

SEMILOGIE BIOLOGIQUE HEPATIQUE

D. Guyader

Ce cours aborde les examens de laboratoire qui permettent de préciser les mécanismes d'atteinte des fonctions hépatiques. Il existe 4 grands syndromes biologiques hépatiques :

- le syndrome de cytolysse
- le syndrome de cholestase
- le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire
- le syndrome mésenchymateux.

Ces syndromes complètent et précisent les syndromes cliniques hépatiques. Ils sont diversement associés au cours d'une maladie hépatique. C'est l'expression de l'atteinte (prédominance d'un syndrome sur l'autre) qui permet de s'orienter dans le diagnostic.

I. Le syndrome de cytolysse

Il traduit une atteinte de la membrane hépatocytaire¹. Cette atteinte peut être une destruction de la membrane qui définit la nécrose hépatocytaire ou une augmentation de la perméabilité membranaire. Par conséquent, les substances normalement contenues dans l'hépatocyte vont être relarguées dans les sinusoides et leur concentration dans le sang périphérique va augmenter. Les substances dosées en clinique et qui permettent d'apprécier l'existence et l'intensité de la cytolysse sont les transaminases.

1. Elevation des transaminases sériques

Les transaminases (ou amino transférases) sont des enzymes hépatocytaires dont la fonction est de catalyser des réactions de transfert d'un groupe aminé d'un acide alpha-aminé à un acide alpha-cétonique. Il existe 2 transaminases dont le coenzyme est la vitamine B6 (phosphate de pyridoxal) :

- ASAT = Aspartate Amino Transferase².
- ALAT = Alanine Amino Transferase³.

Le taux des transaminases revient rapidement à la normale lorsque la cause de l'atteinte hépatocytaire est supprimée. La demi-vie de l'ASAT est plus courte que celle de l'ALAT⁴. Certaines notions importantes sont à bien connaître pour interpréter les variations du taux sérique des transaminases

a) La valeur diagnostique du rapport ASAT/ALAT

Le foie contient plus d'ALAT que d'ASAT. Ainsi, la cytolysse qui accompagne les maladies de foie prédomine habituellement en ALAT. Il y a deux exceptions importantes à cette règle :

¹ Le terme cytolysse hépatique se définit comme son nom l'indique par la lyse de la cellule hépatique qu'est l'hépatocyte.

² ASAT catalyse la réaction ; aspartate + alpha-cétoglutarate = oxaloacetate + glutamate. Son ancienne dénomination (encore usitée) est TGO pour Transaminase Glutamo Oxaloacétique.

³ ALAT catalyse la réaction : alanine + alpha-cétoglutarate = pyruvate + glutamate. Son ancienne dénomination (encore usitée) est TGP pour Transaminase Glutamo Pyruvique.

⁴ La demi-vie de l'ASAT est de 17 heures. La demi-vie de l'ALAT est de 45 heures

Version Septembre 2005

- Lorsque la cytolyse est provoquée par un excès de consommation de boissons alcoolisées (on parle d'hépatite alcoolique), la cytolyse prédomine en ASAT. Le rapport ASAT/ALAT est > 1 .
- Lorsqu'une maladie hépatique est au stade de cirrhose, et ceci quelle que soit l'étiologie de la maladie hépatique, la cytolyse peut devenir prédominante en ASAT.

b) Les ASAT ne sont pas spécifiquement hépatocytaires :

D'autres cellules contiennent des ASAT, en quantité toutefois inférieure à celle contenue dans les hépatocytes. Il s'agit surtout des cellules musculaires, notamment myocardiques : Les cellules musculaires contiennent plus d'ASAT que d'ALAT.

Il faut donc savoir évoquer la nature musculaire⁵ d'une cytolyse lors des élévations modérées des transaminases qui prédominent en ASAT. En cas de difficulté diagnostique, il faut doser des enzymes spécifiques des cellules musculaires comme la créatine kinase (élevée dans les maladies musculaires et normale dans les atteintes hépatiques).

c) En pratique :

- Une élévation importante des transaminases (supérieure à 10 fois la limite supérieure des valeurs normales du laboratoire) témoigne d'une cytolyse hépatique. Si le rapport ASAT/ALAT > 1 , il faut évoquer une hépatite alcoolique ou une atteinte des régions centrolobulaires par des mécanismes vasculaires.
- En cas d'élévation modérée des transaminases, il faut prendre garde à une élévation qui prédomine sur les ASAT. Il peut s'agir d'une cytolyse hépatique provoquée par l'alcool ou survenant sur une maladie au stade de cirrhose. Il peut aussi s'agir d'une élévation des transaminases d'origine musculaire. En cas de doute il faut doser la créatine kinase.

2. Autres perturbations biologiques du syndrome de cytolyse.

Il ne s'agit pas ici d'anomalies qu'il faut rechercher pour évaluer une maladie du foie mais des conséquences de la cytolyse sur des substances qui sont dosées fréquemment en médecine. Il faut savoir que la cytolyse à elle seule entraîne des modifications de ces substances et complique l'interprétation des anomalies qui peuvent être notées.

a) Elévation des variables sériques de charge en fer⁶

Il s'agit d'une élévation du fer sérique, de la saturation de la transferrine, et de la ferritinémie. Ces perturbations sont facilement explicables lorsqu'on sait que le foie est un site de stockage préférentiel du fer dans l'organisme.

b) Elévation de la LDH

La LDH (lactate-déhydrogénase) est une enzyme fréquemment dosée pour rechercher une hémolyse⁷. Le dosage de l'enzyme total est ininterprétable pour rechercher une hémolyse lorsqu'il existe une cytolyse hépatique. L'hépatocyte contient essentiellement l'iso-enzyme LDH5 de la LDH.

⁵ Les causes de cytolyse musculaire peuvent être variées (écrasements prolongés de la masse musculaire, myopathies endocriniennes révélant notamment une hypothyroïdie, myopathies génétiques, infarctus du myocarde...).

⁶ Le fer sérique est transporté dans le sérum par une protéine qui est la transferrine. Chaque molécule de transferrine peut fixer 2 atomes de fer. Le pourcentage de sites de la transferrine occupés par le fer définit le coefficient de saturation de la transferrine qui est normalement inférieur à 45%. Lorsque le fer sérique augmente, la saturation de la transferrine augmente. La ferritine est une protéine de stockage du fer. Chaque molécule de ferritine peut fixer 4500 atomes de fer.

⁷ Une hémolyse est une cytolyse des globules rouges

c) Elévation de la γ GT

La γ GT est une enzyme hépatocyttaire qui augmente en cas de cholestase (cf infra). Cependant, son activité sérique augmente fréquemment de façon modérée en cas de cytolysse en l'absence de toute cholestase.

II. Le syndrome de cholestase

Le syndrome de cholestase⁸ ne témoigne pas d'une atteinte de la membrane hépatocyttaire mais d'une atteinte des mécanismes d'excrétion biliaire. Il faut d'emblée prendre conscience du fait que les conséquences biologiques du syndrome de cholestase qui définissent le syndrome biologique de cholestase sont les mêmes quel que soit le niveau d'atteinte biliaire :

il peut s'agir d'un obstacle sur les voies biliaires macroscopiques (on parle de cholestase obstructive) tels que peuvent le réaliser

- il peut s'agir d'une atteinte cellulaire touchant les cellules épithéliales des voies biliaires interlobulaires⁹ ou le pôle biliaire des hépatocytes (cholestase non obstructive).

Les conséquences de la cholestase sont en rapport (i) d'une part avec l'accumulation dans l'hépatocyte et par voie de conséquence (reflux dans le sang sinusoidal) dans le sang périphérique, des substances normalement excrétées par voie biliaire et (ii) d'autre part avec la diminution de ces substances dans la lumière digestive.

1. Augmentation de la bilirubine conjuguée sérique

Les globules rouges ont une durée de vie limitée à environ 120 jours. Lorsque leur membrane a vieilli, ils sont détruits au niveau du système réticulo-histiocytaire (rate, moëlle osseuse). L'hémoglobine est transformé à ce niveau en bilirubine non conjuguée (ou bilirubine « libre »). Cette bilirubine n'est pas hydrosoluble. Elle est fixée sur des transporteurs protéiques (et notamment l'albumine) qui lui permettent d'être véhiculée dans le sang pour être amenée au foie. Le foie capte, conjugue (avec l'acide glycuronique) la bilirubine pour la rendre hydrosoluble, et l'excrète au pôle biliaire de l'hépatocyte. Les étapes hépatocyttaires du métabolisme de la bilirubine sont actives et consomment de l'énergie¹⁰.

En cas de cholestase, les mécanismes qui sont atteints sont ceux de l'excrétion biliaire. Les étapes de captation et de conjugaison ne sont pas touchées. L'hyperbilirubinémie porte donc sur la bilirubine conjuguée. Le taux normal de bilirubine dans le sang est inférieur à 17 μ mol/l. Lorsqu'il dépasse 35 μ moles/l, survient un ictère clinique qui devient franc lorsque le taux est supérieur à 50 μ mol/l. L'ictère est inconstant dans les cholestases. Lorsqu'il est présent on parle de cholestase ictérique. Lorsqu'il est absent on parle de cholestase anictérique.

2. Augmentation de la concentration sérique des « enzymes de cholestase »

Les enzymes de cholestase sont les enzymes dont l'activité sérique augmente en cas de cholestase. Elles sont au nombre de 3 : phosphatases alcalines, 5' nucléotidases et gamma-glutamyl-transpeptidases (γ GT). Les causes de l'élévation sérique de leurs activités en cas de cholestase sont mal connues: Il ne s'agit pas d'un défaut d'excrétion biliaire mais surtout d'une augmentation de leur synthèse.

⁸ cholestase = « stase biliaire »

⁹ Les voies biliaires interlobulaires sont les canaux biliaires des espaces portes. Ces canaux ne sont vus qu'à l'étude histologique du foie et ne sont pas explorables par les techniques radiologiques ou chirurgicales.

¹⁰ Il s'agit du rappel de données indispensables à la compréhension des conséquences de la cholestase. Il serait utile par ailleurs revoir le cours sur le métabolisme de la bilirubine.

a) Phosphatases alcalines

En immunohistochimie, la phosphatase alcaline est localisée dans les microvillosités des canalicules biliaires et au pôle sinusoidal des hépatocytes.

Les phosphatases alcalines sont des enzymes que l'on retrouve également dans le placenta (expliquant l'élévation de leur activité chez la femme enceinte), et dans l'os où elles jouent un rôle important dans le métabolisme (expliquant leur élévation chez l'enfant en période de croissance et dans certaines maladies osseuses). Un fractionnement en iso-enzymes spécifiques de tissus est possible mais n'est pas utilisé en pratique courante.

b) 5' nucléotidase

La 5' nucléotidase est une phosphatase alcaline particulière. Elle est plus spécifique du foie (absence d'origine osseuse) mais elle ne doit pas être utilisée en routine car elle son dosage coûte cher et sa sensibilité est inférieure à celle des γ GT.

c) γ GT

La gamma-glutamyl-transpeptidase (γ GT) est une glycoprotéine principalement trouvée dans les membranes des cellules ayant une activité importante de sécrétion et d'absorption. Le rein et le pancréas sont les 2 organes les plus riches en activité γ GT. La concentration hépatique en γ GT est faible (5 à 10% de l'activité rénale) localisée essentiellement dans les cellules des canaux biliaires et au niveau des 2 pôles de l'hépatocyte. Cependant, du fait du poids du foie, on peut considérer que le foie contient dans l'organisme la plus forte quantité de γ GT. Le rôle physiologique de la γ GT est mal connu (catalyse des réactions de transpeptidation). La concentration biliaire de la γ GT est environ 100 fois plus importante que la concentration dans le sérum normal.

L'élévation des γ GT est le test le plus sensible de cholestase. Il ya cependant des situations où les γ GT sont élevées en l'absence de cholestase, il s'agit surtout de phénomènes d'induction enzymatique : il s'agit d'une augmentation de la synthèse des γ GT sous l'influence de substances dites « inductrices » qui sont essentiellement l'alcool et certains médicaments¹¹. La γ GT est également fréquemment augmentée dans l'hyperthyroïdie.

L'augmentation des γ GT sous l'influence d'une consommation excessive d'alcool est fréquemment utilisée comme **marqueur d'alcoolisme**. Une prise aiguë d'alcool ne modifie pas le taux de la γ GT qui n'est élevée que lorsque l'excès d'alcool est chronique. Il faut bien avoir à l'esprit que ce marqueur n'est pas sensible (de nombreux buveurs excessifs ont des valeurs normales) ni spécifique de l'alcoolisme. Lors de l'arrêt de la prise d'alcool, les γ GT se normalisent en 4 à 8 semaines. Le repérage de l'alcoolisme doit faire appel à l'interrogatoire (du patient et de l'entourage), à l'examen clinique, à la recherche des autres anomalies biologiques évocatrices (macrocytose¹², élévation de la transferrine déficiente en carbohydrates¹³ (CDT pour carbohydrate deficient transferrin) et prédominance en ASAT de la cytolyse). Aucun signe biologique n'est spécifique et c'est le groupement de ces signes qui doit attirer l'attention.

d) En pratique

Le dosage conjoint des phosphatases alcalines et des γ GT est utilisé pour rechercher une cholestase. L'élévation conjointe de ces 2 enzymes est spécifique de la cholestase. Il faut faire attention en cas d'élévation isolée de l'une des deux enzymes :

- Une élévation isolée des phosphatases alcalines est habituellement en rapport avec une maladie osseuse (car l'élévation des γ GT est plus sensible dans la cholestase que celle des phosphatases alcalines)

¹¹ tels que le phénobarbital qui est utilisé comme traitement dans l'épilepsie.

¹² Macrocytose : augmentation du volume globulaire moyen (VGM)

¹³ L'alcool provoque des modifications de la transferrine circulante qui perd une partie de ses chaînes glucidiques (perte d'acide sialique expliquant que la CDT est parfois dénommée transferrine désialylée). Une augmentation de la CDT reflète une consommation excessive d'alcool chronique. La CDT diminue au cours du sevrage d'alcool et le taux se normalise en moyenne après 4 semaines.

- Une élévation isolée des γ GT doit faire rechercher une induction enzymatique (consommation excessive non reconnue de boissons alcoolisées ou prise médicamenteuse).

3. Allongement du temps de Quick, corrigé par l'injection de Vitamine K, avec un facteur V normal

La coagulation du sang met en jeu de nombreux facteurs agissant en cascade les uns sur les autres et qui conduisent à la formation du caillot¹⁴. Parmi les facteurs de coagulation, le fibrinogène (facteur I), les facteurs II, V, VII, IX et X sont synthétisés par le foie. La vitamine K est nécessaire à cette synthèse, sauf pour le facteur V.

La coagulation du sang s'exprime par des temps de coagulation. En fonction des étapes que l'on veut étudier, il existe plusieurs temps réalisés dans des conditions différentes. Le temps de Quick explore les facteurs à synthèse hépatique. En cas de déficit de synthèse de l'un de ces facteurs, la coagulation se fait mal et le temps de Quick s'allonge.

Le temps de Quick est exprimé en secondes. Il peut aussi être exprimé sous la forme d'un rapport entre temps de Quick d'un témoin sain / temps de Quick du malade : c'est le taux de prothrombine (TP). Si le temps de Quick du malade est normal, le TP est voisin de 100%. Si le temps de Quick du malade est allongé, le TP diminue : il est considéré comme pathologique lorsqu'il est inférieur à 70%.

La cholestase provoque une carence en vitamine K car les sels biliaires sont nécessaires à l'absorption des graisses et la vitamine K est une vitamine liposoluble¹⁵. Ainsi, lorsque les réserves en vitamine K sont épuisées, il y a une diminution de la synthèse des facteurs hépatiques (qui épargne le facteur V) et donc une diminution du TP. L'administration sous-cutanée de vitamine K¹⁶ corrige le défaut de coagulation et donc normalise le TP en 48 heures. Le dosage séparé du facteur V (normal lorsque la cause de la chute du TP est une carence en vitamine K) peut être utile au diagnostic.

4. Autres signes biologiques

a) Hypercholestérolémie

Une hypercholestérolémie est fréquemment rencontrée en cas de cholestase chronique. Ceci n'est bien sûr pas spécifique de la cholestase car il y a de nombreuses étiologies d'hypercholestérolémie.

b) élévation des acides biliaires sériques

Une élévation des acides biliaires sériques est fréquente car il s'agit de composés à élimination biliaire mais leur dosage n'est pas de réalisation courante.

c) Stéatorrhée

Une stéatorrhée (augmentation de la teneur en lipides des graisses) peut se voir. Elle traduit le défaut d'absorption des graisses secondaire au déficit de sécrétion d'acides biliaires. Le rôle physiologique essentiel des acides biliaires est l'émulsion des graisses, ce qui permet l'action de la lipase pancréatique. Outre le déficit en vitamine K, il peut exister des déficits en vitamine D (pouvant provoquer une ostéomalacie¹⁷), en vitamine A (qui se traduit par des troubles de la vision nocturne), en vitamine E (pouvant être responsable de désordres neurologiques chez l'enfant).

¹⁴ Revoir la physiologie de la coagulation peut être utile à la compréhension.

¹⁵ Les vitamines liposolubles sont les vitamines A, D, E et K.

¹⁶ L'administration orale de vitamine K est inefficace puisque la cause du déficit est un trouble de l'absorption digestive.

¹⁷ La vitamine D est nécessaire à la fixation du calcium dans l'os. Les carences en vitamine D sont responsables du rachitisme chez l'enfant et de l'ostéomalacie chez l'adulte.

III. Le syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire

Il peut se définir par l'atteinte des fonctions actives du foie. Il procède essentiellement de l'atteinte des fonctions de synthèse hépatique¹⁸.

1. Hypalbuminémie

L'albumine, dont la synthèse est spécifiquement hépatique, est la protéine sérique la plus abondante (40 g/l). en raison de sa longue demi-vie (21 jours), l'hypoalbuminémie n'est pas un marqueur précoce et ne permet pas de suivre l'évolution à court terme de l'insuffisance hépatocellulaire. Bien entendu, une hypoalbuminémie ne signifie pas nécessairement la présence d'une insuffisance hépatocellulaire et il y a plusieurs causes d'hypoalbuminémie (carence alimentaire, fuite digestive, déperdition rénale par syndrome néphrotique).

2. Chute du TP, non corrigeable par la vitamine K

La demi-vie des facteurs de coagulation hépatique est brève (quelques heures à 4 jours). Ainsi, la baisse de leur concentration sérique est un marqueur précoce d'insuffisance hépatocellulaire et le meilleur moyen d'en suivre l'évolution à court terme.

Elle se traduit par un allongement du temps de Quick et donc une diminution du TP. Le facteur V est abaissé comme les autres facteurs. L'injection de vitamine K n'a aucun effet.

3. Hyperbilirubinémie mixte

Il s'agit d'une élévation du taux de bilirubine portant à la fois sur la bilirubine conjuguée et non conjuguée (hyperbilirubinémie dite « mixte »). Les mécanismes qui conduisent à l'élévation du taux sanguin de bilirubine sont multiples au cours de l'insuffisance hépatocellulaire : défaut de captation et de conjugaison de la bilirubine (amenant à une élévation de la bilirubine non conjuguée), défaut d'excrétion biliaire amenant à une élévation de la bilirubine conjuguée. On voit ici que, dans la mesure où beaucoup de phénomènes d'excrétion biliaire sont des phénomènes actifs, il vont être touchés dans l'insuffisance hépatocellulaire et qu'il n'y a donc pas d'insuffisance hépatocellulaire « pure » dans la mesure où se surajoutent des phénomènes de cholestase.

4. Autres signes

a) L'hypocholestérolémie

est un signe classique (c'est le foie qui synthétise le cholestérol)

b) Diminution de l'urée

le foie assure la synthèse de l'urée à partir de l'ammoniaque qui provient du catabolisme des protéines. La baisse de l'urée est souvent masquée par une atteinte rénale fréquente dans les maladies graves du foie.

c) Hypoglycémie

Dans certaines insuffisances hépatocellulaires majeures, des hypoglycémies peuvent survenir par atteinte de la fonction glycogénique du foie (assurant la mise en réserve du glucose et sa délivrance en dehors des repas).

¹⁸ Outre son rôle dans les fonctions de synthèse, le foie joue aussi un rôle dans le catabolisme de l'ammoniaque provenant du tube digestif. En cas d'insuffisance hépatocellulaire, la concentration d'ammoniaque augmente et ceci a été accusé d'être responsable des manifestations cliniques d'encéphalopathie hépatique. Ceci est en fait très controversé. Il n'y a pas de parallélisme entre la concentration d'ammonium (qui doit être dosé sur le sang artériel) et la survenue des manifestations d'encéphalopathie. Son dosage n'a donc pas d'intérêt.

IV. Le syndrome mésenchymateux

Ce syndrome regroupe les hyper-gammaglobulinémies polyclonales qui sont rencontrées dans les maladies hépatiques. Le nom de ce syndrome, consacré par l'usage, provient du fait que les cellules impliquées dans la genèse de ces hyper-gammaglobulinémies ne sont pas hépatocytaires.

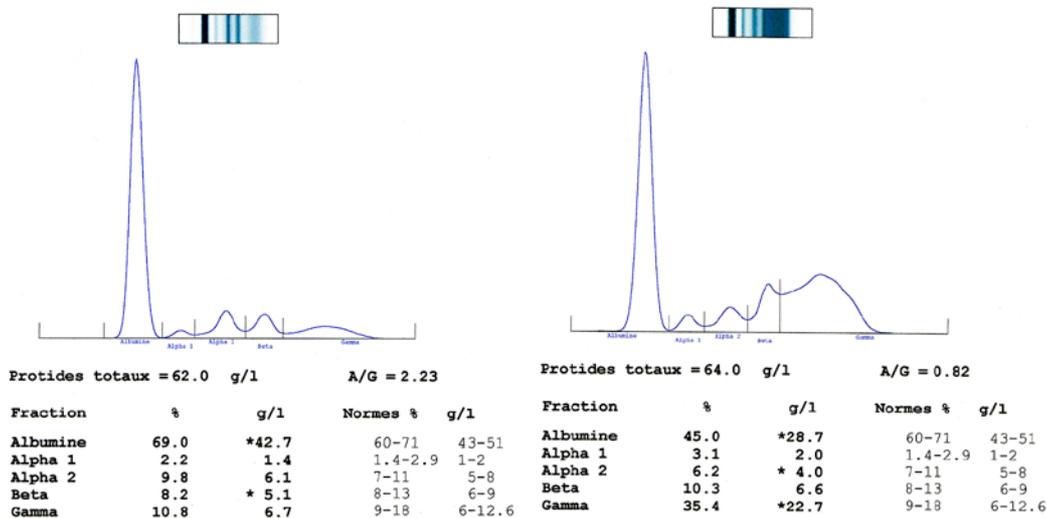
Les gamma-globulines sont constituées des anticorps. Les mécanismes pouvant expliquer l'hypergammaglobulinémie sont très variés et mal connus :

- Infiltration du parenchyme hépatique par des cellules inflammatoires dans les hépatites très actives
- Déficit de catation et de destruction des antigènes du sang portal par le foie dont c'est l'un des rôles (assuré par les cellules de Kuppfer qui sont les macrophages résidents du foie). En cas de maladie hépatique, d'une part il se développe des anastomoses porto-caves qui permettent au sang portal de « court-circuiter » le foie, d'autre part il existe une insuffisance de fonction des cellules de Kuppfer. Ces 2 mécanismes permettent aux antigènes d'atteindre le sang périphérique, où ils induisent la formation d'anticorps.
- Enfin, augmentation de la perméabilité digestive qui augmente l'antigénémie du sang porte et donc accentue le phénomène précédent.

En pratique clinique :

Une forte hypergammaglobulinémie prédominant en IgG est un signe qui oriente vers une hépatite auto-immune.

Une hypergammaglobulinémie polyclonale prédominant en IgA est un signe qui oriente vers une cirrhose et vers l'origine alcoolique de cette cirrhose. Elle donne un aspect caractéristique à l'électrophorèse car, dans la mesure où les IgA migrent entre les β et les γ globulines, il y a un aspect de comblement entre ces 2 pics qu'on appelle le « bloc $\beta\gamma$ » (cf tracé de droite ci-dessous en comparaison avec une électrophorèse normale à gauche)



En conclusion

Ces différents syndromes que nous avons vu de façon analytique ne sont bien sûr pas rencontrés isolément mais sont diversement associés au cours d'une maladie hépatique. Nous avons vu les liens qu'il pouvait y avoir entre cholestase et insuffisance hépatocellulaire. Il y a aussi une filiation directe entre cytolysse et insuffisance hépatocellulaire. Par exemple, dans une hépatite aiguë, l'importance des phénomènes de nécrose hépatocytaire conditionne l'apparition de signes d'insuffisance

Version Septembre 2005

hépatocellulaire qui sont de mauvais pronostic et peuvent signer la survenue d'une hépatite fulminante, conduisant à poser l'indication d'une transplantation hépatique¹⁹

¹⁹ *Il faut donc, pour éviter les erreurs diagnostiques, avoir bien compris la différence entre une chute du TP par insuffisance hépatique et une chute du TP par cholestase..si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris.. retournez au début et recommencez !*