

Les conséquences extra- hépatiques de l'insuffisance hépatique aigue.

Abet E. Journées de DESC

Janvier 2007 Rennes

Introduction

- Nombreuses conséquences sur l'ensemble de l'organisme.
- Due à la diminution de la masse fonctionnelle hépatocytaire.

Différentes atteintes extra-hépatiques

- Insuffisance hépatocellulaire aiguë:
 - Atteinte neurologique
 - Atteinte hématologique
- Insuffisance hépatocellulaire chronique:
 - Atteinte cardio-vasculaire
 - Atteinte pulmonaire
 - Atteinte endocrinienne
 - Atteinte rénale

Encéphalopathie hépatique

- Définition: modification des fonctions neurologiques secondaire à une insuffisance hépatique
- Encéphalopathie hépatique :
 - Aigue : facteur déclenchant retrouvé
 - Chronique : récidivante ou permanente (anastomose porto-systémique)
 - Subclinique : altération des fonctions cognitives. Mise en évidence par des tests neuropsychologiques

Encéphalopathie hépatique

- 3 concepts pour expliquer la pathogénie de l'encéphalopathie hépatique:
 - Neurotoxines circulantes
 - Modifications neuro-anatomiques
 - Altération de la neurotransmission

Neurotoxines circulantes

- En 1950 : foie synthétise des molécules essentielles au fonctionnement cérébral

(Geiger, AmJPhysiol, 1954; 177 : 138)

- Depuis quelques années : Existence de toxine d'origine digestive
 - Substance d'origine azotée précipite l'encéphalopathie hépatique
 - Réponse favorable à la restriction protéique
 - Principale source azotée est au niveau du colon (constipation précipite l'encéphalopathie)
 - Bactéries intestinales semblent être impliquées

Toxines impliquées

- 4 types de toxines:
 - Ammoniaque
 - Toxine agissant par synergie avec l'ammoniaque
 - Faux neurotransmetteurs
 - GABA et benzodiazépine endogène

Ammoniaque

- Formée au niveau de l'intestin par 2 mécanismes
 - Dégradation de l'urée par les bactéries dans le colon
 - Métabolisme de la glutamine par la muqueuse de l'intestin grêle
- Absorbée par diffusion
- Forte concentration dans la veine porte

Au niveau hépatique

Ammoniaque d'origine portale + ammoniaque
dérivée du métabolisme des acides aminés

Captées par les hépatocytes



Utilisées comme substrat énergétique pour la
synthèse de l'urée

Dans les hépatocytes périportaux

Glutamate + Ammoniaque



Glutamine synthétase

Glutamine

Ammoniaque

- Diminution de la masse hépatique pourrait diminuer la capacité de synthétiser l'urée ainsi que la glutamine
- Présence de site extrahépatique de production de l'ammoniaque (muscle et rein)
- Existence anastomose porto-systémique

Au niveau cérébral

- Altérations spécifiques:
 - Des neurones
 - Des astrocytes
 - Dans les interactions entre ces 2 types de cellule
- Critique de cette hypothèse:
 - Pas de corrélation entre les taux circulants d'ammoniaque et le degré d'encéphalopathie

Toxine agissant par synergie avec l'ammoniaque

- Autres produits du métabolisme bactérien colique, exemple :
 - Mercaptans (issus du métabolisme de la méthionine)
 - Acide gras à chaînes courtes et moyennes (propionate, butyrate, valérate...)
 - Phénol mais rôle incertain

Faux neurotransmetteurs

Bactéries intestinales + protéines de la lumière digestive



Molécules dérivées de la tyrosine (possède une activité de neurotransmission)



Absorption au niveau de la veine porte



Échappe à la captation hépatique



Atteinte cérébral et se comporte comme un neurotransmetteur

GABA et Benzodiazépine endogène

- GABA: neurotransmetteur inhibiteur puissant
- Peut être formé dans l'intestin par décarboxylation du glutamate
- GABA pourrait rentrer dans le cerveau par une barrière hémato-méningée altérée

Encéphalopathie hépatique

- 3 concepts pour expliquer la pathogénie de l'encéphalopathie hépatique:
 - Neurotoxines circulantes
 - Modifications neuro-anatomiques
 - Altération de la neurotransmission

Modification neuro-anatomique

- Cerveau indemne d'anomalie (sauf œdème cérébral)
- Seule modification : Hyperplasie diffuse des astrocytes, des noyaux subcorticaux et des autres noyaux cérébraux
- Astrocytes contiennent de la glutamine synthétase (seul élément du cerveau) :
 - Seule voie métabolique permettant au cerveau de détoxifier l'ammoniaque

Altération de la neurotransmission

- Nombreuses hypothèses concernant :
 - Neurotransmission dopaminergique
 - Neurotransmission sérotoninergique
 - Neurotransmission glutamatergique
 - Neurotransmission gabaergique

Différentes atteintes extra-hépatiques

- Insuffisance hépatocellulaire aiguë:
 - Atteinte neurologique
 - Atteinte hématologique
- Insuffisance hépatocellulaire chronique:
 - Atteinte cardio-vasculaire
 - Atteinte pulmonaire
 - Atteinte endocrinienne
 - Atteinte rénale

Atteinte hématologique

- Anomalie de synthèse des facteurs de coagulation:
 - Diminution des facteurs de coagulation vit K dépendants
 - Facteur V vitamine K indépendant
- Anomalie de carboxylation vitamine K
- Hypofibrinogénémié présente en cas d'atteinte hépatique sévère

Atteinte hématologique

- Diminution des inhibiteurs de la coagulation:
 - Antithrombine diminuée par défaut de synthèse hépatique
- Augmentation des facteurs de coagulation:
 - Augmentation du facteur VIII pourrait être due à la synthèse extra hépatique et à une diminution du catabolisme par le foie malade

Anomalie quantitative et qualitative des plaquettes

- Anomalie quantitative :
 - Défaut de synthèse de facteur régulateur de l'érythropoïèse produit par le foie (cytokine, thrombopoïétine)
- Anomalie qualitative:
 - Anomalie d'agrégation plaquettaire
 - Altération du volume plaquettaire, déficit en plaquettes de grande taille

(Rubin, DigDisSci, 1979; 24 : 197)

Conclusion

- Conséquences sur l'ensemble de l'organisme
- Nombreuses fonctions de synthèse et d'épuration
- Nombreux points encore inexplicés

Bibliographie

- Collins P, Benhamou JP et McIntyre N. Effets des maladies du foie sur le système cardiovasculaire, les poumons et la vascularisation pulmonaire. *Hépatologie clinique*, 2002 : 1737- 48
- Kruszynska YT, Bouloux PM. Effets des maladies hépatiques sur le système endocrine. *Hépatologie clinique*, 2002 : 1749 – 80
- Denninger MH. Hémostasie dans les maladies du foie. *Hépatologie clinique*, 2002 : 1795 – 813
- Blei AT. Encéphalopathie hépatique. *Hépatologie clinique*, 2002 : 765 – 84
- Denninger MH. Foie et hémostasie. *Hépatologie clinique*, 2002 : 367 – 79
- Rodès J et Arroyo V. Effets des maladies hépatiques sur le système urogénital. *Hépatologie clinique*, 2002 : 1831-36