

LE FOIE, SES PRINCIPALES FONCTIONS

I- RAPPELS

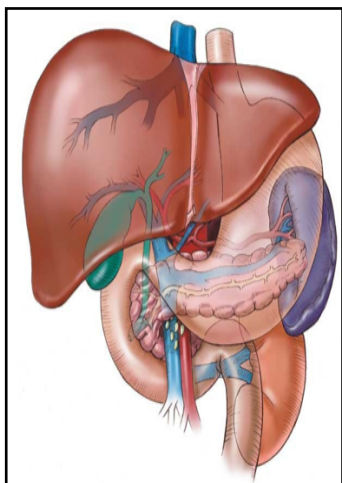
1. Introduction

Le foie est une glande :

- à sécrétion **exocrine** : il sécrète la bile et participe à la digestion.
- à sécrétion **endocrine** : synthétise et excrète une quantité importante de molécules. Les produits qu'il crée, métabolise ou excrète sont déversés dans le sang pour aller dans les différents organes où ils sont utilisés

Le foie est la plus volumineuse glande de l'organisme (1,4 à 1,6 kg). Ses rôles :

- mise en **réserve** et distribution des nutriments en provenance de l'intestin (tout ce qui vient de l'intestin passe dans le foie par la **circulation porte**)
- biotransformation et élimination des déchets lipophiliques (membranes) endogènes et exogènes (médicaments)
- formation des **sels biliaires et de la bile**
- régulation du flux sanguin (le foie est une « éponge à sang »)
- processus de défense immunitaire



Localisation :

Dans la région abdominale droite sous diaphragmatique, il est impalpable (si sujet sain)

Consistance : elle varie en cas de cirrhose, la fibrose permet la palpation du **rebord tranchant du foie**.

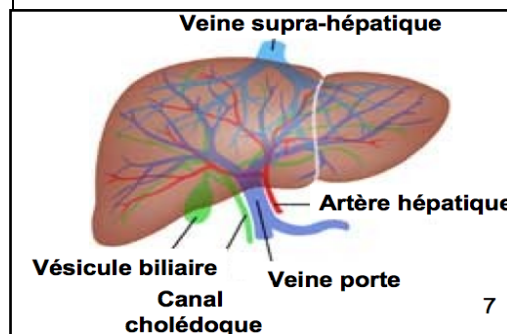
A l'intérieur du foie on trouve la vésicule biliaire (non palpable physiologiquement).

Odeur : Le foie a une odeur (similaire chez de nombreux animaux) et une consistance particulière, il est impliqué dans le métabolisme, l'excrétion, le stockage, l'élimination et la sécrétion.

Stéatose : dépôts de triglycérides dans la cellule hépatique (« foie gras »). C'est le début de la cirrhose (empêche 1/3 des transplantations hépatiques).

2. Vascularisation

Le foie adulte et très richement vascularisé (> 2L/min de sang).



Il est entouré d'une **fine capsule (de Glisson)** formée de faisceaux (fx) de collagène, de fibroblastes qui renferme des vx. Elle se poursuit à l'intérieur du hile (passage des vx et des canaux) et se retrouve dans la structure du foie.

L'apport sanguin est double: **70% par la v porte (VP) et 30% par l'art hépatique (AH)**

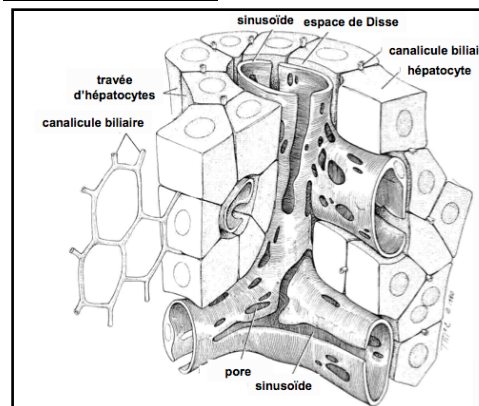
∴ **le sang veineux** (70-80% du débit, PO₂ =50mmHg, P^o=6-10 mmHg) arrive par la VP amenant des substances absorbées par l'intestin ou métabolisées par la rate et des sécrétions endocrines libérées par le pancréas et le TD.

∴ **le sang artériel** (20-30 % du débit) par l'AH permet un 2nd passage par le foie

Le foie fonctionne avec un sang veineux pauvre en oxygène.

Le sang hépatique arrive par l'AH, est distribué par les **sinusoïdes**, drainé par **3 veines sus-hépatiques**, rejoint la VCI et passe dans la circulation générale.

Micro-circulation :



A travers les travées d'hépatocytes (couches d'1 à 2 ϕ d'épaisseur) il y a des **sinusoïdes**, vx sanguins qui ont des pores permettant le passage de molécules de différentes tailles.

Ils s'insèrent dans le foie et lui donne sa structure en éponge.

Le sang arrive par l'espace porte et passe entre les couches d'hépatocytes

Une quantité très importante de sang est drainée.

Cette circulation va aller des espaces portes aux espaces centro-lobulaires (càd de zone 1 à zone 3).

Cette circulation à l'intérieur des sinusoides est irrégulière car :

- ▽ il y a des **sphincters** à l'entrée et à la sortie des sinusoides → le sang est ± drainé vers les différentes zones
- ▽ le diamètre des GR est supérieur à celui des sinusoides. Les GR passent facilement (déformables et rigides), les GB moins bien (plus rigides)
- ▽ la morphologie des sinusoides est différente selon la zone considérée
- ▽ le sang est **artériel dans la partie initiale** du trajet des sinusoides.

La vitesse des GR est de 250 à 400 µ/s.

Les vaisseaux lymphatiques sont présents dans les espaces portes. La lymphe formée rejoint le canal thoracique.

3. Innervation

Au niveau du hile 3 contingents nerveux pénètrent dans le foie (++ autour de l'AH) :

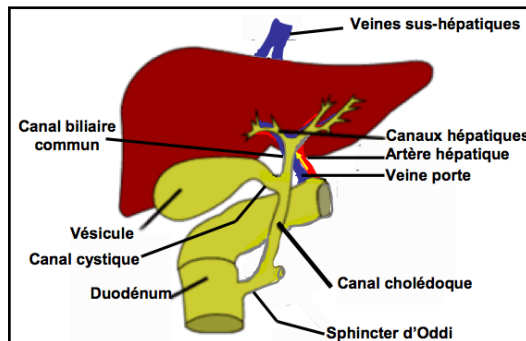
- *orthosympathique* : provenant du plexus coeliaque
- *vagal* : provenant des nerfs vagues D et G
- *sensitif* : provenant du nerf phrénique D

Les fibres nerveuses Σ et PΣ jouent un rôle dans le métabolisme hépatique (++ glucidique), dans la régulation hémodynamique et la motricité biliaire. Elles sont associées aux structures vasculaires et biliaires dans les espaces portes.

Sécrétion de neurotransmetteurs cholinergiques et peptinergiques.

II- ORGANISATION DU FOIE

Les canaux hépatiques drainent la bile secrétée par les hépatocytes jusqu'à la vésicule biliaire où elle est stockée puis éliminée par l'intermédiaire du canal cholédoque et du **sphincter d'Oddi** vers le duodénum.



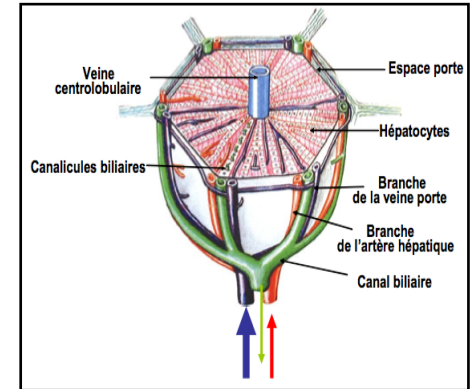
1. Le lobule hépatique

Lobule hépatique classique :

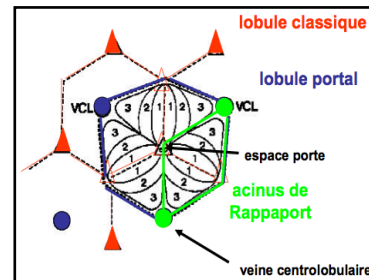
Les vaisseaux se partagent en espaces portes délimités par la capsule de Glisson.

On retrouve dans chaque espace **une branche de la VP, une de l'AH et une du canal biliaire** (qui récolte la bile secrétée).

Le sang qui passe dans les sinusoides est récupéré par la veine centro-lobulaire (VCL) puis la veine sus-hépatique vers la circulation générale.



Lobule portal :



Le lobule portal est une autre organisation comprenant les mêmes structures. Il est limité par les VCL et centré par les espaces portes.

Cette organisation permet de délimiter 3 zones qui ont des fonctions différentes :

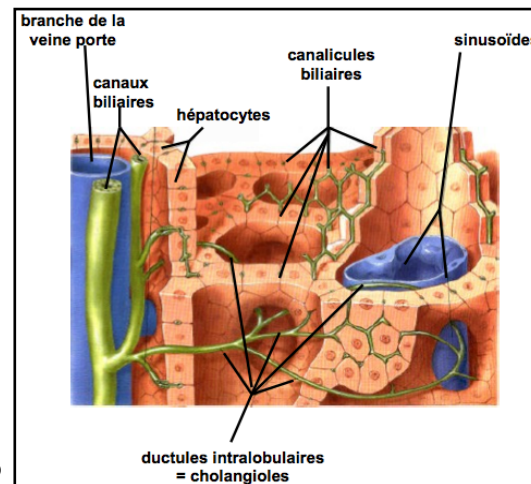
1. Zone *péri-portale*
2. Zone *médio-lobulaire*
3. Zone *centro-lobulaire*

L'acinus de Rappaport

est constitué de 2 espaces portes et 2 VCL, il permet une appréhension + facile du passage des molécules entre les différentes zones.

2. Distribution des sinusoides et des canaux biliaires

La bile fabriquée par 2 hépatocytes collés passe entre leur membrane latérale et s'insinue dans l'espace inter-



membranaire créant un canalicule. Ces canalicules biliaires vont se regrouper pour donner des cx biliaires dans les espaces portes qui vont ensuite rejoindre la vésicule biliaire.

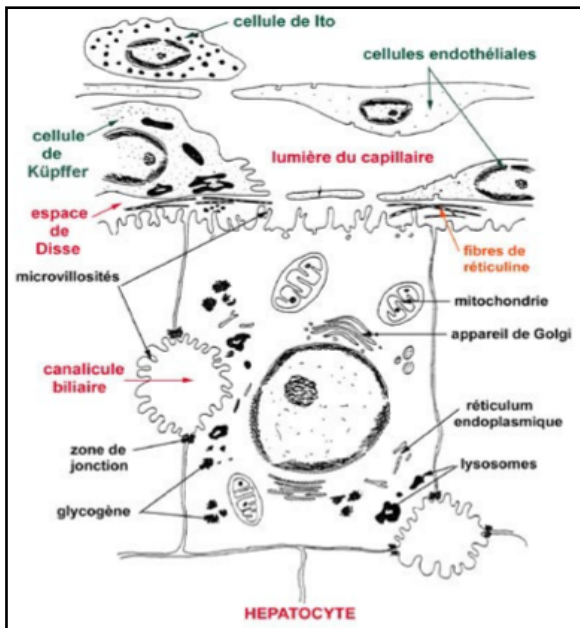
Le sang entre dans les sinusoides où il est filtré de manière séquentielle, puis sort de l'acinus par les v. hépatiques pour rejoindre la circulation générale.

Il y a une **perfusion séquentielle** des hépatocytes (selon la zone 1, 2 ou 3), le sang du sinusoiide est modifié pendant son parcours dans l'acinus, de la veinule porte jusqu'à la veine hépatique. Le sang passe dans tout les hépatocytes.

La **composition du sang diffère** de l'extrémité proximale (porte) à l'extrémité distale (hépatique) du sinusoiide. Entre les deux, la concentration de certaines substances \searrow (O_2) ou \nearrow (albumine) du fait de l'activité des hépatocytes.

Le sang traversant le sinusoiide est en contact avec **20 à 25 hépatocytes consécutifs** \rightarrow il y a une liaison très étroite entre la circulation hépatique et les cellules qui l'entourent.

3. Les différents types de cellules hépatiques :



- **Hépatocytes** (++) nombreux) : 2 collés sécrètent la bile dans les canalicules biliaires.
- **Les canalicules** ont une membrane très plissée qui \nearrow la surface d'échange.
- Les sinusoiides sont bordés de **endothéliales** formant leur paroi trouée.
- L'**espace de Disse** est zone dans laquelle les substances vont transiter pendant les échanges entre sinusoiides et hépatocytes
- Dans les sinusoiides on a **les cellules de Kupffer** et plus en dehors les **cellules de Ito**

III- Rôle des hépatocytes

Chez un humain il y a 100 milliards d'hépatocytes, tant que **10-15% sont actifs**, il n'y a pas de signes cliniques. Le foie est le seul organe à se **régénérer** totalement s'il subit un stress, la régénération se met en route **immédiatement**.

1. Fonctions métabolique

a. Métabolisme des glucides

Le débit hépatique de glucose est de 200 à 250 mg/Kg/h.

La digestion aboutit à l'hydrolyse des grosses molécules de glucides et l'absorption intestinale entraîne le passage des sucres dans la circulation sanguine. Il y a **80% de glucose**, 10% de fructose et 10% de galactose.

Le glucose est transformé dans le foie : c'est **la fonction glycogénique** du foie :

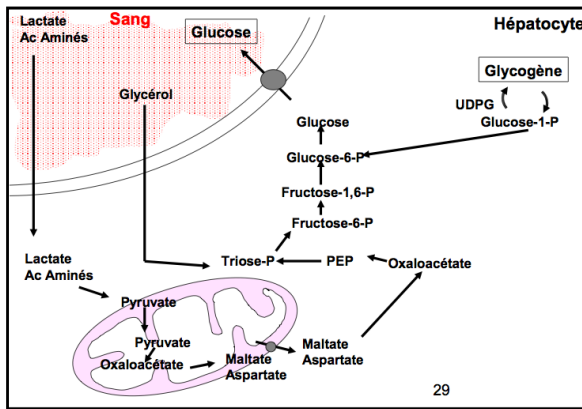
- **apport > besoins** \rightarrow formation de glycogène par **glycogénèse** (facilitée par **l'insuline**) et stockage sous forme de graisses.
- **besoins > apport** \rightarrow utilisation du glycogène par **glycogénolyse** (sous l'influence de **l'adrénaline et du glucagon**)
Le foie stocke pour l'organisme alors que le muscle stocke pour lui même.

Le foie participe à la régulation de la glycémie :

- **glycémie \nearrow : sécrétion endocrine d'insuline** qui passe dans le foie par la veine porte. Elle favorise l'expression du **récepteur GLUT-2** au niveau de la membrane des hépatocytes. Le glucose pénètre entraînant une glycogénèse = **stockage** de glycogène dans le foie \rightarrow \searrow glycémie. La **glycogénine** permet la ramification du glucose pdt la glycogénèse
 \Rightarrow L'insuline est **hypoglycémiant** puisqu'entraîne le stockage du glucose.
- **glycémie \searrow : sécrétion endocrine de glucagon** qui passe dans le foie par la veine porte \rightarrow glycogénolyse = **libération** de glucose : \nearrow glycémie. Il n'y a pas de sécrétion d'insuline ni de rc GLUT-2 sur les membranes. La **glycogène phosphorylase** est activée par une phosphorylase kinase en présence de magnésium et permet la libération de glucose.

Ces 2 réactions sont **très consommatrices d'ATP**.

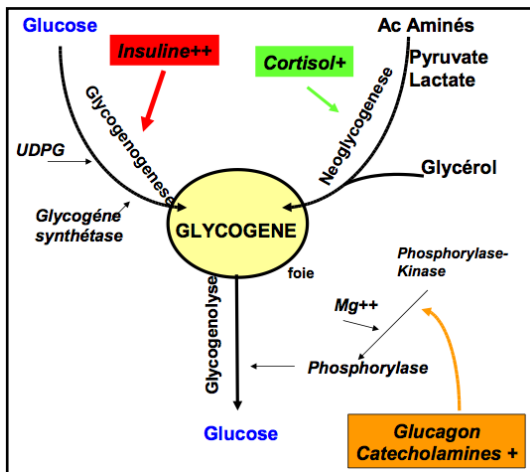
Néoglucogénèse : lorsque les réserves sont épuisées, le foie fabrique du glucose à partir des acides aminés (aa) et des acides gras (ag). La synthèse de glycogène se fait après chaque repas mais en quantité limitée.



Le foie est un des seuls organes capable de synthétiser du glucose à partir de précurseurs non glucidiques. Les réserves en glycogène seraient rapidement épuisées si elles étaient la seule source d'énergie.

À partir des lactates et des aa par l'intermédiaire de la mitochondrie on va pouvoir avoir libération de glucose.

Régulation de la Néoglucogénèse (important)



- glycogénogénèse dépend de l'insuline.

- NGG dépend du cortisol

- glycogénolyse dépend des catécholamines et du glucagon

b. Métabolisme des protéines

Le foie synthétise de nombreuses protéines indispensables :

- l'albumine

Transporte des molécules et maintient la pression artérielle (après hépatectomie il faut contrôler la P° osmotique sanguine et perfuser les malades)

- facteurs de la coagulation

Synthétisés (sous forme inactives) pour 90% par le foie (si insuffisance hépatique ou cirrhose il y a risque de troubles de la coagulation).

Il peut dégrader les aa non utilisés par l'organisme qui passent par la circulation porte pour être captés par le foie dans les sinusoides grâce à des transporteurs membranaires ATP-dépendants. Ils ne peuvent pas être stockés et doivent être utilisés ou dégradés. La synthèse des protéines se produit dans tous les hépatocytes, mais les enzymes sont différentes dans les zones 1 à 3

→ les processus physiologiques sont compartimentés.

Protéines synthétisées par le foie :

- Albumine = protéine plasmatique la plus abondante.

Les hépatocytes en synthétisent dans toutes les zones (120 mg/Kg poids/j) en consommant beaucoup d'ATP. La synthèse et la sécrétion sont régulées par la pression oncotique extracellulaire (le foie répond à une ↓ de la P° oncotique par une ↑ de la vitesse de synthèse et de sécrétion).

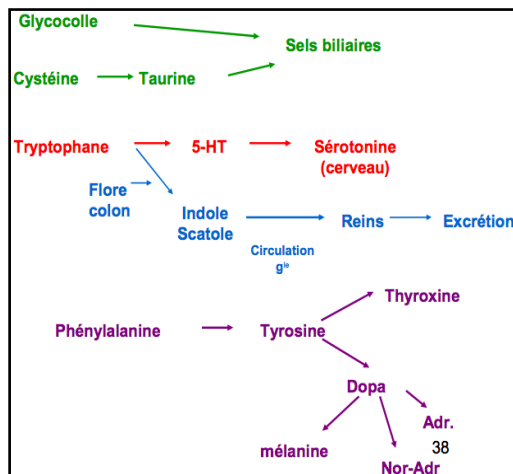
Une substance en solution dans le sang de l'acinus vient d'abord au contact des hépatocytes de la zone 1. Si cette substance est absorbée par simple diffusion, les 1^e hépatocytes de l'acinus pourront en capter la plus grande partie, la liaison à l'albumine lui permet de parvenir aux hépatocytes des zones 2 et 3 ou de rejoindre la circulation générale (sans l'albumine elles seraient modifiées dans la zone 1 uniquement !)

- Protéines de la coagulation (la plupart) :
 - Fibrinogène : inactif transformé en fibrine en fonction des besoins
 - Complexe prothrombique : rôle dans la coagulation sanguine
- lipoprotéines plasmatiques (transport cholestérol par HDL et LDL)
- protéines du système du complément
- protéines de l'inflammation : protéine C réactive
- α-fœto-protéine : permet au fœtus de fabriquer du foie, elle est absente chez l'adulte (sauf si cancer primitif).
- inhibiteurs des protéases : limitent la synthèse de certaines protéines
- collagène, protéoglycanes : « mailles » de la MEC, rôle important en cas de déséquilibre (par exemple en cas de fibrose)
- globulines : protéines de transfert
 - transferrine : fer
 - céruléoplasmine : cuivre
 - protéines vectrices des hormones stéroïdiennes (transcortine) : cortisol, corticostérone, désoxycorticostérone, progestérone
 - protéines de liaison des hormones sexuelles : testostérone, œstradiol,
 - protéines vectrices des hormones thyroïdiennes (TBG et TBPA)
 - rétinol binding protein (RBP) : protéine vectrice de la vitamine A
 - transcalciférine : véhicule la vitamine D

c. Métabolisme des acides aminés

Fabrication de molécules importantes pour l'organisme :

- **tryptophane** transformé en 5 hydroxy-tryptophane pour donner la sérotonine (rôle important au niveau du cerveau) ou modifié par la flore colique pour donner des indoles ou scatoles et être éliminé par les urines
- la **phénylalanine** transformée en tyrosine pour participer à la synthèse des Ho thyroïdiennes ou se transformer en DOPA (trt de maladies neurologiques comme *Parkinson*) pour donner l'adrénaline, la noradrénaline et participer à la synthèse de la mélanine



d. Catabolisme protidique

Le catabolisme protidique permet l'élimination des molécules. Le catabolisme des substances azotées donne **l'ammoniac**. Pendant la digestion, la flore bactérienne **produit de l'ammoniac libre** qui est absorbé par la muqueuse intestinale et **parvient au foie par la veine porte**. Dans le foie, il y a **désamination des aa et transamination** pour éviter la production d'ammoniac libre toxique. Le sang passe dans les sinusoides au contact des hépatocytes riches en enzymes. L'ammoniac est transformé en **urée moins toxique** qui passe dans la circulation générale pour être ensuite excrétée par les urines.

e. Métabolisme des lipides

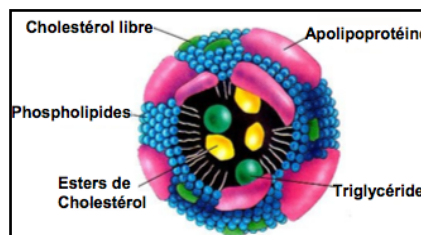
Le foie joue un **rôle fondamental dans l'homéostasie du cholestérol et des triglycérides**. C'est le principal organe de synthèse et d'élimination du cholestérol, il produit **plus de 90% du cholestérol endogène**. Si la cholestérolémie est très élevée, il peut y avoir des **dépôts graisseux** sous cutanés au niveau des paupières inférieures. Le cholestérol utilisé par l'organisme provient pour **1/3 de l'alimentation et pour les 2/3 de la synthèse endogène**. Le cholestérol est présent dans toutes les membranes cellulaires sous forme de **stérol libre**. Dans le plasma et les tissus il est sous forme **d'esters de cholestérol**.

L'hépatocyte synthétise le cholestérol **à partir de l'acétyl-CoA** (présence d'HMG CoA réductase). Le cholestérol alimentaire est récupéré dans le plasma par des récepteurs spécifiques hépatocytaires pour 3 lipoprotéines plasmatiques :

- les vestiges de **chylomicrons** : moyen d'éliminer les lipides qui passent dans la circulation lymphatique puis générale (lors d'un déséquilibre dans l'élimination des lipides on retrouve des chylomicrons dans la circulation)
- les LDL
- les HDL

Le cholestérol est un **précurseur des acides biliaires et des hormones stéroïdiennes**. Il est **excrété dans les fèces et la bile**

Il peut être stocké dans l'hépatocyte sous forme d'ester de cholestérol qui sera utilisé pour la synthèse des sels biliaires, incorporé dans les lipoprotéines HDL ou VLDL ou éliminé directement dans la bile.



La digestion des lipides permet de les éliminer sous forme de **chylomicrons**. Les chylomicrons sont des particules très volumineuses ($\varnothing > 70 \text{ nm}$) sécrétées dans les lymphatiques intestinaux par les entérocytes après un repas. 90% de leur masse correspond aux TG qui, avec l'ester de cholestérol et certaines vitamines liposolubles, forment un cœur hydrophobe. Les chylomicrons circulants sont un mélange de particules contenant des concentrations variées d'apoprotéines (A, B, C, E).

Les **lipoprotéines** sont protéines de transport qui diffèrent par leur taille, la quantité de cholestérol qu'elles transportent et leur liaison avec des apoprotéines

- VLDL : 25-70 nm. Constituées de TG, cholestérol, apoprotéines C
- LDL : TG (- que VLDL), cholestérol, apoprotéines E surtout
- HDL : beaucoup de cholestérol, phospholipides, apoprotéines E et A1

Les VLDL et HDL assemblées dans le foie sont sécrétées dans le plasma.

Le foie possède les voies de synthèse et d'hydrolyse des triglycérides et des phospholipides (constitution des membranes cellulaires et grand nombre de réactions chimiques) dont un important : la **lécithine**.

Les ag libres peuvent être utilisés **comme substrat énergétique**. A l'état basal, le foie tire 75% de son énergie des ag libres qu'il transforme en acétyl-CoA par β -oxydation en présence de coenzyme A et de choline.

Les TG et phospholipides métabolisés peuvent être excrétés dans la bile.

Le foie synthétise :

- **Les apoprotéines** utiles à l'élaboration des lipoprotéines plasmatiques
- **l'enzyme LCAT** (lécithine/cholestérol acyl-transférase) pour l'estérification du cholestérol et la formation de HDL matures.

Le foie est l'organe principal de **stockage et de transformation des vitamines liposolubles** (principalement la vitamine A).

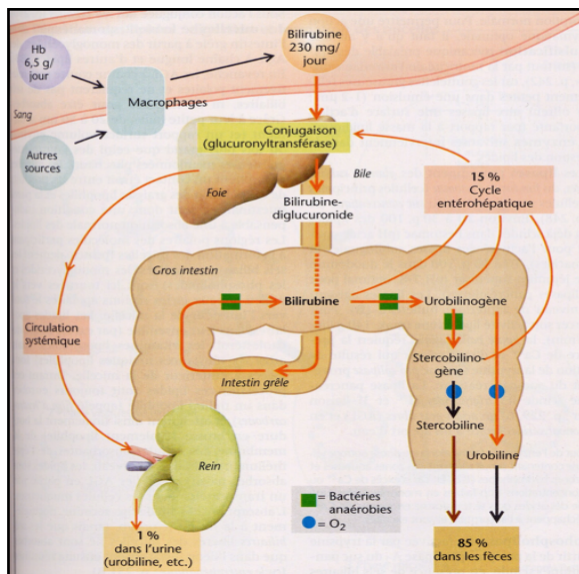
Les TG de l'alimentation vont être transformés en **chylomicrons** transportés dans le foie par des **lipoprotéines lipases** pour donner du glycérol et des acides gras (éliminés dans la bile, transformés en lipides de tailles plus importants).

A partir des **adipocytes** (stockage des lipides) et sous la dépendance de certaines hormones, les ag se lient à l'albumine pour aller dans le foie. Ils donnent alors des triglycérides, des phospholipides ou du cholestérol estérifié qui vont dans la circulation générale ou dans la vésicule biliaire pour être éliminés dans la bile.

Dans certaines pathologies (diabète, jeûne), l'oxydation des ag peut aboutir à la formation de **corps cétoniques** (la céto-genèse est essentiellement hépatique)

2. Synthèse de la bile

3. Métabolisme de la bilirubine



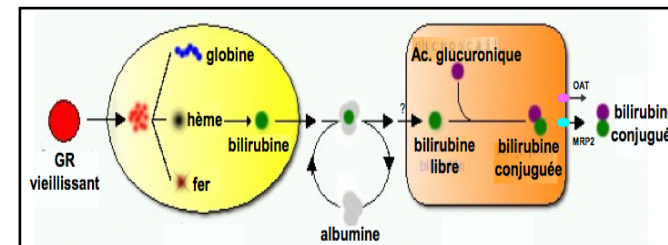
Elle est transportée dans le plasma par l'albumine (sinon toxique pour le cerveau) et est captée par des récepteurs au pôle apical des hépatocytes → transport de la bilirubine dans la ϕ et libération de l'albumine dans le plasma.

Conjugaison de la bilirubine

Dans les hépatocytes, la bilirubine est **conjuguée à l'acide glucuronique** puis éliminée par la bile.

Dans l'intestin, la bilirubine est déconjuguée et hydrogénée en:

- **urobilinogène** oxydé en urobiline (couleur des urines) **éliminée par les reins**
- **stercobiline** (couleur des selles) par les bactéries intestinale, **d'élimina° fécale**



Avoir les selles beigeasses est un signe d'insuffisance hépatique grave. En général l'urine est marron puisque la bile passe dans la circulation générale.

4. Hématopoïèse

Le foie participe à la fabrication de l'hémoglobine grâce à ses **réserves en fer** (stocké sous forme de féritine) **et en vitamine B12**. Selon les besoins, le fer est libéré dans le sang associé la **sidérophiline** pour former la **transferrine** qui permet la formation de l'hémoglobine au niveau de la moelle osseuse.

La vitamine B12 se combine avec le facteur intrinsèque et est stockée dans le foie. Elle ne peut être absorbée au niveau intestinal que grâce à la sécrétion du **facteur intrinsèque par l'estomac** (risque d'anémie en cas de gastrectomie).

5. Vitamines

Dans le foie se réalisent le métabolisme, l'utilisation et le stockage des vitamines:

- **les vitamines liposolubles** : assimilées dans le foie via les sels biliaires.
 - **vitamine A stockée à 90%** dans le foie, intervient dans les mécanismes de la vision et au niveau des épithéliums
 - **vitamine D** : assimilation et fixation sur le squelette du calcium
 - **vitamine E** : stockée au niveau hépatique, rôle antioxydant
 - **vitamine K** : synthèse de **prothrombine** et de facteurs de coagulation
- **les vitamines hydrosolubles** : stockage dans le foie, en particulier la **vitamine B 12** et l'acide folique

6. Détoxification

Le foie est doté d'un système enzymatique très riche qui assure le métabolisme des endo- et des xénobiotiques (médicaments et alcool).

Outre la formation de l'urée, il détoxique les substances nocives qui arrivent de la circulation splanchnique et les empêche de passer dans la circulation générale.

Il y a une interaction très importante au niveau des mécanismes enzymatiques qui vont permettre d'éliminer les médicaments et l'alcool. Les interactions sont la **compétition** pour une même voie métabolique et l'**induction** par un médicament des enzymes métabolisant un autre médicament. Les interactions médicamenteuses ont des conséquences, en termes d'efficacité et de toxicité, ainsi l'alcool agit en augmentant l'effet de nombreux sédatifs par exemple.

On distingue 2 phases de métabolisme pour éliminer les substances :

- **les réactions de phase I** conduisent à des dérivés plus solubles :
 - **oxydation** (++) : dans les microsomes hépatiques, consommation d'énergie (NADPH) et d'O₂. Elles passent par les cyt-P450 (batterie d'enzymes responsables d'éliminations de substances par le foie)
 - **réduction** : beaucoup moins fréquentes
 - **hydrolyse** : voie métabolique banale
- **les réactions de phase II** : les molécules modifiées vont être **conjuguées**.

La glucuroconjugaison est très fréquente et rend les molécules très hydrosolubles facilitant l'élimination par l'urine et la bile.

Les médicaments, le plus souvent liposolubles, sont transformés, par les enzymes des cyt-P450, en métabolites intermédiaires instables, **puis en métabolites hydrosolubles**, éliminés dans la bile ou dans les urines. Certains métabolites hépatiques des médicaments sont eux-mêmes actifs.

Effet de premier passage :

Extraction par le foie d'une substance présente dans le sang portal. Si l'extraction est totale, la substance **n'apparaît pas dans la circulation générale** quand elle est administrée par voie orale (lorsqu'il existe des anastomoses portosytémiques, l'effet de premier passage est diminué : c'est ce que l'on appelle **l'effet shunt**).

Induction enzymatique :

Des médicaments agissent sur la cascade de réactions enzymatiques et particulièrement sur les cyt-P450, on va avoir des **substances inductrices enzymatiques** (surtout l'alcool, les barbituriques (phénobarbital ++), et la rifampicine (antibiotique de la tuberculose).

Une induction peut augmenter la **production d'un métabolite toxique** d'un médicament. Comme le foie est impliqué dans la quasi-totalité du métabolisme des médicaments (d'élimination urinaire ou biliaire), il leur est très sensible et les risques de survenue de toxicité directe (cholestase, cytolyse, stéatose) ou indirecte (immuno-allergique) sont grands.

Exemple, le paracétamol :

A forte dose, il provoque une **hépatite cytolytique** (cytolyse hépatocytaire), souvent associée à une insuffisance rénale aiguë. Il est transformé en métabolite toxique par le même cyt-P450 que l'éthanol (avec lequel il entre en compétition).

La toxicité du paracétamol est **augmentée chez l'alcoolique** chronique. Le trt consiste en l'administration IV ou orale de **N-acétylcystéine** en urgence.

Le jeûne augmente la toxicité du paracétamol par :

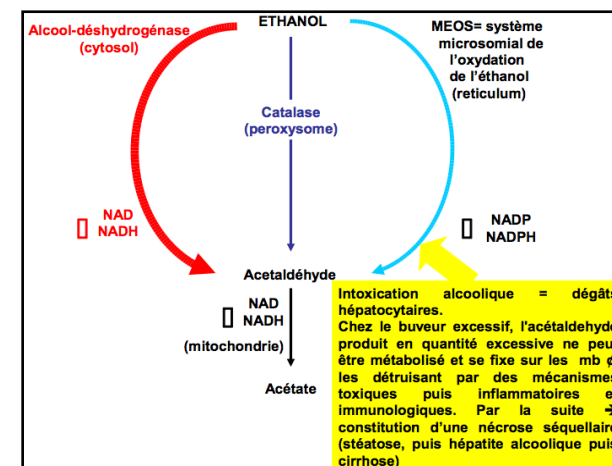
- déplétion en **glutathion hépatique** (qui détoxifie normalement les métabolites toxiques du paracétamol)
- induction des voies produisant le métabolite toxique

Selon son administration, le devenir du médicament est différent :

- par **voie intraveineuse** il va être modifié dans le foie par une réaction de phase 2, puis va repasser dans la circulation générale et être éliminé par les reins ou les selles (si passage par la bile).
- par **voie orale**, il passe dans le TD est réabsorbé au niveau du système porte et conjugué. Il passe dans l'iléon et le colon et est éliminé par les fèces ou passe dans la circulation générale pour être éliminé par les urines.

Pour être éliminé, l'éthanol doit être transformé en **acétaldéhyde** qui sera transformé en acétate (avec consommation d'ATP dans la mitochondrie) qui sera éliminé. Pour transformer l'acétate en acétaldéhyde, on a 2 systèmes :

- **enzymatique** : dans le cytosol, mise en jeu de **l'alcool déshydrogénase**
- système au niveau des **microsomes** qui vont oxyder l'éthanol et le transformer grâce à des molécules énergétiques en acétaldéhyde



Chez les *alcooliques chroniques*, les hépatocytes ne sont plus capables de transformer l'éthanol en acétaldéhyde → on a **accumulation d'acétaldéhyde** → déclenchement de **processus inflammatoires** → destruction des membranes et de la MEC → ↓ de la synthèse de glycogène → **fibrose hépatique (cirrhose)**.

En cas de **cirrhose** le système sinusoidal subit une fibrose (**modifications des membranes cellulaires**). Le passage dans les sinusoides est difficile, la P° dans les vx ↑, il y a des risques d'hémorragies, si le foie n'est pas capable de fabriquer des molécules de coagulation, cette hémorragie peut être cataclysmique.

IV- Différents types de cellules

1. Les cellules endothéliales

Elles **filtrent les liquides échangés** entre sinusoides, espace de *Disse* et hépatocytes à travers leurs pores :

- Ø = 150-175 nm (modifiés par la présence d'**alcool**, de **nicotine**, et de manière moins importante par la PA et la sérotonine). Si le **diamètre diminue** le passage se fait moins bien (sujet alcoolo-tabagiques)
- Il y a en a 9 à 13 par mm²
- elles occupent 6 à 10% de la surface de l'endothélium

2. Les cellules de Kupffer

Ce sont des **macrophages résidents** (5 à 10% du poids hépatique), situés à **l'intérieur du sinusoides**, qui ont pour fonction « **d'épurer** » le **sang** sinusoidal des particules étrangères non arrêtées par la barrière intestinale (endotoxines bactériennes, particules minérales ou virales...) avant qu'elles ne gagnent la circulation générale.

Ces cellules sont impliquées dans la phagocytose des hématies âgées et dans la dégradation de l'hémoglobine. Elles ont un **rôle immunitaire très important**.

3. Les cellules d'Ito = cellules stellaires

Cellules sont localisées **dans l'espace de Disse**, impliquées dans de nombreux processus métaboliques :

- stockage dans des vacuoles lipidique de la vitamine A
- sécrétion de médiateurs
- la synthèse de molécules de la MEC (**collagène** ++, modifié en cas de cirrhose).

Elles se caractérisent par leur localisation et par la présence de grosses vacuoles lipidiques cytoplasmiques.

4. Les pits cells

Ce sont des cellules « **Natural Killer** » présentes **dans les sinusoides**. Ce sont de grands lymphocytes granuleux, en contact avec les cellules endothéliales et les cellules de *Kupffer*.

Elles entrent en jeu dès que le foie subit une attaque par des virus, des bactéries ou des cancers. Leur rôle est probablement la défense contre les virus et les cellules tumorales.