

Les marqueurs d'atteinte hépatique:

A) Introduction:

A.1) Brefs rappels d'anatomie/histologie:

La vascularisation hépatique comporte une circulation afférente, mixte:

_Veine porte (75% du sang), qui draine l'estomac, le pancréas, la rate, les intestins... En effet, le foie est un filtre des nutriments, des toxines/bactéries intestinales, des hormones...

_Artère hépatique (25%) apporte le sang "frais"

Et une circulation efférente: Drainage par les veines hépatiques puis par la veine cave pour aller jusqu'au coeur.

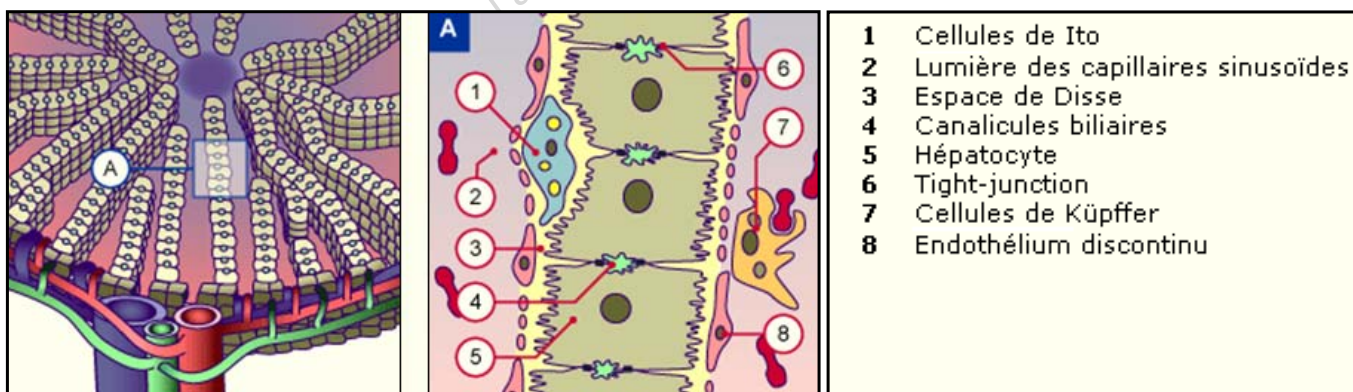
Du foie partent les voies biliaires qui vont se jeter dans le duodénum pour apporter la bile. (cf anat pour le détail)

L'unité anatomique du foie est le lobule hépatique qu'on peut représenter par un hexagone. Chaque angle de ce dernier comporte une triade portale (ou espace porte) avec une artère hépatique et veine porte= voies centripètes et un canal biliaire= voie centrifuge. Au centre, on a la veine centrale (ou centrolobulaire). Entre, on retrouve des travées d'hépatocytes bordées par les capillaires sinusoides.

Les hépatocytes (60% des cellules du foie) sont des cellules polarisées:

_Pôle vasculaire, délimité par les capillaires sinusoides, fenêtrés et discontinus qui contiennent des macrophages résidents, les cellules de Kupffer et dans les espaces de Disse, entre hépatocytes et capillaires sinusoides, on trouve les cellules étoilées ou de Ito (production de la MEC).

_Pôle biliaire, entre deux hépatocytes adjacents naissent les canalicules biliaires.



A.2) Brefs rappels de physiologie:

L'unité fonctionnelle du foie est l'acinus de Rappaport que l'on peut représenter par un triangle, on observe des différences fonctionnelles des hépatocytes en fonction de leur position.

La base de ce triangle= la ligne rejoignant deux veines centrales et le sommet= espace porte.

Deux zones importantes:

_zone périportale (zone 1)= hépatocytes périportaux

_zone périveineuse (zone 3)= hépatocytes périveineux

On a donc une zonation métabolique du foie avec les hépatocytes périportaux qui produiront préférentiellement du glucose à partir des substrats alimentaires (néoglucogénèse et catabolisme des acides gras et des acides aminés) et les hépatocytes périveineux qui utiliseront l'excès de glucose pour la synthèse de lipides (glycolyse et lipogénèse), la synthèse de glutamine à partir de l'excès de NH₃ et le processus de détoxification (médicaments, alcool... c'est une zone préférentiellement atteinte lors de la cirrhose alcoolique).

Les principales fonctions hépatiques sont:

_Métaboliques: métabolisme des glucides, lipides et acides aminés. Par exemple la néoglucogénèse hépatique ou la synthèse d'urée où les transaminases hépatiques jouent un rôle important.

_Digestives et d'excrétion: excrétion de la bile (acides biliaires et bilirubine...), mais aussi l'absorption des graisses et vitamines, l'excrétion du cholestérol et le catabolisme de l'hémoglobine des hématies.

_De synthèse: synthèse de la plupart des protéines plasmatiques comme l'albumine, facteurs de coagulation I, II, V, VII, IX et X, et transferrine...

A.3) Pathologies hépatiques:

On a des signes cliniques et/ou biologiques regroupés en syndromes +/- distincts:

_syndrome de cytolysse: traduit une altération de la perméabilité/ nécrose des hépatocytes (cytolysse massive, cholestase ou insuffisance hépatocellulaire possibles)

_syndrome de cholestase: ensemble des manifestations liées à l'arrêt de l'écoulement de la bile. Cela peut s'accompagner d'une cytolysse (effet toxique des acides biliaires)

_cirrhose= destruction chronique avec fibrose ce qui entraîne une insuffisance hépatocellulaire (diminution du nombre d'hépatocytes et des fonctions de synthèse) et une hypertension portale (hyperpression veineuse en amont du foie liée à la fibrose diffuse.

B) Marqueurs d'atteinte hépatique

B.1) Marqueurs de cytolysse hépatique:

Ces marqueurs traduisent la mort cellulaire, directe (toxique) ou indirecte (par le relargage plasmatique d'enzyme et constituants hépatocytaires, en pratique, les transaminases sont utilisées comme marqueur de cytolysse).

La transamination est la 1ère étape du catabolisme des acides aminés, tous les acides aminés y participent lors de leur catabolisme, sauf la lysine et la thréonine. Il s'agit d'une réaction réversible utilisant comme co-enzyme la vitamine B6 où il y a transfert du groupe NH₂ le plus souvent pour former du glutamate.

Deux principales transaminases:

_ALAT= Alanine Amino Transferase ou GPT (demi-vie de 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 GTO (demi-vie 17h): aspécifique (foie, coeur et muscle +/- rein, pancréas...), mitochondriale qui transfère de façon réversible le groupe aminé entre aspartate et oxaloacétate.

ALAT sert à la néoglucogénèse et l'uréogénèse via le cycle Glucose-Alanine. Dans le muscle, la glycolyse aérobie produit le pyruvate, l'ALAT permet ainsi de transaminer le pyruvate en alanine pour l'envoyer dans le plasma. Dans le foie l'ALAT catalyse la réaction inverse, le pyruvate redonne du glucose utilisable par le muscle. La désamination du glutamate donne du NH₄⁺ pour le cycle de l'urée.

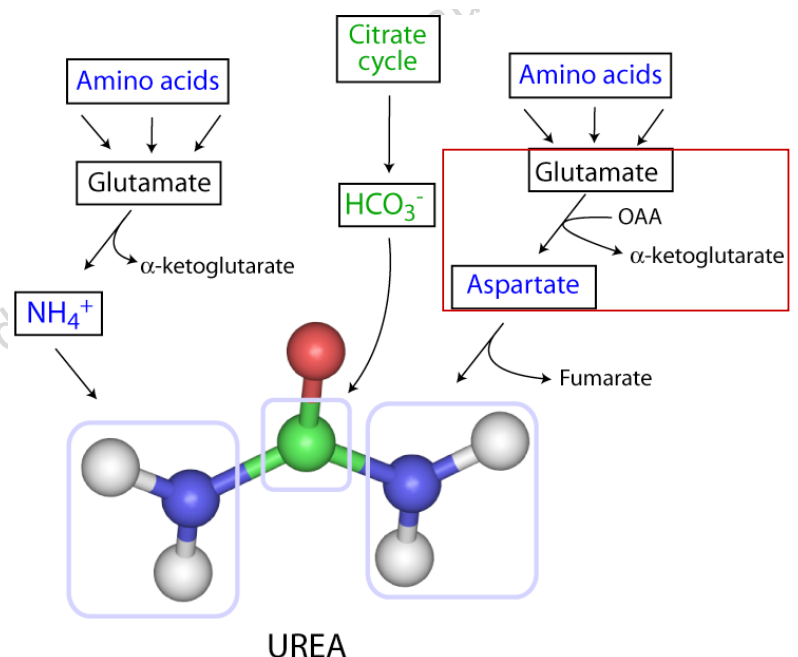
ASAT sert uniquement à l'uréogénèse. elle fonctionne en sens inverse de la plupart des transaminases, le glutamate sur lequel ont été dirigés les groupes NH₂ de la plupart des acides aminés est transaminé en aspartate, précurseur du cycle de l'urée.

On peut avoir des hypertransaminasémie non hépatique:

_cytolysse musculaire qui correspond à une élévation des ASAT mais aussi de la créatine kinase (CK), la CK-MB est spécifique du myocarde (infarctus du myocarde) et la CK-MM est spécifique du muscle squelettique

_Macrotransaminases:

MacroASAT ou MacroALAT (exceptionnelle), il s'agit en fait de la fixation d'un anticorps sur l'enzyme ralentissant son élimination. Il faut y



penser devant une augmentation isolée et une persistance d'ASAT ou d'ALAT.

L'hypertransaminasémie hépatique est en général liée à une augmentation prédominante d'ALAT, mais on a deux exceptions:

_si l'hépatite est d'origine alcoolique, on a $ASAT/ALAT > 1$, l'alcool entraîne un déficit en pyridoxal, cofacteur de la synthèse d'ALAT.

_Au stade de cirrhose, la cytolysse peut prédominer sur les ASAT.

Il n'y a pas de parallélisme entre la sévérité de l'atteinte et l'élévation des transaminases.

Une atteinte hépatique prenant fin brutalement va entraîner une chute rapide du taux d'ALAT de moitié toutes les 48h, on pensera alors à une cause toxique (paracétamol...), anoxique ou à une migration d'une lithiasse.

Les anomalies accompagnant une cytolysse hépatique sont une augmentation des paramètres du bilan martial (Foie = organe de stockage du fer). On a donc une augmentation du fer sérique, une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine ($CST = \frac{\text{Fer sérique}}{\text{Transferrine}}$, normalement $< 45\%$, le relargage plasmatique du fer augmente la saturation de la transferrine) et une augmentation de la ferritinémie (ferritine = protéine de stockage intracellulaire du fer).

On pourra aussi voir une augmentation de la lactate déshydrogénase (LDH) plasmatique qui est une enzyme ubiquiste et non spécifique (foie, cœur, muscle, hématies...). On observera enfin une augmentation de la gamma-glutamyl-transpeptidase (gamma-GT) plasmatique, sans cholestase.

Une augmentation $>$ à 10 fois la normale = Hépatite aigue:

_Hépatites virales aiguës (hépatite A, B ou C, hépétique...) à transmission oro-fécale (VHA), sexuelle (VHB), sanguine (VHB/VHC) qui risquent de passer à la chronicité VHC = 75% et VHB = 5%. Il peut y avoir une évolution possible vers la cirrhose et le cancer du foie.

_Hépatite alcoolique aigue sur hépatopathie chronique

_Hépatite médicamenteuse (paracétamol...), toxique (amantine, phalloïde...)

_Hépatite hypoxique (foie cardiaque), il s'agit d'une insuffisance cardiaque droite, état de choc ou syndrome de Budd-Chiari (thrombose veineuse sus-hépatiques)

Signes de gravité (greffe hépatique à discuter)

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

Hépatite fulminante: Présence d'une encéphalopathie hépatique

_Hépatite sévère: diminution du taux de prothrombine (TP) $<$ 50%. Le Tp explore les facteurs I, II, V, VII et X synthétisés par le foie par:

-Le temps de Quick (= temps de coagulation du plasma normalement $<$ 13s) témoin/temps de Quick malade

-Vitamine K nécessaire à leur synthèse sauf pour le facteur V

-Demi-vie courte $<$ 1h ce qui est un marqueurs précoces d'insuffisance.

Les autres causes de la diminution du TP sont une carence en vitamines K (cholestase chronique par ex.) ce qui entraîne une chute du TP avec facteur V normal. L'injection de vitamine K corrige le TP en 48h. Une diminution du TP peut aussi être due à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou un TTT anticoagulant par anti-vitamine K (AVK).

_Hépatite fulminante: Encéphalopathie hépatique. Elle entraîne des manifestations neuro-psychiques liées à l'insuffisance hépatique:

-Stade I = troubles du sommeil et du comportement, lenteur d'idéation, on peut également observer un astérisis (flapping Tremor)

-Stade II: syndrome confusionnel et astérisis

-Stade III: Coma, généralement sans signes de localisation

Cette hépatite peut être liée notamment à l'augmentation de NH_3 plasmatique (hyperammoniémie), le NH_3 produit à partir des protéines alimentaires par la flore intestinale, arrive au foie par la veine porte et le transforme en urée. La concentration de NH_3 de la veine porte = 300- 1000 μM , la concentration en NH_3 plasmatique = 20-40 μM . donc une insuffisance hépatique entraîne une déficience du cycle de l'urée.

Une augmentation < à 10 fois la normale = Hépatite chronique (dosage répétés)

_Causes fréquentes: alcoolisme chronique (50%): ASAT/ALAT > 2 dans 80% des cas, hépatite chronique B ou C (20% des causes), stéatose hépatique = infiltration grasseuse du foie (20%) qui est fréquente chez les obèses/diabétique 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: Porphyries, maladies auto-immunes, infectieuses ou endocriniennes...

B.2) Marqueurs de cholestase:

B.2.1) Définition:

Il s'agit d'un arrêt de l'écoulement de la bile et de ses constituants. Cela ne traduit pas forcément un obstacle, il peut s'agir:

_d'une 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.

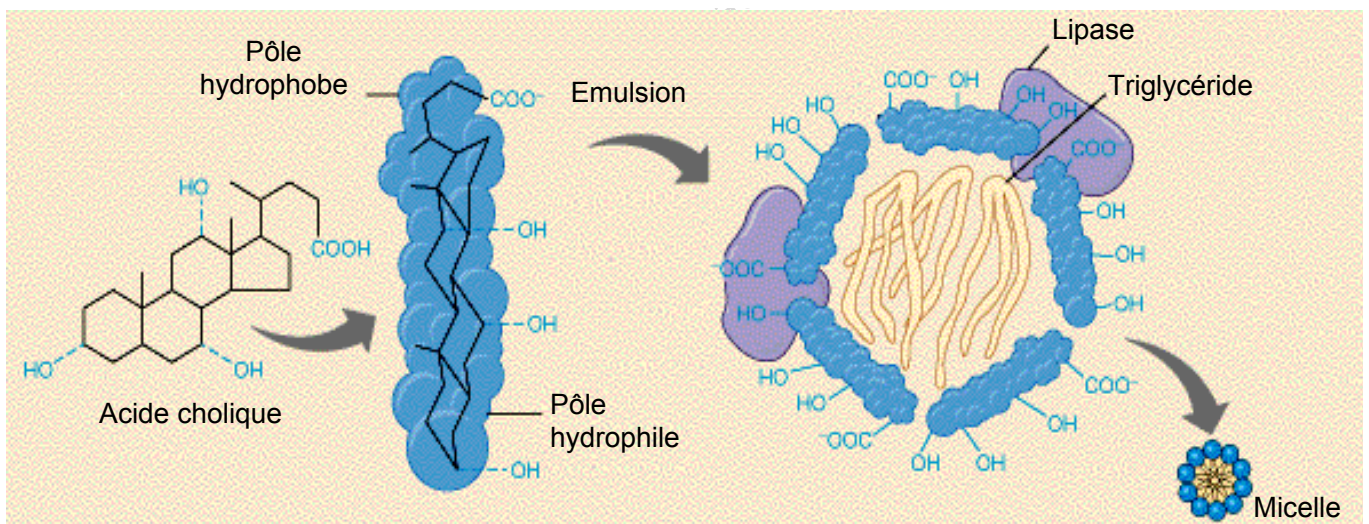
B.2.2) Contenu de la bile et cholestase:

a) Les acides biliaires:

Ils sont synthétisés par le foie de novo à partir du cholestérol environ 0,5 g/j. Les principaux sont l'acide cholique, chénodésoxycholique et des dérivés qui vont être conjugués à la glycine par la taurine ou des sels de Na⁺ (augmente la solubilité).

Ils peuvent aussi être sécrétés par la sécrétion biliaire et stockés dans la vésicule (pool total = 3 g/j). A chaque repas, ils sont déversés dans l'intestin par contraction de la vésicule. Ils sont ensuite en partie transformés en acide désoxycholique et lithocholique (acides biliaires secondaires) ou réabsorbés pratiquement totalement (cycle entero hépatique) ou alors excrétés fécalement de façon minime = 0,5g/j compensée par la synthèse de novo. Un médicament, le Questran, permet la diminution de la réabsorption des acides biliaires et l'augmentation de leur synthèse de novo; ce médicament est utilisé dans le TTT des hypercholestérolémies.

Les acides biliaires sont des composés amphipatiques = pôle hydrophobe et pôle hydrophile ce qui permet la solubilisation des lipides, l'hydrolyse et l'absorption des micelles qui contiennent des acides gras, cholestérol et vitamines liposolubles (ADEK)



a') Les acides biliaires: conséquences de la cholestase:

_Prurit (=démangeaison) cholestatique qui serait lié à l'accumulation plasmatique et cutanée des acides biliaires: signe isolé, peu spécifique mais associé à un ictère, on peut affirmer qu'il s'agit d'une cholestase.

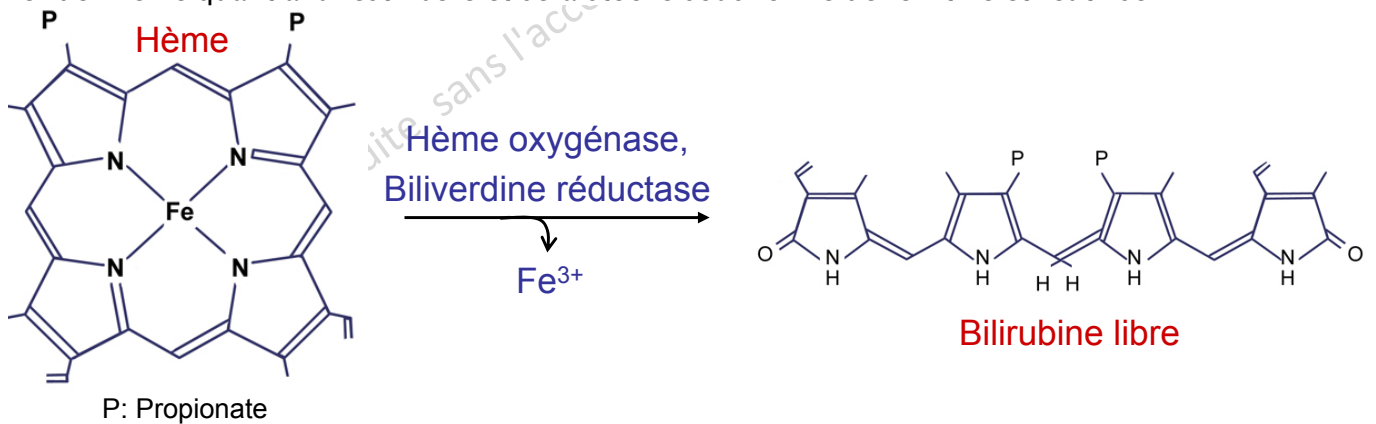
_Malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles (ADEK) ce qui entraîne un amaigrissement, une stéatorrhée (augmentation des graisses dans les selles que l'on mesure

quantitativement sur la totalité des cellules, 3 jours de suite. Stéatorrhée si élimination fécale de graisses >6g/24h. On observera aussi des carences en vitamine ce qui entrainera des troubles de la vision nocturne (vit. A), métabolisme phosphocalcique (D), neurologiques (E), de la coagulation (K).

_Hypercholestérolémie: accumulation des acides biliaires ce qui entraine une diminution de la synthèse de novo à partir du cholestérol.

b) La bilirubine, issue du catabolisme de l'hémoglobine

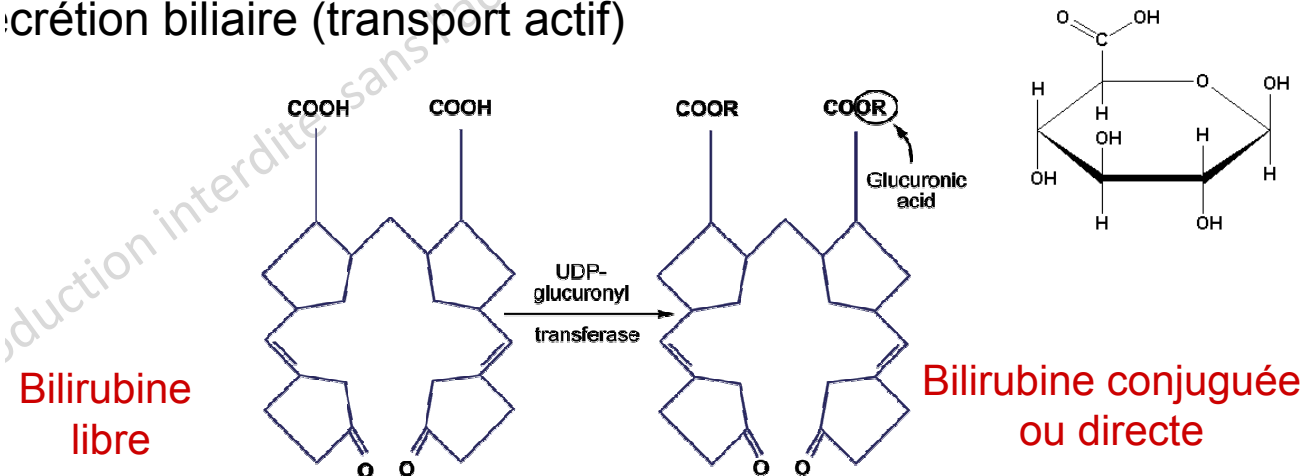
1) Étape macrophagique (rate, foie, moelle): après la phagocytose les hématies vieilles relarguent de la globine qui donnera des acides aminés, l'ouverture du noyau tétrapyrrole de l'hème entrainera une libération de bilirubine libre ou indirecte, insoluble et toxique pour le SNC, le fer de l'hème quant à lui est libéré et sera stocké sous forme de ferritine et réutilisé.



2) Transport plasmatique de la bilirubine libre, elle est liée à l'albumine mais ne peut être excrétée dans les urines

3) Étape hépatique: pénétration de la bilirubine dans la cellule (transport facilité) puis conjugaison (= transformation en molécule polaire et donc soluble) à l'acide glucuronique grâce à l'UDP-glucuronyl transférase et sécrétion biliaire (transport actif).

crétion biliaire (transport actif)



4) Étape intestinale: transformation pratiquement totale de la bilirubine conjuguée en urobilinogènes, incolores. La majeure partie (85%) sera excrétée dans les selles après oxydation en urobilines ce qui donne la coloration normale des selles. Une fraction (15%) est réabsorbée par le foie (= circulation entéro-hépatique), et éliminée dans les urines (seulement des traces) où elle est alors oxydée en urobilines ce qui donne cette coloration jaune paille des urines.

b') La bilirubine: conséquence de la cholestase

La bilirubine existe sous 2 formes dans le plasma:

_la bilirubine libre (indirecte), valeur normale <15 micromol/l ; on observe une augmentation si il y a hémolyse, défaut de captation ou de conjugaison hépatique.

_La bilirubine conjuguée (directe), valeur normale <5 micromol/l. On observe une augmentation si cholestase (car défaut de sécrétion, obstacle intra/extrahépatique), on aura donc un reflux dans le plasma mais la bilirubine n'est plus transformée dans l'intestin, on a donc une

présence anormale de bilirubine conjuguée dans les urines (urines foncée) et une absence d'urobilinogène urinaire ou fécal (on a donc des selles décolorées).

Ictère = coloration jaune (sclérotique, peau et muqueuses); cela traduit une augmentation de la bilirubine plasmatique $>35-40$ micromol/l, libre ou conjuguée, la coloration sclérotique commence $>40-50$ micromol/l, de la peau >100 micromol/l.

Selon que l'augmentation prédomine sur la bilirubine libre ou conjuguée ou les deux on aura:

- _un ictère à bilirubine libre si elle représente 70% de la bilirubine totale
- _un ictère à bilirubine conjuguée si elle représente 80% de la bilirubine totale
- _une ictère à bilirubine mixte (50% de chaque)

En cas de cholestase, on aura aussi une augmentation des Enzymes de cholestase, si ces enzymes sont élevées isolément, c'est peu spécifique mais ensemble elles signent la cholestase:

_Phosphatase alcaline ou PAM (normale < 120 UI/l): il y a plusieurs isoenzymes non différenciées par le dosage (hépatique, osseuse, intestinale, placentaire). On dit que l'augmentation est d'origine extra-hépatique si elle est isolée (maladie osseuse, croissance (témoin de formation de l'os) ou grossesse) et d'origine hépatique si elle est associée à une augmentation de la gamma-GT (augmentation modérée (2-3fois la N) dans les hépatites et la cirrhose et importante (3-10N) dans les cholestases).

_La gamma-Glutamyltranspeptidase ou gamma-GT (Normale <50 UI/l) est quasi spécifique du foie. Une augmentation isolée traduit un phénomène d'induction enzymatique: alcoolisme chronique (utilisée comme marqueur), médicaments... ou un syndrome métabolique (5-10N) ou hyperthyroïdie. Une augmentation associée à une augmentation des transaminases +/- PAL= cytolysse. Une augmentation associée à une augmentation de la PAL $>3N$ signe une cholestase.

Bilan d'orientation:

_Dans le sang, on mesure la bilirubine totale et conjuguée et on calcule la bilirubine non conjuguée ==> Bilirubine non conjuguée = Totale - Conjuguée ce qui permet de distinguer ictère à bilirubine libre ou conjuguée.

_Bilan d'hémolyse avec la mesure de l'Hb érythrocytaire (anémie) et de l'Hb libre ainsi que le dosage de l'hépatoglobine, marqueur d'hémolyse.

_Bilan de cytolysse (transaminases), de cholestase (PAL et gamma-GT)

_Bilan de coagulation (Taux de prothrombine et facteur V). Une diminution du TP avec facteur V normal dans la cholestase chronique, sauf si cirrhose associée.

_Dans les urines (bandelette urinaire), présence d'hémoglobine= hémolyse aigue, on (détecte aussi les hématies et la myoglobine). Présence de bilirubine conjuguée= cholestase.

B.2.2) Contenu de la bile et cholestase:

Hyper bilirubinémie non conjuguée:

1) Par hémolyse aigue (intravasculaire) ou chronique (extravasculaire):

En cas d'hémolyse aigue, l'ictère peut être absent ou retardé, on a une augmentation de l'Hb libre dans le plasma (hémoglobinémie) ou dans l'urine (hémoglobinurie) mais dans les deux cas, on aura une augmentation de la LDH et une diminution de l'haptoglobine plasmatiques car le complexe Hb-Haptoglobine est phagocyté et/ou capté par le foie. Les urines deviennent +/- foncées (augmentation de l'urobilinogène) voire rouge "porto" (Hbinurie).

2) Liée à un défaut de conjugaison hépatique:

Qui peut être transitoire par immaturité hépatique (ictère du nouveau né qui apparait dans les 1^{ers} jours et disparaît en < 2 semaines) ou un déficit génétiques en UDP glucuronyltransférase qui peut être un syndrome de Crigler-Najjar type I (complet ou II (partiel)= rares ou un syndrome de Gilbert, fréquent (5% de la pop) et bénin; la bilirubine dans ce cas est < 80 micromol/l, évolue par poussées (jeûne, infections). Dans ces pathologies de cytolysse et de cholestase sont normales.

L'hyperbilirubinémie non conjuguée est toxique pour le cerveau, notamment chez le nouveau né, il y a risque d'encéphalopathie bilirubinique si bilirubine totale >200 micromol/l. Certaines pathologies sont plus à risque comme l'immunisation foeto-maternelle (RH ou ABO), déficit en G6PD ou le syndrome de Crigler-Najjar. Encéphalopathie bilirubinique= ictère nucléaire car il y a une atteinte des noyaux gris centraux.

Les TTT sont des photothérapie U.V (augmentation de la bilirubine) ou exsanguino-transfusion.

Hyperbilirubinémie conjuguée= cholestase:

_liée à un défaut de sécrétion par atteinte hépatique avec des hépatites virale + + +, médicamenteuse ou des cirrhoses décompensées. Il peut s'agir aussi de défauts génétiques d'excrétion, exceptionnels (Rotor, Dubin Johnson...)

_liée à un obstacle sur les voies biliaires, le plus souvent comme une cholestase intra-hépatique (cancer du foie, cirrhose biliaire primitive (CBP), mucoviscidose...) ou une cholestase extra-hépatique (écographie, dilatation des voies biliaires, il peut s'agir d'un cancer du pancréas ou de lithiase ou cancer de la voie biliaire principale)

==> Ici les urines sont foncées et les selles décolorées couleur mastic, en effet on a une augmentation de la bilirubine conjuguée urinaire et 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, on aura des signes de malabsorption et signes liés à l'hypercholestérolémie.

_Manifestations biologiques= augmentation de la bilirubine conjuguée et des acides biliaires dans le plasma. On aura une présence de bilirubine conjuguée dans les urines et une élévation plasmatique des enzymes de cholestase. Si chronique on aura une diminution du taux de Prothrombine avec facteur V normal et une hypercholestérolémie.

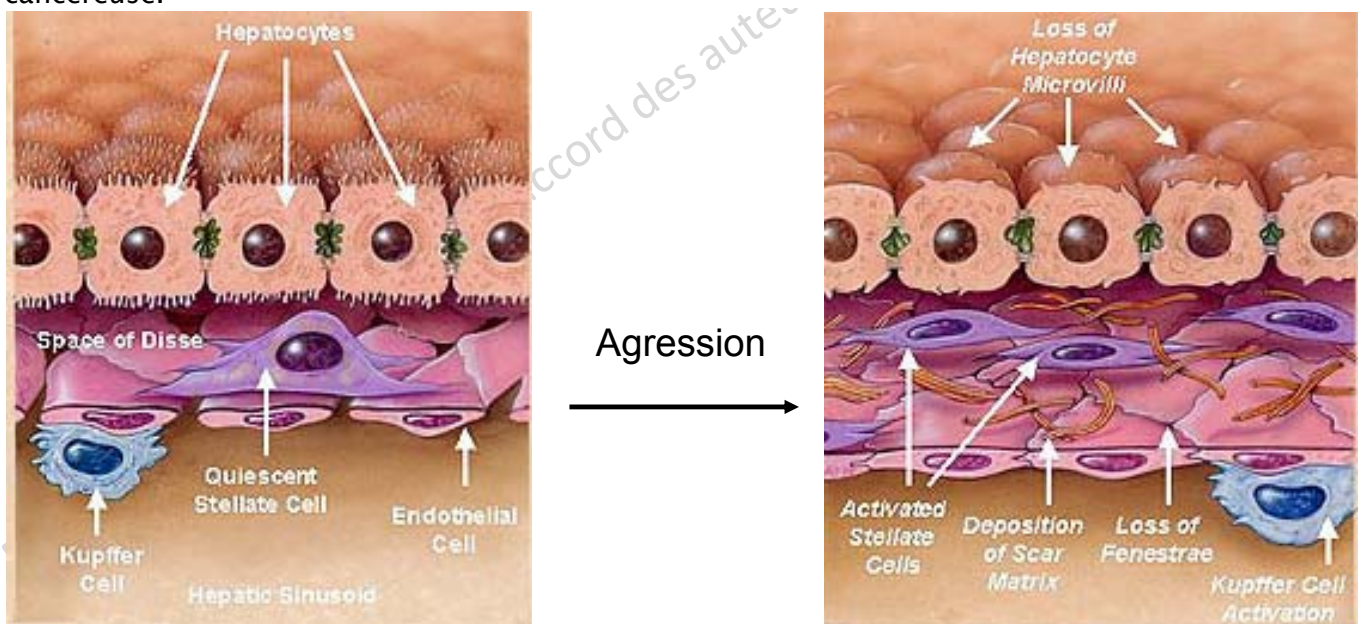
B.3) Marqueurs de cirrhose:

Évolution d'une agression chronique, caractérisée par:

_Une mort cellulaire avec une diminution du nombre d'hépatocytes fonctionnels (activation des cellules de Kupffer et phagocytose).

_Dvp d'une fibrose diffuse avec une activation des cellules étoilées et dépôt de matrice extracellulaire qui entraîne un obstacle aux échanges entre sinusoides et hépatocytes (se traduit par une augmentation de pression dans le système porte).

_Dvp de nodules de régénération avec une prolifération compensatrice des hépatocytes restants qui sont non fonctionnels (non vascularisés) et qui risquent donc une transformation cancéreuse.



Association variée de manifestations clinico-biologiques:

_traduisant l'hypertension portale (HTP) qui est directement liée au dvp de la cirrhose avec des perturbations liées à l'augmentation de 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 avec des perturbations liées à la diminution des fonctions de synthèse et d'excrétion.

_traduisant l'inflammation chronique avec un défaut d'épuration des bactéries intestinales (shunts porto cave) ce qui se traduit par des anomalies de l'électrophorèse des protéines plasmatiques.

1) Signes liés à l'hypertension portale:

_Fibrose hépatique qui entraîne un bloc intrahépatique à la circulation portale avec des signes liés à l'hyperpression veineuse d'amont avec un ascite, des varices, un hypersplénisme, une circulation périombilicale...

_On peut aussi avoir une fibrose hépatique entraînant un obstacle à la circulation entre veine porte et veine cave ce qui entraîne des signes liés à l'hyperpression veineuse d'amont avec un Ascite notamment s'il y a une hypoalbuminémie associée. On entendra une matité déclive, mobile, courbe à concavité supérieure. On peut avoir des complications possible d'infection du liquide d'ascite. On pourra également observer un engorgement de la rate (= hypersplénisme) entraînant une anémie, neutropénie, thrombopénie par séquestration avec des complications possibles comme une rupture et hémorragies. On peut également voir des varices de l'oesophage, estomac, hémorroïdes avec des complications possibles= ruptures et hémorragies.
==> On va pouvoir voir un dvp de "shunt porto-systémique qui diminue l'épuration des toxines (NH₃,...) et prédisposent à l'encéphalopathie (facteurs déclenchants d'encéphalopathie= alimentation hyperprotidique et hémorragie digestive...)

2) Signes liés à l'insuffisance hépatocellulaire

= perturbations liées à la diminution du nombre d'hépatocytes

Les signes cliniques peuvent être:

_un angiomes stellaires= dilatation d'une artéριοle sous-cutanée, irradiant du centre vers la périphérie (sur le visage, les épaules, la face ant. du thorax...)

_érythrose palmaire

_Ongles blanc, hipocratisme digital

Les signes biologiques:

_hyperbilirubinémie, mixte le plus souvent, +/- ictère avec une diminution des capacité de conjugaison et d'excrétion

_hypoalbuminémie < 30g/l par diminution de synthèse (participe à la formation de l'ascite et des oedèmes

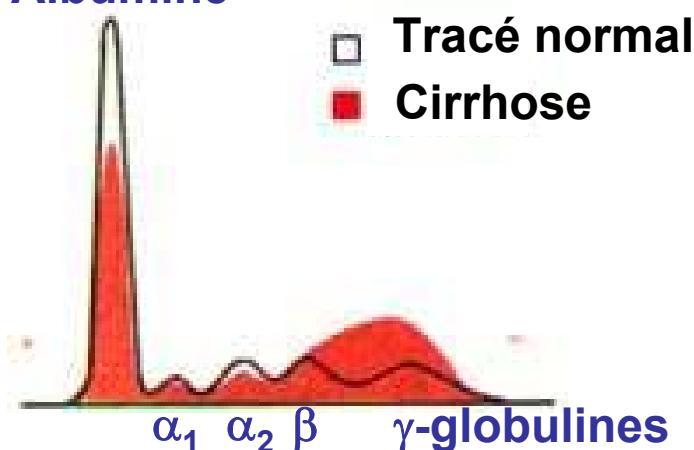
_chute du taux de prothrombine qui explore les facteur I, II, V, VII IX et X synthétisés par le foie. Ici on aura aussi une diminution du facteur V qui ne sera pas corrigé par la vitamine K==> permet le diagnostic différentiel avec la cholestase.

3) Anomalies de l'électrophorèse des protéines du plasma:

_Traduisant l'insuffisance hépatocellulaire, on aura une diminution des protéines synthétisées par le foie avec une diminution des pics correspondant à l'albumine, alpha₁-, alpha₂- et bêta-globulines.

_Traduisant l'inflammation chronique, on aura une hyperhammaglobulinémie polyclonale à IgA et donc un bloc bêtagamma caractéristique de la cirrhose.

Albumine



L'évolution de la cirrhose se fait en 2 stades:

1) Cirrhose compensée = absence de manifestation fonctionnelle ou de complication. On aura donc un examen normal ou une présence de signe cliniques traduisant l'hypertension portale (circulation veineuse collatérale, splénomégalie) ou une insuffisance hépatocellulaire (angiomes stellaires, érythrose, ongles blancs, subictère conjonctival). On observera des anomalies biologiques modérées ou carément absentes: augmentation modérée des transaminases, gamma-GT, PAL, bilirubine, diminution du TP d'enviro 60%, une thrombopénie et un bloc bêtagamma.

Le diagnostique sera donc difficile à ce stade et pourra être étayé par un 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
- _Echographie abdominale, on regarde le volume et les contours hépatiques (atrophie, nodules...), la présence ou pas d'ascite non perceptible cliniquement ainsi que d'une splénomégalie.
- _Ponction biopsie hépatique, non systématique ce qui permet un diagnostic histologique de certitude +/- étiologique.
- _Des méthodes alternatives à la PBH (cf marqueurs de fibrose).

2) Cirrhose décompensée = apparition de l'une de ces complications:

- a) l'ascite, la plus fréquente, souvent révélatrice spontanée ou secondaire (infection, hémorragie digestive...).
- b) Infections: fréquentes et sévères, favorisée par des shunts porto-systémiques. On pourra avoir des infections d'ascites, pneumopathies... septicémie qui entraîneront le décès. On entreprend donc une antibiothérapie probabiliste au moindre doute.
- c) Hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes ou gastriques.
- d) Ictère
- e) Encéphalopathie hépatique

Classification de la sévérité: classification de Child-Pugh:

Classification clinico-biologique en 3 stades de sévérité croissante:

- _stade A: de 5 à 6 points = 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 (µmol/L)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28-35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40-50	< 40

Risque évolutif de la cirrhose = carcinome hépatocellulaire:

Apparaît dans 70-80% des cas sur le foie cirrhotique. Le seul marqueur biologique connu est l'alpha foeto-protéine qui est un marqueur peu sensible et peu spécifique qui n'est qu'évocateur si > 500ng/ml. Le dépistage se fait par dosage de l'alpha-foeto-protéine et par échographie tous les 6 mois. S'il y a suspicion, on confirme par TDM/IRM avec injection ou PBH écho-guidée.

Diagnostic étiologique de la cirrhose:

- _Cirrhose alcoolique (50-75%)
- _Hépatite virales chroniques B (5%) ou C (15-25%), on la détecte par sérologie virale.
- _Autres causes: syndrome métabolique dont l'incidence augmente (présence d'un surpoids (BMI>25), diabète, dyslipidémie, HTA) ou cirrhose biliaire primitive, rare (affection auto-immune, femme (90%), >50, on retrouve chez ces sujets, des anticorps anti-mitochondries type M2 dans le sérum.
- _Causes génétiques fréquentes:
 - l'hémochromatose (en gros 1/1000), il s'agit d'une anomalie héréditaire du métabolisme du fer, toxique ce qui entraîne une accumulation tissulaire, notamment hépatique. On a une suspicion si on observe une augmentation des CST > 45% et ou une augmentation de la ferritinémie. Le diagnostic de certitude = étude génétique, il s'agit d'une transmission autosomique récessive portant sur différents gènes. On a la mutation du gène HFE dans 90% avec deux types d'anomalie, la mutation C282Y homozygote ou l'homozygotie composite C282Y avec H63D.
 - déficit en alpha1-antitrypsine (environ 1/2000) ou alpha1-AT. Il s'agit d'une glycoprotéine sécrétée par le foie, inhibitrice de protéases (Pi= protéase inhibitor) notamment pulmonaires. On a des variants normaux M et anormaux, le plus souvent Z. On aura donc une anomalie de conformation empêchant sa sécrétion. On aura une atteinte hépatique chez les sujets Pi ZZ (cholestase néonatale, cirrhose néonatale ou chez l'adulte, augmentation des transaminases).

On aura une atteinte pulmonaire chez les sujets Pi ZZ ou hétérozygotes composites Pi ZS ou autre (BPCO, emphysème,...).

Le diagnostic se fait en observant une diminution de l'alpha1-AT plasmatique <50mg/dl (normale 150 mg/dl), une diminution du pic d'alpha1-globuline dont 90% correspond à l'alpha1-AT et en faisant une étude génétique.

B.4) Marqueurs de fibrose hépatique:

L'intérêt de ces marqueurs est une alternative à la biopsie hépatique ce qui permettra de prédire sans PBH l'évolution d'une hépatite chronique vers la cirrhose.

Les outils sont les scores biologiques composites qui sont des tests utilisant une combinaison variable de marqueurs biologiques. Seul le test pour l'hépatite C chronique non traitée est validé (hépascore, fibromètre, Fibrotest...), le fibrotest par exemple analyse les alpha2-macroglobuline, l'haptoglobuline, l'Apo A1, la bilirubine et la gamma-GT; on considère qu'il y a cirrhose si le score >0,75.

Des validations sont en cours dans les autres causes de cirrhose...

On utilise également comme outils l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (fibroscan). On mesure par ultrasons la propagation d'une onde mécanique pour déterminer le coefficient d'élasticité du foie. Limitation= on ne peut pas l'utiliser chez les obèses.

B.5) Marqueurs d'alcoolisme chronique:

Rappels: consommation d'alcool: correspondance unité d'alcool, volume d'alcool et quantité d'alcool:

_une 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" représente en gros 1 unité d'alcool soit 10 grammes



Le métabolisme de l'alcool se fait par oxydation en acétaldéhyde, toxique, puis en acétyl-CoA (Krebs).



La voie de l'alcool déshydrogénase a une activité moindre chez la femme et l'enfant. La voie de l'aldéhyde déshydrogénase peut être inhibé pharmacologiquement (disulfirame) pour l'aide au sevrage ce qui entraîne un effet antabuse (nausées, vomissement, dégoût...)

L'OMS a défini le seuil à partir duquel la consommation est excessive.

Une consommation sans risque= moins de 4 verres / occasion et moins de 21 verres chez l'homme et 14 chez la femme par semaine avec au moins un jour par semaine sans alcool.

Au delà, consommation excessive= consommation à risque, nocive avec alcool-dépendance. Une conso excessive quotidienne pendant 5 ans entraîne un risque d'évolution vers la cirrhose (5 à 20%), ce risque varie avec le sexe, le mode de conso, l'alimentation, l'obésité, les facteurs génétiques...

Marqueurs d'alcoolisme chronique:

Les intérêts sont le dépistage et la prévention des complications, faire un diagnostic étiologique si la consommation inavouée ou minimisée ainsi que le suivi d'un sevrage.

Les marqueurs classiques: marqueurs de conso excessive:

_Volume globulaire moyen (VGM)>95%= macrocytose; la sensibilité est d'environ 60-70%, spécificité d'environ 30% (les autres causes de cette augmentation peuvent être une carence en folates ou en vit B12). La cinétique est lente: augmentation >2 mois, normalisation en 3 mois. Le VGM est intéressant pour un dépistage (systématique dans toute NFS).

_gamma-GT: marqueur de référence en routine, il est sensible 50-60%, spécifique à 35% (les hépatite, cholestase, médicaments, obésité/diabète influent ce têt). La cinétique: augmentation >2 semaines, normalisation au bout de 4-8 semaines. Il permet le suivi du sevrage ainsi que le retentissement hépatique de l'alcoolisme.

_Transferrine désialysée (Carbohydre Déficier Transferrine ou CDT):

Glycoprotéine synthétisée par le foie qui permet le transport plasmatique du fer. Il y a un nombre variable de résidus d'acide sialique ce qui entraîne différentes isoformes plasmatiques selon le degré de sialylation. La forme majeure (80%) est la tétrasialotransferrine.

Transferrine désialylée (carbohydre déficient transferrin ou CDT):

L'alcoolisme chronique entraîne l'augmentation de la proportion des formes désialylées (asialo-, monosialo-, et disialotransferrine) > 5%. La sensibilité/ spécificité > 90%. La cinétique: normalisation au bout de 2-4 semaines.

Il s'agit d'un 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.

Voilà pour cette Ronéo. Je tiens simplement à dire que je l'ai faite pour éviter une mauvaise ambiance dans la promo. Je ne l'ai absolument pas faite dans l'optique que cela m'éviterai de faire sauter ma caution pour répondre à la personne qui a essayé d'utiliser ça comme moyen de pression. J'en ai rien à faire si ma première caution ou les suivantes sautent. En revanche, je n'apprécie pas trop ce genre de menace.

Je suis loin d'être quelqu'un de flemmard, une ronéo de plus ne me dérange pas si elle est utile.

Celle là ne l'était absolument pas, j'ai fait un petit atelier recopiage et mots de liaison tout du long ce qui m'a pris pas mal de temps que j'aurai pu consacrer à des choses plus constructives comme ficher la physio pour la FAR par exemple.

Mais bon, il faut parfois en faire beaucoup pour avoir la paix... Peace les gens.