

# Exploration biochimique du foie

**Présenté par Dr T. ZAÏTER**  
**2019/2020**

# **INTRODUCTION**

## **I - RAPPEL ANATOMO-HISTO-PHYSIOLOGIQUE**

## **II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE**

**Fonction Biliaire**

**Fonction métabolique**

**Fonction de détoxification et transformation des xénobiotiques**

## **III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :**

- Tests de cytolyse
- Tests de la fonction biliaire
- Tests d'activité métabolique
- Tests d'épuration plasmatique et de détoxification
- Tests de la réaction inflammatoire

## **IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :**

## INTRODUCTION

# ORGANE VITAL

le métabolisme  
intermédiaire

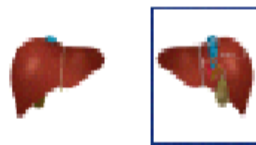
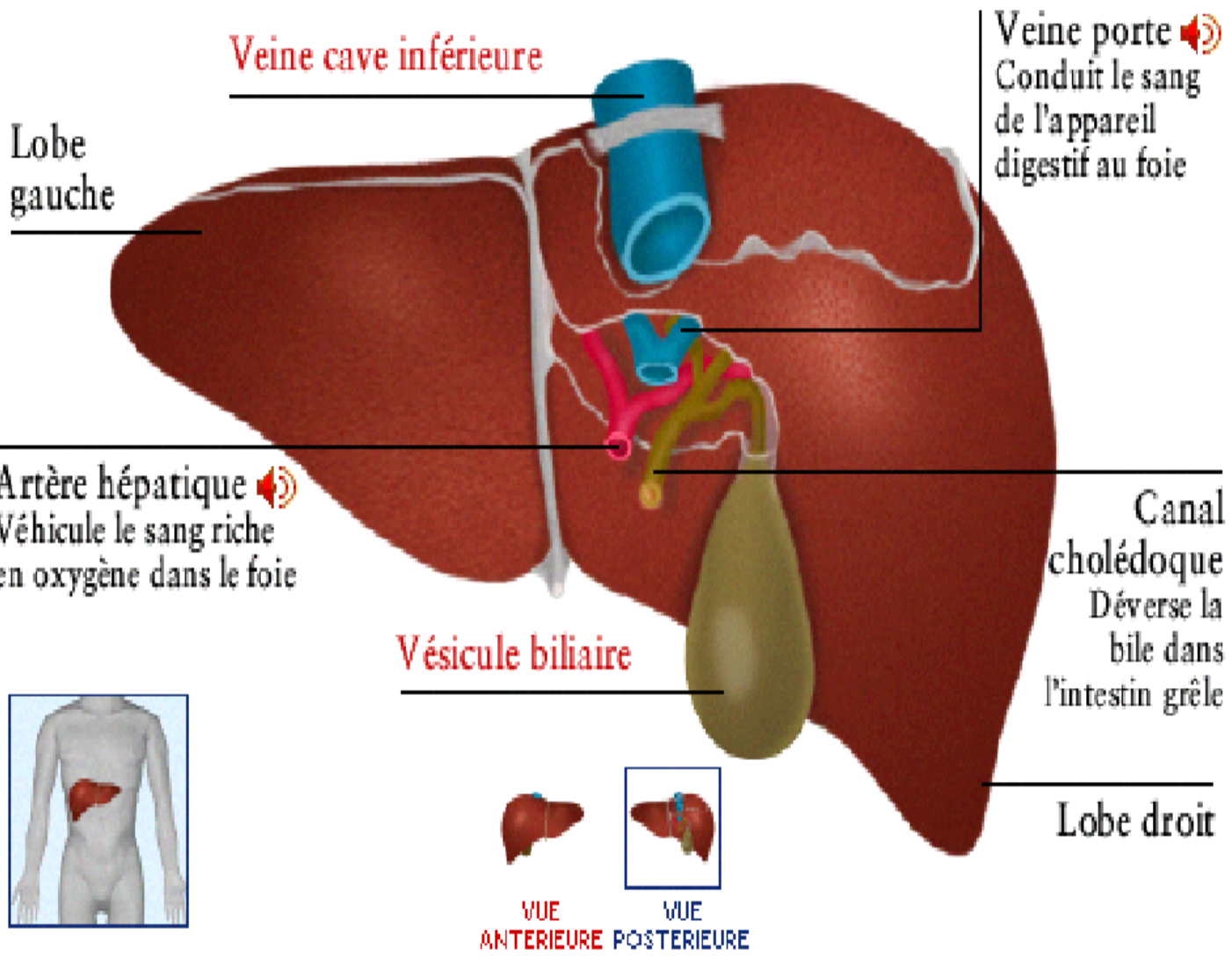
désintoxication de  
l'organisme

sécrétion de la  
bile

# I - RAPPEL ANATOMO-HISTO-PHYSIOLOGIQUE

## ANATOMIE

- le foie est l'organe le plus volumineux du corps humain, ayant un poids de 02 kilos.
  - le foie est situé dans la loge sous phrénique droite, il ne ressemble à aucune forme géométrique
- Il est formé de 02 lobes :
- droit volumineux
  - Gauche plus petit



## I- RAPPEL ANATOMO-HISTO-PHYSIOLOGIQUE

Vascularisation du foie irrigué par 02 vaisseaux :

- une veine nutritive : **veine porte**, elle apporte le sang chargé de nutriments de l'intestin.
- une artère nourricière : **artère hépatique**, elle apporte l'oxygène pour la survie du foie.

Le sang quitte le foie par les veines sus-hépatiques (droite, gauche et sagittale) qui se jettent immédiatement dans la **veine cave hépatique**

# I - RAPPEL ANATOMO-HISTO-PHYSIOLOGIQUE

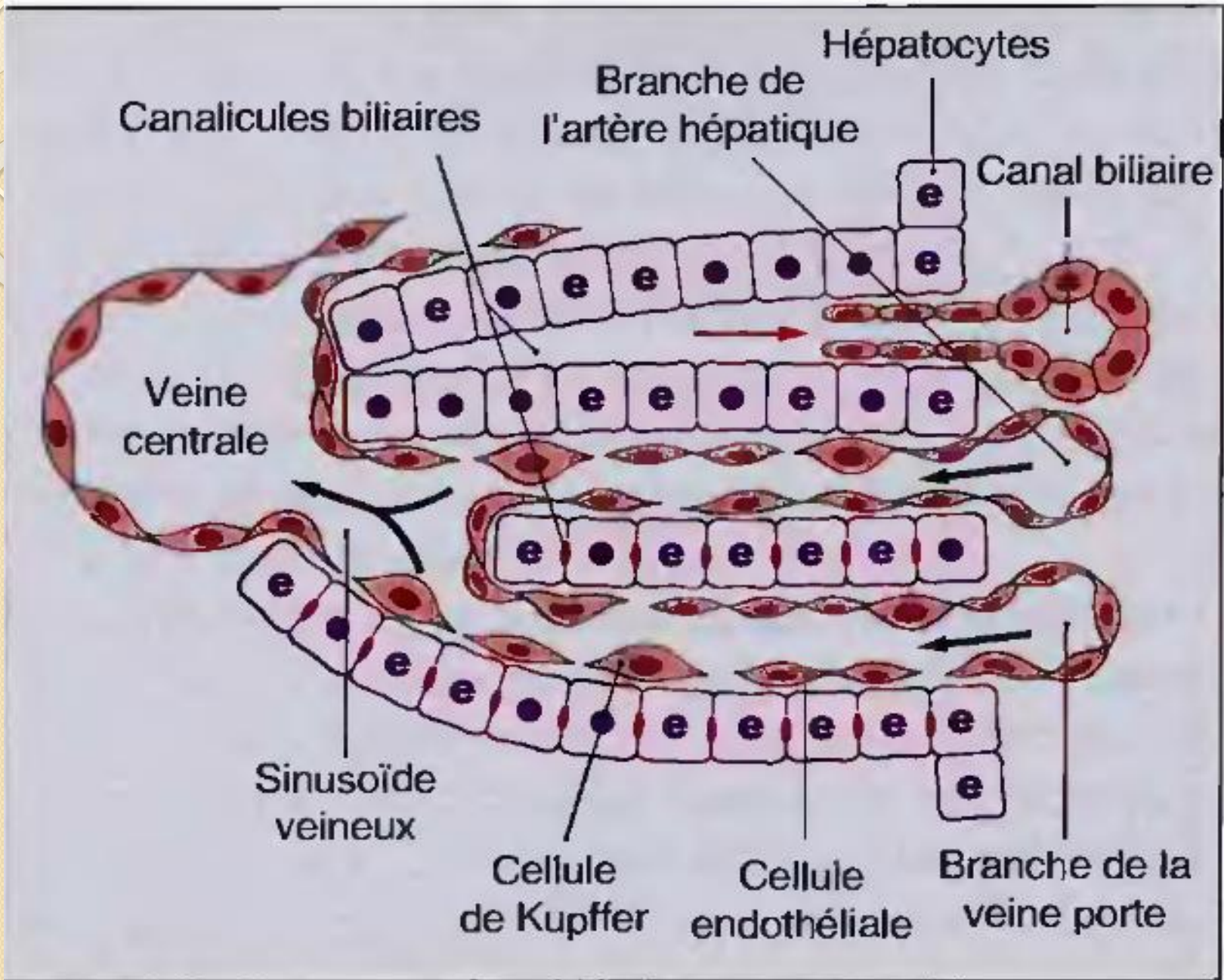
## 2 - HISTOLOGIE :

Il s'agit d'un organe plein, parenchymateux qui présente :  
Une capsule conjonctive qui s'invagine dans le parenchyme hépatique permettant de déterminer les **lobules hépatiques**

Ces lobules ont une forme hexagonale, sont centrés par une veine dite centro-lobulaire et délimité par six espaces triangulaires riches en tissu conjonctif

Chaque lobule présente :

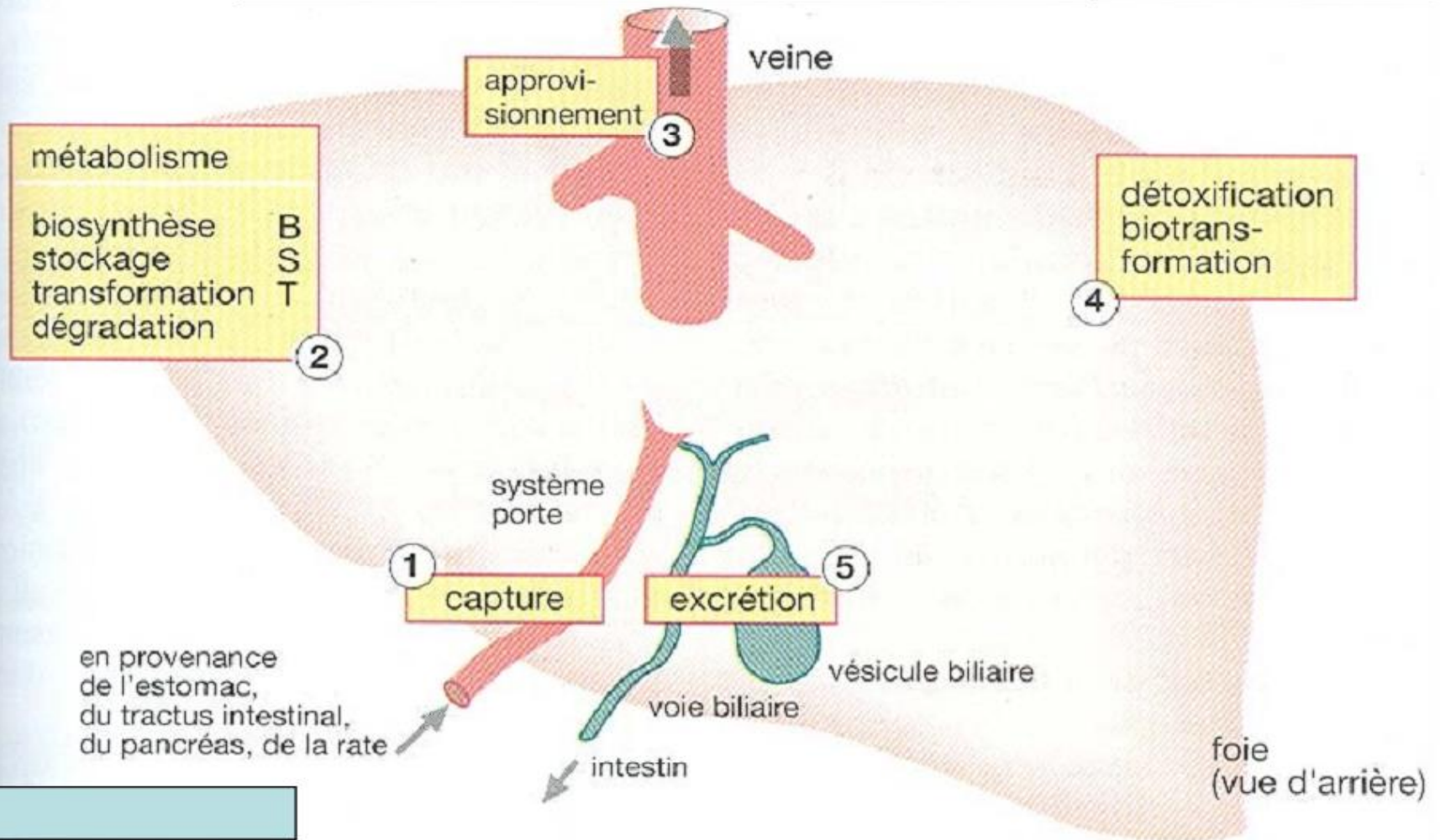
**un compartiment sanguin, un compartiment biliaire et un compartiment hépatocytaire**





## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

### Fonctions hépatiques



## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

- Biliaire : bilirubine  
sels biliaires  
cholestérol  
enzymes
- Métaboliques : glucides  
lipides  
protéines
- Détoxification et transformation des xénobiotiques

## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

### Fonction biliaire

- Le foie est une **glande digestive exocrine** par sa sécrétion de **bile**, acheminée par les canaux biliaires vers le duodénum.
- Entre les repas : le sphincter d'Oddi est fermé et la bile est stockée dans la vésicule biliaire ayant une contenance de 80 ml

## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

### Fonction biliaire

- Lorsque la nourriture est placée dans la bouche, le sphincter se relâche, et quand le contenu gastrique pénètre dans le duodénum, la **CCK** (CholéCystoKinine : hormone sécrétée par la muqueuse du grêle) déclenche la contraction de la vésicule biliaire

## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

### Fonction biliaire

- **La bile** hépatocytaire est un fluide iso-osmotique au plasma, composée d'eau, d'électrolytes, d'acides biliaires, cholestérol, phospholipides et de bilirubine, de coloration jaune-verdâtre, de PH basique variant entre 7.6 à 8.6 .

## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

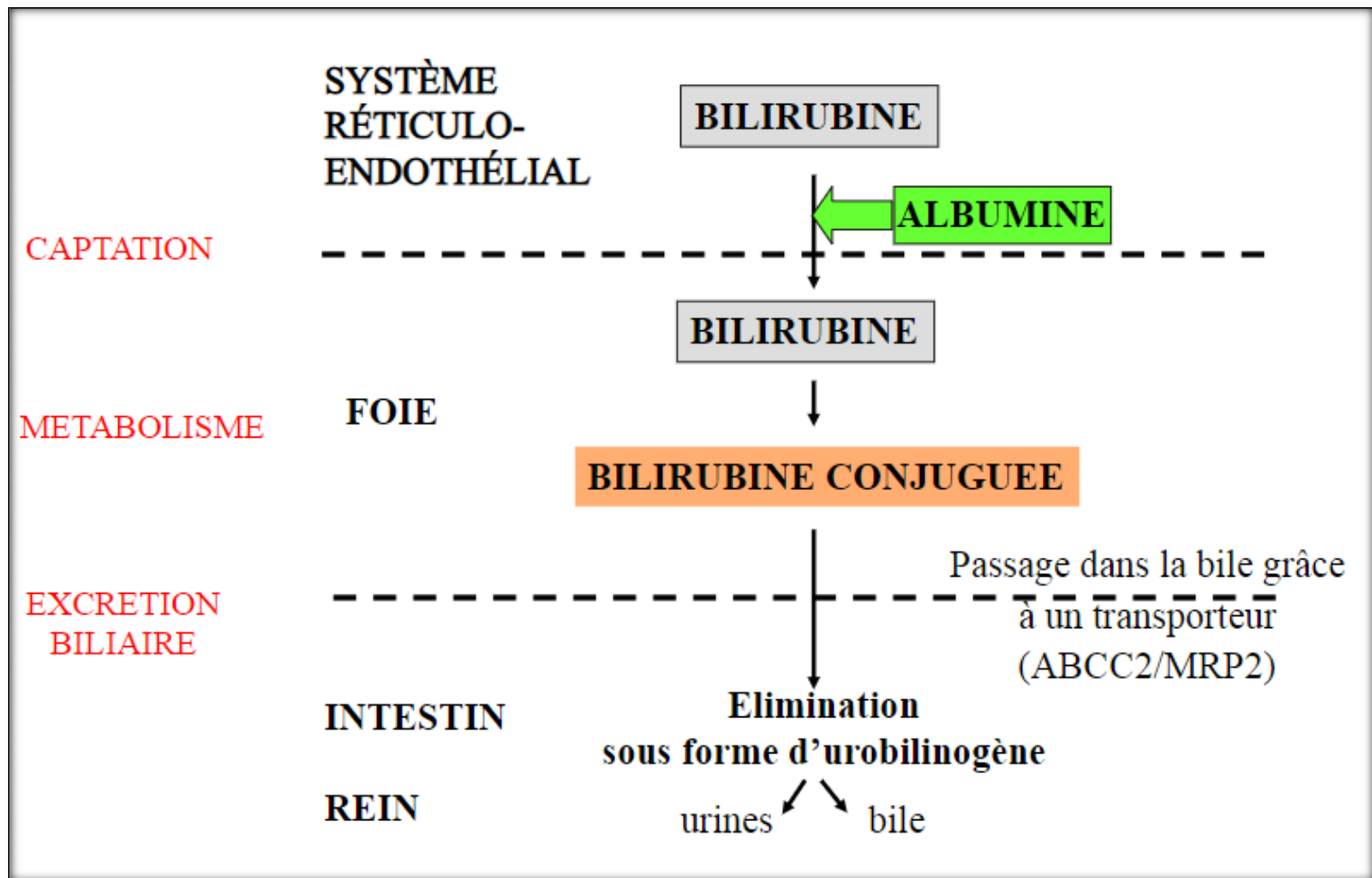
### Fonction biliaire

- ❖ son rôle dans la digestion se résume :
  - **neutralisation** le chyme gastrique acide, grâce à des **ions bicarbonates**.
  - permettre **la formation de micelles (émulsion)** nécessaire à la digestion des graisses par la lipase pancréatique.
  - favoriser **l'absorption des lipides** par l'intestin grêle.

## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

### Fonction biliaire

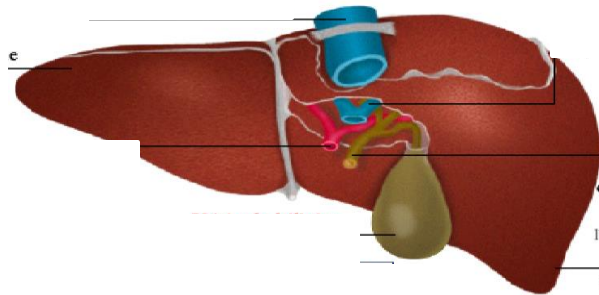
- Métabolisme des pigments biliaires



## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

### Fonction biliaire

- Métabolisme des pigments biliaires

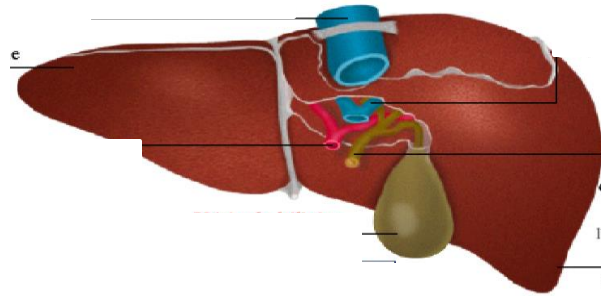




## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

### Fonction biliaire

- Métabolisme des pigments biliaires



- Glucuroconjugaison: SRE, BRB conjugué, **UDP-glucoronyltransférase**, hydrosoluble.
- Excrétion de la BRB: transport actif

Canaux biliaires – vésicule biliaire- intestin

## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

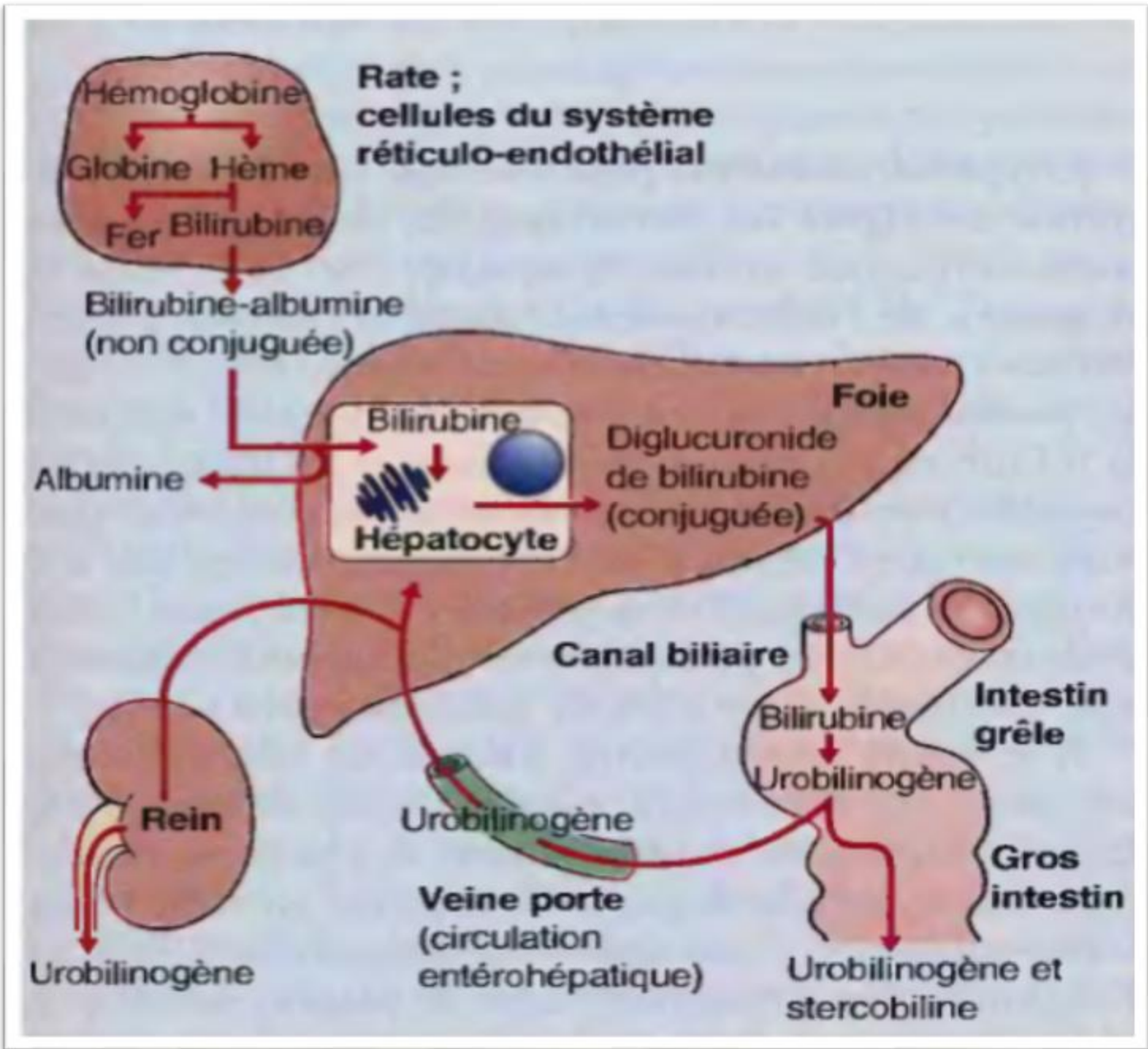
### Fonction biliaire

- Métabolisme des pigments biliaires

Transformation de BRB conjuguée au niveau de l'intestin

Adulte: BRB conj  $\longrightarrow$  urobilinogène

NN et fœtus: déconjugaison,  $\beta$ -glucuronidase



## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

### Fonction biliaire

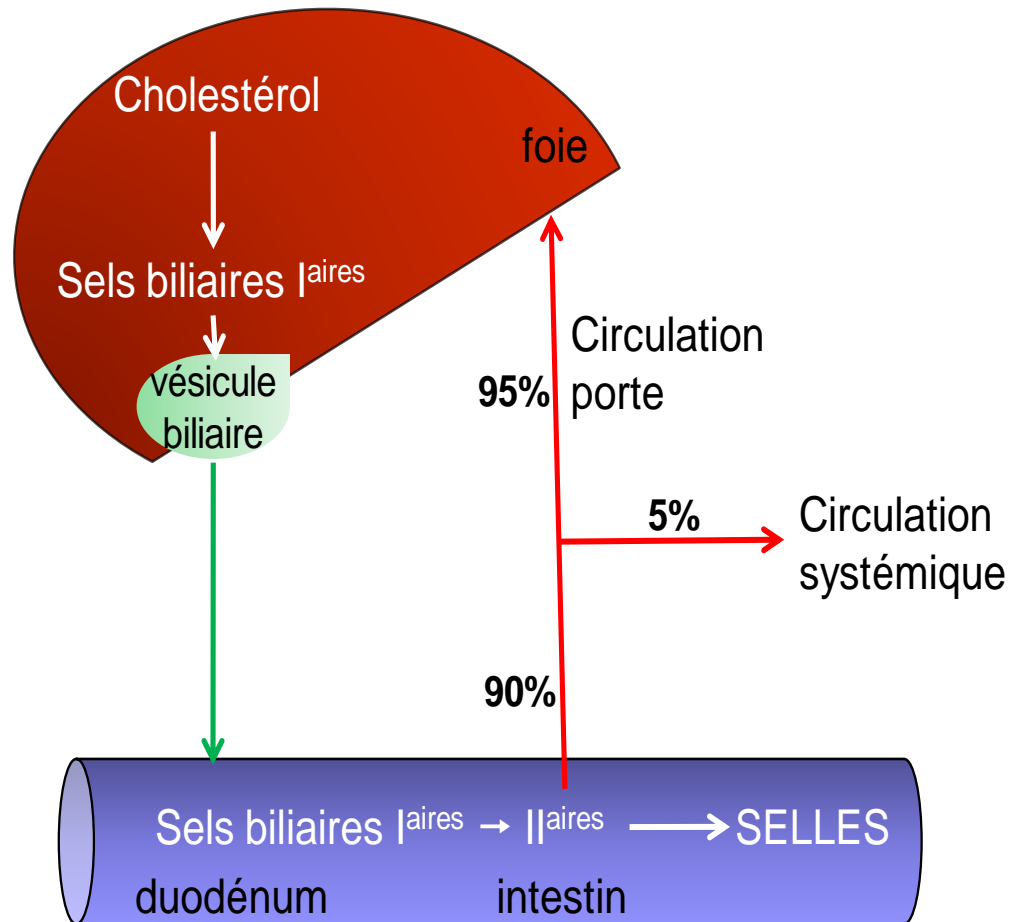
- Métabolisme des sels biliaires

Dérivés d'oxydation du cholestérol

conjugués dans le foie à des acides aminés  
(glycocholates et des taurocholates)

- Il existe : acides biliaires primaires et secondaires.
- 90% des SB regagnent le foie  
= cycle entéro-hépatique
- Les sels permettent de solubiliser (émulsionner) les graisses au niveau intestinal facilitant l'action la lipase pancréatique.
- En cas de cholestase, les sels biliaires vont passer dans le sang et provoquer l'apparition d'un prurit

# Circulation entéro-hépatique des sels biliaires



## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

### Fonction biliaire

- Cholestérol

Choléstase : ↑ [cholestérol] sérique

- Enzymes

Excrétion de certaines enzymes:

Choléstase : ↑ des activités enzymatiques

## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

### Fonction métabolique

	<b>Glucides</b>
<b>Rôle</b>	<b><u>Anabolique</u> : glycogénogenèse Néoglycogénèse <u>Catabolique</u> : Glycogénolyse Glycolyse</b>
<b>Exploration biologique</b>	<b>Glycémie, glycosurie, HGPO Test de tolérance au fructose galactosurie provoquée</b>
<b>Pathologies</b>	<b>Diabète Insuffisance hépato cellulaire Galactosémie congénitale Fructosurie congénitale</b>

## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

### Fonction métabolique

	<b>Lipides</b>
<b>Rôle</b>	<b><u>Anabolique :</u></b> Synthèse des AC gras Synthèse des TG, CHOL Synthèse des lipoprotéines <b><u>Catabolique :</u></b> lipolyse → Acétyl CoA
<b>Exploration biologique</b>	Dosage du Chol, TG, HDL, LDL Chol estérifié
<b>Pathologies</b>	Insuffisance hépato cellulaire (TG↓, CHOL↓) Stéatose hépatique (TG et CHOL↑, ASAT et ALAT↑)



## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

### Fonction métabolique

	<b>Protéines</b>
<b>Rôle</b>	<b><u>Anabolique</u> :</b> AA, protéines, Facteurs coagulation, albumine <b><u>Catabolique</u> :</b> protéines, NH <sub>4</sub> → urée
<b>Exploration biologique</b>	<b>Protides totaux, électrophorèse des protéines, albumine, Urée, NH<sub>4</sub>, Fibrinogène, Ig, Facteurs V, VIII</b>
<b>Pathologies</b>	<b>Insuffisance hépatocellulaire (alb, fibrinogène↓, urée, NH<sub>4</sub> Temps de Quick ↑)</b>

## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

### Fonction métabolique

- Cycle de l'urée

Voie spécifiquement **hépatique**.

But: élimination de N toxique,

60 à 90% de N de l'organisme excrété s/f d'urée.

Insuffisance hépatique grave → ↓ de l'urée sanguin avec ↑ de l'ammoniémie

## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

### Fonction de détoxification

**But : obtention de composés plus polaires**

➤ **Réaction par modification de structure :**

- Désamination des acides aminés ; exemple :  
L'uréogénèse (cycle de l'urée)
- Oxydation : exemple de l'oxydation des phénols
- Déshalogénéation : exemple de la désiodation de  
la thyroxine :  $T4 \rightarrow T3$

## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

### Fonction de détoxification

But : obtention de **composés plus polaires**

#### ➤ Réaction de conjugaison :

-Glucuronoconjugaison de la BRB

-Conjugaison avec acides aminés : ex glycocolle

\* avec acide cholique → sels biliaires

\* acide benzoïque → acide hippurique

(test de la fonction de détoxification hépatique).

## II - LES GRANDES FONCTIONS DU FOIE

### Transformation ou métabolisme des xénobiotiques

Xénobiotiques = médicaments, polluants alimentaires ou industriels (colorants, insecticides, pesticides, solvants)

- Leur transformation implique des réactions d'oxydation par le système des **cytochromes**, obtenant des dérivés plus solubles parfois plus toxiques ; exple : formaldéhyde et acide formique plus dangereux que le méthanol.
- **Remarque** : chez le fœtus, la capacité de transformation des xénobiotiques est négligeable de ce fait y a des précautions à prendre chez la femme enceinte prenant des médicaments.



### **III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :**

- Tests de cytolyse
- Tests de la fonction biliaire
- Tests d'activité métabolique
- Tests d'épuration plasmatique et de détoxification
- Tests de la réaction inflammatoire

### III EXPLORATION DE LA FONCTION HEPATIQUE :

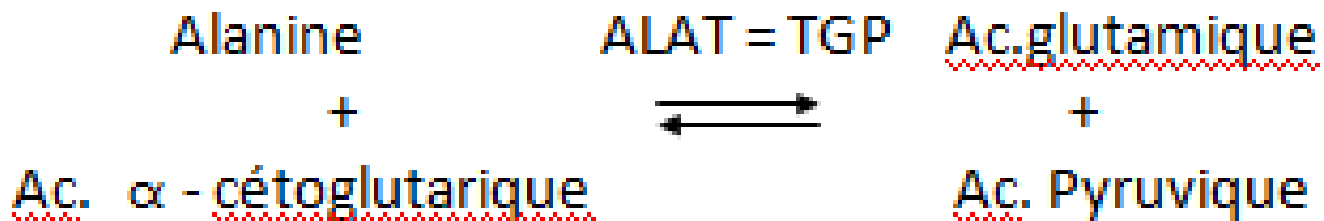
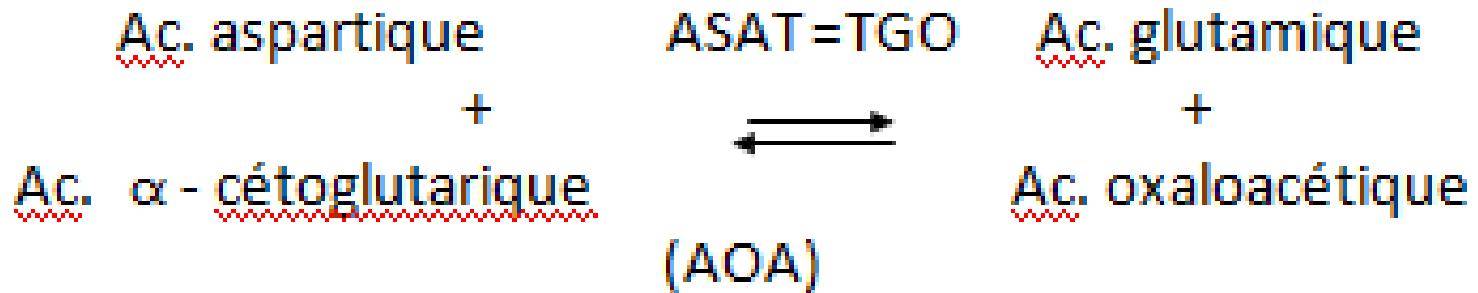
#### Syndrome de cytolyse

Cytolyse hépatique = destruction cellulaire

- **TRANSAMINASES :**

Spécificité tissulaire médiocre cependant représentent les test de base de cette exploration.

Catalyse du transfert d'un groupement aminé (NH<sub>2</sub>) :



### III EXPLORATION DE LA FONCTION HEPATIQUE :

#### Les méthodes de dosage :

- - techniques colorimétriques

Basées sur la formation des 2,4 dinitro-phénylhydrazones des acides  $\alpha$  cétoniques (acide oxaloacétique, acide pyruvique)

- - techniques spectrophotométriques dans l'UV

\*ASAT : réaction à pH = 7,4



\*ALAT : réaction à pH = 7,2



**Consommation de  $\text{NADH}_2$  :** DO à 340 nm

PLP = pyridoxal phosphate = (Vitamine B<sub>6</sub>)



### III EXPLORATION DE LA FONCTION HEPATIQUE :

Valeurs usuelles avec PLP (37° C) (IFCC) :

	ASAT	ALAT
Homme	$\leq 50$	$\leq 50$
Femme	$\leq 35$	$\leq 35$

#### Les méthodes de dosage :

ALAT est retrouvé au niveau du **foie**, rein, muscle cardiaque, muscles squelettiques, pancréas, rate.

ASAT est retrouvée au niveau du **muscle cardiaque, foie**, muscles squelettiques, rein, pancréas, poumons

Il faut savoir que dans les globules rouges :

activité ASAT 15 fois celle du sérum

« ALAT 7 « « «

**éviter sérum hémolysé**

### III EXPLORATION DE LA FONCTION HEPATIQUE :

#### Syndrome de cytolyse

#### LACTATE DESHYDROGENASE (LDH)

- Activité totale non demandée en hépatologie
- 5 types d'isoenzymes séparés par électrophorèse dont LDH<sub>1</sub> de migration anodique et LDH<sub>5</sub> de migration cathodique :

LDH-1 (4H) - principalement dans le cœur

LDH-2 (3H1M) - principalement dans le système réticulo-endothélial

LDH-3 (2H2M) - principalement dans les poumons

LDH-4 (1H3M) - principalement dans les reins

LDH-5 (4M) - principalement dans le foie et les muscles striés

### III EXPLORATION DE LA FONCTION HEPATIQUE :

Syndrome de cytolyse

#### LACTATE DESHYDROGENASE (LDH)

- méthode de dosage de la LDH :



$$\text{Ph} = 7.2$$

Lecture de la disparition de NADH à 340 nm

- valeurs physiologiques à 37°C : **240 - 480 UI / l**

### III EXPLORATION DE LA FONCTION HEPATIQUE :

Syndrome de cytolyse

- 5'nucléotidase et leucine aminopeptidase

Peu spécifiques

- ornithine carbamoyl transférase

Enzyme de l'uréogénèse, très spécifique du foie mais son dosage pose des contraintes techniques.

### III EXPLORATION DE LA FONCTION HEPATIQUE :

#### Syndrome de cytolyse

#### Remarques

- Hépatites anictériques
- Hépatites fulminantes: H aigue ictérique B  
dans coinfection B-D  
rare dans H. A et C
- Cytolyse modérée : H chroniques et autres
- Hépatotoxicité et phytothérapie
- Hépatites médicamenteuses  
type H aigue ----- paracétamol  
type H chronique -----  $\alpha$  méthyl Dopa

### III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :

- Tests de la fonction biliaire

#### La bilirubine :

**Bil libre = bil tot – bil conj**

#### Méthode de dosage :

Serum ou plasma, conserver le sérum à l'abri de la lumière (photosensible).  
Examen d'urgence en néonatalogie .

Principe de **diazotation** : repose sur la *formation d'azodérivés colorés* en réagissant avec les sels de diazonium.

Étape1 -Préparation du diazodérivé:

acide sulfanilique + nitrite de Na  $\xrightarrow{\text{HCl}}$  diazoréactif

Étape2 –

Diazodérivé + bilirubine  $\longrightarrow$  azodérivé coloré

### III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :

- Tests de la fonction biliaire

#### La bilirubine :

$$\text{Bil libre} = \text{bil tot} - \text{bil conj}$$

**Seule la bilirubine conjuguée est dosée**

La bilirubine totale est obtenue par solubilisation de la bilirubine libre à l'aide d'adjuvant.

- Caféine – benzoate → coloration verte (méthode Gendrassik-Grof)
- diméthylsulfoxyde → coloration violette lue à 555 nm

Méthode enzymatique, bilirubine oxydase.

HPLC = **méthode de référence** (coût élevé)

### III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :

- Tests de la fonction biliaire

#### La bilirubine :

Valeurs usuelles :

**BRB TOT  $\leq$  10 mg /l ; BRB conj  $\leq$  2 mg /l ; BRB libre  $\leq$  8 mg /l**

Variations pathologiques:

1\*  $\uparrow$  BRB libre :

- par destruction exagérée des hématies
- par déficit de la glucoronoconjugaison

2\*  $\uparrow$  BRB conjuguée :

- maladies congénitales par défaut d'excrétion
- cholestase intra- et extra-hépatiques



### III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :

- Tests de la fonction biliaire

#### Phosphatase alcaline :

Enzyme catalyse la libération d'un phosphate inorganique à partir d'esters phosphate à pH alcalin.

Le choix d'une technique est basé sur le choix combiné du **substrat**, du **tampon** et de la **température** de la réaction:

\***substrat** chromogène paranitrophénylphosphate (PNPP)

\***tampon** -amino-2 méthyl-2 propanol (AMP) SFBC  
-Diéthanolamine (DEA) DGKC

\***température** : 37 °C

En présence de tampon et de  $Mg^{++}$ , la PAL hydrolyse le PNPP en PNP (paranitrophénol), dont l'intensité de la coloration est lue à 405 nm.

### III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :

- Tests de la fonction biliaire

#### Phosphatase alcaline :

Les valeurs usuelles varient en fonction de l'âge et de la technique :

	SFBC	DGKC
Enfant	< 375 UI /L	< 645 UI /L
Adulte	< 125 UI /L	< 275 UI /L

Valeurs plus élevées chez :

- l'enfant
- La femme enceinte

### III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :

- Tests de la fonction biliaire

#### Phosphatase alcaline :

Variations pathologiques:

- \* ↑ dans affections osseuses
- \* ↑ « « hépatobiliaires
  - ↑ franche dans ictère par rétention
  - ↑ modérée voire activité normale dans Kc, cirrhoses, hépatites virales ou toxiques.
- \* activité normale dans ictères hémolytiques.

### III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :

- Tests de la fonction biliaire

#### Phosphatase alcaline :

Il existe plusieurs isoenzymes : hépatique, osseuse, intestinale, placentaire .

ces isoenzymes de la PAL sont séparées par **électrophorèse** sur gel d'acétate de cellulose, la fraction rapide est celle de l'isoenzyme hépatique, la fraction placentaire est retrouvée en cas de cancer.

Thermo dénaturation

Dénaturation chimique par des acides aminés

Méthodes immunochimique de dosage pour la fraction osseuse.

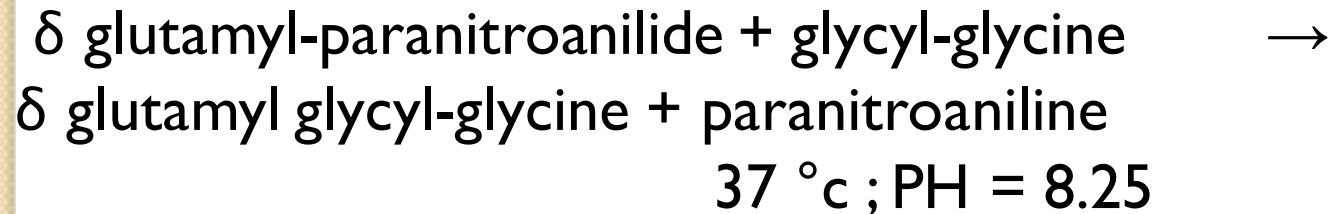
### III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :

- Tests de la fonction biliaire

#### GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE GGT

Enzyme ubiquitaire (taux élevé isolément révèle un alcoolisme chronique.)

Le principe de dosage :



Valeurs physiologiques : **Homme < 61 UI //**

**Femme < 36 UI //**

### III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :

- Tests de la fonction biliaire

#### GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE GGT

Elle est élevée **5 à 30 × Normale** dans les cholestases, les hépatites médicamenteuses, métastases hépatiques

Elle augmente aussi dans de nombreuses affections **extra-hépatiques**, telles les : atteintes pancréatiques, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, alcoolisme ...

### **III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :**

- Tests d'activité métabolique

#### **ALBUMINE SERIQUE**

Méthode au BCG, 35 à 50 g/l

Trop demandé mais peu spécifique des pathologie hépatique

Variations : hypoalbuminémie

- \* insuffisance d'apport: malnutrition, malabsorption
- \* diminution de synthèse : IHC , inflammation
- \* perte accrue : urinaire, digestive, cutanée

### III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :

- Tests d'activité métabolique

#### FIBRINOGENE

Plasma citraté

Mesure à l'aide d'un fibrometre : résultats en secondes traduit en g/l .

Valeurs usuelles : 2 à 4 g/l

Variations pathologiques

- \* ↑ dans états inflammatoires
- \* ↓ en cas d'insuffisance hépatique



### III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :

- Tests d'activité métabolique

#### Facteurs de la coagulation

Détermination du temps de Quick  
= taux de prothrombine ( TP )

- Influencé par tous les constituants du complexe prothrombinique:  
**II, V, VII, X.**
- Mesure du temps de coagulation par addition de thromboplastine et de calcium
- Valeurs usuelles:  
11 à 16 secondes → 100% par rapport à un plasma normale.

### III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :

- Tests d'activité métabolique

#### Facteurs de la coagulation

##### Variations pathologiques:

↓ du TP lors de déficit isolé ou associé des facteur de dont l'étiologie est:

- \* soit une **atteinte de la cellule hépatique**(hépatites graves, hépatites chroniques, cirrhose)
- \* soit un défaut de vitamine K ou malabsorption intestinale de Vit K

**Facteur V** : diagnostic différentiel entre IHC et carence d'apport en Vit K

### III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :

- Tests d'activité métabolique

#### Autres

Diminution de la synthèse de l'urée qui si elle est importante s'accompagne de l'augmentation sérique de l'ammoniac (coma hépatique, enzymopathie du cycle de l'urée)

Baisse de l'enzyme LCAT avec une diminution du cholestérol plasmatique, une hypoglycémie.

On observe aussi une diminution de la synthèse d'autres protéines :CRP, orosomucoide,  $\alpha$ -1 anti-trypsine....

### III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :

- Tests d'épuration plasmatique et de détoxification

#### 1- Test d'épuration plasmatique

Clearance de la BSP (*Bromo Sulfate phtaleine*)

Utilisé surtout dans le diagnostic des ictères à BRB conjuguée  
Sensible , peu spécifique

### III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :

- Tests d'épuration plasmatique et de détoxification

#### 2- Test de détoxification

##### *Epreuve de l'acide hippurique*

- charge de benzoate de Na par voie orale ou IV
- dosage de AH sur urine de 24h (VO) ou de 1h (IV)
- intégrité digestive et rénale.

Résultats normaux : > 50% de la charge

Résultats pathologiques :

- \* AH ↓ dans insuffisance hépatique
- \* AH normale au cours d'obstruction des voies biliaires.

### III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :

- Tests d'épuration plasmatique et de détoxification

#### 2- Test de détoxification

##### Tests basées sur la glucuroconjugaison

##### 1- épreuves au menthol et chloramphénicol

Epreuves perturbées dans le syndrome de Crigler-Najjar  
abandonnées actuellement

##### 2- Mesure de l'activité UDPGT sur PBF

##### 3- Estimation de l'effet inhibiteur du lait in vitro (AG, pregnanediol)

### **III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :**

- Tests de la réaction inflammatoire

Le phénomène inflammatoire est très fréquent au niveau du foie.

Des globulines particulières sont élaborés et passent dans la circulation

### **III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :**

- Tests de la réaction inflammatoire

#### **1- Electrophorèse des protéines**

Syndrome néphrotique  
inflammation

Cirrhose décompensés

Gammapathie monoclonale



### III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :

- Tests de la réaction inflammatoire

#### 2- dosage des immunoglobulines

Importantes dans l'exploration de nombreuses affections hépatobiliaires

- \* ↑ IgM dans cirrhose biliaire primitive
- \* ↑ IgG dans hépatite chronique active
- \* ↑ IgA dans cirrhose alcoolique

### **III EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE :**

- Tests de la réaction inflammatoire

#### **3- dosage des protéines de l'inflammation**

Orosomucoïde

Haptoglobine

Fractions du complément

Ces protéines spécifiques sont augmentées en général

## **IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :**

On va étudier l'ictère et ses différentes étiologies.

L'ictère se définit comme un **symptôme** et non une pathologie propre

Coloration jaune de la peau et des muqueuses, des ongles et du blanc des yeux

Ictère biologique : 20-50  $\mu\text{mol/l}$  (subictère)

Ictère clinique :  $> 50 \mu\text{mol/l}$

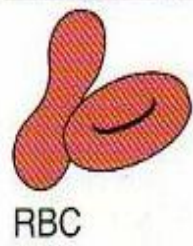
**Ictère pré hépatique**

**Ictère intra hépatique**

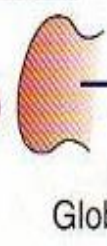
**Ictère post hépatique**

### Hémolyse

- p. ex. • anémie hémolytique auto-immune acquise
- pharmaco-induite, p. ex. par la méthylidopa
- sphérocytose congénitale



RBC



Globine

Hb

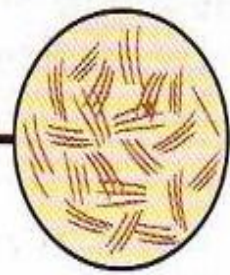
Hème

Complexe Hb/haptoglobine

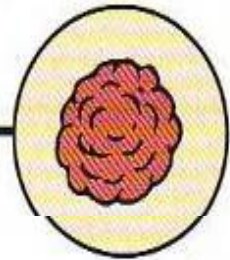
Bilirubine

Foie

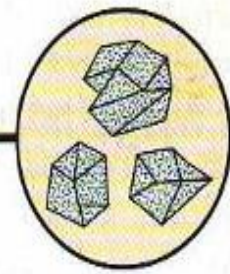
### Cholestase



Cirrhose



Tumeur primitive ou métastases



Calculs biliaires

### Hépatocellulaire



Toxiques



Infections

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

**Ictère pré hépatique = Ictère hémolytique**

Foie sain

Destruction excessive des GR, dépassement des capacités de conjugaison de la bilirubine libre => **BRB libre** ↑↑↑

### 1- Maladie de Minkowski-Chauffard ou sphérocytose héréditaire :

Anémie hémolytique par anomalie membranaire du GR. (ictère tardif)

### 2- Hémoglobulinopathie : (tardif)

Thalassémies = défaut de synthèse des chaînes de globine ( $\alpha, \beta$ )

Drépanocytose = défaut qualitatif de l'hémoglobine (Hb s)

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

**Ictère pré hépatique = Ictère hémolytique**

Foie sain

Destruction excessive des GR, dépassement des capacités de conjugaison de la bilirubine libre => **BRB libre** ↑↑↑

### 3- Ictère hémolytique néonatal :

- infection néonatale (CRP élevée)
- incompatibilité fœto-maternelle (système ABO/système Rh)
- enzymopathie du GR :
  - déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD) : enzyme globulaire de la voie des pentoses phosphate, à transmission lié à X
  - déficit en pyruvate kinase : enzyme globulaire de la glycolyse, transmission autosomale récessive.

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

Ictère pré hépatique = Ictère hémolytique

Foie sain

Destruction excessive des GR, dépassement des capacités de conjugaison de la bilirubine libre => **BRB libre** ↑↑↑

### 4- Céphalohématome :

Traumatisme crânien

BRB conj ↑  
Augmentation de  
l'urobiline et stercobiline  
(urines et selles fonçées)  
Autres tests normaux

### 5- Ictère hémolytique chez l'adulte :

Auto immune (lupus) / médicamenteuse (sulfones ou B lactamines) / toxique (arsenic,...)

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### Ictère intra hépatique

#### A - par défaut de la glucuronoconjugaison

##### - 1 déficit transitoire de l'UDP-glucuronyl transférase

Ictère physiologique du nouveau né ( 2 ème – 5 ème jour)

##### - 2 inhibition de l'UDP glucuronyl transférase

Soit due au lait maternel (prégnane) ou la novobiocine (antibiotique)

##### - 3 anomalie génétique de l'UDP glucuronyl transférase = syndrome de Crigler - Najjar

Il s'agit d'une pathologie rare, il en existe 02 types :



## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### Ictère intra hépatique

#### A - par défaut de la glucuronoconjugaison

	Type 1	Type 2
Déficit de l'enzyme	<b>Total</b>	<b>Partiel</b>
Début de l'ictère	A la naissance	De la naissance à l'âge de 10 ans
Risque d'ictère nucléaire	Oui	Non
Transmission	<b>Autosomique récessive</b>	Autosomique récessive ou autosomique dominante
Complications	Neurologiques +++	Neurologiques +
Traitement	Photothérapie 10h -12h par jour jusqu'à une éventuelle transplantation hépatique	phénobarbital

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### Ictère intra hépatique

#### A - par défaut de la glucuroconjugaison

#### 4 défaut de captation hépatique de la BRB

#### Maladie de Gilbert

ictère chronique intermittent (*pas d'hémolyse, pas d'atteinte hépatique*)

TAD avec une expressivité variable; BNC ( 12-30 mg/l )

La maladie est due à une diminution de l'activité de l'UDP glucuronyl transférase.

Les premières manifestations cliniques apparaissent chez le **jeune adulte** s/f de poussées qui durent quelques jours de subictère, asthénie, douleurs abdominales, troubles dyspeptiques.

La maladie est **bénigne**, ne nécessite pas de traitement

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### Ictère intra hépatique

#### A - par défaut de la glucuronoconjugaison

##### -5 hypothyroïdie congénitale

Pathologie due au défaut de synthèse des **hormones thyroïdiennes** (hormones du métabolisme intermédiaire), au cours de cette anomalie il y a une **diminution** de la capacité de conjugaison de la bilirubine.

BRB libre ↑↑↑  
BRB conj ↓  
Stercobiline ↘ (selles  
décolorées )

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### Ictère intra hépatique

*B - par défaut d'excretion d'une BRB préalablement conjuguée*

#### Maladie de Dubin-Johnson

Il s'agit d'un ictère héréditaire de l'adulte à bilirubine principalement conjuguée.

L'anomalie biochimique primitive est liée à un défaut touchant le système de transport ATP- dépendant au pôle biliaire de l'hépatocyte (**MRP2**).

Ictère modéré à BC qui débute après la puberté qui s'accroît lors d'infections, la prise de contraceptifs oraux et durant la grossesse.

La maladie est totalement bénigne. Il n'y a aucun traitement.

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### Ictère intra hépatique

*B - par défaut d'excrétion d'une BRB préalablement conjuguée*

#### Maladie de Rotor

Hyper bilirubinémie chronique à prédominance conjuguée  
La transmission AR

le principal diagnostic différentiel est le syndrome de Dubin-Johnson qui se distingue par le profil d'excrétion urinaire des **coproporphyrines I** étant élevé chez le patient avec le syndrome de Rotor et normal chez le syndrome de Dubin-Johnson.

La maladie est bénigne, pas de traitement.

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### Ictère intra hépatique

*B - par défaut d'excretion d'une BRB préalablement conjuguée*

BRB conj ↑↑↑

BRB libre ↑

*Epreuve BSP anormale*

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### Ictère intra hépatique

#### *C - par cholestase intra-hépatique*

1- hépatite

2- cirrhose

3- cancer du foie

## **IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :**

### 1- hépatite

Inflammation puis cytolyse des hépatocytes

Aigues ou chroniques



## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### HEPATITE AIGUE

**Agents viraux:** virus de l'hépatite A, B, C, D et E, Epstein Barr virus et le cytomégalovirus

**Toxiques:** Alcool, paracétamol, le tétrachlorure de carbone et certaines toxines fongiques

Stade préictérique avec anorexie ou sensation du malaise

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### HEPATITE AIGUE

#### Évolution :

- Se résoudre dans la majorité des cas dans 2 à 3 mois
- progresser vers une insuffisance hépatique aigue
- conduire à un atteinte hépatique chronique

## **IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :**

### **Insuffisance hépatique aigue**

Urgence médicale majeur

Anomalies biochimiques :

- chute de la natrémie et de la calcémie
- trouble du métabolisme acido-basique
- hypoglycémie sévère
- Hyperammoniémie

Peut aboutir à une insuffisance rénale

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

# HEPATITE CHRONIQUE

Inflammation et nécrose du foie évoluant plus de **6 mois**

Étiologies:

- surtout virale C
- auto-immune (anti-nucléaire, anti-ML)
- rarement médicamenteuse

↑ transaminase 2 à 5 N à plusieurs reprises

Bilan biologique normale jusqu'à ce que la cirrhose s'installe

Virus	Incubation	Transmission	Affection
A	2 – 4 semaines	Voie hydrique (eau, aliments souillés)	Aigue (bénigne)
B	6 semaines – 4 mois	Voie sexuelle - sang (groupes à risque)	Aigue ou chronique
C	4 semaines	Sang ou matériel souillé Nosocomiale : dialyse, endoscopie, cathétérismes, soins dentaires, transplantation Percutanée : percing, scarification, tatouage	Aigue ou chronique
D	co-infection avec B	Identique à celle de B	Aigue ou chronique
E	2 – 3 semaines	Voie hydrique	Aigue

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### 1- hépatite

#### Hépatite virale A

Le virus responsable est l'entérovirus de la famille picornavirus à ARN

Les signes cliniques : état pseudo-grippal + ictère (10 % )

L'évolution : sans évolution à la chronicité, rarement fulminante

La prévention : la bonne hygiène

Le diagnostic de certitude :

**Sérologie** : IgM anti- HVA sont présents 1 mois après l'infection en même temps que l'augmentation des transaminases, persistent 06 mois, alors que les **IgG anti HVA** apparaissent 2 mois après l'infection et persistent toute la vie (**rôle protecteur**)

La prévention : la bonne hygiène

Phase pré ictérique

Phase ictérique

Convalescence

VIREMIE

TRANSAMINASES

ICTERE

IgM ANTI- HVA

IgG ANTI-HVA

0

6

12

MANIFESTATIONS CLINICO-BIOLOGIQUES DE L'HEPATITE VIRALE A

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### 1- hépatite

#### Hépatite virale B

L'agent causal est l'entérovirus de la famille hepadnavirus à ADN

Les signes cliniques sont identiques à la précédente

L'évolution : 90 % asymptomatique et ne passe pas à la chronicité alors que **10%** peut évoluer vers la chronicité.

La cirrhose est habituellement observée dans 20 % des cas, 15 à 20 ans après le début de l'infection.

On parle de **chronicité** quand l'**AgHBs** est positif au cours de **02** déterminations à au moins **06** mois d'intervalle.



Marqueur	Origine	Site de détection	Signification biologique	Période
Antigène HBc	Capside	Hépatocyte		
Antigène HBs	Surface membranaire	Sérum	Signe de contagion (1 <sup>er</sup> à apparaitre)	Phase pré-ictérique et phase ictérique
Antigène HBe	Capside	Sérum	Signe de contagion et de réplication du virus	Phase pré-ictérique et phase ictérique
Anticorp anti-HBc		Sérum	Premier à apparaitre Couvre la période entre la disparition de l'Ag HBs et l'apparition de l'anticorp antiHBs	De la phase ictérique jusqu'à plusieurs années
Anticorp anti-HBs		Sérum	Indique une infection antérieure	20 -25 éme semaine durable le restant de la vie
Anticorp anti-HBe		Sérum	Apparait vers la fin de la phase aigue <b>Synonyme de guérison</b>	12 éme semaine

Phase pré  
Ictérique

Ictère

Convalescence

Ag HBs

Ag HBe

**Transaminases**

Ictère

Anti- HBc

Anti- HBe

Anti- HBs

10

15

20

25

SEMAINES

**MANIFESTATIONS CLINICO-BIOLGIQUES DE L'HEPATITE VIRALE B**

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### 1- hépatite

#### **Hépatite virale C**

L'infection est due à l'entérovirus

La forme chronique est la plus souvent silencieuse (fatigue)

Diagnostic par Ac antiVHC : IgM → infection récente

IgG → infection ancienne

Il existe un autre paramètre biologique : charge virale ou ARN

Evolution vers 60 à 70 % des formes chroniques

## **IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :**

### **2- cirrhose**

La cirrhose est un syndrome anatomopathologique correspondant à l'évolution naturelle de la plupart des maladies chroniques du foie:

Se définissant par l'association de :

Lésions hépatocellulaires

Fibrose annulaire

Présence de nodules de régénération.

Les nodules sont formés d'amas d'hépatocytes ayant perdus les connexions vasculaires et biliaires normales du lobule hépatique.

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### 2- cirrhose

#### **Découverte :**

La cirrhose est longtemps asymptomatique.

L'évolution de la cirrhose peut être divisée en deux périodes :

– Cirrhose compensée: lors d'un examen clinique révélant une hépatomégalie caractéristique, par des tests biologiques hépatiques ou par un examen morphologique (échographie, endoscopie).

– Cirrhose décompensée: la cirrhose est découverte à l'occasion d'une de ses complications.

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### 2- cirrhose

#### **Complications :**

Les complications sont nombreuses :

- hémorragie digestive
- ascite
- manifestations pulmonaires (hydrothorax,..)
- encéphalopathie hépatique.
- carcinome hépatocellulaire

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### 2- cirrhose

L'évaluation biologique de la cirrhose est réalisée par le biais du calcul du Fibrotest

Il combine 7 paramètres :

a2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, GGT, âge et sexe.

Le test peut fluctuer entre 0.00 et 1.00 avec une prédiction des stades.

Plus le score est haut plus il s'oriente vers une activité et une fibrose hépatique importante.

Elastomètre ou fibroscan (estimation du % fibrose)

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### 2- cirrhose

#### **Etiologies :**

- \* Cirrhose alcoolique : 1<sup>ère</sup> cause dans les pays européens
  - \* Cirrhose post-hépatitique B et C
- Leur diagnostic repose sur la sérologie (Ag HBe, anticorp HVC)
- \* Cirrhose médicamenteuse : méthotrémate...
  - \* Cirrhose auto-immune
  - \* Cirrhose métabolique



## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### 2- cirrhose

#### Cirrhose auto-immune

Survient habituellement chez une femme jeune, souvent associée à d'autres affections auto-immunes.

Le diagnostic repose sur la présence d'auto-anticorps anti muscle lisse et antinucléaire (hépatite auto-immune de type I) ou anti microsomes de foie et de rein anti-LKMI (hépatite auto-immune de type II, plus rare).

#### Exp : **Cirrhose biliaire primitive:**

Asymptomatique pendant 5 à 10 ans

1<sup>er</sup> signe : prurit

Destruction progressive des petites voies biliaires intra hépatique

Origine auto- immune: AC anti- mitochondries

PAL et GGT ↑↑↑

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### 2- cirrhose

### Cirrhose métabolique

#### Hémochromatose génétique

Il s'agit d'une affection héréditaire transmise selon le mode autosomique récessif.

Le plus souvent, la mutation concerne le gène HFE en position C282Y; plus rarement, il s'agit d'une autre mutation(H63D) porté sur le chromosome 6.

Dans certains cas, l'hémochromatose n'est pas due à une anomalie du gène HFE.

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### 2- cirrhose

### Cirrhose métabolique

#### Maladie de Wilson

Déficit en céruléoplasmine

C'est une maladie héréditaire autosomique récessive (gène sur le chromosome 13), caractérisée par une accumulation de cuivre, notamment dans le foie et les noyaux gris centraux.

Cette molécule intervient dans le transport intra et extra cellulaire du cuivre

Le diagnostic est évoqué devant une hépatite ou une cirrhose chez l'adulte jeune. Il existe souvent des manifestations associées: neurologiques (dyskinésie d'attitude), hématologiques (anémie hémolytique aiguë) et ophtalmologiques (**anneau de Kayser-Fleischer cornéen**).

Le diagnostic est confirmé par la diminution du taux sérique de la céruléoplasmine, et de la cuprémie et l'augmentation de la cupriurie et.

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### 2- cirrhose

#### Cirrhose métabolique

##### Déficit en $\alpha$ I antitrypsine

Maladie génétique due à une mutation ponctuelle empêchant l'  $\alpha$  I antitrypsine d'inhiber les élastases

Emphysème pulmonaire (dyspnée sans cyanose) + cirrhose (forme grave)

Le diagnostic biologique repose sur l'EPP ( $\alpha$  I globuline basse) et le dosage immunoturbidimétrique de l'  $\alpha$  I antitrypsine.

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### 2- cirrhose

### Cirrhose métabolique

#### Troubles du métabolisme des glucides:

galactosémie , fructosémie, glycogénoses.

#### Troubles du métabolisme des acides aminés:

tyrosinémies

maladie de gaucher, maladie de Niemann-pick

maladie de gaucher, maladie de Niemann-pick

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

### 3- cancer du foie

C'est le 8<sup>e</sup> cancer dans le monde par ordre de fréquence,  
Il survient presque toujours sur une maladie hépatique préexistante (cirrhose dans plus de 90 % des cas), exceptionnellement sur un foie sain (agents cancérogènes telles les aflatoxines).

Il est suspecté devant une augmentation de l'alpha-fœtoprotéine.  
Au dessus de 20 µg/l, sa spécificité dépasserait les 90 % avec une sensibilité autour de 60 %

Le diagnostic de hépatocarcinome est de plus en plus souvent radiologique car cette tumeur est souvent découverte lors du diagnostic ou de la surveillance d'une hépatopathie chronique.

Le foie est le siège fréquent des métastases d'un grand nombre des cancers primitifs

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

**Ictère post- hépatique = Cholestase extra-hépatique**

Stagnation de la bile dans les canaux biliaires situés en dehors du foie

On retrouve: un ictère sévère, douleurs vives et profondes, frissons, persistance de la fièvre après disparition de l'ictère, prurit, diarrhée , carence en vitamines A ,D ,E ,K.

Les causes :

- 1-Lithiase biliaire
- 2-cancers de la tête du pancréas
- 3-pancréatite
- 4-atrésie biliaire du nouveau-né

## IV PATHOLOGIE HEPATIQUE :

Ictère post- hépatique = Cholestase extra-hépatique

S  
d  
C  
p  
d  
v

Gros foie de cholestase  
Reflux des constituants de la bile vers le sang

biliaires situés en

urs vives et  
fièvre après

Les causes :

- 1-Lithiase biliaire
- 2-cancers de la t
- 3-pancréatite
- 4-atrésie biliaire

**BRB conj** ↑↑↑

Stercobiline ↘ (selles  
décolorées)

Bilirubinurie positive

**PAL** ↗↗↗