

EXPLORATION BIOCHIMIQUE DU FOIE

Cours L3 2022- 2023

Pr Fatou Diallo Agne
Biochimie HALD- UCAD

PLAN

INTRODUCTION

I. Rappels

I.1. Anatomie

I.2. Fonctions

II. Exploration

III. Applications

CONCLUSION

INTRODUCTION

- L'exploration biochimique du foie est un ensemble d'examens biochimiques ou de marqueurs biochimiques des différentes fonctions du foie.

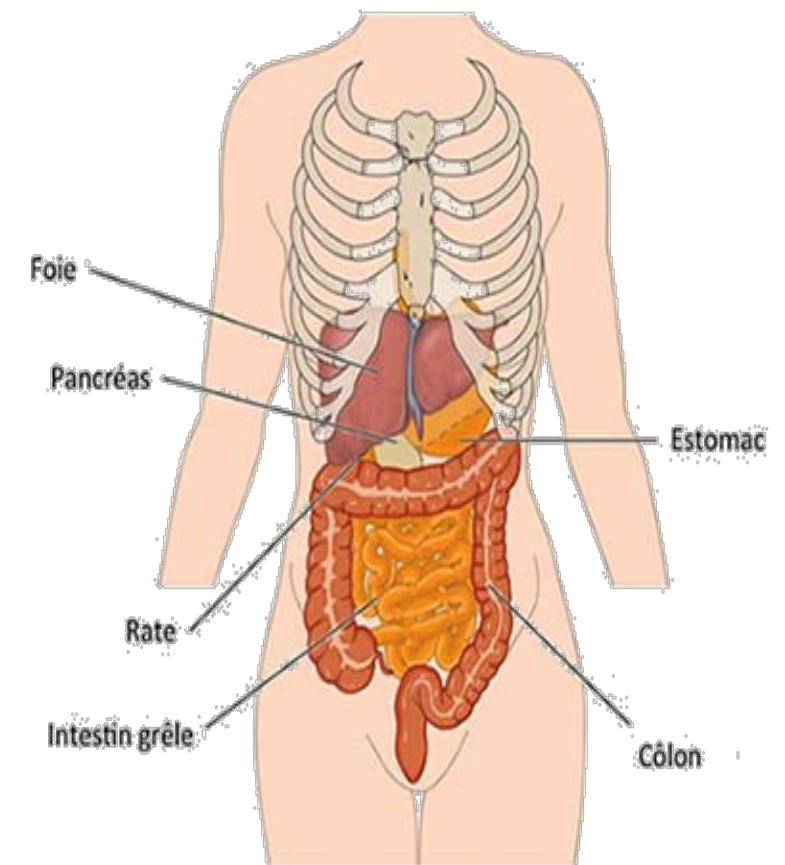
INTRODUCTION

Intérêt

- Position anatomique centrale du foie
(carrefour)
- Intérêt est vital
- Intérêt est aussi séméiologique

RAPPELS

- appartient au système digestif
- situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen : partiellement protégé par les côtes
- séparé des poumons et du cœur par le diaphragme.
- localisé à droite de l'estomac, au dessus du duodénum et de l'angle colique droit.

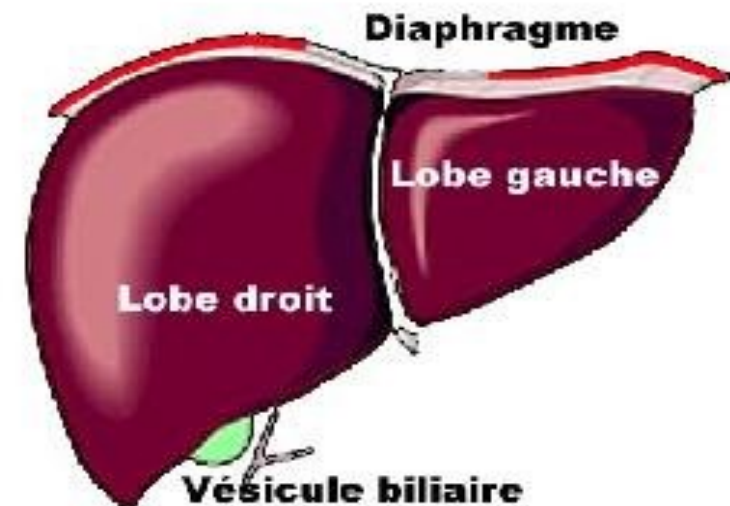


RAPPELS

Organisation générale

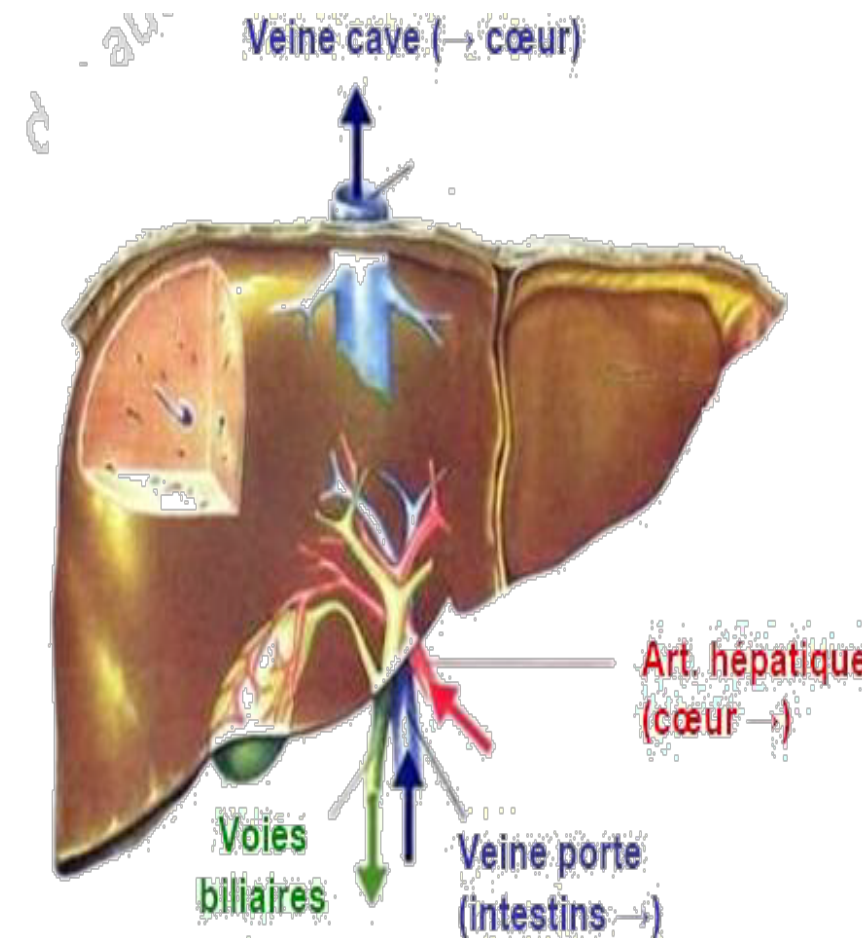
- la plus grosse glande de l'organisme (1,5 kg chez l'adulte)
- situé au niveau de l'hypochondre droit ;
- est entouré d'une capsule fibreuse qui s'invagine dans le parenchyme hépatique permettant de déterminer des lobes.

Vue antérieure du foie



RAPPELS

- **Deux entrées vasculaires**
 - **artère hépatique** transporte l'ensemble des produits des métabolismes périphériques
 - **veine porte** amène au foie les produits de l'absorption intestinale et des hormones pancréatiques

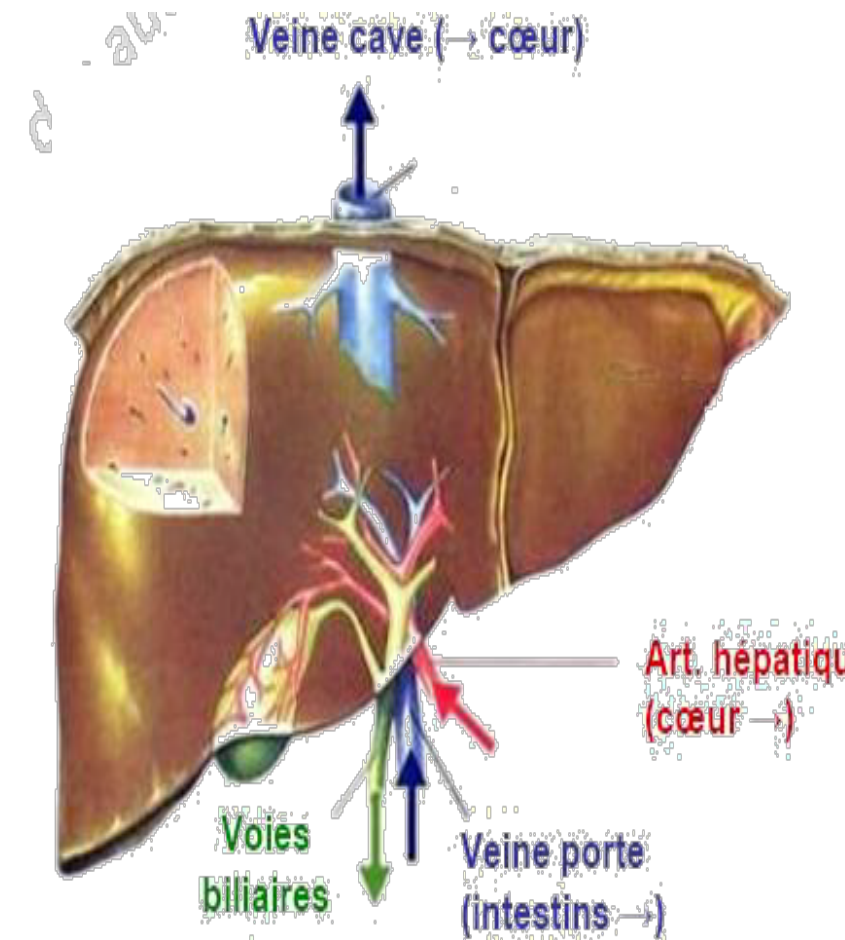


RAPPELS

Deux sorties

- **une vasculaire**: les veines sus hépatiques exportent les produits du métabolisme hépatique vers la circulation générale (**fonction endocrine**)
- **une biliaire**: certains produits hépatiques sont éliminés dans l'intestin par voie biliaire (**fonction exocrine**)

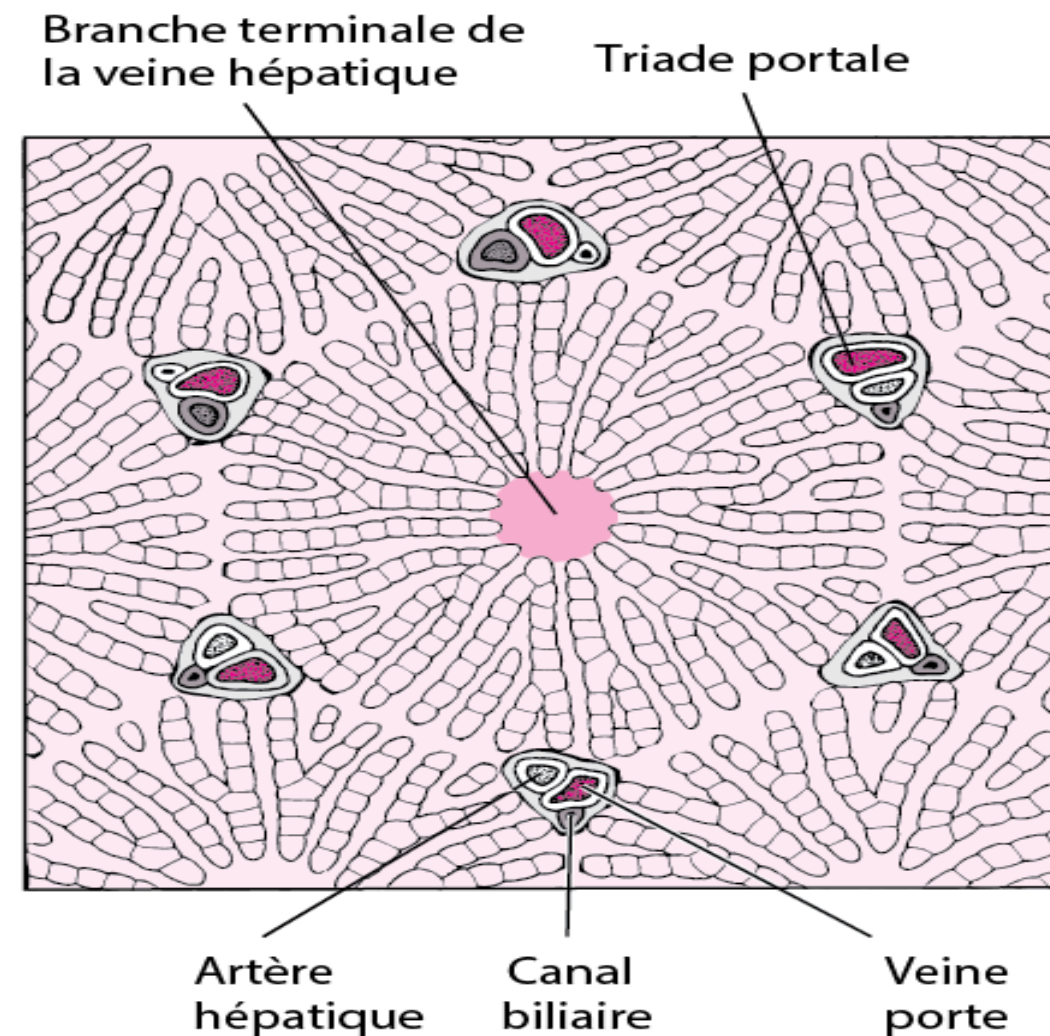
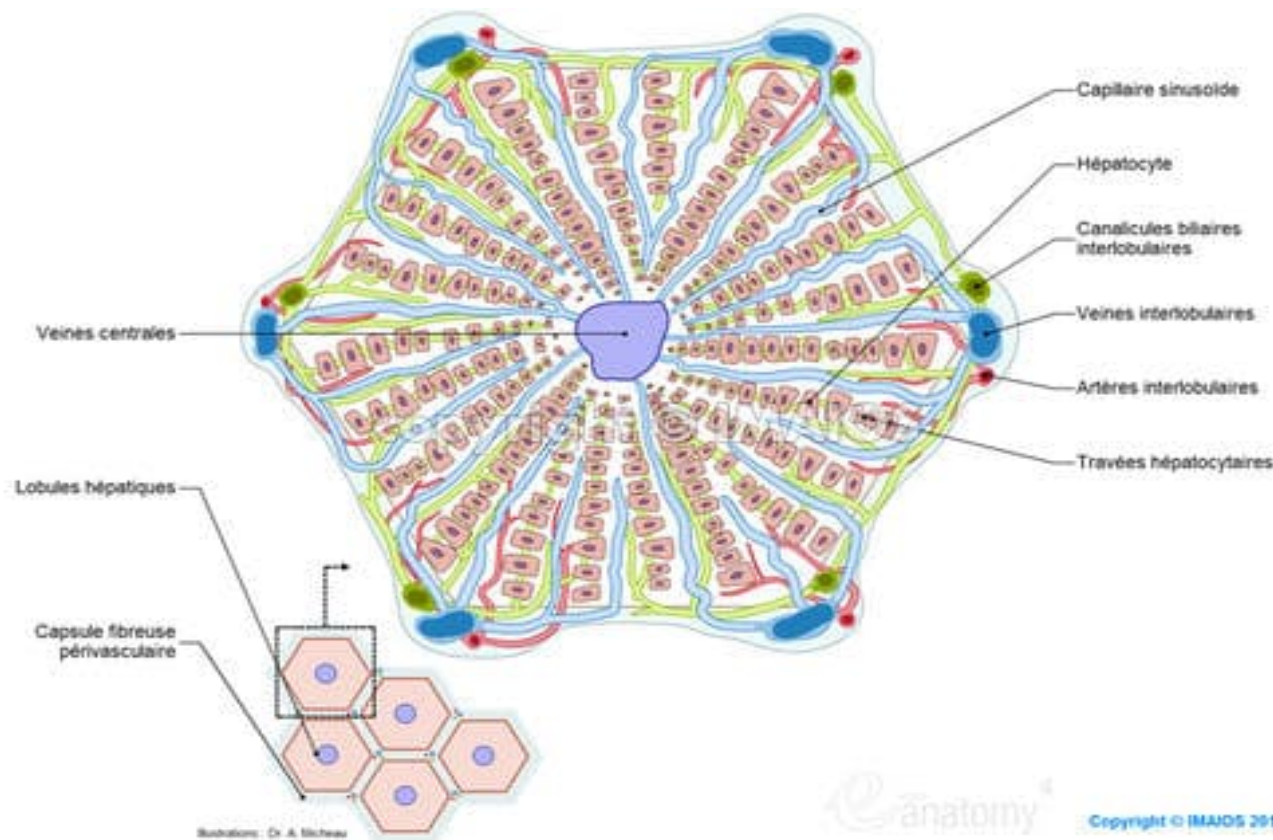
Le foie est donc un organe **endocrine et exocrine**.



RAPPELS

Le parenchyme hépatique est organisé en un très grand nombre d'unités fonctionnelles d'environ 0,5 mm de diamètre appelées **lobules** qui comportent différents types cellulaires

En périphérie, le lobule est limité par 4 ou 5 espaces portes

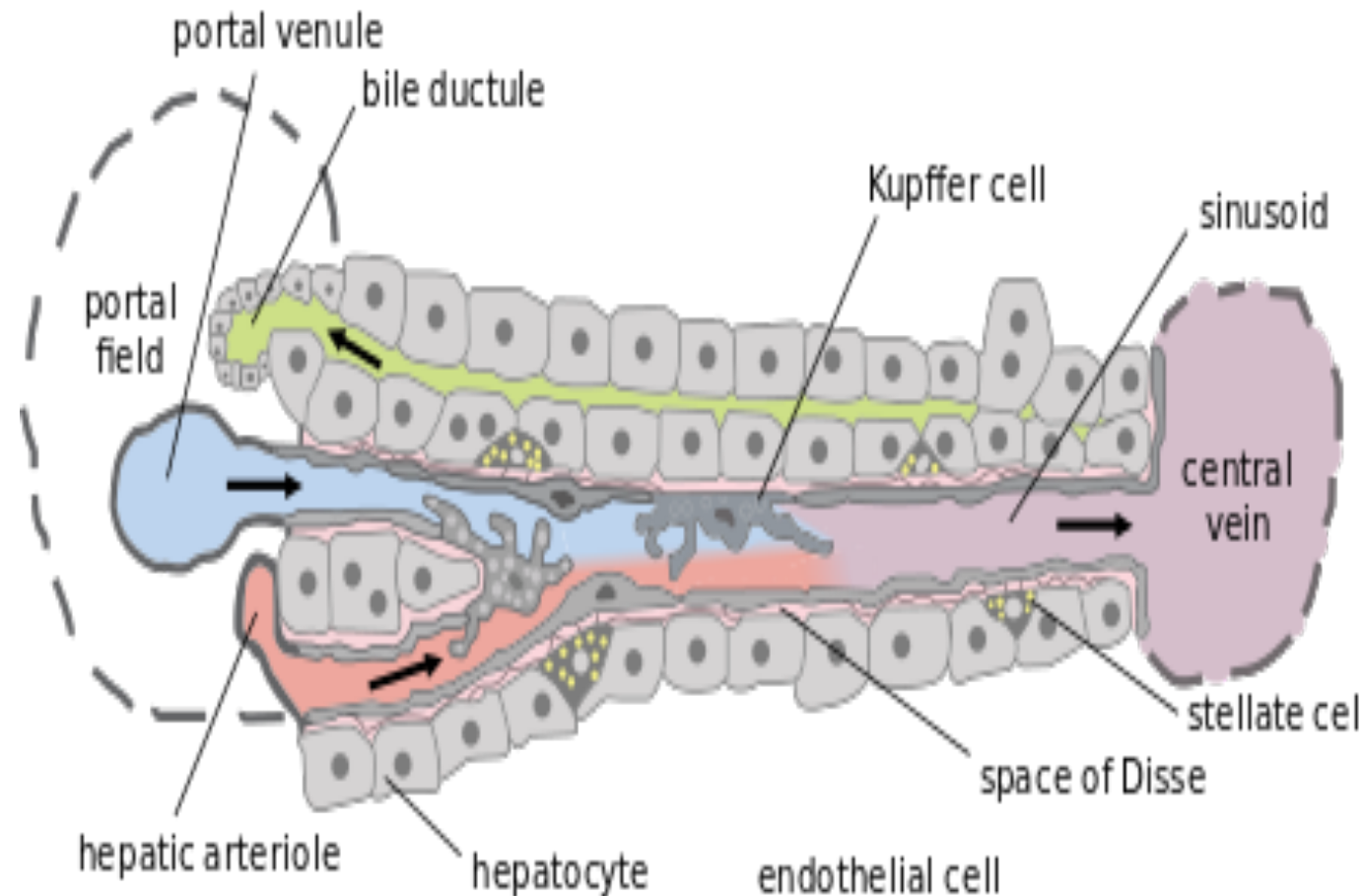


RAPPELS

Le lobule hépatique est centré sur une veine centrolobulaire drainée par les veines sus – hépatiques.

Chaque espace porte recoit:

- une branche de la veine porte
- une branche de l'artère hépatique
- un canal biliaire



Les travées d'hépatocytes partent de la veine et sont séparées par des capillaires sinusoides dans lesquels circulent le sang artériel et le sang veineux portal jusqu'à la veine centrolobulaire.

Histologie

► Les différents types cellulaires

❖ Les hépatocytes

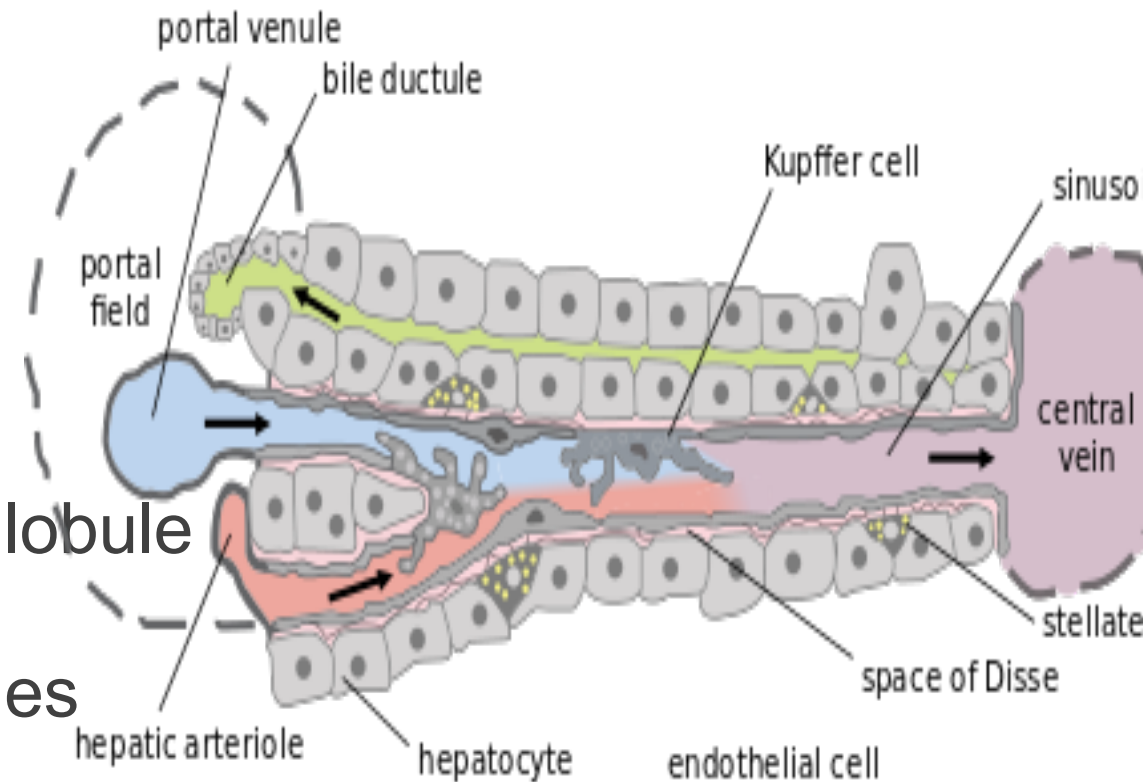
Représentent plus de 90% des cellules du lobule

Ce sont de grosses cellules avec deux pôles

Un pôle vasculaire et un biliaire.

La face basale vasculaire est la zone d'échanges intenses avec les capillaires sinusoides.

Entre deux hépatocytes adjacents, l'élargissement de l'espace intercellulaire forme un canalicule biliaire.



Histologie

❖ **Cellules sinusoidales** ; sont réparties en

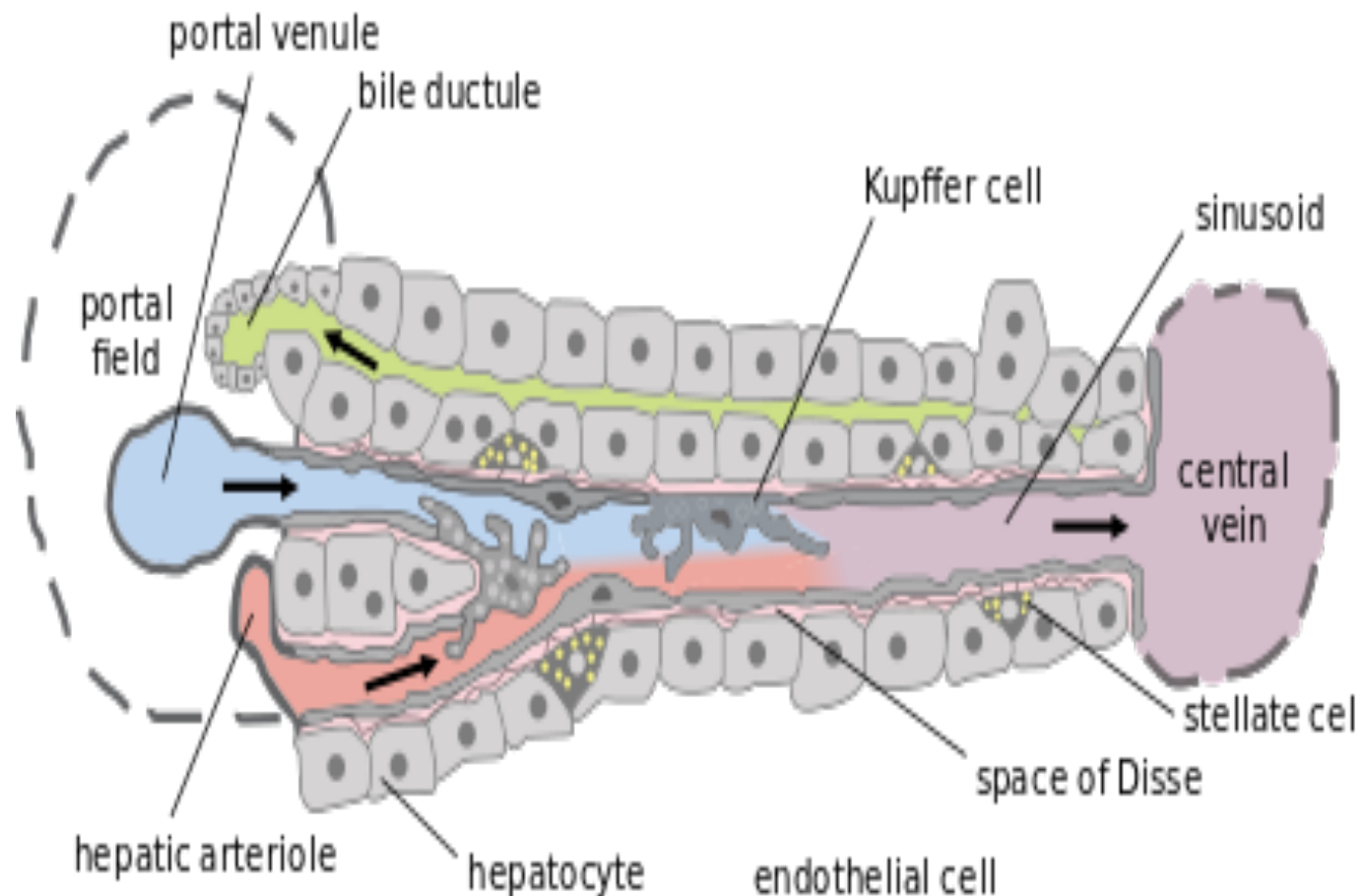
- cellules endothéliales
- Cellules de Kupffer

Libèrent divers médiateurs et agents cytotoxiques au cours de la réponse inflammatoire

- Cellules étoilées de type myofibroblastes

Ou cellules **périsinusoidales** ou cellules **de Ito**

Ont pour rôle de stocker les lipides et la vitamine A et de participer à la synthèse de la MEC



Histologie

➤ La matrice extracellulaire (MEC)

Peu abondante dans le foie et constituée

- de **collagènes fibrillaires** (I,III,V) dans les espaces portes, autour des veines centrolobulaires
- d'un réseau lâche de (**collagène de type IV et III**, de **glycosaminoglycanes** (acide hyaluronique), **protéoglycanes** et **glycoprotéines** (fibronectine, laminine) pour faciliter les échanges entre le sang capillaire et les hépatocytes dans les espaces péri- sinusoidaux: espace de Disse

Histologie

Le remodelage de la MEC est régulé par une famille d'enzymes: les métalloprotéinases (MMP):

- qui assurent la dégradation de la matrice extracellulaire.

Ces enzymes sont produits et régulés par les cellules étoilées et les cellules de Kupffer

- qui peuvent être inhibées par des inhibiteurs spécifiques (*tissue inhibitors of metalloproteinase* ou TIMP) ou non spécifiques (α 2-macroglobuline).

Histologie

☐ Dans le foie normal, la production (fibrogenèse) et la dégradation (fibrolyse) de la matrice sont en équilibre

➤ Lorsque la fibrogenèse dépasse la fibrolyse il se constitue une fibrose pathologique

➤ Des modifications significatives quantitatives et qualitatives dans la MEC sont alors responsables d'une désorganisation de l'architecture hépatique sur le plan anatomique et fonctionnel

Fonctions du foie

- **Fonction métabolique et acido-basique**
- **Fonction de biotransformations**

Seul type cellulaire à posséder les enzymes du cycle de l'urée ou de la **cétogenèse**

Principal lieu de la **néoglucogenèse**

- Participe à la **digestion** par la sécrétion exocrine de sels biliaires

Fonction métabolique

Le foie est le principal organe régulateur de la distribution des substrats énergétiques

En période post- prandiale

Glycogénogenèse

Capte les lipoprotéines résiduelles
circulantes

Redistribue les lipides sous forme de
VLDL

En période de jeûne

Glycogénolyse

Néoglycogenèse (lactate, AA
glucoformateurs)

Siège unique de synthèse des corps
cétoniques (AG tissu adipeux)

Métabolisme des glucides

- Transformés en glycogènes et stockés au sein des hépatocytes(**Glycogénogenèse**).
- En fonction des besoins de l'organisme, le foie retransforme ensuite ce glycogène en glucose, et le libère dans la circulation sanguine (**Glycogénolyse**).
- Si les réserves de glycogène sont épuisées, les cellules hépatiques peuvent aussi synthétiser du glucose à partir d'acides aminés : **néo-glycogénèse**.

MAINTIEN DE LA GLYCEMIE

Métabolisme des lipides :

- les lipides parvenant au foie sont transformés en triglycérides et stockés dans les cellules hépatiques.
- En réponse aux besoins énergétiques du corps, ces triglycérides peuvent être ensuite transformés en acides gras et utilisés.

■ Synthèse et dégradation du cholestérol

Fonction de synthèse

Foie assure la synthèse de la majeure partie des protéines circulantes en dehors des **immunoglobines**

Albumine

Protéines de transport: transferrine, céruloplasmine, les protéines de transport de vitamines (rétinol) et d'hormones (thyroxine, corticostéroïdes ...

Les facteurs de la coagulation des demi-vies courtes:

(I fibrinogène, II prothrombine , V proaccélélerine , VII proconvertine , IX antihémophilique B et X stuart)

Protéines de la phase aigue de l'inflammation CRP, haptoglobine, certaines protéines du complément

Précurseurs peptidiques (angiotensinogène, pro-érythropoïétine)

Fonction de synthèse

NB: Les acides biliaires sont indispensables à l'absorption des lipides et des vitamines liposolubles comme la vitamine K dont dépend la synthèse des facteurs du complexe prothrombinique (II, VII, IX, X)

Seule la synthèse du **facteur V** ne dépend pas de la vitamine K

Fonction d'épuration et de détoxification

Le foie a un rôle d'épurateur et élimine de la circulation

- Les déchets du métabolisme comme l'ammoniac et la bilirubine
- Les hormones en particulier les hormones stéroïdes
- Des xénobiotiques
 - dégrader les substances toxiques en produits non-toxiques.

liposolubles reversés dans la bile, puis dans l'intestin, et éliminés dans les **selles**.

hydrosolubles reversés dans le sang, qui les mène jusqu'aux reins : éliminés par les **urines**.

Fonction d'épuration et de détoxification

Le foie assure l'élimination de **l'ammoniac** issue du catabolisme azoté

l'ammoniaque, naturellement produite par le colon lors de la décomposition du contenu digestif,

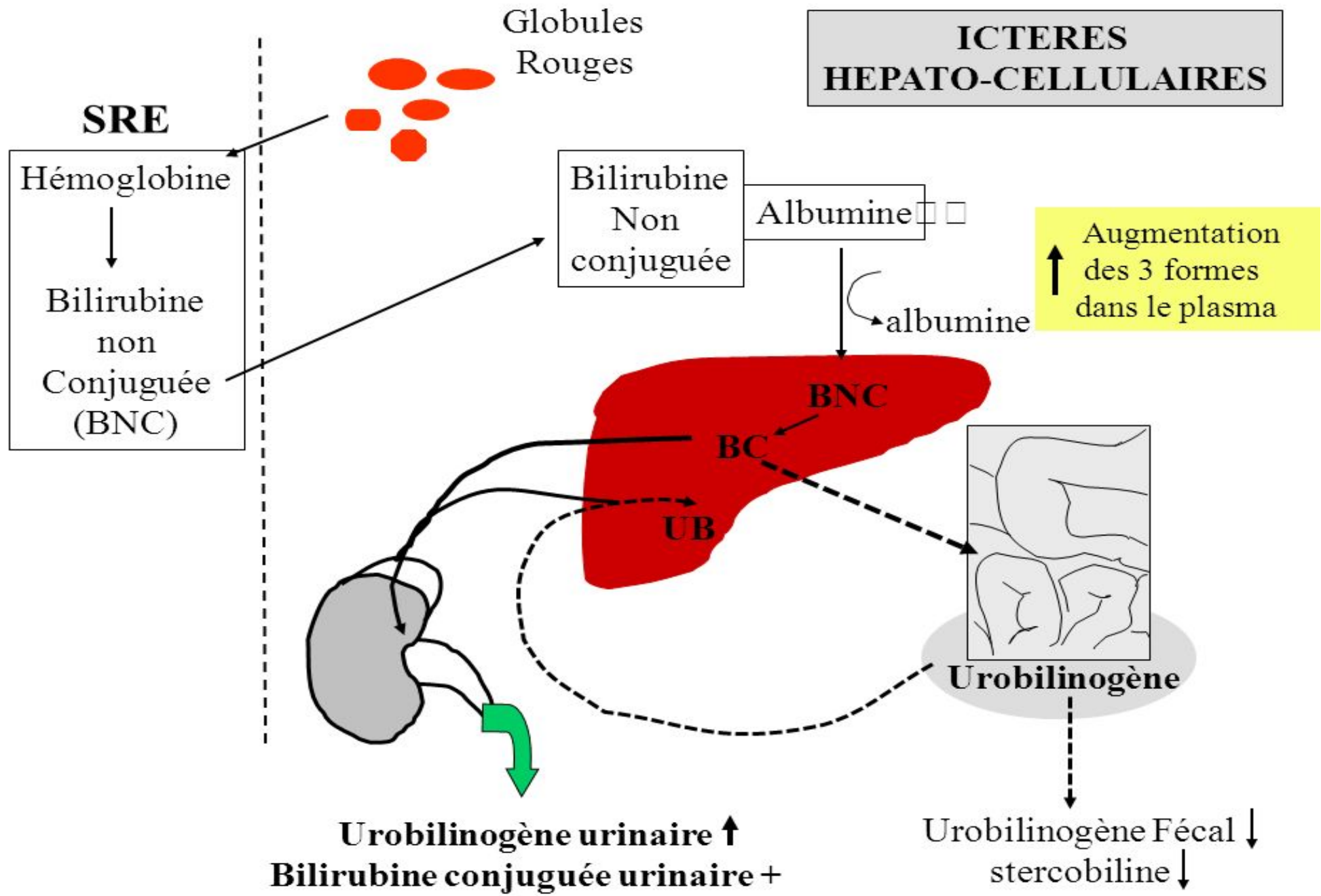
possède une forte toxicité neurologique.

transportée au foie par la veine porte, celle-ci est dégradée par les cellules hépatiques en **urée** et éliminée dans les urines.

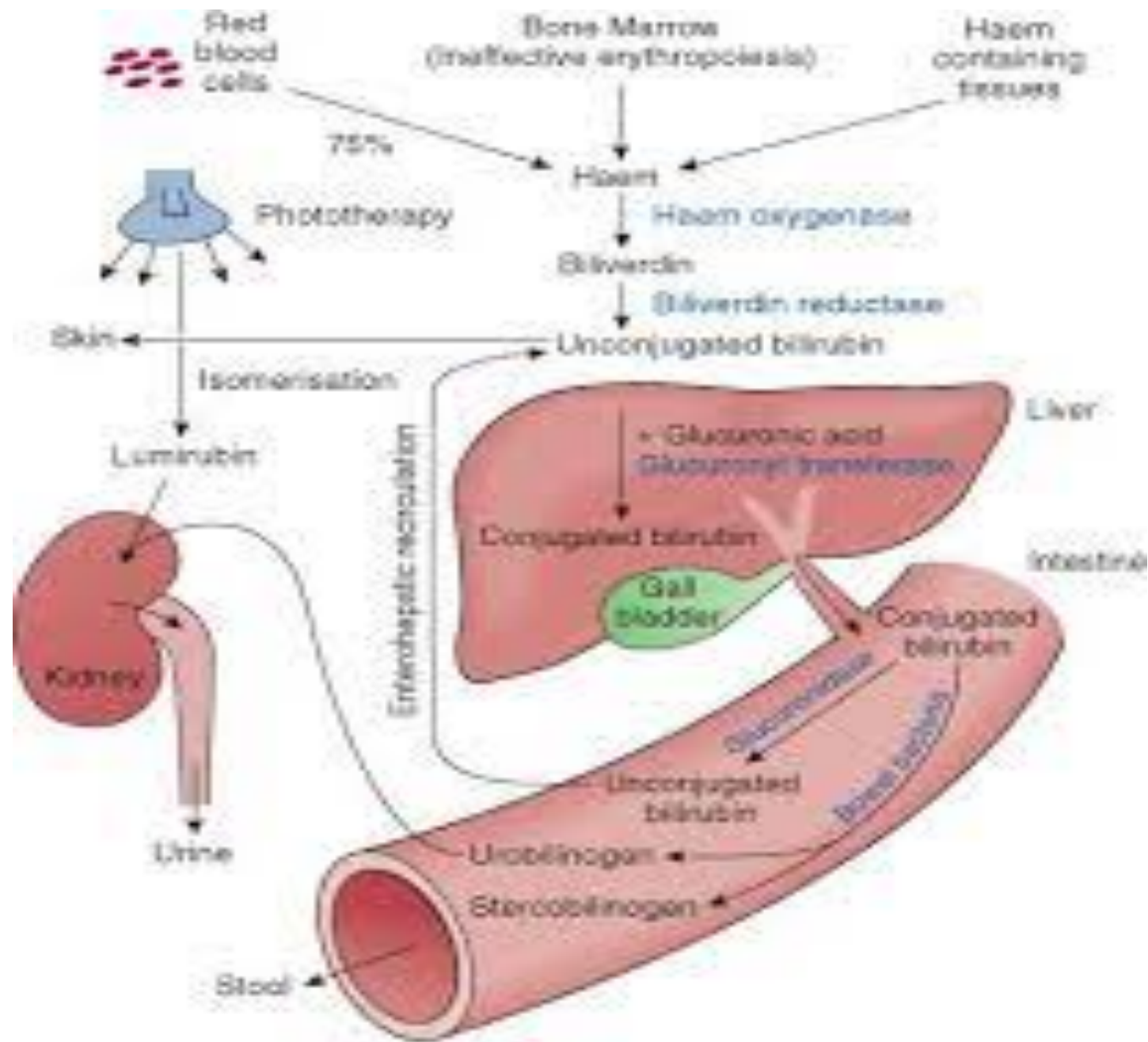
Fonction d'épuration et de détoxification

- La bilirubine libre issue de la dégradation de l'hème est toxique et peut être nocive.
- Elle parvient au foie par voie sanguine et y est transformée en bilirubine conjuguée, non toxique.
- Celle-ci est ensuite déversée dans la bile, dont elle est un des composants majeurs : c'est elle qui est responsable de la couleur jaunâtre de la bile et, lors de son évacuation par l'intestin, donne la couleur jaune / marron des selles.

Métabolisme de la bilirubine



Métabolisme de la bilirubine



Fonction d'épuration et de détoxification

La biotransformation de nombreuses substances (médicaments, toxiques, alcool est assurée par le foie par deux mécanismes:

Modification de la molécule par oxydation, réduction, hydrolyse avec production de métabolites inactifs ou activation de molécules inactives (prodrogues)

Conjugaison par des enzymes dont l'UDP glucuronyl transférase à des substances polaires (glycine, acide glucuronique), ce qui favorise leur élimination

Fonction biliaire

Voie d'excrétion et d'élimination de nombreux métabolites

Stockée dans la vésicule biliaire puis libérée lors des repas

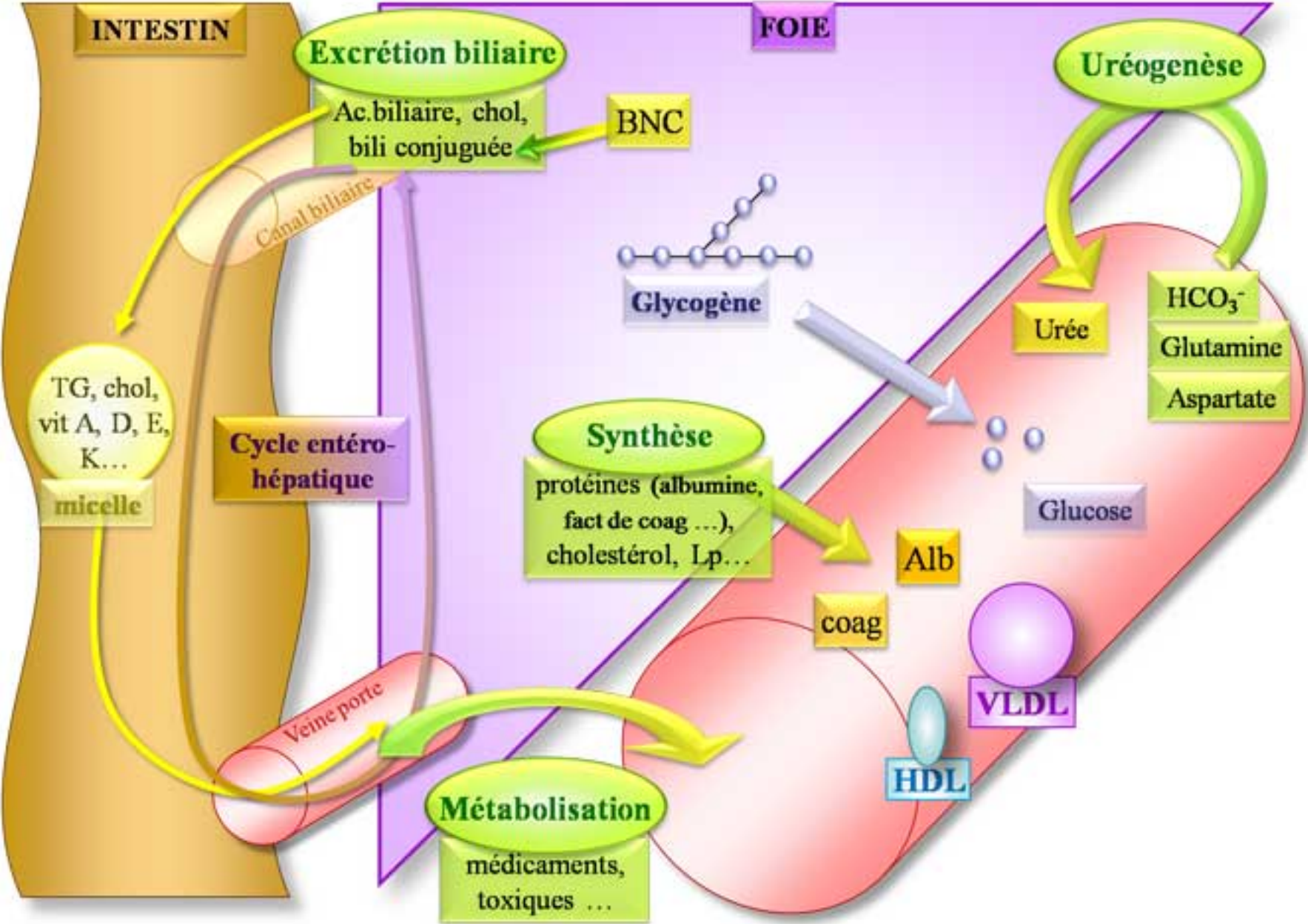
Production de bile de façon continue 500 - 800 ml de bile par jour

Constituants de la bile: acides et sels biliaires, riche en électrolytes (bicarbonate...), en composés organiques, en enzymes, bilirubine, des immunoglobines A et des micelles formées de sels biliaires, de cholestérol et de phospholipides.

La bile est nécessaire à l'émulsion, la digestion et l'absorption des lipides grâce aux acides et sels biliaires, cofacteurs de la lipase pancréatique indispensable à l'émulsion et à la digestion des graisses

La bile a aussi pour fonction de transporter jusqu'à l'intestin les produits liposolubles à éliminer après leur passage dans le foie

En résumé



Exploration

Ensemble de marqueurs sériques regroupés en marqueurs de syndrome (Imagerie)

Exploration

► Marqueurs biochimiques en Hépatologie

| Enzymatiques | Non enzymatiques |
|--------------------------------|--|
| Transaminases | Fer sérique |
| A glutathion S transférase | Pigments biliaires |
| Lactate déshydrogénase | Bilirubine- Biliverdine |
| Ornithine carbamyl transférase | Sels et acides biliaires |
| Phosphatase alcaline | Lipides plasmatiques |
| GGT | Cholestérol, phospholipides |
| 5 nucléotidase | Facteurs de la coagulation (TP, facteur V) |
| Leucine aminopeptidase | Albumine |
| 3 stéroïde déshydrogénase | Cholestérol estérifié |
| | Urée et ammoniac |
| | Protéines plasmatiques (γ globulines, Ig M) |
| | Anticorps antimitochondriaux |
| | Dosage des antigènes viraux |
| | Alphafoeto-protéine |

Exploration

- Prélèvement de sang **veineux** au pli du coude, de préférence le matin **à jeun**
- **Eviter l'hémolyse**
- Hémolyse fausse les résultats :
- Transaminase 10x> dans GR que dans le plasma
- LDH dans le GR est égale à 100 X celle du plasma
- Centrifuger à 3000 trs/mn pendant 5mn, recueillir le surnageant (sérum ou plasma)
- **Stabilité 7 jours entre 4 et 8°C ; 2 mois à -20**

Exploration

POCT= Tube sec , anticoagulants à proscrire

Activité de la LDH stable plusieurs jours **16-20°C**

LAP: Conservé dans la glace et traité sans délai.

Les Marqueurs de syndromes

➤ Les marqueurs de la cytolyse

Le syndrome de cytolyse est caractérisé par la lyse du contenu hépatocytaire consécutive à une agression du foie par des virus ou des toxiques dont l'alcool et les médicaments

La perte de l'intégrité cellulaire conduit à la libération du matériel intracellulaire dans la circulation sanguine. Un certain nombre de marqueurs enzymatiques sont retenus comme témoins de la lésion. Ces enzymes sont: les transaminases (ASAT et ALAT), les ALAT étant plus spécifiques du foie; ASAT mitochondriale, l'alpha-Glutathion S transférase, la lactate déshydrogénase et l'ornithine carbamyl transférase.

Les Marqueurs de syndromes

► Les marqueurs de la cytolyse

Cytoplasme :
Transaminases,
Isoenzyme 5 de
la LDH

Mitochondrie

Ornithine Carbamyl Transférase
Glutamate Déshydrogénase
ASATm
Malate Déshydrogénase

Membrane plasmique:
Gamma Glutamyl
Transférase
Phosphatases alcalines
5' Nucléotidase

► Les marqueurs de la cytolyse

- Les deux transaminases, **ASAT** ou **TGO** ou **SGOT**, et **ALAT** ou **TGP** ou **SGPT**, sont certainement les deux examens biochimiques les plus demandés
 - Sont abondantes dans le **foie** et les **muscles**
 - Enzymes libérées dans la circulation en cas de lésions cellulaires, donnant une bonne indication du fonctionnement du foie
 - Activités augmentent dans les cytolyses hépatique, cardiaque, musculaire et rénale-
 - **Spécificité** pour le foie devient excellente au-delà de leur augmentation par un facteur 10, soit 300 à 400 U/L.

► Les marqueurs de la cytololyse

Dosage

- *Réaction principale + réaction auxiliaire indicatrice couplée aux coenzymes nicotiniques*

ALAT(TGP)

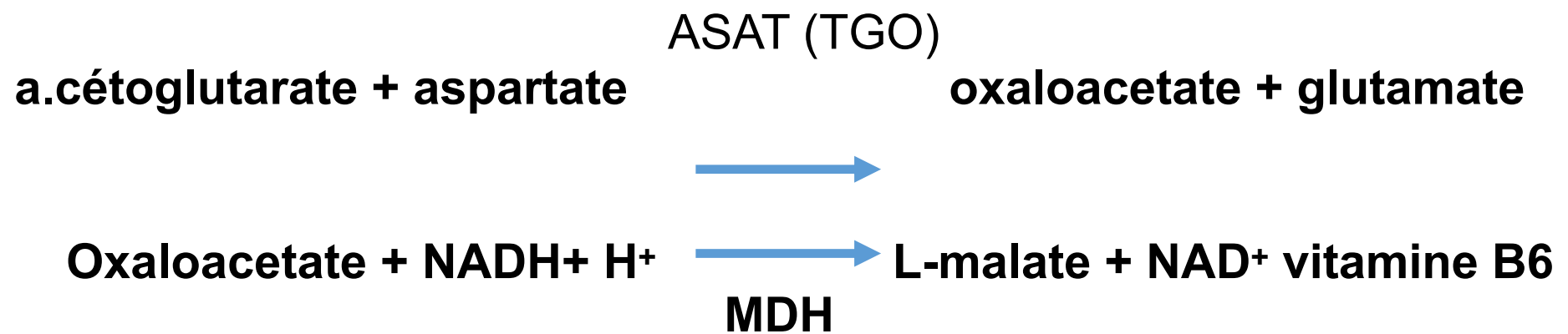


Vitesse d'oxydation du NADH proportionnelle à activité catalytique de ALAT mesurée par diminution de l'absorbance à 340 ou 366nm

Valeurs physiologiques dans le plasma :

- ALAT : **5 à 35 UI/L** ; < **35** (homme) et < **32** (femme) U/L

► Les marqueurs de la cytololyse



La vitesse d'oxydation du NADH proportionnelle à activité catalytique de ASAT mesurée par diminution de l'absorbance à 340 ou 366nm

Valeurs usuelles : **5-40 UI/L**;
< **43** (homme) et < **32** (femme) U/L

► Les marqueurs de la cholestase

☐ Le syndrome de cholestase traduit l'ensemble des perturbations liées à une diminution ou interruption de la sécrétion biliaire. On distingue les cholestases intra-hépatiques par atteinte hépatocytaire ou obstruction des canalicules biliaires, des cholestases extra-hépatiques le plus souvent lithiase ou tumeur de la tête du pancréas.

Les marqueurs de la cholestase sont **enzymatiques** et **non enzymatiques**.

➤ Les marqueurs de la cholestase

☐ Les marqueurs non enzymatiques :

- **La bilirubine:** augmentation de la bilirubine en particulier conjuguée
- **Les tests de la coagulation**

En cas de cholestase prolongée, la malabsorption des lipides due à un défaut d'apport d'acides biliaires dans l'intestin installe une carence en vitamine K (dépend la synthèse des facteurs du complexe prothrombinique(II, VII, IX, X))

On a une baisse du taux de prothrombine normalisée après injection IM de vitamine K (Test de KOLLER). Test positif

Le dosage du facteur V(non vitamine K dépendant) reste normal (ce qui différencie une baisse de TP due à une insuffisance hépatocellulaire)

□ Les marqueurs enzymatiques

les marqueurs enzymatiques de la cholestase sont toujours augmentés.

- Les PAL

Il faut tenir compte des variations physiologiques: l'enfance, la grossesse et des variations pathologiques de ces enzymes: hyperthyroïdie, carence en vitamine D.

- **La γ GT**: γ Glutamyltransférase: marqueur sensible mais peu spécifique. La γ GT est inductible par l'alcool et par de nombreux médicaments (contraceptifs oraux, phénobarbital).

- **La 5' nucléotidase** : son élévation est parallèle à celle des PAL mais elle n'est pas inductible comme la γ GT; elle est intéressante dans le suivi des hépatopathies toxiques.

- La leucine aminopeptidase

Elle est présente dans les cellules des petits canaux biliaires. Ses variations sont identiques à celles des PAL dans les atteintes hépatobiliaires.

□ Autres marqueurs de la cholestase

- Les sels et acides biliaires

L'accumulation cutanée d'acides biliaires serait responsable du prurit qui accompagne le syndrome de cholestase.

Le dosage des acides biliaires totaux utilise la 3 alpha stéroïde déshydrogénase

- Les pigments biliaires

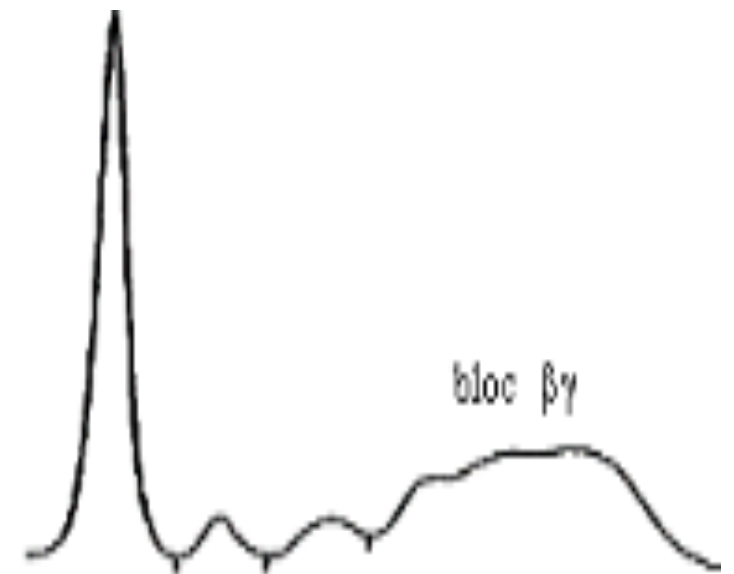
Recherche des pigments biliaires dans les urines par les bandelettes réactives

- Lipides plasmatiques

La recherche de cholestérol et phospholipides excrétés dans la bile

- Les protéines plasmatiques

Une augmentation des γ globulines et d'Ig M sont notées

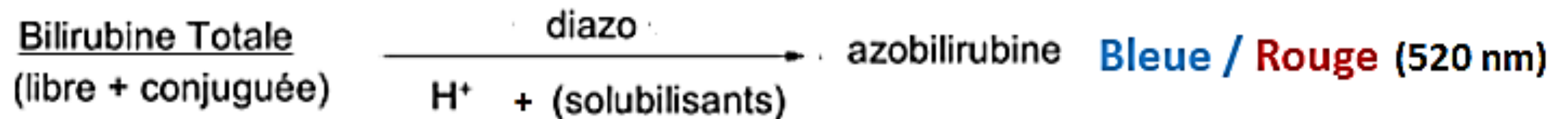


➤ Dosage de la bilirubine

- La bilirubine est un pigment jaune provenant de la dégradation de l'hémoglobine
- L'accumulation anormale dans le sang et les tissus détermine un ictère.

► Dosage de la bilirubine

- Méthode colorimétrique : diazoreaction de Jendrassik-Grof.
- Utilise Le diazoréactif ; (*l'acide sulfanilique diazoté*)



- La vitesse d'apparition du composé coloré est proportionnelle à la quantité de bilirubine

Les phosphatases alcalines (PAL)



- **Enzymes membranaires ubiquitaires : foie, os, rein, intestin, placenta (éliminées par bile)**
- **Sang: activité PAL correspond à 3 isoenzymes: hépatique(60-70%), osseuse (30-40%), intestinale (0-10%) séparables par électrophorèse.**
- Comme les γ GT, c'est un marqueur de la **cholestase**.
- **Rôle : Hydrolyse des liaisons ester phosphoriques d'une large variété de substrats en milieu alcalin et libération d'acide phosphorique**

méthode colorimétrique.

ParaNitroPhénylPhosphate (PNPP) + H₂O $\xrightarrow{\text{PAL}}$ ParaNitroPhénol (PNP) (jaune) + Phosphate

- Catalyse l'hydrolyse du paranitrophénylphosphate (PNPP) en paranitrophénol et acide phosphorique
- → mesure de la vitesse d'apparition du PNP (jaune) à 410nm par spectrophotométrie en milieu alcalin (tampon tris) : vitesse d'↗ absorbance
- Séparation isoenzymes PAL par électrophorèse sur gel d'agarose à pH alcalin
- Fraction osseuse thermolabile (56°C pdt 10mn)

Variations physiologiques:

- Adulte : 100 à 290 UI/L
- Enfant en période de croissance : 180 à 1200 UI/L
-  au 3^{ème} trimestre de grossesse
-  Remaniement osseux (vieillesse)

Interférences médicamenteuses

- Médicaments **augmentant** activité PAL: Anticoagulants, antiépileptiques (+20%)
- Médicaments **diminuant** activité PAL: Hypolipémiantes, contraceptifs oraux (-10%)

□ Les marqueurs de fibrose

□ Accumulation excessive d'une matrice extracellulaire (MEC) de composition altérée dans le parenchyme

□ Déséquilibre entre synthèse, dégradation et dépôt des molécules qui la composent

□ Le développement de la fibrose est un processus dynamique pour lequel il n'existe pas de mécanisme spécifique selon l'étiologie

□ Conséquence de toutes les agressions chroniques du foie (alcoolique, virale, métabolique)

Dans la fibrose hépatique, il existe une diminution de la synthèse et de l'activité des enzymes de dégradation MMP, avec comme conséquence le remplacement du tissu normal par du tissu cicatriciel.

Méthodes invasives:

☒ l'examen de référence: **ponction biopsie hépatique** :

permet d'évaluer la sévérité de la fibrose et d'identifier les différents types de lésions hépatiques (score METAVIR)

Inconvénients

non-représentativité de l'ensemble

du tissu hépatique

Geste invasif à risque

Coût

mise au point de moyens non invasifs, peu coûteux et fiables

Méthodes non invasives:

• Fibroscan

☐ Fait appel à la méthode physique de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore qui permet d'évaluer l'élasticité du parenchyme hépatique qui est proportionnelle à la fibrose.

☐ Le principe repose sur la transmission percutanée d'une vibration à la surface du foie et la mesure de la vitesse de propagation de l'onde vibratoire.

☐ Marqueurs biologiques

- Fibrotest
- APRI
- Fibromètre
- Hepascore

Marqueurs
sériques ou
biomarqueurs



**Fibrose
fonctionnelle**

☐ Marqueurs biologiques

• Marqueurs directs

☐ molécules liées au métabolisme de la MEC

☐ quantifiables dans le sérum.

☐ reflet de la synthèse ou de la dégradation collagénique. .

- l'acide hyaluronique ;

- Le propeptide N-terminal du procollagène de type III (PIIINP) ;

- Autres

❖ La laminine, le collagène de type IV ou son fragment 7S

❖ Les métalloprotéases matricielles (MMPs) et leurs inhibiteurs (TIMP)

• Marqueurs indirects

reflet de l'altération des fonctions hépatiques et non des représentants de la MEC.

- Les transaminases : ASAT-ALAT
- La gamma GT
- La bilirubine totale
- L'urée
- L'alpha 2 macroglobuline
- L'haptoglobuline
- L'Apo A1
- Le taux de prothrombine
- Le nombre de plaquettes

En résumé en cas de fibrose:

Augmentation de

- Transaminases
- Gamma-Glutamyl-Transférase
- l'alpha-2 macroglobuline
- Bilirubine

Diminution de

- Haptoglobine
- Urée
- L'apolipoprotéine A1
- Taux de prothrombine
- Plaquettes

Score des méthodes d'exploration

• Score des méthodes invasives

☐ Score METAVIR

☐ Le score Métavir synthétise les résultats d'évaluation semi quantitative de la biopsie hépatique suivant deux paramètres :

- L'activité nécro-inflammatoire : A
- Fibrose: F

| | Activité (nécrose et inflammation) | Fibrose |
|----------|------------------------------------|---------|
| Absente | A0 | F0 |
| Minime | A1 | F1 |
| Modérée | A2 | F2 |
| Sévère | A3 | F3 |
| Cirrhose | | F4 |

Score METAVIR \geq F2 : fibrose dite
cliniquement significative

Les scores biologiques de fibrose hépatique

- ☐ Des scores combinant des marqueurs biologiques ont été proposés afin d'améliorer les performances diagnostiques de tests qui pris individuellement ont peu de valeur diagnostique.
- ☐ Ces scores associent des paramètres biologiques pour lesquels le développement de la fibrose induit soit une modification de la production, soit une diminution de l'élimination hépatique.

La standardisation des méthodes de dosages des différents paramètres de ces scores paraît indispensable pour permettre leurs utilisations.

Certains de ces scores sont des formules calculées, basées sur des paramètres biologiques communément mesurés (APRI)

D'autres scores sont des formules brevetées, incluant un algorithme protégé ; c'est le cas du Fibrotest®, du Fibromètre® et de l'Hepascore®

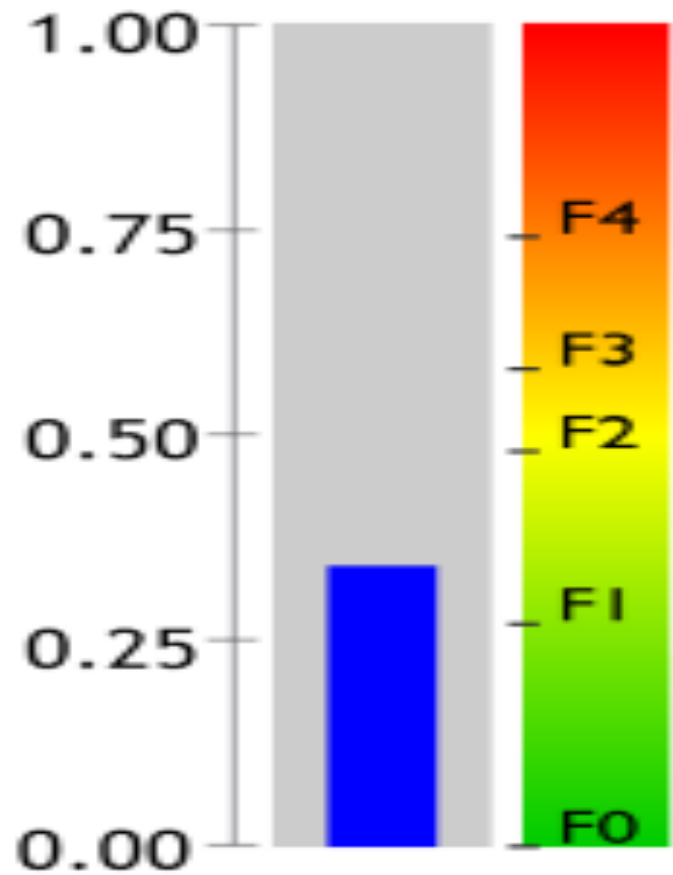
Le Fibrotest

- ☐ Premier test de fibrose commercialisé et actuellement le plus évalué
- ☐ Le test le plus performant à tous les stades de fibrose : du foie sain à la cirrhose
- ☐ Il repose sur un algorithme combinant 5 paramètres ajustés selon l'âge et le sexe
 - alpha-2 macroglobuline
 - haptoglobine
 - apoA1
 - GGT
 - bilirubine totale

Nom du test



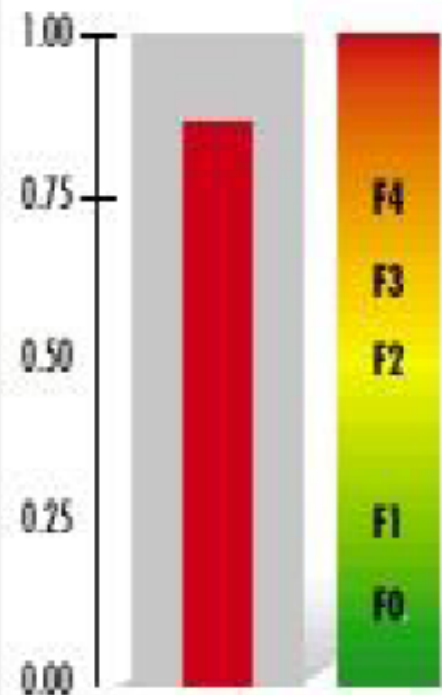
FibroTest



Score: 0.31
(F1)

Le résultat
de 0 à 1

Son interprétation
(voir ci-contre)



| FibroTest | Estimation du stade de fibrose |
|-----------|--------------------------------|
| 0,75-1,00 | F4 |
| 0,73-0,74 | F3-F4 |
| 0,59-0,72 | F3 |
| 0,49-0,58 | F2 |
| 0,32-0,48 | F1-F2 |
| 0,28-0,31 | F1 |
| 0,22-0,27 | F0-F1 |
| 0,00-0,21 | F0 |

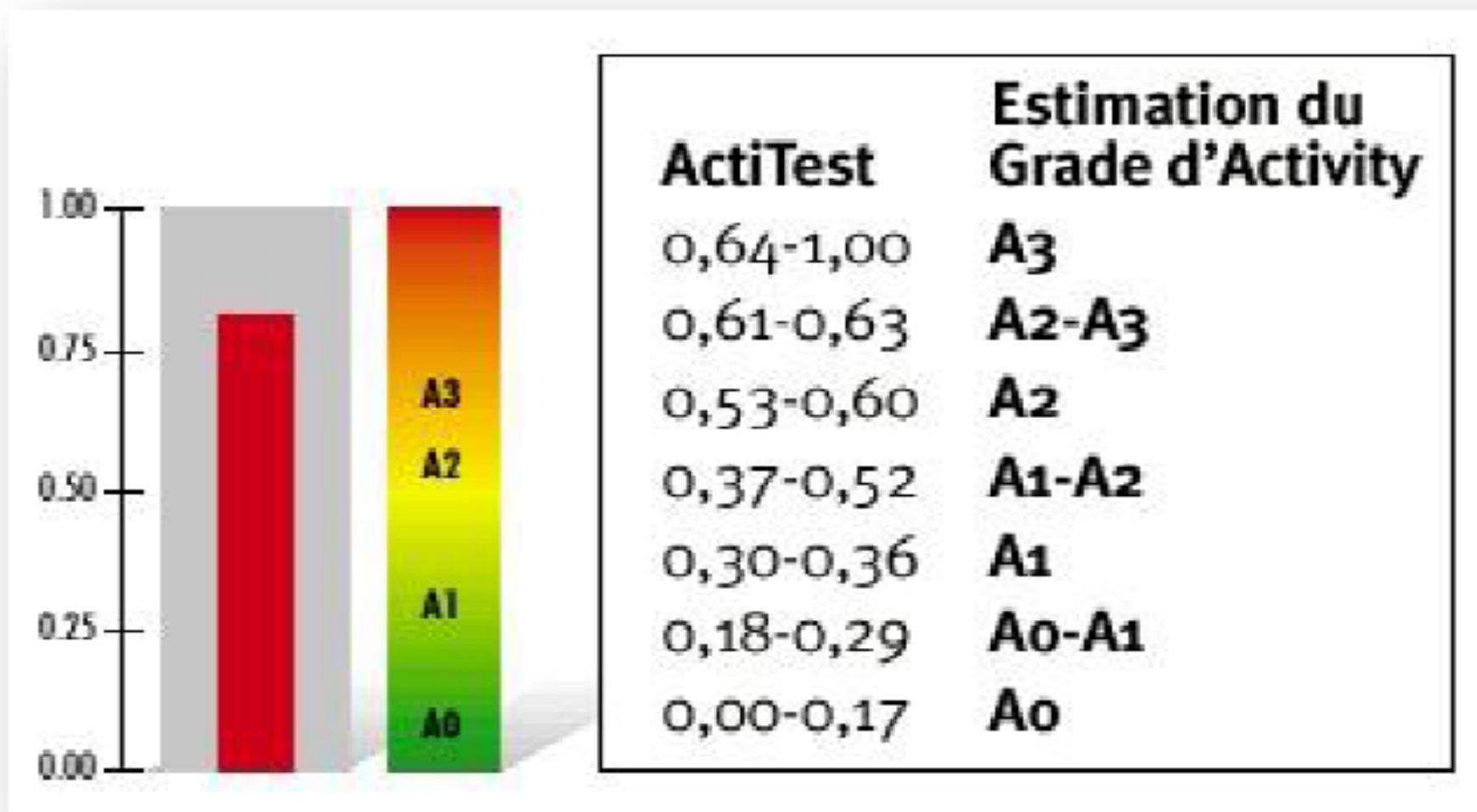
Un score $< 0,1$ permet d'éliminer l'existence d'une fibrose cliniquement significative

Un score $> 0,6$ permet de l'affirmer avec une probabilité $> 90\%$

Actitest

- ☐ Quand la combinaison des paramètres de Fibrotest associe en plus les résultats de l'ALAT, un deuxième algorithme de calcul permet de déterminer un score d'activité (Actitest ®) qui évalue les lésions nécrotico-inflammatoires du foie
- ☐ Le résultat est rendu comme un score de 0 à 1 proportionnel à l'importance de l'activité avec une conversion en système de Métavir de A0 à A3.

- Vert (Fibrose minime ou absente)
- Orange (Fibrose modérée)
- Rouge (Fibrose importante)



Fibromètre

- ☐ Une des caractéristiques de ce test est de se décliner de manière spécifique différentes causes (virales, alcoolique, stéatopathies), avec une formule adaptée à chaque cause.
- ☐ Le seul test permettant une quantification de la fibrose par estimation de l'aire de fibrose(% de fibrose) pour les **hépatopathies virales** ou **alcooliques**

Fibromètre virus®

- Alpha 2-macroglobuline
- acide hyaluronique
- ASAT
- TP
- Plaquettes
- Urée
- Âge

Fibromètre alcool®

- Alpha 2-macroglobuline
- Acide hyaluronique
- TP
- Âge

Fibromètre stéatopathies®

- Glycémie
- ASAT
- Ferritinémie
- Plaquettes
- ALAT
- Poids
- Âge

Hepascore

☒ Associe:

- Âge , Sexe
- Acide hyaluronique
- α 2 macroglobuline
- Bilirubine
- γ GT

☒ Ce score présente l'avantage d'être public et disponible gratuitement

APRI

- **AST to platelet ratio index**

- Ce score inclut l'activité ASAT et le nombre de plaquettes

- $$\text{APRI} = \frac{\text{ASAT (n*LSN)}}{\text{plaquettes (Giga/L)}} \times 100$$

- Vise à la simplification maximale des marqueurs utilisés

- Score validé pour les **hépatites virales** et **alcooliques** et non pour les autres pathologies

❑ Les marqueurs de l'insuffisance hépatocellulaire

❑ Ce syndrome est défini par des manifestations cliniques et biologiques secondaires à l'altération des fonctions hépatocytaires.

Le syndrome d'insuffisance hépatocyttaire est défini par l'ensemble des manifestations en rapport avec une diminution ou un arrêt des fonctions de l'hépatocyte.

Il en résulte une diminution ou une altération de toutes les fonctions de l'hépatocyte. Les signes biochimiques reflètent soit un défaut de synthèse ou soit un défaut d'excrétion de substances normalement excrétées par le foie.

❑ Les marqueurs de l'insuffisance hépatocellulaire

- **Diminution des facteurs de la coagulation**

Une diminution du taux de prothrombine en dessous de 70% est observée dans les insuffisances hépatocellulaires graves.

L'abaissement du facteur V est plus spécifique des **insuffisances hépatocellulaires** et permet d'écartier une cholestase avec défaut d'absorption de la vitamine K.

- **Albumine**: le dosage de l'albumine est déterminé par spectrophotométrie avec le vert de Bromocrésol ou par électrophorèse des protéines.

- **Autres protéines**: la transferrine, l'haptoglobuline ou la Retinol Binding Protein peuvent être dosées par méthode immunologique.

- **Le cholestérol**

- **Urée**: on note une diminution de la concentration plasmatique d'urée et une élévation de l'ammoniaque.

Applications

| HYPERTRANSAMINASEMIE | EXAMENS COMPLEMENTAIRES | ETIOLOGIES FREQUENTES |
|---|--|--|
| Augmentation aigue importante (>10X la normale) | NFS Sérologie Imagerie | Hépatites virales aigues A, B Causes médicamenteuses Causes toxiques Lithiase de la voie biliaire principale |
| Augmentation aigue modérée (3-10X la normale) | NFS Sérologie | Hépatites virales A, B Autres causes infectieuses :EBV, CMV, HSV, Toxoplasmose Alcool, surcharge pondérale, atteintes hépatobiliaires chroniques |
| Augmentation chronique (<3X la normale) | Sérologie, glycémie, bilan lipidique, électrophorèse des protides, bilan martial, auto-anticorps | Hépatites virales C, B Stéatose hépatique du diabète, des dyslipidémies, de l'obésité Alcoolisme (ASAT/ALAT>1) Hépatites auto-immunes Hémochromatoses génétiques, maladie de Wilson |

Applications

- ❑ Les ALAT et les ASAT évoluent généralement de façon concomitante mais, lors d'élévations modérées, on peut observer une prédominance des ALAT qui sont un indicateur plus spécifique d'atteinte hépatique, en particulier nutritionnelle
- ❑ **Une augmentation des transaminases** peut refléter des troubles nutritionnels, notamment une obésité (mais cette augmentation n'est pas corrélée à l'intensité de l'obésité), un diabète mal contrôlé ou encore un régime hypercalorique ayant entraîné des troubles hépatiques.
 - Si les ASAT sont supérieures aux ALAT, il peut s'agir d'une atteinte musculaire (le dosage de la créatine phosphokinase [CPK] permet alors de confirmer le diagnostic), d'une hépatite alcoolique ou d'une cirrhose.
- ❑ **Les valeurs des ASAT peuvent baisser au cours de la grossesse. Une injection intramusculaire ou un exercice physique très intense peut, *a contrario*, induire une élévation des ASAT.**

- Une origine médicamenteuse doit toujours être évoquée devant une hypertransaminasémie, en particulier chez un sujet âgé.

Médicaments régulièrement incriminés à l'origine d'hypertransaminasémies:

- Anti-infectieux:

Antituberculeux, Antirétroviraux, Amoxicilline, Télithromycine

- Anti-inflammatoires/immunosuppresseurs

Anti-inflammatoires non stéroïdiens, Paracétamol, Allopurinol, Azathioprine, Méthotrexate

- Hypolipémiants et antidiabétiques:

Fibrates, Statines , Sulfamides

- Psychotropes :

Anticonvulsivants , Neuroleptiques , Antidépresseurs

- Divers

Anticoagulants, Amiodarone, Bosentan , BCG-thérapie , Herbes médicinales

Applications

- **ASAT mitochondriale**

Distinction par **électrophorèse**

Résulte de lésions mitochondriales des hépatocytes
(hépatites aiguës et chroniques)

son augmentation est marqueur gravité hépatites aiguës

Non effectuée en routine

- ↑ rapport ASATm/ASAT totale, en faveur de maladie chronique d'origine toxique
- (hépatite médicamenteuse, alcoolique ou autres toxiques)

□ **Le rapport ASAT/ALAT:** normalement compris entre 1,3 et 1,6

- En cas d'atteinte hépatique, l'**hypertransaminémie** prédomine sur l'ALAT.

Leur retour à la normale signe la guérison, une nouvelle augmentation, une rechute et un maintien élevé montrent le passage à la chronicité d'une hépatite

Applications

- Les macro-ASAT sont une cause reconnue d'élévation isolée et persistante des aspartate aminotransférases (ASAT)
 - Association clairement définie entre macro-ASAT et immunoglobuline monoclonale.
 - Il s'agit de complexes de haut poids moléculaire,
 - Leur pathogénie est inconnue,
 - souvent de signification bénigne,
 - leur association à de nombreuses maladies auto-immunes et hépatiques a été décrite.

| | Examens complémentaires | Etiologies fréquentes |
|-----------------------------|--|--|
| Bilirubine libre élevée | <u>Causes hépatiques</u> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Gilbert et Crigglar-Najjar - Ictère du prématuré | <u>Causes extra-hépatiques</u> <ul style="list-style-type: none"> - Anémies hémolytiques constitutionnelles ou acquises - Maladies hémolytiques du NNé |
| Bilirubine conjuguée élevée | <u>Causes intra-hépatiques</u> <p>Médicaments Hépatites virales, parasitaires, autoimmunes Carcinomes primitifs ou 2d du foie (AFP, CA19-9, ACE) Cirrhose biliaire primitive Cholestase gravidique</p> | <u>Causes extra-hépatiques</u> <p>Lithiase du cholédoque Cancer du pancréas Carcinome des voies biliaires</p> |
| Bilirubine mixte élevée | Hépatites virales Toxiques | |

FIN