

## Université de MOSTAGANEM

### Faculté de médecine

#### Module de biochimie

# Exploration de la fonction hépatique

## PLAN DU COURS

### INTRODUCTION

- I. Rappel anatomique
- II. Physiologie hépatique
- III. Exploration de la fonction hépatique
  - Test de rétention
  - Test de cytolyse
  - Test d'activité métabolique
  - Teste de la réaction inflammatoire
- IV. Pathologies
  - Ictères
  - Cytolyse : les hépatites
  - Cholestase
  - Cirrhose

## Introduction

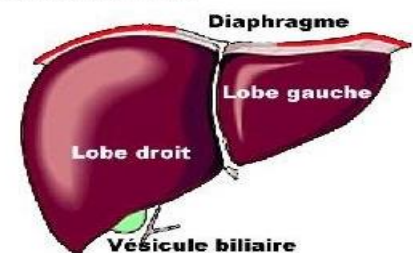
Le foie, organe noble, est l'organe métabolique par excellence. L'importance physiologique et métabolique du foie, la fréquence des atteintes hépatiques ou hépatobiliaires expliquent le caractère fondamental et l'intérêt de l'exploration biologique de cet organe.

### I. Anatomie :

#### 1. Vue externe :

Organe abdominal, impair, et asymétrique le foie est logé chez l'homme au niveau de l'hypochondre droit et pèse environ 1,5 kg

Vue antérieure du foie

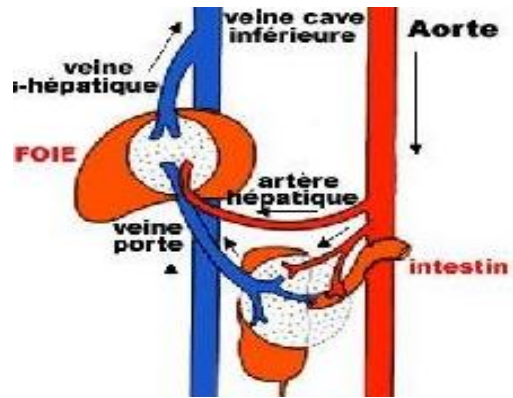


## 2. Vascularisation :

1600 ml/mn

Le foie:

- reçoit le sang oxygéné par l'artère hépatique
- reçoit les nutriments recueillis au niveau du tube digestifs du sang veineux par la veine porte
- renvoie le sang au cœur par les veines sus-hépatiques s'abouchant dans la veine cave inférieure



## 3. Cytologie :

Deux principaux types de cellules:

- Hépatocytes: 75%

Cellule polygonale, riche en infrastructure, siège de +++ métabolismes.

Entre les Mb des hépatocytes juxtaposés = canalicules biliaires, la confluence des canalicules biliaires → canaux biliaires → canal hépatique → canal cholédoque → duodénum

- Cellules des sinusoides: 25% des cellules

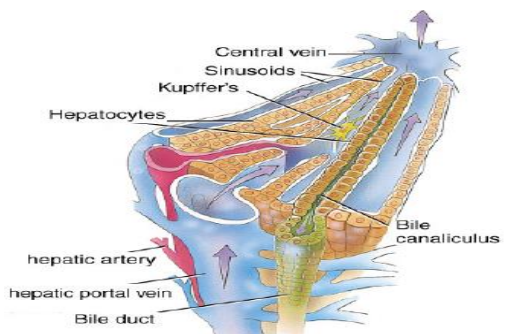
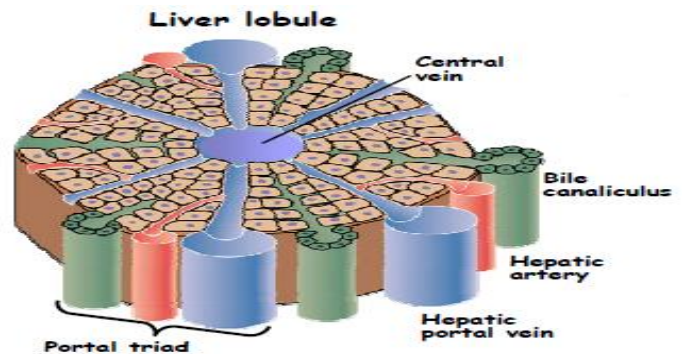
Cellule de Kupffer rôle de défense

Cellule endothéliales barrière entre les hépatocytes et flux sanguin.

Cellule de Ito: stockage de vit A

L'unité fonctionnelle du foie est le lobule hépatique:

Il se présente comme un livre dont les « pages » seraient formées par des lames d'hépatocytes orientées de façon radiaire et dont le « dos » correspondrait à la veine hépatique centrolobulaire



Les sinusoides reçoivent le sang porte et artériel. Ce sang est drainé de façon centripète par la veine hépatique centrolobulaire alors que la bile progresse de façon opposée

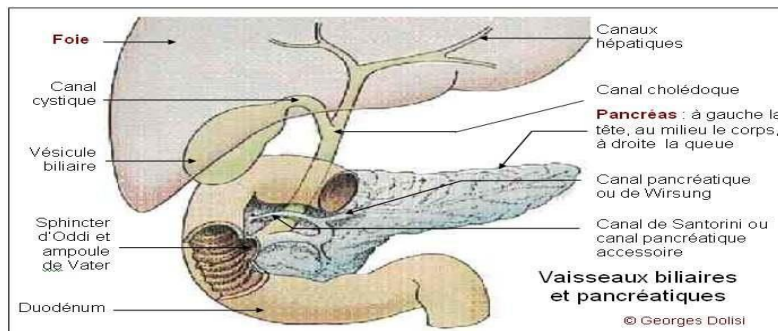
## II. Physiologie hépatique :

### 1. Fonction biliaire :

La bile : liquide jaune brunâtre ou vert olive, riche en acides biliaires, bilirubine, cholestérol, lécithine ainsi que quelques protéines: mucine, albumine, IgA.

1L de bile/jour

En dehors des repas, la bile est emmagasinée dans la vésicule biliaire. Durant les repas ; les graisses et protéines alimentaires, cholécystokinine → contraction de la VB et relâchement du sphincter d'oddi → écoulement de la bile



## Bilirubine:

Produit du catabolisme de l'hème:

- \*l'hémoglobine des GR vieillis ;
- \*érythroblastes
- \*protéines héméniques

### ➤ Conjugaison:

La bilirubine est conjuguée à l'acide glucuronique → bilirubine glucuroconjugée hydrosoluble

Enzyme: UDP-Glucuronyltransférase, lieu : RE

### ➤ Excrétion:

BRB est excrétée par un mécanisme actif vers les canaux biliaires, vésicule, intestin

### ➤ Transformation au niveau de l'intestin:

Adulte: BRB → urobilinogène par les bactéries de la flore

NNÉ et fœtus : déconjugaison par la  $\beta$  glucuronidase

Fœtus: passage dans le placenta → conjugaison mat + excrétion

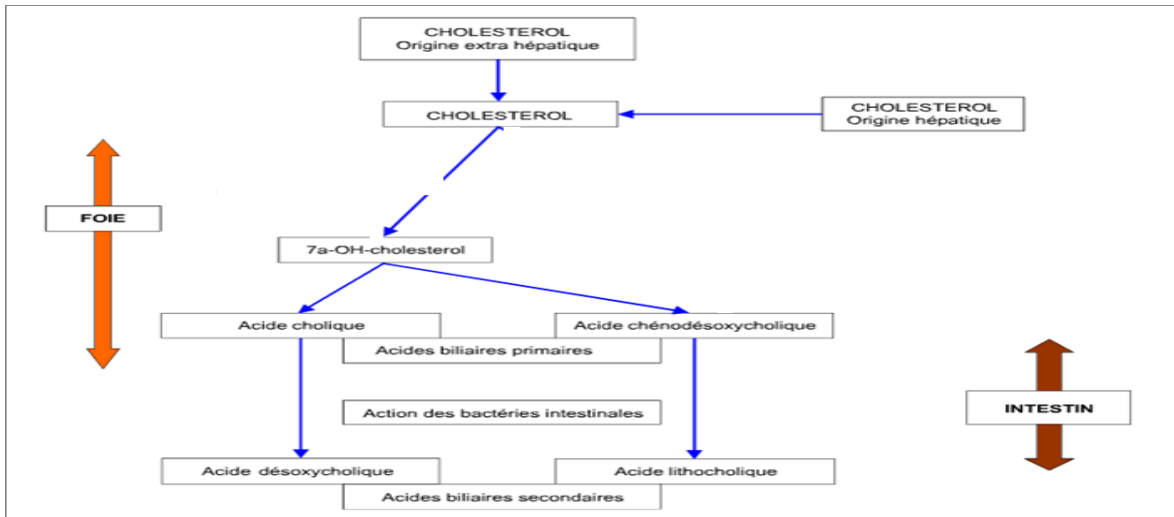
Nné: à la naissance élimination de méconium (BRB conjugué+++ , SB)

## Sels biliaires :

Les sels biliaires sont des molécules à structure stéroïde

- Les acides biliaires primaires (acides cholique et chénodéoxycholique) sont formés dans le foie à partir du cholestérol

- conjugaison des acides primaires sur la fonction acide avec la glycine ou la taurine → molécules parfaitement solubles excrétées dans les canalicules biliaires.
- Les acides biliaires secondaires (acide désoxycholique et sont formés dans l'intestin à partir des sels primaires sous l'action des bactéries intestinales



### **Rôles des acides biliaires:**

Grâce à leurs propriétés à la fois hydrophile et hydrophobe, ils maintiennent en solution sous forme de micelles des substances insolubles en milieu aqueux

\*solubilisation du cholestérol et des phospholipides dans la bile

\*transport des lipides dans la lumière intestinale s/f de micelles → absorption des acides gras et vitamines liposoluble.

\*rôle dans la digestion intestinale des lipides alimentaires → l'émulsion → favorisant l'action des lipases pancréatiques.

## **2. Fonction métabolique :**

A-Métabolisme glucidique :

Néoglucogénèse

Synthèse et catabolisme du glycogène

B-Métabolisme lipidique

synthèse des acides gras et des TG

synthèse et excrétion du cholestérol; synthèse des lipoprotéines

cétogénèse ,25-hydroxylation de la vitamine D

**C-Métabolisme protidique**

Synthèse des protéines plasmatiques (incluant quelques facteurs de la coagulation sauf les immunoglobulines)  
synthèse de l'urée

**D-Métabolisme hormonal**

métabolisme et excrétion des hormones stéroïdiennes  
Métabolisme des hormones polypeptidiques

### 3. Détoxification :

But: obtention de molécules plus polaires

Les xénobiotiques= médicaments, polluants alimentaires ou industriels

Transformation en général par réaction d'oxydation impliquant le Système des cytochromes P450

### III. Exploration :

Selon la classification de Fauvert, il existe 5 groupes de tests:

- Tests de la fonction biliaire (test de rétention)
- Tests de cytolysse
- Test d'épuration
- Test d'activité métabolique
- Test de la réaction inflammatoire

#### 1. Test de rétention :

**BRB:****➤ Précaution:**

Transport rapide au laboratoire, à l'abri de la lumière (photosensible)  
Paramètre d'urgence en néonatalogie

**➤ Dosage:**

Méthode de diazotation

Réaction instantanée avec la BRB conjuguée → BRB directe

Nécessite de solubiliser le BRB libre → BRB indirecte

**➤ Valeurs usuelles:**

BRB tot < 10mg/l    BRB dir < 2mg/l    BRB libre < 8mg/l

**➤ Variations pathologiques:**

↑ BRB non conjuguée:

- Destruction exagérée des hématies
- Déficit en glucuroconjugaison

↑ BRB conjuguée:

- Cholestase
- Défauts d'excrétion congénitaux

**Phosphatase alcaline PAL:**

Enzyme hydrolysant les esters phosphoriques, avec un pH optimal alcalin  
Localisée à la surface des sinusoides, sur les Mb des canalicules biliaires

➤ Valeurs usuelles:

Adulte < 125UI/l

Plus élevées chez

L'enfant: isoenzyme osseux

Femme enceinte: isoenzyme placentaire

➤ Variations pathologiques:

- Dans les affections osseuses: Paget, ostéomalacie/rachitisme
- Dans les affections hépatobiliaires:
  - . franche dans les rétentions: libérations de l'enzyme sous l'action des sels biliaires
  - . modérée dans les cancers, les hépatites virales ou toxiques

**GGT: γglutamyl transférase :**

Enzyme ubiquitaire: poumon, foie, cœur, pancréas, prostate...

➤ Prélèvement:

Sérum ou plasma hépariné, pas de conditions particulières

➤ Valeurs usuelles:

< 60 UI/l

➤ Variations pathologiques:

Ethylisme chronique: effet inducteur

Cholestase

Modérée dans les hépatites aiguës et chroniques

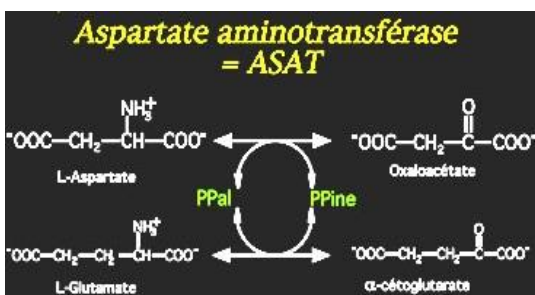
Intoxication médicamenteuse: phénobarbital, contraceptifs

**2. Test de cytolysé :**

**Transaminases :**

Elle catalyse le transfert d'un groupement amine d'un acide aminé donneur vers un acide α cétonique (αCG le plus souvent)

L'aspartate amino-transférase et l'alanine amino-transférase catalysent le transfert du groupement NH2 de l'aspartate pour L'ASAT et de l'alanine pour L'ALAT à l'αCG.



➤ **Localisation:**

ALAT: Foie, rein, muscle cardiaque et squelettique

ASAT: cœur, reins, foie, poumons...

➤ **Prélèvement:**

Sérum ou plasma

Éviter l'hémolyse

➤ **Valeurs usuelles:**

< 45UI/l

➤ **Variations pathologique:**

ASAT dans les atteintes myocardique, ALAT peu modifiée

ASAT/ALAT < 1 hépatite aigue

ASAT/ALAT > 2 alcoolisme

ASAT/ALAT ≈ 1 hépatite chronique

**LDH:**

Élévation de la LDH 5 dans les hépatites aigues et les cancers hépatique

**Bilan martial:**

Fer sérique ferritine et capacité de saturation de la transferrine élevée dans les cytolyses hépatiques

**3. Test d'activité métabolique:**

- **Albumine sérique;** dont la synthèse est exclusivement hépatique
- **Fibrinogène et facteur de coagulation:**
- **Ammoniaque sanguin:** si l'urée n'est pas synthétisée l'ammoniac s'accumule et devient toxique pour le SNC
- **Cholestérol et TG:**

**4. Test de la réaction inflammatoire:**

Phénomène inflammatoire est extrêmement fréquent dans le foie,

Pour mettre en évidence un état inflammatoire, on a recours à:

Électrophorèse de protéines sériques: voir TD

Dosage des Ig

Protéines de l'inflammation

**IV. Pathologies :**

**1. Les ictères :**

Syndrome caractérisé par une coloration jaune de la peau et des muqueuses occasionnées par une accumulation de la bilirubine (bilirubine conjuguée ou non conjuguée)

➤ **Physiopathologie:**

- Production excessive de la bilirubine ;
- prise en charge insuffisante de la bilirubine par les cellules hépatiques ;
- trouble de la conjugaison hépatique
- obstacle anatomique à l'élimination de la bilirubine conjuguée

➤ **Classifications:**

Ictères à BRB conjuguée

Ictère à BRB non conjuguée

➤ Les ictères à BRB non conjuguées :

**Syndrome de Crigler-Najjar:** affection congénitale très rare

Déficit en UDP glucuronyl transférase

**Maladie de Gilbert:**

Mutation à transmission autosomique récessive

-diminution de l'activité de l'enzyme de la glucuro-conjugaison.

**Maladies hémolytiques ictère pré-hépatique**

Destruction excessive des hématies → dépassement des capacités de conjugaison de la BRB

**Ictère physiologique du Nné: 2-5ème J**

Déficit enzymatique transitoire

Ictère associé à l'allaitement

L'ictère est modéré, sans prurit, avec des urines claires

Quand la BRB libre est élevée, il y a risque d'ictère nucléaire chez le Nné, car la BRB est liposoluble → noyaux gris du SNC → séquelles neurologiques et psychomotrices

Traitement: photothérapie ou induction enzymatique

Exsanguino-transfusion en cas de sévérité de l'ictère

➤ Ictères à BRB conjuguée:

Il s'agit d'une atteinte de la fonction d'excrétion

**-Trouble héréditaire de l'excrétion hépatique de BRB:**

Syndrome de Dubin-Johnson: Ictère de la première enfance, anomalie du transporteur canaliculaire de la BRB

Syndrome de Rotor:

Les deux syndromes sont bénins: douleurs abdominales, nausées, anorexie...

**-Obstruction à l'excrétion (cholestase)**

## 2. Le syndrome de cytolyse hépatique :

Atteinte de la membrane hépatocytaire:

\*soit par nécrose cellulaire

\*soit augmentation de la perméabilité membranaire.

Comporte une élévation des transaminases+++ (10-100N) , BRBc, fer

➤ **Étiologies:**

Hépatites virales, alcooliques, médicamenteuses (paracétamol ...) ou toxiques (amanite phalloïde ...), mononucléose,

~50% des hépatites cytolytiques sont d'origine médicamenteuse

## Les hépatites :

Inflammation aigue ou chronique du tissu hépatique



L'agent inflammatoire peut être : Un microorganisme=virus, Une substance toxique, Un médicament, Auto-anticorps

### Les hépatites virales:

Virus qui affecte le foie de façon élective ;

5 virus A, B, C, D, E

Nécrose cellulaire ;

Hépatite aigue A, E, B, C, D

ou chronique B, C, D (6mois)

### Les hépatites médicamenteuses:

Agression du parenchyme hépatique par un agent toxique.

Le paracétamol, les salicylés à fortes doses ; l'isoniazide, la rifampicine ; l'éthanol ; le tétrachlorure de carbone ; le phosphore ,ext ;

Peuvent entraîner :

\*une nécrose cellulaire

\*entraver la sécrétion biliaire → signes de cholestase.

\* Évoluer en cirrhose.

### Les hépatites auto-immunes

Communément appelés hépatites chroniques actives

L'agent inflammatoire =auto-anticorps

## **3. Cholestase:**

Défaut d'excrétion biliaire

\*soit par obstacle sur les voies biliaires macroscopique (cholestase obstructive).

\*soit par atteinte des cellules épithéliales des voies biliaires interlobulaires ou le pôle biliaire des hépatocytes (cholestase non obstructive).

Par conséquence : ↑des substances normalement excrétées dans le sang.

### ➤ **Sur le plan clinique :**

Prurit (dépôt des acides biliaires)

Urines très foncés

Selles blanches mastics

Reflets cutanés verdâtre

### ➤ **Sur le plan biologique:**

Augmentation de BRBc, PAL, GGT (élévation conjointe est spécifique) hypercholestérolémie

### ➤ **Étiologies:**

#### **a-cholestase extrahépatiques :**

\*obstruction de la voie biliaire principale :

-lithiase biliaire: production par le foie d'une bile sursaturée en cholestérol

-cancers : pancréas, voie biliaire principale, ampoule de vater, vésicule biliaire

-autres : pancréatite, sténose de la voie biliaire principale

### **b-cholestase intrahépatique :**

\*obstruction des voies biliaires intrahépatiques :

Cancer hépatique le plus souvent

Autres : cirrhose biliaire primitive

\*arrêt ou diminution de l'excrétion de la bile par dysfonctionnement des hépatocytes:

Hépatite aiguë

Hépatite chronique

Cirrhose.

Cirrhose biliaire primitive=anticorps antimitochondries . →inflammation des canaux biliaires intrahépatiques →empêche l'excrétion biliaire →cholestase

### **4. Cirrhose hépatique :**

Maladie diffuse, chronique et irréversible du foie

Il s'agit d'une atrophie du parenchyme hépatique, avec son remplacement par du tissu fibreux et nodules de régénéscence (cellules hépatiques essayent de fonctionner mais y arrivent mal)

#### ➤ **Clinique:**

Longtemps asymptomatique: asténie, sensibilité aux infections

Signe d'hypertension portale HTTP: SPMG, ascite, et possible hémorragie digestive

Foie d'aspect irrégulier à l'échographie

#### ➤ **Diagnostic:** PBF

#### ➤ **Étiologies:**

Alcoolisme chronique

Hépatite virale: B, C

Métabolique: hémochromatose, maladie de wilson...etc

Immunitaire: C. biliaire primitive

#### ➤ **Biologie:**

Ictère à BRBc

Anomalies de la coagulation

Des IgA → bloc de soudure  $\beta\gamma$  à l'EPP

Signe d'IHC: urée ammoniac albumine