

EXPLORATION DE LA FONCTION HEPATIQUE

INTRODUCTION

Le foie possède de nombreuses fonctions qui peuvent être regroupées en trois grandes fonctions principales :

- Fonction métabolique: maintien de la glycémie grâce à la néoglucogenèse (particulièrement importante chez les ruminants), synthèse de nombreuses protéines, métabolisme des acides gras et céto-genèse...
- Fonction de détoxification et d'épuration : capture et transformation de l'ammoniac, ...
- Fonction excréto-biliaire : transformation des composés insolubles dans l'eau en composés hydrosolubles pour leur excrétion dans la bile, excrétion de substances toxiques...

1. FONCTIONS METABOLIQUES

1.1 Métabolisme des glucides

Le foie est un organe majeur dans la production et le stockage du glucose. Les hépatocytes retirent la plupart du glucose alimentaire du sang portal et le stockent sous forme de glycogène pour les besoins d'urgence. La principale source de glucose dans le sang des animaux non-ruminants à jeun et des ruminants est issue de la néoglucogenèse hépatique.

L'entrée du glucose dans la circulation systémique peut se faire soit par l'absorption du glucose alimentaire dans le tube digestif, soit par la néoglucogenèse hépatique ou rénale. La néoglucogenèse est sous contrôle hormonal, notamment de l'insuline, du glucagon et de l'hormone de croissance.

Chez les espèces de non-ruminants, la majeure partie du glucose provient de l'absorption intestinale du glucose présent dans l'alimentation. Le glucose absorbé est ensuite stocké dans le foie sous forme de glycogène en phase de digestion et remobilisé à partir de ces stocks en phase de jeûne. La synthèse de novo de glucose via la néoglucogenèse à partir de précurseurs non glucidiques (lactate, glycérol et acides aminés) complète l'apport exogène de glucose. L'importance de la néoglucogenèse augmente quand l'apport exogène en glucose est faible (jeûne prolongé) ou quand la demande est forte (exercice).

Chez les ruminants, les glucides ingérés étant efficacement fermentés en acides gras volatils à chaîne

courte par les bactéries du rumen, peu de glucose parvient dans l'intestin pour y être absorbé. Le glucose absorbé représente moins de 5% de l'apport total en glucose donc les besoins en glucose doivent être couverts en majeure partie par la synthèse de novo de glucose. La néoglucogenèse a lieu principalement dans le foie, les reins y contribuant au maximum à 15%. Ainsi la néoglucogenèse hépatique doit fournir plus de 80% du glucose nécessaire aux ruminants. Le foie des ruminants produit donc du glucose en continu, avec une production maximale juste après le repas.

1.2 Métabolisme des lipides

- Les VLDL (very low density lipoproteins), synthétisés par le foie, sont une forme de transport des acides gras. Il s'agit de lipoprotéines constituées d'un noyau hydrophobe composé de triglycérides (TG), et entourées d'une couche hydrophile composée de phospholipides, de cholestérol, et d'apolipoprotéines.

- Les acides gras à longues chaînes, une fois captés par les hépatocytes, sont activés sous forme d'acyl-coenzyme A (acyl-CoA) et orientés vers deux voies métaboliques différentes : estérification ou oxydation. La voie majeure est l'estérification. Elle consiste en la production de triglycérides à partir des AGCL et de glycérol. Ces triglycérides sont ensuite soit stockés dans les hépatocytes sous forme de gouttelettes lipidiques cytoplasmiques, soit sécrétés dans la circulation générale sous forme de lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL).

- Les corps cétoniques au sens large comprennent l'acéto-acétate, l'acétone et le bêta-hydroxybutyrate (BHB). L'acéto-acétate et le BHB proviennent majoritairement de l'oxydation partielle des acides gras dans les mitochondries des hépatocytes lorsque les réserves en glucose de l'organisme sont insuffisantes. Ils peuvent également être synthétisés au niveau des reins et de la glande mammaire. L'acétone est issu de la décarboxylation spontanée de l'acéto-acétate.

1.3 Métabolisme des protéines

Les hépatocytes synthétisent la plupart des protéines plasmatiques (plus de 1000 protéines), en particulier l'albumine et la plupart des globulines (sauf les immunoglobulines), ainsi que la majorité des facteurs de coagulation et certains marqueurs de l'inflammation. La plupart de ces synthèses sont « de novo », soit à partir d'acides aminés essentiels apportés par l'alimentation, soit à partir d'acides aminés non essentiels fabriqués par les hépatocytes.

a. Albumine

Le foie est le lieu exclusif de synthèse de l'albumine. Dans la circulation générale, l'albumine a deux

fonctions majeures : elle est le déterminant principal de la pression oncotique du plasma, et c'est une protéine de transport majeure pour les métabolites et xénobiotiques hydrophobes ou amphophiles. La concentration en albumine plasmatique est déterminée par le taux de synthèse hépatique qui est normalement en équilibre avec sa dégradation.

b. Facteurs de coagulation

Le foie est le lieu exclusif de synthèse des facteurs de coagulation I (fibrinogène), II (prothrombine), V, VII, IX, X, XI, de la protéine C, de la protéine S et de l'antithrombine. Après leur synthèse, les facteurs II, VII, IX et X ainsi que les protéines C et S doivent être activés grâce à l'action de la vitamine K.

1.4 Métabolisme des vitamines et des oligo-éléments

Le foie est le lieu d'activation et/ou de stockage des vitamines B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B12 (cobalamine) et des vitamines liposolubles (A, D, E et K). La vitamine D est hydroxylée en calcifédiol qui sera soit stocké dans le foie, soit exporté vers d'autres organes (reins, muscles, tissu adipeux). La vitamine D et la vitamine B2 sont excrétées dans la bile, avec un cycle entéro-hépatique pour la vitamine B2. La vitamine A est détoxifiée dans le foie et ses métabolites sont éliminés dans la bile et l'urine.

Les hépatocytes stockent également des oligo-éléments tels que le fer, le cuivre, le sélénium et le manganèse.

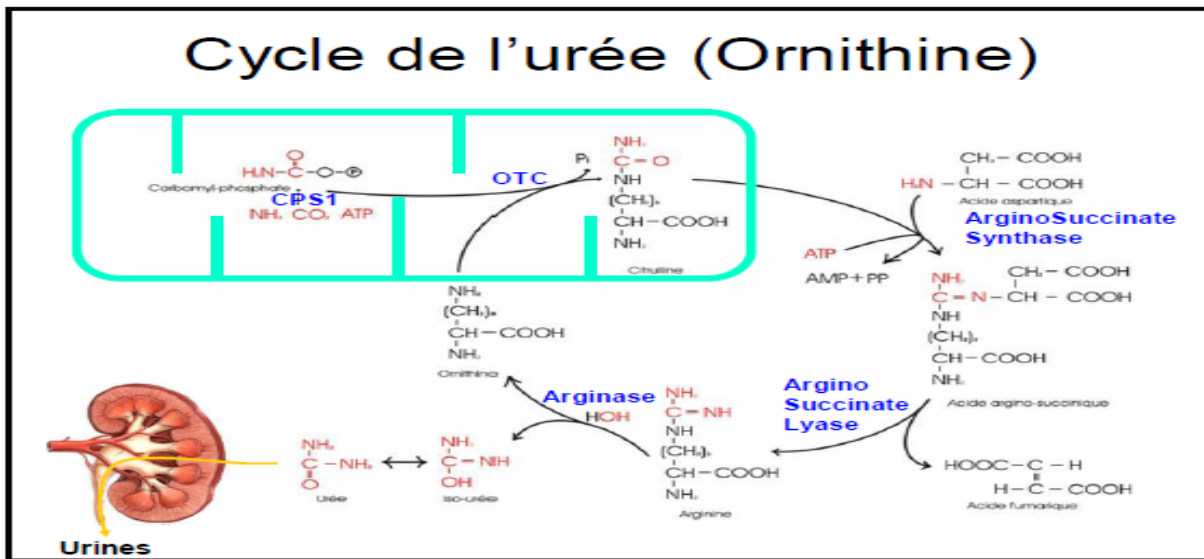
2. FONCTION DE DETOXIFICATION ET D'EPURATION

La détoxification de l'organisme est assurée par les hépatocytes qui modifient ou dégradent certains composés endogènes (ammoniac, hormones stéroïdes, hormones polypeptidiques et hémoglobine) et exogènes (médicaments par exemple) via une large gamme de réactions chimiques (conjugaisons, oxydations, réductions et hydrolyses). Le cycle de l'urée est l'un des plus importants processus de détoxification car il permet d'éliminer l'ammoniac, qui est neurotoxique. L'épuration du sang est quant à elle assurée par le système des phagocytes mononucléés.

2.1 Conversion de l'ammoniac en urée

Le cycle de l'urée ou cycle de l'ornithine est un cycle de réactions biochimiques chez divers animaux (mammifères) qui produisent de l'urée à partir de l'ammoniac. Les acides aminés ne sont pas stockés dans l'organisme, contrairement au glucose et aux lipides. Le corps a développé tout un système pour utiliser les acides aminés en excès au maximum comme combustibles. L'une des particularités de ce cycle est de se dérouler entre deux compartiments qui sont la mitochondrie et le cytoplasme. Le cycle

de l'urée est utilisé par l'organisme pour détoxifier l'ammoniac: une molécule neurotoxique.



Réactions du cycle de l'urée

2.2 Filtration du sang

Le foie filtre le sang systémique et portal grâce à l'action des cellules de Küpffer. Ces macrophages éliminent du sang les cellules endommagées (érythrocytes, leucocytes et plaquettes), les médiateurs de l'inflammation, les micro-organismes (parasites sanguins, bactéries, virus), et les endotoxines.

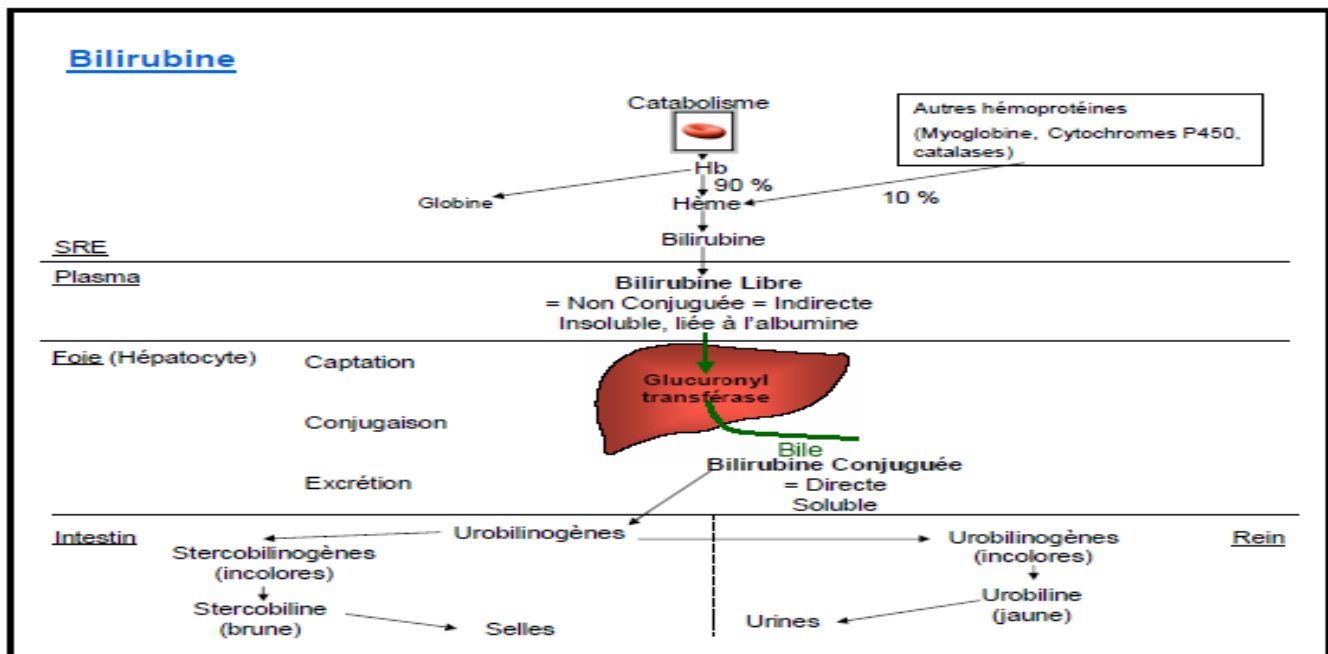
3. FONCTION EXCRETO-BILIAIRE

Après avoir été transformées par les hépatocytes, les substances citées précédemment sont éliminées de l'organisme via la bile. La bile permet l'excrétion de nombreux composés : déchets métaboliques comme la bilirubine, substances endogènes en excès comme le cholestérol, substances exogènes comme les médicaments.

3.1 Bilirubine

- La bilirubine est un pigment jaune produit par la dégradation enzymatique de l'hémoglobine. Les érythrocytes sénescents sont phagocytés par les macrophages et l'hémoglobine est dégradée en globine et hème. Le fer de l'hème est recyclé pour l'érythropoïèse.
- La bilirubine libre n'est pas hydrosoluble. Elle est libérée par les macrophages et transportée dans le plasma depuis son lieu de synthèse jusqu'au foie liée à l'albumine. Elle se dissocie de l'albumine et rentre dans les hépatocytes au niveau de la membrane plasmique sinusoidale

grâce à un transporteur membranaire. Une fois entrée dans les hépatocytes, la bilirubine se lie à la ligandine, une protéine cytosolique majeure qui a, à la fois, des fonctions de transport et de détoxification. La ligandine appartient à la famille des glutathion-transférases. En se liant à la bilirubine, elle empêche son retour dans le plasma. La conjugaison de la bilirubine avec l'acide glucuronique est catalysée par la bilirubine uridine diphosphate glucuronyl- transférase (BUGT1). Lors de cette glucurono-conjugaison, l'acide glucuronique va se lier à la bilirubine pour former du mono- ou di-glucuronide de bilirubine (aussi appelé bilirubine conjuguée). Cette dernière est soluble et non toxique et pourra donc être éliminée par la vésicule biliaire. L'étape finale de l'excrétion hépatique est le transport de la bilirubine conjuguée des canalicules biliaires jusqu'au système biliaire. La bilirubine conjuguée présente dans la bile est ensuite déversée dans les intestins. Etant un composé polaire, elle est peu absorbée dans l'intestin grêle et passe dans le gros intestin où elle est réduite en urobilinogène (ou stercobilinogène). Cette réduction est catalysée par des déshydrogénases produites par les bactéries anaérobies de la flore intestinale. La majorité de l'urobilinogène produit dans le côlon est éliminé dans les selles sous forme de stercobiline, mais une partie est absorbée dans la circulation portale, transportée jusqu'au foie et excrétée dans la bile. Une petite fraction (1 à 5%) de l'urobilinogène absorbé passe dans la circulation systémique et est excrétée par les reins sous forme d'urobiline.



Métabolisme de la bilirubine

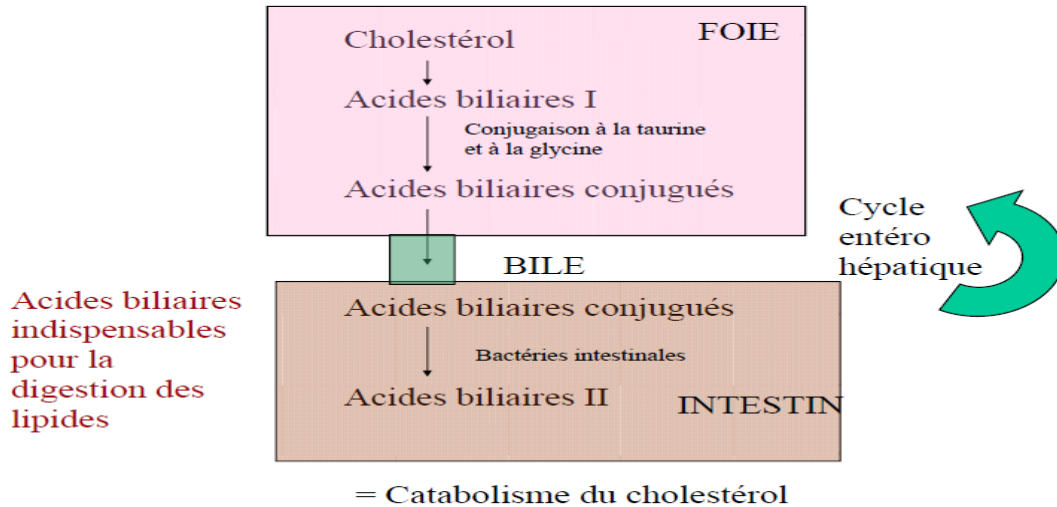
- Le cheval ne possédant pas de vésicule biliaire, une plus grande partie de bilirubine conjuguée

repasser dans le sang d'où la couleur jaune du sérum et du plasma dans cette espèce et des valeurs usuelles plus élevées.

- La bilirubine est détruite par la lumière, si le prélèvement n'est pas très ictérique et si le dosage est très retardé par rapport au prélèvement, il est préférable de stocker le prélèvement à l'obscurité.

3.2 Acides biliaires

- Le terme d'acides biliaires réfère communément à un groupe d'acides anioniques dérivés du cholestérol et à leurs anions dissociés. Les acides biliaires incluent l'acide cholique (majoritaire), l'acide chénodésoxycholique, l'acide désoxycholique et l'acide lithocholique, qui sont tous des acides biliaires 3-alpha-hydroxylés. A un pH de 7.4, la forme anionique dissociée de ces molécules domine (par exemple cholate et lithocholate). Collectivement, les formes anioniques sont appelées sels biliaires.
- Les acides biliaires primaires sont synthétisés dans le foie à partir du cholestérol. Le passage du cholestérol au sel primaire s'accompagne de l'ajout de groupes hydroxyle (-OH) et carboxyle (-COOH), ce qui augmente la solubilité. Les sels primaires sont ensuite conjugués avec la taurine ou la glycine et sécrétés dans les canalicules biliaires à travers les membranes canaliculaires des hépatocytes grâce à une protéine de transport spécifique. Les acides biliaires sont ensuite transportés des canalicules biliaires jusqu'au duodénum. Dans le duodénum et le jéjunum, ils sont responsables de la digestion et de l'absorption des lipides alimentaires et autres lipides tels que les vitamines liposolubles, de l'émulsion des graisses du chyme (ce qui permet leur digestion par des lipases), de la formation de micelles (ce qui permet aux acides gras de pénétrer dans les entérocytes), et de l'inhibition de la formation de bactéries anaérobies dans les intestins. Ils ont également un effet stimulant sur la motricité intestinale.
- Dans l'iléon terminal, 70 à 95% des acides biliaires sont réabsorbés dans la veine porte (circulation entéro-hépatique). Dans cette fraction réabsorbée, 5% iront dans la circulation systémique. En temps normal, seuls 5% des acides biliaires qui sont entrés dans le duodénum atteignent le côlon, où des bactéries sont responsables de la formation des acides biliaires secondaires par déshydroxylation. La déshydroxylation de l'acide cholique et de l'acide chénodésoxycholique résulte respectivement en la formation d'acide désoxycholique et d'acide lithocholique. Les acides biliaires secondaires formés dans le côlon peuvent être absorbés et retourner au foie par la circulation entéro-hépatique, ou être excrétés dans les fèces.



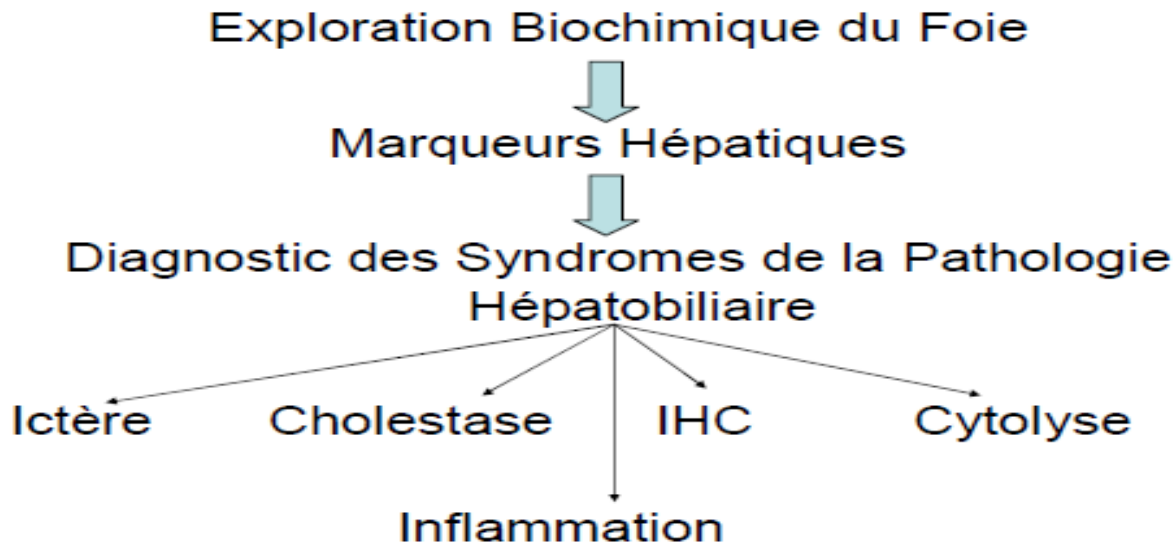
3.3 Bile

- La bile est une solution aqueuse contenant de la bilirubine (pigment biliaire), des sels biliaires, du cholestérol et diverses substances provenant des réactions de détoxification. La bile hépatique est constituée d'eau, d'acides biliaires (au moins 50% des solides biliaires), de bilirubine conjuguée, de cholestérol, d'acides gras, d'électrolytes et d'une variété de déchets hydrosolubles. Sa composition en électrolytes est semblable à celle du plasma. Dans le tractus biliaire et la vésicule, une bile plus riche en acides biliaires est formée par la résorption d'eau et d'électrolytes. Une fois concentrée, la bile ne représente plus que 10% de son volume initial et elle est débarrassée des anions organiques. Elle est stockée dans la vésicule biliaire. Au final, cette bile sera déversée dans l'intestin au moment du passage du chyme.
- La bile est essentielle à l'excrétion de nombreux déchets endogènes tels que la bilirubine, de médicaments et de toxiques. La bile, par les sels biliaires, est également essentielle à l'absorption lipidique intestinale et joue un rôle clef dans le contrôle de l'équilibre du cholestérol.

4. INTERET ET LIMITES DES PARAMETRES DE L'EXPLORATION HEPATIQUE

Les pathologies hépatiques mettent souvent le clinicien devant un challenge diagnostique, les signes cliniques étant le plus souvent vagues et variables. De plus, il est très rare qu'un seul dosage ou un seul test permette de poser un diagnostic définitif. La grosse difficulté dans l'interprétation des tests hépatiques repose sur le fait que des résultats suggérant une hépatopathie peuvent non seulement être effectivement dus à une hépatopathie primitive, mais également dus à une répercussion sur le foie d'une pathologie extra-hépatique (pancréatite aiguë, diabète sucré..).

Il faut également bien comprendre que le foie a une capacité de réserve fonctionnelle énorme et de grandes possibilités de régénéscence, ce qui implique que bien souvent, les signes cliniques n'apparaissent que lors de lésions aiguës sévères ou chroniques étendues.



4.1 Les marqueurs enzymatiques du foie

ALAT ou ASAT ; seule une transaminase est intéressante, il faut choisir ALAT chez les carnivores, ASAT chez le cheval et les ruminants. La glutamate déshydrogénase (GDH : permet le transfert du NH₃ sur un composé alpha-cétonique, donnant par exemple du glutamate à partir de l'alpha-cétoglutarate), est intéressante chez le cheval et les ruminants.

a. ALAT : Alanine aminotransférase : transfère le groupement amine de l'acide glutamique sur l'acide pyruvique avec formation d'une molécule d'acide α -cétoglutarique (un acide α -cétonique) et d'alanine (un autre acide α -aminé) anciennement appelée glutamate pyruvate transaminase **TGP**.

- Spécifique du foie chez le chien et le chat. Négligeable chez le cheval et les ruminants. Son augmentation signe une cytolysé hépatique. Dans les pathologies chroniques, les augmentations peuvent être moins marquées mais sont persistantes.
- L'importance de l'augmentation en ALAT dans les pathologies aiguës est +/- proportionnelle au nombre d'hépatocytes atteints, elle ne donne aucune information concernant l'aspect focal ou diffus de la lésion, sa sévérité, sa réversibilité et donc le pronostic.
- Une erreur souvent commise est d'accorder trop d'importance à l'amplitude de l'élévation enzymatique. ALAT tend à augmenter plus dans les pathologies aiguës que chroniques ; en stade terminal, les valeurs peuvent être dans les zones de référence (puisque'il reste peu d'hépatocytes pouvant libérer des enzymes).

- C'est la persistance de l'élévation enzymatique qui a une importance diagnostique et pronostique.
- Alors qu'une chute de l'ALAT peut être de mauvais pronostic si elle reflète la perte des hépatocytes, une diminution progressive de l'ALAT après une pathologie aiguë indique un bon pronostic. L'activité enzymatique devrait diminuer de 50% tous les 3-4 jours, pour revenir à un taux normal après 2-3 semaines.
- Les glucocorticoïdes peuvent être responsables d'une augmentation de l'activité ALAT : une dose > 4mg/kg de prednisolone peut causer une augmentation 10x de l'ALAT (cependant moins importante que l'augmentation des enzymes cholestatiques). *Cette augmentation peut persister plusieurs semaines après l'administration d'une seule dose de stéroïdes.*
- Valeurs usuelles de l'ALAT : < 40 U/L.
- On considère qu'il y a cytolysse à partir de 80-100 U/L.

b. ASAT : Aspartate aminotransférase : Elle catalyse la réaction suivante : Aspartate + Alpha-cétoglutarate \rightleftharpoons Oxaloacétate + Glutamate. Il y a transfert de la fonction amine de l'aspartate sur l'alpha-cétoglutarate (acide alpha-cétoglutarique) anciennement appelée glutamate oxaloacétique transaminase **TGO**.

- Enzyme hépatocellulaire libéré lors de cytolysse hépatique.
- Présente également en quantité significative dans d'autres tissus, notamment les muscles cardiaque et squelettique.
- Lors d'hépatopathie, l'augmentation d'ASAT est habituellement parallèle à celle de l'ALAT.
- Enzyme hépatocellulaire de choix chez le cheval et les bovins
- Une partie de l'ASAT est d'origine mitochondriale (au lieu d'être libre dans le cytoplasme) et donc sa libération dépend plus d'une nécrose cellulaire plutôt que d'une simple diffusion membranaire \Rightarrow marqueur plus spécifique d'une lésion hépatique significative que l'ALAT, alors qu'elle est moins sensible aux atteintes mineures (l'ASAT augmente très peu sous l'effet des corticoïdes).
- Après hépatite aiguë, normalisation avant ALAT.
- Légères augmentations de l'ASAT lors de hépatite chronique et de pathologie cholestatique.
- Valeurs usuelles de l'ASAT :
 - Chez les Carnivores : < 50 U/L ;
 - Chez le Cheval : < 500-600 U/L.

c. PAL : Phosphatase alcaline : hydrolase qui clive une liaison phosphoester en libérant un groupe hydroxyle et un phosphate.

Ces enzymes catalysent la réaction : monoester de phosphate + H₂O \rightleftharpoons alcool + phosphate.

- Présente dans les canalicules biliaires des hépatocytes et sécrété dans la bile.

- Sa quantité dans le sang augmente lors de cholestase et par induction médicamenteuse.
- La PAL est en général la dernière enzyme à augmenter lors de lésion aiguë (puisque le flux biliaire est la dernière fonction perturbée).
- L'augmentation de la PAL ne permet pas de distinguer une cholestase intra- ou extra hépatique.
- L'infiltration graisseuse provoque une augmentation de la PAL dans les pathologies métaboliques telles que le diabète sucré chez le chien et la lipidose idiopathique féline.
- Elle augmente également lors d'hépatite et lors de carcinome (hépatocellulaire et biliaire)
- Malheureusement il existe de nombreux isoenzymes (muqueuse intestinale, rein, placenta, os), particulièrement chez le chien, limitant sa valeur en tant que test de cholestase.
- Attention aux augmentations parasites (valeurs élevées sans que le foie ne soit en cause) : jeunes en croissance, femelle allaitante, certains processus tumoraux, traitements corticoïdes sur plusieurs jours.
- Valeurs usuelles: 40-200UI/L

d. GGT, γ GT : Gamma-glutamyl transférase : aminoacyltransférase qui catalyse la réaction : 5-L-glutamyl)-peptide + acide aminé \rightleftharpoons peptide + 5-L-glutamyl-acide aminé.

- Associé à l'arbre biliaire : elle augmente lors de cholestase, souvent parallèlement à la PAL.
- Il existe des isoenzymes dans de nombreux tissus, mais la grande majorité de GGT circulante est d'origine hépatique. Il n'existe pas d'iso enzymes d'origine osseuse (donc pas d'augmentation lors de la croissance ou d'ostéopathie).
- Comme la PAL, GGT ne permet pas de distinguer une cholestase d'une pathologie hépatocellulaire. Leur mesure simultanée permet cependant d'augmenter leur valeur diagnostique.
- Chez le chien, elle semble plus spécifique et moins sensible que la PAL, alors que le contraire apparaît chez le chat. Dans cette espèce, la majorité des pathologies de cholestase causent une augmentation plus importante de la GGT que de la PAL.
- Intéressante également chez le cheval et les bovins.
- Valeurs usuelles < 5UI/L

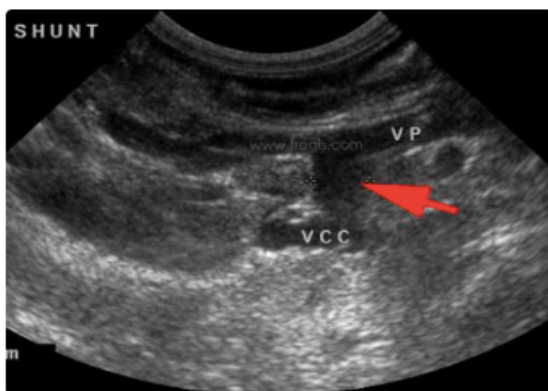
4.2 Autres marqueurs hépatiques

a. Acides biliaires

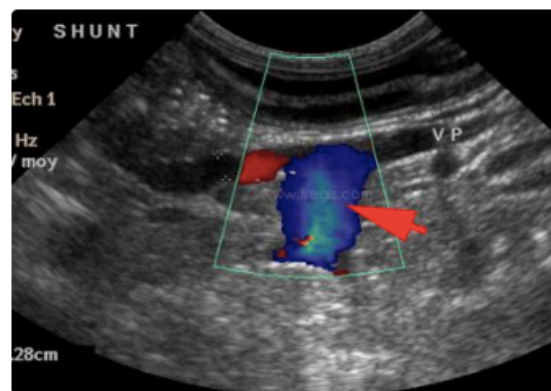
- Ils sont synthétisés dans le foie à partir du cholestérol et sont conjugués à de la taurine et de la

glycine avant d'être excrétés dans la bile à l'intestin. La plupart sont réabsorbés dans l'iléum et retournent au foie par la circulation portale : c'est la circulation entérohépatique. La concentration sérique normale est basse.

- Lors de dysfonctionnement hépatique et/ou de shunt porto-systémique (vaisseau anormal situé entre la veine porte et la veine cave caudale ; congénital ou acquis, intra-hépatique ou extra-hépatique), les acides biliaires sont libérés dans la circulation systémique.
- Lors de cholestase, la concentration sanguine est très élevée à jeun et varie peu après un repas.
- Lors de dysplasie vasculaire hépatique ou shunt qui peut être congénital (fréquent chez certaines espèces de chiens par exemple le Yorkshire et le Bichon), ou encore de cirrhose, une grande partie de ce que contient la veine porte passe directement dans la circulation générale sans avoir été détoxifié par le foie. La concentration sanguine est souvent normale à jeun mais très augmentée après un repas. Le dosage des acides biliaires après stimulation constitue dans ce cadre un des meilleurs tests diagnostiques.
- Si la concentration d'acides biliaires est modérément élevée après stimulation, c'est une hépatite chronique dite active : penser alors à la leptospirose. Les animaux de toutes espèces peuvent être contaminés par des leptospires insuffisamment pathogènes pour provoquer une hépatite aiguë, mais suffisamment pour perturber le fonctionnement hépatique. Ces maladies peuvent évoluer sur des années et provoquer des pertes économiques en élevages. Ces maladies sont difficiles à diagnostiquer et l'on doit y penser lors d'augmentations régulières de la concentration sanguine en acides biliaires. Il faut alors confirmer la suspicion par une sérologie.
- La valeur des acides biliaires peut être très faible en cas d'insuffisance hépatique grave (cirrhose en fin d'évolution).



Echographie abdominale d'un chien atteint d'un shunt portosystémique (VP : veine porte, VCC : veine cave caudale)



Echographie abdominale et Doppler d'un chien atteint d'un shunt portosystémique (VP : veine porte)

Acides Biliaires

- Synthétisés par les hépatocytes à partir du cholestérol, ou obtenus via l'alimentation.
- 90% des acides biliaires subissent un **cycle entéro-hépatique**. Ce cycle est cryptique, une prise de sang ne donne que peu d'information.
- **Exploration dynamique** : dosage enzymatique sur sérum.
 - Le chien mange, ce qui provoque une chasse biliaire ⇨ **T0**
 - On cherche ensuite à savoir le temps mis par les acides biliaires pour passer du sang au foie. La plupart des chiens ont besoin de 2h, ainsi on fait une prise de sang à **T+2h**

Remarques :

- A T+1h, on peut faire une prise de sang et observer un effet de premier passage, mais tous les acides biliaires n'ont pas encore été récupérés. Il ne faut donc pas penser à un problème mais attendre T+2h.
- On demande rarement cette analyse en 1^{ère} intention.

T0	T+2h	
N	N	⇨ Cycle entéro-hépatique non lésé
N +	> 20 µmol/L	⇨ Shunt porto-systémique
> 20 µmol/L	> 20 µmol/L	⇨ Cholestase (rarement utilisé, c'est plus rapide par la bilirubine) ⇨ Fibrose ou Cirrhose.

b. Ammoniaque

- Lors d'insuffisance hépatique grave, l'ammoniac s'accumule et des troubles digestifs s'ajoutent du fait de défaut de sécrétion biliaire. Cet ammoniac toxique passe dans les cellules, il utilise tout le pool d' α -cétoglutarate pour donner du glutamate. L' α -cétoglutarate n'est donc plus disponible pour alimenter le cycle de Krebs : il n'y a donc plus d'énergie particulièrement au niveau du cœur, du rein et du système nerveux. On parle de crise d'urémie (d'hyperammoniémie).
- Le problème est que le dosage de l'ammonium est difficile car il s'agit d'un gaz. On dose en première intention les acides biliaires, mais lors d'insuffisance hépatique très grave, le foie ne synthétise plus les acides biliaires et il ne reste plus que l'hyperammoniémie comme témoin de la maladie.

c. Glucose

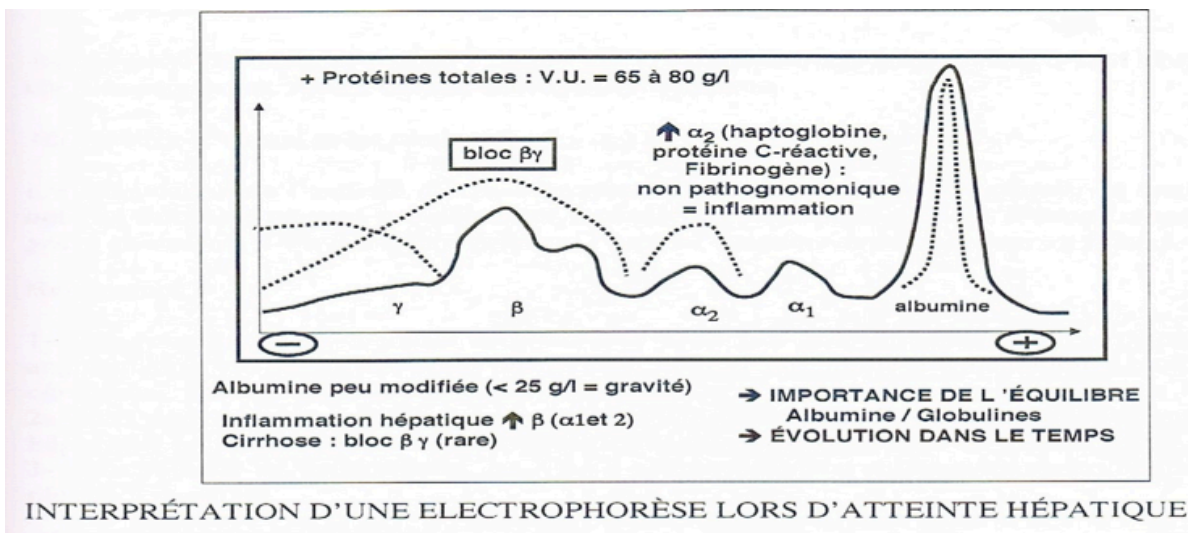
- Sa diminution chronique peut traduire une insuffisance hépatique, cependant en cas d'hépatite active on observe plutôt une alternance hypo/ hyperglycémie.

d. cholestérol

- Son augmentation peut traduire une insuffisance hépatique du métabolisme hépatique des lipoprotéines. L'hypercholestérolémie est l'un des meilleurs signes d'appel de l'insuffisance hépatique.

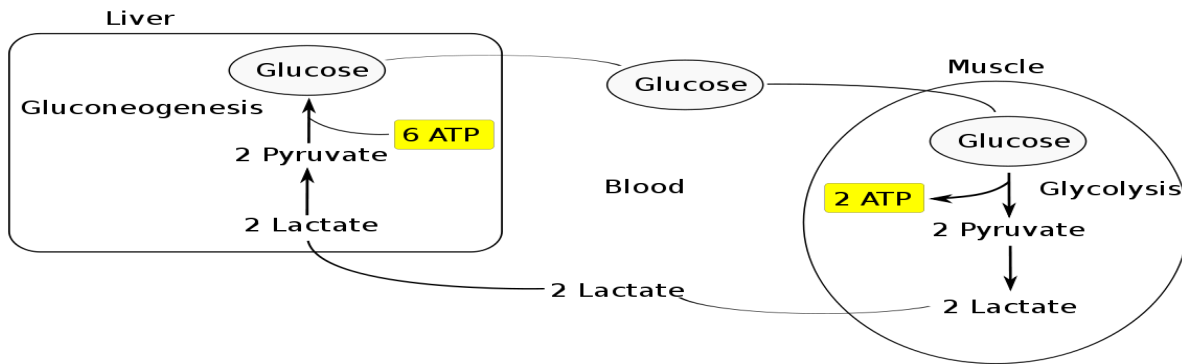
e. Protéines totales et électrophorèse

- Il est indispensable de valider le choix des pics avant d'interpréter les résultats chiffrés :
- l'albumine doit être comprise entre 27 et 38g/L.
- Le pic alpha 1 doit être plus petit que les pics alpha 2 et beta et <5g/L, le pic alpha 2 doit être plus petit que le pic beta et <10g/L, le pic beta peut être dédoublé mais doit être plus haut que les alpha et <10g/L, le pic gamma ne doit pas présenter d'irrégularité, être moins haut que beta et plus étalé et se situer entre 8 et 15g/L.
- L'albumine augmente en cas de déshydratation et diminue lors d'inflammation : hypoalbuminémie réversible (le foie modifie sa synthèse pour privilégier celle des protéines de la phase aiguë), lors d'un défaut de sa synthèse, secondaire à une pathologie chronique : hypoalbuminémie irréversible.
- L'albumine a une demi-vie de 7-10 jours : l'hypoalbuminémie est rare dans les pathologies aiguës.
- L'hypoalbuminémie persistante = signe de pathologie chronique en stade terminal (perte de 80% au moins de la masse hépatique fonctionnelle)
- 3 fractions importantes : albumine, α_1 antitrypsine et haptoglobine : dans la région alpha. L' α_1 antitrypsine et l'haptoglobine sont des protéines inflammatoires : elles augmentent dans les pathologies aiguës et chroniques (infection, nécrose, inflammation, autoimmunité et néoplasie). Elles diminuent (haptoglobine) ou tendent même à disparaître (α_1 antitrypsine) dans les stades avancés d'hépatopathie ou lors de cirrhose terminale.



f. Lactate

- Dans toutes les espèces, le lactate est le paramètre de l'urgence et doit être mesuré immédiatement avec un appareil spécifique indispensable pour la pratique rurale. Le dosage du lactate est utilisé pour les chevaux et les chiens de sport en contrôle des performances. Lors d'exercice physique intense ou inapproprié ou de maladie, beaucoup de lactate peut être libéré dans le sang, si le foie n'est pas sain, ou si son métabolisme n'est pas suffisamment adapté, il n'arrivera pas à capter suffisamment vite le lactate et à le retransformer rapidement en glucose.



Cycle de Cori

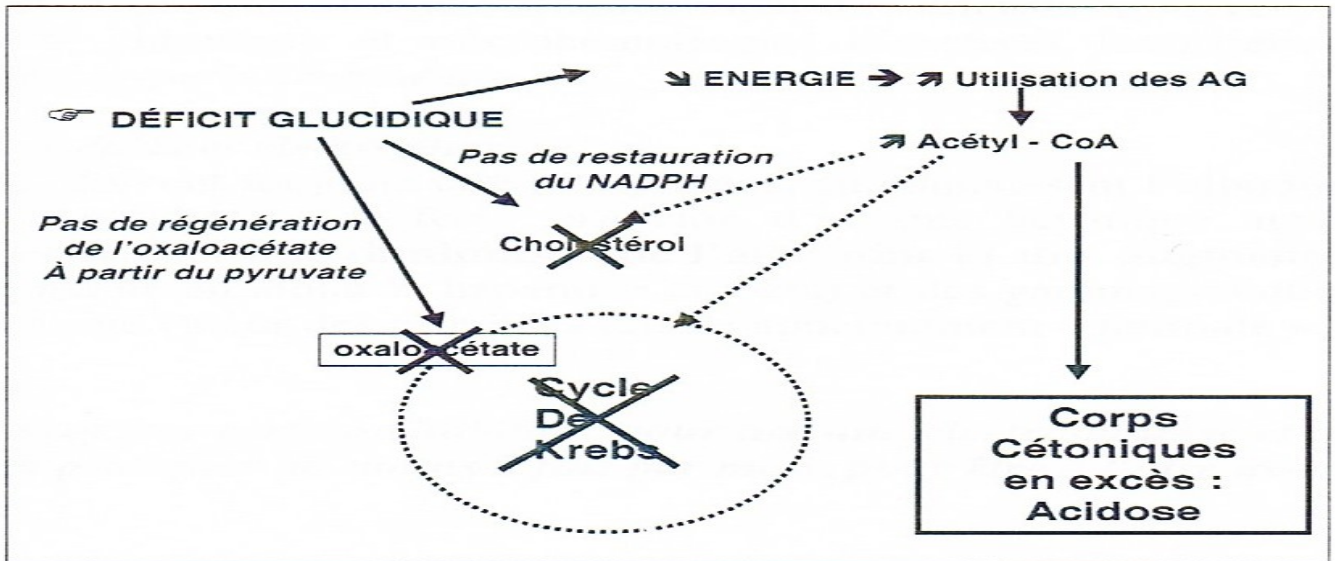
g. urée

- Sa diminution peut traduire une insuffisance hépatique surtout si l'ammoniémie est élevée. Cependant l'urée est réabsorbée au niveau rénal, et même en cas d'insuffisance hépatique grave l'urémie peut rester élevée.

h. Les corps cétoniques

- Il s'agit des acides acéto-acétique et β -hydroxybutyrique et dans une moindre mesure l'acétone. Lors de dérèglement de l'activité hépatique, ils peuvent être produits en excès. Leur élimination se fait par voie urinaire, mammaire et pulmonaire pour l'acétone important chez la vache laitière et dont l'odeur caractéristique est facilement repérable. Ces molécules sont acides et peuvent provoquer une acidose.

TOXICITE (EVENTUELLE) DES CORPS CETONIQUES



i- Bilirubine

- Dès qu'il existe une faible augmentation un ictère est visible, mais la bilirubine n'apporte pas beaucoup plus que l'examen clinique : la fraction non conjuguée provient d'une hémolyse. Quand la fraction conjuguée est prédominante, elle signe plutôt une cholestase. Cependant en pratique, en raison du cycle entérohépatique et du fait qu'une cholestase entraîne rapidement une hépatite et réciproquement, et que l'hépatite diminue la conjugaison, le rapport totale /conjuguée est rarement facile à interpréter.
- Dans toutes les espèces hormis le cheval, si on constate que le prélèvement est jaunâtre on peut affirmer sans dosage qu'il ya une bilirubinémie et donc affection hépatique (particulièrement intéressant chez la vache laitière).
- En cas d'ictère, il est indispensable de mesurer l'hémoglobine et de dénombrer les érythrocytes.

j. Les temps de coagulation

- Le foie joue un rôle important dans la coagulation, mais il faut une atteinte hépatique très grave pour que les variations des temps de coagulation soient significatives.
- C'est le temps de Quick (durée nécessaire à un échantillon de plasma sanguin dénué de plaquettes pour coaguler lorsqu'il est mis en présence de certains réactifs particuliers ; thromboplastine) qui traduit le mieux une insuffisance hépatique, mais comme les autres tests de coagulation ce n'est pas un paramètre intéressant car peu précoce et peu spécifique par rapport aux autres paramètres.

k. Les protéines de l'inflammation

- Les concentrations de certaines protéines plasmatiques d'origine hépatique dites « protéines de l'inflammation » varient : il y a diminution de l'albumine et de la transferrine et augmentation de la protéine C réactive (CRP), la substance amyloïde A(SAA), l'haptoglobine (Hp), l' α 1 glycoprotéine acide (AGP), la céruloplasmine (Cp) et le fibrinogène.
- Pour la plupart, ces protéines sont dosées par des techniques immunologiques encore mal adaptées en routine aux différentes espèces animales. On peut les retrouver sur le profil électrophorétique.
- Le fibrinogène est un paramètre très utilisé en équine et en médecine aviaire. Une augmentation signe une inflammation, mais n'est pas spécifique d'une atteinte hépatique.

PRINCIPALES PROTÉINES DE L'INFLAMMATION

PROTÉINES	FONCTIONS BIOLOGIQUES	ZONE DE MIGRATION ELECTROPHORÉTIQUE
Protéine C réactive	Se fixe aux bactéries et permet la fixation du complément, induit la synthèse des cytokines, la phagocytose.	Alpha 2
Amyloïde A	Active le chimiotactisme et le recrutement des cellules inflammatoires, modère le processus inflammatoire et intervient dans le métabolisme lipidique.	Alpha2
Haptoglobine	Lie l'hémoglobine libre (toxique) , bactéricide, inhibiteur de la réaction d'activation du système immunitaire	Alpha2
α 1Glycoprotéine Acide	Antiinflammatoire, antineutrophile et anticomplément, stimulant la sécrétion d'un antagoniste du récepteur d'IL1 par les macrophages. Lie les médicaments lipophiles.	Alpha 1
Céruloplasmine	Transporteur du cuivre, protecteur des cellules contre les oxydants générés par les phagocytes. Baisse les neutrophiles	Alpha2
Fibrinogène	Coagulation	Pré-béta

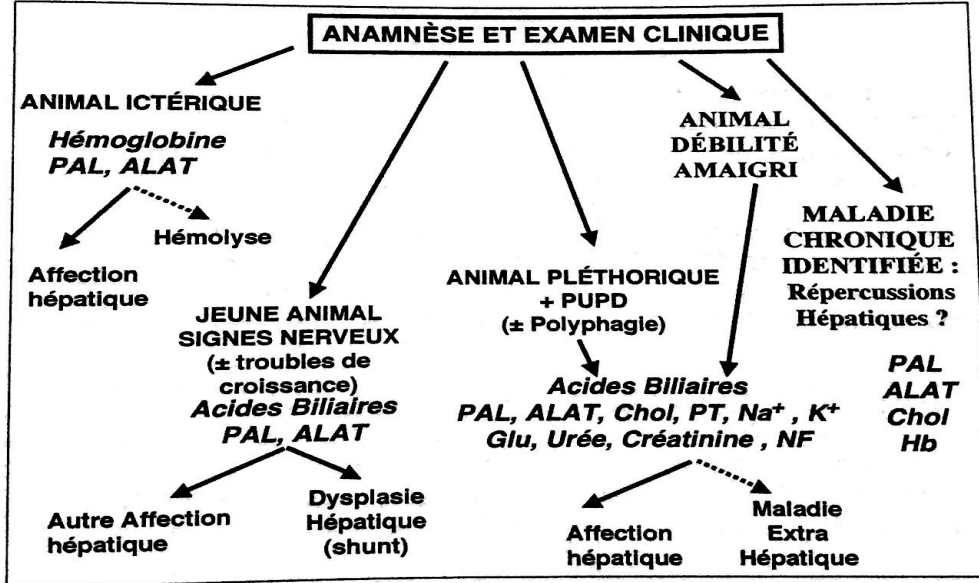
5. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DANS L'EXPLORATION BIOCHIMIQUE DU FOIE

Les bilans biologiques devront être adaptés et seront bien différents suivant les manifestations cliniques pouvant faire suspecter une affection hépatique :

- un animal ictérique
- un jeune animal présentant des signes nerveux (ou une simple fatigabilité) et éventuellement des troubles de croissance
- un animal pléthorique, en forme, mais polydipsique et même polyphagique

- un animal débilité qui maigrit doucement mais régulièrement
- un animal atteint d'une maladie extra-hépatique chronique identifiée (diabète) aux conséquences hépatiques.

CHOIX DES PARAMÈTRES LORS DE SUSPICION D'AFFECTION HÉPATIQUE



PROFILS BIOLOGIQUES DES PRINCIPAUX SYNDROMES HEPATOBILIAIRES

Examens biologiques	Cholestase	Cytolyse hépatique	Insuffisance hépatocellulaire
Bilirubine totale	↗↗	↗	↗
Bilirubine conjuguée	↗↗	N ou ↗	N ou ↗
Acides biliaires	↗↗	N	+/- N
Phosphatases alcalines	↗↗	N ou ↗	N
Gamma GT	↗	N ou ↗	N ou ↗
ASAT, ALAT	↗	↗↗	N ou ↗
Taux de prothrombine	N	N	↘ (Koller -)
Albumine	N	N	↘↘
Cholestérol	N ou ↗	N	N ou ↘

INDICES PRONOSTIQUES

Signes positifs :

- Diminution de l'hyperbilirubinémie
- Diminution des enzymes hépatiques. Après atteinte aiguë, ALAT doit diminuer de 50% tous les 3-4 jours. Une augmentation de l'ALAT alors que clinique OK peut indiquer une régénérescence plutôt qu'une lésion persistante.
- PAL peut continuer à augmenter et mettre des semaines avant une normalisation.
- Normoglycémie
- Temps de coagulation No
- Augmentation de l'albumine sérique (indépendante d'une déshydratation).
- Augmentation de la concentration du cholestérol (si elle était diminuée)

Signes négatifs ;

- Augmentation de l'ASAT et de l'ALAT
- Hypoglycémie et temps de Prothrombine prolongé lors d'hépatite chronique
- Hypoalbuminémie