

Exploration fonctionnelle hépatique

1. Fonctions du foie :

- Réservoir de sang :
 - 1500 ml/min (VP = 1100 ml/min et AH = 400 ml/min) - 450 ml en (1,5 l en cas d'insuffisance cardiaque)
- Rôle immunitaire :
 - vaisseaux lymphatiques - macrophages hépatiques (cellules de Kupffer)
- Excrétion biliaire :
 - canaux hépatiques et vésicule biliaire - 600 à 1200 ml par jour - 2 rôles essentiels :
 - émulsification et digestion des lipides - élimination de certains produits du métabolisme :
 - bilirubine conjuguée - cholestérol synthétisé en excès .
- Fonctions métaboliques :
 - métabolisme glucidique - maintien de la glycémie
 - glycogénogenèse - glycogénolyse - néoglucogénèse
 - métabolisme lipidique - oxydation des acides gras
 - synthèse des lipoprotéines - synthèse du cholestérol
 - lipogenèse - métabolisme protidique :
 - désamination et transamination - synthèse de l'urée - synthèse protéique [sériques +++ (albumine,...)], facteurs de
- La coagulation : facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX, X) et vitamine K indépendants (V)
- Autres fonctions :
 - stockage de vitamines (A, D, B12), du fer
 - détoxification

2. indications d'un bilan hépato-cellulaire :

- ictère
- douleur abdominale inexpliquée
- suspicion ou surveillance d'hépatite ou de cirrhose
- suspicion ou surveillance de carcinome hépatocellulaire, métastases hépatiques
- surveillance de certains médicaments potentiellement hépatotoxiques

3 Le bilan :

- | | |
|---------------------------------|----------------|
| - Transaminases : ASAT, ALAT | → cytolyse |
| - γ-glutamyl Transférase (γ-GT) | → cholestase |
| - phosphatases alcalines (PAL) | → cholestase |
| - Bilirubine | → ictère |
| - Eventuellement TP, TQ | → IHC |
| - +/- Protéines | → IHC |
| - Ig | → inflammation |

4 Les grands syndromes biologiques hépatiques :

- le syndrome de cytolyse

- le syndrome de cholestase
- le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire
- le syndrome mésenchymateux

→ complètent et précisent les syndromes cliniques hépatiques

→ sont diversement associés au cours d'une maladie hépatique

→ la prédominance d'un syndrome sur l'autre permet d'orienter le diagnostic.

Classification et diagnostic des ictères

Les ictères sont la traduction clinique d'une accumulation de bilirubine, issue du catabolisme de l'hémoglobine ou de molécules hémiques.

1 Métabolisme de la bilirubine :

- Métabolisme pré-hépatique :

La bilirubine provient de la dégradation enzymatique de l'hème qui peut être d'origine érythropoïétique. Physiologiquement, l'hème érythropoïétique provient de la dégradation des globules rouges sénescents, l'hème non érythropoïétique est contenu dans différentes protéines (myoglobine, catalases, cytochromes ...) mais n'intervient que pour une faible part dans la synthèse de la bilirubine.

Ainsi libérée la bilirubine se présente comme un composé toxique. La bilirubine non conjuguée (BNC) est transportée dans le plasma liée aux protéines dont principalement l'albumine. La bilirubine ainsi liée à l'albumine empêche sa diffusion vers les tissus et assure sa solubilité dans le plasma.

- Métabolisme hépatique :

La bilirubine non conjuguée pénètre dans la cellule hépatique au niveau du pôle vasculaire et se lie à des protéines acceptrices Y et Z. La protéine Y n'atteint sa valeur normale que quelques jours après la naissance, ce qui peut être une cause de l'ictère physiologique du nouveau né. Au niveau du reticulum endoplasmique, la bilirubine subit une étape de conjugaison grâce à une UDP glucuronyl transférase (UDPGT) donnant des formes mono ou bi conjuguées représentant la bilirubine conjuguée (BC) soluble dans l'eau. Cette forme est alors sécrétée dans la bile au niveau du pôle biliaire des hépatocytes par un mécanisme de transport actif.

- Catabolisme post-hépatique :

La bilirubine conjuguée gagne le duodénum par l'intermédiaire des canaux hépatiques. A ce niveau la BC subit une hydrolyse bactérienne par la flore intestinale qui va réduire la plus grande partie de la bilirubine pour conduire à des pigments incolores (urobilinogène et stercobilinogène). Ces pigments sont alors oxydés en stercobiline et urobiline qui confèrent la coloration des fèces. Une petite fraction de stercobilinogène et d'urobilinogène subit un cycle entérohépatique et est partiellement excrétée dans les urines sous forme oxydée.

2 Formes circulantes de la bilirubine :

Le dosage de la bilirubine se fait à l'aide du réactif d'Erlich. C'est un acide sulfonique diazoté qui forme avec la bilirubine une diazocopulation donnant deux azoïques isomères de couleur rouge violacée.

- Dosage de la bilirubine conjuguée : bilirubine directe

Elle est hydrosoluble et peut réagir directement avec le réactif d'Erlich. Normalement, elle ne doit pas apparaître dans le plasma.

- Dosage de la bilirubine totale : bilirubine indirecte

La bilirubine non conjuguée mais liée à l'albumine ne peut réagir avec le réactif d'Erlich. Il est alors nécessaire de déplacer la liaison par un adjuvant (méthanol, caféine/benzoate ...) c'est la forme circulante normale ($N < 17 \mu\text{mol/l}$).

- Bilirubine non conjuguée non liée à l'albumine : bilirubine libre

Si la bilirubine non conjuguée augmente de manière très importante, il y a saturation de l'albumine. Il apparaît alors de la bilirubine non liée à l'albumine et non conjuguée qui aura tendance à passer dans les tissus riches en lipides. C'est la bilirubine libre ou δ bilirubine.

3 Classification et diagnostic biologique des ictères :

Les ictères sont cliniquement décelables au niveau des conjonctives lorsque la concentration plasmatique de bilirubine **dépasse 50 $\mu\text{mol/L}$** et apparaissent nettement au niveau de la peau si elle est supérieure à **100 $\mu\text{mol/L}$**

3.1 Ictère à bilirubine non conjuguée :

- **Ictère hémolytique :**

Les anémies hémolytiques (constitutionnelles, acquises, corpusculaires ou extracorporelles) correspondent à la destruction des globules rouges soit par lyse directe de la membrane (paludisme) soit par modification de la forme des hématies (drépanocytose, shizocytose) soit par diminution de la résistance des globules rouges secondaire à une anomalie métabolique (sphérocytose héréditaire). Leur diagnostic repose sur la mise en évidence d'une anémie fortement régénérative, une augmentation des LDH, du fer, une chute de l'haptoglobine.

L'hyperbilirubinémie est essentiellement de forme non conjuguée. Il y aura augmentation de la stercobiline fécale, les urines ne contiennent jamais de bilirubine conjuguée mais elles sont riches en urobiline. Si l'hémolyse est peu intense, il n'y aura pas d'ictère mais une hémoglobinurie.

Si l'hémolyse est associée à une atteinte hépatocytaire (cirrhose), les possibilités d'excrétion biliaire de la bilirubine conjuguée sont dépassées et le taux peut alors augmenter dans le sang.

- **Ictère non hémolytique :**

- **Maladie de Gilbert :**

La diminution de l'activité de l'UDP-glucuronyltransférase est responsable d'une baisse de la clairance hépatique de la bilirubine non conjuguée. Elle est due à un déficit en protéine Y et Z permettant la captation de la bilirubine. C'est une maladie fréquente (2 % de la population), découverte à l'adolescence sous forme de poussées avec douleurs abdominales.

- **Maladie de Crigler-Najjar de type I :**

Affection extrêmement rare, de transmission autosomique récessive caractérisée par un déficit total de l'activité de la glucuronyltransférase. L'ictère apparaît dès la période néonatale et est responsable d'encéphalopathie hyperbilirunémique.

- **Maladie de Crigler-Najjar de type II :**

Transmission autosomique dominant due à un déficit profond de la glucuronyltransférase. L'ictère apparaît en période néonatale et persiste toute la vie.

- **Ictère du nouveau né :**

Il est expliqué par une immaturité ou une inhibition des processus de captation et/ou de conjugaison de la bilirubine. Il peut s'agir :

- d'un ictère simple du nouveau-né. Dans ce cas l'hémolyse physiologique donne un ictère 2 à 3 jours après la naissance et disparaît en 8 à 15 jours
- d'un ictère au lait de femme, les acides gras bloqueraient la glucuronoconjugaison
- d'un ictère survenant au cours des obstructions digestives ou de malformations associées (hypothyroïdie congénitale) .

Un cas particulier est l'ictère nucléaire. S'il y a accumulation importante de bilirubine non conjuguée, les capacités de liaisons à l'albumine peuvent être saturées. La bilirubine va alors se fixer dans les tissus riches en

lipides, surtout sur les noyaux gris centraux et exercer des effets toxiques. Les lésions neurologiques sont irréversibles, le risque survient si la bilirubine totale est supérieure à 310 -340 $\mu\text{mol/l}$.

3.2 Ictère à bilirubine conjuguée : (cf cholestase)

- Ictère à bilirubine conjuguée par obstacle :
 - Obstacle secondaire à une pathologie tumorale :
 - Pathologie tumorale des voies biliaires extrahépatiques : cancer de la tête du pancréas, cancer de la vésicule biliaire.
 - Pathologie tumorale des voies biliaires intra-hépatiques : cancer primitif du foie, métastase hépatique.
 - Obstacle secondaire à une pathologie non tumorale :
 - Lithiase des voies biliaires principales
 - Lésions inflammatoires (colite inflammatoire ...)
 - Localisations intra-hépatiques (distomatoses, hydatidoses, lymphome, granulome)
- Ictère à bilirubine conjuguée par atteinte hépatique :
 - hépatites virales
 - hépatites alcooliques
 - cirrhose biliaire primitive

3.3 Ictères mixtes :

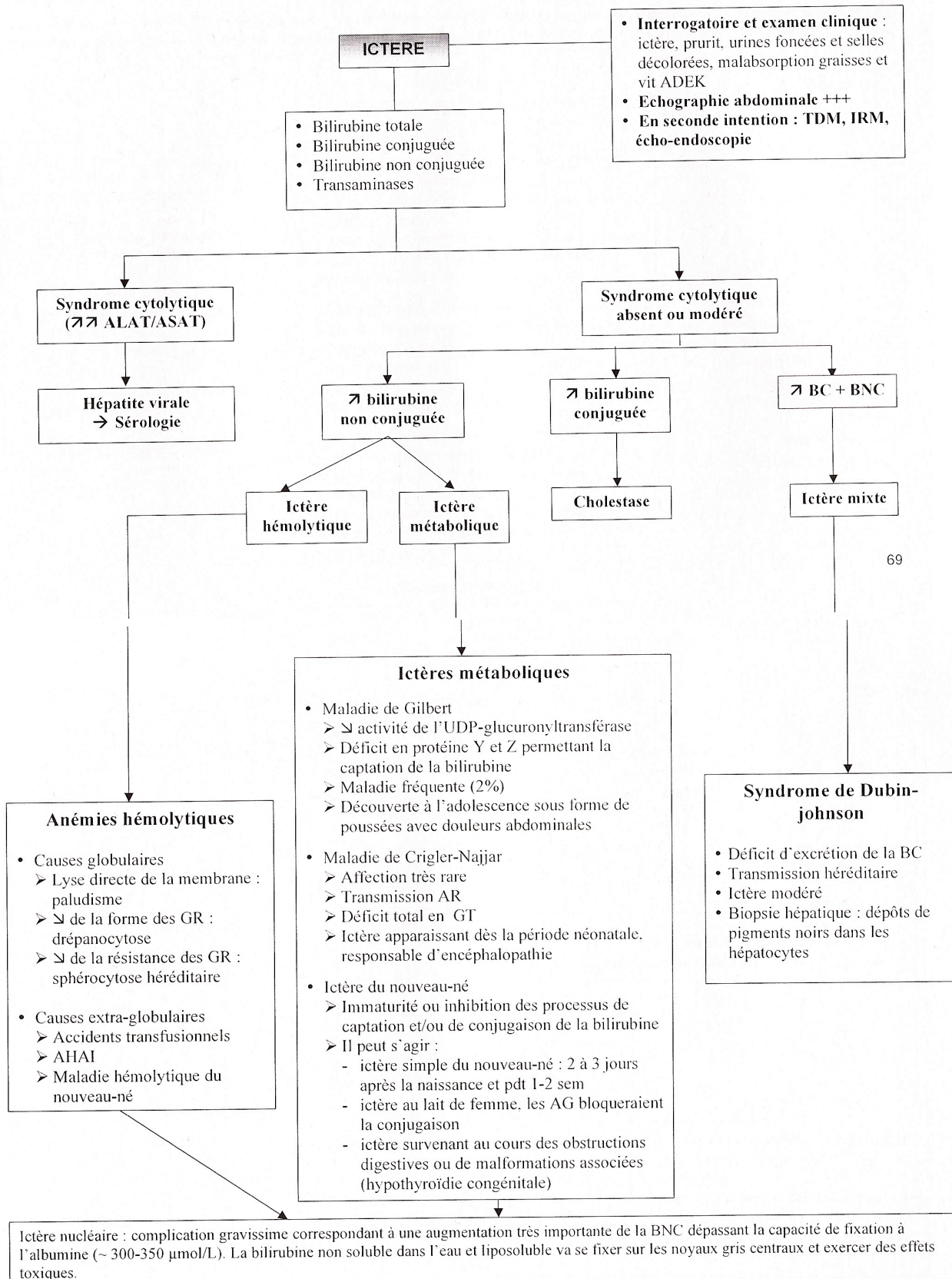
Syndromes associant une rétention biliaire à une atteinte hépatocytaire :

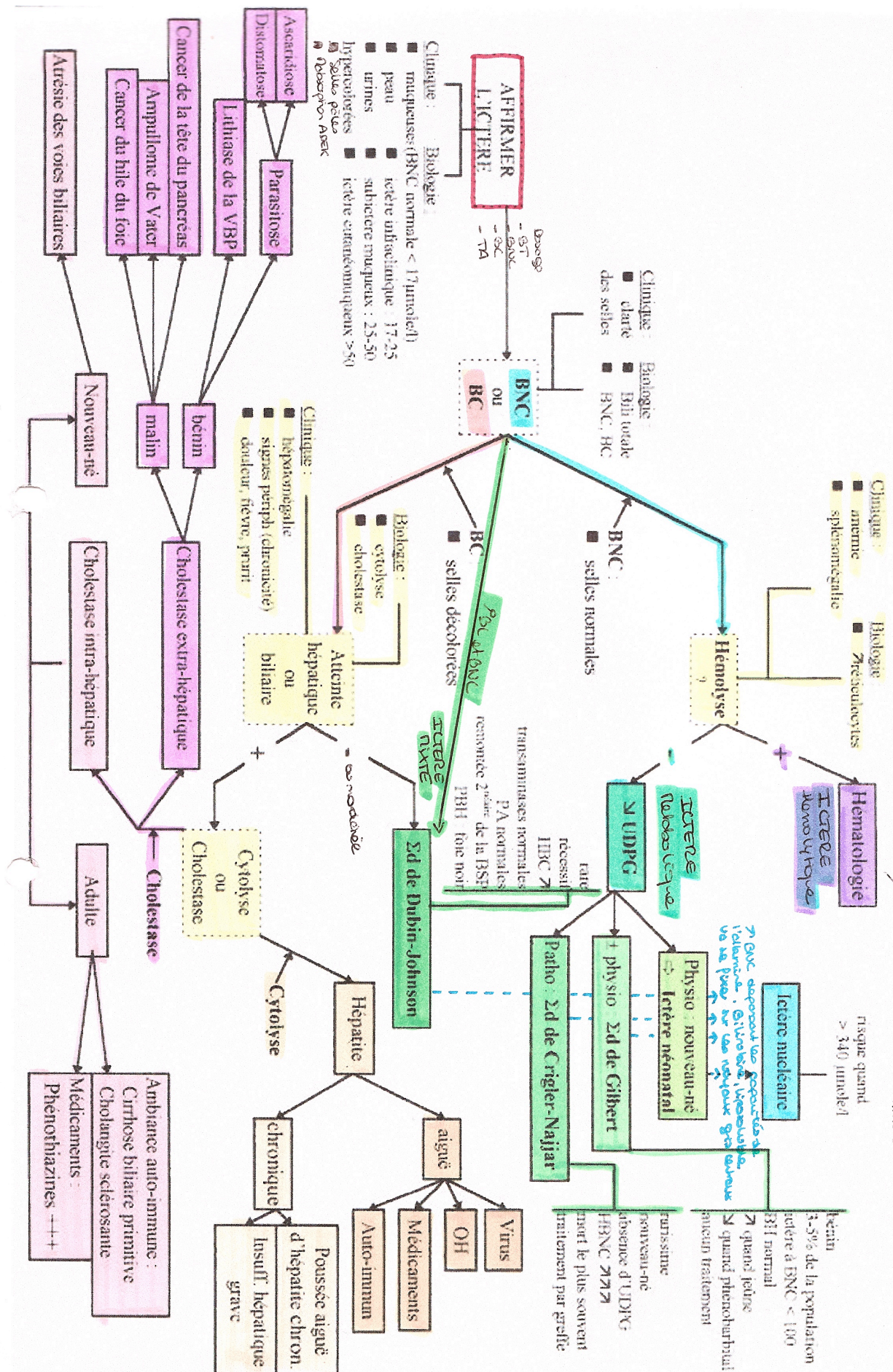
- Syndrome de Dubin-johnson : il correspond à un déficit d'excrétion de la bilirubine conjuguée. La bilirubine conjuguée ne peut atteindre le pôle biliaire de l'hépatocyte. Ce syndrome est héréditaire avec un ictère modéré et on retrouve à la biopsie des dépôts de pigments noirs dans les hépatocytes.

4 Interactions de divers médicaments :

- Actions sur la liaison bilirubine-albumine : Salicylés, sulfamides, opacifiants biliaires
- Compétition au niveau de la captation hépatocytaire : Rifamycine
- Inhibition de la glucuronoconjugaison : Novobiocine

EXPLORATION BIOLOGIQUE D'UN ICTERE





- Cause stagnation: polidrome, dyspnoe, tachypnoe
- Cause extagitation: myoglobinurie, AKAI

Cholestase

1. Définition :

Ensemble des perturbations engendrées par une diminution ou une interruption de la sécrétion biliaire.

2 conséquences principales :

- Accumulations dans le foie ou les tissus de l'ensemble des substances normalement éliminées par la bile
- Diminution ou absence d'acides biliaires dans la lumière digestive → Modifications de la consistance et de la composition des matières fécales.

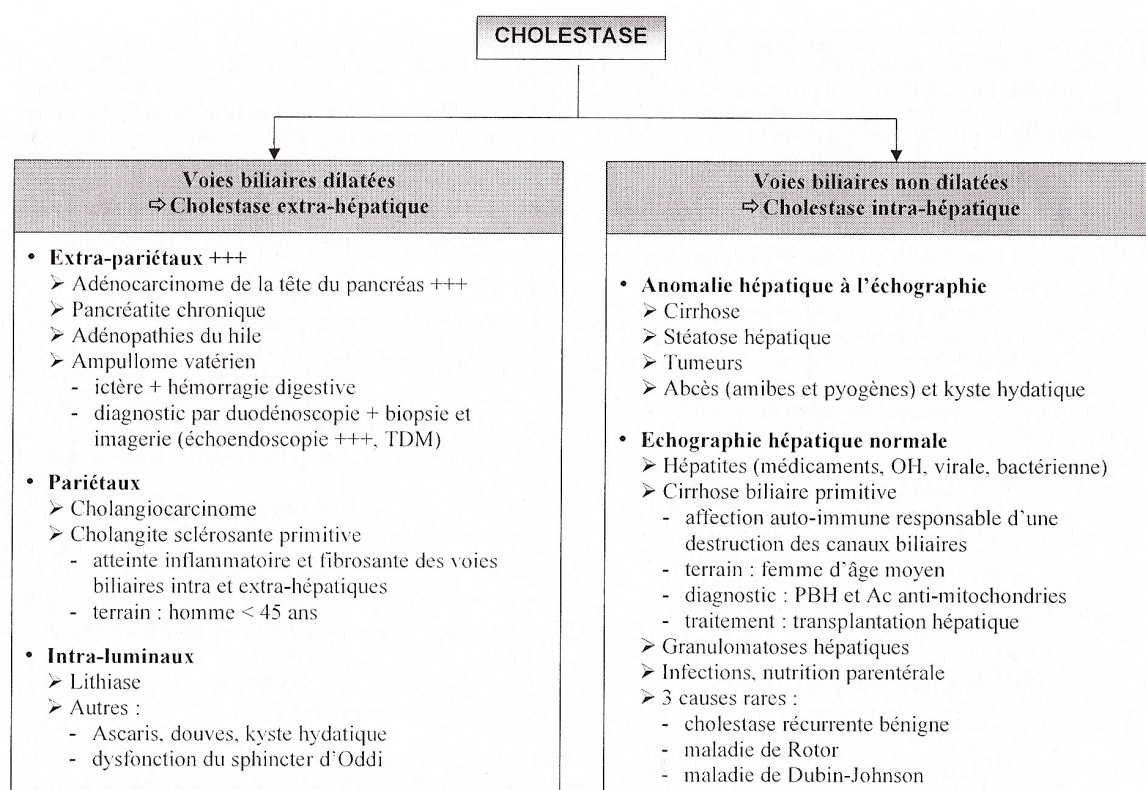
On définit 2 types de cholestase :

- Cholestase extra-hépatique
- Cholestase intra-hépatique

2. Clinique :

- Ictère (↑ de la BC)
- Prurit (accumulation d'acides biliaires)
- Décoloration des selles et urines foncées (↓ de l'élim de la bilirubine)
- Malabsorption des graisses (stéatorrhée) et des vitamines A, D, E, K
- Hémorragies possibles (↓ de l'absorption de la vit K car pas d'acides biliaires/lumière)

3. Etiologies :



4. Biochimie :

- Augmentation de la bilirubinémie :
 - BC augmentée → ictère cutanéomuqueux
 - Absence d'acide biliaire dans la lumière digestive → selles décolorées, urines foncées
 - Excès de bilirubine dans le plasma → persistance de l'ictère
- Augmentation du taux d'acides biliaires :
 - Précoce
 - Concerne essentiellement les formes tauro-conjuguées (acides cholique et chénodésoxycholique)
 - Responsable du prurit

5. Biologie :

- Anomalies enzymatiques :
 - **Phosphatases alcalines (PAL) :**
 - ↑ x 2 à 4 seule = cholestase anictérique
 - ↑ PAL + ↑ Bil = cholestase ictérique
 - **γ-GT :**
 - ↑ 10-20 N = chronique
 - ↑ 2-10 N = aiguë,
 - non spécifique (/médicaments)
 - **5' nucléotidase** (spé de l'hépatocyte mais rarement dosée) : augmentation parallèle à celle des PAL, très spé
 - **Transaminases** : élévation modérée (ALAT) = reflet d'une discrète nécrose hépatocellulaire
- ↑ de la bilirubine non conjuguée : ictère si > 30 μmol/L
- ↑ des lipides plasmatiques :
 - ↑ du cholestérol et des phospholipides X 2 (apparition de la LPX)
 - ↑ modérée des TG
- Anomalies des tests de la coagulation :
 - Si prolongée = carence en vit K → baisse de synthèse des facteurs → allongement du TP
 - V normal !!!
- Anomalies des protéines plasmatiques :
 - ↑ taux de γ-globulines
 - ↑ IgM = évocateur d'une cirrhose biliaire primitive.

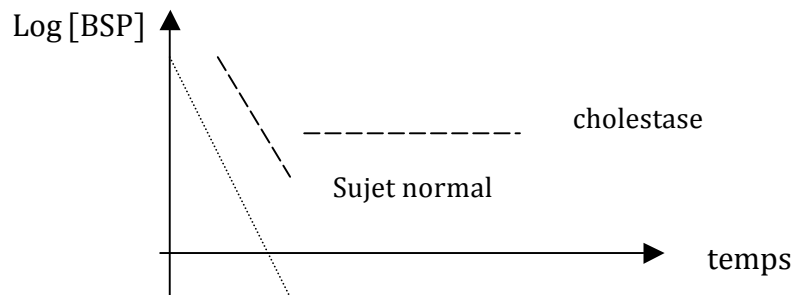
- Altération des tests fonctionnels : Brome Sulfone Phtaléine (BSP)

Injection unique IV du produit dans un bras et prélèvement dans l'autre pendant 120 min.

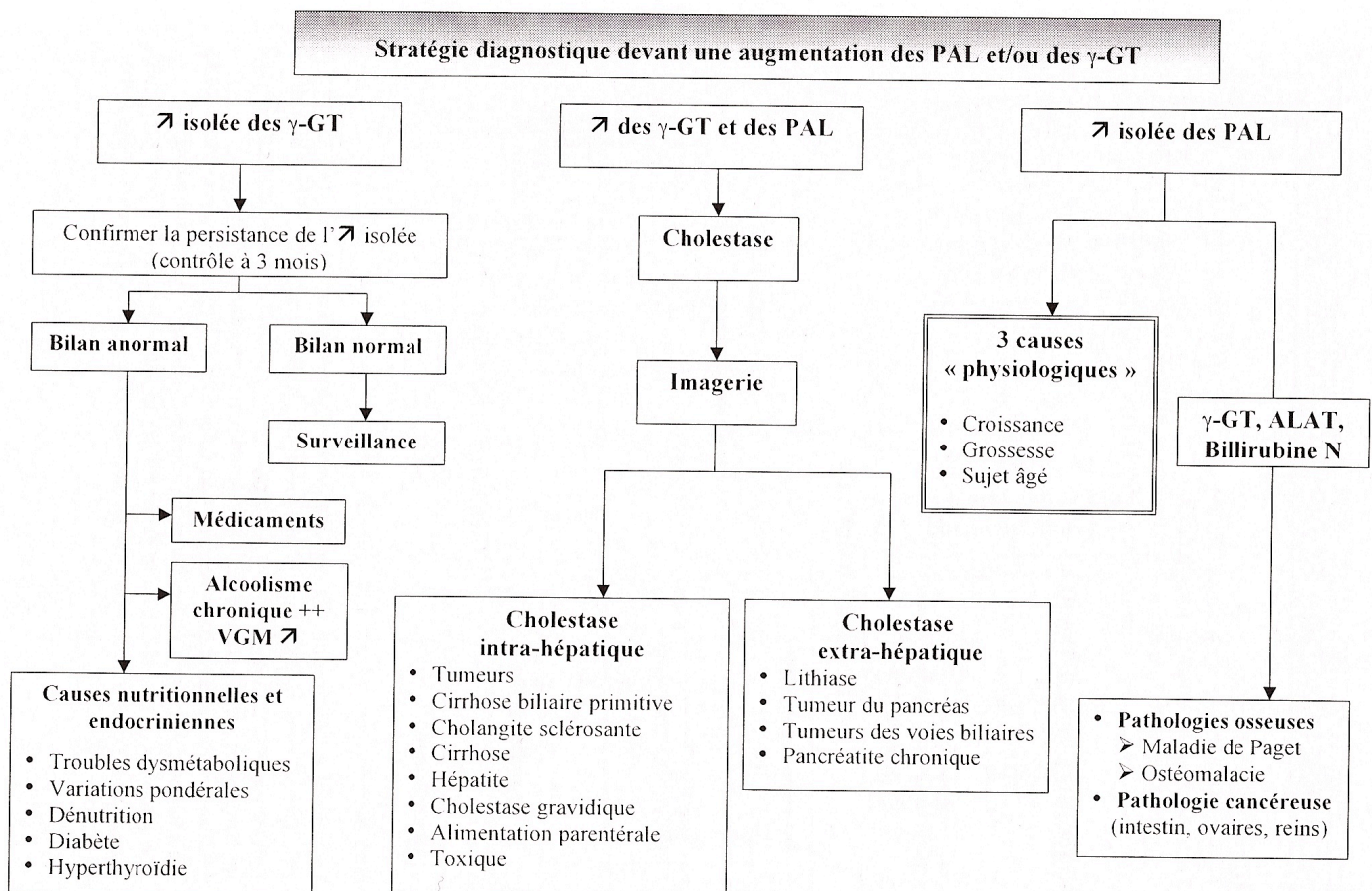
→ étude de la courbe de décroissance.

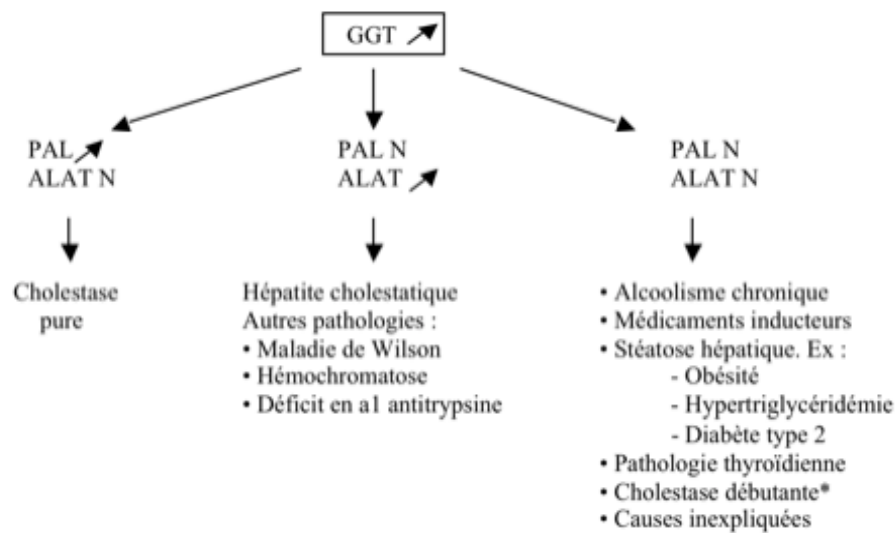
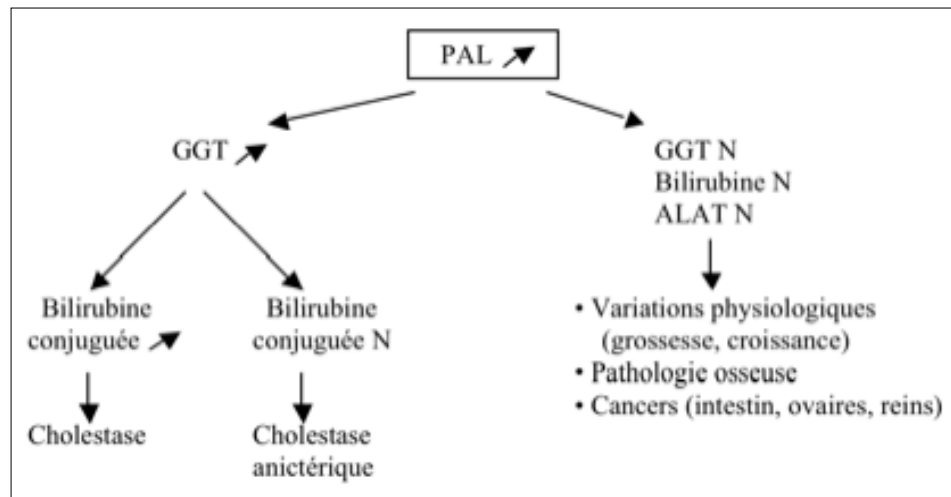
Mesure [BSP] par colorimétrie

BSP se lie à l'albumine sérique et est captée préférentiellement par les hépatocytes . Conjugaison intra-hépatique avec les aa soufrés, excrétion active dans les canalicules biliaires. Partie éliminée par voie rénale : petite, elle s'accroît si fixation hépatique diminue



6. Diagnostic d'une cholestase :





Cytolyse hépatique

- Le syndrome de cytolysse se définit comme l'ensemble des signes liés à une lésion (voire nécrose) des hépatocytes
- Cytolyse = rupture de la membrane cellulaire et libération d'enzymes
- Souvent associé à une IHC

1. Physiopathologie :

La cytolysse hépatique entraîne la libération de molécules normalement contenues dans les hépatocytes, dont les plus faciles à déterminer sont les transaminases.

Les transaminases peuvent augmenter dans la plupart des maladies hépatiques mais lorsque la concentration sérique des enzymes est inférieure à 10 fois la limite supérieure de la normale, cette détermination a peu de spécificité. Le passage des enzymes ne suppose pas obligatoirement la destruction de la membrane plasmique hépatocytaire mais peut résulter d'une perturbation membranaire.

Les transaminases sont au nombre de deux:

- l'aspartate amino-transférase (ASAT)
- l'alanine amino-transférase (ALAT)

qui catalysent le transfert d'un groupement amine d'un acide α -aminé à un acide α -cétonique (acide oxalo-acétique pour l'ASAT, et acide pyruvique pour l'ALAT).

La distribution tissulaire de l'ASAT est très variée (cœur, muscles squelettiques, érythrocytes), tandis que l'ALAT se situe principalement dans le foie.

Au niveau hépatique, l'ASAT est présente à la fois dans les mitochondries (80%) et dans le cytosol alors que l'ALAT est cytosolique. Dans le sérum normal, les demi-vies respectives de l'ASAT et de l'ALAT sont de 48 et 18 heures.

Intérêt du rapport ASAT/ALAT :

< 1 = cytolysse

> 1 = pathologie musculaire

2. Diagnostic biologique :

2.1 Hypertransaminémie :

Le diagnostic différentiel essentiel est la cytolysse d'origine musculaire telle qu'elle peut être observée au cours de l'infarctus du myocarde ou d'une myosite. Dans ces deux cas, le contexte clinique est évocateur et la cytolysse porte presque exclusivement sur les ASAT.

Lorsque les transaminases s'élèvent à **plus de 10 fois la normale**, le nombre de diagnostic est limité:

- hépatites virales, toxiques, médicamenteuses,
- ischémie hépatique (foie cardiaque ou foie de choc)
- migration d'un calcul.

Il existe peu de relation entre le chiffre des transaminases et le degré histologique de nécrose cellulaire.

Le rapport ALAT / ASAT est habituellement > à 1 au cours des maladies hépatiques sauf dans l'hépatite alcoolique aiguë; dans cette pathologie, l'élévation des transaminases est plus réduite. En fait, la nécrose

- ↑° transa > 10 N
- ↑° gamma-GT
- ↑° LDH
- ↑° fer et ferritine

hépatocellulaire est due à la formation en grande quantité d'acétaldéhyde qui détruit les transaminases (en particulier l'ALAT)

En résumé :

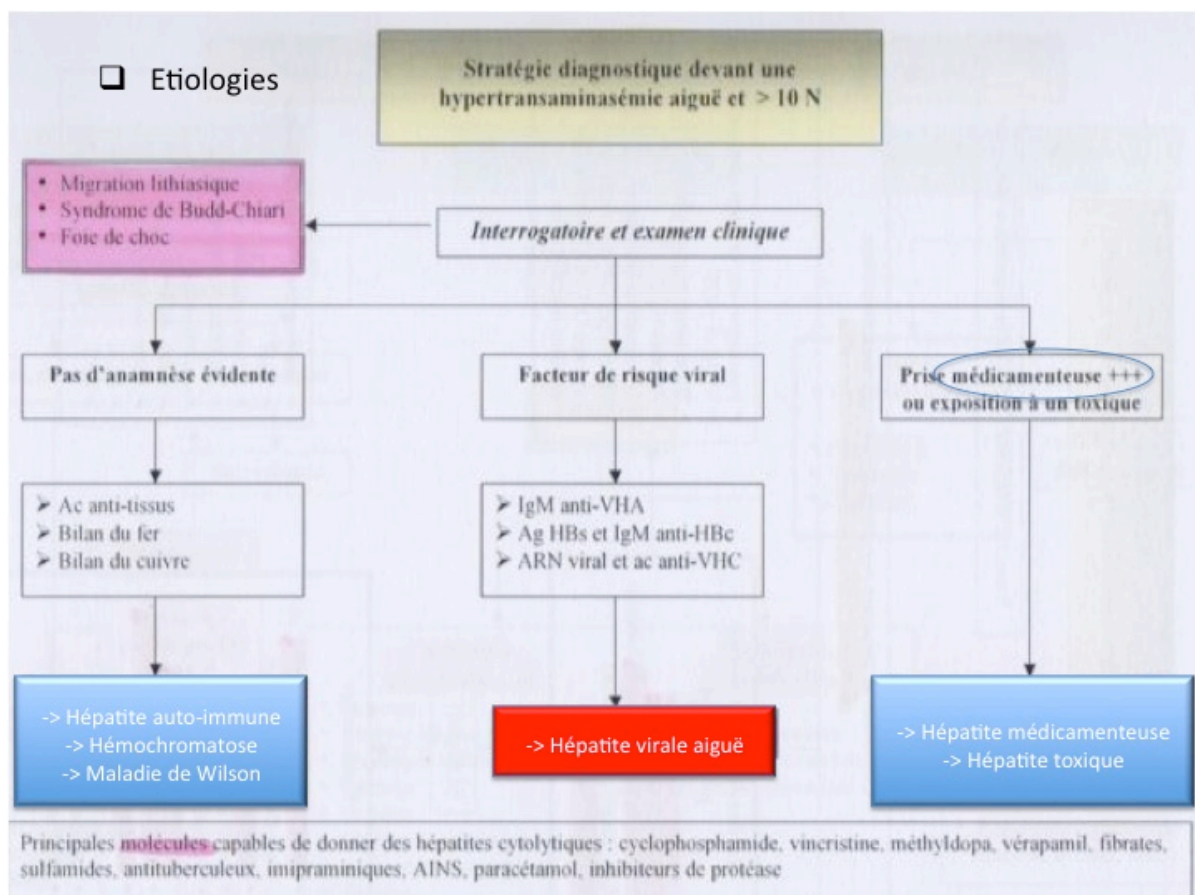
- $\uparrow > 10 \times N$
- ASAT+ALAT augmentée $\Rightarrow$ cytolysé hépatique
- ALAT/ASAT > 1 $\rightarrow$ Hépatite virale
- ASAT/ALAT > 1 $\rightarrow$ Hépatite alcoolique ou fulminante

2.2 Autres activités enzymatiques perturbées :

- **élévation modérée des LDH possible** : surtout par sa fraction LDH-5 (peu d'intérêt en pratique courante)
- **hyper-yGT modérée** (5-10 N) peut également s'observer en cas de cytolysé (mais intérêt limité en raison du caractère modéré de l'élévation et surtout de son aspécificité)
- **Glutathion-S-transférase (GST)** : enzyme du métabolisme de la bilirubine, excellent index de la nécrose hépatique, mais intérêt limité

2.3 Paramètres non enzymatiques perturbés :

Une augmentation du Fer et de la Ferritine peut être observée lors des cytolyses.



3. Pathologie :

3.1 Hypertransaminasémie aiguë : > 100 N

- Hépatite virale aiguë :

→ facteur de risque vital

Rechercher :

- Ig M anti-VHA
- Ag HBs et IgM anti-VHC
- ARN viral et Ac anti-VHC

Hépatite médicamenteuse ou toxique :

- alcool
- AINS, paracétamol, MéthylDopa, Sulfamides, antituberculeux, Vérapamil, fibrates, inhibiteurs des protéases

Hépatite auto-immune :

- Ac anti-tissus
- Bilan du fer + cuivre (hémochromatose, maladie de Wilson)

3.2 Hypertransaminasémie chronique > 6 mois :

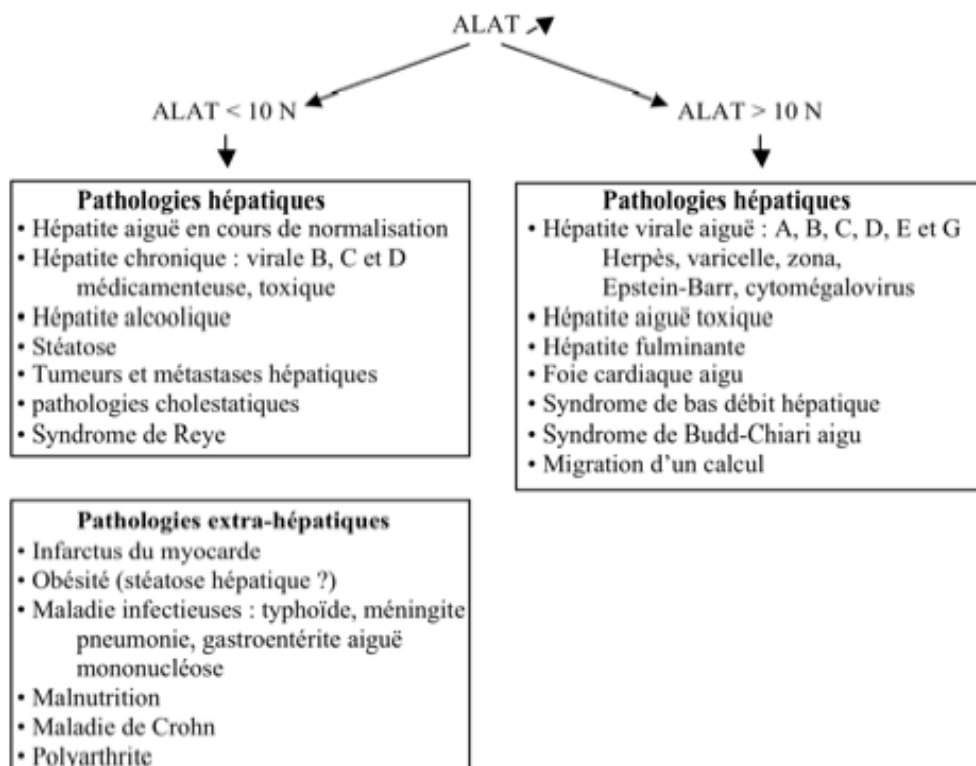
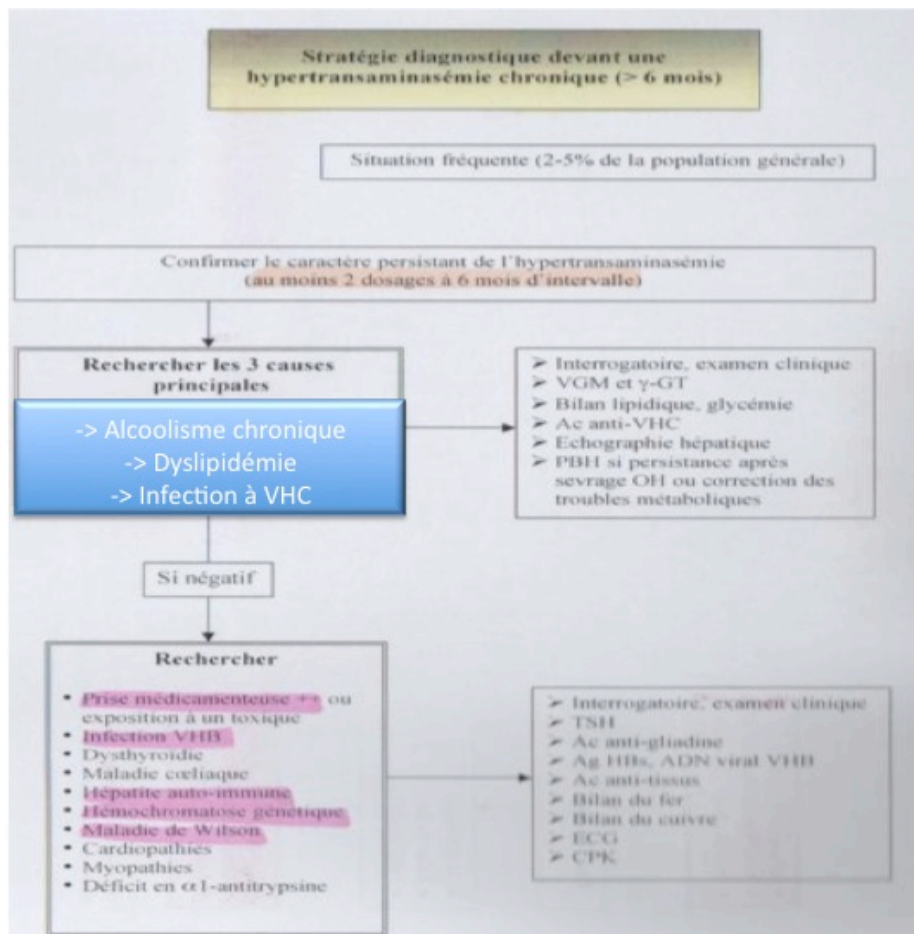
Confirmation par 2 dosages à 6 mois d'intervalle

3 causes principales :

- alcoolisme chronique → gamma-GT, VGM
- troubles dysmétaboliques → bilan lipidique, glycémie
- infection à VHC → Ac anti-VHC

Si négatif : rechercher :

- prise de médicaments : corticoïdes +++
- infection VHB
- dysthyroïdie
- hémochromatose ou maladie de Wilson



4. Evolution

- Filiation cytolyse et IHC
- Cytolyse peut s'associer à une cholestase :
 - Agent étiologique commun
 - Retentissement de la cytolyse sur la fonction biliaire

5. Traitement :

Hépatite fulminante : exsanguino-transfusions, hémodialyse, greffe

Insuffisance hépatocellulaire

L'insuffisance hépatocellulaire (IHC) regroupe l'ensemble des manifestations en rapport **avec une diminution ou un arrêt des fonctions hépatocytaires**. Elle se manifeste lorsque la diminution de la masse fonctionnelle hépatique devient critique (1 /3 de la masse normale).

Les principales causes sont:

- **aigües** : hépatites, ischémie hépatique, stéatose aigüe gravidique
- **chroniques** : cirrhoses

1. Aspects cliniques :

- Asthénie
- Syndrome ascitique
- Ictère à bilirubine conjuguée
- Syndrome hémorragique
- Sensibilité aux infections
- Signes cutanés: angiomes stellaires, érythrose palmaire
- Hypogonadisme chez l'homme.

2. Pronostic :

Le pronostic de l'IHC dépend de l'étiologie mais est souvent mauvais surtout lorsqu'apparaît un ictère foncé, une chute des facteurs de la coagulation < à 30% et une encéphalopathie.

3. Explorations biologiques de l'IHC :

3.1 Tests explorant l'insuffisance de synthèse hépatique :

- **Les facteurs de coagulation :**

Le foie synthétise les facteurs II, V, VII, IX, X et le fibrinogène. Une partie de ces facteurs sont explorés globalement par le taux de prothrombine (TP) dont la normale est de 80 à 100% du témoin. Ces facteurs sont le fibrinogène, les facteurs II, V, VII, X. Le TP est allongé en cas d'IHC grave mais également en cas de cholestase intrahépatique ou d'obstruction biliaire ou de déficit d'absorption intestinale du fait du déficit en vitamine K associé à ces syndrômes. L'ambiguïté d'interprétation peut être levée par l'administration parentérale de vitamine K qui ne remonte pas le TP en cas d'IHC (test de Kohler négatif).

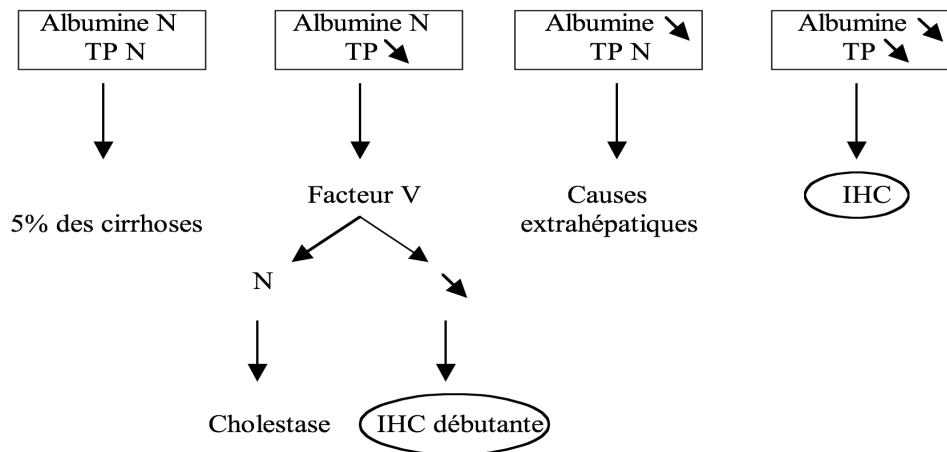
On peut aussi doser le facteur V qui est un facteur non vitamine K dépendant, sa valeur sera abaissée uniquement lors de l'IHC. L'atteinte du facteur V ne se fera toutefois qu'en cas d'IRC sévère.

- **Dosages de l'albumine, de la RBP, de la préalbumine et transferrine plasmatiques :**

On observe des déficits quantitatifs et qualitatifs d'un certain nombre de protéines plasmatiques.

L'albumine plasmatique diminue surtout si l'atteinte hépatocytaire est massive et durable. La diminution sera franche si 90% du parenchyme est lésé. Elle n'est jamais précoce car la 1/2 vie biologique est de 20 à 30 jours. La valeur peut être modifiée par des fuites rénales, digestives ou par l'état de dénutrition. Son dosage n'aura d'intérêt que lors de processus chroniques. Son rôle dans le maintien de la pression oncotique explique l'apparition fréquente d'œdème et d'ascite.

Intérêt de l'albuminémie et du TP dans le diagnostic d'une IHC



La préalbumine (transthyrétine) et la RBP (Retinol binding protein) sont très dépendantes de l'état nutritionnel du sujet. La préalbumine diminue en cas d'infections ou de syndrome inflammatoire fréquemment associés à l'IHC. Ce sont deux protéines de demi-vie courte.

La transferrine est affectée par le statut en fer. Son interprétation reste difficile car cette protéine peut aussi être diminuée du fait d'un état de dénutrition important (malades anoréxiés) ou d'un syndrome inflammatoire.

Pour toutes ces protéines, il existe de plus une augmentation du volume de distribution notamment en cas d'ascite qui diminue encore les valeurs de ces protéines.

- **Dosage du cholestérol :**

Le déficit de production hépatique de l'enzyme d'estérification plasmatique du cholestérol (LCAT) est à l'origine de la diminution du cholestérol estérifié.

- **Baisse de l'urée plasmatique :**

Cette diminution s'accompagne d'une augmentation de la concentration plasmatique d'ammoniac.

Mécanismes de l'hyperammoniémie observée au cours des IHC

- 1 - Diminution de l'uréogénèse
- 2 - Excès de production de NH_3 d'origine intestinale :
 - Si hémorragies digestives
 - => dégradation des acides aminés par la flore bactérienne
 - => ↑ de la production de NH_3
 - Si existence d'un syndrome hépato-rénal
 - => ↑ urée plasmatique
 - => ↑ diffusion intestinale de l'urée
 - => ↑ production NH_3 (bactérie uréase +)
- 3 - Excès de production de NH_3 d'origine rénale :
 - Si alcalose métabolique et hypokaliémie
 - => les ions H^+ ne sont plus transformés en NH_4^+
 - => le NH_3 s'accumule et passe dans la circulation
- 4 - Défaut d'extraction par le foie
 - Si fibrose et/ou shunt porto-cave
 - => circulation colatérale

3.2 Hyperbilirubinémie :

La cholestase consécutive à une insuffisance hépatocellulaire s'exprime par une hyperbilirubinémie à dominante de la forme conjuguée car même en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère, la fonction de conjugaison reste maintenue. Toutefois, il n'y a pas d'augmentation des PAL ni des GGT.

3.3 Exploration de la fonction d'épuration plasmatique :

Epreuve à la brome sulfone phtaleine (BSP) :

- Principe de l'épreuve :

La BSP, une fois injectée par voie IV, se fixe sur l'albumine sérique et est captée préférentiellement par les hépatocytes. Après un stade de conjugaison intrahépatique avec des acides aminés soufrés, le colorant et ses métabolites sont repris par le foie et excrétés activement dans les canalicules biliaires. Une petite partie peut être éliminée par voie rénale, qui s'accroît considérablement lorsque la fixation hépatique est diminuée. La vitesse d'épuration plasmatique du colorant dépend donc:

- du débit sanguin,
- de la capacité de captation hépatocytaire,
- de la capacité d'excrétion au pôle biliaire des hépatocytes,
- la liberté de la voie biliaire principale.

- Dosage de la BSP :

Incolore en milieu acide, la BSP se colore en rouge violacé après alcalinisation ($\text{pH} > 10$), le maximum d'absorption se fait à 580 nm.

Diminution des fonctions de synthèse :

- ↓ de l'albumine
- ↓ des facteurs de la coagulation (I, II, V, VII, IX, X) -> Allongement du TCA et TP
- CIVD possible et test de Kohler négatif (V normal)
- ↓ de la LCAT -> ↓ du cholestérol estérifié
- ↓ de l'haptoglobine, α1-antitrypsine, Transferrine.

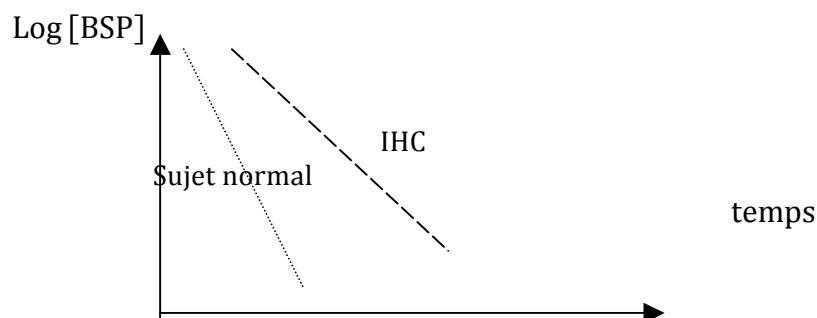
Altération des fonctions d'épuration :

- ↓ de l'urée
- ↑ du NH₃

Altération de la sécrétion biliaire :

- Cholestase avec ↑ de la BC
- Pas d' ↑ des PAL ni des γ-GT

Altération des test fonctionnels (BSP = Brome sulfone phtaleine)



Principales modifications biologiques rencontrées au cours d'une IHC

Hémostase	↓ TP, ↓ facteur V (défaut de synthèse protéique)
Hématologie	• Hypersplénisme (séquestration) => anémie normochrome et normocytaire => leucopénie (attention aux infections) => thrombopénie (attention, parfois présence de CIVD) • Déficience vitaminique (folates, vitamine B12) => anémie macrocytaire • Hémolyse => anémie normochrome et normocytaire • Hémorragies digestives => anémie microcytaire et hypochrome
Biochimie	• ↓ protéines plasmatiques (défaut de synthèse protéique) • ↑ IgG et IgA (inflammation) • Hyperammoniémie (trouble de la détoxification) • Hypocholestérolémie (défaut de synthèse)

4 Complications :

- Hémorragies digestives
- Encéphalopathies
- CHC

- Ascite
- Ictère mixte
- Troubles endocriniens
- Syndrome hépato-rénal

Exploration biologique des complications d'une IHC

Ascite	cf liquide
Hémorragies digestives	Rupture des varices oesophagiennes => hématomèse et méléna => anémie
Encéphalopathie	Hyperammoniémie
CHC	α -fœtoprotéine
Ictère	Cf avant
Troubles endocriniens	• ↓ dégradation hormones • ↓ synthèse protéines de transport • Toxicité directe de l'alcool sur les glandes endocrines
Syndrome hépatorénal	• IRA fonctionnelle apparaissant au cours de la phase terminale d'une IHC • Mécanisme complexe • Signes biologiques : oligurie (< 0,5 L/24h), hyponatrémie (< 130 mmol/L), hyponatriurie (< 10 mmol/L), osmolalité urine > plasma, protéinurie modérée (< 0,5 g/24h), créatininémie et clairance de la créatinine (< 40 mL/min)

Les cirrhoses

Définition :

La cirrhose est la conséquence de lésions prolongées des hépatocytes qu'elle que soit la cause. Elle entraîne :

- nécrose
- fibrose qui remplace les zones de nécrose,
- régénération des hépatocytes en amas ayant perdu l'architecture normale.

Le diagnostic est affirmé par la ponction biopsie du foie qui permettra d'affirmer la cirrhose.

1. Clinique :

La cirrhose peut rester longtemps asymptomatique, révélée par l'examen clinique ou lors d'une complication :

- Asthénie
- Foie ferme et dur à bord inférieur tranchant
- Signes d'hypertension portale :
 - Splénomégalie
 - Circulation veineuse collatérale abdominale
 - Ascite
 - Hémorragie digestive
- Signes d'IHC
- Ictère à bilirubine conjugué
- Sensibilité aux infections
- Signes cutanés : angiomes stellaires, érythroses palmaires
- Hypogonadisme chez l'homme, gynécomastie

2. Etiologies :

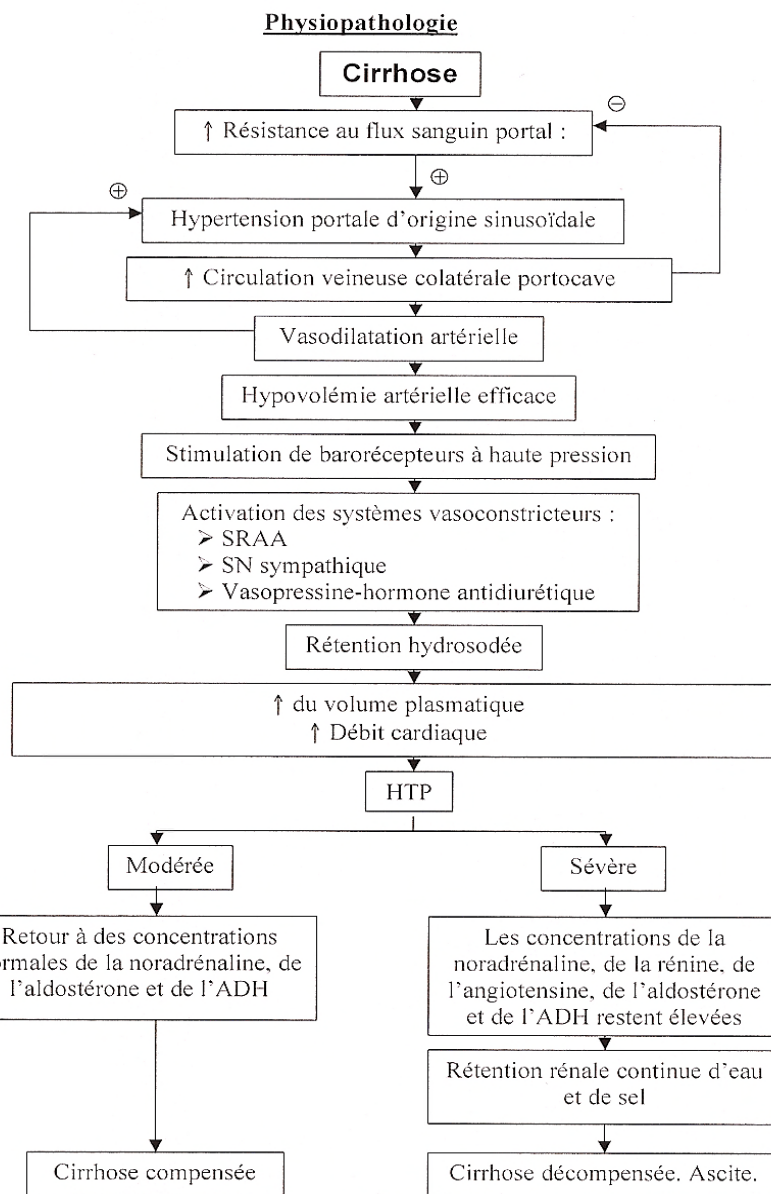
- Cirrhoses toxiques :
 - **L'alcool +++** : cause de 90 à 95 % des cas de cirrhoses chez l'homme et de 70 à 80% chez la femme. On a une macrocytose, GGT élevées et ASAT > ALAT.
 - Médicaments : à la suite de prises de certains médicaments de façon chronique: amiodarone, clométacine, papaverine, méthotrexate ...
- Cirrhoses infectieuses : VHB, VHC +++ : seules les viroses chroniques B (compliquées ou non du virus D) et C sont connues pour induire des cirrhoses le plus souvent au terme d'une phase plus ou moins longue d'hépatite chronique active. Très fréquemment, le virus perd son activité au moment où s'installe la cirrhose.
- Cirrhoses métaboliques :
 - Hémochromatose génétique : elle est la cause métabolique la plus fréquente en France (prévalence 0,4%). Elle est à différencier de la simple augmentation des paramètres du fer associée aux cytolyses fréquentes lors d'hépatopathies.
 - Maladie de Wilson
 - Déficit en alpha-1-antitrypsine
 - Mucoviscidose

- Glycogénoses
- Certaines prophyries
- Cirrhoses dysimmunitaires :
 - Cirrhose biliaire primitive
 - Hépatite chronique auto-immune
 - Cholangite sclérosante primitive
- Cirrhoses mécaniques :
 - Obstacles biliaires
 - Obstacles vasculaires sur le retour veineux sus-hépatique

3. Physiopathologie :

Les anomalies biologiques sont le reflet de 3 conséquences de la cirrhose:

- hypertension portale,
 - insuffisance hépatocellulaire,
 - dénutrition
- L'hypertension portale : est responsable des hémorragies digestives et de l'ascite. Elle est responsable des shunts porto-systémiques (dérivation directe du sang portal vers le système cave sans contact avec les hépatocytes) qui contribuent à l'insuffisance hépatocellulaire et serait responsable, en partie, de l'hyper γ -globulinémie (passage massif d'Ag d'origine digestive) .
 - L'insuffisance hépatocellulaire : est responsable d'un déficit de synthèses hépatiques normales (protéines de la coagulation, albumine ...) et d'un défaut d'épuration de déchets (ammoniac) ou de substances endogènes (estrogènes) normalement éliminés par le foie.
 - La dénutrition : est la conséquence d'un défaut d'apport alimentaire (anorexie, troubles du comportement) et d'un catabolisme exagéré.



4. Exploration biologique de la cirrhose :

- **Exploration de l'IHC :**

- ↓ cholestérol total et urée plasmatique
- ↑ ammoniac, cholestase avec BC ↑
- pas de modification des PAL et GGT

- **Augmentation de la production des Ig :** il existe une augmentation de la synthèse et une diminution du catabolisme des immunoglobulines. Dans la cirrhose alcoolique, on observe une augmentation préférentielle des IgA mais aussi des IgG et des IgM qui forment un bloc $\beta\gamma$ à l'électrophorèse des protéines sériques.

- **Dénutrition :** il existe surtout dans les cirrhoses alcooliques une dénutrition essentiellement protéino-calciq. La dénutrition a pour effet de diminuer l'immunité cellulaire (diminution des LT, anergie aux tests

d'hypersensibilité retardée) responsable d'une grande sensibilité aux infections. Il y a aussi hypoalbuminémie.

- **Anomalies de la NFS :**
 - anémie macrocytaire par carence en folates et vitamine B12 (inconstante)
 - hémolyse, acanthocytose,
 - hypersplénisme avec leuco-thrombopénie → tendance à la CIVD
- **Anomalies de la coagulation :** le déficit de production des facteurs synthétisés par le foie et le défaut d'épuration concourent à l'apparition de troubles hémorragiques:
 - diminution du TP,
 - thrombopénie,
 - tendance à la CIVD.
- **Autres perturbations biologiques :**
 - Hyperinsulinémie par défaut de dégradation de l'hormone, mais la concentration en peptide C reste normale,
 - Une hypoglycémie peut être observée après une prise massive d'alcool, lors de cancers primitifs sur cirrhose ou lors de chocs septiques
 - Augmentation importante des estrogènes par déficit de destruction (gynécomastie, aménorrhée)
 - Hypoandrogénisme chez l'homme par augmentation de la SHBG, diminution de la production de testostérone, de la FSH et LH
 - Hyperaldostéronisme secondaire d'où oligurie et rétention hydrosodée
 - augmentation de la fraction libre du cortisol,
 - diminution de la T3
 - ostéomalacie : diminution de la calcémie totale liée en partie à l'hypoalbuminémie et du calcium ionisé par diminution de l'absorption
 - diminution de la calciurie
 - diminution de la 25 OH D3
 - diminution de la PTH sans rapport avec la calcémie
 - augmentation de la calcitonine
 - alcalose respiratoire.

5. Examens complémentaires :

- **Echo abdominale :**
 - Hypertension portale
 - Dymorphie hépatique
- **Endoscopie digestive haute +++ :**
 - Varices oesophagiennes
 - EVA
- **Ponction biopsie hépatique (PBH) :**
 - Diagnostic de certitude
 - Fibrose annulaire
 - Mutilante avec nodules de régénération

6. Traitement :

- Sevrage alcoolique complet et définitif
- Prise en charge diététique (dénutrition fréquente)
- Vaccination contre VHB, VHA

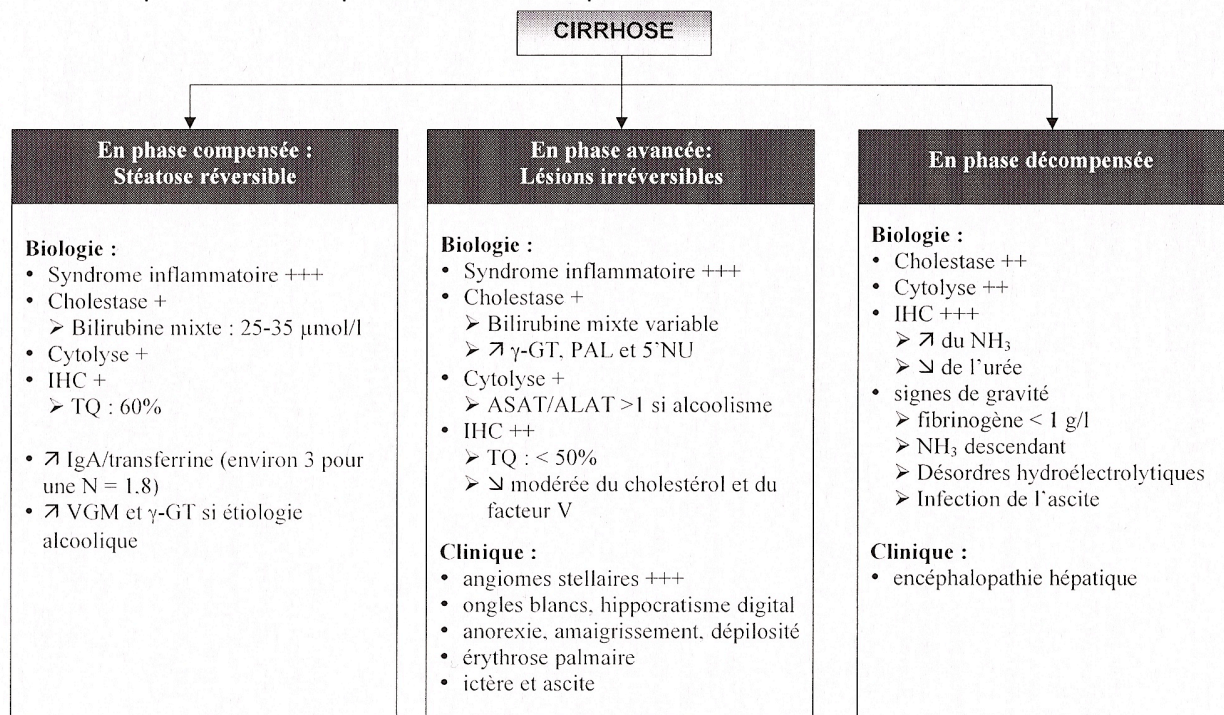
- Adaptations posologiques des médicaments à métabolisme hépatique (CI ASA/AINS, neurosédatifs, aminosides)
- Indication à la transplantation hépatique :
 - o Après sevrage alcoolique pré-greffe de 6 mois au moins
 - o IHC
 - o HTP
 - o Carcinome hépatocellulaire

7. Surveillance :

- Tous les 6 mois : ALAT, PAL, GGT, Albumine, TP, bilirubine totale et conjuguée
- Réalité du sevrage alcoolique
- Recherche périodique de complications, par :
 - o Examen clinique
 - o Echo hépatique et dosage de l' α -foeto-protéine (dépistage CHC)
 - o Endoscopie digestive haute : recherche de varices
 - Si pas de VO $\rightarrow$ tous les 3 ans
 - Si VO grade I $\rightarrow$ tous les 1-2 ans
 - Si VO grade II-III $\rightarrow$ prévention primaire par bêta-bloquants (ligature si CI)
- Dépistage régulier des cancers associés (ORL, pulmonaire)

8. Evolution :

On parle de **cirrhose décompensée** lorsqu'il y a 1 ascite, 1 hémorragie digestive ou 1 encéphalopathie hépatique. Ces complications sont inéluctables et demeurent longtemps peu ou pas symptomatiques pour n'être révélées que tardivement par un carcinome hépatocellulaire.



9. Complications :

- Décompensation oedemato-ascitique :
 - Facteur déclenchant : hémorragie digestive, infections, CHC, hépatite surajoutée
 - Traitement :

- Ttt des complications si présentes : ATB + pref d'Albumine (risque +++ si ascite < 10g/L et PNN > 250/mm³)
- Ascite non compliquée : régime hyposodé et diurétiques (ALDACTONE® +/- LASILIX®)
- **Encéphalopathie hépatique (action de l'ammoniac) :**
 - causes déclenchantes : hémorragie digestive, médics (diurétiques, BZD), troubles ioniques, infections, hépatite alcoolique aiguë surajoutée
 - ttt étiologique, prévention, lactulose et néomycine
- **Hémorragie digestive :** 1^{ère} cause de décès par rupture de VO
- **CHC :**
 - facteurs étiologiques : cirrhose +++, VHB, VHC, aflatoxine
- **Autres :**
 - Rénales infectieuses ++
 - Pulmonaire : hypertension pulmonaire
 - Ictère : mixte ou BC
 - Hémato : anémie, leucopénie, thrombopénie
 - Métabolique : diabète
 - Cardiaque : cardiomyopathie
 - Digestive : ulcère et lithiasse biliaire pigmentaire

Biologie du liquide d'ascite

	Ascite non compliquée	Ascite compliquée
Aspect	Jaune citrin	• Trouble (si infection) • Hémorragique
Cytologie	Pauvre en cellules	• ↗ Polynucléaires (si infection) • Cellules tumorales (si hépatocarcinome)
Bactériologie	Stérile	Présence de germes (si ascite infectée)
Biochimie		
Protéines	< 20-30 g/L (transsudat)	Si inflammation > 20-30 g/L (exsudat)
Glucose	2/3 de la glycémie	↘ par consommation (infection bactérienne, ascite riche en cellules)