

MARQUEURS CLINICO-BIOLOGIQUES D'ATTEINTE HEPATIQUE

U.E HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE

Dr. NAÏMI MOURAD

naimi@unice.fr

Plan du cours

A. Introduction

A.1 Rappels d'anatomie / histologie

A.2 Rappels de physiologie

B. Marqueurs d'atteinte hépatique

B.1 Marqueurs de cytolyse hépatique

B.2 Marqueurs de cholestase

B.2.1 Définition de la cholestase

B.2.2 Contenu de la bile et conséquences de la cholestase

B.2.3 Orientation face à un ictère

B.2.4 Syndrome de cholestase

B.3 Marqueurs de cirrhose

B.4 Marqueurs de fibrose hépatique

B.5 Marqueurs d'alcoolisme chronique

A-INTRODUCTION

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

A.1 Brefs rappels d'anatomie / histologie

• Vascularisation hépatique

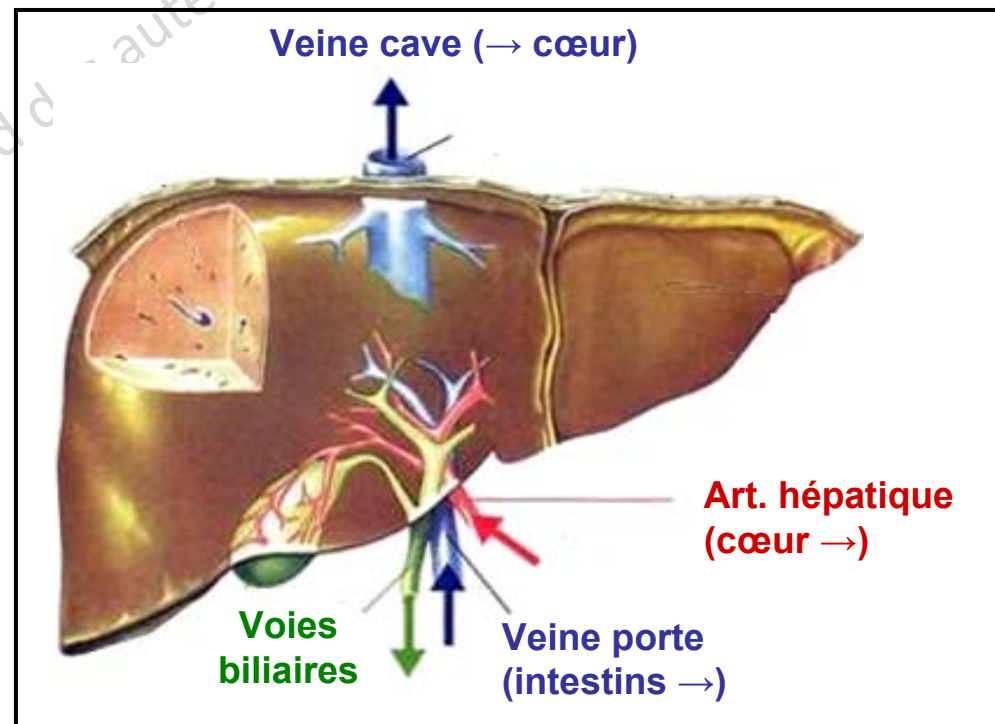
- Circulation afférente, mixte

- **Veine porte** (75%), qui draine estomac, pancréas, rate, intestins...
 - ✓ Foie = Filtre nutriments, toxines/bactéries intestinales, hormones...
- **Artère hépatique** (25%)

- ✓ Apport de sang « frais »

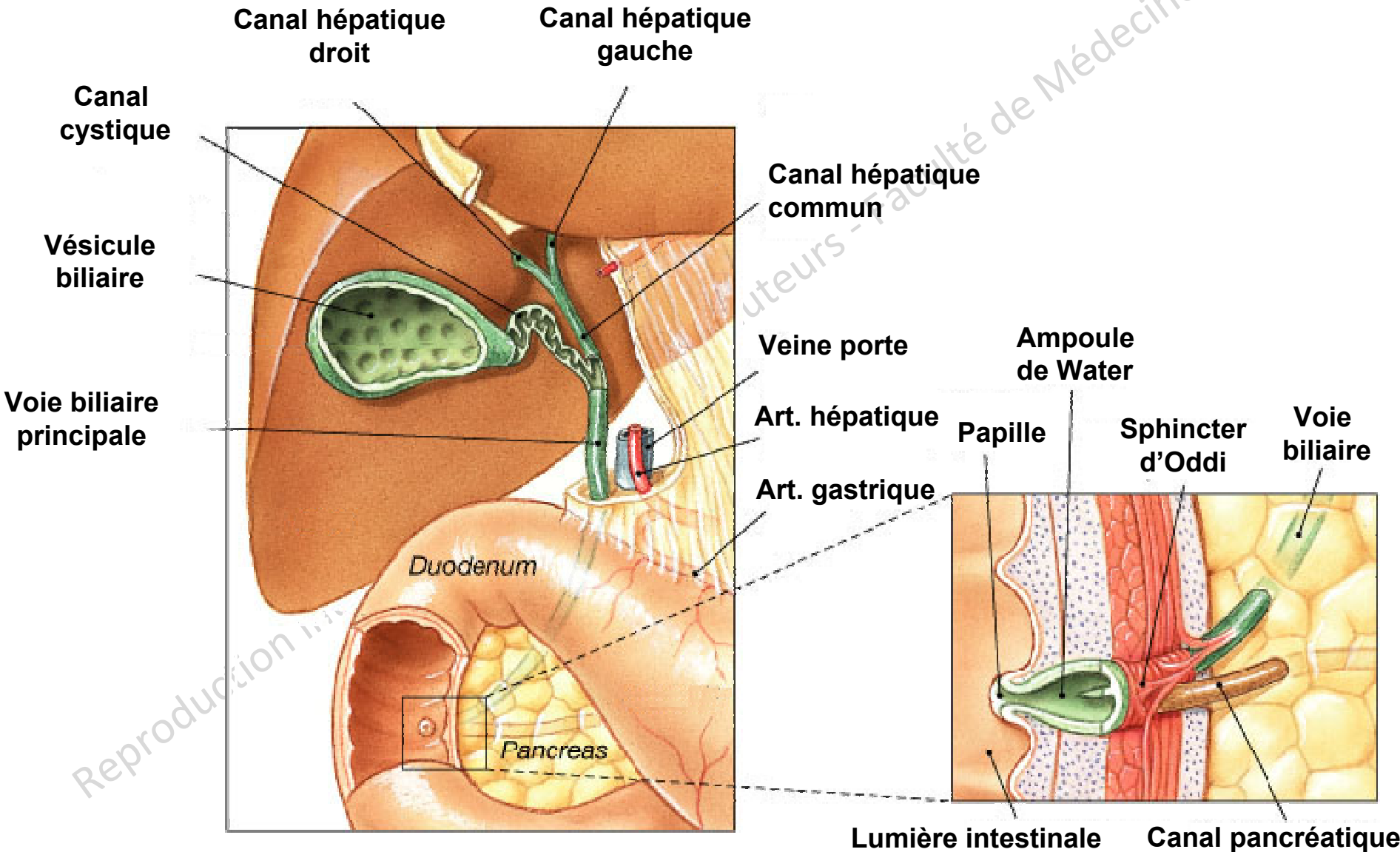
- Circulation efférente

- Veines hépatiques
 - ✓ Veine cave → Cœur



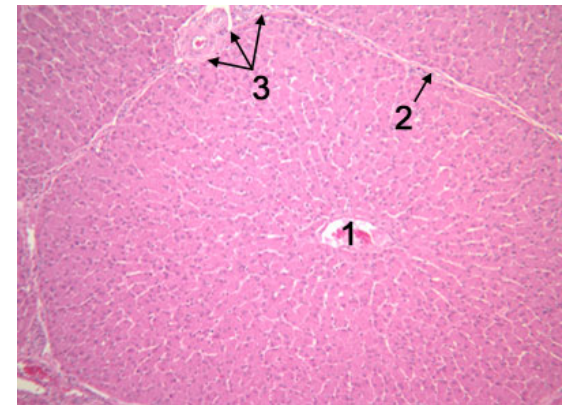
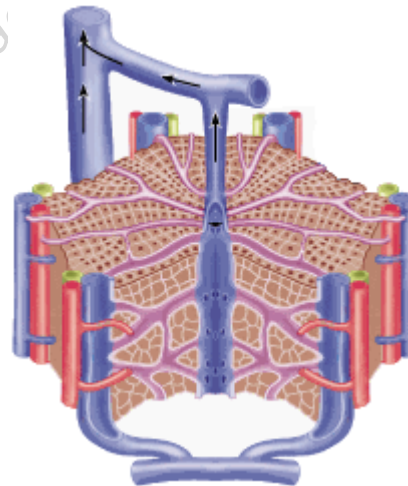
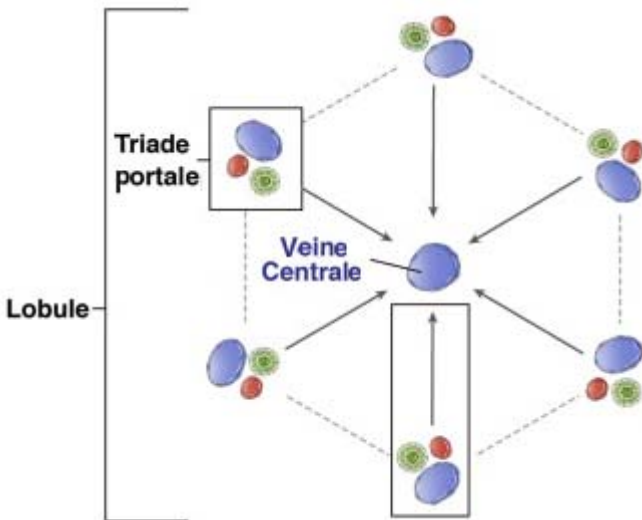
A.1 Brefs rappels d'anatomie / histologie

- **Voies biliaires → Excrétion intestinale de la bile**



A.1 Brefs rappels d'anatomie / histologie

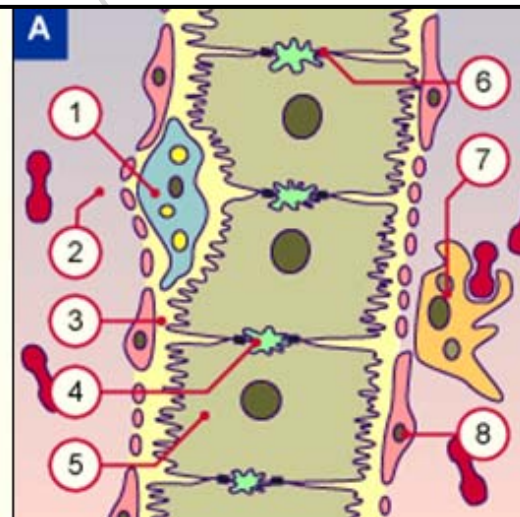
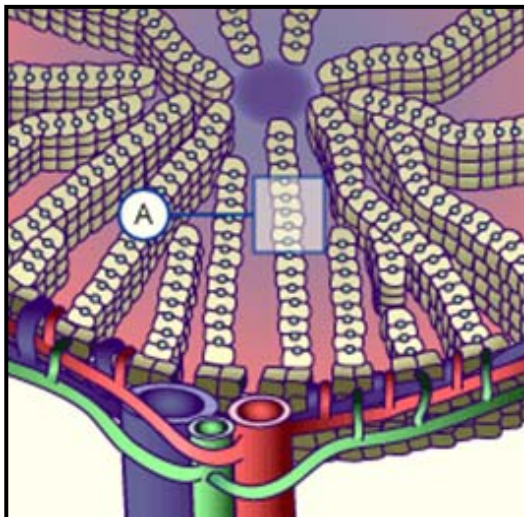
- **Unité anatomique, le lobule hépatique ~ hexagone**
 - **A chaque angle, Triade portale** (ou Espace porte)
 - Artère hépatique et veine porte, centripètes
 - Canal biliaire, centrifuge
 - **Au centre, Veine centrale** (ou centrolobulaire)
 - **Entre, Travées d'hépatocytes bordées / les capillaires sinusoides**



1. Veine centrale
2. Tissu conjonctif
3. Espace Porte

A.1 Brefs rappels d'anatomie / histologie

- **Hépatocytes (60% cellules du foie) = Cellules polarisées**
- **Pôle vasculaire**, délimité / les capillaires sinusoides, fenêtrés et discontinus
 - Contiennent des macrophages résidents, cellules de Küpffer
 - Espace de Disse, entre hépatocytes et capillaires sinusoides
 - ✓ Contient les cellules étoilées ou de Ito (→ matrice extracellulaire)
- **Pôle biliaire**, entre deux hépatocytes adjacents
 - → Naissance des canalicules biliaires



- 1 Cellules de Ito
- 2 Lumière des capillaires sinusoides
- 3 Espace de Disse
- 4 Canalicules biliaires
- 5 Hépatocyte
- 6 Tight-junction
- 7 Cellules de Küpffer
- 8 Endothélium discontinu

A.2 Brefs rappels de physiologie

- **Unité fonctionnelle, l'acinus de Rappaport ~ Triangle**

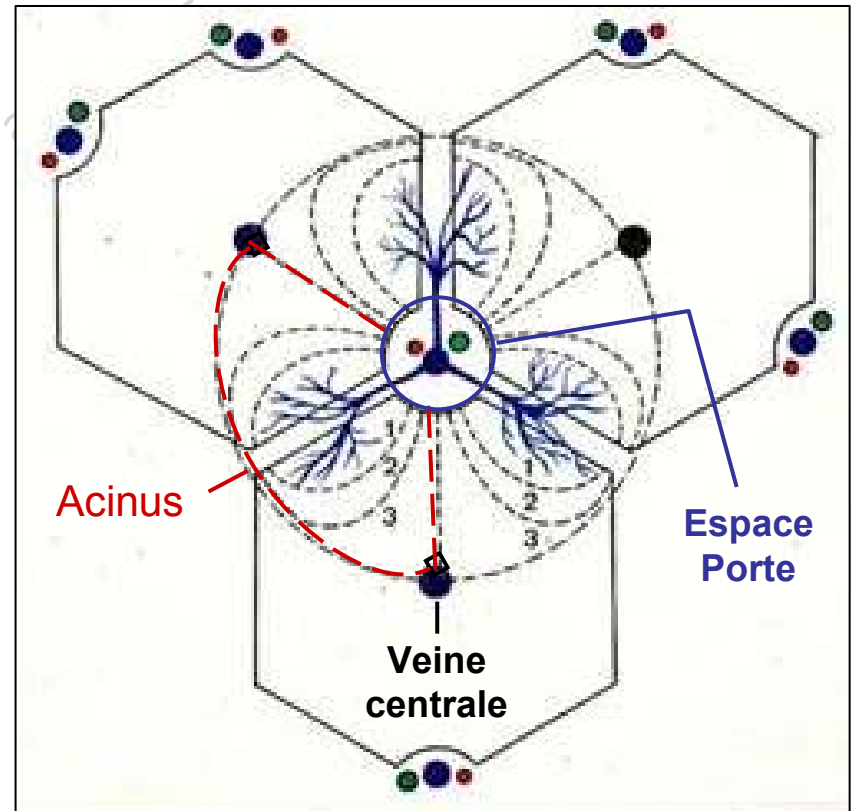
≠ fonctionnelles des hépatocytes en fonction de leur position

- **Triangle**

- Base = Ligne rejoignant deux veines centrales
- Sommet = Espace porte

- **Deux zones importantes**

- Zone périportale (zone 1)
→ Hépatocytes périportaux
- Zone périveineuse (zone 3)
→ Hépatocytes périveineux



A.2 Brefs rappels de physiologie

Zonation métabolique du foie

- **Fonctions préférentielles des hépatocytes périportaux**

- **Production de glucose à partir des substrats alimentaires**

- Néoglucogenèse

- Catabolisme des acides gras et des acides aminés

- **Synthèse d'urée (catabolisme du radical $-NH_2$ des a.a)**

- **Fonctions préférentielles des hépatocytes périveineux**

- **Utilisation de l'excès glucose / synthèse de lipides**

- Glycolyse et lipogenèse

- **Synthèse de glutamine à partir de l'excès de NH_3**

- **Processus de détoxification (médicaments, alcool...)**

- Zone préférentiellement atteinte au cours de la cirrhose alcoolique

A.2 Brefs rappels de physiologie

- **Principales fonctions hépatiques**

- **Métaboliques, nombreuses...**

- Métabolisme des glucides, lipides et acides aminés

- ✓ Néoglucogénèse hépatique et synthèse de l'urée par ex.

- Rôle des transaminases hépatiques

- **Digestives et d'excrétion...**

- Excrétion de la bile (acides biliaires et bilirubine...)

- ✓ Absorption des graisses et vitamines, excrétion du cholestérol...

- ✓ Catabolisme de l'hémoglobine des hématies

- **De synthèse...**

- Synthèse de la plupart des protéines plasmatiques

- ✓ Albumine, facteurs de coagulation I, II, V, VII, IX et X, transferrine...

A.3 Pathologies hépatiques

Signes cliniques et/ou biologiques regroupés en syndromes +/- distincts

- **Syndrome de cytolyse**

- **Traduit altération de la perméabilité / nécrose des hépatocytes**

- Cytolyse massive, cholestase ou insuffisance hépatocellulaire possibles

- **Syndrome de cholestase**

- **Ensemble des manifestations liées à l'arrêt de l'écoulement de la bile**

- Peut s'accompagner d'une cytolyse (effet toxique des acides biliaires)

- **Cirrhose = Destruction chronique avec fibrose**

- **Insuffisance hépatocellulaire**

- ↓ du nombre d'hépatocytes et des fonctions de synthèse

- **Hypertension portale**

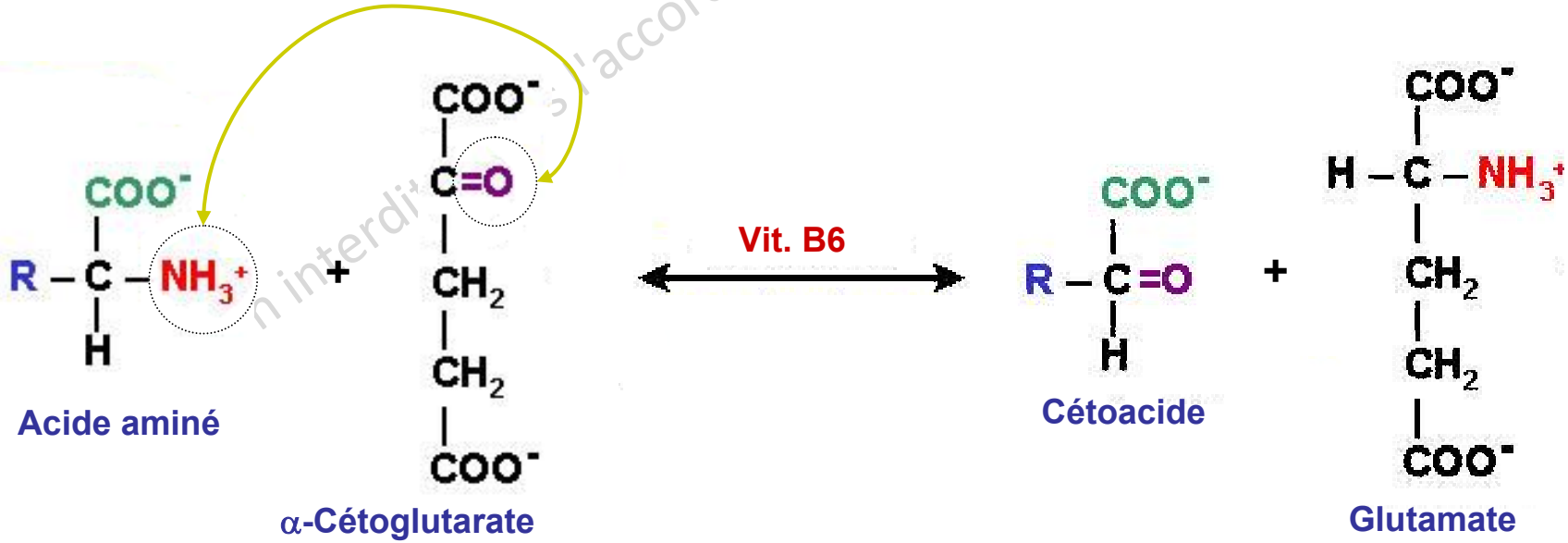
- Hyperpression veineuse en amont du foie liée à la fibrose diffuse

B-MARQUEURS D'ATTEINTE HÉPATIQUE

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

B.1 Marqueurs de cytololyse hépatique

- Traduit la mort cellulaire, directe (toxique) ou indirecte
 - → Relargage plasmatique d'enzymes et constituants hépatocytaires
 - En pratique, Transaminases utilisées comme marqueur de cytololyse...
- Transamination, 1^{ère} étape du catabolisme des a.a
 - Tous les a.a y participent lors de leur catabolisme, sauf lysine/thréonine
 - Réversibles mais le plus souvent, transfert du groupe $-NH_2 \rightarrow$ glutamate



B.1 Marqueurs de cytololyse hépatique

- Deux principales Transaminases

- **ALAT = Alanine Amino Transférase ou GPT (demi-vie 45h)**

- La plus spécifique du foie (+/- muscle), cytosolique
 - ✓ Utilisée pour le suivi d'une atteinte hépatique
- Transfert réversible du groupe aminé entre alanine et pyruvate



- **ASAT = Aspartate Amino Transférase ou GOT (demi-vie 17h)**

- Aspécifique (Foie, cœur et muscle +/- rein, pancréas....), mitochondriale
- Transfert réversible du groupe aminé entre aspartate et oxaloacétate

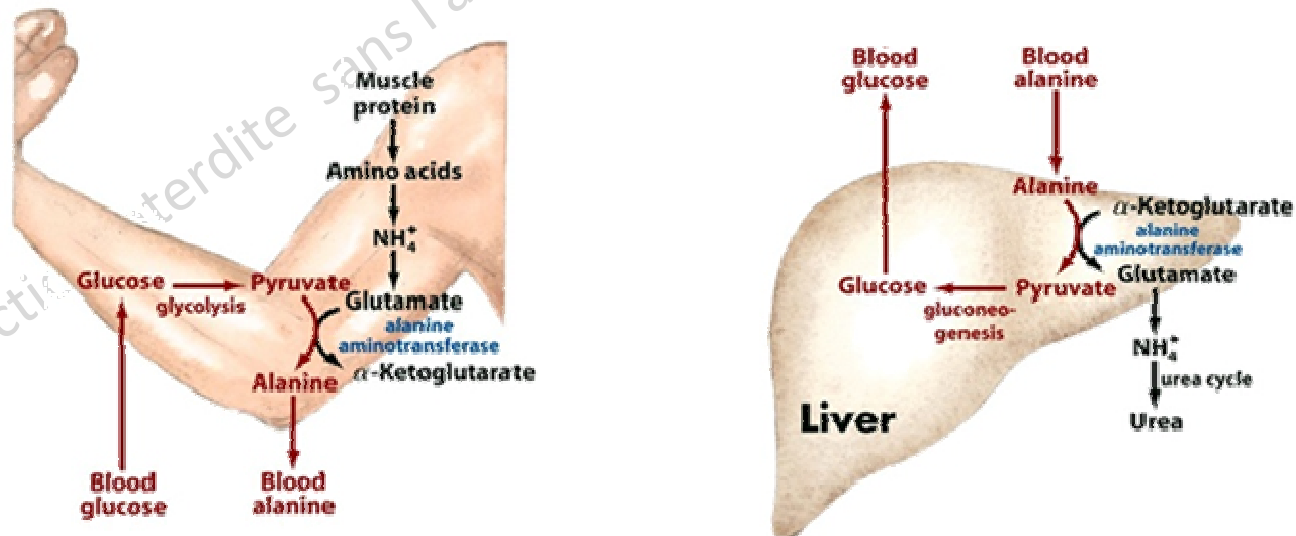


B.1 Marqueurs de cytololyse hépatique

• Fonction des transaminases

- ALAT: Néoglucogénèse et l'uréogénèse *via* le Cycle Glucose-Alanine

- Dans le muscle, la glycolyse aérobie produit le pyruvate
- L'ALAT permet de transaminer le pyruvate en alanine → Plasma
- Dans le foie, l'ALAT catalyse la réaction inverse
 - ✓ Le pyruvate redonne du glucose utilisable par le muscle
 - ✓ La désamination du glutamate → NH_4^+ pour le cycle de l'urée

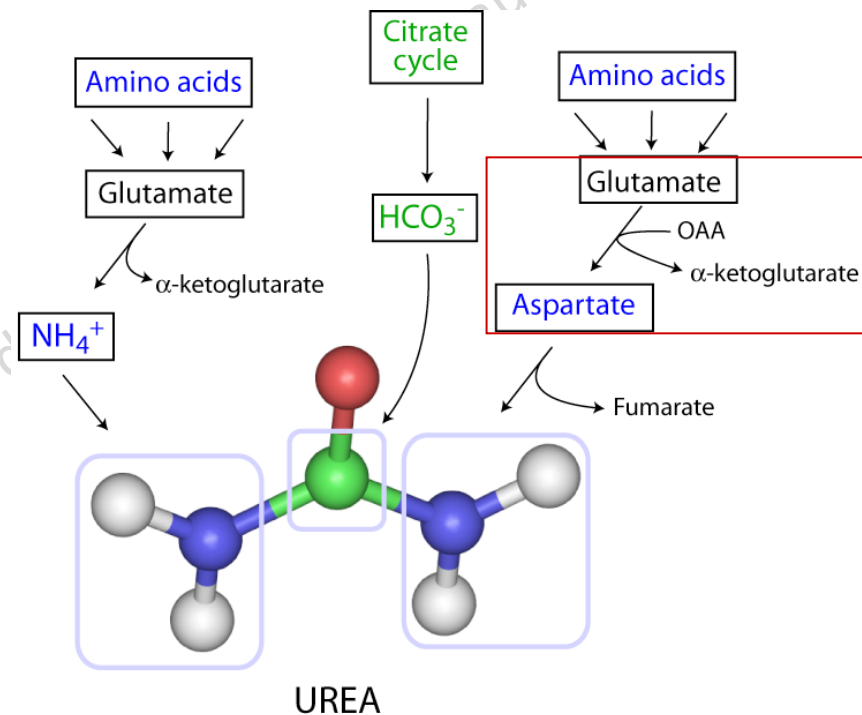


B.1 Marqueurs de cytololyse hépatique

• Fonction des transaminases

- ASAT: Uréogénèse

- Fonctionne en sens inverse de la plupart des transaminases
- Le glutamate sur lequel ont été dirigés les groupes NH_2 de la plupart des a.a est transaminé en aspartate, précurseur du cycle de l'urée



B.1 Marqueurs de cytolyse hépatique

- **Hypertransaminasémies non hépatiques**

- **Cytolyse musculaire**

- Elévation modérée des ASAT mais aussi de la créatine kinase (CK)
 - ✓ CK-MB spécifique du myocarde (infarctus du myocarde)
 - ✓ CK-MM spécifique du muscle squelettique

- **Macrotransaminases**

- MacroASAT ou MacroALAT (exceptionnelle)
 - ✓ Fixation d'un anticorps sur l'enzyme ralentissant son élimination
 - Y penser devant une ↑ isolée et persistante ASAT ou ALAT

B.1 Marqueurs de cytolyse hépatique

- **Hypertransaminasémie hépatique,**
 - **En général, \uparrow ALAT prédomine, mais deux exceptions**
 - Origine alcoolique de l'hépatite ou ASAT/ALAT $>$ à 1
 - ✓ Alcool \rightarrow Déficit en pyridoxal, cofacteur de la synthèse d'ALAT
 - Au stade de cirrhose, la cytolyse peut prédominer sur les ASAT
 - **Pas de parallélisme entre la sévérité de l'atteinte et leur élévation**
 - **Atteinte hépatique prenant fin brutalement,**
 - Y penser si \downarrow du taux de l'ALAT de moitié toutes les 48h
 - ✓ Cause toxique (paracétamol...), anoxique, migration d'une lithiase

B.1 Marqueurs de cytolyse hépatique

- **Anomalies accompagnant une cytolyse hépatique**

- **↑ des paramètres du bilan martial (Foie = organe de stockage du fer)**

- ↑ Fer sérique

- ↑ Coefficient de saturation de la transferrine (CST)

- ✓ Transferrine, transport plasmatique du fer

- $CST = \text{Fer sérique} / \text{Transferrine}$, normalement $< 45\%$

- ✓ Le relargage plasmatique du fer ↑ la saturation de la transferrine

- ↑ Ferritinémie,

- ✓ Ferritine, protéine de stockage intracellulaire du fer

- **↑ de la lactate déshydrogénase (LDH) plasmatique**

- Enzyme ubiquiste et non spécifique (Foie, cœur, muscle, hématies...)

- **↑ de la γ -Glutamyl-transpeptidase (γ -GT) plasmatique, sans cholestase**

B.1 Marqueurs de cytolyse hépatique

- **↑ Transaminases > à 10 x la normale = Hépatite aigue**
- **Hépatite virale aigue (hépatite A, B ou C, herpétique....),**
 - Transmission oro-fécale (VHA), sexuelle (VHB), sang (VHB/VHC)
 - Risque de passage à la chronicité VHC (75%), VHB (5%)
 - ✓ Evolution possible vers cirrhose et cancer du foie
- **Hépatite alcoolique aigue sur hépatopathie chronique**
- **Hépatite médicamenteuse (paracétamol..), toxique (amanite phalloïde..)**
- **Hépatite hypoxique (foie cardiaque)**
 - Insuffisance cardiaque droite, état de choc, syndrome de Budd-Chiari (thrombose des veines sus-hépatiques)

Signes de gravité (greffe hépatique à discuter)

Hépatite sévère: Taux de prothrombine (TP) < 50%

Hépatite fulminante: Présence d'une encéphalopathie hépatique

B.1 Marqueurs de cytololyse hépatique

- **↑ Transaminases > à 10 x la normale = Hépatite aigue**
- **Hépatite sévère: ↓ du taux de prothrombine (TP) < 50%**
 - TP explore les facteurs I, II, V, VII et X synthétisés par le foie
 - ✓ ~ Rapport Temps de Quick témoin / Temps de Quick malade
 - Temps de Quick = Temps de coagulation du plasma, < 13s.
 - ✓ Vitamine K nécessaire à leur synthèse sauf pour le facteur V
 - ✓ Demi-vie courte < 1h → marqueurs précoces d'insuffisance
 - Autres causes de ↓ du TP
 - ✓ Carence en vit. K (cholestase chronique par ex.)
 - = Chute du TP avec Facteur V normal
 - L'injection de vitamine K corrige le TP en 48h.
 - ✓ Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)
 - ✓ Traitement anticoagulant par anti-vitamine K (AVK)

B.1 Marqueurs de cytololyse hépatique

- ↑ **Transaminases** > à 10 x la normale = **Hépatite aigue**

- Hépatite fulminante: Encéphalopathie hépatique

- = Manifestations neuro-psychiques liées à l'insuffisance hépatique

✓ Stade I

- Troubles du sommeil et du comportement, lenteur d'idéation
- Astérisis (*Flapping Tremor*) = Interruption transitoire du tonus musculaire, mis en évidence mains en extension, doigts écartés



✓ Stade II: Syndrome confusionnel et Astérisis

✓ Stade III: Coma, généralement sans signes de localisation

B.1 Marqueurs de cytolyse hépatique

- **↑ Transaminases > à 10 x la normale = Hépatite aiguë**

- Hépatite fulminante: Encéphalopathie hépatique

- Liée notamment à l'↑ de NH_3 plasmatique (hyperammoniémie)
 - ✓ NH_3 produit à partir des protéines alimentaires / flore intestinale, arrive au foie / veine porte et transformé en urée
 - $[\text{NH}_3]$ veine porte = 300-1000 μM , $[\text{NH}_3]$ plasma = 20-40 μM
 - Insuffisance hépatique, cycle de l'urée déficient
 - ✓ Signes biologiques
 - ↑ de l'ammoniémie et ↓ de l'urémie

B.1 Marqueurs de cytolyse hépatique

- $\uparrow < 10 \times$ la normale ~ Hépatite chronique (dosages répétés)

- Causes fréquentes

- **Alcoolisme chronique (50%):** ASAT/ALAT > 2 dans 80% des cas
- **Hépatite chronique B ou C (20% des causes)**
- **Stéatose hépatique = Infiltration graisseuse du foie (20%)**
 - Fréquente chez les obèses / diabétiques de type II/ dyslipidémiques

- Causes plus rares

- Cirrhose ou cholestase extrahépatique (toxicité des acides biliaires)
- Causes médicamenteuses, toxiques ou auto-immunes
- Causes génétiques (Hémochromatose, maladie de Wilson...)

- Causes extra-hépatiques

- Porphyrries, maladies auto-immunes, infectieuses ou endocriniennes...

B.2 Marqueurs de cholestase

B.2.1 Définition

- = Arrêt de l'écoulement de la bile et de ses constituants
- Ne traduit pas forcément un obstacle
 - Cholestase par atteinte hépatique = Défaut de sécrétion
 - Cholestase intrahépatique = Obstacle sur les petits canaux biliaires
 - ✓ Pas de dilatation d'amont visible en échographie...
 - Cholestase extrahépatique = Obstacle sur les gros canaux biliaires (canaux hépatiques, canal cystique, ou cholédoque = VBP)
 - ✓ Dilatation d'amont visible en échographie

B.2.2 Contenu de la bile et Cholestase

• 1-Les acides biliaires

- Synthèse hépatique *de novo* à partir du cholestérol ~ 0,5 g/j

- Principaux, Acide cholique, chénodésoxycholique et dérivés
 - ✓ Conjugués à la glycine / taurine ou sels de Na⁺ (↑ solubilité)

- Sécrétion biliaire et stockage dans la vésicule (pool total ~ 3g/j)

- A chaque repas, déversés dans l'intestin par contraction de la vésicule
 - ✓ En partie transformés en acide désoxycholique et lithocholique (acides biliaires secondaires)
 - ✓ Réabsorption ~ totale (= Cycle entéro-hépatique)
 - ✓ Excrétion fécale minime ~ 0,5g/j compensée par synthèse *de novo*

• Résines chélatant les acides biliaires dans l'intestin (Questran®)

↓ la réabsorption des acides biliaires et ↑ leur synthèse *de novo*

• Utilisées dans le traitement des hypercholestérolémies

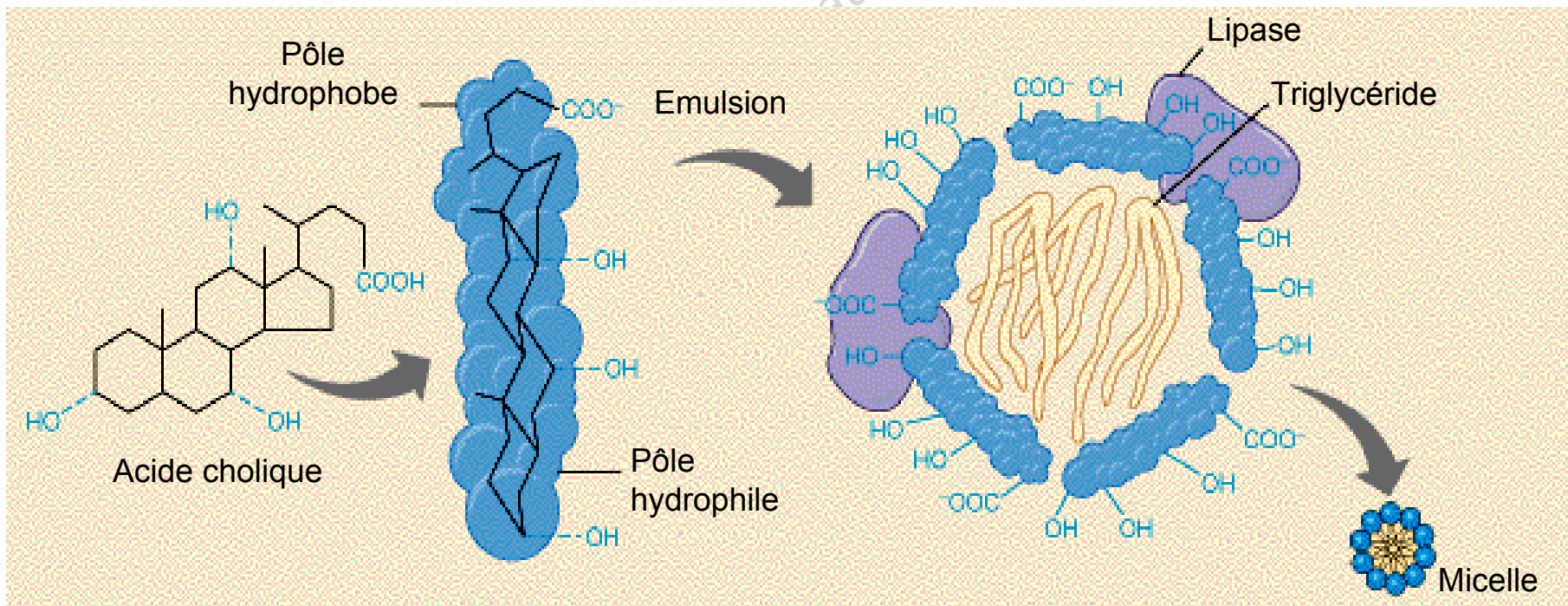


B.2.2 Contenu de la bile et Cholestase

- **1-Les acides biliaires**

- **Rôle des acides biliaires**

- Composés amphipathiques = Un pôle hydrophobe et un pôle hydrophile
 - ✓ → Solubilisation des lipides / Hydrolyse / Absorption des micelles qui contiennent acides gras, cholestérol et vit. liposolubles (ADEK)



B.2.2 Contenu de la bile et Cholestase

- **1-Les acides biliaires: Conséquences de la cholestase**

- **Prurit (= Démangeaison) cholestatique**

- Serait lié à l'accumulation plasmatique et cutanée des acides biliaires
 - Isolé, est peu spécifique mais associé à un ictère = Cholestase

- **Malabsorption graisses / vitamines liposolubles (ADEK)**

- Amaigrissement, Stéatorrhée = ↑ quantité de graisses dans les selles
 - ✓ Mesure quantitative sur la totalité des selles, 3 jours de suite
 - Elimination fécale de graisses > à 6g/24h
- Carences vitaminiques: Troubles de la vision nocturne (A), métabolisme phosphocalcique (D), neurologiques (E), de la coagulation (K)

- **Hypercholestérolémie**

- Accumulation des a. biliaires ↓ synthèse *de novo* à partir du cholestérol

B.2.2 Contenu de la bile et Cholestase

- **2-La bilirubine, issue du catabolisme de l'hémoglobine**

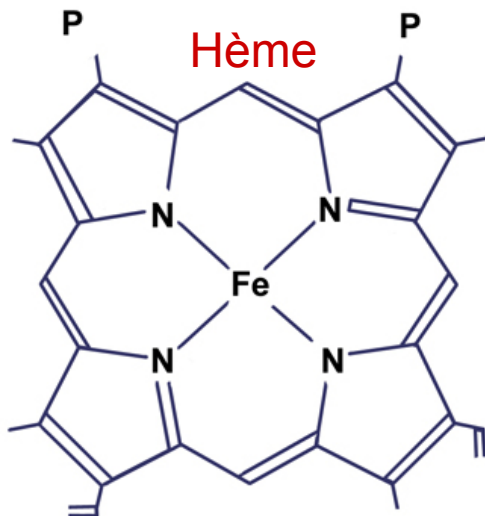
- **a) Étape macrophagique (rate, foie, moelle)**

- Après phagocytose des hématies vieilles,

- ✓ Globine → Acides aminés

- ✓ Ouverture du noyau tétrapyrrole de l'hème

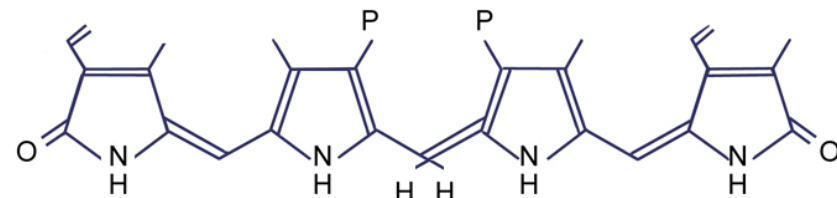
- Bilirubine libre ou indirecte, insoluble et toxique pour le SNC
- Fer → Stockage sous forme de ferritine et réutilisation



P: Propionate

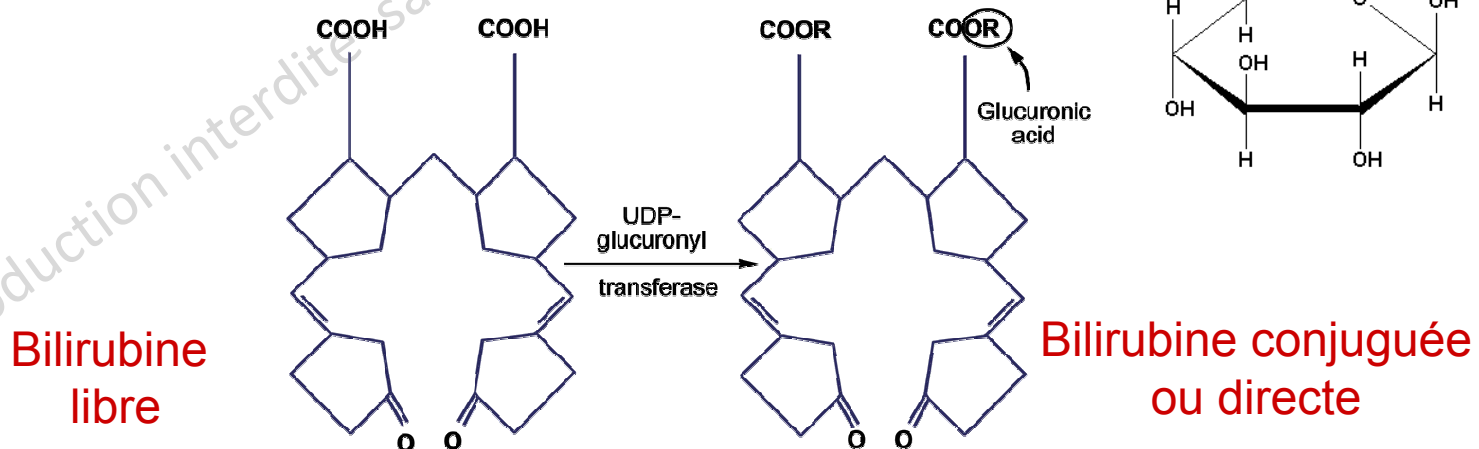
Hème oxygénase,
Biliverdine réductase

Fe^{3+}



B.2.2 Contenu de la bile et Cholestase

- **2-La bilirubine, issue du catabolisme de l'hémoglobine**
- **b) Transport plasmatique de la bilirubine libre**
 - Liée à l'albumine mais ne peut être excrétée dans les urines
- **c) Étape hépatique**
 - Pénétration cellulaire (transport facilité)
 - Conjugaison = Transformation en molécule polaire et soluble
 - ✓ → Liaison à l'acide glucuronique / UDP-glucuronyl transférase
 - ✓ Sécrétion biliaire (transport actif)

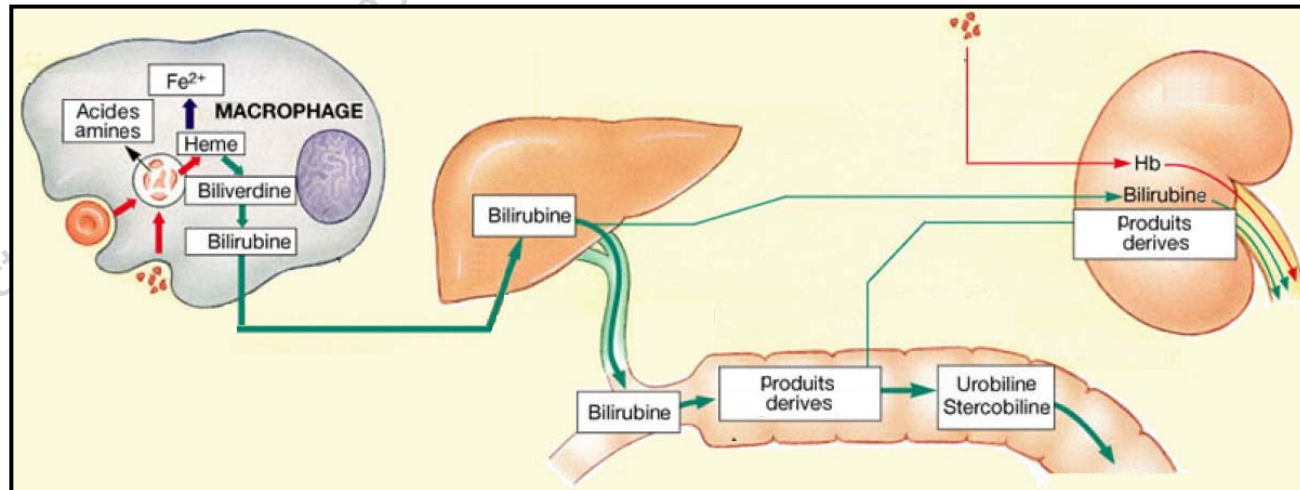


B.2.2 Contenu de la bile et Cholestase

• 2-La bilirubine, issue du catabolisme de l'hémoglobine

- d) Étape intestinale

- Transformation ~ totale bilirubine conjuguée → urobilinogènes, incolores
 - ✓ La majeure partie (85%) est excrétée dans les selles
 - Après oxydation en urobilines → Coloration des selles
 - ✓ Une fraction (15%) est réabsorbée par le foie (= Circulation entéro-hépatique), et éliminée dans les urines (traces)
 - Oxydation en urobilines → Coloration jaune paille des urines



B.2.2 Contenu de la bile et Cholestase

• 2-La bilirubine: Conséquences de la cholestase

- Existe sous deux formes dans le plasma

- La bilirubine libre (indirecte), valeur normale $< 15\mu\text{mol/l}$
 - ✓ \uparrow si hémolyse, défaut de captation ou de conjugaison hépatiques
- La bilirubine conjuguée (directe), valeur normale $< 5\mu\text{mol/l}$
 - ✓ \uparrow si cholestase (défaut de sécrétion, obstacle intra/extrahépatique)
 - ✓ Reflue \rightarrow plasma mais n'est plus transformée dans l'intestin
 - Présence anormale de bilirubine conjuguée dans les urines
 - Absence d'urobilinogène urinaire ou fécal (\rightarrow selles décolorées)

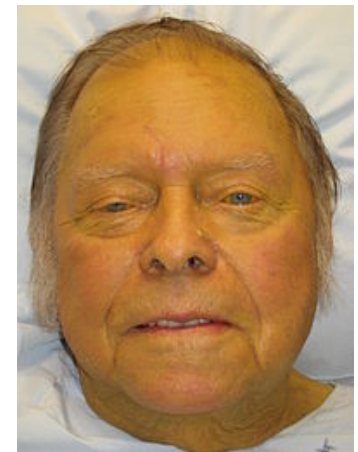


B.2.2 Contenu de la bile et Cholestase

• 2-La bilirubine: Conséquences de la cholestase

- Ictère = Coloration jaune (sclérotique, peau et muqueuses)

- Traduit \uparrow Bilirubine plasmatique $> 35-40\mu\text{mol/l}$, libre ou conjuguée
 - ✓ Coloration sclérotique $> 40-50\mu\text{mol/l}$, de la peau $> 100\mu\text{mol/l}$
- Selon que l' \uparrow prédomine sur la bilirubine libre ou conjuguée ou les deux,
 - ✓ Ictère à bilirubine libre si elle représente 70% de la bili. totale
 - ✓ Ictère à bilirubine conjuguée si elle représente 80% de la bili. totale
 - ✓ Ictère à bilirubine mixte (50% de chaque)



B.2.2 Contenu de la bile et Cholestase

- **Conséquences de la cholestase: ↑ Enzymes de cholestase**

- **Élevées isolément, peu spécifiques, ensemble signent la cholestase**

- Phosphatase alcaline ou PAL (Normale < 120 UI/l)

- ✓ Plusieurs isoenzymes non différenciées par le dosage (hépatique, osseuse, intestinale, placentaire)

- ✓ ↑ d'origine extrahépatique si isolée

- Maladie osseuse, croissance (témoin de formation de l'os) ou grossesse

- ✓ ↑ d'origine hépatique si associée à une ↑ de la γ -GT

- ↑ modérée (2-3N) dans les hépatites et la cirrhose
- ↑ importante (3-10N) dans les cholestases

B.2.2 Contenu de la bile et Cholestase

- **Conséquences de la cholestase: ↑ Enzymes de cholestase**

- **Élevées isolément, peu spécifiques, ensemble signent la cholestase**

- γ -Glutamyltranspeptidase ou γ -GT (Normale < 50 UI/l)

- ✓ La γ -GT plasmatique est quasi-spécifique du foie

- ✓ ↑ isolée,

- Phénomène d'induction enzymatique: Alcoolisme chr. (utilisée comme marqueur), médicaments...

- Syndrome métabolique (5-10N) ou hyperthyroïdie

- ✓ ↑ associée à une ↑ des transaminases +/- PAL = Cytolyse

- Cf. causes d'hépatite aiguë ou chronique

- ✓ ↑ associée à une ↑ de la PAL > 3N = Cholestase

B.2.3 Orientation face à un ictère

- **Bilan d'orientation**

- **Dans le sang**

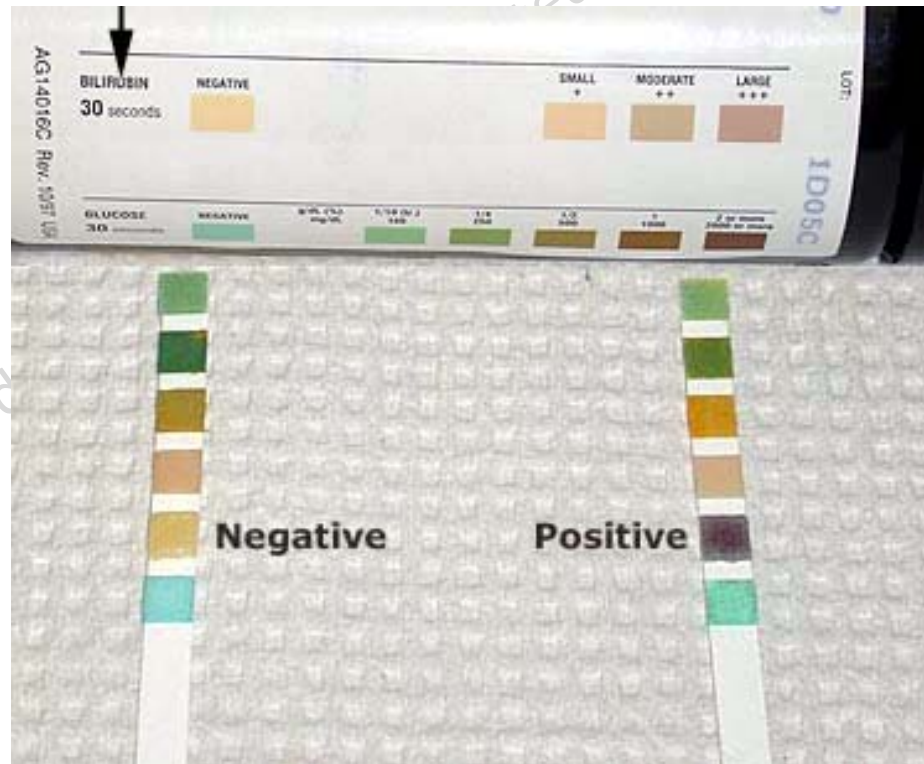
- Mesure Bilirubine totale et conjuguée et Calcul Bilirubine non conjuguée
 - ✓ Bilirubine Non Conjuguée = Totale – Conjuguée
 - ✓ → Permet de distinguer **Ictère à bilirubine libre ou conjuguée**
- **Bilan d'hémolyse**
 - ✓ Mesure de l'Hb érythrocytaire (anémie) et de l'Hb libre
 - ✓ Dosage de l'haptoglobine, marqueur d'hémolyse
- **Bilan de cytolyse** (transaminases), **de cholestase** (PAL et γ -GT)
- **Bilan de coagulation** (Taux de Prothrombine et Facteur V)
 - ✓ ↓ du TP avec facteur V normal dans la cholestase chronique, sauf si cirrhose associée

B.2.3 Orientation face à un ictère

- **Bilan d'orientation**

- **Dans les urines (bandelette urinaire)**

- Présence d'hémoglobine = Hémolyse aigue
 - ✓ Détecte aussi les hématies et la myoglobine
- Présence de Bilirubine conjuguée = Cholestase



B.2.3 Orientation face à un ictère

- **Hyperbilirubinémie non conjuguée**
 - **1- Par hémolyse aiguë (intravasculaire) ou chronique (extravasculaire),**
 - Hémolyse aiguë, l'ictère peut être absent ou retardé
 - ✓ **↑ de l'Hb libre plasma** (hémoglobinémie) / **urine** (hémoglobinurie)
 - Dans les deux cas,
 - ✓ **↑ LDH et ↓ de l'haptoglobine plasmatiques,**
 - ✓ Complexe Hb-Haptoglobine, phagocyté et/ou capté par le foie
 - ✓ Urines +/- foncées (↑ urobilinogène) voire rouge « porto » (Hbinurie)

Hémoglobinémie



Hémoglobinurie



B.2.3 Orientation face à un ictère

- **Hyperbilirubinémie non conjuguée**

- **2- Liée à un défaut de conjugaison hépatique**

- Transitoire par immaturité hépatique

- ✓ Ictère physiologique du nouveau né

- Apparaît dans les 1^{ers} jours et disparaît en < de 2 semaines

- Déficits génétiques en UDP-Glucuronyltransferase

- ✓ Syndrome de Crigler-Najjar type I (complet) ou II (partiel), rares

- ✓ Syndrome de Gilbert, fréquent (5% de la pop.), bénin

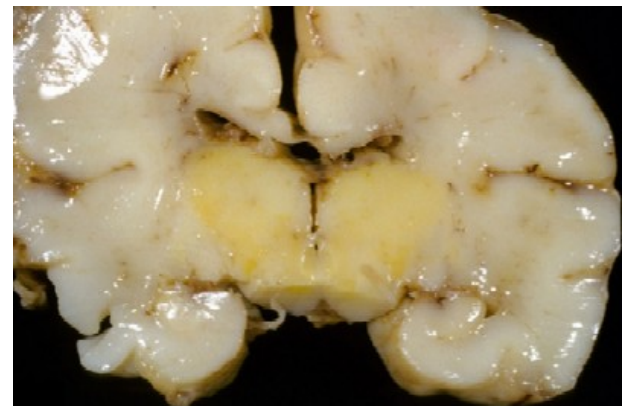
- Bilirubinémie < 80 μ mol/l, évolue / poussées (jeûne, infections)

- Dans ces pathologies avec défaut de conjugaison hépatique,

- ✓ Les enzymes de cytolyse et de cholestase sont normales

B.2.3 Orientation face à un ictère

- **Hyperbilirubinémie non conjuguée**
 - **Toxique pour le cerveau, notamment chez le nouveau né**
 - Risque d'encéphalopathie bilirubinique si bilirubine totale $> 200\mu\text{mol/l}$
 - ✓ Pathologies à risque
 - Immunisation foëto-maternelle (Rh ou ABO), déficit en G6PD...
 - Syndrome de Crigler-Najjar
 - ✓ Ictère nucléaire = Atteinte des noyaux gris centraux
 - Traitement / Photothérapie U.V (\uparrow solubilité de la bilirubine) ou exsanguino-transfusion



B.2.3 Orientation face à un ictère

- **Hyperbilirubinémie conjuguée = Cholestase**

- **Liée à un défaut de sécrétion par atteinte hépatique**

- Hépatite virale +++ / médicamenteuse / Cirrhose décompensée...
- Défauts génétiques d'excrétion, exceptionnels (Rotor, Dubin Johnson...)

- **Liée à un obstacle sur les voies biliaires, le plus souvent**

- Cholestase intrahépatique

- ✓ Cancer du foie, cirrhose biliaire primitive (CBP), mucoviscidose...

- Cholestase extrahépatique (échographie, dilatation des voies biliaires)

- ✓ Cancer pancréas, lithiase ou cancer de la voie biliaire principale...

- **Ici, les urines sont foncées et les selles décolorées couleur « mastic »**

- ↑ Bilirubine conjuguée urinaire, pas de formation d'urobilinogènes



B.2.4 Syndrome de cholestase

- = Ensemble des manifestations liées à la cholestase

- Manifestations cliniques

- Ictère à bilirubine conjuguée, prurit
- Urines foncées, selles décolorées
- Si chronique, signes de malabsorption et liés à l'hypercholestérolémie

- Manifestations biologiques

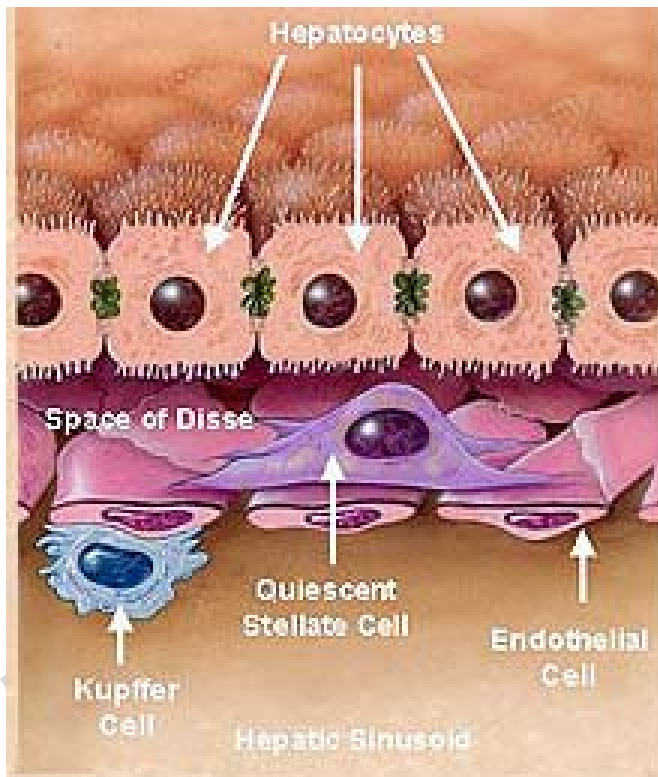
- ↑ Bilirubine conjuguée et des acides biliaires dans le plasma
- Présence de bilirubine conjuguée dans les urines
- Élévation plasmaticque des enzymes de cholestase
- Si chronique,
 - ✓ ↓ du Taux de Prothrombine avec Facteur V normal
 - ✓ Hypercholestérolémie

B.3 Marqueurs de cirrhose

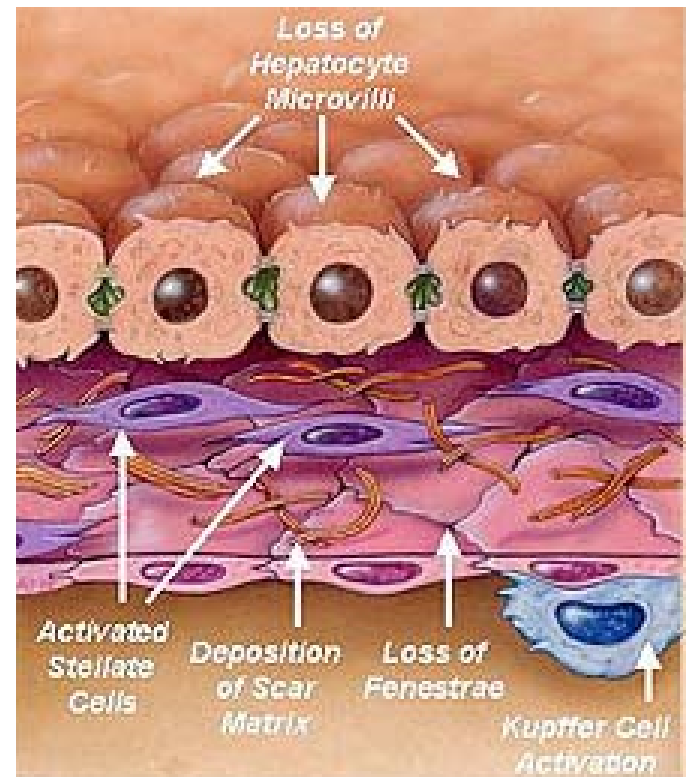
- **Évolution d'une agression chronique, caractérisée par**
 - **Mort cellulaire**
 - ↓ du nombre d'hépatocytes fonctionnels
 - ✓ Activation des cellules de Küpffer et phagocytose
 - **Développement d'une fibrose diffuse**
 - Activation des cellules étoilées et dépôt de matrice extracellulaire
 - ✓ Obstacle aux échanges entre sinusoides et hépatocytes
 - Se traduit par une ↑ de pression dans le système porte
 - **Développement de nodules de régénération**
 - Prolifération compensatrices des hépatocytes restants
 - ✓ Non fonctionnels (non vascularisés) → Risque de transformation cancéreuse

B.3 Marqueurs de cirrhose

- **Évolution d'une agression chronique, caractérisée par**
 - Mort cellulaire
 - **Développement d'une fibrose diffuse**
 - Développement de nodules de régénération



Agression



B.3 Marqueurs de cirrhose

- **Association variée de manifestations clinico-biologiques**
 - **Traduisant l'hypertension portale (HTP)**
 - Directement liée au développement de la cirrhose
 - ✓ Perturbations liées à l'↑ pression veineuse en amont du foie
 - ✓ Ou à l'existence de shunts porto-systémiques
 - **Traduisant l'insuffisance hépatocellulaire**
 - Liée à l'étendue de la destruction hépatocytaire
 - ✓ Perturbations liées à la ↓ des fonctions de synthèse / d'excrétion
 - **Traduisant l'inflammation chronique**
 - Défaut d'épuration des bactéries intestinales (shunts porto-cave)
 - ✓ Anomalies de l'électrophorèse des protéines plasmatiques

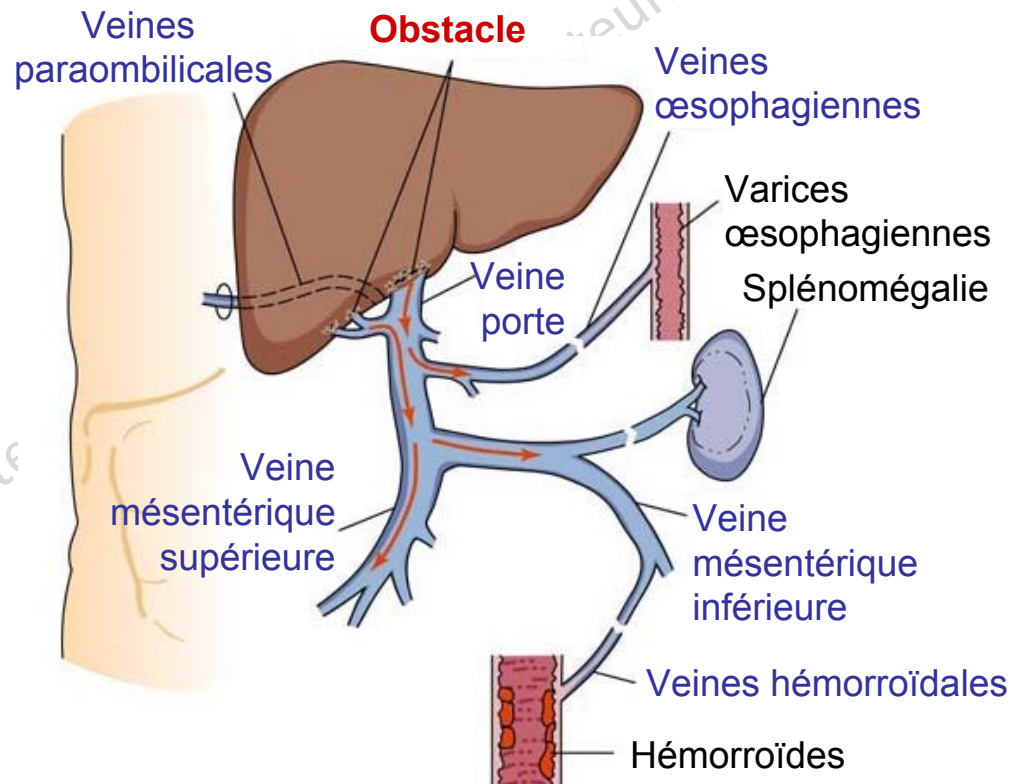
B.3 Marqueurs de cirrhose

- 1-Signes liés à l'hypertension portale

- Fibrose hépatique, → bloc intrahépatique à la circulation portale

- Signes liés à l'hyperpression veineuse d'amont

- ✓ Ascite, varices, hypersplénisme, circulation périombilicale...



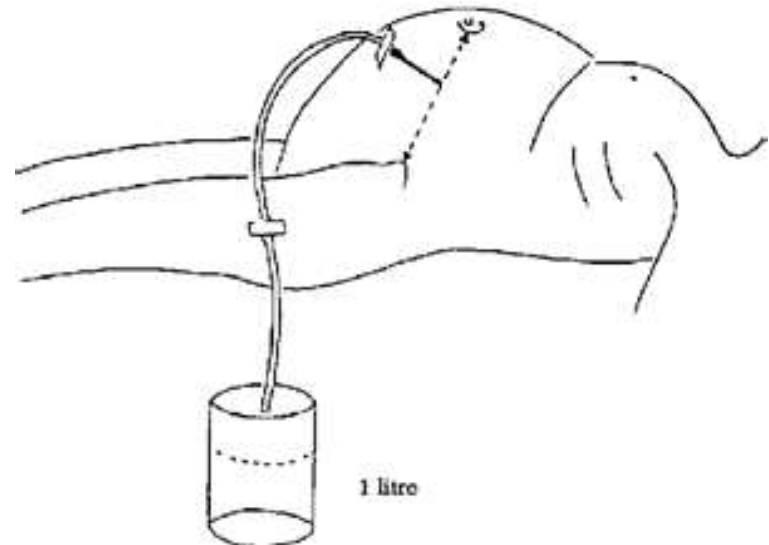
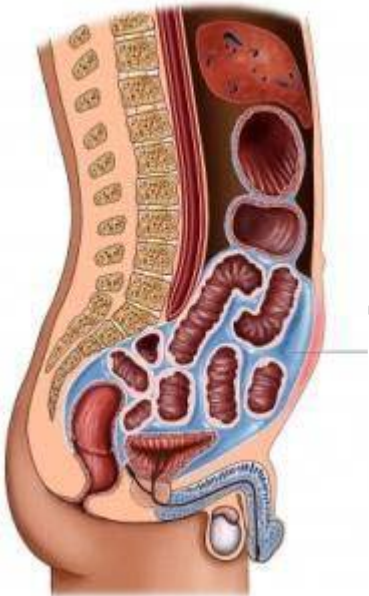
B.3 Marqueurs de cirrhose

• 1-Signes liés à l'hypertension portale

- Fibrose hépatique, obstacle à la circulation veine porte → veine cave

➤ Signes liés à l'hyperpression veineuse d'amont

- ✓ → Ascite, notamment s'il y a une hypoalbuminémie associée
 - Matité déclive, mobile, courbe à concavité supérieure
 - Complication possible, infection du liquide d'ascite



B.3 Marqueurs de cirrhose

• 1-Signes liés à l'hypertension portale

- Fibrose hépatique, obstacle à la circulation veine porte → veine cave

➤ Signes liés à l'hyperpression veineuse d'amont

✓ Engorgement de la rate (=hypersplénisme)

- Anémie, neutropénie, thrombopénie par séquestration
- Complications possibles, rupture et hémorragies

✓ Varices de l'œsophage, estomac, hémorroïdes...

- Complications possibles, rupture et hémorragies



B.3 Marqueurs de cirrhose

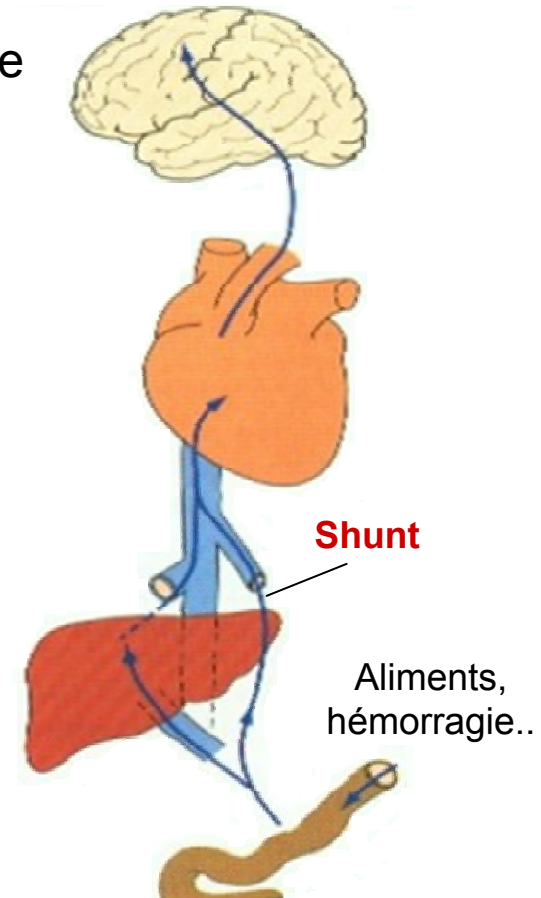
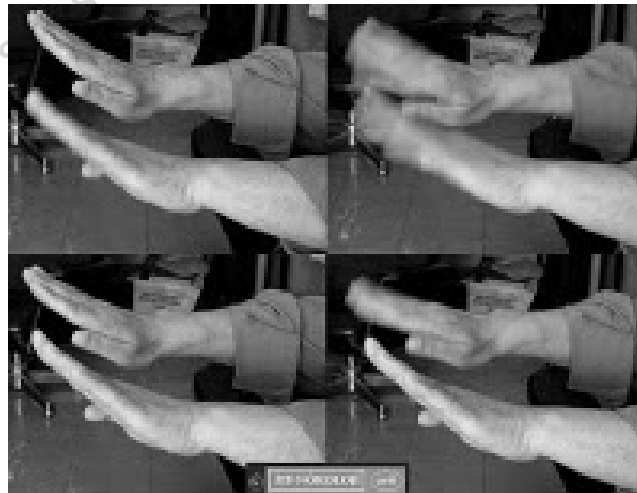
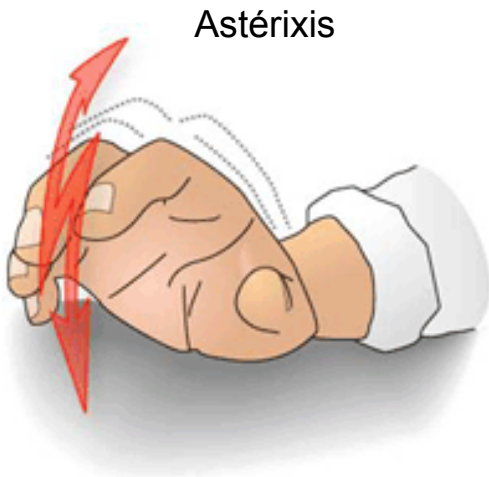
• 1-Signes liés à l'hypertension portale

- Fibrose hépatique, obstacle à la circulation veine porte → veine cave

➤ Développement de « shunts » porto-systémiques qui ↓ l'épuration des toxines (NH₃,...) et prédisposent à l'encéphalopathie

✓ Facteurs déclenchants d'encéphalopathie

- Alimentation hyperprotidique
- Hémorragie digestive...



B.3 Marqueurs de cirrhose

- **2-Signes liés à l'insuffisance hépatocellulaire**

- = **Perturbations liées à la ↓ du nombre d'hépatocytes**

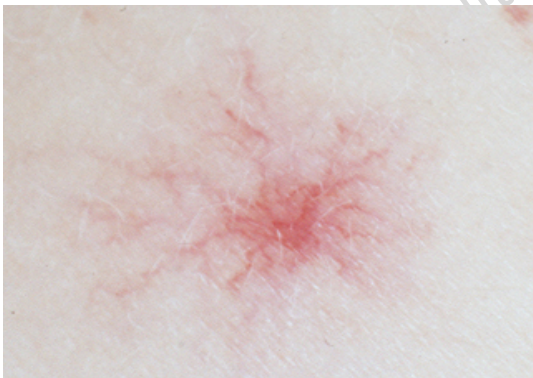
- Signes cliniques

- ✓ Angiomes stellaires

- Dilatation d'une artériole sous-cutanée, irradiant du centre
→ périphérie (visage, épaules, face antérieure du thorax...)

- ✓ Erythrose palmaire

- ✓ Ongles blanc, hippocratisme digital



B.3 Marqueurs de cirrhose

• 2-Signes liés à l'insuffisance hépatocellulaire

- = Perturbations liées à la ↓ du nombre d'hépatocytes

➤ Signes biologiques

- ✓ Hyperbilirubinémie, mixte le plus souvent, +/- ictère
 - ↓ Capacité de conjugaison et d'excrétion
- ✓ Hypoalbuminémie < 30g/l par ↓ de synthèse
 - Participe à la formation de l'ascite et des œdèmes
- ✓ Chute du taux prothrombine



- Explore facteurs I, II, V, VII, IX et X, s synthétisés / le foie
- La synthèse du facteur V est indépendante de la vitamine K (TP non corrigé / vit.K → diagnostic ≠ avec la cholestase)

B.3 Marqueurs de cirrhose

- **3-Anomalies de l'électrophorèse des protéines du plasma**

- **Traduisant l'insuffisance hépatocellulaire**

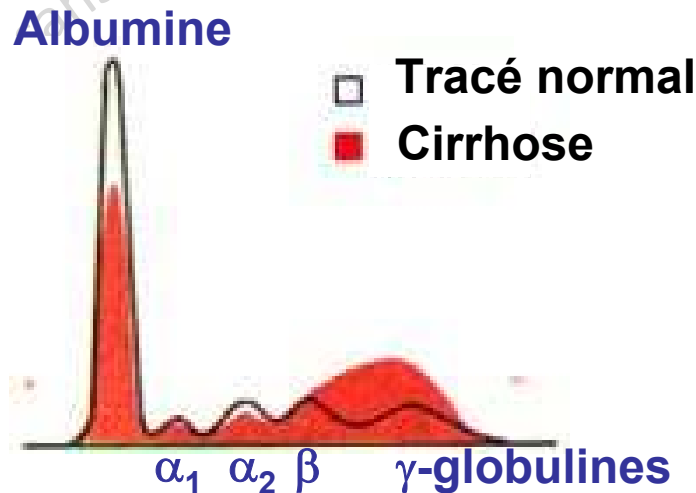
- ↓ des protéines synthétisées par le foie

- ↓ des pics correspondant à l'albumine, α_1 -, α_2 - et β -globulines

- **Traduisant l'inflammation chronique**

- Hypergammaglobulinémie polyclonale à IgA,

- Bloc $\beta\gamma$, caractéristique de la cirrhose



B.3 Marqueurs de cirrhose

- **Evolution de la cirrhose en deux stades**

- **Cirrhose compensée = Absence de manif. fonctionnelle / complication**

- Examen normal ou présence de signes cliniques

- ✓ Traduisant l'hypertension portale
 - Circulation veineuse collatérale, splénomégalie
- ✓ Traduisant l'insuffisance hépatocellulaire
 - Angiomes stellaires, érythrose, ongles blancs,
 - Subictère conjonctival

- Anomalies biologiques absentes ou modérées

- ✓ ↑ modérée des transaminases, γ -GT, PAL, bilirubine
- ✓ ↓ du TP ~ 60%, thrombopénie
- ✓ Bloc $\beta\gamma$

B.3 Marqueurs de cirrhose

- **Evolution de la cirrhose en deux stades**

- **Cirrhose compensée = Absence de manif. fonctionnelle / complication**

- Diagnostic difficile à ce stade, peut être étayé / faisceau d'arguments

- ✓ Existence d'une cause habituelle de cirrhose

- Alcoolisme chronique, Hépatite B ou C chronique...

- ✓ Existence de signes d'HTP et d'insuffisance hépatocellulaire

- ✓ Échographie abdominale

- Volume et contours hépatiques (atrophie, nodules...)

- Ascite non perceptible cliniquement, splénomégalie

- ✓ Ponction biopsie hépatique, non systématique

- Diagnostic histologique de certitude +/- étiologique

- ✓ Méthodes alternatives à la PBH (Cf. Marqueurs de fibrose)

B.3 Marqueurs de cirrhose

- **Evolution de la cirrhose en deux stades**

- **Cirrhose décompensée = Apparition de l'une de ces complications**

- 1- Ascite

- ✓ La plus fréquente, souvent révélatrice
- ✓ Spontanée ou secondaire (infection, hémorragie digestive...)

- 2- Infections

- ✓ Fréquentes et sévères, favorisées par shunts porto-systémiques
 - Infection d'ascite, pneumopathies...septicémie et décès
 - ATBthérapie probabiliste au moindre doute

- 3- Hémorragie digestive par rupture de varices œsophage /gastriques

- 4- Ictère

- 5- Encéphalopathie hépatique

B.3 Marqueurs de cirrhose

- **Classification de la sévérité: Classification de Child-Pugh**

- **Classification clinico-biologique en 3 stades de sévérité croissante**

- **Stade A: De 5 à 6 points**

- ✓ Correspond au stade de cirrhose compensée

- **Stade B: De 7 à 9 points**

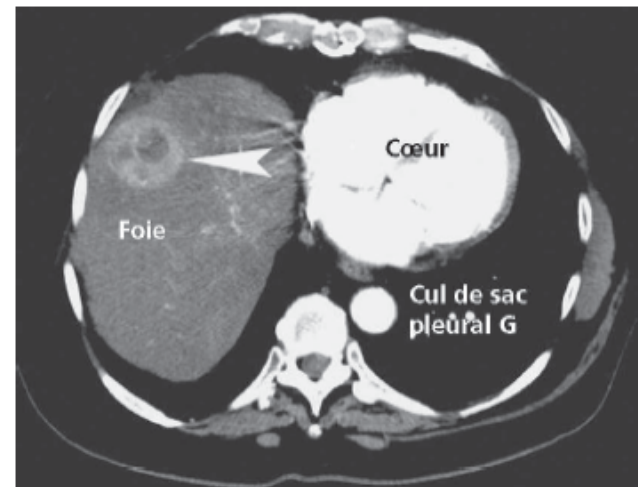
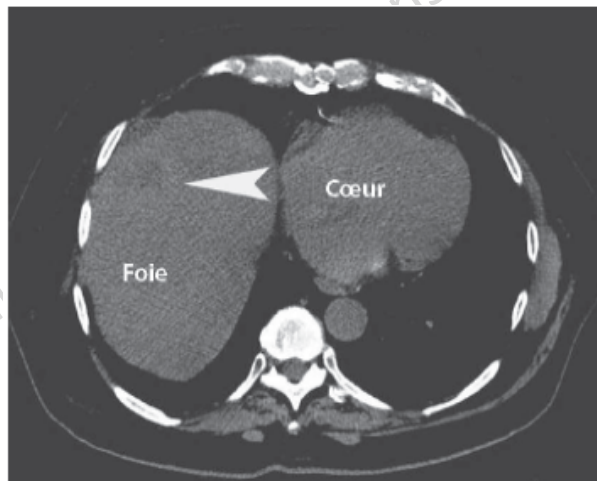
- **Stade C: De 10 à 15 points**

- ✓ Transplantation envisagée, sauf si présence d'un CHC

| | 1 point | 2 points | 3 points |
|----------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Encéphalopathie | Absente | Confusion | Coma |
| Ascite | Absente | Discrète | Abondante |
| Bilirubine ($\mu\text{mol/L}$) | < 35 | 35-50 | > 50 |
| Albumine (g/L) | > 35 | 28-35 | < 28 |
| Taux de prothrombine (%) | > 50 | 40-50 | < 40 |

B.3 Marqueurs de cirrhose

- **Risque évolutif de la cirrhose = Carcinome hépatocellulaire**
- **Apparait dans 70-80% des cas sur foie cirrhotique**
 - Seul marqueur biologique, α -foeto-protéine
 - ✓ Marqueur peu sensible et peu spécifique
 - Evocateur si $> 500\text{ng/ml}$
 - Dépistage par dosage α -foeto-protéine et échographie / 6 mois
 - Confirmation par TDM/IRM avec injection ou PBH écho-guidée



B.3 Marqueurs de cirrhose

- **Diagnostic étiologique de la cirrhose**

- **Cirrhose alcoolique (50-75%):**

- Cf. Marqueurs d'alcoolisme chronique

- **Hépatite virales chroniques B (5%) ou C (15-25%)**

- Sérologies virales

- **Autres causes**

- **Syndrome métabolique dont l'incidence ↑**

- ✓ Présence d'un surpoids (BMI > 25), diabète, dyslipidémie, HTA

- **Cirrhose biliaire primitive, rare**

- ✓ Affection auto-immune, femme (90%), > 50 ans dans des cas

- ✓ Présence d'anticorps anti-mitochondries type M2 dans le sérum

B.3 Marqueurs de cirrhose

- **Diagnostic étiologique de la cirrhose**

- **Causes génétiques fréquentes**

- **Hémochromatose (~1/1000)**

- ✓ Anomalie héréditaire du métabolisme du fer, toxique → accumulation tissulaire, notamment hépatique
- ✓ Suspicion si ↑ CST > 45% et/ou ↑ de la ferritinémie
- ✓ Diagnostic de certitude, étude génétique
 - Transmission autosomique récessive
 - Différents gènes, mutations du gène *HFE* 90% des cas
 - C282Y homozygote ou C282Y / H63D

B.3 Marqueurs de cirrhose

- **Diagnostic étiologique de la cirrhose**

- **Causes génétiques fréquentes**

- **Déficit en α_1 -antitrypsine (~1/2000) ou α_1 -AT**

- ✓ Glycoprotéine sécrétée par le foie, inhibitrice de protéases (Pi, Protease, inhibitor), notamment pulmonaires
- ✓ Variant normal M, variant anormal Z, le plus fréquent
 - Anomalie de conformation empêchant sa sécrétion
 - Atteinte hépatique chez sujets Pi ZZ (cholestase néonatale, cirrhose néonatale ou chez l'adulte, ↑ des transaminases)
 - Atteinte pulmonaire chez sujets Pi ZZ ou hétérozygotes composites Pi ZS ou autre (BPCO, emphysème, ...)

B.3 Marqueurs de cirrhose

- **Diagnostic étiologique de la cirrhose**

- **Causes génétiques fréquentes**

- **Déficit en α_1 -antitrypsine (~1/2000) ou α_1 -AT**

- ✓ **Diagnostic**

- \downarrow α_1 -AT plasmatique < 50mg/dl (Normale 150mg/dl)
- \downarrow du pic d' α_1 -globuline dont 90% correspond à l' α_1 -AT
- Etude génétique

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

B.4 Marqueurs de fibrose hépatique

- **Intérêt = Alternative à la biopsie hépatique**
 - **Prédire sans PBH l'évolution d'une hépatite chr. → cirrhose**
- **Outils: Scores biologiques composites**
 - **Tests utilisant une combinaison variable de marqueurs biologiques**
 - Test uniquement validés pour l'hépatite C chronique non traitée
 - ✓ Hépascore[®], Fibromètre[®], Fibrotest[®]...
 - Exemple du Fibrotest[®]
 - ✓ α_2 -macroglobuline, haptoglobine, Apo A1, bilirubine et γ GT
 - Cirrhose si score > 0,75
 - Validation en cours dans les autres causes de cirrhose...

B.4 Marqueurs de fibrose hépatique

- **Outils: Élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®)**
- **Mesure / ultrasons de la propagation d'une onde mécanique**
 - Détermination du coefficient d'élasticité du foie
 - Limitation: Non utilisable chez le sujet obèse



B.5 Marqueurs d'alcoolisme chronique

- **Rappels: Consommation d'alcool**

- **Correspondance Unité d'alcool, Volume d'alcool et Quantité d'alcool**

- Unité d'alcool = 10 grammes d'alcool pur
- Volume d'alcool pur calculé à partir du degré d'alcool, exprimé en %
 - ✓ Ex: 10 cl. de vin à 12° = $10 \times 12/100 = 12$ ml d'alcool pur
- Quantité d'alcool = Volume d'alcool pur (ml) x densité de l'alcool (0,8)

- **Un verre d'alcool « standard » ~ 1 unité d'alcool soit 10 grammes**



B.5 Marqueurs d'alcoolisme chronique

- **Rappels: Métabolisme de l'alcool**

- **Oxydation en acétaldéhyde, toxique, puis → en Acétyl-CoA (Krebs)**

- Voie de l'alcool déshydrogénase

- ✓ Activité moindre chez la femme et l'enfant

- Voie de l'aldéhyde déshydrogénase

- ✓ Inhibition pharmacologique (Disulfirame) pour l'aide au sevrage

- Effet antabuse (nausées, vomissement, dégoût...)



B.5 Marqueurs d'alcoolisme chronique

- **Seuil à partir duquel la consommation est excessive**

- **Définitions de l'OMS**

- Consommation sans risque

- ✓ Moins de 4 verres / occasion
- ✓ Moins de 21 verres chez l'homme et 14 chez la femme / semaine
- ✓ Au moins un jour / semaine sans alcool

- Au-delà, consommation excessive

- ✓ Consommation à risque / Nocive / Alcoolodépendance
- ✓ Consommation excessive quotidienne pendant 5 ans
 - Risque d'évolution vers la cirrhose ~ 5-20%
 - Varie avec le sexe, mode de consommation, alimentation, obésité, facteurs génétiques...

B.5 Marqueurs d'alcoolisme chronique

• Marqueurs d'alcoolisation chronique

- Intérêts:

- Dépistage et prévention des complications
- Diagnostic étiologique si la consommation inavouée / minimisée
- Suivi d'un sevrage

- Marqueurs « classiques »: Marqueurs de consommation excessive

- Volume globulaire moyen (VGM) > 95% = Macrocytose
 - ✓ Sensibilité ~ 60-70%, spécificité ~ 30%
 - Autres causes: Carence en folates ou en vit B12...
 - ✓ Cinétique lente: \uparrow > 2 mois, normalisation en 3 mois
 - ✓ Intéressant pour un dépistage (systématique dans toute NFS)

B.5 Marqueurs d'alcoolisme chronique

• Marqueurs d'alcoolisation chronique

- Marqueurs « classiques »: Marqueurs de consommation excessive

➤ γ -GT: Marqueur de référence en routine

- ✓ Sensibilité 50-60%, spécificité 35%
 - Hépatite, cholestase, médicaments, obésité/diabète...
- ✓ Cinétique: \uparrow > 2 semaines, normalisation 4-8 semaines
- ✓ Suivi du sevrage, retentissement hépatique de l'alcoolisme

➤ Transferrine désialylée (Carbohydate Deficient Transferrin ou CDT)

- ✓ Glycoprotéine synthétisée / le foie, transport plasmatique du fer
 - Nombre variable de résidus d'acide sialique \rightarrow différentes isoformes plasmatiques selon le degré de sialylation
 - Forme majeure (80%), tétrasialotransferrine

B.5 Marqueurs d'alcoolisme chronique

- **Marqueurs d'alcoolisation chronique**

- **Marqueurs « classiques »: Marqueurs de consommation excessive**

- **Transferrine désialylée (*Carbohydrate Deficient Transferrin ou CDT*)**

- ✓ Alcoolisme chronique ↑ proportion des formes désialylées (asialo-, monosialo-, et disialotransferrine) > 5%
- ✓ Sensibilité et spécificité > 90%
- ✓ Cinétique: Normalisation 2-4 semaines
- ✓ Marqueur de choix à l'heure actuelle pour le diagnostic de consommation excessive et le suivi du sevrage

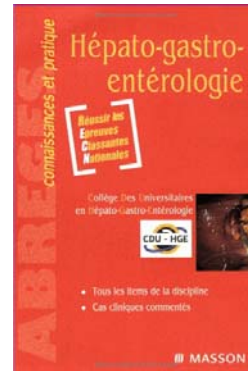
- **De nouveaux marqueurs sont en cours de validation....A suivre**

Références bibliographiques

- **Abrégé Masson d'Hépto-gastro-entérologie**

- **Accessible en ligne**

- <http://www.snfge.asso.fr/05-Interne-Chercheurs/0B-internes-etudiants/abrege/sommaire.asp>



- **Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Traité d'Hépatologie**

- 1- M. Maitre, J.-F. Blicklé. Métabolismes hépatiques. EMC (Elsevier Masson SAS), Hépatologie, 7-005-B-10, 2008
- 2- P. Brissot, M. Ropert-Bouchet, M.-B. Troadec, R. Lorho, D. Guyader, O. Loréal. Exploration biologique hépatique. EMC (Elsevier Masson SAS), Hépatologie, 7-007-B-10, 2007