

Exploration biochimique du foie

Plan

1. INTRODUCTION

2. Les principales fonctions hépatiques

2.1. Contrôle des processus métaboliques

2.2. Fonctions de synthèse

2.2.1. Synthèse des protéines et lipides

2.2.2. Synthèse des hormones

2.2.3. Synthèse et excrétion de la bile

2.3. Fonctions de stockage

2.4. Fonctions de détoxification

3. Marqueurs biochimiques des hépatopathies

3.1. Marqueurs de la cytolyse hépatique

3.1.1. Transaminases

3.2. Marqueurs de la cholestase hépatique

3.2.1. Bilirubine (BRB)

3.2.2. Phosphatase alcaline (PAL)

3.2.3. Gamma-glutamyltranspeptidase (GGT)

3.2.4. 5'-Nucléotidase (5'Nu)

3.3. Marqueurs de l'insuffisance hépatocellulaire (IHC)

3.3.1. Marqueurs des défauts de la synthèse protéique

3.3.1.1. Albumine

3.3.1.2. Facteurs de la coagulation sanguine

3.3.1.3. Autres protéines

3.3.2. L'hypoglycémie

3.3.3. Rapport Cholestérol estérifié/cholestérol total (CE/CT)

3.3.4. L'ammoniémie

3.4. Scores biologiques de prédiction de la cirrhose

3.5. Exploration du syndrome kuppérien

1. INTRODUCTION

Le foie est un organe noble qui assure des fonctions vitales, situé dans la partie supérieure droite de la cavité abdominale. Le parenchyme hépatique est organisé en lobules (unité fonctionnelle du foie), comportant différents types de cellules : les hépatocytes (90%) : assurent les grandes fonctions hépatiques, les cellules de Kupffer : impliquées dans la réponse inflammatoire et les cellules étoilées (stellaires) qui assurent le stockage des lipides et des vitamines liposolubles, et participent à la synthèse de la matrice extracellulaire.

2. Les principales fonctions hépatiques

2.1. Contrôle des processus métaboliques

- Métabolismes des glucides, lipides et acides aminés (catabolisme/anabolisme)
- Régulation de la glycémie (captation du glucose, dégradation, néoglucogénèse, glycogénogénèse, glycogénolyse)

2.2. Fonctions de synthèse

2.2.1. Synthèse des protéines et lipides

- Synthèse des protéines (Albumine, protéines plasmatiques, immunoglobulines, enzymes, apolipoprotéines, facteurs de la coagulation sanguine : Fibrinogène, FIII, FV, FVII, FIX et FXI)
- Synthèse du cholestérol et des lipoprotéines

2.2.2. Synthèse des hormones

- Participe à la synthèse de la vitamine D (25 hydroxylation)
- Synthèse du proangiotensinogène, précurseur de l'angiotensinogène
- Synthèse de la somatomédine C (l'IGF-1 : Insulin Growth Factor 1)

2.2.3. Synthèse et excrétion de la bile

La bile est un liquide épais et visqueux, de couleur jaune verdâtre, de pH alcalin. Elle est composée de sels biliaires, d'électrolytes (sodium, bicarbonate) et de pigments biliaires. Le rôle de la bile est de faciliter la digestion et d'éliminer certains déchets (principalement l'hémoglobine et le surplus de cholestérol).

2.3. Fonctions de stockage

Le foie assure le stockage de plusieurs éléments : le glycogène, les vitamines liposolubles A, D, E et K, le fer (ferritine), la vitamine B12 et le cuivre

2.4. Fonctions de détoxification

- Les substances endogènes : l'ammoniac sous forme d'urée (uréogénèse)
 - Les substances exogènes : médicaments, additifs alimentaires, colorants chimiques, conservateurs et toxiques.
- Ces substances subissent des transformations par oxydation par le système des cytochromes, réduction, hydrolyse et conjugaison à des substances plus polaires plus solubles pour favoriser leur élimination.

3. Marqueurs biochimiques des hépatopathies

3.1. Marqueurs de la cytolysse hépatique

La cytolysse hépatique est définie par une destruction des membranes des hépatocytes (cytoplasmiques, mitochondriales) dont la principale conséquence est la libération des constituants cellulaires dans la circulation sanguine. Les principales pathologies sont les hépatites aiguës et chroniques, les stéatoses et les cirrhoses.

L'hépatite est une inflammation du foie, le plus souvent provoquée par une infection virale. Il y a cinq virus principaux de l'hépatite, que l'on appelle A, B, C, D et E. Les hépatites peuvent également être d'origine médicamenteuse, toxique, auto-immune et alcoolique. L'hépatite peut être aiguë ou chronique.

3.1.1. Transaminases

Les transaminases sont des enzymes qui catalysent la réaction de transfert du groupement aminé entre les acides aminés. Lors de la cytolyse hépatique, deux principales transaminases augmentent :

- Alanine Aminotransférases : ALT, origine cytoplasmique (foie, cœur, reins)
- Aspartate aminotransférase : AST (origine cytoplasmique ++ et mitochondriale ++++) (cœur, foie, reins, muscle strié)

Les valeurs normales : 5 – 40 UI/L.

L'ALT est le marqueur le plus discriminant des affections hépatiques. Hépatites aiguës : ALT et AST >25 fois. Hépatopathies ischémiques : ALT et AST >50 fois. Hépatites chroniques : ALT et AST >10 fois. Stéatose alcoolique : AST > 8 fois ; ALT > 5 fois, Stéatose non alcoolique: AST et ALT > 4.

DGC différentiel : AST ↑↑ affection cardiaques (IDM), affections pulmonaires et infarctus rénaux.

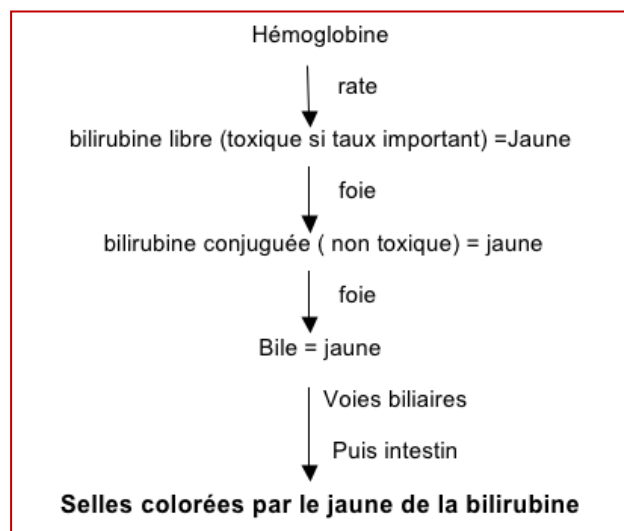
NB : Les transaminases sont des enzymes inductibles par certains médicaments et toxiques

3.2. Marqueurs de la cholestase hépatique

La cholestase, aiguë ou chronique, correspond à l'arrêt ou à la diminution de la sécrétion biliaire par l'hépatocyte (cholestase hépatocytaire) ou par une obstruction à quelque niveau que ce soit de l'arbre biliaire, entraînant la rétention dans le sang de substances normalement contenues dans la bile. Les signes cliniques sont dominés par l'ictère à bilirubine conjuguée et le prurit, des selles décolorées et des stéatorrhées.

3.2.1. Bilirubine (BRB)

La bilirubine est un pigment de couleur jaune, elle provient de la destruction de l'hémoglobine des globules rouges au niveau de la rate (bilirubine libre). Sa couleur jaune est à l'origine de la coloration des urines et des selles. Elle circule dans le sang, liée à l'albumine, puis elle est captée par le foie où elle subit une glucuro-conjugaison par l'acide glucuronique (bilirubine conjuguée) et est excrétée dans la bile.



Le prélèvement sanguin se fait sur tube sec et à l'abri de la lumière (la bilirubine est photo-oxydable ou photosensible). Deux fractions sont présentes dans le sérum, la bilirubine-glucuronide (conjuguée, directe) et la bilirubine libre (indirecte) associée à l'albumine. Le dosage prescrit concerne la BRB totale (BRB libre + BRB conjuguée) : 5-12 mg/L et la BRB directe (conjuguée) : 0-5mg/ L

La bilirubinométrie transcutanée réalisée chez le nouveau-né est une technique de mesure de la bilirubine en transcutané à l'aide d'un bilirubinomètre. Il s'agit d'un appareil qui détecte la coloration du sang sous la peau. Méthode non invasive et ne nécessite pas de ponction veineuse, très utile pour le dépistage et le suivi de l'évolution de l'ictère néonatal, mais ne remplace pas le dosage sérique. La bilirubine est un paramètre d'urgence, dosé afin de diagnostiquer l'ictère nucléaire qui signe le stade avancé de l'encéphalopathie bilirubinémique.

Biologiquement, on classe les ictères en 3 groupes:

- Ictères à BRB non conjuguée (indirecte, libre) : destruction excessive d'hématies (hémolyses intravasculaires), anomalies génétiques (défaut de glucuro-conjugaison).
- Ictères à BRB directe (conjuguée): anomalies de sécrétion de la bile (Cholestases hépatiques, anomalies génétiques).
- Ictères à BRB mixte (conjuguée et non conjuguée) : Immaturité enzymatique

Les principales étiologies de l'ictère chez le nouveau-né sont :

- Les ictères acquis : ictère physiologique, ictère de l'allaitement, ictère par destruction des globules rouges.
- Les ictères constitutionnels :

➤ Maladie de Gilbert

C'est une maladie hépatique génétique due à un déficit partiel de l'élimination de la bilirubine (déficit en UDP glucuronyl transférase1 (UDPGT1) hépatique). Maladie à transmission autosomique récessive. L'activité enzymatique est réduite de 75% par rapport à l'activité normale. La seule manifestation clinique est l'ictère à bilirubine non conjuguée, qui est diminué par les inducteurs enzymatiques: phénobarbital ou le méprobamate (inductible).

➤ Maladie de Crigler Najjar

Est un trouble héréditaire du métabolisme de la bilirubine caractérisé par une hyperbilirubinémie non-conjuguée due à un déficit hépatique de l'activité de la bilirubine glucuronosyltransférase (GT). Il existe deux types : déficit total (type 1) et déficit partiel (type 2). La transmission de la maladie se fait selon un mode autosomique récessif. La maladie se manifeste dans la période néonatale, avec un ictère intense à bilirubine libre qui peut provoquer un ictère nucléaire (encéphalopathie gravissime). L'utilisation de la photothérapie et du phénobarbital (comme inducteur enzymatique) entraînent une amélioration clinique chez le type 2.

➤ Syndrome de Dubin Johnson

Maladie hépatique héréditaire bénigne, à transmission autosomique récessive, due à une anomalie de transport canaliculaire de la bilirubine conjuguée. Caractérisée cliniquement par une hyperbilirubinémie chronique à prédominance conjuguée.

➤ Syndrome de Rotor

Il s'agit d'une maladie héréditaire bénigne, à transmission autosomique récessive, semblable au syndrome de Dubin-Johnson (SDJ), liée à un défaut de la captation hépatique du foie. L'ictère est à BRB mixte.

3.2.2. Phosphatase alcaline (PAL)

Les phosphatases alcalines (PAL) sont des hydrolases qui clivent une liaison phosphoester en libérant un groupe hydroxyle et un phosphate. Bien que l'augmentation des taux de cette enzyme hépatocytaire s'observe lors d'une cholestase ; les résultats peuvent ne pas être spécifiques car la PAL est constituée d'isoenzymes et a une large distribution extrahépatique (ex : dans le placenta, l'intestin grêle, les globules blancs, les reins et surtout l'os). Le taux de la phosphatase alcaline est multiplié par ≥ 4 , environ 1 à 2 jours après l'apparition d'une obstruction biliaire, quel que soit le site de l'obstacle. Le taux peut rester élevé plusieurs jours après la disparition de l'obstruction car la demi-vie d'élimination des phosphatases alcalines est d'environ 7 jours. Le

taux de la PAL est plus élevé physiologiquement chez l'enfant (croissance osseuse), chez la femme enceinte (activité placentaire) lors des pathologies osseuses (maladie de Paget, tumeurs osseuses, ostéomalacie, rachitisme...)

Valeurs normales : 35-135 UI/L chez l'adulte et 110 à 400 UI/l (enfants ou grossesse).

3.2.3. Gamma-glutamyltranspeptidase (GGT)

La GGT est une enzyme membranaire, présente dans de nombreux organes : rein, foie, pancréas, voies biliaires. Enzyme impliquée dans le métabolisme des acides aminés et du glutathion. Elle augmente dans toutes les affections hépatiques et biliaires, particulièrement les cholestases intra et post-hépatiques. Elle représente un marqueur plus sensible et plus spécifique des ictères obstructifs comparativement à la PAL. La GGT est fortement inductible par l'alcool et certains médicaments, elle constitue de ce fait un marqueur d'alcoolisme chronique et de thérapeutiques (sédatifs, anticonvulsifs et tranquillisants). Son activité diminue au cours de l'hypothyroïdie. Valeurs normales de la GGT : Femmes = (7-32) UI/L ; Hommes (11-50) UI/L

3.2.4. 5'-Nucléotidase (5'Nu)

La 5'-Nucléotidase (5'Nu) est une enzyme présente dans de nombreux tissus, utilisée comme marqueur de cholestase hépatobiliaire, en 2^e intention devant une augmentation de la PAL, particulièrement chez l'enfant, la femme enceinte et les maladies osseuses. Valeurs normales (2-17) UI/L

3.3. Marqueurs de l'insuffisance hépatocellulaire (IHC)

Le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire est défini par la diminution ou l'arrêt des fonctions de l'hépatocyte. Il en résulte une diminution des fonctions de synthèse et une altération des fonctions d'épuration et de la fonction biliaire. Les signes biologiques n'apparaissent que lorsque la diminution de la fonction hépatique devient critique et sont souvent le reflet d'une décompensation.

3.3.1. Marqueurs des défauts de la synthèse protéique

3.3.1.1. Albumine

Elle est exclusivement produite par l'hépatocyte et représente 80% des protéines plasmatiques. Sa concentration plasmatique est comprise entre 35-45 g/l, et en électrophorèse elle représente 50 à 65% des protéines totales. La diminution de l'albuminémie est un signe important en cas d'IHC. L'hypo-albuminémie est à l'origine d'un hyperaldostéronisme secondaire avec hyperhydratation extracellulaire par formation d'œdèmes et épanchement d'ascite. Les examens biochimiques à réaliser sur la ponction d'ascite sont :

- L'aspect macroscopique du liquide (citrin, hémétique, lactescent, purulent)
- Taux de protéides (albumine) : transsudat <25 g/l, exsudat >25g/l
- Gradient albumine sérique/Albumine ascite, si >11 évoque une hypertension portale
- Triglycérides >1g/l ; ascite chyleuse
- Présence d'amylase : origine pancréatique
- Rapport LDH ascite/LDH sérique entre 0.4 et 0.5 : origine cirrhotique ; si >1 : tuberculeuse ou néoplasique
- Adénosine désaminase ; suspicion d'ascite tuberculeuse

L'hypoalbuminémie hépatique ne peut être compensée par l'augmentation des autres protéines (alpha-2 et bêta globulines) contrairement à l'hypoalbuminémie par perte digestive ou rénale

3.3.1.2. Facteurs de la coagulation sanguine

Les facteurs de la coagulation sanguine de synthèse hépatique sont les facteurs vitamine K dépendants (facteur II ou prothrombine, facteur VII ou pro-convertine, facteur X ou facteur Stuart) ; le facteur V ou pro-accelerine (un

facteur non vitamine K dépendant), le facteur IX ou facteur anti-hémophilique B, et plus tardivement le fibrinogène. On mesure le temps de Quick (TQ ou improprement taux de prothrombine) qui sera bas en cas de défaut de synthèse de ces facteurs. La complication majeure étant la survenue d'hémorragies.

3.3.1.3. Autres protéines

Une diminution d'autres protéines est observée, exemple :

- les protéines de la phase inflammatoire : CRP, Orosomucoïde, Alpha-1 antitrypsine, Haptoglobine
- les protéines de transport : Transferrine (fer), Céruloplasmine (cuivre), Protéine de transport du rétinol (RBP)...

3.3.2. L'hypoglycémie

Au cours de l'insuffisance hépatocellulaire terminale, des hypoglycémies peuvent survenir par atteinte de la fonction glycogénique et néoglucogénique du foie.

3.3.3. Rapport Cholestérol estérifié/cholestérol total (CE/CT)

Normalement 65 à 80 % du cholestérol sont estérifiés au niveau du foie. Le rapport CE/CT chute rapidement par défaut d'estérification hépatique consécutif à une baisse de l'activité de l'enzyme LCAT (Lécithine cholestérol Acyl Transférase). Tant que la diminution de la synthèse du cholestérol n'est pas trop importante; elle est généralement plus tardive que le défaut d'estérification qui montre que le foie souffre déjà.

3.3.4. L'ammoniémie

C'est une des fonctions essentielles du foie que d'éliminer l'ion ammonium (NH_4^+) sous forme d'urée. A concentration trop élevée dans le plasma, l'ion ammonium devient toxique pour le système nerveux. Dans l'insuffisance hépatique, on surveillera l'ammoniémie normalement $< 40 \mu\text{moles/L}$ (homme et femme). L'hyperammoniémie entraîne un coma, appelé coma hépatique. La baisse de l'urée est un signe d'hyperproduction d'ammoniac, cependant, elle est souvent masquée par une atteinte rénale fréquente dans les maladies graves du foie.

3.4. Scores biologiques de prédiction de la cirrhose

La cirrhose est l'aboutissement d'un processus d'inflammation chronique du foie par divers agents et toxiques. La cause la plus fréquente étant l'hépatite C. La cirrhose peut également survenir suite à une évolution défavorable d'une stéatose ou d'une fibrose hépatique. La cirrhose est un état irréversible qui peut toutefois être stabilisé. Elle peut évoluer vers l'insuffisance hépatocellulaire, le cancer et le décès.

Des scores biologiques, aux stades de stéatose et de fibrose permettent de prédire le risque de cirrhose tels que:

- Le fibrotest® qui évalue les marqueurs de la fibrose hépatique : alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine-A1, bilirubine totale, g-glutamyl-transpeptidase. L'algorithme permet d'établir un score variant de 0 à 1 avec 4 stades (F0 à F4). Un score $< 0,1$ élimine une fibrose alors qu'un score $> 0,6$ la confirme avec une probabilité de 90%
- L'Actitest® qui estime l'activité nécrotico-inflammatoire dans les hépatites chroniques C et B en utilisant le taux d'ALAT. Ce test est toujours associé au fibrotest®. Les scores varient de 0 à 1 avec 3 stades (A0 à A3).

3.5. Exploration du syndrome kuppérien

Le syndrome fonctionnel kuppérien ou syndrome inflammatoire hépatique ou syndrome mésenchymateux est en rapport avec le défaut de captation macrophagique des endotoxines (lipopolysaccharides : LPS) d'origine intestinale. L'activation du système lymphoplasmocytaire qui en résulte est à l'origine de la production d'une hyperimmunoglobulinémie qui n'est donc qu'indirectement de source hépatique. L'expression de ce syndrome correspond à une hypergammaglobulinémie polyclonale repérée sur l'électrophorèse des protéines sériques et précisée par le dosage sélectif des immunoglobulines IgG, IgA et IgM.