

Chapitre 6

Foie-Voies biliaires

1. Embryologie
2. Anatomie du foie
3. Anatomie des voies biliaires
4. Radioanatomie
5. Histologie
6. Physiologie
7. Sémiologie
8. Examen d'un patient consultant pour ictère
9. Techniques d'exploration du foie et des voies biliaires
10. Exemple d'agent infectieux pathogène pour le foie : le virus de 'hépatite C (VHC)
11. Maladies alcooliques du foie
12. Bases du traitement

Le foie est un organe central qui assure des fonctions essentielles à l'homéostasie de l'organisme. Il s'agit de fonctions de **synthèse** (par exemple de protéines), de **métabolisme** (par exemple du glucose), de **dégradation** (par exemple de médicaments) et d'**excrétion** (par exemple de bilirubine).

Les voies biliaires sont l'ensemble des conduits qui transportent la bile sécrétée par le foie vers l'intestin, où la bile participe notamment à la digestion et à l'absorption des nutriments.

Embryologie

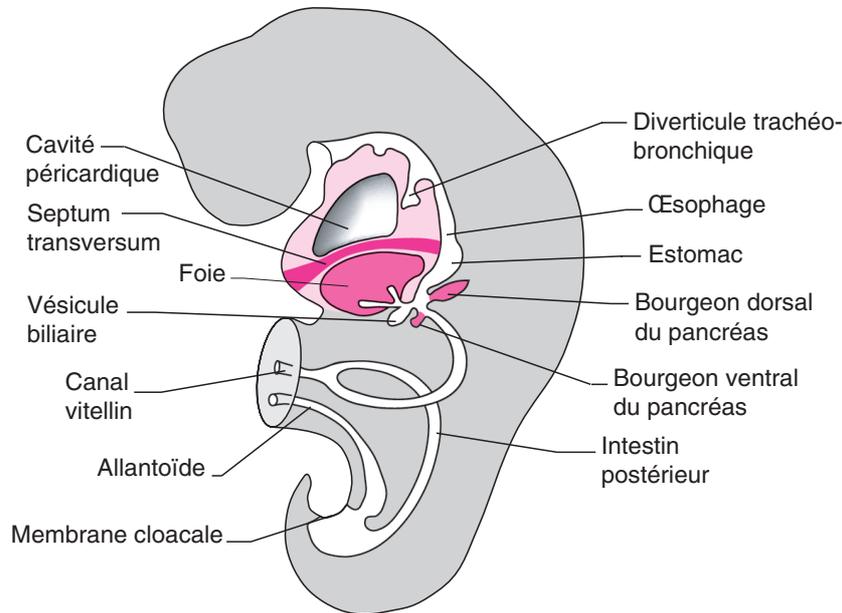
Foie

Le foie dérive de l'endoderme de la future région duodénale. L'ébauche, le bourgeon hépatique, apparaît à 24 jours. Le bourgeon hépatique est induit par le mésoderme cardiaque, en particulier le sinus venosus, et par le mésoderme du septum transversum, un dérivé des lames latérales (figure 6.1). Le bourgeon hépatique se scinde rapidement en un bourgeon hépatique proprement dit qui donne naissance aux hépatocytes et aux cellules épithéliales des conduits biliaires intrahépatiques, et un bourgeon biliaire. Les cellules endothéliales viennent du septum transversum.

Le lobe droit se développe plus que le gauche, amorçant la bascule du duodénum vers la droite et de l'estomac vers la gauche. Avec la croissance ventrale du foie, le cœlome intraembryonnaire (futurs cavités pleurale et péritonéale) est divisé en deux gouttières pleuropéritonéales. Le cœlome va se développer vers l'avant pour séparer le foie de la paroi ventrale. Le feuillet viscéral du mésoderme du septum transversum entoure presque complètement le foie formant la capsule de Glisson, laissant toutefois persister une zone non couverte (aire nue du foie), correspondant aux ligaments falciforme et coronaire.

Figure 6.1 : Ébauches hépatobiliaires et pancréatiques (à environ 35 jours)

Source : Embryologie humaine : de la molécule à la clinique, F. Encha-Razavi, E. Escudier. Elsevier Masson, 4^e édition, 2008. Figure 8.4 (sauf parties A, B, C)



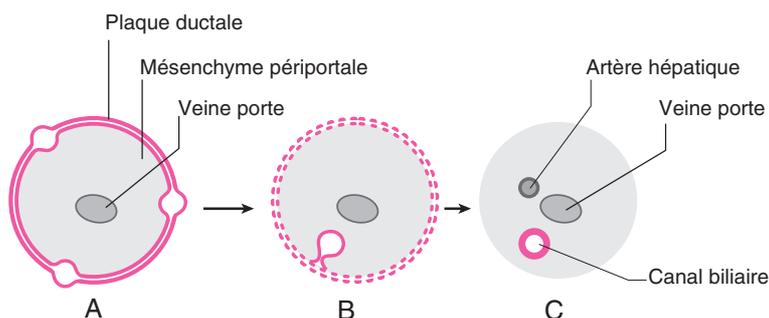
Voies biliaires

L'épithélium des voies biliaires est d'origine endodermique : l'épithélium de la vésicule et l'épithélium de la voie biliaire principale dérivent du bourgeon biliaire, alors que celui des conduits biliaires intrahépatiques dérive comme les hépatocytes du bourgeon hépatique proprement dit. La formation des conduits intrahépatiques résulte d'interactions épithélio-mésenchymateuses. Les cellules épithéliales forment un cercle (plaque ductale) centré par la veinule porte. Les conduits s'individualisent de cette plaque qui va ensuite disparaître (figure 6.2).

Les troubles de remodelage et la persistance de la plaque ductale sont à l'origine de dilatations kystiques des voies biliaires, telles que la dilatation kystique de la voie biliaire principale (kyste du cholédoque), la maladie de Caroli et la fibrose hépatique congénitale. Ces anomalies sont associées à un risque de transformation maligne (cholangiocarcinome), qui semble accru par l'association à un conduit commun biliopancréatique, responsable de reflux de liquide pancréatique dans les voies biliaires.

Figure 6.2 : Évolution de la plaque ductale

Source : Embryologie humaine : de la molécule à la clinique, F. Encha-Razavi, E. Escudier. Elsevier Masson, 4^e édition, 2008. Figure 8.4 (parties A, B, C)



Anatomie du foie

Morphologie externe

Le foie est de couleur rouge-brun, homogène. Sa surface, recouverte en grande partie de péritoine et d'une capsule fibreuse, est lisse. Il est de consistance ferme, discrètement élastique. Le foie pèse environ 2 % du poids corporel (en moyenne 1,5 kg). Sa densité est estimée à 1, ce qui permet d'évaluer son volume.

Il est situé dans l'étage sus-mésocolique, dans l'hypochondre droit et une partie de l'épigastre, sous la coupole diaphragmatique droite et une partie de la gauche.

Ovoïde asymétrique, très développé à droite, il est à grand axe transversal, mesurant environ 28 cm de large, 8 cm de haut et 16 cm d'avant en arrière.

On décrit trois bords (dont le bord antérieur ventral, fin et parfois palpable sous le rebord costal), et trois faces (diaphragmatique, viscérale dorsale, viscérale caudale) (figure 6.3 et figure 6.4) :

- la face diaphragmatique, convexe (le dôme), lisse, épousant la forme du diaphragme, est divisée par l'insertion du ligament falciforme ;
- la face viscérale (figure 6.5) (est divisée en une partie antérieure dite caudale et une partie postérieure dite dorsale :
 - ✓ la face viscérale caudale est irrégulière et marquée par trois sillons :
 - le sillon gauche, constitué par la fissure du ligament rond en avant du hile hépatique et par le ligament veineux en arrière,
 - le sillon droit, constitué par le lit vésiculaire qui unit le bord antérieur du foie au hile hépatique,
 - le sillon transverse, constitué par le hile qui unit les sillons droit et gauche.On définit ainsi le lobe gauche en dedans du sillon gauche, le lobe droit en dehors du sillon droit et entre ces deux sillons le lobe carré en avant du sillon transverse et le lobe caudé en arrière.
 - ✓ la face viscérale dorsale est verticale, marquée latéralement par un sillon vertical large entourant parfois complètement la veine cave inférieure et en dedans par le sillon du ligament veineux (sillon d'Arantius). Les deux sillons délimitent le lobe caudé (lobe de Spiegel). Une grande partie de cette face est dépourvue de péritoine entre les lignes de réflexion péritonéales formant ainsi le ligament coronaire.

Ainsi, on décrit extérieurement deux lobes principaux, délimités par l'insertion du ligament rond et du ligament falciforme, le sillon gauche et le sillon du ligament veineux : **le lobe droit (environ 75 % du volume) et le lobe gauche (environ 25 % du volume)**. Sur la face viscérale caudale, on décrit le **lobe carré** entre hile, fissure ombilicale et fosse vésiculaire, et **lobe caudé** entre hile et sillon du ligament veineux.

Figure 6.3 : Faces du foie et récessus associés au foie

Source : Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2^e ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2^e édition, 2011. Figure 4.93.

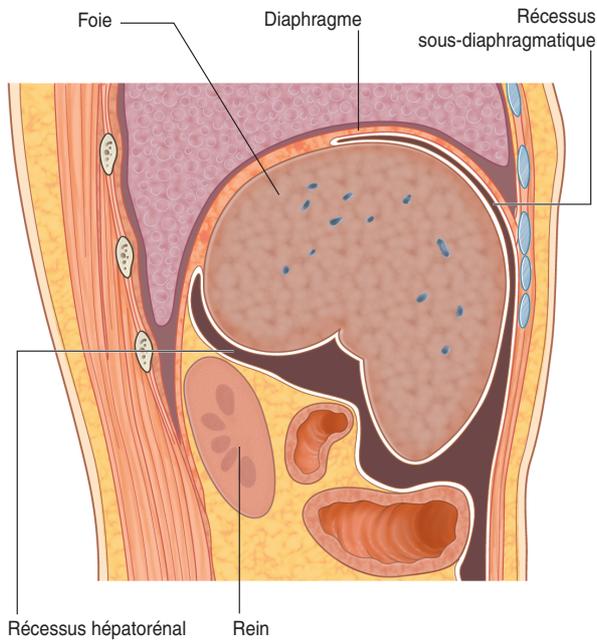


Figure 6.4 : Face diaphragmatique du foie

Source : Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2^e ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2^e édition, 2011. Figure 4.94.

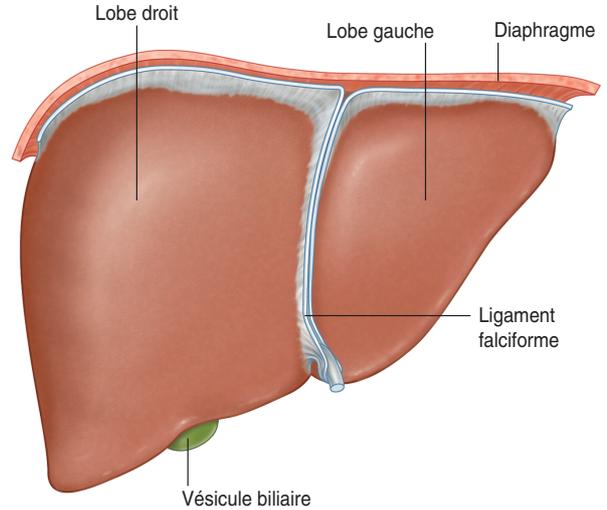
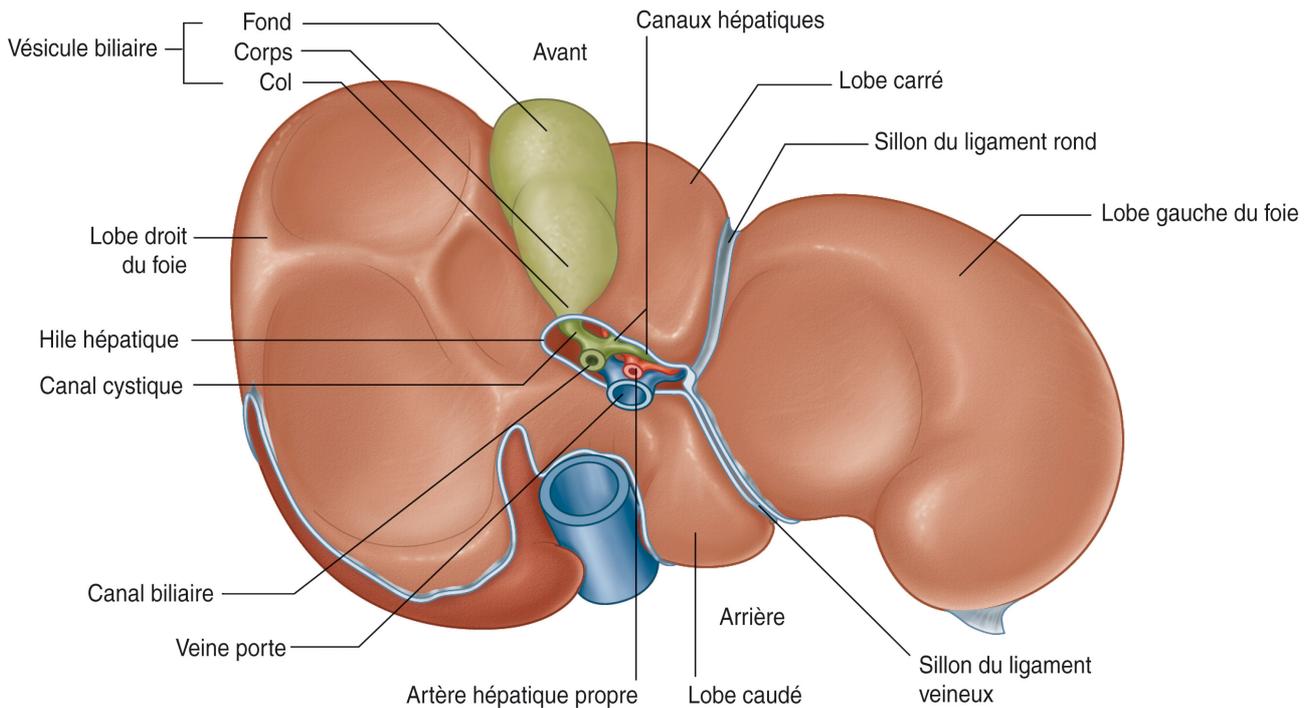


Figure 6.5 : Faces viscérales du foie

Source : Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2^e ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2^e édition, 2011. Figure 4.95.



Fixité, ligaments

Le foie est fixé au diaphragme et à la paroi postérieure par le ligament coronaire, large, centré sur l'orifice cave du diaphragme et s'étendant latéralement vers les ligaments triangulaires droit et gauche plus fins.

Le foie est étroitement fixé à la veine cave inférieure par son adventice et les veines hépatiques.

Le petit omentum s'insère dans le sillon du ligament veineux.

Les récessus (étymologiquement « petites cavités ») sont des prolongements de la grande cavité péritonéale déterminés par les lignes de réflexion du péritoine pariétal sur le péritoine viscéral au niveau de l'insertion des différents ligaments du foie (voir figure 6.3).

Rapports

La face viscérale caudale du foie répond : à droite au rein droit, au genu superior, et à l'angle colique droit ; à gauche, à l'estomac, et parfois au pôle supérieur de la rate.

La face viscérale postérieure répond à la portion rétrohépatique de la veine cave inférieure, aux insertions postérieures et au pilier droit du diaphragme, et à l'œsophage.

Vascularisation

Le foie a deux pédicules vasculaires : un pédicule inférieur afférent ou pédicule hépatique et un pédicule supérieur efférent veineux.

- **Le pédicule inférieur afférent, ou pédicule hépatique, est particulier par sa double vascularisation, artérielle** (artère hépatique propre (figure 6.6)), se divisant en artères hépatiques droite et gauche) **et veineuse (veine porte)**. Les artères hépatiques et la veine porte pénètrent dans le foie par le hile, veine porte en arrière, artères hépatiques en avant et à gauche. **Le débit sanguin hépatique est de l'ordre de 1,5 litre par minute. La veine porte assure 70 à 80 % du débit sanguin hépatique** et apporte du sang provenant de la totalité du tube digestif sous-diaphragmatique, du pancréas et de la rate. **Les artères hépatiques apportent un sang oxygéné représentant 20 à 30 % du débit total** et assurent la vascularisation exclusive des voies biliaires.
- Le pédicule supérieur efférent veineux est constitué par **les trois veines hépatiques (ancienne nomenclature : veines sous-hépatiques) principales : gauche, moyenne et droite** qui se jettent dans la veine cave inférieure au niveau du bord postérosupérieur du foie. Une partie du sang veineux hépatique se jette directement dans la veine cave inférieure rétrohépatique par des veines hépatiques accessoires issues des segments hépatiques adjacents.

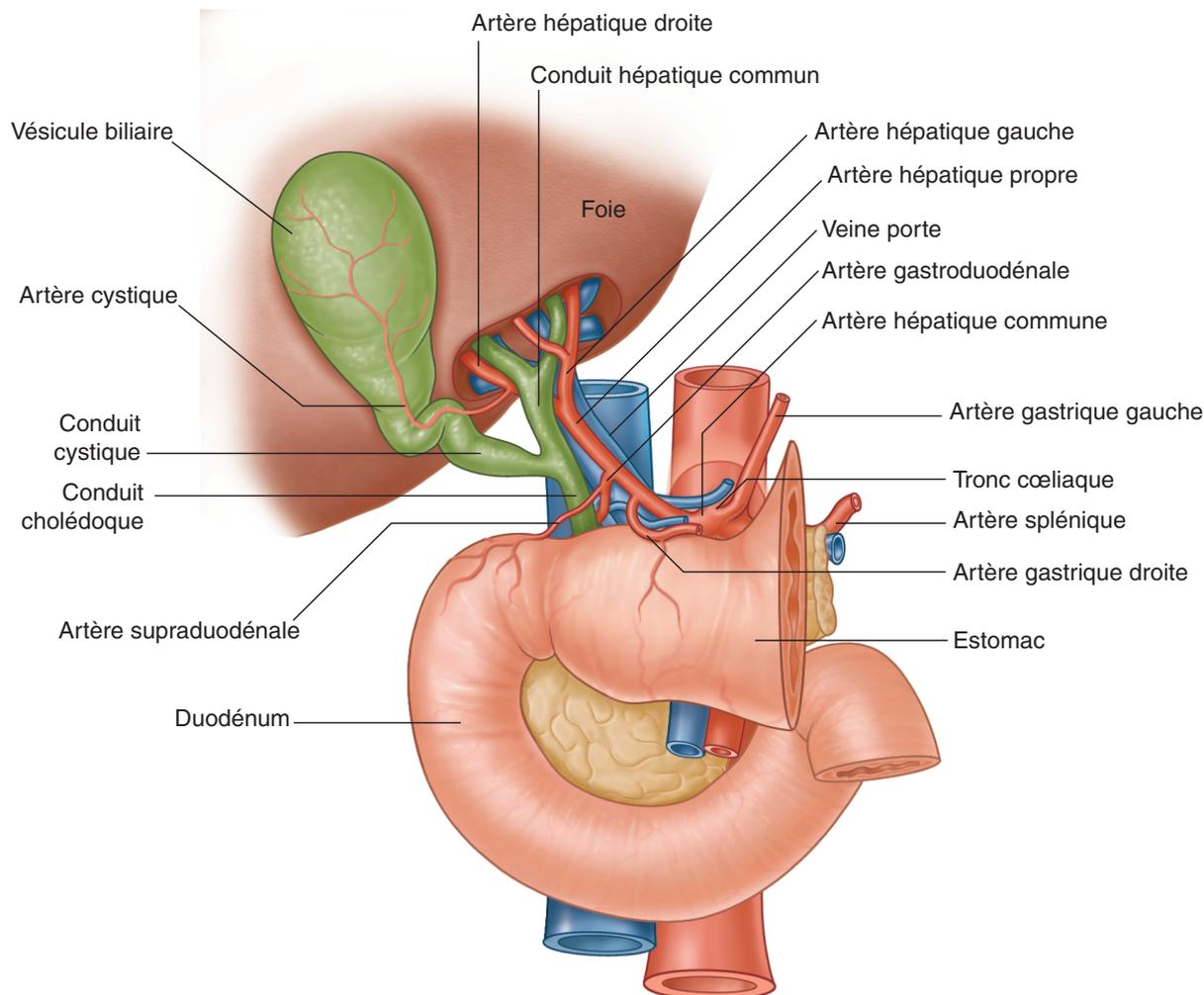
Les lymphonœuds du foie sont situés sur les deux faces du pédicule inférieur afférent.

Innervation

Les nerfs hépatiques cheminent dans la pars condensata du petit omentum.

Figure 6.6 : Vascolarisation afférente du foie

Source : Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2^e ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2^e édition, 2011. Figure 4.113

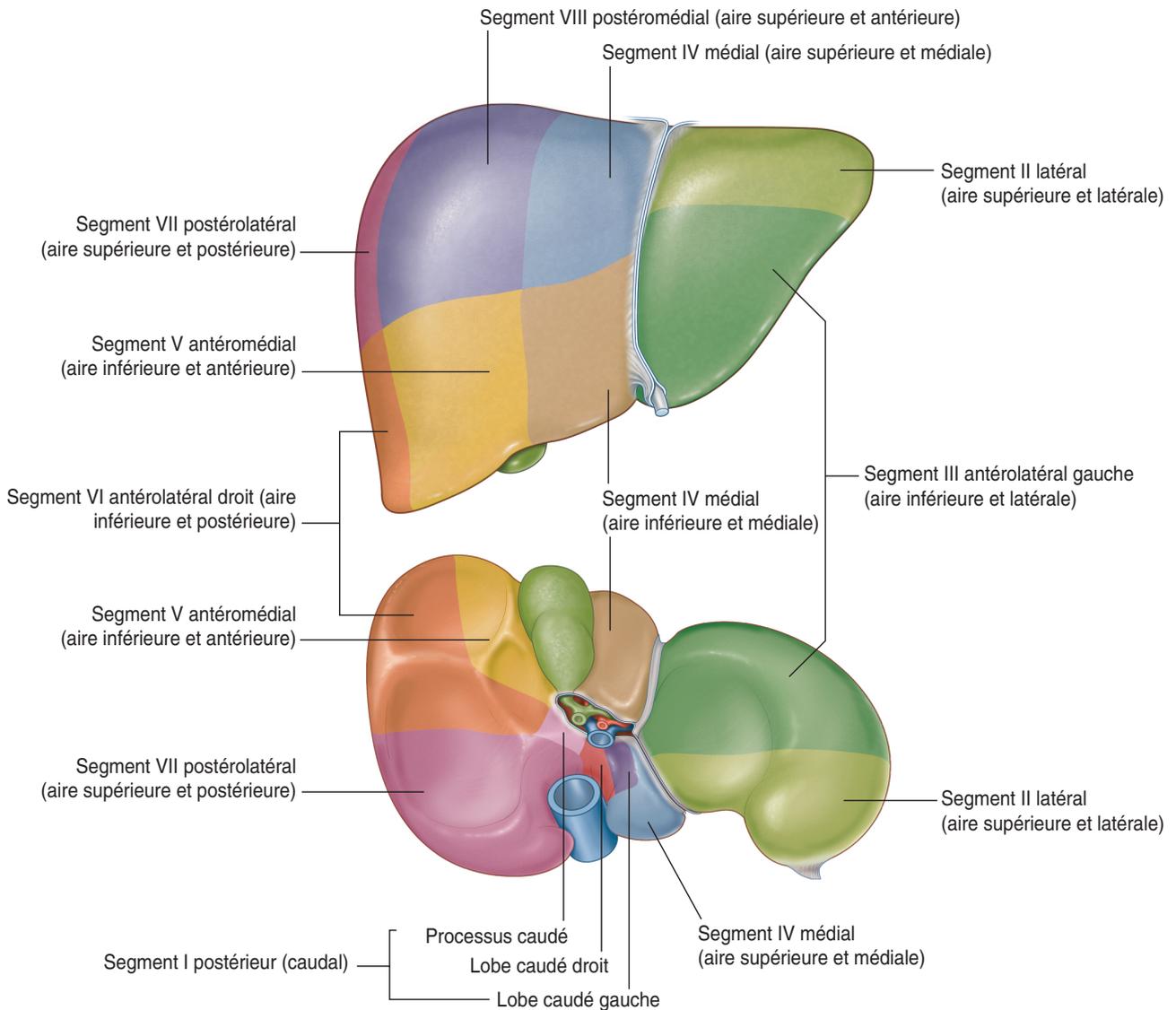


Morphologie interne et segmentation

Claude Couinaud, chirurgien et anatomiste français, a décrit **la segmentation du foie**, fondée sur la distribution intrahépatique de la veine porte sur laquelle sont calquées les distributions artérielles et biliaires (figure 6.7). Cette segmentation est déterminée par des plans virtuels. On distingue ainsi un foie droit et un foie gauche, séparés par le plan scissural principal (virtuel) et correspondant aux deux branches de bifurcation de la veine porte. À droite, la branche droite, courte, se divise en une branche antérieure (ou paramédiane, secteur antérieur) et une branche postérieure (ou latérale, secteur postérieur), chacune d'entre elles se divisant en une branche inférieure et une branche supérieure définissant ainsi les quatre segments droits : V, VIII, VI et VII. À gauche, la branche porte gauche, longue, se divise en une branche latérale (segment II) et une branche paramédiane (segments III et IV, séparés par la scissure ombilicale, la face inférieure du segment IV correspondant au lobe carré). Le secteur dorsal, correspondant au segment I ou lobe caudé (de Spiegel) dépend de petites branches portes venant de la face dorsale de la bifurcation portale.

Figure 6.7 : Segmentation du foie selon Couinaud

Source : Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2^e ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2^e édition, 2011. Figure 4.107



On constate que les distinctions anatomiques (lobe gauche-lobe droit), et fonctionnelles (foie droit-foie gauche) ne coïncident pas. En effet, le segment IV appartient au lobe droit et au foie gauche.

Les artères hépatiques, la veine porte et les voies biliaires sont entourées dans leur trajet intrahépatique d'une gaine fibreuse correspondant à un épaissement de la capsule du foie qui pénètre le parenchyme au niveau du hile formant une sorte de squelette fibreux (plaque hilaire).

Anatomie des voies biliaires

Morphologie

Les voies biliaires sont des conduits revêtus d'un épithélium prismatique simple et munis, au niveau des grosses voies biliaires, notamment de la vésicule, d'une musculature. On distingue les voies

biliaires intrahépatiques et extrahépatiques. Les voies biliaires extrahépatiques sont recouvertes de péritoine.

Voies biliaires intrahépatiques

Les canalicules biliaires, formés entre le pôle canaliculaire des hépatocytes, se réunissent en cholangioles qui sont collectés au niveau des espaces portes par des conduits ou canaux interlobulaires. Ceux-ci vont former un arbre biliaire intrahépatique, calqué sur la segmentation portale, composé de conduits segmentaires, sectoriels puis hépatiques droit et gauche, et inclus dans une gaine fibreuse qui prend le nom de plaque hilare au niveau du hile.

Voies biliaires extrahépatiques

La **convergence biliaire supérieure entre les conduits (ancienne nomenclature : canaux) hépatiques droit et gauche** se fait dans le hile juste sous la plaque hilare et donne naissance à la **voie biliaire principale** composée du **conduit hépatique commun** (longueur 3–4 cm, calibre 5–6 mm) qui se poursuit au niveau de la **convergence biliaire inférieure** par le **conduit cholédoque** (longueur 5 cm, calibre 4–5 mm), lequel se termine dans l'ampoule biliopancréatique de Vater.

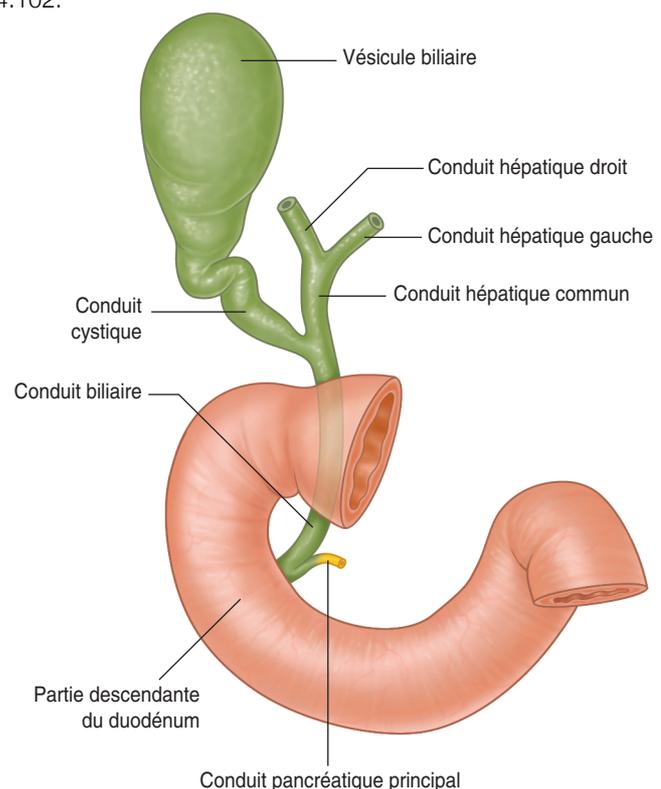
La **vésicule biliaire** et le **conduit cystique** constituent la **voie biliaire accessoire**. La vésicule mesure 8 à 10 cm de long et 3 à 4 cm de diamètre. Elle est pleine à jeun et se vide en périodes perprandiale et postprandiale. La vésicule comporte un fond, un corps et un col en forme de siphon, qui se poursuit par le conduit cystique. Celui-ci, muni de valvules, a un calibre d'1 ou 2 mm. Avec le conduit hépatique, il constitue la convergence biliaire inférieure, origine du conduit cholédoque (figure 6.8).

Les variantes anatomiques des voies biliaires extrahépatiques sont fréquentes et multiples, en particulier au niveau de la convergence supérieure. Le conduit cystique peut s'aboucher très haut sur le conduit hépatique commun (trifurcation). Inversement, le conduit cystique peut s'aboucher très bas, raccourcissant d'autant le conduit cholédoque. Des conduits segmentaires peuvent s'aboucher dans la vésicule ou le conduit cystique.

L'atrésie biliaire est une malformation rare caractérisée par l'absence de développement des voies biliaires intrahépatiques. Elle existe à la naissance et se manifeste dès la période néonatale.

Figure 6.8 : Voies biliaires extrahépatiques

Source : Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2^e ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2^e édition, 2011. Figure 4.102.



Rapports

La voie biliaire principale descend dans la pars vasculosa du petit omentum, sur la face antérodroite de la bifurcation, puis de la veine porte, en décrivant une courbe à concavité droite. Elle s'éloigne de la veine porte vers la droite, délimitant avec elle le triangle interportocholedocien. Elle se place en arrière de la première partie du duodénum puis de la tête du pancréas qu'elle pénètre après y avoir marqué une gouttière. Elle s'abouche dans la paroi médiale de la deuxième portion du duodénum au niveau de la papille majeure, par l'intermédiaire de l'ampoule biliopancréatique, par un orifice commun avec le conduit pancréatique.

La convergence supérieure est au-dessus de la bifurcation de l'artère hépatique propre, dont la branche droite est le plus souvent en arrière de la voie biliaire. Vers le bas, la voie biliaire est parallèle et à droite de l'artère hépatique puis s'en éloigne.

La vésicule biliaire est fixée à la face inférieure du foie au niveau de la fosse cystique (face dépourvue de péritoine). Elle est en rapport en dedans avec la voie biliaire principale et en bas avec l'angle colique droit et le genu superius.

Vascularisation

La vascularisation des voies biliaires dépend exclusivement de la ou des artères hépatiques. Des collatéralités artérielles de suppléance peuvent se développer en cas d'obstruction de l'artère hépatique : depuis l'artère controlatérale par la plaque hilare, par les ligaments coronaire et triangulaire (à partir des artères phréniques). Le drainage veineux se fait dans le système porte. Les lymphonœuds sont communs avec ceux du foie.

L'artère cystique naît de l'artère hépatique propre ou de sa branche droite. On décrit un lymphonœud du col de la vésicule.

Radioanatomie

L'illustration radioanatomique de l'anatomie et des rapports anatomiques du foie et des voies biliaires est donnée dans les figures 6.9 à 6.13.

Figure 6.11 : Représentation schématique du foie et des vaisseaux portes et sus-hépatiques

2. Veine cave inférieure ; 3. tronc de la veine porte ; 4. branche porte gauche ; 5. branche porte droite ; 6. branche porte du secteur antérieur (ou paramédian) droit ; 7. branche porte du secteur postérieur (ou latéral) droit ; 8. veine hépatique gauche ; 10. veine hépatique droite ; 11. lobe gauche (constitué des segments II et III) ; 12. segment IV ; 11 + 12. foie gauche ; 13. secteur antérieur (ou paramédian) droit constitué des segments V (au-dessous du plan de la division portale) et VIII (au-dessus du plan de la division portale) ; 14. secteur postérieur (ou latéral) droit constitué des segments VI (au-dessous du plan de la division portale) et VII (au-dessus du plan de la division portale) ; 21. vésicule biliaire.

Source : Olivier Lucidarme

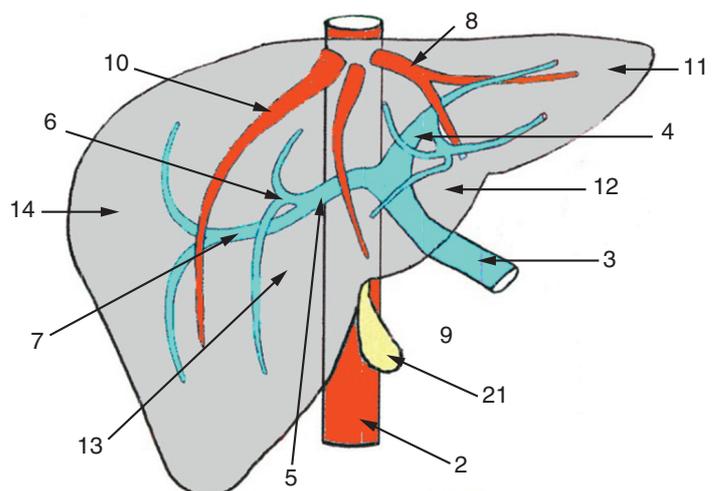


Figure 6.9 : Radioanatomie tomодensitométrique du foie

A. Niveaux des coupes épaisses des figures 6.9 B et 6.9 C représentées sur une reconstruction coronale abdominale tomодensitométrique après injection d'iode.

B. Coupe axiale tomодensitométrique de 3 cm d'épaisseur après injection d'iode faisant ressortir préférentiellement les veines hépatiques passant par le dôme hépatique. 1. Aorte abdominale ; 2. veine cave inférieure ; 8. veine hépatique gauche ; 9. veine hépatique médiane ; 10. veine hépatique droite ; 11. lobe gauche (constitué des segments II et III) ; 12. segment IV ; 11 + 12. foie gauche ; 13. secteur antérieur (ou paramédian) droit constitué des segments V (au-dessous du plan de la division portale) et VIII (au-dessus du plan de la division portale) ; 14. secteur postérieur (ou latéral) droit constitué des segments VI (au-dessous du plan de la division portale) et VII (au-dessus du plan de la division portale) ; 15. estomac.

C. Coupe axiale tomодensitométrique de 3 cm d'épaisseur après injection d'iode faisant ressortir préférentiellement les vaisseaux porte passant par le hile hépatique. 1. Aorte abdominale ; 2. veine cave inférieure ; 3. tronc de la veine porte ; 4. branche porte gauche ; 5. branche porte droite ; 6. branche porte du secteur antérieur (ou paramédian) droit ; 7. branche porte du secteur postérieur (ou latéral) droit ; 8. veine hépatique gauche ; 9. veine hépatique médiane ; 10. veine hépatique droite ; 11. lobe gauche (constitué des segments II et III) ; 12. segment IV ; 11 + 12. foie gauche ; 13. secteur antérieur (ou paramédian) droit constitué des segments V (au-dessous du plan de la division portale) et VIII (au-dessus du plan de la division portale) ; 14. secteur postérieur (ou latéral) droit constitué des segments VI (au-dessous du plan de la division portale) et VII (au-dessus du plan de la division portale) ; 15. estomac ; 16. rate ; 17. veine hépatique accessoire inférieure droite (inconstamment présente, s'abouche dans la veine cave inférieure à la hauteur du plan de la division portale) ; 18. tronc cœliaque.

Source : Olivier Lucidarme

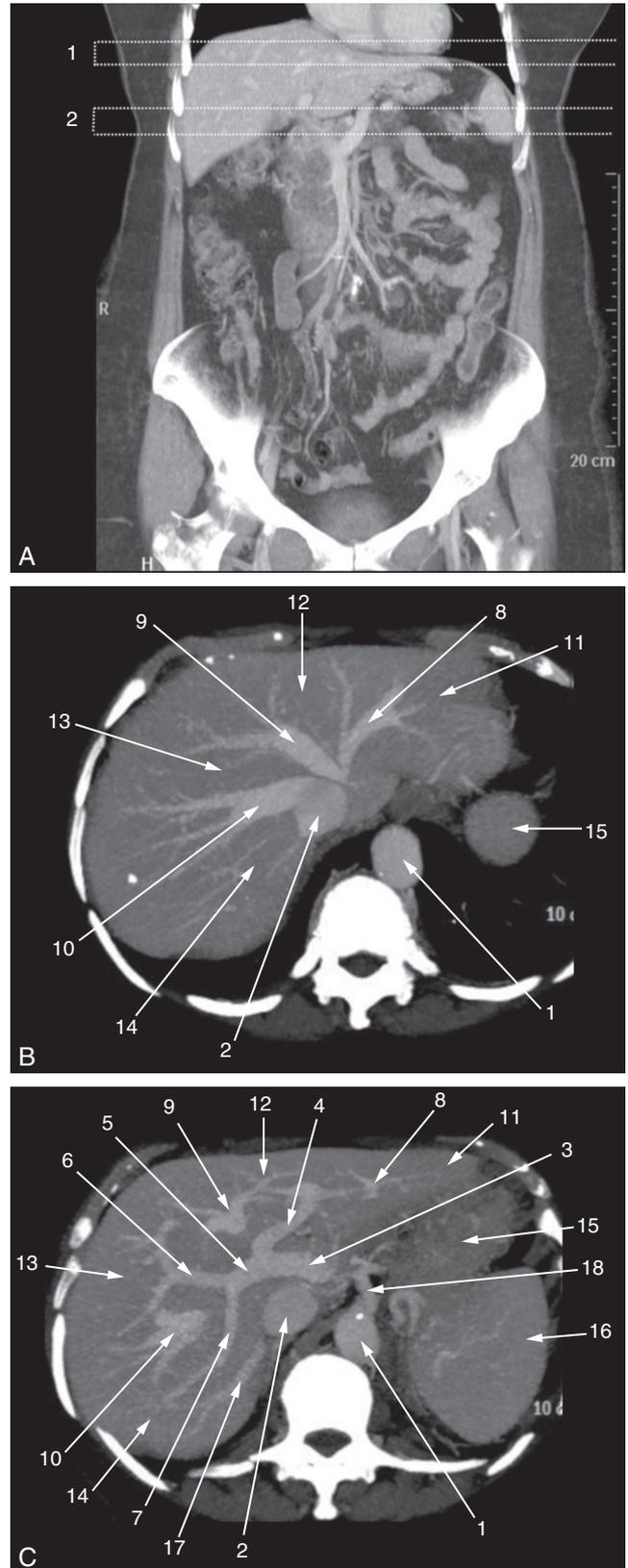


Figure 6.10 : Reconstruction 3D du foie, des vaisseaux portes et des veines hépatiques en vue inférieure

Image reconstruite à partir de l'ensemble des coupes axiales tomographiques fines jointives passant par le foie (couleurs arbitraires). Ligne OA : plan passant par la veine cave inférieure et le plan du ligament falciforme représentant la limite anatomique entre le lobe hépatique gauche (segments II et III) et le lobe hépatique droit (segments IV, V, VI, VII et VIII). Ligne OB : plan passant par la veine cave inférieure et la veine hépatique médiane représentant la limite anatomique entre le foie gauche (segments II, III et IV) et le foie droit (segments V, VI, VII et VIII). Ligne OC : plan passant par la veine cave inférieure et la veine hépatique droite représentant la limite anatomique entre le secteur antérieur (ou paramédian) du foie droit (segments V et VIII) et le secteur postérieur (ou latéral) du foie droit (segments VI et VII).

3. Tronc de la veine porte ; 4. branche porte gauche ; 5. branche porte droite ; 6. branche porte du secteur antérieur (ou paramédian) droit ; 7. branche porte du secteur postérieur (ou latéral) droit ; 9. veine hépatique médiane ; 10. veine hépatique droite ; 17. veine hépatique accessoire inférieure droite (inconstamment présente, s'abouche dans la veine cave inférieure à la hauteur du plan de la division portale) ; 28. lit vésiculaire ; 30. encoche du ligament rond : limite anatomique entre le lobe gauche (segments II et III) et le lobe droit (segments IV, V, VI, VII et VIII).

Source : Olivier Lucidarme

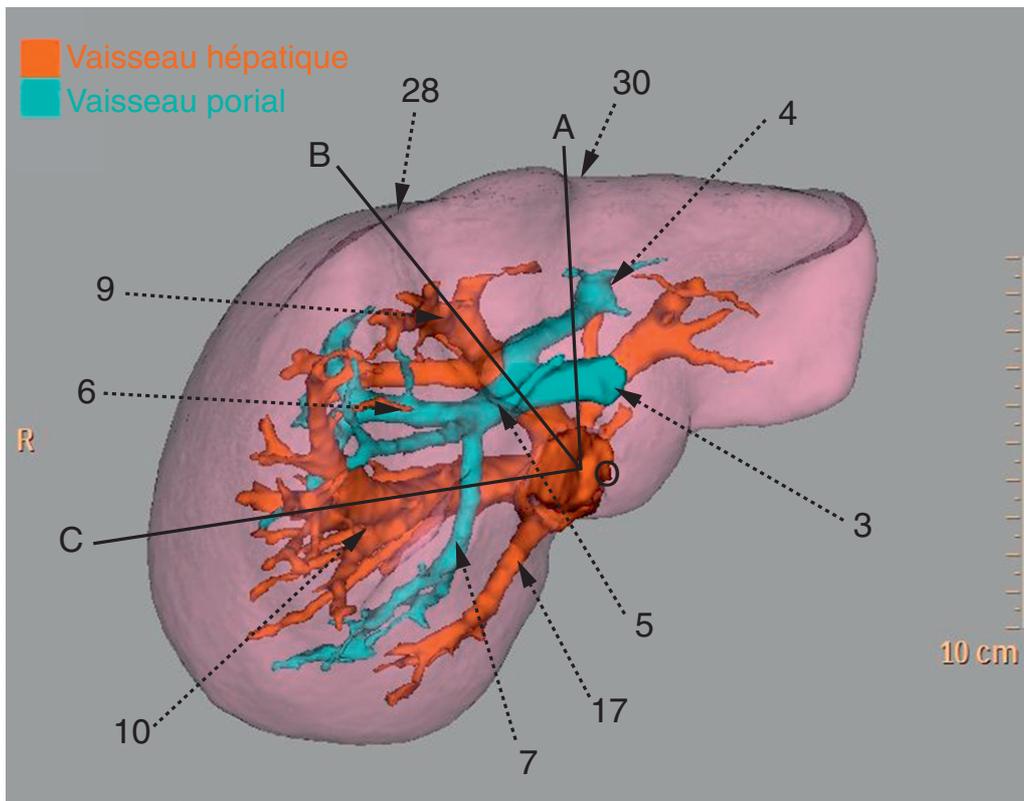


Figure 6.12 : Séquence coronale oblique de bili-IRM en coupe de 30 mm d'épaisseur représentant l'arbre biliaire (les petites voies biliaires distales n'apparaissent pas car elles sont trop fines) et le conduit de Wirsung

1. Conduit de Wirsung ; 2. papille (sphincter d'Oddi) ; 3. voie biliaire principale : conduit cholédoque en aval de la convergence avec le conduit cystique ou conduit hépatique commun en amont ; 4. conduit cystique ; 5. conduit hépatique gauche ; 6. conduit hépatique droit ; 7. vésicule biliaire.

Source : Olivier Lucidarme

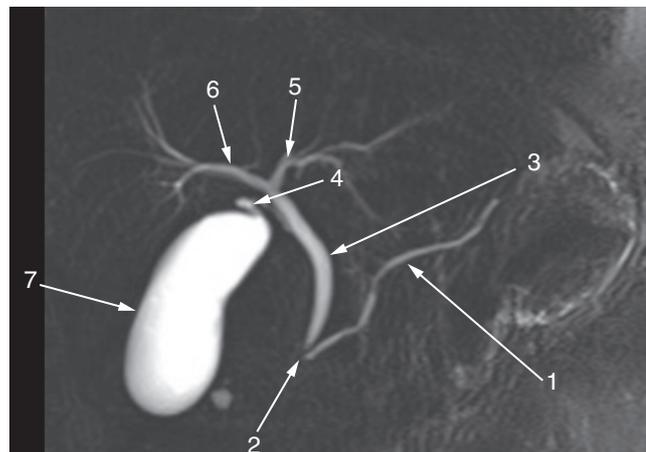
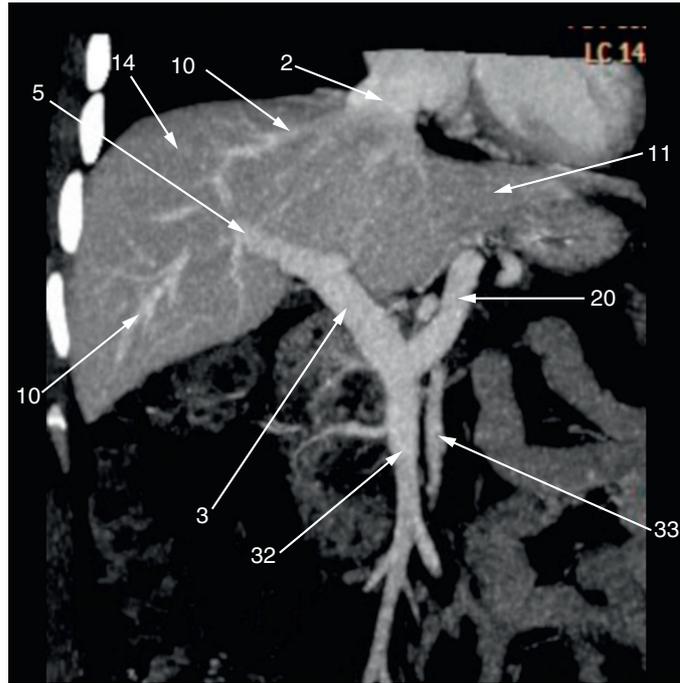


Figure 6.13 : Reconstruction coronale tomодensitométrique en 3 cm d'épaisseur après injection d'iode de l'axe veineux spléno-mésentérico-porte

2. Veine cave inférieure ; 3. tronc de la veine porte ; 5. branche porte droite ; 10. veine hépatique droite ; 11. lobe gauche (constitué des segments II et III) ; 14. secteur postérieur (ou latéral) droit constitué des segments VI (au-dessous du plan de la division portale) et VII (au-dessus du plan de la division portale) ; 20. veine splénique ; 32. veine mésentérique supérieure ; 33. artère mésentérique supérieure.

Source : Olivier Lucidarme



Histologie

Le parenchyme hépatique est organisé en lobules, schématiquement hexagonaux, avec un espace porte à chaque sommet. Cependant, il n'existe pas de séparation visible entre les lobules : il s'agit plus d'une schématisation de l'organisation du tissu (figure 6.14).

Figure 6.14 : Schématisation du lobule hépatique (trois lobules sur le schéma entourés de pointillés orange)

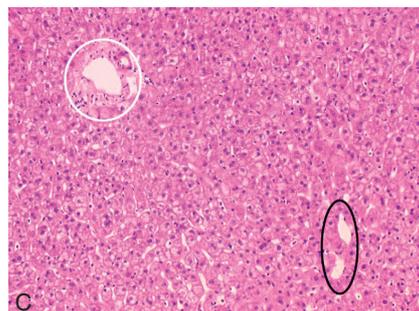
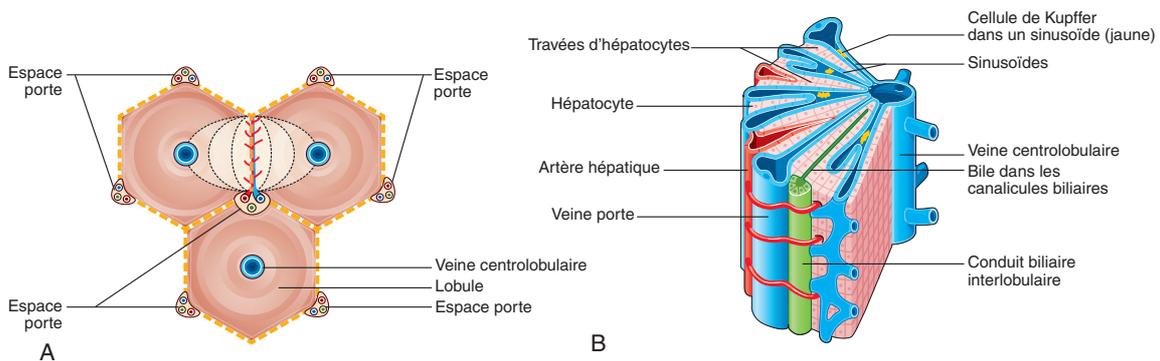
P : espace porte ; VCL : veine centrolobulaire.

A. Organisation du lobule hépatique.

B. Schéma de l'organisation histologique du lobule hépatique.

C. Aspect histologique d'une partie d'un lobule avec un espace porte entouré en blanc et la veine centrolobulaire entourée en noir. Les travées hépatocytaires apparaissent en rose.

Source : Dominique Wendum. Source : François Durand. Source : Dominique Wendum



Les **lobules** sont centrés par une **veine centrolobulaire**. Entre les espaces portes et la veine centrolobulaire, les travées d'hépatocytes sont séparées par des **sinusoïdes**. On peut définir dans le lobule la zone périportale, médiolobulaire et centrolobulaire.

Les **hépatocytes** (figure 6.15) sont des cellules polygonales de grande taille organisées en travées de 1 à 2 cellules d'épaisseur. Ce sont des **cellules polarisées** (pôle basal du côté sinusoidal, pôle apical du côté canaliculaire).

Le **canalicule biliaire** est un espace intercellulaire d'environ 1 µm d'épaisseur, situé entre le pôle canaliculaire de deux ou trois hépatocytes. Cet espace est délimité par des jonctions serrées entre les membranes cytoplasmiques des hépatocytes. Il forme un réseau **qui draine la bile synthétisée par les hépatocytes jusqu'à proximité de l'espace porte**. Les canalicules ne sont pas visibles sur une coupe histologique avec la technique habituelle.

La première rangée d'hépatocytes au contact d'un espace porte est appelée la **lame bordante hépatocytaire** (figure 6.16). Les hépatocytes ont un rôle métabolique majeur (notamment la synthèse de protéines, lipides, glucides, synthèse de la bile, détoxification). Les hépatocytes ont tous le même aspect histologique, bien que leurs activités métaboliques diffèrent entre les régions centrales (périveineuses) et périphériques (périportales) du lobule.

Figure 6.15 : Hépatocytes

Les hépatocytes sont disposés en travées séparées par des sinusoides. Le trait noir suit une travée d'hépatocytes (H). Les sinusoides apparaissent en blanc, les étoiles étant dans les sinusoides, en regard de noyaux des cellules endothéliales. Une cellule de Küpffer est entourée en noir en haut de l'image.

Source : Dominique Wendum

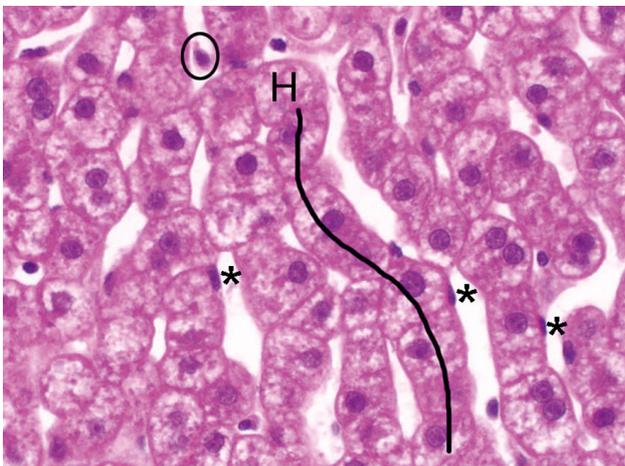
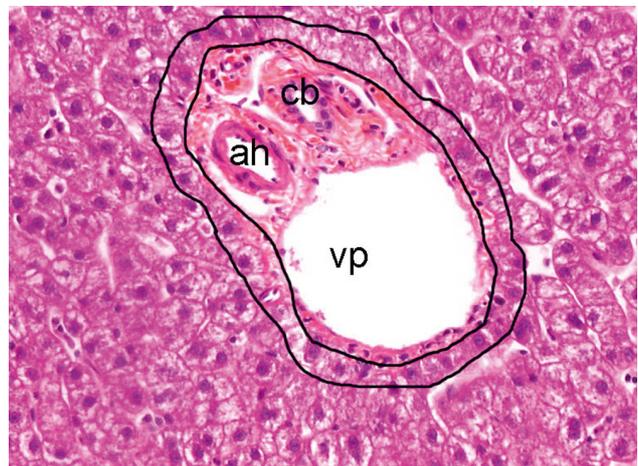


Figure 6.16 : Espace porte avec une branche de la veine porte (vp), de l'artère hépatique (ah) et un conduit biliaire interlobulaire (cb). Les hépatocytes situés entre les deux traits noirs sont les hépatocytes de la lame bordante.

Source : Dominique Wendum



Les sinusoides séparent les **travées hépatocytaires**. Ils sont bordés de cellules endothéliales et de **cellules de Küpffer** (histiocytes tissulaires) (voir figure 6.15). Les cellules endothéliales sinusoidales reposent sur une fine trame conjonctive appelée trame réticulinique qui ne constitue pas une véritable membrane basale. Entre les cellules endothéliales et les hépatocytes se trouve **l'espace de Disse qui contient les cellules étoilées du foie**. Ces cellules stockent la vitamine A et ont un rôle important dans les processus de fibrose hépatique. Les sinusoides drainent le sang provenant de l'espace porte (acheminé par les branches terminales de la veine porte et de l'artère hépatique) vers les veines centrolobulaires (qui se drainent ensuite vers les veines hépatiques).

Les sinusoides apportent aussi de nombreuses cellules immunitaires (cellules dendritiques, lymphocytes, etc.) qui contribuent aux défenses du foie face aux agressions extérieures.

L'espace porte (voir figure 6.16) est constitué d'un tissu conjonctif contenant en général :

- une branche de la veine porte ;
- une ou deux branches de l'artère hépatique ;
- un ou deux conduits biliaires interlobulaires bordés par un épithélium cubique simple, fait de cholangiocytes.

Le sang, portal et artériel hépatique, arrive au foie par le hile. Les vaisseaux se divisent et sont alors situés dans des espaces portes de grande taille (segmentaires) puis de plus petite taille (septaux). Les espaces portes de plus petite taille sont ceux situés aux extrémités des lobules. **Le sang veineux portal et artériel s'écoule ensuite dans les sinusoides et ressort par la veine centrolobulaire.**

La bile est produite pour la plupart par les hépatocytes. La bile hépatocytaire circule au sein du lobule dans le réseau des canalicules biliaires (dont les parois sont les membranes cytoplasmiques du pôle apical des hépatocytes). À proximité des espaces portes, la bile va rejoindre un système canalaire à paroi propre, bordé de cellules biliaires (cholangiocytes). Il s'agit d'abord, à proximité de l'espace porte, du conduit de Hering et du ductule périportal, puis du conduit biliaire interlobulaire situé dans l'espace porte. Ensuite, les conduits biliaires interlobulaires se réunissent et seront situés dans les espaces portes de grande taille (septaux et segmentaires). Ils vont enfin constituer les voies biliaires. **La bile sort du foie au niveau du hile par le conduit hépatique commun.**

Physiologie

Physiologie du débit sanguin hépatique

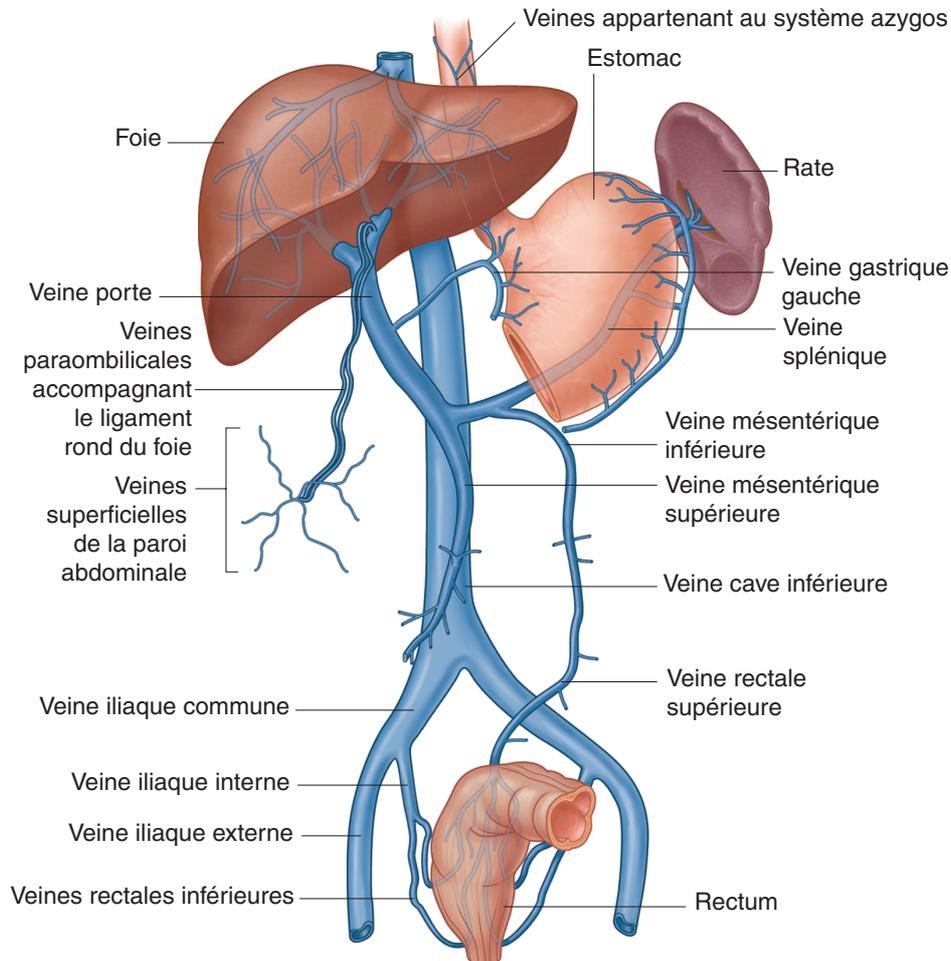
Au repos, environ 25 % du débit cardiaque perfuse le foie. Le débit splanchnique est la somme du débit sanguin de l'artère hépatique et du débit sanguin portal. Dans les conditions normales, le débit sanguin splanchnique est similaire au débit sanguin hépatique, artériel et portal.

L'hypertension portale est un syndrome caractérisé par une élévation des pressions dans le système porte. La cause de l'hypertension portale peut être sus-hépatique (obstruction des veines hépatiques par exemple), intrahépatique (cirrhose par exemple) ou sous-hépatique (thrombose de la veine porte par exemple). Lorsque l'obstacle à l'écoulement du sang est intrahépatique, il existe une augmentation du gradient de pression entre la veine porte et les veines hépatiques proximales, appelé gradient de pression portale (valeurs normales : < 5 mmHg). Sous l'effet d'une augmentation des résistances vasculaires intrahépatiques, il se constitue une hypertrophie de vaisseaux contournant le foie du système splanchnique vers le système cave supérieur ou inférieur. Il s'agit d'une hypertrophie de vaisseaux qui existent à l'état physiologique (figure 6.17).

Le débit splanchnique étant alors supérieur à la somme du débit portal et du débit artériel hépatique, une partie du débit sanguin portal atteint le territoire cave via une circulation veineuse collatérale. Une partie de ce système anastomotique est constituée des collatérales gastro-œsophagiennes drainées par la veine azygos. Ces varices gastro-œsophagiennes peuvent se rompre induisant une hémorragie digestive qui est une complication majeure de l'hypertension portale. D'autres manifestations de l'hypertension portale sont l'ascite, l'encéphalopathie hépatique et le syndrome hématoréal.

Figure 6.17 : Anastomoses portocaves physiologiques

Source : Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2^e ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2^e édition, 2011. Figure 4.120.



Le repas augmente le débit sanguin hépatique, alors que le sommeil le diminue. La respiration entraîne une diminution du débit sanguin à l'inspiration et une augmentation à l'expiration. Le débit porte influe sur le débit de l'artère hépatique. Ainsi, la réduction du débit porte entraîne une augmentation du débit de l'artère hépatique. En revanche, le débit dans la veine porte n'augmente pas lorsque le débit de l'artère hépatique diminue. Le système porte est considéré comme un territoire vasculaire « passif ». Les facteurs physiologiques qui contrôlent le débit porte sont principalement ceux qui contrôlent l'apport sanguin au tube digestif et à la rate, comme l'alimentation et la régulation de la volémie et de la pression artérielle.

Le foie contient une quantité importante de sang (10 à 15 % du volume sanguin total). Le sang représente 20 à 25 % du volume du foie. Le foie a une importante fonction de capacitance. Ainsi, le volume sanguin du foie peut augmenter passivement en cas d'élévation de la pression sinusoidale. En cas d'insuffisance cardiaque, le volume sanguin hépatique peut atteindre jusqu'à 60 ml/100 g de foie.

Capacités de régénération hépatique

Le foie a une masse définie qui est proportionnelle à la masse corporelle totale. En cas d'hépatectomie, la masse initiale du foie est restaurée via un processus d'hyperplasie respectant l'architecture microscopique habituelle, mais sans reconstitution de la segmentation anatomique initiale. Il existe donc une hypertrophie des segments restants.

Chez un adulte sain, il est possible de réséquer environ deux tiers du volume hépatique (lobectomie droite par exemple), avec une régénération rapide du lobe gauche permettant la reconstitution d'environ 80 % du volume initial du foie en deux à trois semaines. Au-delà de cette limite, le volume du foie restant étant très faible, il existe un risque d'insuffisance hépatique persistante et de complications.

Au cours de la cirrhose, il existe une transformation de l'architecture hépatique avec des bandes de fibrose délimitant des nodules au sein desquels siègent les hépatocytes. Les connexions vasculaires et biliaires du parenchyme hépatique sont donc altérées. Bien que la masse totale d'hépatocytes puisse être conservée, les modifications architecturales (et fonctionnelles) du foie limitent fortement les capacités de régénération. Ainsi, en cas de nécrose hépatocytaire étendue, le risque d'insuffisance hépatique sévère et durable est beaucoup plus élevé.

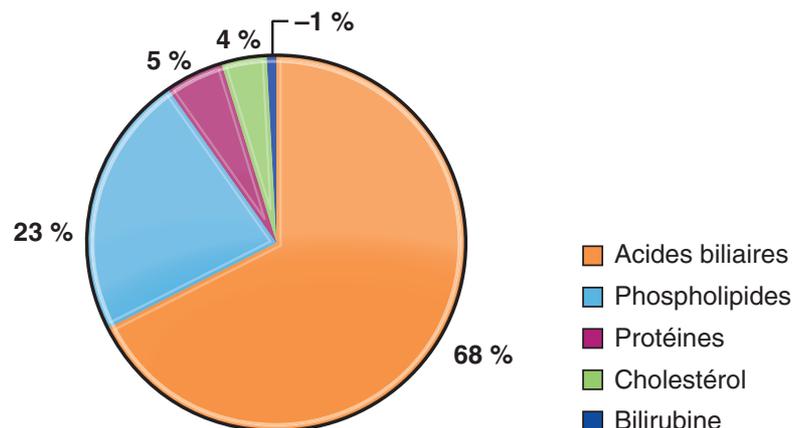
Formation et excrétion de bile

La bile est une sécrétion digestive formée et sécrétée conjointement par les hépatocytes et les cellules épithéliales biliaires (cholangiocytes). La formation de la bile est à la fois un mode d'élimination par le foie de produits du catabolisme qui ne sont pas éliminés par le rein et, d'autre part, une sécrétion exocrine essentielle aux fonctions de digestion et d'absorption du tube digestif.

La production quotidienne de bile représente un volume d'environ 600 ml. La bile est composée d'eau à 97 %. Les composants non aqueux de la bile sont essentiellement représentés par les acides biliaires, les phospholipides, le cholestérol, la bilirubine, des protéines et des ions, en particulier de bicarbonate (figure 6.18).

Figure 6.18 : Répartition des composants non aqueux de la bile

Illustration : Carole Fumat



La sécrétion biliaire intervient principalement dans l'excrétion des produits de dégradation de l'hémoglobine (bilirubine) et de dérivés du cholestérol (acides biliaires). Elle intervient également dans l'élimination de nombreux métabolites des médicaments, après leur transformation au sein des hépatocytes.

La formation de la bile résulte de trois mécanismes distincts : une sécrétion hépatocytaire dépendante des acides biliaires (40 % de la sécrétion biliaire) ; une sécrétion hépatocytaire indépendante des acides biliaires (35 %) ; une sécrétion cholangiocytaire (25 %).

Sécrétion biliaire dépendante des acides biliaires

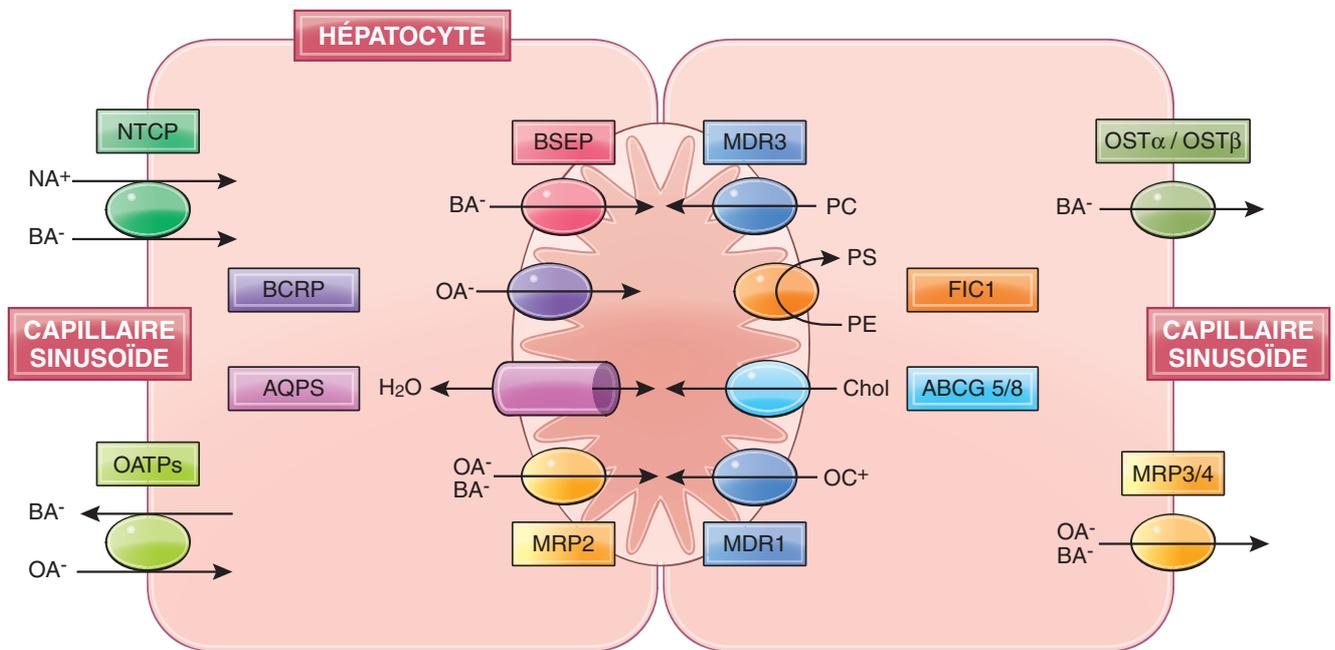
La sécrétion biliaire dépendante des acides biliaires est un processus actif, se déroulant contre un gradient de pression osmotique et nécessitant de l'énergie. Ce processus consiste en un transport

des acides biliaires circulant des capillaires sinusoides vers le cytoplasme des hépatocytes par des transporteurs situés au pôle basal, puis du pôle basal vers le pôle canaliculaire à l'intérieur du cytoplasme et enfin, du pôle canaliculaire des hépatocytes vers les canalicules biliaires par l'intermédiaire d'autres transporteurs membranaires. La captation des acides biliaires au pôle basal des hépatocytes est assurée par le transporteur NTCP en association à du sodium et à un moindre degré par les transporteurs d'anions organiques OATPs en échange de glutathion et de bicarbonate. Au pôle canaliculaire, les acides biliaires sont exportés dans la bile par le transporteur BSEP ainsi que le transporteur MRP2 (figure 6.19). Le transport actif des acides biliaires assure un gradient osmotique responsable du transport d'eau et d'électrolytes. Le transport de phosphatidylcholine, essentielle à la solubilisation du cholestérol et des acides biliaires, du cytoplasme vers le canalicule biliaire, est assuré par le transporteur MDR3.

Figure 6.19 : Transporteurs impliqués dans la formation et la sécrétion de la bile

Les acides biliaires (BA⁻) circulants sont transportés des capillaires sinusoides vers le cytoplasme des hépatocytes au pôle basal par le transporteur NTCP. Les transporteurs OATP jouent un rôle accessoire. Au pôle canaliculaire, les acides biliaires (BA⁻) sont transportés dans la bile par le transporteur BSEP, ainsi que le transporteur MRP2. Les phospholipides (PC) sont transportés du cytoplasme vers la bile au pôle canaliculaire par MDR3. OA = anions organiques.

Illustration : Carole Fumat



Sécrétion biliaire indépendante des acides biliaires

La sécrétion indépendante des acides biliaires correspond au transport actif de glutathion ainsi que de bicarbonates.

Sécrétion cholangiocytaire

La portion la plus proximale de l'arbre biliaire est représentée par les canalicules biliaires dont le diamètre est d'environ 1 µm. Les canalicules biliaires sont formés par la réunion de la membrane apicale d'hépatocytes adjacents, réunie par des jonctions serrées. Les canalicules n'ont pas de paroi propre. Ils sont suivis par les ductules biliaires puis de conduits biliaires de calibre croissant, bordés de cellules épithéliales, les cholangiocytes. Le long de l'arbre biliaire, les cholangiocytes participent à la formation de la bile en sécrétant de l'eau et des électrolytes, en particulier des bicarbonates par l'intermédiaire de la protéine CFTR qui transporte le chlore de la bile vers le cholangiocyte et d'un échangeur chlore-bicarbonates.

Excrétion de la bilirubine

La bilirubine, n'étant pas hydrosoluble, est liée dans le sang à de l'albumine pour sa plus grande partie. L'entrée de la bilirubine dans les hépatocytes au pôle basal est en partie passive et en partie assurée par le transporteur des anions organiques OATP. La bilirubine est conjuguée dans les hépatocytes. La sécrétion de la bilirubine conjuguée dans la bile au pôle canaliculaire est un mécanisme actif faisant intervenir la protéine de transport MRP2.

Rôle de la vésicule biliaire

Entre les repas, la bile est stockée dans la vésicule biliaire dont l'épithélium réabsorbe environ 90 % de l'eau et des électrolytes sécrétés par les hépatocytes.

La bile contient des molécules insolubles dans l'eau, telles que le cholestérol. Ces molécules sont solubilisées grâce à la formation de micelles. Les micelles comportent une partie hydrophobe centrale constituée de phospholipides et de cholestérol ainsi qu'une partie périphérique composée d'acides biliaires conjugués à un acide aminé, la taurine ou la glycine. La quantité de cholestérol qui peut être solubilisé dans les micelles est limitée. Elle dépend de la concentration respective de phospholipides, de cholestérol et d'acides biliaires. Lorsque le cholestérol est excédentaire, il est solubilisé dans des vésicules de phospholipides.

Deux types principaux de calculs peuvent se former dans la bile : les calculs pigmentaires et les calculs cholestéroliques. Les calculs pigmentaires sont faits de bilirubinate de calcium, résultant de l'hydrolyse de la bilirubine conjuguée (favorisée par les bêta-glucuronidases bactériennes) formant un complexe avec le calcium. Les calculs cholestéroliques ont pour origine une saturation de la bile en cholestérol. Le cholestérol en excès forme dans un premier temps des cristaux qui s'agrègent progressivement pour former des calculs. Une mutation du gène ABCB4, codant pour le récepteur MDR3, peut conduire à un défaut d'excrétion biliaire des phospholipides au pôle canaliculaire des hépatocytes. Il en résulte une bile pauvre en phospholipides et par conséquent lithogène. Cette mutation peut s'accompagner de la formation de multiples calculs cholestéroliques intra- et extrahépatiques.

Cycle entérohépatique des acides biliaires

Les acides biliaires constituent la principale voie d'élimination du cholestérol dans l'organisme. Chaque jour, environ 500 mg de cholestérol sont transformés en acides biliaires dans le foie. La transformation du cholestérol en acides biliaires dépend principalement de l'activité du cytochrome P7A1 (CYP7A1). Les acides biliaires sécrétés dans la bile par les hépatocytes sont l'objet d'un cycle entérohépatique. En effet, 90 % environ des acides biliaires sont réabsorbés au niveau de l'intestin grêle, soit par diffusion passive, soit dans l'iléon par un transport faisant intervenir la protéine de transport ABST (voir chapitre 3 « Jéjunum – Iléon »). Dix pour cent des acides biliaires parviennent au côlon où ils sont déconjugués par l'action des bactéries intraluminales (voir chapitre 4 « Côlon » et chapitre 13 « Microbiote intestinal »). Cette déconjugaison aboutit à la formation d'acides biliaires dits « secondaires » : l'acide désoxycholique et l'acide lithocholique. Ces acides biliaires secondaires sont à leur tour réabsorbés par le côlon et regagnent le foie par la veine porte. L'acide désoxycholique est transformé en acide chénodésoxycholique puis en acide ursodésoxycholique qui est un acide biliaire tertiaire. Au sein des hépatocytes, les acides biliaires secondaires et tertiaires sont conjugués à la taurine et à la glycine puis réexcrétés dans la bile.

Le pool des acides biliaires se situe essentiellement dans les voies biliaires (incluant la vésicule biliaire), l'intestin et les veines splanchniques (incluant la veine porte). Ce pool d'acides biliaires réalise 6 à 10 cycles entérohépatiques chaque jour. La captation des acides biliaires par le foie est rapide et complète, ce qui explique la faible concentration périphérique des acides biliaires circulants.

Actions de la bile sur le tube digestif

Elles sont indiquées dans le [tableau 6.1](#). Dans la lumière de l'intestin grêle, la principale action, est la solubilisation micellaire des produits de l'action des lipases et estérases pancréatiques sur les lipides alimentaires (notamment les acides gras) par les acides biliaires conjugués. **La solubilisation des lipides intraluminaux et des vitamines liposolubles sous forme de micelles augmente fortement leur diffusion vers la membrane des entérocytes.** Les acides biliaires ont un rôle plus accessoire dans la digestion des protéines alimentaires. Ils s'adsorbent en effet sur les domaines hydrophobes des protéines, favorisant la dénaturation de ces protéines et leur digestion par les enzymes protéolytiques.

Tableau 6.1 : Principales actions de la sécrétion biliaire exocrine sur le tube digestif

Intestin grêle
<ul style="list-style-type: none"> • Actions dans la lumière : <ul style="list-style-type: none"> - solubilisation des lipides alimentaires incluant les vitamines solubles - solubilisation des médicaments liposolubles - promotion de la digestion des protéines - inhibition de la prolifération bactérienne
<ul style="list-style-type: none"> • Actions sur les entérocytes : <ul style="list-style-type: none"> - régulation de l'expression de gènes par des récepteurs nucléaires - sécrétion de facteurs antimicrobiens - sécrétion de facteurs de régulation de la synthèse des acides biliaires
Côlon
<ul style="list-style-type: none"> • Modulation de l'absorption des électrolytes et de leur sécrétion par les colonocytes
<ul style="list-style-type: none"> • Induction de la motricité

Transport et métabolisme des substances étrangères à l'organisme

Le métabolisme des médicaments ou autres xénobiotiques (substances étrangères à l'organisme) correspond à l'ensemble des réactions enzymatiques permettant la biotransformation d'une molécule souvent insoluble, non excrétable dans sa forme primitive, en un ou plusieurs métabolites, pouvant être éliminés par voie biliaire ou rénale. Ces métabolites peuvent avoir une activité pharmacologique ou non. Certains sont toxiques pour les cellules.

Le foie est le siège principal de ce métabolisme. Les médicaments absorbés au niveau intestinal vont être transformés au sein des hépatocytes avant de parvenir à la circulation générale. C'est ce que l'on appelle l'effet de premier passage hépatique, d'importance très variée (de 10 % à plus de 90 % d'un médicament à l'autre).

La biotransformation a lieu dans les microsomes des hépatocytes selon deux phases réactives : la phase I de transformation chimique, et la phase II de conjugaison. L'ensemble de ces deux phases n'est pas obligatoire pour métaboliser un médicament. Certains médicaments seront métabolisés grâce à une unique réaction de phase I ou II, d'autres par la succession des deux phases.

Réactions de phase I

Ce sont des réactions d'oxydation, réduction et hydrolyse. Elles permettent de démasquer un site réactif pour une éventuelle conjugaison : on parle de fonctionnalisation. L'oxydation est la réaction de phase I la plus fréquente, médiée principalement par des mono-oxygénases à noyau hémique appelés cytochromes P450 (CYP450). Les CYP450 catalysent une oxydation en utilisant de l'oxygène et du NADPH (nicotinamide réduit).

Les différents cytochromes sont répartis en familles, « sous-familles », et isoformes. Leur nom répond à une nomenclature précise (tableau 6.2). Il existe plus de 45 isoformes du CYP450 chez l'homme. Chaque cytochrome est capable de métaboliser plusieurs substrats différents. Un substrat peut être métabolisé par plusieurs cytochromes. Les CYP450 n'ont par conséquent aucune spécificité de substrat.

Tableau 6.2 : Classification des cytochromes

	Codification	Exemple : CYP3A4
Cytochrome P450	CYP	CYP
Famille	Un chiffre	3
« Sous-famille »	Une lettre majuscule	A
Isoforme	Un nombre	4

CYP signifie cytochrome P450. Un chiffre indique la famille, une lettre désigne la « sous-famille », un dernier nombre indique l'isoforme. Exemple de nomenclature : CYP3A4 signifie cytochrome P450 de la famille 3, de la « sous-famille » A, isoforme 4.

Les réactions d'hydrolyse et surtout de réduction sont des réactions de phase I plus accessoires, notamment au niveau hépatique.

Réactions de phases II

Elles consistent à transférer sur un site réactif des groupes sulfate, méthyl, acétyl, ou glucuronate, ce qui augmente l'hydrosolubilité de la molécule transformée. On parlera alors de sulfo-conjugaison, d'alcylation, d'acétylation ou de glucuro-conjugaison. Les enzymes impliquées sont des transférases (exemple : glucuronyl transférase). Le glutathion peut aussi intervenir dans la détoxification des médicaments. Il est transféré par les glutathion-S-transférases.

Facteurs modulant le métabolisme des xénobiotiques et des médicaments

Les inducteurs enzymatiques sont des substances stimulant l'activité des CYP450 et favorisant l'oxydation des médicaments, c'est-à-dire leur élimination ou leur transformation en métabolites plus ou moins actifs et/ou toxiques. Les plus connus sont l'alcool, la rifampicine et le phénobarbital. En général, l'induction réduit l'activité du médicament.

L'inhibition enzymatique conduit à la réduction de l'activité des CYP450. Les CYP450 sont des enzymes saturables. Une compétition d'élimination de plusieurs médicaments peut exister au niveau d'un cytochrome. La concentration sérique du médicament est alors augmentée dépassant parfois le seuil toxique. L'âge diminue les capacités métaboliques.

Enfin, le polymorphisme génétique intervient dans la capacité d'élimination des médicaments. Par exemple, certains individus ont des capacités d'acétylation plus ou moins importantes déterminant des acétylateurs lents ou rapides. Autre exemple, 8 % de la population a une capacité réduite d'hydroxylation.

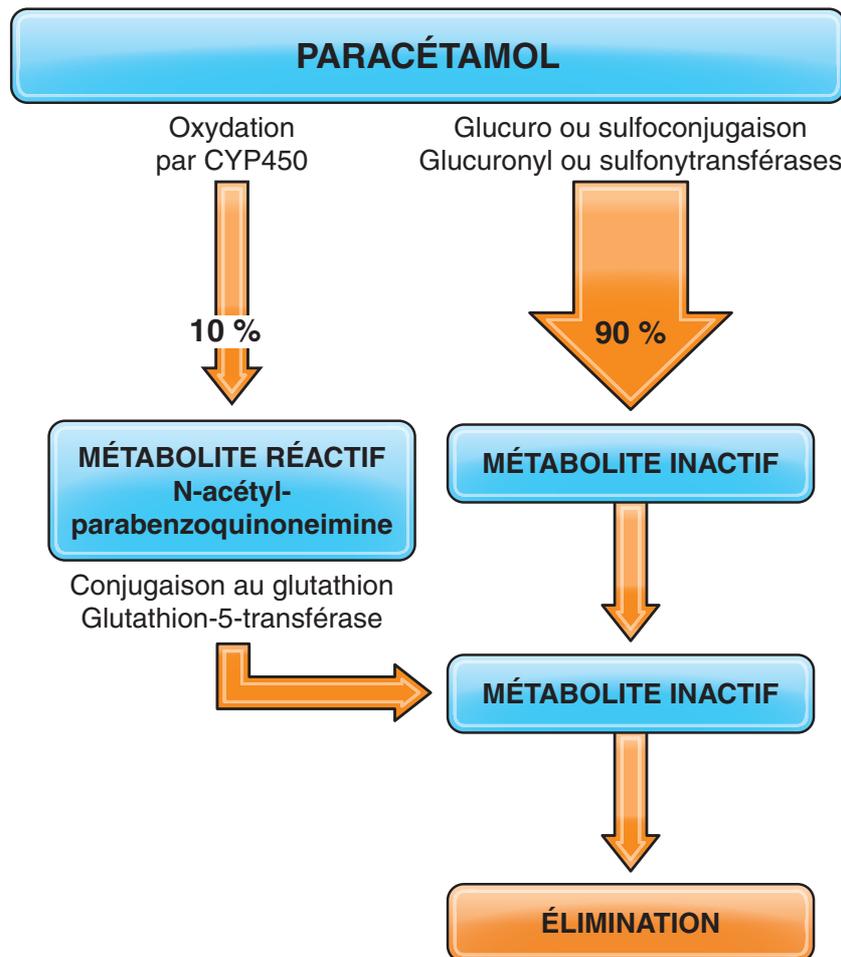
Exemple du métabolisme du paracétamol

Le paracétamol, antalgique de palier I largement utilisé, est l'exemple même du médicament transformé par plusieurs voies métaboliques et dont les métabolites peuvent être toxiques (figure 6.20). En effet, la majeure partie du paracétamol ingéré est conjuguée pour être éliminée. Les dix pour cent restants sont transformés en N-acétyl-parabenzoinone-imine, un métabolite réactif toxique, par oxydation microsomiale, puis détoxifiés par une conjugaison au glutathion. En cas d'ingestion massive de paracétamol (plus de 8 g/24 heures), les systèmes de détoxification hépatique dépendant des transférases vont être saturés. La réserve de glutathion est rapidement épuisée et le N-acétyl-parabenzoinone-imine produite en excès ne peut être inactivée. Il s'agit d'un métabolite instable qui génère des lésions de nécrose et d'apoptose hépatocytaires. Si elles sont massives, ces lésions peuvent conduire à une insuffisance hépatique aiguë.

Figure 6.20 : Métabolisme hépatique du paracétamol

Deux voies permettent la détoxification. Une voie principale de glucuro- ou sulfo-conjugaison et une voie annexe d'oxydation suivie d'une conjugaison au glutathion. En cas d'intoxication au paracétamol, les enzymes de conjugaison sont saturées. Le N-acétyl-parabenzoinone-imine s'accumule et crée des lésions tissulaires hépatiques.

Illustration : Carole Fumat



Métabolisme des acides aminés et des protéines

Synthèse protéique

Le foie synthétise l'essentiel des protéines circulantes, à l'exception des immunoglobulines, de nombreuses protéines indispensables à l'homéostasie de l'organisme dans les domaines du transport cellulaire, de l'hémostase, de la réponse inflammatoire et immunitaire.

Les principaux transporteurs sont l'albumine (transporteur de la bilirubine et de nombreuses hormones, des acides gras libres), les transporteurs des hormones stéroïdiennes (binding protein ou BP), les apolipoprotéines A, B, C et E, impliquées dans le transport des lipides.

L'hypoalbuminémie est un des facteurs associés au développement de l'ascite.

La synthèse des facteurs modulant la coagulation est détaillée dans un autre paragraphe.

Les protéines de la réponse inflammatoire et immunitaire sont les protéines de la phase aiguë de l'inflammation (notamment protéine C-réactive ou C-reactive protein [CRP], ferritine, sérum amyloïde A, α -2-macroglobuline) et certaines globulines.

Métabolisme des acides aminés, élimination de l'ammoniaque

Les acides aminés peuvent servir de substrat énergétique et être transformés en corps cétoniques par désamination oxydative dans le foie et les tissus périphériques (surtout l'intestin). Cette dégradation génère un métabolite potentiellement toxique, l'ammoniaque. L'association de l'ammoniaque avec la glutamine va permettre son entrée dans l'hépatocyte et sa transformation en urée, hydrosoluble, qui sera excrétée au niveau rénal.

Métabolisme des glucides

Le foie joue un rôle majeur dans le métabolisme du glucose, permettant de maintenir sa concentration plasmatique dans une fenêtre étroite, tant dans la période postprandiale que dans la période de jeûne. Le foie métabolise 25 à 30 % du glucose absorbé lors des repas pour l'oxyder, le **stocker sous forme de glycogène** ou le **transformer en lipides**. Entre les repas, le foie fournit l'essentiel du glucose nécessaire au métabolisme du système nerveux central et d'autres organes en dégradant le glycogène (glycogénolyse) ou en formant du glucose à partir d'autres précurseurs (néoglucogénèse).

Métabolisme du glucose dans la phase postprandiale

Après un repas contenant des hydrates de carbone, la production endogène de glucose chute à environ 20 % de son état de base. La concentration plasmatique de glucose est maintenue dans la fenêtre physiologique par le glucose absorbé par le tube digestif. Dans les heures qui suivent le repas, alors que l'absorption du glucose diminue, la synthèse endogène de glucose augmente progressivement jusqu'à son niveau de base.

Les variations de la synthèse endogène de glucose sont liées à l'action de deux enzymes pancréatiques : l'insuline et le glucagon.

L'insuline est sécrétée par les cellules pancréatiques β dans le système porte. Ainsi, la concentration d'insuline est environ trois fois plus élevée dans le sang portal que dans le sang périphérique. Le foie capte 50 à 80 % de l'insuline lors de son premier passage. Dans les suites d'un repas riche en hydrates de carbone, la concentration hépatique (sinusoidale) de l'insuline augmente de 4 à 10 fois, ce qui conduit à la forte réduction de la production endogène de glucose. Le principal mécanisme impliqué est une augmentation de la formation de glycogène à partir du glucose. Accessoirement, l'augmentation de la concentration d'insuline conduit à une inhibition de la protéolyse et de la lipolyse, réduisant les substrats de la néoglucogenèse.

Le glucagon est sécrété par les cellules pancréatiques α dans le sang portal. Toutefois, à la différence de l'insuline, le foie ne dégrade que 15 à 20 % du glucagon lors de son premier passage. La sécrétion de glucagon est stimulée par l'hypoglycémie, les acides aminés et le système parasympathique. Le glucagon augmente la production endogène de glucose en favorisant la glycogénolyse. L'homéostasie du glucose est assurée entre autres par les effets antagonistes de l'insuline et du glucagon.

Métabolisme du glucose à distance des repas

À distance d'un repas comportant des hydrates de carbones et avant le repas suivant, l'absorption des nutriments a cessé. À ce stade, le foie d'un sujet de 70 kg produit environ 10 grammes de glucose par heure dont environ 6 grammes sont utilisés par le système nerveux central. **La production endogène de glucose résulte de deux mécanismes : la glycogénolyse (dégradation du glycogène stocké dans le foie) et la néoglucogenèse (formation de glucose à partir de lactate, de pyruvate, d'acides aminés et de glycérol).**

Rôles du foie dans la coagulation

Hémostase primaire

L'hémostase primaire peut être définie comme l'interaction entre les plaquettes et la paroi vasculaire, sur le site des lésions vasculaires. Un taux et une fonction normaux des plaquettes et du facteur von Willebrand sont essentiels pour assurer l'hémostase primaire.

Les maladies chroniques du foie sont caractérisées par une augmentation du taux de facteur von Willebrand et aussi par une thrombopénie. Celle-ci résulte d'une baisse de la production des plaquettes, et/ou d'une séquestration dans la rate dont le volume est augmenté en raison de l'hypertension portale et/ou d'une diminution de leur durée de vie. Il existe également des modifications des fonctions plaquettaires. Paradoxalement, le phénotype des plaquettes est globalement activé au cours de la cirrhose. L'hémostase primaire n'est donc pas systématiquement déficiente au cours des maladies chroniques du foie. La thrombopénie ne doit pas être systématiquement considérée comme un facteur de risque hémorragique majeur, lorsque le taux des plaquettes excède 50 000/mm³.

Coagulation : génération et inhibition de la thrombine

La coagulation est définie comme une cascade d'événements qui conduit à la génération de thrombine via l'activation de facteurs de la coagulation plasmatiques. La thrombine convertit alors le fibrinogène en fibrine, qui est stabilisée par le facteur XIII activé.

À l'état normal, la génération de thrombine (procoagulante) est régulée par le système anticoagulant qui comprend l'antithrombine, la protéine C, la protéine S, et le tissu factor pathway inhibitor (TFPI). Ces facteurs maintiennent la coagulation localisée au site de lésion vasculaire. Il existe donc un équilibre entre les facteurs procoagulants et anticoagulants, évitant une génération diffuse de thrombine et de fibrine qui aurait des effets délétères. La synthèse de la plupart des facteurs de la coagulation est assurée par les hépatocytes.

Une insuffisance hépatique est associée à une diminution de synthèse de tous les facteurs de la coagulation, excepté du facteur VIII synthétisé en dehors des hépatocytes, dans les cellules endothéliales, en particulier des sinusoides hépatiques. Mais les tests de coagulation de routine, tels que le temps de Quick (communément appelé taux de prothrombine) et le temps de céphaline activée (TCA) testent les facteurs procoagulants, pas les protéines anticoagulantes. Or, en cas d'insuffisance hépatique, il existe non seulement une baisse des facteurs procoagulants mais aussi une baisse des protéines anticoagulantes (protéines C, S et l'antithrombine), elles aussi synthétisées par le foie. L'altération du temps de Quick est donc un bon reflet de la fonction hépatique, mais un mauvais témoin du risque hémorragique. Ainsi, l'insuffisance hépatique ne conduit pas nécessairement à un état d'hypocoagulabilité, l'équilibre entre les facteurs pro- et anticoagulants étant maintenu.

Fibrinolyse

Il existe au cours de la cirrhose des modifications favorisant un état d'hyperfibrinolyse, mais il existe aussi des modifications en faveur d'un état d'hypofibrinolyse telles que la baisse du taux de plasminogène.

Métabolisme du fer

L'organisme contient environ 3 à 4 grammes de fer chez l'homme et 2,5 à 3 grammes chez la femme. Le fer se répartit dans l'organisme en trois compartiments :

- un **compartiment fonctionnel** (75 %), où il est présent sous forme d'enzymes, **d'hémoglobine et de myoglobine**, situées dans les cellules de différents organes et surtout dans la moelle osseuse, lieu de production des hématies, les muscles et le foie ;
- un compartiment de **stockage** (environ 25 %) sous forme de **ferritine** (située dans le foie principalement et les macrophages) et sous forme d'hémosidérine ;
- un compartiment **circulant (0,1 %)**, **lié à la transferrine**, molécule de transport. Il n'existe presque pas de fer circulant libre.

Le fer existe sous deux formes biochimiques : **le fer ferreux (Fe^{2+})** ou fer hémunique **et le fer ferrique (Fe^{3+})** non hémunique, ou fer ionique.

Le fer ferreux est une espèce très réactive, soluble dans l'eau. C'est le principal constituant de l'hème, qui se distribue pour majorité dans l'hémoglobine et dans la myoglobine et pour le reste dans différentes enzymes et cytochromes. Le fer ferrique (ou fer non hémunique) constitue la forme de stockage du fer lié à la ferritine et la principale forme de transport liée à la transferrine.

L'homéostasie du fer doit prévenir les surcharges et les carences. Chaque individu perd en moyenne 1 à 2 mg par jour de fer via la desquamation cellulaire (intestinale et cutanée), la sueur et les urines. Les femmes perdent en moyenne 30 mg de fer pendant les menstruations et 1 000 mg pendant la grossesse. Les besoins journaliers nécessaires à l'homéostasie du fer sont augmentés pendant la grossesse et l'allaitement.

Les principaux organes utilisateurs de fer sont la moelle osseuse, le foie et les muscles. Chaque jour, l'organisme a besoin d'utiliser pour l'érythropoïèse et la synthèse enzymatique entre 20 et 30 mg de fer. Ce fer provient principalement du fer libéré lors de l'hémolyse physiologique. Les macrophages vont alors recycler ce fer pour une utilisation immédiate. En cas d'excès de fer, celui-ci sera stocké en intracellulaire. Si le recyclage n'est pas suffisant pour couvrir les besoins, c'est le fer de stockage hépatique qui est utilisé (ferritine).

Une alimentation équilibrée assure un apport quotidien moyen de 15 à 30 mg par jour, sous forme de fer ferreux (Fe^{2+}) héminique, très absorbable, et de fer ferrique (Fe^{3+}) non héminique, peu absorbable. Seuls 10 % du fer ingéré sont absorbés au niveau du duodénum proximal. **L'absorption du fer se fait au niveau des villosités intestinales duodénales, via les entérocytes matures** (voir chapitre 3 « Jéjunum – Iléon). Cinq pour cent du fer circulant avec des protéines de transport proviennent de l'absorption digestive et 95 % proviennent de l'hémolyse. Le fer libéré sous forme ferrique se lie sur deux sites de liaison à l'apotransferrine pour former la transferrine. L'apotransferrine est une glycoprotéine synthétisée et sécrétée activement par le foie. Sa concentration sérique est comprise entre 1 à 3 grammes par litre. Physiologiquement, les molécules de transferrine ne sont saturées qu'au tiers (coefficient de saturation 33 %) et leur capacité totale de fixation est de 45 à 75 mmol/l.

La transferrine va permettre de transporter le fer jusqu'aux zones d'utilisation (essentiellement la moelle osseuse pour l'érythropoïèse) et aux zones de stockage (foie, macrophages). Elle se fixe sur son récepteur puis va subir une endocytose. Le fer est réduit dans la vésicule d'endocytose, sort de l'endosome via DMT1 et peut ensuite être utilisé pour l'érythropoïèse ou être stocké sous une forme liée à la ferritine. Il existe deux types de récepteurs de la transferrine : le type 1 (RTf1) a une très forte affinité et est exprimé uniquement par les hépatocytes, et le type 2 (RTf2) exprimé en très grande quantité par la moelle osseuse mais qui a moins d'affinité.

Quatre-vingt-quinze pour cent du fer sont stockés sous forme de ferritine, protéine dimérique renfermant jusqu'à 4 500 atomes de fer. L'hémosidérine est l'autre molécule de stockage. C'est une ferritine dégradée. Seul le fer contenu dans la ferritine est mobilisable. Le foie est le principal organe de stockage au sein des hépatocytes et des cellules de Küpffer (macrophages de l'espace de Disse). Le fer contenu dans l'hépatocyte provient de l'endocytose de la transferrine. Le fer contenu dans l'hémoglobine est libéré lors de l'hémolyse et est soit stocké dans les macrophages sous forme de ferritine, soit transporté dans le plasma. Les macrophages sont localisés dans le foie, la rate ou la moelle osseuse.

L'hémochromatose est une affection génétique autosomale récessive liée dans la grande majorité des cas à une mutation à l'état homozygote du gène HFE (mutation C282Y). Elle est caractérisée par une diminution de la libération de l'hepcidine dont la fonction est d'inhiber l'absorption intestinale du fer et la libération du fer par les macrophages. Ce défaut de régulation conduit donc à une absorption anormalement importante du fer alimentaire par le tube digestif et à son accumulation dans les tissus, en particulier le foie. À long terme, l'accumulation hépatique du fer peut conduire à la constitution d'une cirrhose et/ou à l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire. Il existe également des manifestations cardiaques, articulaires et endocriniennes (diabète). Le diagnostic peut être établi avec certitude par la mise en évidence de la mutation C282Y du gène HFE à l'état homozygote. D'autres anomalies génétiques beaucoup plus rares, intéressant d'autres protéines de la régulation du fer

Métabolisme du cuivre

Le cuivre est essentiel à la constitution de certaines protéines et enzymes de l'organisme. L'alimentation apporte chaque jour environ 2 à 5 mg de cuivre dont une importante fraction est absorbée par l'intestin. Cette quantité excède les besoins métaboliques et le cuivre en excès doit être éliminé. **L'élimination du cuivre se fait essentiellement par le foie sous la forme d'une excrétion biliaire**, puis d'une élimination fécale. L'élimination urinaire est faible.

Le cuivre libre est un oxydant potentiel des protéines, des lipides et des acides nucléiques cellulaires. Pour qu'il ne soit pas toxique pour la cellule, le cuivre doit être lié à des protéines dans le sang circulant comme en intracellulaire. Ainsi, les métallothionéines sont des protéines qui se fixent au cuivre, limitant la quantité de cuivre libre dans le cytosol. La synthèse de métallothionéines est stimulée par l'entrée de cuivre dans la cellule. Ces protéines peuvent toutefois être saturées en cas d'afflux massif de cuivre.

La maladie de Wilson est liée à la perte fonctionnelle de l'ATP7B, liée à une mutation du gène qui code pour cette molécule. Le gène de la maladie de Wilson se trouve sur le bras long du chromosome 13. La maladie se transmet sur un mode autosomal récessif. Une multitude de mutations différentes (plus de 400) de ce gène ont été identifiées chez des patients atteints de maladie de Wilson ou dans leur famille, ce qui rend le diagnostic génétique difficile.

Le cuivre absorbé par l'intestin est transporté vers le foie par la veine porte. Dans le sang, le cuivre est principalement lié à l'albumine. Le transport du cuivre vers le cytoplasme des hépatocytes est assuré par le transporteur transmembranaire hCTR1. Lorsqu'il est entré dans la cellule, le cuivre est dirigé vers certains sites par différentes protéines chaperonnes. Ces protéines chaperonnes ont deux fonctions principales. Elles chélatent le cuivre et évitent la présence de cuivre libre intracellulaire qui pourrait altérer les composants de la cellule. Elles dirigent le cuivre vers certaines protéines intracellulaires ou des vésicules de transport. Ainsi, la protéine CCS (copper chaperone for superoxide dismutase) délivre le cuivre à une importante enzyme cellulaire, la superoxyde dismutase, dont le fonctionnement nécessite la présence de cuivre. La protéine COX17 transporte le cuivre vers les mitochondries, où il est incorporé à la cytochrome c oxydase. La protéine ATOX1 transporte le cuivre vers une ATPase, l'ATP7B qui est essentielle à l'excrétion biliaire du cuivre comme à l'incorporation du cuivre à la céruloplasmine qui est sécrétée dans le plasma. L'ATP7B est mobile dans la cellule et traverse l'espace entre l'appareil de Golgi et le pôle canaliculaire des hépatocytes où le cuivre est finalement excrété dans la bile. Une seconde ATPase, l'ATP7A est présente dans de nombreuses cellules autres que les hépatocytes où elle assure des fonctions similaires de transport et de distribution du cuivre.

Sémiologie

Douleur biliaire

La douleur biliaire traduit la distension aiguë des voies biliaires, dont la cause la plus fréquente est la lithiase biliaire.

Colique hépatique

Au cours de la colique hépatique, la douleur biliaire est l'expression clinique unique de la distension brutale et transitoire des voies biliaires, dont la cause la plus fréquente est l'obstruction lithiasique du canal cystique ou du collet de la vésicule biliaire.

Typiquement, la **douleur biliaire** :

- siège dans **l'épigastre ou dans l'hypochondre** droit et la région antérieure de la base thoracique droite ;
- a des irradiations **postérieures médianes** (douleur transfixiante) ou **droites (en « ceinture »)**, et **ascendantes** (en « bretelle »), vers l'omoplate ou parfois l'épaule ;
- est **très intense**, justifiant souvent l'appel au médecin en urgence ;

- est à type d'étau, de broiement, de crampe ;
- est de **début rapidement progressif**, volontiers **vespéral** et **favorisé par un repas abondant et gras** ;
- est **continue**, avec renforcements paroxystiques et fréquent agrandissement progressif de la zone douloureuse ;
- est **rarement calmée par une position antalgique**, qui est alors le décubitus latéral droit. Le patient est le plus souvent immobile, crispé, attentif à sa douleur ;
- est peu sensible aux antispasmodiques et **nécessite en général l'utilisation d'antalgiques de palier 1 à 3** ;
- dure quelques heures (en général entre une et six heures) avant de régresser progressivement ;
- réalise une **crise unique**, qui peut néanmoins se répéter **sans rythme ni périodicité**.

La douleur biliaire peut être associée à une inhibition inspiratoire, des nausées ou des vomissements, un ballonnement, une asthénie. Au cours de la colique hépatique simple, il n'y a ni fièvre ni ictère.

À l'examen clinique existe le plus souvent un **signe de Murphy : la compression manuelle douce de l'hypochondre droit provoque une douleur qui inhibe et/ou exacerbe l'inspiration profonde**.

Dans sa forme atypique, la douleur biliaire peut être discrète, comme une simple gêne. La douleur biliaire peut se limiter à ses irradiations postérieures. Le ballonnement, les nausées et les vomissements peuvent être au premier plan, faisant croire à tort à une occlusion. L'oppression basithoracique et l'intensité de la douleur peuvent faire croire à tort à une pathologie coronarienne ou à une pneumopathie. À noter qu'une colique hépatique peut être associée à une pancréatite aiguë (voir chapitre « Pancréas »), la douleur pouvant alors être de nature mixte, biliaire et pancréatique.

Cholécystite aiguë

C'est l'infection de la vésicule biliaire, le plus souvent d'origine lithiasique, au cours de laquelle la douleur biliaire est associée :

- à une fièvre ;
- à d'autres signes fonctionnels digestifs : nausées, vomissements, ballonnement, parfois des troubles du transit intestinal ;
- à l'examen clinique, un signe de Murphy, parfois à la palpation d'une grosse vésicule, et en cas de péritonite associée, à une défense ou une contracture pariétale abdominale (voir chapitre « Paroi – Péritoine »).

Le diagnostic de cholécystite aiguë est en général facilement confirmé par les examens biologiques de routine (hyperleucocytose, syndrome inflammatoire) et par les examens morphologiques (épaississement de la paroi vésiculaire en échographie abdominale ou tomographie abdominale).

Angiocholite aiguë

C'est l'expression clinique d'une obstruction soudaine et transitoire de la voie biliaire principale, le plus souvent d'origine lithiasique. Trois signes se succèdent, parfois à plusieurs heures d'intervalle.

Ce sont, par ordre d'apparition :

- la douleur biliaire ;
- une fièvre d'allure septicémique (fièvre élevée avec frissons) ;
- un tableau clinique de cholestase (voir ci-dessous), avec ou sans ictère.

Cholestase

Physiopathologie

La cholestase correspond à l'ensemble des manifestations correspondant à une diminution ou à un arrêt de la sécrétion biliaire. La cause peut être une obstruction mécanique des voies biliaires ou la diminution primitive de la production de bile par les hépatocytes.

La cholestase extrahépatique résulte de l'obstruction de la voie biliaire principale. Cette obstruction est le plus souvent la conséquence de la migration d'un calcul de la vésicule biliaire vers le canal cholédoque ou d'un cancer de la tête du pancréas. Plus rarement, il peut s'agir d'une adénopathie infectieuse ou tumorale du pédicule hépatique, d'une plaie chirurgicale de la voie biliaire ou d'une pancréatite aiguë.

La cholestase intrahépatique peut résulter d'une obstruction des voies biliaires intrahépatiques ou d'une réduction de la production de bile par les hépatocytes. L'obstruction des voies biliaires intrahépatiques peut être la conséquence d'une maladie primitive auto-immune des voies biliaires (cholangite sclérosante primitive ou cirrhose biliaire primitive), d'une ischémie des voies biliaires (cholangite ischémique) ou d'un cancer. Si l'atteinte des voies biliaires intrahépatiques est localisée avec des secteurs préservés, il existe une élévation de la concentration des enzymes de cholestase dans le sang, mais pas de la bilirubine. Une réduction de la production de bile par les hépatocytes peut être la conséquence d'une anomalie génétique des transporteurs biliaires, d'une hépatite médicamenteuse, d'une hépatite aiguë ou chronique non médicamenteuse (en particulier infectieuse ou alcoolique) ou d'un syndrome inflammatoire.

Expression clinique et biologique

La cholestase peut être cliniquement **asymptomatique**, se manifestant exclusivement par une élévation de la concentration des enzymes de cholestase dans le sang (γ -glutamyltransférase [GGT] et/ou phosphatases alcalines). Quand la cholestase s'aggrave ou se prolonge, le taux de bilirubine, à prédominance conjuguée, augmente dans le sang. L'ictère apparaît et on parle alors de cholestase ictérique.

Les signes cliniques possibles de la cholestase sont :

- un **subictère conjonctival** (culs-de-sac inférieurs des muqueuses palpébrales, lit muqueux sous-lingual), quand le taux sanguin de bilirubine totale dans le sérum est compris entre 25 et 50 $\mu\text{mol/l}$;
- un **ictère cutané**, quand le taux sanguin de bilirubine totale dans le sérum dépasse 50 $\mu\text{mol/l}$;
- une **coloration foncée des urines** (comme de la bière brune ou du Coca-cola) ;
- une **décoloration des selles** (de couleur « mastic ») ;
- un **prurit et/ou des lésions de grattage** (parfois on n'observe que des lésions de grattage) ;
- des **xanthomes cutanés**, qui sont des lésions cutanées bénignes de petite taille, liées à une hypercholestérolémie prolongée ;
- des signes cliniques de malabsorption (stéatorrhée, amaigrissement, syndrome hémorragique) par malabsorption des graisses et des vitamines A, D, E et K.

Les xanthomes et les signes de malabsorption ne s'observent habituellement qu'en cas de cholestase sévère et prolongée (par exemple au cours de certaines maladies chroniques des voies biliaires, telles que la cirrhose biliaire primitive).

Insuffisance hépatocellulaire

L'insuffisance hépatocellulaire est un syndrome clinique et biologique qui traduit l'altération des fonctions de synthèse et de dégradation du foie.

On distingue :

- l'insuffisance hépatocellulaire aiguë, pouvant être observée par exemple au cours d'une hépatite fulminante ;
- l'insuffisance hépatocellulaire chronique, pouvant être observée au cours des maladies chroniques du foie, par exemple de la cirrhose.

Insuffisance hépatocellulaire aiguë

L'examen clinique est souvent assez pauvre. On peut cependant observer, en fonction de la cause, du degré de sévérité et de la rapidité d'installation :

- **une asthénie** ;
- **un ictère** ;
- **une encéphalopathie hépatique**. Il s'agit d'une conséquence de l'insuffisance hépatocellulaire, liée en partie à l'accumulation cérébrale de l'ammoniaque non éliminé par le foie. On note plusieurs stades :
 - ✓ stade I : **astérix** isolé (trouble neurophysiologique généralisé, caractérisé par une interruption brève paroxystique, asynchrone, de fréquence basse, du tonus musculaire se démasquant par exemple au niveau des poignets et des mains en demandant au sujet de lever les membres supérieurs et d'étendre les mains sur les bras),
 - ✓ stade II : confusion et ralentissement idéomoteur,
 - ✓ stade III : coma d'intensité variée et variable, parfois associé des signes de localisation (par exemple, signe de Babinski bilatéral).

Quel que soit le stade, il peut exister un **foetor hepaticus** (odeur caractéristique de l'haleine comparée à une odeur de pomme reinette).

Au cours des formes les plus sévères d'insuffisance hépatique aiguë, il peut exister une **hypertension intracrânienne** en rapport avec un œdème cérébral. En plus des troubles de la vigilance, l'hypertension intracrânienne se manifeste par une tachycardie, des troubles du rythme, une instabilité tensionnelle et une réponse en extension aux stimulations nociceptives. Il existe dans ce cas un risque d'anoxie cérébrale par défaut de perfusion et/ou d'engagement;

- des signes cliniques d'**hypoglycémie** ;
- une **défaillance multiviscérale avec instabilité hémodynamique**.

Insuffisance hépatocellulaire au cours des maladies chroniques du foie

Dans la grande majorité des cas, l'insuffisance hépatocellulaire chronique traduit la présence d'une cirrhose. On observe dans ce cas des signes directs de cirrhose, avec la mise en évidence d'un foie dur, à bord inférieur tranchant, dont on perçoit parfois le caractère nodulaire à la palpation. Le foie peut ne pas être perçu à l'examen s'il est atrophique.

Les signes d'insuffisance hépatocellulaire chronique sont :

- les **angiomes stellaires**, qui traduisent un défaut de catabolisme des œstrogènes. Ce sont des malformations capillaires cutanées en forme d'étoile, dont le centre est la dilatation en tête d'épingle d'une artériole sous-cutanée, qui disparaissent à la vitropression et qui se recolorent du centre vers la périphérie ;
- les **ongles blancs (ou leuconychie)**;
- **l'hippocratisme digital** ;
- **l'érythrose (ou érythème) palmaire**, secondaire à une vasodilatation capillaire. C'est une rougeur pommelée de l'éminence thénar et de l'éminence hypothénar ;
- **l'atrophie des organes génitaux externes, l'impuissance, l'aménorrhée** ;
- **la dépilation**.

Que l'insuffisance hépatique soit aiguë ou chronique, l'ictère, l'ascite et l'encéphalopathie hépatique sont toujours des signes de gravité.

D'un point de vue biologique, on peut observer :

- une baisse des taux sanguins de facteurs de coagulation, en particulier le facteur VII (dont le taux baisse le plus rapidement) et des facteurs indépendants de la vitamine K (facteur V par exemple) ;
- une baisse des taux sanguins d'albumine et de protéines plasmatiques ;
- une hyperammoniémie (souvent contemporaine de l'encéphalopathie hépatique) qui traduit le fait qu'une partie du sang portal court-circuite le foie et va directement dans la veine cave (effet shunt) ;
- une hyperbilirubinémie.

L'ictère au cours de l'insuffisance hépatocellulaire est multifactoriel. C'est un ictère à bilirubine conjuguée dont le mécanisme principal est une diminution de la sécrétion biliaire de la bilirubine alors que sa conjugaison est conservée. L'ictère est majoré en cas d'hémolyse, avec augmentation de la production de bilirubine libre, ou d'insuffisance rénale.

Hypertension portale

L'hypertension portale est définie par une augmentation en valeur absolue de la pression dans le réseau veineux splanchnique incluant la veine porte au-delà de 15 mmHg, et/ou à une différence (gradient) entre la pression portale et la pression cave inférieure supérieure à 5 mmHg.

L'hypertension portale peut être la conséquence d'un obstacle sus-hépatique, intrahépatique ou sous-hépatique. La principale cause d'obstacle sus-hépatique est le syndrome de Budd-Chiari caractérisé par une thrombose des veines hépatiques. Plus rarement, une hypertension portale peut résulter d'un diaphragme cave (entre l'abouchement des veines hépatiques et l'oreillette droite), une péricardite ou une insuffisance cardiaque droite. La principale cause d'obstacle intrahépatique est la cirrhose, quelle qu'en soit la cause. Il existe cependant des hypertensions portales non cirrhotiques liées à des maladies vasculaires rares telles que la veinopathie portale oblitérante ou à une hyperplasie nodulaire régénérative. Les obstacles sous-hépatiques correspondent essentiellement à une thrombose de la veine porte. On parle alors d'hypertension portale segmentaire.

L'hypertension portale d'origine intrahépatique s'accompagne d'une augmentation de la résistance vasculaire intrahépatique et d'une augmentation de la pression portale. Elle aboutit à l'hypertrophie de vaisseaux collatéraux qui « contournent » le foie et se drainent vers le système cave inférieur soit vers le système cave supérieur par l'intermédiaire des veines azygos. Les veines sous-cutanées abdominales dilatées, caractéristiques de l'hypertension portale, font partie de ces voies de dérivations, de même que les varices œsophagiennes. Les voies de dérivations peuvent également exister en cas d'obstacle sus-hépatique ou sous-hépatique.

Expression clinique et biologique

L'hypertension portale se traduit cliniquement par les signes cliniques suivants qui sont diversement associés :

- une **circulation collatérale abdominale** : il s'agit de la dilatation des veines sous-cutanées de l'abdomen ;
- une **splénomégalie** par gêne au retour veineux splénique, ce qui cause une congestion de la rate avec séquestration des lignées cellulaires sanguines (hypersplénisme) ;
- une **ascite** ;
- une **hémorragie digestive** par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques (le signe clinique le plus fréquent est alors l'hématémèse) ;
- plus rarement, une **encéphalopathie hépatique** (l'ammoniaque et d'autres substances perturbant la conscience rejoignent la circulation générale par les voies collatérales et ne sont donc pas métabolisés dans le foie).

L'ascite est l'apparition d'un épanchement péritonéal non hémorragique. On reconnaît l'ascite par :

- une **augmentation de volume de l'abdomen** ;
- une **prise de poids** ;
- une **matité à la percussion des régions déclives de l'abdomen** (hypogastre, fosses iliaques). La matité a une limite supérieure horizontale, mais dessine sur la peau de l'abdomen du sujet en décubitus dorsal une ligne concave vers la tête, ce qui la différencie d'un gros globe vésical. Un météorisme abdominal est fréquemment associé ;
- un **signe du glaçon** : le foie baignant dans l'ascite revient toucher la main de l'examineur qui l'a refoulé à la manière d'un glaçon dans un verre d'eau.

L'ascite peut entraîner :

- une **gêne respiratoire** par compression du diaphragme ;
- un **épanchement pleural** ;
- une **hernie ombilicale** ;
- des **douleurs abdominales**.

On propose fréquemment aux patients qui ont une ascite d'effectuer une ponction exploratrice, qui permet de retirer du liquide pour en connaître ses caractéristiques cytologiques, biochimiques et bactériologiques.

La ponction d'ascite s'effectue avec un matériel aseptique et après désinfection et anesthésie de la peau, en piquant de manière perpendiculaire à la peau. Les organes à éviter sont le côlon descendant ou sigmoïde accolé, et le pôle inférieur de la rate, mais aussi l'intestin grêle. Le repère le plus utilisé est la jonction du tiers externe et des deux tiers internes d'une ligne reliant l'ombilic à l'épine iliaque antérosupérieure gauche, dans une zone mate à la percussion.

Dans le cas de l'ascite cirrhotique, le liquide est clair et citrin. Il peut être hémorragique si la ponction a été traumatique ou en cas de carcinose péritonéale. Le liquide est parfois trouble en cas d'infection.

D'un point de vue biologique, le seul signe évocateur d'hypertension portale est la baisse du taux sanguin des éléments des lignées sanguines (principalement plaquettes et leucocytes).

Thrombopénie, leucopénie et splénomégalie constituent la triade de l'hypersplénisme.

L'augmentation de volume de la rate liée à l'hypertension porte s'associe à la séquestration et la destruction excessive des plaquettes et des leucocytes dont le nombre diminue dans la circulation générale. On estime qu'une anémie ne peut s'expliquer par un hypersplénisme.

Examen d'un patient consultant pour ictère

Interrogatoire

L'ictère correspond à l'apparition d'une coloration jaune des muqueuses et de la peau, liée à une hyperbilirubinémie, supérieure alors le plus souvent à 50 μmol par litre. Les patients consultent habituellement rapidement car c'est un symptôme marquant qui n'est parfois observé que par l'entourage. Beaucoup de maladies du foie, notamment la cirrhose, peuvent se manifester par un ictère (c'est alors souvent un signe d'insuffisance hépatocellulaire avancée). Les hépatites aiguës notamment virales peuvent également se révéler par un ictère.

L'hyperbilirubinémie peut être conjuguée, non conjuguée ou mixte (touchant à la fois la bilirubine conjuguée et non conjuguée), mais c'est l'ictère à bilirubine conjuguée qui est le plus fréquent (hormis chez le nouveau-né).

Quel que soit le type d'ictère, l'interrogatoire doit chercher les éléments suivants :

- un **antécédent d'ictère** ;
- la **rapidité d'apparition** de l'ictère ;
- des **douleurs abdominales** associées ;
- une fièvre avec ou sans frissons ;
- une **altération de l'état général** associée ;
- la **prise de médicaments ou de substances toxiques** ;
- la notion de **voyages récents à l'étranger**.

En cas d'ictère à bilirubine conjuguée, le foie conjugue normalement la bilirubine, mais l'excrétion de la bilirubine conjuguée se fait mal, soit en raison d'un obstacle, soit d'une maladie du foie. On doit rechercher à l'interrogatoire les éléments **supplémentaires** suivants :

- une **coloration foncée des urines** (comme de la bière brune ou du Coca-cola) ;
- une **décoloration des selles** (de couleur « mastic ») ;
- un **prurit**, lié à la présence dans la peau d'acides biliaires qui ne sont plus éliminés dans la bile ;
- l'apparition récente d'un **diabète**, qui oriente vers une cause pancréatique, en particulier maligne ;
- des **hémorragies spontanées** qui peuvent être liées à une carence en vitamine K, qui est une vitamine liposoluble non absorbée en cas de cholestase importante, qui entraîne un défaut de synthèse des facteurs de la coagulation dépendants de la vitamine K (II, VII, IX, X).

En cas d'ictère à bilirubine non conjuguée, les **antécédents hématologiques** doivent être précisés à l'interrogatoire, car c'est un symptôme fréquemment causé par une hémolyse (anémie hémolytique, hématome, transfusions récentes).

La bilirubine libre ou non conjuguée n'est pas éliminée par voie urinaire, car elle est liée à l'albumine. Les urines ont donc une coloration normale. Les selles ne sont pas décolorées, car l'élimination de la bilirubine par voie biliaire se fait normalement. L'interrogatoire doit rechercher la présence d'épisodes antérieurs d'ictère car un syndrome très fréquent, le syndrome de Gilbert, est caractérisé par la présence d'épisodes d'ictère peu intense à bilirubine non conjuguée. Il s'agit d'un syndrome bénin, lié au déficit d'une enzyme impliquée dans la conjugaison de la bilirubine, qui n'a pas d'autre conséquence que la présence de poussées d'ictère.

Examen physique

L'examen physique doit comporter :

- l'**examen du foie et de la rate** (voir chapitre 19 « Points clefs en sémiologie digestive »), notamment à la recherche d'une cirrhose ;
- la recherche d'une **masse tumorale intra-abdominale**, et l'éventuelle extension lymphatique d'un cancer abdominal (**adénopathie sus-claviculaire de Troisier**) ;
- la recherche d'une **vésicule biliaire distendue (« grosse vésicule »)** par obstacle du conduit cholédoque, sous la forme d'une masse piriforme, rénitente, et sensible, habituellement au niveau du bord latéral du grand droit sous les côtes droites, mobile avec la respiration ;
- la recherche d'éléments orientant vers une **maladie sanguine** compliquée d'ictère à bilirubine non conjuguée : signes d'anémie, splénomégalie, adénopathies.

Techniques d'exploration du foie et des voies biliaires

Imagerie

L'échographie abdominale est l'examen de première intention dans l'exploration des hépatopathies. C'est un **examen non invasif** qui permet de déterminer la taille du foie, ses contours, son caractère homogène ou non, la présence éventuelle de tumeur. Dans le cas du bilan d'un ictère, l'échographie contribue habituellement à identifier une cause obstructive en montrant une dilatation des voies biliaires intra- et extrahépatiques. L'échographie abdominale recherche également la présence d'un épanchement péritonéal, en particulier lorsqu'il n'est pas abondant dans le pelvis et autour du foie.

La tomодensitométrie (TDM) hépatique et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie sont très fréquemment utilisées en deuxième intention, en particulier pour la pathologie tumorale hépatique. En dehors d'une évaluation précise de la taille et des contours du foie, elles apprécient le volume, le nombre des éventuelles lésions, ainsi que leur comportement après injection de produit de contraste. La TDM et l'IRM permettent également une étude fine des vaisseaux sanguins du foie, notamment le système porte, les artères hépatiques et les veines hépatiques.

On peut ainsi caractériser par tomодensitométrie et IRM des tumeurs bénignes (angiomes, adénomes) et malignes (carcinome hépatocellulaire et métastases hépatiques). L'IRM permet également d'apprécier la quantité de fer et de graisse au niveau du parenchyme hépatique, ce qui a un intérêt dans les maladies de surcharge (fer pour l'hémochromatose, graisse pour la stéatose).

La bili-IRM est une technique d'acquisition des images qui ne requiert le plus souvent pas d'injection de produit de contraste et qui permet d'isoler l'arbre biliaire des structures adjacentes.

On peut ainsi apprécier le calibre des voies biliaires, leur régularité, la présence d'éventuelles sténoses ou dilatations, comme au cours des cholangites sclérosantes plus rarement d'images pathologiques au sein des voies biliaires.

Endoscopie

L'échoendoscopie biliaire est un examen effectué sous sédation qui couple une sonde d'échographie à un endoscope digestif (voir chapitre 20 « Endoscopie digestive »). C'est une technique de référence pour identifier des calculs, calculins et boue vésiculaire (sludge) au sein des voies biliaires. L'échoendoscopie permet aussi de visualiser finement les parois du conduit cholédoque et de guider la réalisation d'examens plus invasifs.

La cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) permet, sous sédation, l'opacification rétrograde des voies biliaires par un cathéter introduit par la papille principale, si possible sélectivement dans le bas du conduit cholédoque, via un endoscope souple à vision latérale positionnée dans le deuxième duodénum. Cet examen permet d'effectuer des gestes thérapeutiques, comme l'extraction de calculs après incision du sphincter d'Oddi (sphinctérotomie endoscopique), ou la mise en place de prothèses plastiques ou métalliques.

Tests biologiques simples

Les tests biologiques hépatiques simples utilisés pour l'exploration hépatique comprennent le dosage sérique :

- des transaminases ;
- des GGT et phosphatases alcalines ;
- de la bilirubine totale et conjuguée.

Les autres marqueurs sont destinés à apprécier le degré d'insuffisance hépatocellulaire (temps de Quick, dosage du facteur V sérique, albuminémie), d'hypertension porte (numération-formule sanguine) ou la cause d'une hépatopathie (sérologies virales, recherche d'autoanticorps). Les transaminases sont représentées par l'aspartate aminotransférase (ASAT, aussi appelée transaminase glutamate-oxaloacétate [TGO]) et l'alanine aminotransférase (ALAT, aussi appelée transaminase glutamate-pyruvate [TGP]).

Ces deux enzymes sont présentes dans le cytoplasme des hépatocytes et sont libérées en cas de lyse cellulaire hépatique. La cytolyse hépatique correspond à l'élévation d'une ou des deux enzymes dans le plasma (le taux normal de ces deux enzymes varie en fonction du laboratoire). Les causes de cytolyse hépatique sont très fréquentes et variées. On peut citer par exemple la consommation excessive d'alcool, l'obésité, les hépatites virales aiguës ou chroniques, les surcharges en fer (hémochromatose), en cuivre (maladie de Wilson), les hépatites médicamenteuses, les hépatites auto-immunes. L'ASAT est également présente dans les hématies et les cellules musculaires et peut donc être élevée en cas d'hémolyse, de rhabdomyolyse ou d'infarctus du myocarde.

L'augmentation combinée de la GGT et des phosphatases alcalines est très spécifique de cholestase, même en l'absence de signe clinique ou d'autre signe biologique.

L'élévation isolée des GGT peut traduire une consommation excessive d'alcool, une obésité, une insulino-résistance ou une induction médicamenteuse mais aussi être idiopathique. Une élévation isolée des phosphatases alcalines peut se voir au cours de la grossesse, surtout au troisième trimestre (phosphatases alcalines placentaires), et dans certaines maladies osseuses.

La cytolyse ou la cholestase peuvent être isolées ou coexister.

Tests non invasifs de fibrose

De nombreux tests sont disponibles pour évaluer la fibrose hépatique de façon non invasive en évitant de réaliser une biopsie hépatique. Ces tests ont pour but de déterminer le degré de fibrose et de préciser la progression éventuelle d'une maladie chronique du foie (quelle que soit la cause) vers la cirrhose. Les tests les plus utilisés sont de deux types : les tests sanguins et l'élastométrie.

Les tests sanguins de fibrose sont basés sur le dosage sanguin de molécules associées à la fibrose hépatique. Il peut s'agir de marqueurs directs (composants de la matrice extracellulaire comme par exemple l'acide hyaluronique) ou indirects (autres molécules dont la concentration sanguine est influencée par la présence d'une fibrose sans pour autant entrer dans sa composition comme par exemple l'apolipoprotéine A1). Les tests sanguins les plus utilisés et les plus efficaces sont des formules mathématiques qui combinent le taux de certains marqueurs pour obtenir un score dont le niveau est corrélé au stade de fibrose. Ces tests sanguins ont surtout été validés chez les patients présentant une hépatite virale chronique C.

L'élastométrie ne nécessite pas de prélèvement sanguin. Elle **évalue la dureté du foie à l'aide d'une sonde à ultrasons**. Plus le foie est fibreux, plus il devient dur et plus l'élasticité augmente. Les mesures sont effectuées par l'intermédiaire d'une sonde qui est posée sur la peau du patient, en regard du foie, le plus souvent entre deux côtes. Le résultat (score médian calculé après 10 à 12 mesures) est obtenu en moins de deux minutes, de manière indolore. L'innocuité de cet examen le rend très utile dans la surveillance des patients, mais il n'est pas encore disponible dans tous les centres de santé.

Grâce à ces tests non invasifs, le stade de fibrose des maladies chroniques du foie peut être évalué de façon séquentielle.

Ponction-biopsie hépatique

La ponction-biopsie hépatique consiste à prélever sous anesthésie locale un fragment de foie pour analyse histopathologique. Cet examen est effectué par voie transpariétale le plus souvent mais peut aussi être réalisé par voie transjugulaire en cas de troubles de l'hémostasie.

Par voie transpariétale, une anesthésie locale est réalisée, le plus souvent entre deux côtes, sur le trajet que va emprunter l'aiguille de prélèvement. Ensuite, une sonde d'échographie repère le trajet de l'aiguille jusqu'au franchissement de la capsule de Glisson. La biopsie est ensuite réalisée, et le fragment obtenu (qui mesure environ 15–20 mm de long sur 1 mm de large) est fixé et envoyé en anatomie pathologique.

Lorsque le patient présente des troubles de l'hémostasie, la biopsie ne peut pas être effectuée par voie transpariétale en raison d'un risque d'hématome important. On réalise donc la biopsie par voie transjugulaire : après anesthésie locale, l'opérateur met en place un cathéter dans la veine jugulaire interne droite, puis une sonde est descendue par la veine cave supérieure, l'oreillette droite et la veine cave inférieure jusque dans une veine sus-hépatique. On peut alors mesurer le gradient veineux sus-hépatique puis insérer dans une gaine souple une aiguille de ponction rigide pour prélever des fragments de parenchyme hépatique. Cette voie évite le risque d'hémorragie car le saignement a lieu en circuit fermé (dans le système veineux). Outre la présence de troubles de l'hémostasie, la voie transjugulaire est également utilisée en cas d'ascite (la voie transpariétale est également contre-indiquée dans ce cas).

Exemple d'agent infectieux pathogène pour le foie : le virus de l'hépatite C (VHC)

De l'hépatite non-A non-B au VHC

Au cours des années 1960, il était d'usage de différencier les hépatites infectieuses, très contagieuses ou hépatites de type A, et les hépatites sériques, moins contagieuses ou hépatites de type B. L'hépatite était à l'époque définie par des symptômes typiques comme un ictère à urines foncées ou par des anomalies biologiques isolées. Faute de test diagnostique, on différenciait les deux hépatites en fonction des circonstances d'exposition et de la durée d'incubation : transmission fécale/orale et incubation courte pour l'hépatite A, transmission percutanée ou exposition au sang avec incubation plus prolongée pour l'hépatite B. À la fin des années 1960 et au début des années 1970, on croyait que l'hépatite post-transfusionnelle était une hépatite exclusivement de type B.

Ce sont les études de cohortes de patients transfusés réalisées dans les années 1970 qui ont permis de suspecter la présence d'un autre agent infectieux souvent asymptomatique dont la période d'incubation était différente de celles des hépatites A et B. Parallèlement, les génomes des virus de l'hépatite A et B ont été clonés et des tests diagnostiques sérologiques (dont l'antigène Australia rebaptisé antigène HBs) ont été mis au point. Ces tests ont permis de démontrer que la majorité des cas d'hépatites post-transfusionnelles n'étaient pas dus aux virus des hépatites A et B. On a alors parlé d'hépatite non-A non-B. L'injection de sérum de patients avec une hépatite non-A non-B à des chimpanzés a permis de confirmer le caractère infectieux et transmissible de ce nouvel agent. Le virus a été finalement cloné en 1989. On l'appelle depuis virus de l'hépatite C (VHC).

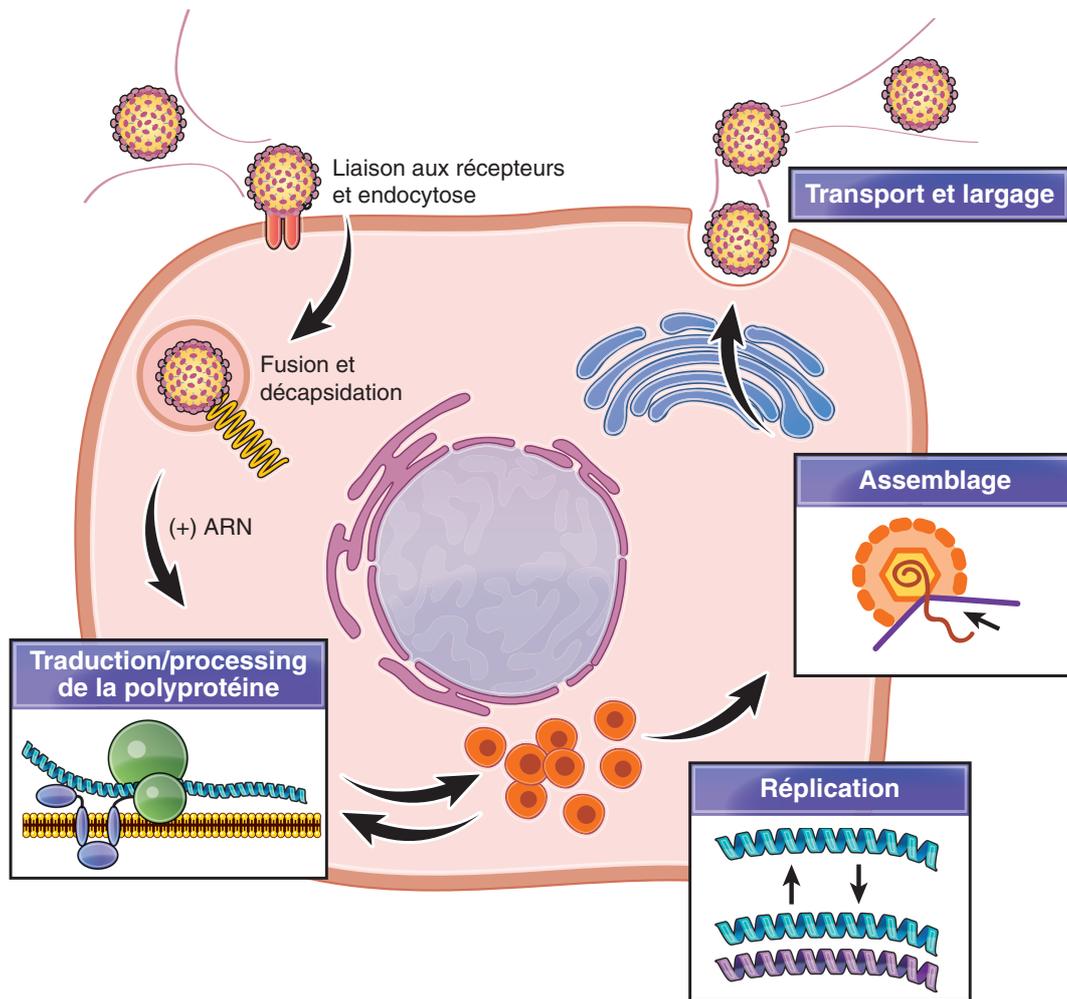
VHC

Il s'agit d'un virus enveloppé de la famille des flavivirus comportant un brin d'ARN positif de 9 600 nucléotides qui code pour une polyprotéine d'environ 3 600 acides aminés.

Après liaison à des récepteurs de surface, les particules virales entrent dans les hépatocytes par endocytose (figure 6.21). L'ARN code pour une polyprotéine qui est secondairement clivée en de multiples protéines. Certaines sont des éléments constitutifs de nouvelles particules virales. D'autres, comme l'ARN polymérase ARN-dépendante, permettent une réplication des brins d'ARN. De nouvelles particules virales assemblées seront ensuite relarguées de l'hépatocyte.

La reconnaissance cytoplasmique de motifs peptidiques induit une production d'interféron et de cytokines pro-inflammatoires, conduisant au recrutement de complexes de signalisation et de facteurs de transcription. L'expression de gènes de la famille des interférons induit un programme d'immunité innée qui conduit à la maturation d'une immunité adaptative anti-infectieuse. La coordination des activités T CD4⁺ et T cytotoxiques CD8⁺, activées par les complexes majeurs d'histocompatibilité de type 2 et de type 1 (respectivement) présents sur les cellules présentatrices de l'antigène, est un événement cardinal du contrôle de l'infection par le VHC. Des mutations sur les épitopes viraux, qui sont normalement reconnus par le système CD8 cytotoxique, permettent au virus d'échapper au contrôle immunitaire. L'expression de récepteurs de surfaces inhibiteurs ou des phénomènes d'épuisement des cellules T sont d'autres mécanismes de dysfonction lymphocytaire.

Figure 6.21
 Réplication du virus de l'hépatite C dans l'hépatocyte
 Illustration : Carole Fumat



Éventail et épidémiologie des conséquences morbides

Après l'infection, un individu sur trois réussit à se débarrasser du VHC. Les autres ont une hépatite chronique silencieuse, et seuls les tests sanguins permettent de dépister la maladie. L'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHC est très variée d'un individu à l'autre. On estime que 15 à 30 % des patients qui ont une infection chronique par le VHC progressent vers la cirrhose en trois décennies. Les autres ont une maladie qui évolue peu ou pas. Un certain nombre de cofacteurs sont associés à une progression rapide de la fibrose hépatique. Le principal est la consommation excessive d'alcool (plus de 3 verres par jour). Les autres sont la co-infection par un autre virus hépatotrope ou par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la durée d'infection par le VHC, l'âge tardif de contamination et le sexe masculin. Les patients qui développent une cirrhose doivent être régulièrement surveillés pour dépister les complications, notamment le cancer primitif du foie dont l'incidence dans un contexte de cirrhose est de l'ordre de 3 % par an. Pour les patients qui ont une fibrose hépatique significative, le traitement est indiqué, puisque le risque à long terme de transplantation et de décès lié à la maladie hépatique est d'autant plus élevé que la fibrose est marquée.

Grands principes du traitement

Le VHC est un virus non intégratif sans forme d'archivage du génome viral et qui peut donc être éliminé totalement de la cellule infectée. L'objectif du traitement est de bloquer la réplication du virus pour laisser le temps aux RNases endogènes de dégrader le brin matrice. L'absence de rechute six mois après l'arrêt d'un traitement, appelée réponse virologique soutenue, est synonyme de guérison virologique. Cette guérison virologique permet d'espérer en l'absence de comorbidité hépatique une réparation hépatique constante qui transforme le pronostic à long terme des patients avec une fibrose hépatique significative en diminuant très fortement l'incidence des complications hépatiques, notamment le cancer.

Chaque décennie depuis la découverte du VHC a comporté une avancée thérapeutique : interféron alpha standard dans les années 1980, interféron alpha et ribavirine dans les années 1990, interféron alpha pégylé et ribavirine dans les années 2000, combinaisons d'antiviraux directs ciblant une enzyme ou une protéine virale, associés ou non à de l'interféron dans les années 2010. Le futur sera fait de traitements courts par voie orale, efficaces à 100 % et sur tous les génotypes, avec peu d'effets secondaires.

Comme toutes les maladies du foie, l'hépatite C est une maladie latente et la grande majorité des patients ne savent pas encore qu'ils vivent avec le VHC, alors qu'ils sont parfois déjà au stade de cirrhose. Les enjeux ne seront bientôt plus de traiter mais de dépister les patients contaminés.

Maladies alcooliques du foie

Dans les pays développés, la consommation excessive d'alcool est la première cause de mortalité hépatique. L'OMS a défini des seuils en dessous desquels le risque de développer des complications liées à la consommation d'alcool est faible : 20 grammes par jour pour la femme et 30 grammes par jour pour l'homme (un verre d'alcool standard correspond à 10 g : 12 cl de vin, 25 cl de bière, 4 cl de spiritueux).

Les principales maladies dont le risque est augmenté en cas de consommation d'alcool à risque sont les maladies alcooliques du foie, mais aussi les pancréatites aiguës et chroniques et le diabète, les cardiopathies dilatées et ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux, le cancer de l'œsophage et de la sphère ORL, les neuropathies et encéphalopathies carenciales et toxiques.

Un fois ingéré, l'alcool est très vite absorbé par le tube digestif (dès l'estomac) pour être ensuite métabolisé au niveau du foie par deux voies principales (oxydative et non oxydative) avec formation de métabolites réactifs toxiques. Dans le foie, l'alcool ou ses métabolites sont responsables d'altérations cellulaires variées.

La consommation chronique d'alcool a pour conséquence l'apparition d'une stéatose (accumulation de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes) et parfois d'une inflammation hépatique d'intensité variée (hépatite alcoolique). Les phénomènes de stress cellulaire, d'apoptose, de nécrose conduisent à l'activation des cellules étoilées du foie en myofibroblastes qui sécrètent de la matrice extracellulaire, ce qui conduit à l'apparition d'une fibrose puis d'une cirrhose après plusieurs années de consommation excessive d'alcool. L'apparition de la cirrhose est d'autant plus rapide que d'autres facteurs aggravants sont présents : tabagisme, obésité, hépatite virale chronique.

On peut donc définir la maladie alcoolique du foie comme l'ensemble des lésions histologiques causées par la consommation excessive d'alcool : stéatose, inflammation, fibrose, hépatite alcoolique, cirrhose et carcinome hépatocellulaire.

Bases du traitement

De l'insuffisance hépatocellulaire

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'insuffisance hépatique. En particulier, il n'existe pas de système de suppléance artificielle similaire à l'hémodialyse chez les insuffisants rénaux. Le traitement est celui de la cause (arrêt de l'alcool en cas de consommation excessive, traitement antiviral chez les patients ayant une hépatite chronique B, etc.). Ce traitement peut entraîner une amélioration durable des fonctions hépatiques et une régression de la cirrhose lorsque la cause est contrôlée aux stades initiaux de la cirrhose. En cas de maladie chronique du foie compliquée d'insuffisance hépatique, l'objectif principal est d'éviter tous les facteurs susceptibles d'aggraver la maladie (médicaments potentiellement hépatotoxiques tels que le paracétamol, médicaments néphrotoxiques tels que les aminosides, et médicaments sédatifs qui risquent d'induire une encéphalopathie). En cas de cirrhose, un dépistage systématique du carcinome hépatocellulaire par une échographie abdominale et un dosage de l'alpha-fœto-protéine tous les six mois est justifié.

De l'hypertension portale

Le premier objectif du traitement de l'hypertension portale est de prévenir les hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes. Lorsqu'il existe des varices œsophagiennes de grade II ou plus, la prévention peut reposer sur l'administration de bêtabloquants non cardiosélectifs (propranolol) ou sur les ligatures endoscopiques des varices œsophagiennes. Ces deux options ont des résultats similaires. Les bêtabloquants diminuent le débit cardiaque et la pression portale. En cas d'échec des bêtabloquants et du traitement endoscopique, on peut avoir recours à un shunt intrahépatique portosystémique transjugulaire (TIPS pour transjugular intrahepatic portosystemic shunt). Il s'agit d'une prothèse vasculaire expansible insérée par voie transjugulaire sous contrôle radiologique entre la veine sus-hépatique droite et la branche droite de la veine porte. Cette prothèse permet d'abaisser fortement la pression portale mais peut conduire à l'apparition d'une encéphalopathie.

Les mécanismes de l'ascite sont complexes et font intervenir l'hypertension portale. Le traitement repose en premier lieu sur un régime désodé. En second lieu, on peut avoir recours à des diurétiques (diurétiques de l'anse, inhibiteurs de l'aldostérone ou association des deux). Lorsqu'une ascite volumineuse persiste malgré l'association d'un régime désodé et de diurétiques, on parle d'ascite réfractaire. Le traitement de l'ascite réfractaire repose en premier lieu sur des ponctions évacuatrices suivies de la perfusion de solutés de remplissage à type de colloïdes ou d'albumine afin de prévenir la survenue d'une insuffisance rénale. En seconde intention, on peut avoir recours à un TIPS à condition que l'insuffisance hépatique ne soit pas trop sévère et en sachant qu'il existe un risque d'encéphalopathie (20 % environ). Enfin, l'ascite réfractaire peut être une indication de transplantation hépatique.

De la cholestase

Comme pour l'insuffisance hépatique, le traitement de la cholestase est celui de la cause : extraction d'un calcul enclavé dans le cholédoque, mise en place d'une endoprothèse biliaire en cas de sténose tumorale, résection chirurgicale d'une tumeur, arrêt d'un médicament responsable d'une hépatite cholestatique, etc. Une des conséquences de la cholestase peut être un prurit. Le prurit n'est pas corrélé à l'élévation de la bilirubinémie et il peut exister même en l'absence d'ictère. Son origine est centrale et non périphérique. Les médiateurs impliqués dans la stimulation des récepteurs cérébraux associés au prurit ne sont pas clairement identifiés. Dans certains cas, le prurit de la cholestase peut être amélioré par l'administration d'acide ursodésoxycholique, de cholestyramine (chélateur des acides biliaires) ou de rifampicine, qui est un puissant inducteur enzymatique.