

Exploration de la fonction hépatique

1. Introduction

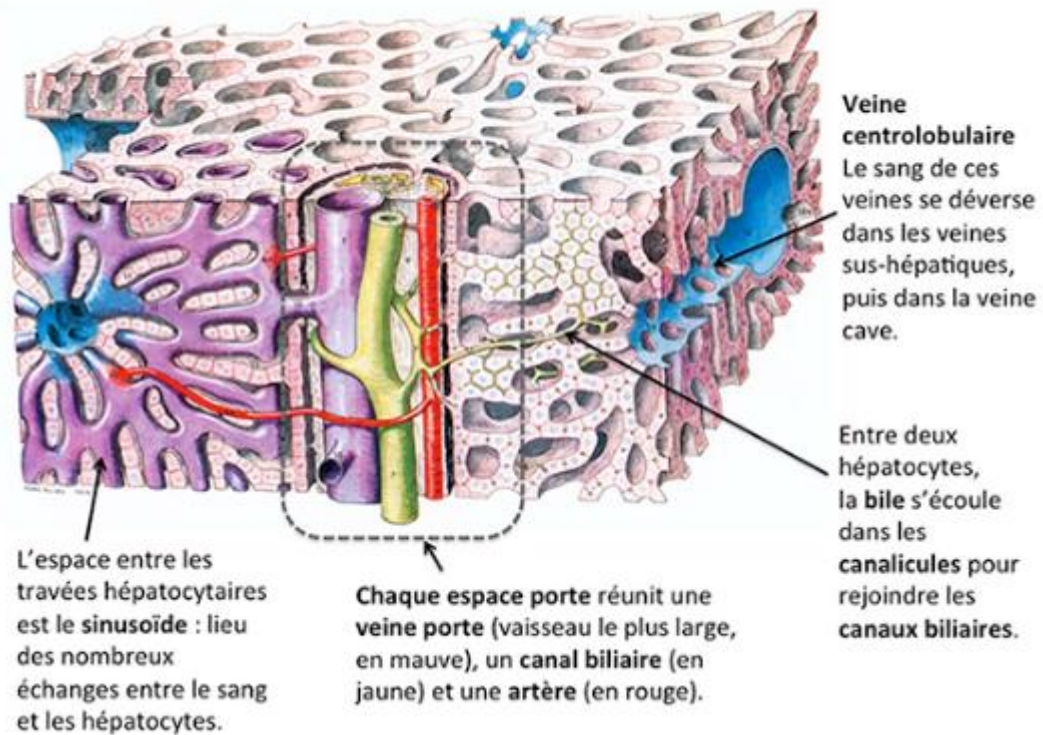
- Le Foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme humain. Il appartient au système digestif et assure des fonctions nombreuses, vitales à l'organisme. C'est un véritable laboratoire métabolique, constamment prédisposée aux diverses affections (hépatites virales ...) d'où l'importance de l'exploration biochimique de cet organe.
- Il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen : cet organe est partiellement protégé par les côtes.
- Le foie se divise en quarts lobes inégaux ; le lobe hépatique droit est le plus volumineux, le lobe hépatique gauche est la partie la plus étroite de l'organe. Entre ces deux lobes majeurs, on distingue le lobe carré et le lobe caudé. La vésicule biliaire est attachée au foie à la limite du lobe carré et du lobe hépatique droit.
- Le foie est un des organes les plus densément vascularisés du corps humain. Il contient plus de 10% du volume sanguin total du corps, et il est traversé par 1,4 litre de sang en moyenne à chaque minute (pour un adulte).
- Le foie reçoit le sang de deux vaisseaux majeurs : l'**artère hépatique** et la **veine porte**. En pénétrant dans le foie, ces vaisseaux se divisent jusqu'à former un très dense réseau de vaisseaux extrêmement fins.

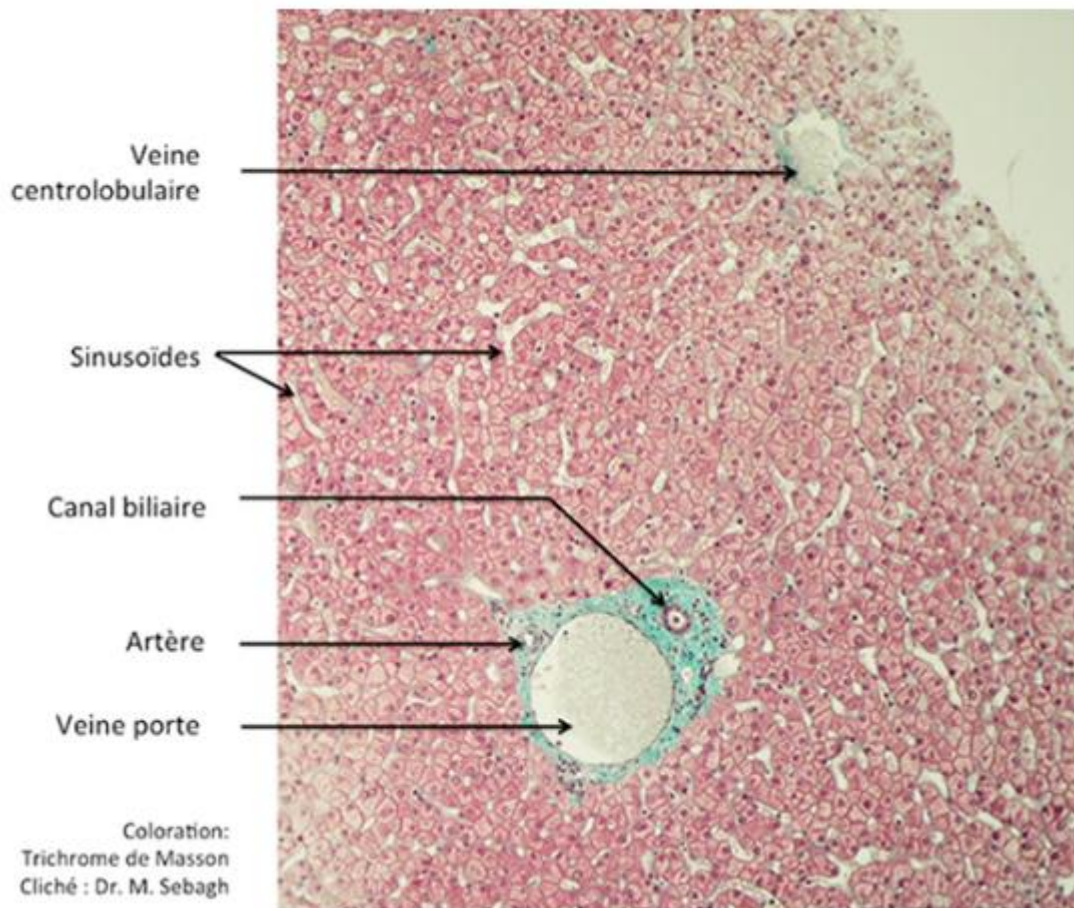
2. Structure de tissu hépatique

- Le foie est constitué de millions de lobules hépatiques entre lesquels circulent :
 - les vaisseaux sanguins qui alimentent les lobules et collectent les substances qu'ils produisent
 - des canaux biliaires qui collectent la bile produite par les lobules.Au centre de chaque lobule hépatique, une veine centrolobulaire collecte le sang qui quitte le lobule.

- Chaque lobule est constitué de milliers de cellules hépatiques. Elles sont organisées de façon complexe pour assurer d'une part la production et l'écoulement de la bile, et d'autre part les échanges avec le sang.

Structure du tissu hépatique





3. Les cellules du foie

On distingue deux types de cellules au niveau du foie

3.1. Les hépatocytes (75%) de la masse totale, Ce sont de véritables usines biochimiques, assurant de nombreuses fonctions métaboliques. Elle servent par exemple au stockage ou à la libération du glucose, (voir plus loin : le pancréas) .Les hépatocytes ont une forme polyédrique de 20-30 μm de diamètre.

3.2. Les cellules des sinusoides, regroupées en

- Cellules de kupffer (défense immunitaire)
- Cellules de ito (stockage de vitamine A)
- Cellules endothéliales.

4. Physiologie du foie

Les principales fonctions du foie peuvent se résumer ainsi :

- Détoxification des déchets métaboliques
- Destruction des hématies altérées par le vieillissement
- Synthèse et sécrétion de bile.
- Synthèse des protéines plasmatiques comprenant les facteurs de coagulation.
- Synthèse des lipoprotéines plasmatiques.
- Fonctions métaboliques, par ex. synthèse du glycogène, stockage du glycogène, de certaines vitamines et de lipides.
- Beaucoup de ces fonctions de biosynthèse utilisent les produits de la digestion. A l'exception de la plupart des lipides, les produits alimentaires absorbés passent directement de l'intestin grêle au foie par l'intermédiaire de la veine porte hépatique. Ainsi, le foie est perfusé par du sang riche en acides aminés, sucres simples et autres produits de la digestion, mais relativement pauvre en oxygène. L'oxygène nécessaire au métabolisme hépatique est fourni par l'artère hépatique. Ainsi, de façon inhabituelle, le foie a un double apport sanguin, artériel et veineux. Le drainage veineux du foie se fait par l'intermédiaire de la veine sus-hépatique.

4.1. Fonction biliaire

Le foie produit en dehors des repas labile emmagasinée dans la vésicule biliaire, qui correspond à un liquide brun jaunâtre ou verdâtre très riche en bilirubine et des acides biliaires. Chez l'homme 1L/j de bile est produite en 24h.

4.1.1. Bilirubine

4.1.1.1. Indication Exploration fonctionnelle du foie, d'un ictère

- La bilirubine est un pigment jaune issu de la dégradation de l'hème de l'hémoglobine. Le catabolisme de la myoglobine et des cytochromes produit aussi de la bilirubine. La destruction des globules rouges a souvent lieu au niveau de petits vaisseaux près de la rate. Les globules rouges vieillissants -- leur durée de vie est de l'ordre de trois mois -- sont phagocytés et digérés par des macrophages. L'hémoglobine dégénère, la globine se sépare de l'hème, dont le fer est récupéré pour être réutilisé. Le reste de l'hème est dégradé en bilirubine libérée dans le sang. La bilirubine est absorbée par le foie et sécrétée dans les canalicules biliaires. La bile se déverse au niveau de l'intestin grêle.

La bilirubine est alors transformée en urobilinogène, excrété dans les feces sous forme dégradée en un pigment brun : la stercobiline.

- Dans le sang, la bilirubine dite « non conjuguée » est transportée en se liant à l'albumine, car elle est peu soluble dans l'eau. Sous forme non conjuguée, la bilirubine ne peut pas être filtrée dans les glomérules du rein : elle est donc absente des urines. Dans le foie, la bilirubine est solubilisée par conjugaison à l'acide glucuronique, ce qui la rend soluble dans l'eau et permet son excrétion dans la bile.
- On distingue la bilirubine **conjuguée** dans le foie (à l'acide glucuronique) **ou directe**, de la bilirubine **non conjuguée ou indirecte**, classification des ictères pré-, post-hépatique et hépatique. Mais un ictère pré ou post-hépatique peut entraîner un ictère hépatique !

La **bilirubine sérique** est **non conjuguée**.

La **bilirubine biliaire** est **conjuguée**.

Bilirubine totale = bilirubine non conjuguée + bilirubine conjuguée

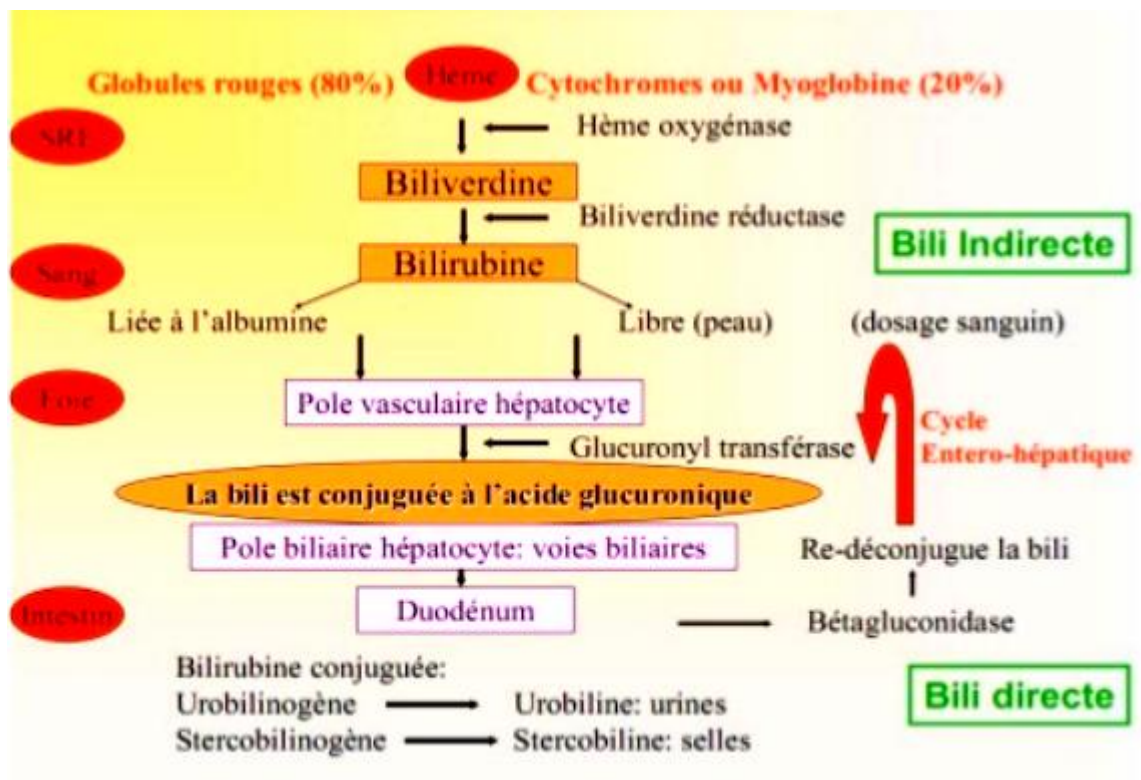


Figure 3 : métabolisme de la bilirubine

4.1.1.2. Valeurs physiologiques (conversion des unités : mg/l x 17,1 = $\mu\text{mol/l}$)

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

4.1.1.3. Interprétation des résultats

- Bilirubine totale \uparrow , bilirubine conjuguée **N**, hémolyse, donc ictère pré-hépatique (avec anémie et bilirubinurie)
- Bilirubine conjuguée $\uparrow\uparrow$, cholestase :
 - intra-hépatique (hépatite virale ou médicamenteuse) : en cas d'ictère hépatique, le foie lésé ne peut métaboliser et conjuguer la bilirubine formée à partir d'une destruction normale des hématies, contrôler ALAT, PAL, GGT.
 - extra-hépatique (distomatose possible) : calculs sur les voies biliaires, obstruction du canal cholédoque, donc la bilirubine conjuguée ne peut s'évacuer et passe dans le sérum.

Bilirubine totale **et** conjuguée élevées : ictère mixte : contrôler ALAT, PAL, GGT.

4.1.2. Acides biliaires

Le dosage des acides biliaires permet d'appréhender le fonctionnement global du foie. Paramètre très spécifique et pas trop sensible (contrairement aux autres paramètres « hépatiques »), il ne varie de manière significative que lorsque des perturbations avérées sont installées.

4.1.2.1. Définition

Les acides biliaires sont les catabolites du cholestérol éliminés sous forme de conjugués, et sous forme ionisée circulante = sels biliaires. Constituants principaux de la bile, ces métabolites sont normalement éliminés par voie biliaire.

Rôles : excrétions biliaires et participation à l'élimination du cholestérol.

4.1.2.2. Indications

- Exploration fonctionnelle du foie

- Marqueurs fiables de la Cholestase hépatique : exploration de la fonction excréto-biliaire
- Témoins de l'insuffisance hépato-cellulaire

4.1.2.3. Conditions de prélèvement

- Sang veineux
- Plasma héparinés ou sérum (tube sec)

4.1.2.4. Valeurs physiologiques

- Présents en faible quantité dans le plasma.
- Animal à jeun : < 10 $\mu\text{mol/l}$

4.1.2.5. Interprétation des résultats

- Dosage très spécifique
- Valeur pathologique > 30 $\mu\text{mol/l}$ (à jeun) - Le taux peut atteindre 80 à 100 $\mu\text{mol/l}$
- Augmentation du taux d'acides biliaires en cas de :
 - Affections hépatiques en général
 - Cholestase : on note très souvent un taux élevé en cas d'infestation par la douve et le diagnostic sérologique de distomatose est fréquemment positif lorsque le taux est élevé.
 - Insuffisance hépatique congénitale ou acquise
- La concentration en acides biliaires n'est pas ou peu modifiée en cas d'ictère, quand l'origine de l'hyperbilirubinémie (bilirubine) est pré-hépatique (hémolytique)
- En cas d'augmentation modérée, l'interprétation de cette élévation doit se faire selon la suspicion clinique et le résultat des autres "paramètres" hépatiques.

4.2. Fonctions de détoxification

Les xénobiotiques, les alcools seront détoxifier au niveau de RE (réticulum endoplasmique) grace aux cytochromes P450.

4.3. Fonction du métabolisme

Le métabolisme du glucose des acides gras, des protéines, des lipides et des hormones est effectué au niveau hépatique :

- Glucose (NGG, synthèse et dégradation du glycogène)
- Lipides (synthèse des AG, triglycérides et cholestérol)
- Proteines plasmatiques et facteurs de coagulation et synthèse de l'urée
- Excrétion des hormones stéroïdiennes

5. Exploration

Il existe 05 testes d'explorations :

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

5.1. Tests de la fonction biliaire

- Consiste à doser le taux de la bilirubine
- La méthode de dosage : méthode acide sulfanilique (diazotation de Van den berhg)

Valeurs de référence

- **Nouveaux nés (< 1 mois)**

- **Bilirubine Totale :** 4 à 8 mg/dl
- **Bilirubine conjuguée :** 0 à 2 mg/dl

- **Adultes**

- **Bilirubine Totale :** 0.2 à 1 mg/dl
- **Bilirubine conjuguée :** 0 à 0.2 mg/dl

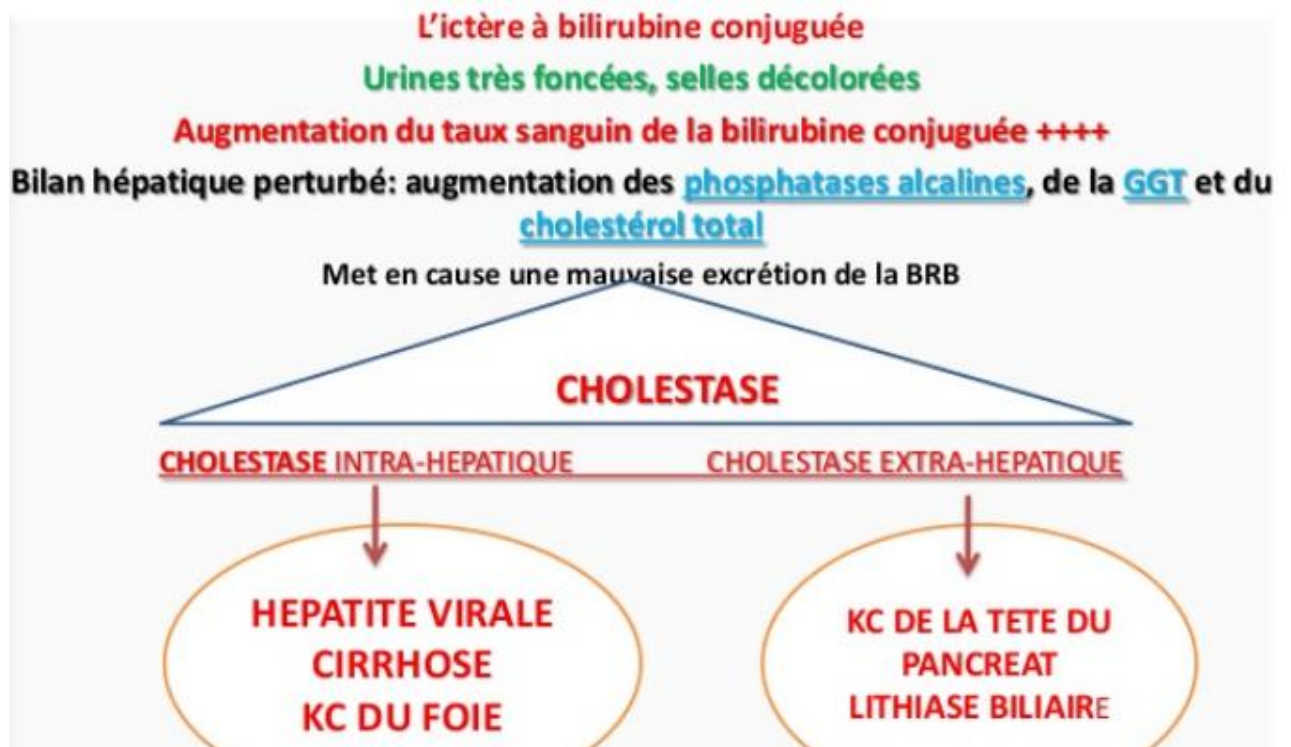
(Bilirubine non-conjuguée = bilirubine totale - bilirubine conjuguée)

- Variations

pathologiques:

Causes d'hyperbilirubinémie

- Bilirubine non-conjugée (indirecte)
 - **Augmentation de la production de bilirubine :** Hémolyse
Erythropoïèse inefficace
 - **Défaut de conjugaison :** Immaturité hépatique
Anomalies génétiques (maladie de Gilbert, Crigler Najjar)
- Bilirubine conjuguée (directe)
 - **Anomalies hépatocellulaires:** Cirrhose, hépatite, néoplasie
 - **Obstruction mécanique des voies biliaires**
 - Extrahépatique : Lithiase, atésie biliaire, néoplasme
 - Intrahépatique : Cirrhose



5.2. Test de cytolyse

5.2.1. Dosage des transaminases

Les **transaminases** sont des **enzymes** présentes à l'intérieur des **cellules**, en particulier au niveau du foie et des muscles. Elles interviennent dans une multitude de réactions biologiques. Les transaminase catalyse le transfert d'un groupement amine

d'un acide aminé donneur vers un acide α cétonique (α CG 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' α CG.

On distingue deux types de transaminases :

- les **ASAT** (aspartate aminotransférases), surtout présente dans le foie, les muscles, le cœur, les reins, le cerveau et le pancréas
- les **ALAT** (alanine aminotransférases), relativement spécifiques du foie

Les ASAT étaient anciennement désignées sous le sigle TGO (ou SGOT pour sérum-glutamyl-oxaloacétate-transférase) ; les ALAT sous le sigle TGP (ou SGPT pour sérum-glutamyl-pyruvate-transaminase).

NB : le dosage des transaminases ne nécessite pas une préparation particulière mais les deux doivent être dosé simultanément et en calcule le rapport ASAT/ALAT qui reflète des situations pathologiques précises.

- ASAT dans les atteintes myocardique, ALAT peu modifié
- ASAT/ALAT < 1 hépatite aigue
- ASAT/ALAT > 2 alcoolisme
- ASAT/ALAT \approx 1 hépatite chronique

5.3. 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**.

5.4. Test de la réaction inflammatoire (voir plus loin les dosage des protéines plasmatiques).

6. Variations pathologiques

6.1. Les ictères

La jaunisse des muqueuses ou hyper bilirubinémie se traduit par des ictères ou muqueuses ictériques due à :

- Production excessive de la bilirubine (hémolyse)
- Trouble de la captation (cellule hépatique)
- Trouble de la conjugaison hépatique
- Défaut d'élimination (choléstase)

On distingue 2 types :

- Ictère à bilirubine conjuguée
- Ictère à bilirubine non conjuguée

– <u>Bilirubine non-conjuguée (indirecte)</u>	
• Augmentation de la production de bilirubine :	Hémolyse Erythropoïèse inefficace
• Défaut de conjugaison :	Immaturité hépatique Anomalies génétiques (maladie de Gilbert, Crigler Najjar)
– <u>Bilirubine conjuguée (directe)</u>	
• Anomalies hépatocellulaires:	Cirrhose, hépatite, néoplasie
• Obstruction mécanique des voies biliaires	
– Extrahépatique :	Lithiase, atésie biliaire, néoplasme
– Intrahépatique :	Cirrhose

a. Ictère à bilirubine non conjuguée

PEUT ETRE DU

- Un défaut de captation de la BRB par le foie
- A un défaut du système de conjugaison GILBERT
- Une production excessive de la BRB = hyperhémolyse

BRB non conjuguée+++++

1- Ictère hémolytique (pré- hépatique) : Foie sain;
destruction excessive des GR

=

capacités de conjugaison dépassée

- ⌘ Hémolyse par anomalie de membrane du GR (Minkowski -chauffard)
- ⌘ Hémoglobinopathie (thalassémie ; drépanocytose)
- ⌘ Ictère hémolytique néonatal (ex: incompatibilité fœto-maternelle)

b. Ictère à bilirubine conjuguée



6.2. Syndromes de cytolysé hépatique

- Les hépatites A, B et C
- Les hépatites médicamenteuses
- Les hépatites auto-immunes

6.3. Les cholé stases (voir TD)