatiques

Explorations Biologiques des fonctions hépatiques

Pathologies Hépatiques

Syndrome de Cytolyse hépatique : Hépatites

Syndrome de Cholestase

Ictères

Calculs biliaires

Syndrome de l'insuffisance hépato-cellulaire

Fibrose et cirrhose hépatique

Tumeurs hépatiques

Pathologies hépatiques et grossesse

Parasitoses hépatiques

Introduction

Le foie, organe le plus volumineux de l'organisme, assure plusieurs fonctions en rapport avec l'homéostasie du milieu intérieur

Il synthétise, stocke, transforme et élimine différentes substances, pour maintenir l'équilibre du milieu intérieur

L'exploration biologique des fonctions hépatiques permet de déceler et d'évaluer ses différents dysfonctionnements survenant au cours de pathologies très diverses (Infections, Inflammations, Anomalies congénitales, Tumeurs...etc)

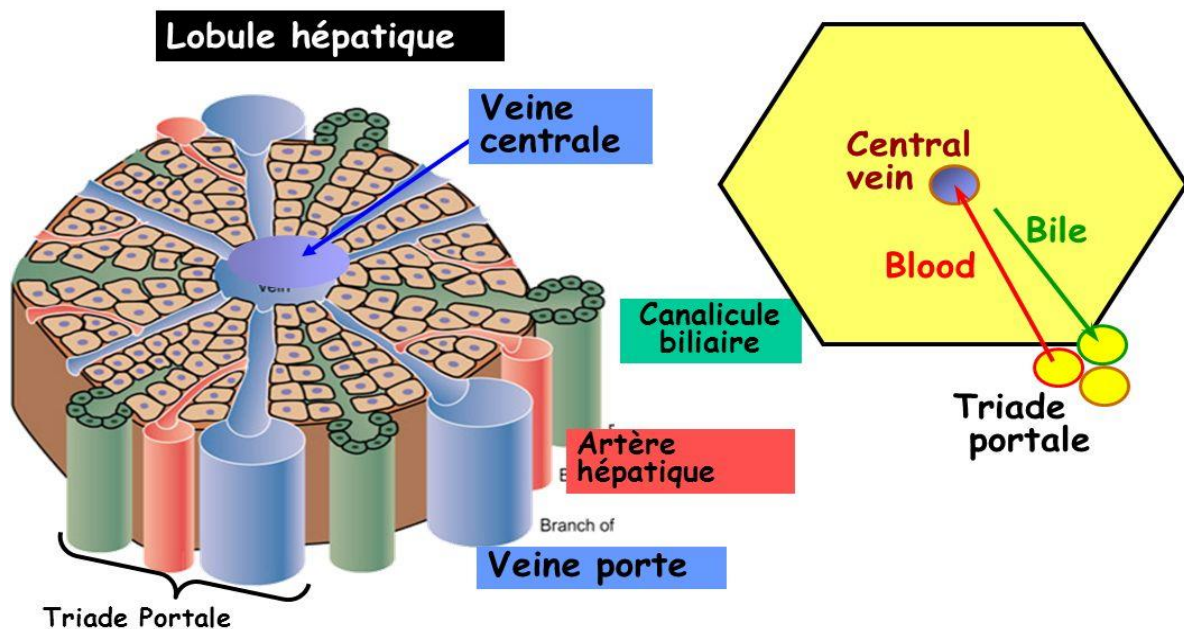
Physiologie

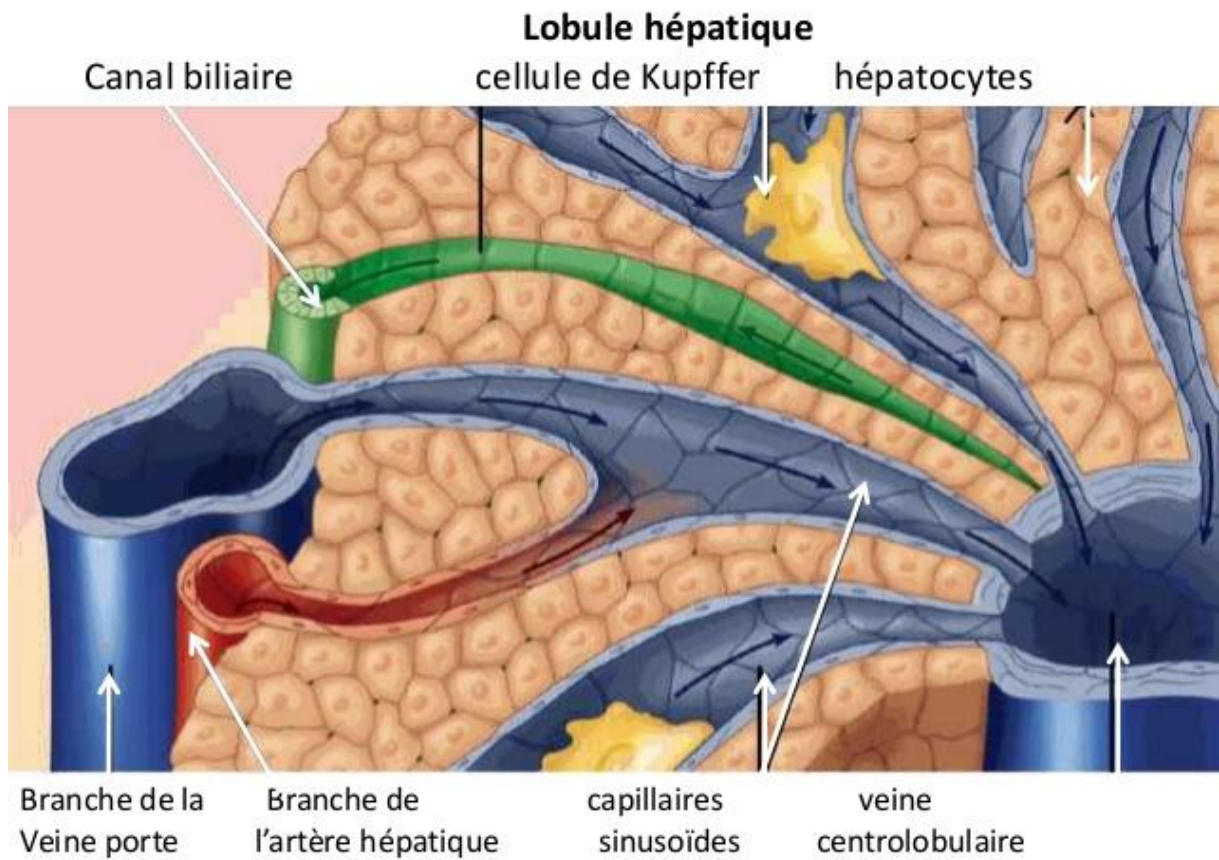
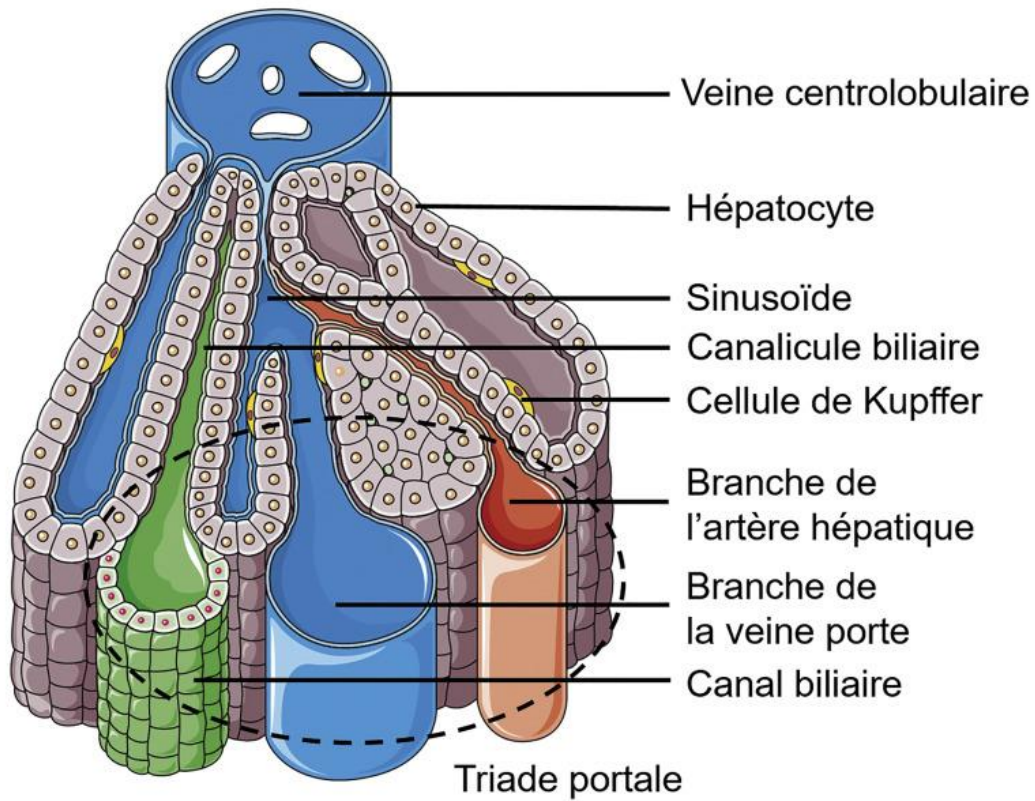
Rappel anatomo-histologique :

Organisation anatomique du lobule hépatique

Unité fonctionnelle du parenchyme hépatique (0,5 mm de diamètre)

Structure/Fonction du foie





- Chaque lobule est centré par une veine centrolobulaire, drainée par les veines sus-hépatiques
- En périphérie, le lobule est limité par les espaces porte, recevant chacun, une branche de la veine porte, une branche de l'artère hépatique et un canal biliaire (triade portale)
- Les travées des hépatocytes sont séparées par des capillaires : les Sinusoides, dans les quelles circulent le sang artériel et le sang portal jusqu'à la veine centrolobulaire

Types cellulaires

- **Hépatocytes**

Grosse cellule avec pole vasculaire (échange avec l'espace de Disse) et pole biliaire

Très riche en organites intracellulaires → grande activité métabolique

- **Cellules de l'espace sinusoidale**

Cellules endothéliales

- Constitue la paroi endothéliale discontinue des capillaires sinusoides

Cellules de Kupffer

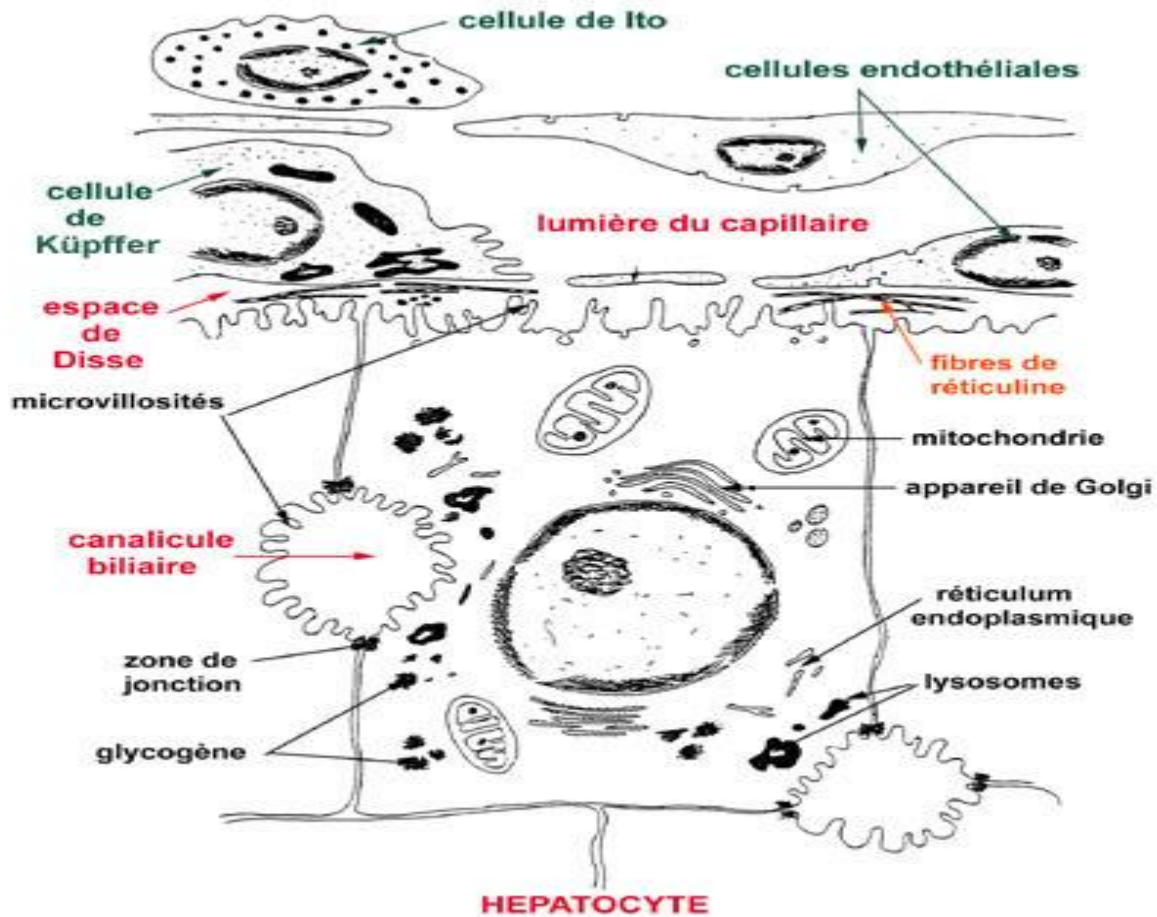
- Appartiennent au système macrophagique, libèrent divers médiateurs et agents cytotoxiques au cours de la réponse inflammatoire

Cellules étoilées (cellules d'Ito)

- Appartiennent à la famille des fibroblastes, participent à la synthèse de la matrice extracellulaire et, stockent la vitamine A

Matrice extracellulaire

- Matrice de Collagène, autour des veines centrolobulaires, et autour des vaisseaux et des canaux biliaires dans l'espace porte
- Par contre, autour de l'espace péri-sinusoidal, la matrice extracellulaire est lache
- Son remodelage (synthèse/dégradation) est influencé par l'équilibre protéases/anti-protéase au sein de la matrice
- Un déséquilibre de ce système peut conduire à une **Fibrose**



Zones fonctionnelles :

- Zone péri-portale

La teneur en O₂ et nutriments étant importante, dans cette zone, ont lieu :

- Oxydation des acides gras, et des acides aminés
- Néoglucogenèse
- Cycle de l'urée
- Synthèse du Cholestérol et des sels biliaires

NB : cette zone est sensible aux toxiques (alimentaires, alcool)

- Zone centro-lobulaire

Glycolyse, Voies des pentoses phosphates, synthèse des acides gras

NB : cette zone est sensible à l'ischémie (état de choc !)

Fonctions hépatiques

Métabolisme Energétique

Métabolisme des glucides, lipides et acides aminés

- En fonction de l'état énergétique (glycémie +++) de l'organisme, le foie ajuste ses voies métaboliques, en réponse à des **signaux hormonaux**, afin de maintenir la glycémie

Fonctions de Stockage

- **Glycogène**

Polymère de Glucose → régulation de la glycémie +++

- **Fer**

Sous forme de Ferritine et hémosidérine (protéine vieillie difficilement mobilisable)

- **Vitamines (A, B12)**

Fonctions de Synthèse

Glucose :

- Grâce à la néoglucogenèse à partir de substrats non glucidique → maintien de la glycémie, pour les tissus gluco-dépendants, au cours des pénuries en glucose

Corps cétonique :

- A partir des acides gras, afin de nourrir, avant tout, le cerveau (incapable de puiser des acides gras), au cours des pénurie en glucose

Protéines plasmatiques :

- Albumine
- Facteurs de coagulation
- Protéines de l'inflammation
- Protéines du Complément
- Transporteurs d'Hormones et de métaux (CBG, Transferrine...)
- Apo-Lipoprotéines (Apo A1, Apo B...)
- Les anti-protéases

Lipides et Lipoprotéines

- Cholestérol +++, et Triglycérides
- Estérification du cholestérol
- VLDL, HDL

Détoxification/Biotransformation

Détoxification de l'ammoniac

- Grâce au cycle de l'urée, qui convertit l'azote des acides aminés en **urée**, facilement éliminée dans les urines

Détoxification des substance oxydantes

- Réactions de réduction, grâce à des réducteurs endogène (**Glutathion +++)**

Biotransformation des métabolites endogènes et xénobiotiques

- But : rendre la molécule inactive et/ou hydrosoluble (excrétion biliaire ou urinaire)

1- Modifications chimiques de groupements fonctionnels (Phase I)

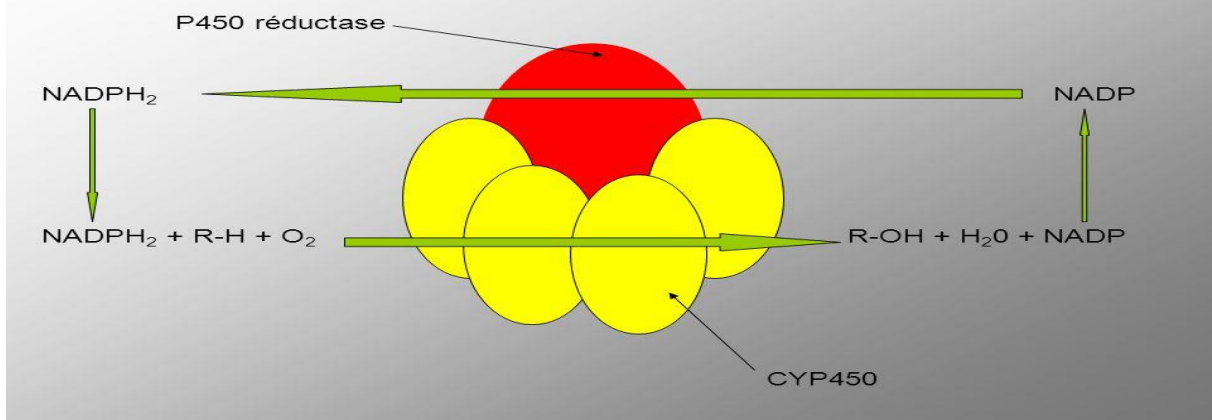
Grâce à des système enzymatique exprimé sur la membrane du réticulum endoplasmique lisse (microsomes)

Les plus importantes, sont les réactions d'oxydation réalisée par **des Oxygénases multifonctionnelles**

- Nom de Famille : **Cytochrome P450** (absorbe la lumière à 450 nm)
- Nombre de familles : 12
- Nombre de représentants : 100 (la plus importante = **CYP 3A4**)
- Nombre de substrats à transformer : 1 million !
- Principe d'action :

Hydroxylation du substrat à transformer grâce à O₂ et NADPH,H⁺

Cytochrome P450



Ces enzymes peuvent être **induites** par des substrats, ce qui donne une résistance de l'organisme à ces substances (**Induction enzymatique**)

Exemple du métabolisme de l'Alcool (Ethanol : C₂H₅-OH)

- L'Alcool est rapidement absorbé et réparti dans l'organisme, surtout dans le foie, les muscles et le cerveau (faiblement dans le tissu adipeux)
- Au niveau hépatique :

L'alcool est oxydé en Ethanal (Aldéhyde), grâce à une **Alcool déshydrogénase** ou un système Cyt p 450 spécifique

L'Éthanal est oxydé en Acétate, grâce à une Aldéhyde déshydrogénase

L'Acétate, est converti en **Acétyl-CoA** : qui sert soit à la production de l'énergie ou à la synthèse de lipides

La vitesse de l'élimination est constante, quel que soit la concentration sanguine ou la quantité ingérée de l'Alcool (donc la concentration sanguine reflète directement la quantité ingérée → **principe de l'Alcool-test**)

La consommation chronique de l'Alcool entraîne, à la longue :

- Stéatose : L'Alcool augmente la synthèse d'Acides gras et TG (à partir de l'Acétyl-CoA) et inhibe leur empaquetage dans les lipoprotéines
- Fibrose : une réponse immunitaire stimule les cellules d'Ito à produire du collagène, qui se dépose entre les lobules
- Cirrhose : Les cellules des lobules se nécrosent, et forment des nodules de régénération : stade irréversible
- Insuffisance Hépatocellulaire : aboutissement de la Cirrhose

2- Réactions de Conjugaison (Phase II)

But : rendre la molécule plus hydrosoluble (excrétion biliaire ou urinaire)

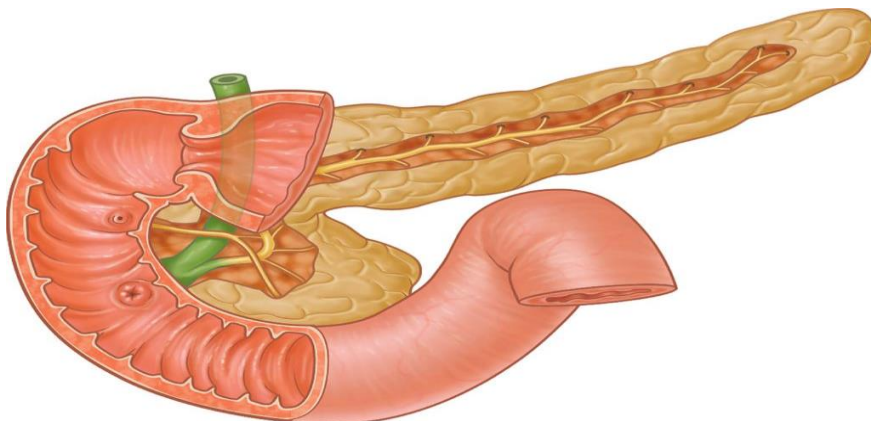
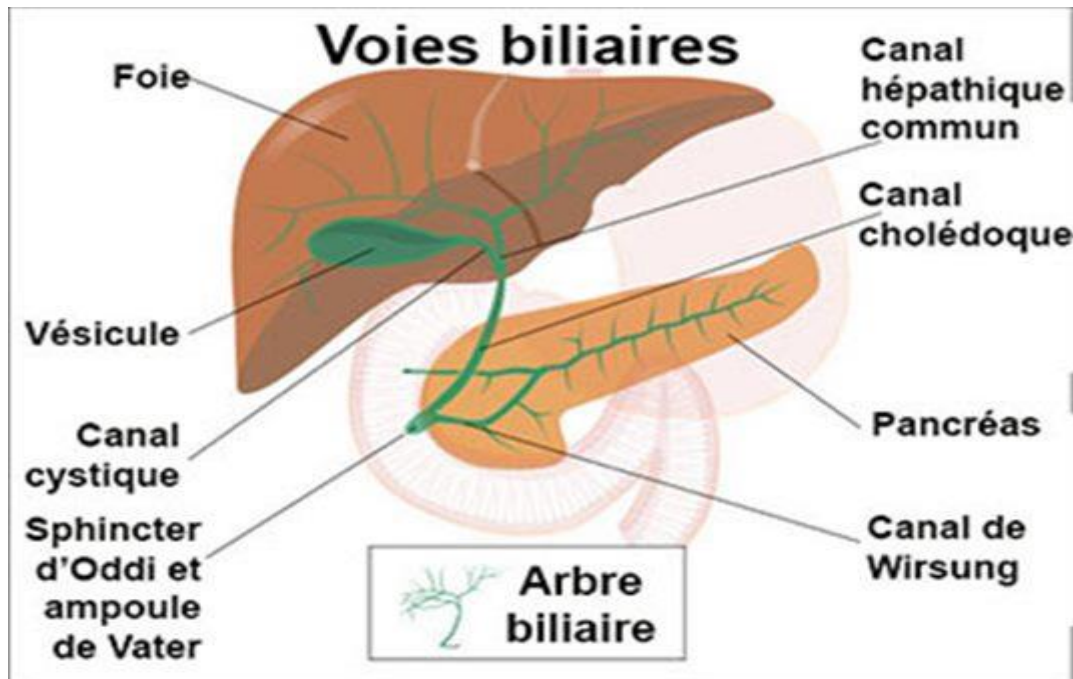
Principe : Fixation sur les substrats à transformer, de groupements très polaires, puis excrétion biliaire ou urinaire des produits formés

Exemples de groupements très polaires de conjugaison :

- **Acide glucuronique** : conjugaison de la bilirubine libre
- Sulfate : conjugaison d'hormones stéroïdes
- Acides aminés (Glycine, Taurine) : conjugaison des sels biliaires

Fonction Excréto-biliaire

- Anatomie des voies biliaires



- **Production de la Bile**

Les constituants de la bile (Sels biliaires, pigments biliaires, cholestérol, phospholipides, xénobiotiques, métabolites, métaux lourds, électrolytes, PH = 8, eau) sont formés dans le cytoplasme de l'hépatocyte

De là, ils peuvent être acheminés directement dans le duodénum (bile hépatique) ou être stockés (provisoirement) dans la vésicule biliaire (capacité = 40 ml)

- Formation des sels biliaires

A partir du **cholestérol**, par hydroxylations et réduction → **Acide Cholique** (acide biliaire primaire)

L'acide cholique est conjugué à des acides aminés (**taurine** et **glycine**) → Acide tauro-Cholique et Acide Glyco-Cholique : **sels biliaires** qui seront excrétés dans la bile, puis dans le duodénum pour contribuer aux phénomènes digestifs

Au niveau intestinal : ces sels biliaires sont déconjugués par les bactéries de la flore, puis déshydroxylés (acides biliaires secondaires), avant d'être (en partie) réabsorbés et réutilisés par le foie → **Cycle entéro-hépatique**

NB1 : On utilise des médicaments qui bloquent ce cycle entéro-hépatique (**Colestyramine**), afin d'empêcher la réabsorption des sels biliaires et inciter ainsi le foie à consommer le cholestérol pour former davantage de sels biliaires (effet hypocholestérolémiant)

NB2 : La proportion des sels biliaires dans la bile est importante pour prévenir la formation de **calculs biliaires**, et l'**Acide Ursodésoxycholique** (médicament), est utilisé pour dissoudre les calculs du Cholestérol

Formation des pigments biliaires : **Bilirubine**

Produit de la dégradation de l'**Hème** (composant de l'Hémoglobine érythrocytaire, Myoglobine musculaire, Cytochromes, Enzymes héminiques)

Au niveau des Macrophages (de la rate+++), les hématies vieilles sont lysées, et leur hémoglobine est décomposée en Globine + Hème

La globine et le fer sont recyclés, alors que l'Hème est métabolisé en bilirubine

NB : L'hémoglobine, ayant échappée à cette dégradation, sera prise en charge par l'**Haptoglobine** plasmatique, dont le taux circulant chute (marqueur de l'hémolyse)

L'hème libéré, est oxydé en **Biliverdine**, grace à l'hème oxygénase

La biliverdine est réduite en **Bilirubine**, grace à la Biliverdine réductase

La bilirubine, quitte la rate, et circule liée à l'Albumine, pour rejoindre le foie

Cette Bilirubine (liée à l'Albumine) est appelée : **Bilirubine Libre (non conjuguée)**

Au niveau hépatique, la bilirubine est conjuguée en Di-glucuronide de Bilirubine (= **Bilirubine Conjuguée = Bilirubine Directe**), hydrosoluble, qui sera excrétée, **activement**, dans la bile

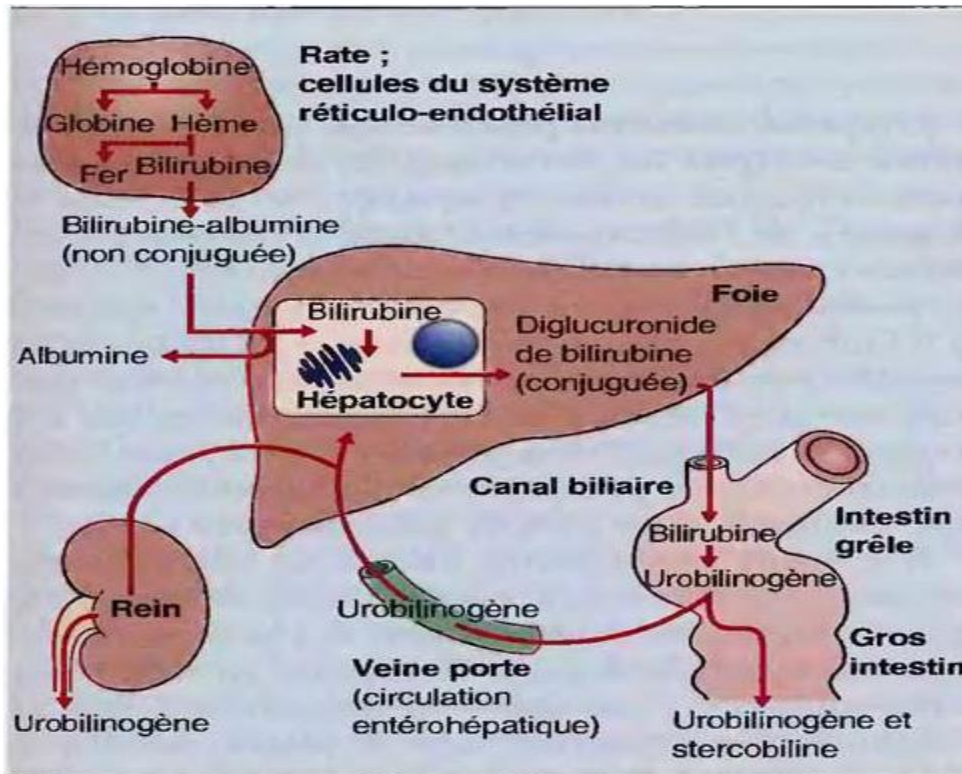
La conjugaison est assurée par une **Glucuronyl-Transférase** localisée dans la membrane microsomale (réticulum endoplasmique lisse)

NB : Les deux formes de bilirubine (surtout la Libre), peuvent passer dans la circulation générale par diffusion, mais seule la forme conjuguée, peut être filtrée et éliminée dans les urines

Au niveau intestinal, la bilirubine est dé-conjuguée et réduite, par les bactéries, en **Urobilinogène** et **Stercobilinogène**, qui seront oxydés en Urobiline et Stercobiline : pigments qui donnent aux selles leur couleur

NB1 : Une partie de l'urobilinogène, entame un cycle entéro-hépatique, et peut échapper vers la circulation générale et l'urine, qu'elle colore également

NB2 : La capture hépatique de la bilirubine, ainsi que sa sortie de l'hépatocyte, implique des protéines membranaires, qui peuvent faire l'objet de dérèglements, menant à des pathologies (**Ictères**)



- **Role de la Bile**

Digestion

NB : Le défaut en sels biliaires → défauts de digestion des lipides (stéatorrhée + carence en vitamines liposolubles)

Processus d'excrétion

Excrétion de substances et déchets (médicaments, Hormones conjuguées...) qui seront éliminées avec les matières fécales

Fonctions Endocrines

- **Angiotensinogène**

C'est une α_2 -Globuline, dont le clivage par la Rénine, donne l'Angiotensine 1 (qui donnera à son tour l'Angiotensine 2 grâce à l'Enzyme de Conversion)

- **Somatomédines (IGF1)**

Polypeptides sécrétés sous l'effet de la GH

Facteurs de croissance

- **Kininogène**

Dérivé de la α 2-Macroglobuline, et forme les Kinines (grâce à l'action de Kallikréine)

- **25-OH Cholécalférol**

Dérive de l'Hydroxylation du Colécalférol provenant de la peau

A son tour, il sera hydroxylé au niveau rénal en 1,25-OH-Cholécalférol = Calcitriol = forme active de la vitamine D

Explorations Biologiques des Fonctions Hépatiques

Exploration des fonctions de Synthèse

Facteurs de coagulation

- Taux de prothrombine

Reflète l'activité des facteurs de coagulation vitamine K- dépendant (**II, VII, IX et X**)

Diminue dans l'insuffisance hépatocellulaire (mais aussi dans les carences en vitamine K
→ test de Kohler permet de différencier ces deux situations)

- Facteur V

Diminution précoce +++ (indépendant de la vitamine K)

- Fibrinogène

Diminution tardive (mauvais pronostic)

Albuminémie (35 - 45 g/l)

Diminue dans les phases tardives de l'insuffisance hépatique (à cause de sa longue demi-vie : 21 jours)

Rapport Albumine/Globulines diminue dans l'insuffisance hépatique (mais aussi dans le syndrome inflammatoire)

Transferrine :

Protéine de transport plasmatique du fer

Diminution dans les phases précoces de l'insuffisance hépatique

Diminue aussi, en cas d'inflammation et de surcharges martiales (Augmente lors des carences martiales)

Orosomucoïde et Céruloplasmine :

Diminution (mais augmentent en cas d'inflammation)

Glycémie :

Diminution (surtout dans l'insuffisance hépatocellulaire aiguë ou terminale)

Cholestérol (Cholestérol estérifié) : Diminution

Urée : Diminue dans les insuffisances hépatiques graves

Exploration des fonctions excréto-biliaires

- **Bilirubine :**

Valeurs normales : BRB_{tot} < 10 mg/l BRB_c < 2mg/l

Augmentation de la forme libre : soit la conjugaison est débordée (excès de production de bilirubine), soit la conjugaison est défectueuse (Immaturité, médicaments, altérations génétiques)

Augmentation de la forme conjuguée : par altération du cheminement de la bilirubine depuis l'intérieur de l'hépatocyte jusqu'au duodénum

Molécule photosensible :

- Prélèvement doit être gardé à l'abri de la lumière
- Propriété exploitée pour traiter les sujets ictériques → **Photothérapie**

Mesure transcutanée possible (Bilirubinomètre) → chez les NN +++

Urobilinogène urinaire (recherché par bandelette réactive) : sa présence témoigne que la conjugaison et l'excrétion biliaire **ont eu lieu**

- **Phosphatase Alcaline :**

Valeurs normales très variables, selon les méthodes de mesure

Enzyme peu spécifique du foie

Augmentation de la synthèse de l'isoenzyme hépatique sous l'effet de la cholestase

- **Gamma-Glutmyl Transférase : GGT**

Augmentation par solubilisation sous l'effet des sels biliaires au cours de la cholestase, puis reflux hépato-plasmatique

Inductible par l'Alcool ou des médicaments

Grande sensibilité et spécificité d'organe, mais faible spécificité d'étiologie !

- **Tests de coagulation :**

Carence en vitamine K, par déficit en sels biliaires dans le tube digestif, lors des rétention biliaires

- **Sels biliaires :**

Mesurés dans l'urine

Augmentation par reflux dans la circulation sanguine

- **Cholestérol et Lipoprotéine (x)**

Augmentation par reflux du cholestérol + augmentation de la synthèse la Lp (x) : une lipoprotéine anormale (riche en cholestérol), détectée par électrophorèse des lipoprotéines

Exploration des fonctions de détoxification

- **Ammoniac**

Déchets azotés produits par le catabolisme tissulaire des acides aminés, mais surtout par la dégradation bactérienne des protéines de la lumière digestive

Donc le sang portal est riche en ammoniac, qui doit être éliminé lors de son passage hépatique, via le **cycle de l'urée**

L'Hyperammoniémie s'observe dans : l'insuffisance hépatique, les shunts porto-cave, et certains déficits enzymatiques congénitaux du cycle de l'urée

- **Test au BSP (en voie d'abandon !)**

La Brome Sulfone Phtaléine, est une substance exogène, atoxique, éliminée exclusivement par le foie (excrétion biliaire)

Mesure de la clairance plasmatique (vitesse d'élimination), du BSP, après injection intraveineuse de cette substance

- **Test au vert Indocyanine (utilisé actuellement)**

C'est un colorant, éliminé exclusivement par le foie, sans conjugaison, ni cycle entéro-hépatique

Sa clairance n'est pas modifiée par une réduction du transport de la bile

NB : L'étude de la clairance plasmatique est l'analyse de la courbe de décroissance des concentrations plasmatiques, après injection IVD de la substance concernée ($C_t = C_0 e^{-kt}$)

Exploration de l'intégrité anatomo-histologique du parenchyme hépatique

- **Cytolyse**

Transaminases (ALAT = TGP et ASAT = TGO) : < à 30 UI/L

NB : Toujours, évaluer l'importance de l'augmentation et la cinétique de l'évolution, ainsi que le rapport ASAT/ALAT

- ALAT est cytosolique, alors que ASAT est cytosolique et mitochondriale
- Augmentation plus marquée de ALAT, à la phase initiale de l'atteinte parenchymateuse
- Les chiffres dépassent **10 x N** au cours des **cytolyses aiguës**
- ASAT prédomine dans : les nécroses graves, les hépatites alcooliques, les cirrhoses
- Après guérison, la normalisation de ALAT, précède celle d ASAT, du fait de sa durée de vie plasmatique plus courte

LDH : chercher l'isotype hépatique (LDH-5 = M4)

Fer sérique, ferritine et Vitamine B12 : augmentent par fuite

- **Inflammation**

-Electrophorèse des protéines plasmatiques

Tracé caractéristique avec modification du **rapport Albumine/Globulines (A/G)**

-Mesure des Protéines de l'inflammation (CRP, Haptoglobine, Orosomucoïde et Fibrinogène)

-Mesure des Immunoglobulines et dosage des différentes classes :

Augmentation polyclonale par stimulations antigéniques et réduction de leur élimination via le système réticulo-endothéliale hépatique

Les antigènes peuvent être : l'agent causal de l'affection, des antigènes hépatiques libérés par les hépatocytes altérés, ou des antigènes microbiens d'origine intestinale non captés par les cellules de Kupffer

Augmentation élective des IgA → stades précoces de la Cirrhose

Augmentation des IgM et IgG → stades tardifs de la Cirrhose

- **Fibrose**

Fibro-test

Score calculé à partir de 5 marqueurs : **α 2-Macroglobuline, Haptoglobine, BRB totale, GGT, Apo A1**

Explore le processus fibrotique

Acti-test

Paramètres du Fibro-test + ALAT

Explore, en plus, l'activité nécrotico-inflammatoire du parenchyme hépatique

Acide Hyaluronique

Polysaccharide produit par les fibroblastes de la matrice extracellulaire

Entre dans plusieurs scores de fibrose (HEPAScore : Acide hyaluronique, α 2-Macroglobuline, BRBtot, GGT)

Test sensible : Une valeur basse permet d'exclure une fibrose /Cirrhose

NB : Un bilan hépatique complet comprend : ASAT, ALAT, Gamma-GT, Phosphatases alcalines et Bilirubine totale et conjuguée, TP, Albumine

Pathologies Hépatiques

Syndrome de Cytolyse hépatique : Hépatites

Inflammation du parenchyme hépatique réalisant un syndrome de cytolysé hépatocytaire avec passage du contenu cellulaire dans la circulation (**enzymes**, fer, ferritine, vitamine B12...)

Diagnostic : augmentation des **transaminases** sériques (ALAT et ASAT)

ASAT/ALAT < 1, sauf nécrose hépatique sévère ou d'origine alcoolique

Selon le degré de l'augmentation des enzymes et leur cinétique (évolution) on distingue :

Hépatites Aigues

Transaminase > **10 fois N**, avec régression dans qqs semaines en cas de guérison

Syndrome cholestatique modéré, et ictère à prédominance de **BRB conjuguée**

Complication la plus redoutable : **Hépatite fulminante** (encéphalopathie hépatique en moins de 10 j après l'apparition de l'ictère, avec un TP < 25%)

Etiologies

Virale aigue

Souvent asymptomatique, sinon : tableau pseudo-grippal + troubles digestifs, puis une phase Ictérique

Virus de l'hépatite A : VHA

Transmission oro-fécale (virus nu, donc résistant dans le milieu extérieur)

Diagnostic : **IgM anti-VHA** (persistent qqs mois pour céder la place aux IgG)

Pas de passage à la chronicité

Traitement symptomatique, vaccin efficace

Virus de l'hépatite B : VHB

Transmission : sang, sexe, materno-fœtale (périnatale)

Risque d'hépatite fulminante ! : insuffisance hépatocellulaire qu'il faut évaluer

Diagnostic: IgM anti-HBc, **Ag-HBs** +++

Disparition de Ag-HBs et apparition des Anti-HBs = **Guérison**

Passage à la chronicité possible (10% chez l'adulte mais 90% chez le NN)

Virus de l'hépatite C : VHC

Transmission : sang ++, rarement symptomatique

Marqueurs : ARN viral circulant, puis, **anti-VHC** (tardivement)

Passage à la chronicité ++ (**75%**)

Médicamenteuse

Mécanisme : transformation du médicament en métabolite réactif avec comme conséquence, agressions oxydatives + déclenchement d'apoptose des hépatocytes

Souvent surdosage, rarement idiosyncrasique (dose-indépendante)

Exemple du Paracétamol :

Intoxication dose dépendante due à l'accumulation de son métabolite toxique (N-Acétyl ParabenzoQuinonImine (NAPQI)), qui se lie aux protéines cellulaires → nécrose hépatocytaire

Le dosage de la **paracétamolémie** est un examen primordial

Autres médicaments : Isoniazide, Antibiotiques, AINS, Psychotropes

Risque d'hépatite fulminante possible !

Alcoolique :

ASAT/ALAT > 1, GGT élevée, Hypoglycémie, Ictère franc, hépatomégalie

Mécanisme : toxicité de l'acétaldéhyde (Ethanal) ainsi que de la production locale de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1 et IL 6)

NB : Ne pas négliger la valeur de l'interrogatoire, qui permettrait de préciser l'origine d'une contamination virale ou la consommation alcoolique / médicamenteuse

Cholestatique (cholédocienne : extra-hépatique)

Migration lithiasique +++

Cytolyse aigue avec ictère à BRB conjugué

PAI et GGT : très élevée

Echographie +++

Causes rares

Foie cardiaque (Insuffisance cardiaque droite)

Syndrome de Budd-Chiari aigue (Thrombose des veines hépatiques : obstacle à l'efflux veineux hépatique)

Ischémie hépatique aigue : **Foie de choc**

Toxines fongiques, produits chimiques (Tétrachlorure de carbone)

Hépatites Chroniques

Transaminases élevées pendant au moins **6 mois**

Inflammation persistante → fibrose → cirrhose et ses complications

Signe majeur : **asthénie**

Etiologies

Virale chronique

Virus de l'hépatite B : VHB

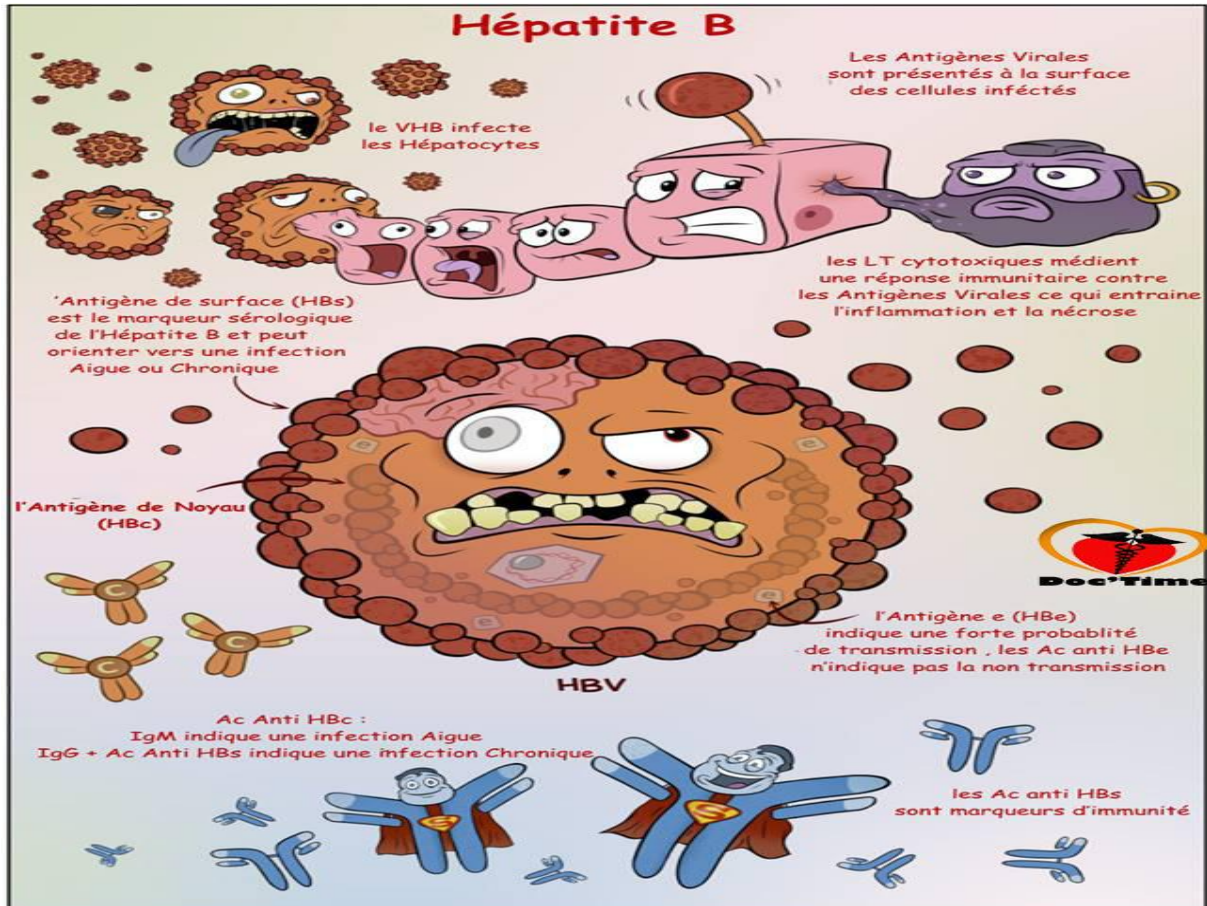
HBs positif **plus de 6 mois**, apparition d'IgG anti-HBc mais sans Anti-HBs

1/3 des porteurs chroniques de l'HBs sont asymptomatiques : hépatite chronique inactive, avec transaminases normales (**Mais risque de carcinome sans passer par la cirrhose !**) → Dépistage d'un carcinome par échographie abdominale régulière

2/3 → hépatite chronique active (transaminases élevées + épisodes ictériques + hyper IgG polyclonale, risque de cirrhose/carcinome) → Ponction-Biopsie , Fibroscan / Fibrotest → traitement antiviral

Vaccin (Ag-HBs) : efficace

NB : Pour le nouveau-né de mère porteuse de l'Ag HBs → injection dès la naissance, en deux sites différents : d'une dose d'immunoglobulines anti-HBs et de la première dose de vaccin contre l'hépatite B (vaccination à poursuivre ensuite selon le schéma classique)



Virus de l'hépatite C : VHC

ARN-VHC positif plus de 6 mois, avec présence d'anti-VHC

Souvent asymptomatique (mais marqueurs biologiques hépatiques et viraux positifs)

Risque de Fibrose → Cirrhose / Carcinome +++ (accélérée par l'alcoolisme)

Après la biologie (bilan hépatique, sérologie, PCR) → Echographie, Biopsie, Fibroscan/Fibrotest, sont d'une importance primordiale

Traitement antiviral efficace : tous les patients

Tableau récapitulatif

Virus	ADN ou ARN	Transmission	Incubation (jours)	Diagnostic sérologique	Chronicité
VHA	ARN	Fécale-orale	20 à 35	IgM-VHA	Non
VHB	ADN	Sexuelle Parentérale	60 à 110	Ag HBs	Adultes < 5 % Enfants, âge préscolaire 25 % Nouveau-nés > 90 %
VHC	ARN	Parentérale Usagers drogues IV	35 à 75	Anti-VHC	> 75 %
VHD	ARN	Sexuelle Parentérale	60 à 110	Anti-VHD	Habituelle dans la surinfection ; rare dans la co-infection
VHE	ARN	Fécale-orale	10 à 50	Anti-VHE	Non

Médicamenteuse chronique : Alpha-méthyl DOPA (prise prolongée)

Alcoolique chronique

Stéatose alcoolique → Stéato-hépatite → fibrose → cirrhose (→ CHC)

Transaminases modérément élevées avec ASAT > ALAT, GGT élevée, VGM élevé, Ferritine et CS élevés

Désordres métaboliques

Stéatohépatite non alcoolique (NASH)

Accumulation de vésicules de Triglycérides dans l'hépatocyte + Sd métabolique

Risque d'évolution → Fibrose → Cirrhose → CHC

Transaminases modérément élevées, GGT élevée

Diagnostic : Histologique (lésions semblables à la stéatose alcoolique)

Surcharges en métaux

- **Hémochromatoses**

Atteinte hépatocytaire liée aux propriétés oxydatives du fer

- Génétique (Autosomale récessive) :

Altération du gène HFE-1 → Dérèglement dans l'absorption digestive du fer

Fer sérique, **ferritine** et coefficient de saturation (CS), élevés

Transferrine basse

NB : Dans les syndromes Inflammatoires la Ferritine est franchement élevée !

Diagnostic : mesure du fer intra-hépatique (sur des biopsies)

Complications : Cirrhose, Diabète bronzé, Mélanodermie, Insuffisance cardiaque

- Acquise :

Polytransfusion , Hémoglobinopathie (inutilisation du fer), apports excessifs en fer

- **Maladie de Wilson** :

Défaut d'excrétion biliaire du cuivre, avec pertes urinaires

Bilan cuprique : cuprurie élevée, céruléoplasmine basse, dosage du cuivre sur biopsie hépatique

Présence caractéristique d'un **anneau péri-cornéen brun vert** (cercle de Kayser-Fleischer)

Complications : Cirrhose, tubulopathie, neuropathie

- **Hépatosidérose dysmétabolique**

Surcharge intrahépatique en fer + stéatose + un critère du syndrome métabolique

Surcharge en métabolites

- **Déficit en Alpha-1 anti-Trypsine**

Accumulation de AAT anormale (mutée) dans le foie → Cirrhose

Signe particulier : emphysème pulmonaire

- **Galactosémie congénitale** (déficit en Galactose-1-phosphate Uridyl Transférerase)
- **Fructosémie congénitale** (déficit en Aldolase)
- **Glycogénoses** (I et IV : accumulation de glycogène anormale)
- **Porphyries** (défauts de biosynthèse de l'Hème : accumulation de porphyrines)

Auto-immune (Hépatites auto-immunes)

Maladie inflammatoire du foie avec : présence d'autoanticorps sériques + hypergammaglobulinémie polyclonale + infiltration lymphocytaire périportale qui n'est pas due à une autre cause (médicamenteuse, virale ou toxique).

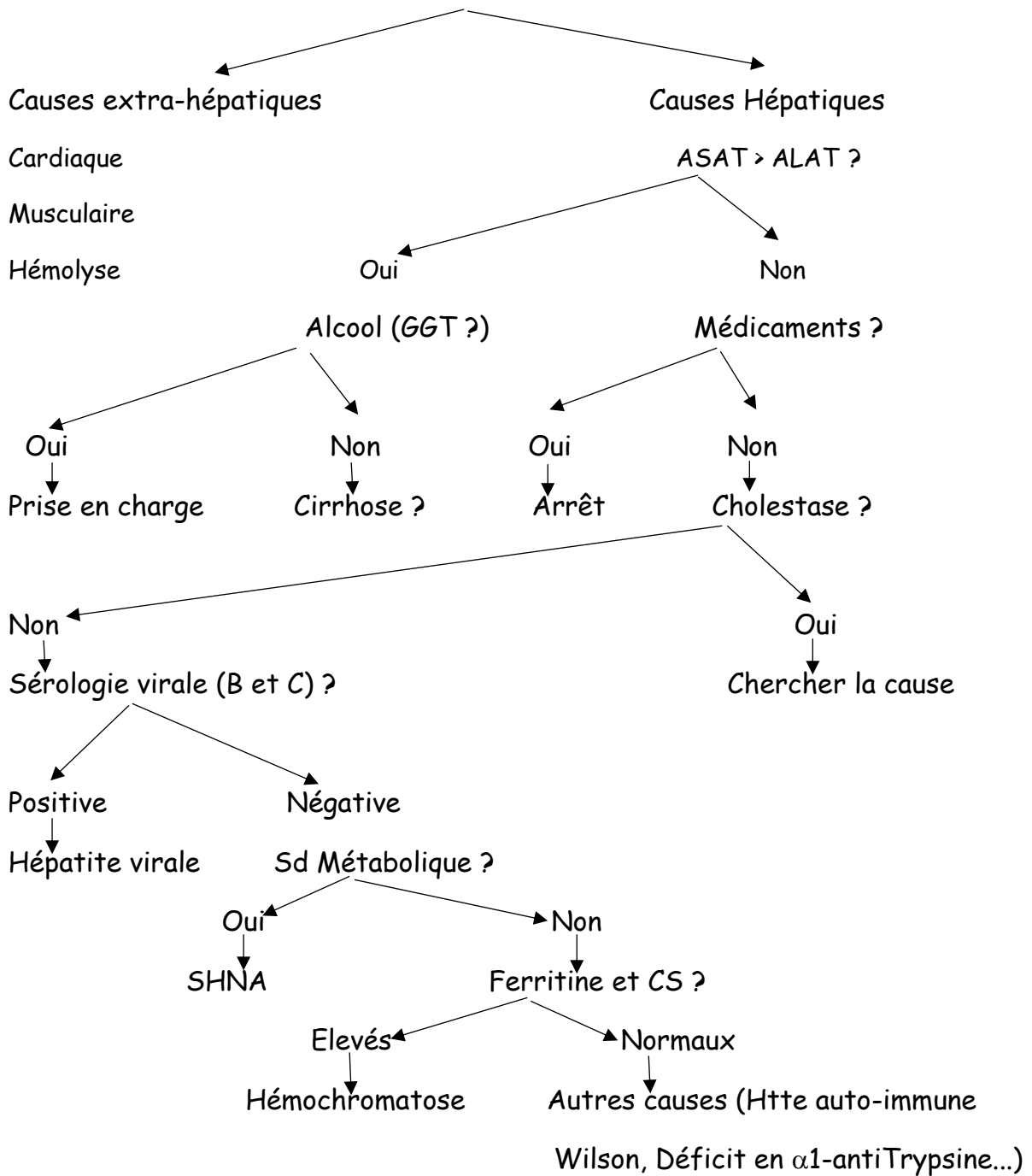
- L'hépatite autoimmune de type 1 (HAI-1) est caractérisée par la présence d'anticorps anti-muscle lisse (anti-ML) de spécificité anti-câble d'actine, d'anticorps anti-nucléaires (ANA) et d'anticorps anti-SLA (Soluble Liver Antigen)
- L'hépatite autoimmune de type 2 (HAI-2) est caractérisée par la présence d'anticorps anti-LKM1 (Liver-Kidney-Microsome)

Signes cliniques non spécifiques, asthénie (85% des cas), ictère (80%), une hépatomégalie (80%) ou des hépatalgies (50%)

Biologie : cytolyse hépatique, hypergammaglobulinémie polyclonale (**20 à 30 g/L**) à **prédominance d'IgG**.

Elles évoluent vers la cirrhose, mais il existe des poussées fulminantes

CAT devant augmentation modérée et chronique des transaminases



Cas clinique

Un homme de 28 ans consulte pour des douleurs épigastriques et des nausées

L'interrogatoire révèle : une asthénie depuis une semaine

L'examen révèle : Ictère, douleur à la palpation de la région épigastrique

- BRB = 38 mg/l (VN = < 10) avec BRBc/BRBI = 80%
- ALAT = 2300 U/L et ASAT = 1800 U/L
- PAL = 138 U/L (VN = 120 U/L)

- Lipasémie : normale

Commentaires

L'interrogatoire doit rechercher : notion de contamination virale (transfusions sanguines, contacts sexuels avec partenaires malades, atteinte collective d'Hépatite A, prise médicamenteuse)

Les examens à demander en priorité :

IgM anti-Hépatite A → Hépatite virale A

Ag HBs et IgM anti-HBc → Hépatite virale C

Echo abdominale à la recherche d'une lithiase (peu probable vu l'âge et le sexe)

Syndrome de Cholestase

Diminution ou interruption de la sécrétion biliaire

Signes majeurs : Prurit, Ictère

Biologie

Augmentation des PAL, GGT, BRB conjugué, sels biliaires, Cholestérol, baisse du TP (par carence en vitamine K)

Etiologies

Intrahépatique

Dysfonction des hépatocytes : atteinte du transport membranaires

(médicaments, inhibition par des cytokines inflammatoires) :

Hépatites aiguës, Cirrhose, Hémochromatose, Wilson

Destruction des canalicules biliaires : **Cirrhose biliaire primitive**

Maladie auto-immune qui complique tardivement en Cirrhose

Augmentation des IgM anti-Mitochondrie de type M2

Obstruction des canaux biliaires intra-hépatiques :

Lésions tumorales malignes primitives ou secondaires

Infiltration hépatique par : hémopathie maligne, Amylose, Sarcoidose, Tuberculose

Extrahépatique

Obstacle à la Cholérèse sur les voies biliaires extra-hépatiques

Fièvres, coliques, ictère, angiocholite, cholécystite

Causes malignes :

Cancer de la tete du pancréas : Adénocarcinome canalaire (TDM +++)

Carcinomes des voies biliaires extra-hépatiques (Cholangiocarcinome)

Cancer de la vésicule biliaire

Causes bénignes :

Cholangite Sclérosante primitive

Lithiase de la voie biliaire principale (90% migration d'origine vésiculaire)

Pancréatite chronique

Ictères

Coloration jaune des muqueuses et téguments par accumulation de Bilirubine dans le sang (visible si la Bilirubinémie > 30 mg/l)

Les proportions relatives des BRB libre et conjuguée, dépendent de l'étiologie de l'Ictère, et leurs déterminations aide au diagnostic étiologique

Ictères à BRB libre

- **Pré-Hépatique = Hémolytique** (Hyper-Hémolyse)

HyperBRBémie à prédominance Libre +++ (conjugaison dépassée)

Si BRBémie > 180 mg/l → Photothérapie ou Exsanguinotransfusion (risque d'**Ictère nucléaire** (NN !!) : lésions cérébrales provoquées par un dépôt de **BRB non conjuguée** dans les noyaux gris centraux et les noyaux du tronc cérébral

NB : Si l'ictère du NN est intense, procéder à la mesure transcutanée de la bilirubine (Bilirubinomètre) et ne pas attendre les résultats du labo !

Selles et urines foncées, avec augmentation de l'Urobilinogène urinaire

Bilan de l'hémolyse positif : LDH élevée, Haptoglobine basse

Pas de cholestase, ni cytolyse

Etiologies :

- **Anomalies corpusculaires du globule rouge :**

Altérations Membranaires : Sphérocytose héréditaire = Maladie de Minkowski Chauffard

Altérations de l'hémoglobine : Thalassémies, Drépanocytose

Déficits Enzymatiques : G6PDH, Pyruvate Kinase

- **Anomalies extra-corpusculaires** (Hémolyse par des anticorps)

Auto-immunité, Médicaments, Incompatibilité ABO/Rh

- **Intra-Hépatique** (défaut de Conjugaison)

HyperBRBémie Libre (BRBconjuguée effondrée)

Selles et urines décolorées, avec absence d'Urobilinogène urinaire

Pas d'hémolyse, ni cholestase, ni cytolyse

Etiologies

Défaut de captation hépatocytaire : Rifampicine

Défaut de conjugaison :

Immaturité du système enzymatique : Ictère Néonatal physiologique

Allaitement : Certains composants du lait maternel peuvent inhiber la Glucuronyl-Transférase

Déficits génétiques :

Syndrome de Gilbert : Affection autosomale récessive bénigne (déficit partiel) et fréquente

Maladie de Crigler-Najjar : Type 1 → Déficit total, Risque d'Ictère nucléaire

Type 2 → Déficit partiel, moins grave

Ictères à BRB conjuguée

- **Hépatique**

Défaut de la sortie de BRB de l'hépatocyte (**absence de Cholestase !**)

Urines foncées, avec Urobilinogène urinaire bas

Maladie de Dubin Johnson (AR) : Ictère à BRBc évoluant par poussées

Maladie de Rotor (AR) : Ictère à BRBc évoluant par poussées

Cholestases Intra-Hépatiques

Urines foncées, avec Urobilinogène urinaire bas

Marqueurs de cholestase positifs

- **Post-Hépatique** (Cholestase extra-Hépatique)

Urines foncées, avec Urobilinogène urinaire bas

Marqueurs de cholestase positifs

BRBc prédomine plus que dans les cholestases intra-hépatiques

Calculs Biliaires

NB : Lithiase = le nom de l'affection déterminée par la présence de calcul

- **Composition** :

80% des lithiases sont Cholestérolique : Cholestérol +/- Bilirubinate de Ca^{2+}

Sursaturation de la bile en Cholestérol (ou insuffisance en sels biliaires) →

Incorporation dans des vésicules (et non plus des micelles !) → Solubilisation des phospholipides et détachement de cristaux de Cholestérol → Constitution d'un Sludge

(=Bile épaisse) suite à l'absorption d'eau par l'épithélium vésiculaire → Agglomération

des cristaux en Calculs (favorisée par la stase de la bile et l'hypomotilité de la vésicule)

Ces Calculs sont Radio-Opaques

20% sont pigmentaire : Sels calcique de BRBinate

Favorisés par les facteurs qui augmentent la teneur biliaire en BRB non conjuguée :
Infections de la Bile (dé-conjugaison bactérienne), Ictères hémolytique...

Ces Calculs sont beaucoup moins Radio-Opaque

- **Signes**

Souvent Asymptomatique, sinon : Douleurs Typique = Choliques hépatique

Signe de Murphy : la palpation de l'hypochondre droit provoque une douleur et un blocage de l'inspiration profonde

Pas d'Ictère, pas de Fièvre

Examen de référence = Echo abdominale +++

- **Complications**

Cholécystite aigue

Inflammation de la paroi vésiculaire → Infection par les germes intestinaux → Nécrose ischémique

Douleur, Fièvre, Défense de l'hypochondre droit, Hyperleucocytose, CRP positive, Bilan hépatique normale (parfois Ictère)

Angiocholite

Migration d'origine vésiculaire : Douleur de type biliaire, Fièvre et frissons, Ictère fluctuant, Hyperleucocytose à PNN et CRP, cytolyse et/ou cholestase, +/- élévation des enzymes pancréatiques

Pancréatite Aigue (migration de microcalculs)

Syndrome de l'insuffisance hépato-cellulaire

Diminution des fonctions hépatocytaires

Biologie

Diminution des facteurs de coagulation → syndromes hémorragiques

Chute de l'Albuminémie → Œdèmes

Accumulation de déchets (Hyperammoniémie → encéphalopathie hépatique +++)

Consommation du α -Cétoglutarate (indispensable au cycle de Krebs) par l'ammoniac

Surproduction de GABA ?

Insuffisance rénale

Néphrotoxicité de substances d'origine intestinale non épurées par le foie

Altération du système RAA ?

Ictère

Hypoglycémie

Chute des Transaminase : dans les formes malignes, qqs jours avant la mort, comme si les hépatocytes étaient complètement vidés de leur contenu enzymatique

Etiologies

Aigues

Hépatites aiguës (fulminantes) : virale, médicamenteuse, ischémique

Chroniques

Cirrhose décompensée

Traitement :

Formes fulminantes ou chroniques irréversibles → **transplantation**

Fibrose et Cirrhose hépatique

Fibrose

Fibrose = Accumulation anormale de matrice extracellulaire (Collagène, Glycoprotéines, Protéoglycanes)

On la classe en stades de 0 à 4 : **F0** correspond à une **absence de fibrose**, jusqu'au stade **F4** qui correspond à la **cirrhose constituée**.

Examen de référence : Histologie sur Biopsie hépatique (mais elle présente des contre-indications : Hémostase perturbée)

L'élastométrie = Fibroscan :

Moyen non invasif de mesure de la fibrose, avec une sonde d'échographie positionnée entre les côtes. Cette sonde va émettre des **vibrations ou ultrasons** qui vont traverser les tissus et rebondir sur eux pour revenir à cette même sonde.

En fonction de la vitesse de retour de l'écho, l'appareil va **mesurer l'élasticité du foie** → plus il y a de fibrose dans le foie, plus le foie est dur

Examen impossible en présence d'ascite

Dans la majorité des cas, cette mesure sera corrélée avec un autre examen non-invasif de la fibrose, marqueurs sanguins le plus souvent.

Fibro-Test et Acti-test

Acide hyaluronique : élevé

Cirrhose

Trois critères : Nécrose des hépatocytes, **Fibrose**, Nodules de régénération (lobules peu fonctionnels, isolés par la prolifération fibrotique)

Transaminases modérément élevées (ASAT/ALAT > 1)

Cholestase modérée : PAI légèrement élevées

Ictère à BRB mixte

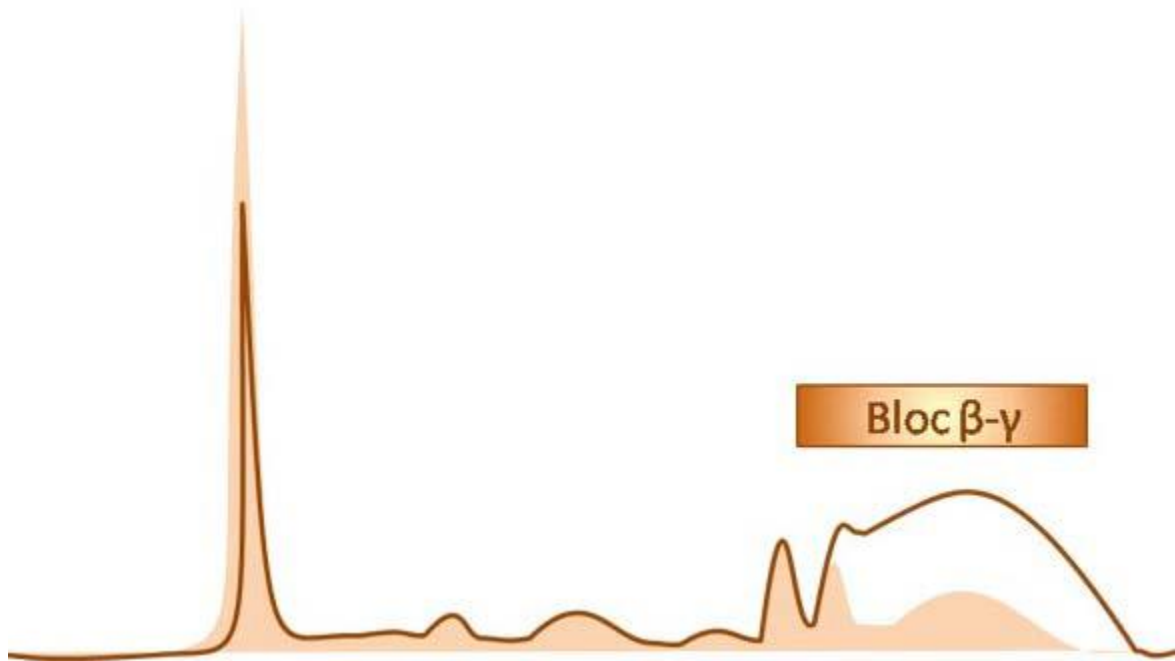
Transferrine basse

Rapport IgA/Transferrine élevé : dès les stades précoces

Clairance de BSP basse

Albuminémie basse avec rapport Albumine / Globuline < 1

Electrophorèse des protéines : augmentation de la fraction γ **avec bloc β - γ** caractéristique



- **Etiologies**

Alcoolique :

Point de départ centro-lobulaire

Présence de corps de Mallory à l'histologie

Hépatites virales chroniques : point de départ espace porte

Auto-immune :

Cirrhose biliaire primitive : Anticorps anti-mitochondrie (M2)

Hépatite auto-immune

Métabolique :

Stéato-hépatites non alcooliques (syndrome dysmétabolique)

Maladies de surcharge (hémochromatose, Wilson, Déficit en α 1-anti-Trypsine, Galactosémie congénitale, Fructosémie congénitale, Glycogénose type I et IV)

Inflammatoire : Cholangite sclérosante primitive

Causes très rares : Mucoviscidose, Syndrome de Budd-Chiari, Foie Cardiaque



- **Stadification : score de Child**

Points	1	2	3
Ascite	Absente	Légère (traitable)	Réfractaire
Encéphalopathie	Absente	Stade I et II	Stade III et IV
Albuminémie (g/l)	> 35	28 - 35	< 28
Bilirubinémie (mg/l)	< 20	20 - 30	> 30
Taux de Prothrombine	> 50%	40% - 50%	< 40%

Score = 5 - 6 → Grade A (bon pronostic)

Score = 7 - 9 → Grade B

Score = > 10 → Grade C (très mauvais pronostic)

Complications (Cirrhose non compensée)

- **HTP (Hypertension portale) et Hémorragies digestives**

Augmentation de la différence de pression portale et cave de 5mmHg →
 Augmentation de la résistance à l'écoulement du sang dans le foie →
 Splénomégalie (thrombopénie) + développement de réseaux veineux collatéraux
 (anastomose porto-cave) avec des varices œsophagiennes dont la rupture est
 responsables d'hémorragies digestives importantes (hématémèse suivie d'un
 méléna)

- **Ascite**

Présence de liquide séro-fibrineux ou chyleux détectable dans la cavité Péritonéale

L'association de l'HTP et de l'IHC entraîne une vasodilatation artérielle splanchnique responsable d'une hypovolémie efficace et, secondairement, de l'activation des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone, vasoconstricteurs du système nerveux sympathique et du système ADH

D'où une rétention hydrosodée qui vise à corriger l'hypovolémie relative.

Si l'IHC et l'HTP s'aggravent, il y a persistance de l'activation excessive des systèmes compensateurs : la rétention hydrosodée se majore et se localise préférentiellement au péritoine ; la cirrhose se décompense.

Ponction d'Ascite → Evacuatrice et/ou exploratrice

- **Syndrome hépato-rénal**

Insuffisance rénale aigue avec :

- Cirrhose + Ascite
- Pas de réponse au remplissage avec de l'Albumine
- Absence de Choc
- Aucune lésion rénale structurelle macroscopique

→ Absence de protéinurie

→ Absence d'Hématurie

→ Echo rénale normal

Mécanisme : Vasoconstriction rénale extrême

- **Insuffisance hépatocellulaire** : avec Encéphalopathie hépatique

- **Anomalies des hormones sexuelles**

Gynécomastie, par défaut de clairance des Estrogènes

- **Carcinome hépatocellulaire**

Echo abdominale et Alpha foeto chaque 6 mois (dépistage de CHC)

Tumeurs hépatiques malignes

Primitives

- **Carcinome hépato-cellulaire (CHC)**

85% des tumeurs malignes primitives

Se développent souvent sur un foie où siège une inflammation et une régénération chronique (Cirrhose, Hépatite chronique B ou C, Hémochromatose, déficit en α 1-AntiTrypsine) : 80% des cas = Complication d'une Cirrhose

Diagnostic (Dépistage sur terrain à risque +++)

- Dépistage = Echo + α -Foetoprotéine (tous les 6 mois)
- Echographie + TDM
- α -Foetoprotéine :

Glycoprotéine fœtale, disparaissant à la naissance

Utile pour suivre l'évolution de la tumeur ou pour dépister les récurrences

Augmente dans d'autres tumeurs et affections non tumorales (faible spécificité)

- Examen Histologique (Biopsie d'un nodule) : confirme le diagnostic

Métastases rares : Osseuses, Pulmonaires

- **Cholangiocarcinomes**

Adénocarcinomes développés aux dépens de l'épithélium biliaire

Peuvent se développer sur un foie sain

Facteurs de risque : Cholangite sclérosante primitive, Infections chroniques des voies biliaires, Lithiases, Parasitoses

Trois localisations :

- Cancer de la vésicule biliaire : le plus fréquent
- Cholangiocarcinome extra-hépatique : parois des gros canaux biliaires
- Cholangiocarcinome intra-hépatique

Diagnostic

- Echo + TDM + Bili-IRM
- Marqueurs tumoraux : ACE, CA-19.9
- Examen histologique : Confirme le diagnostic

Secondaires (métastases)

Proviennent souvent de cancers digestifs (Adénocarcinomes colorectaux, pancréatiques, voies biliaires, gastriques)

Drainage par voie porte des embolies tumorales libérées dans la circulation mésentérique par les tumeurs digestives

Biologie : ACE, PAL, GGT, LDH

Radiologie : Echo, TDM, IRM

Histologie : déterminer le type histologique si le primitif n'est pas connu

Pathologies hépatiques et grossesse

- **Cholestase intra-hépatique gravidique**

Sous l'effet des Estrogènes, survenant au 1^{er} trimestre et disparaissant après l'accouchement : Augmentation de la PAL, Transaminases, BRB conjuguée, **sels biliaires** et **prurit**

Risque d'hémorragie de la délivrance par hypovitaminose K + Risque de complications fœtales

- **Foie toxémique :**

Au cours de la toxémie gravidique (Pré-Eclampsie) :

HELLP syndrome : (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count : Hémolyse, Augmentation des Transaminases, Thrombopénie)

C'est une urgence ! → Risque de complications fœto-maternelles

Evacuation utérine est curative

Parasitoses hépatiques

- **Distomatoses**

Fasciola hepatica (grande douve du foie) : Vers plat, hermaphrodite (4 cm)

Infestation : Ingestion de plantes aquatiques infestées de larves (métacercaires)

Phase initiale (parasite = Larve) : Hépatomégalie + signes généraux (asthénie, prurit) + Hyperéosinophilie très prononcée + Sérologie positive + Examen des selles négatif

Phase tardive (parasite = Adulte) : Angiocholite aigue + Hyperéosinophilie + Sérologie positive + Examen des selles positif (Œufs +++)

- **Bilharzioses**

Schistosoma sp : Ver plat à sexes séparés, hématophage

Infestation : Pénétration de larves (furcocercaires) à travers les téguments

Phase initiale : Dermatite de pénétration + signes généraux + Sérologie positive

Phase tardive : Hépatomégalie + Fibrose hépatique + HTP + Cirrhose bilharzienne (pour les formes urinaires → attente de l'arbre urinaire) + Echographie positive + Examen des selles/urines positifs (Œufs +++)

- **Kyste hydatique**

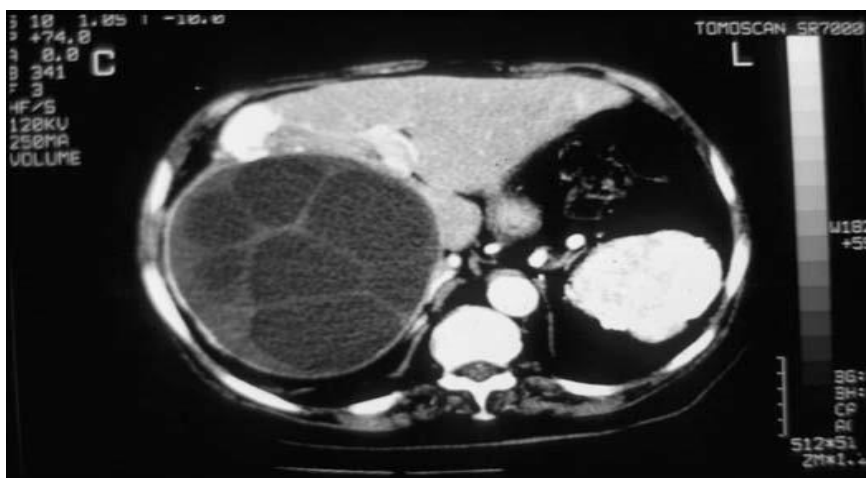
Larve du taenia du chien (Echinococcus granulosus) : Petit cestode

Infestation : Ingestion d'œufs embryonnés (éliminés par le chien hébergeant des formes adultes)

Phase initiale : migration des embryons vers le foie où ils se développent

Phase tardive : formation de kystes hydatiques (contenant un liquide dans lequel baigne des scolex libres = tetes de tenia)

Hydatidose hépatique : Hépatomégalie, http, Ictère, Prurit, Absès (si surinfection), Choc anaphylactique (si rupture des kystes !!), Scanner +++



Hydatidose pulmonaire : Toux, Dyspnée, Hémoptysie, Vomique hydatique (si rupture dans une bronche) → Téléthorax +++

La sérologie confirme la nature hydatique des kystes des imageries

- **Amibiase**

Entamoeba histolytica histolytica : Protozoaire amibien

Sans traitement de la Dysentérie amibiennes, les Amibes peuvent atteindre le foie

Forme hépatique : Fièvre + Hépatomégalie douloureuse + **Abcès** + Echo / TDM positifs + **Sérologie positive** + Examen des selles négatif + risque d'extension pulmonaire



- **Leishmaniose viscérale**

Leishmania donovani : Protozoaire flagellé

Infestation : piqure de phlébotome infecté

Le parasite envahit le système réticulo-endothélial (Moelle osseuse, Foie, Rate)

Asthénie profonde, Fièvre irrégulière, Hépto-**Spléno**-Mégalie, Pancytopénie, CRP très élevée, Hyperprotéinémie (IgG+++), Sérodiagnostic positif, Examen microscopique positif sur Prélèvement de Moelle osseuse (Myélogramme) → diagnostic de certitude