

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Jijel
Faculté des Sciences
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire
De fin d'étude en Vue de l'Obtention du Diplôme des Etudes
Supérieures en Biologie Moléculaire et Cellulaire

Option : BIOCHIMIE

Thème

Biologie et Physiologie de l'Hépatotoxicité
Médicamenteuse Inhérente à l'Utilisation des
Anticancéreux

Les membres de jury :

- ❖ *Examineur : M^{elle} KEBSA Wided*
- ❖ *Encadreur : M^{elle} BENGUEDOUAR Lamia.*

Présenté par :

- *BOUKACHABIA Mery*
- *BOURAS Leyla*
- *RETIMA Habiba*



Année Universitaire 2006-2007

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي
بَدَأَ خَلْقَ الْإِنسَانِ
مِنْ طِينٍ

دعاء

"يرفع الله الذين آمنوا منكم و الذين أوتوا العلم درجات"

صدق الله العظيم

يا رب علمني أن أحب الناس كلهم كما أحب نفسي و علمني أن أحاسب نفسي
كما أحاسب الناس.

و علمني أن التسامح هو أكبر مراتب القوة

و أن الانتقام هو أول مظاهر الضعف...

يا رب لا تجعلني أصاب بالغرور إذا نجحت و لا باليأس إذا أخفقت، بل ذكرني

دائماً أن الإخفاق هو التجربة التي تسبق النجاح...

يا رب إذا أعطيتني النجاح فلا تأخذ تواضعي، و إذا أعطيتني تواضعاً

فلا تأخذ اعتزازي بكرامتي.

و إذا أسأت يا رب إلى الناس فامنحني شجاعة الاعتذار

وإذا أساء إلي الناس فامنحني شجاعة العفو.

أمين.

Remerciements

Nous remercions "Dieu" qui nous a donné le courage et la volonté pour réussir ce modeste travail.

Par la même occasion nous remercions notre encadreur M^{elle} Benguedouar Lamia qui nous a proposé ce sujet de recherche, et qui nous a encadré et surtout par ses conseils, sa compréhension, sa gentillesse et ses encouragements.

Nous présentons nos vifs remerciements à M^{elle} Kbsa pour sa contribution à l'examination du contenu de notre mémoire

Sans oublier tous les enseignants de la biologie de l'université de Jijel.

Nous voudrions aussi remercier toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Introduction**Chapitre I : Anatomie et physiologie du foie**

I-1-Définition	1
I-2-Structure du foie.....	1
I-3-Ultrastructure du foie.....	3
I-4-Physiologie du foie.....	5
I-4-1- Fonction métabolique.....	5
I-4-2-Fonction de détoxification.....	6
I-4-3-Fonction biliaire	6

Chapitre II : Pathologies hépatiques

II-1- Classification des maladies du foie.....	7
II-1-1- Les maladies congénitales.....	7
II-1-2-L'atteinte infectieuse du foie.....	7
II-1-3-Les maladies auto-immune.....	8
II-1-4-Dystrophies.....	8
II-1-5-Hépatites toxiques.....	9
II-1-6-Les tumeurs du foie.....	10
II-2- L'insuffisance hépatique.....	11
II-3-Principales lésions hépatiques.....	11
II-3-1-Stéatose.....	11
II-3-2-Nécrose.....	11
II-3-3- Choléstase.....	11
II-3-4-Cirrhose.....	11
II-3-5-Hépatite ressemblant à une hépatite virale.....	11
II-3-6- Les carcinomes.....	12

Chapitre III : Exploration Biologique du foie

III-1-Exploration Biochimique.....	13
III-1-1- Mesures des activités enzymatiques.....	14
III-1-2- Dosages des pigments.....	15
III-1-3- Dosages des lipides.....	16
III-1-4- Dosages des protéines.....	18
III-1-5 Numération Sanguine	18

III-2- Exploration histologique du foie.....	19
III-2-1-Aspect normal du foie.....	19
III-2-2- Aspect altéré du foie.....	20
III-2-3- Pathologie de la cirrhose.....	21

Chapitre IV : Hépatotoxicité par les anticancéreux

IV-1- Les anticancéreux.....	23
IV-1-1-Définition des anticancéreux.....	23
IV-1-2-Relation anticancéreux-cycle cellulaire.....	23
IV-1-3-Classification et mécanisme d'action des anticancéreux.....	23
IV-2-Hépatotoxicité médicamenteuse.....	28
IV-2-1- Toxicité hépatique par des anticancéreux.....	31
IV-2-2-Complications hépatiques de la chimiothérapie.....	31
IV-2-3-Exemple de traitement par un anticancéreux	32
Discussion.....	34
Conclusion.	
Bibliographie.	

Liste des Figures

Figure 1 : Vue postérieure du foie.....	1
Figure 2 : Parenchyme hépatique et espace de Kiernan.....	3
Figure 3 : Surfaces Espace de Disse entre basales des hépatocytes et des cellules endothéliales et de Küpffer	3
Figure 4 : Métabolisme de la bilirubine	16
Figure 5 : Foie normal (grossissement moyen).....	19
Figure 6 : Représentation schématique de la partie centrale du foie. La vésicule biliaire, la veine cave caudale, les veines hépatiques et une veine porte ont été représentées.....	20
Figure 7 : Représentation schématique de deux kystes hépatiques.....	20
Figure 8 : Cirrhose (faible grossissement).....	22
Figure 9 : Cirrhose (fort grossissement).....	22
Figure10 : Mécanisme d'action des Antifolates.....	24
Figure11 : Mécanisme d'action des substances intercalantes.....	25
Figure12 : Les inhibiteurs d'ADN topoisomérases.....	25
Figure 13 : Foie et médicaments.....	28
Figure 14 : Etat du tissu hépatique chez un rat après une semaine de traitement.....	32
Figure 15 : Etat du tissu hépatique chez un rat après deux semaines de traitement.....	32
Figure 16 : Etat du tissu hépatique chez un rat après trois semaines de traitement	32
Figure 17 : Etat du tissu hépatique chez un témoin.....	32

Liste des tableaux

- ◆ **Tableau I** : Etude de la fonction hépatique.....13
- ◆ **Tableau II** : Action générale et particularités de quelques agents cytotoxiques
actuellement employés dans la chimiothérapie.....27
- ◆ **Tableau III** : Principaux médicaments ayant été accusés de pouvoir provoquer des
hépatites médicamenteuses aiguës30

Liste des abréviations

- **GPT** : Glutamate Pyruvate Transaminase
- **ALAT** : Alanine Aminotransférase
- **GOT** : Glutamate Oxaloacétate Transaminase
- **ASAT** : Aspartate aminotransférase
- **AA** : Acide Aminé
- **LDH** : Lactate-DésHydrogénase
- **MDA** : Malone DiAldéhyde
- **PAL** : Phosphatase Alcalines
- **GGT** : Gamma-GlutamylTranspeptidase
- **HDL** : High Density Lipoproteines
- **Ig_G** : ImmunoGlobuline type G
- **INR** : Rapport Normalisé International
- **HK** : HéxoKinase
- **ADP** : Adénosine DiPhosphate
- **ATP** : Adénosine TriPhosphate
- **ADN** : Acide DésoxyriboNucléique
- **ARN** : Acide RiboNucléique
- **UI/L** : Unité International par Litre
- **U/ml** : Unité par Millilitre

Glossaire

- ❖ **Abcès** : Amas de pus qui se développe dans les tissus de l'organisme (peau ou organes : foie, poumons, cerveau, etc.).
- ❖ **Adénome** : Tumeur bénigne qui se développe sur une glande et qui reproduit sa structure, peut atteindre la plupart des organes (rein, sein, prostate, foie et pancréas).
- ❖ **Anoxie** : Insuffisance d'apport en oxygène aux organes et aux tissus vivants.
- ❖ **Biopsie** : Prélèvement d'un fragment de tissu ou d'organe à des fins d'examen microscopique.
- ❖ **Carcinome** : Toute tumeur maligne développée à partir d'un tissu épithéliale.
- ❖ **Cholangiome** : Tumeur du foie, constituée de canaux dont l'aspect rappelle les canaux biliaires. Les Cholangiomes malins, ou cholangiocarcinome atteignent dans la moitié des cas un foie sain.
- ❖ **Cholestase** : Diminution ou arrêt de la sécrétion biliaire.
- ❖ **Cytolyse hépatique** : Atteinte morphologique des cellules hépatiques parenchymateuses, elle représente les altérations structurales dont le stade finale est la destruction cellulaire
- ❖ **Échogène** : Qui est opaque sur une image échographique.
- ❖ **Encéphalopathie** : L'ensemble des troubles neuropsychiques en rapport avec l'insuffisance hépato-cellulaire
- ❖ **Eosinophile** : (Syn. : Acidophile) Se dit d'un composant cellulaire ou tissulaire qui fixe les colorants acides et en particulier l'éosine.
- ❖ **Fibroblaste** : sont des cellules qui produisent des composés comme le collagène et l'élastine.
- ❖ **Fibrose** : (Syn. Sclérose) : Augmentation pathologique du tissu conjonctif contenu dans un organe.
- ❖ **Foie cardiaque ou foie congestif** : L'ensemble des manifestations hépatiques secondaires à une élévation de la pression veineuse déterminée par une cardiopathie.
- ❖ **Granulomatoses hépatiques** : Ne sont habituellement que la localisation hépatique d'une maladie systémique par elles-mêmes. Les granulomatoses n'ont aucune gravité car

elles n'entraînent généralement pas d'hypertension portale, ni de cholestase et jamais d'insuffisance hépatocellulaire.

- ❖ **Hémopathie** : Maladie du sang (les anémies et les leucémies).
- ❖ **Hémorragie** : Ecoulement de sang hors des vaisseaux sanguins.
- ❖ **Hépatomégalie** : Augmentation du volume du foie.
- ❖ **Hépatopathie** : Maladie du foie.
- ❖ **Hodgkin** : Affection maligne caractérisée par une prolifération de type tumoral des histiocytes et des cellules réticulées de divers organes atteignant surtout les ganglions lymphatiques.
- ❖ **Hypercortisme** : Affection caractérisée par l'excès de sécrétion de cortisol (principale hormone glucocorticostéroïde) par les glandes cortico-surrénales.
- ❖ **Hypertension portale** : Augmentation de la pression sanguine dans le système veineux portale.
- ❖ **Hypochondre** : Région abdominale antérolatérale, située sous les côtes. L'hypochondre gauche correspond à la vésicule biliaire et l'hypochondre gauche correspond à la rate.
- ❖ **Ictère** : Quantité anormalement élevée de pigments biliaires dans le sang entraînant une coloration jaune anormale de la peau et des muqueuses : la jaunisse. Il est souvent attribuable à une maladie hépatique.
- ❖ **Insuffisance hépatique** : L'ensemble des manifestations liées à la diminution ou à l'arrêt de l'activité des hépatocytes
- ❖ **Kyste hydatique du foie** : Le kyste hydatique du foie est dû au développement dans cet organe de la larve d'*Echinococcus granulosus*.
- ❖ **Lobe** : Partie d'un organe parenchymateux (poumon, foie, cerveau etc.) Nettement délimitée par des sillons ou des scissures partant de la surface de l'organe vers sa profondeur.
- ❖ **Lobule** : Petit lobe.
- ❖ **Lymphome** : Toute tumeur, souvent maligne, constituée par la prolifération d'un tissu lymphoïde
- ❖ **Maladie veino-occlusive du foie** : Maladie caractérisée par l'association d'une nécrose des hépatocytes de la région centrolobulaire et d'une endophlébite des veines centrolobulaire.

- ❖ **Maligne** : Se dit d'une maladie qui présente un caractère grave et insidieux ou d'une tumeur susceptible de se généraliser et de provoquer la mort du malade.
- ❖ **Métastase** : Stade avancé d'un cancer (tumeur maligne secondaire).
- ❖ **Nécrose** : Destruction d'une cellule, d'un tissu.
- ❖ **Sarcome** : Tumeur maligne dérivée des cellules mésenchymateuse, qui peut se former aux dépens de cellules des tissus conjonctifs différencié.
- ❖ **Sclérodermie** : Maladie auto-immune caractérisé par une sclérose progressive du derme et dans certains cas des viscères.
- ❖ **Stéatose hépatique** : Dépôts de gras dans le foie.
- ❖ **Transfusion** : (Lat. transfusion) injection, dans une veine d'un malade, de sang ou d'un produit dérive préalablement prélevé sur un ou plusieurs donneurs ou sur le malade lui-même.
- ❖ **Tumeur** : Production pathologique, non inflammatoire, de tissu de nouvelle formation.
- ❖ **Voies biliaires** : Ensemble des canaux assurant la collecte et le transport de la bile issue du foie et excrétée dans l'intestins grêle.

INTRODUCTION

Aujourd'hui, le traitement de référence pour les tumeurs bénignes reste l'ablation chirurgicale. Si la tumeur est maligne, il est recommandé de faire appel à la radiothérapie et à la chimiothérapie anti-cancéreuse.

La chimiothérapie fait partie des méthodes de lutte à substances chimiques spécifiques (qu'on appelle anticancéreux) qui diffusent dans tout l'organisme et qui ont pour objectif de détruire les cellules malignes issues de la tumeur d'origine.

Les Moutardes azotées sont des dérivées lointaines des gaz de combat de 1914 à 1942. On a observé pour la première fois une courte rémission chez un malade porteur de lymphome

Chaque année, de puis des milliards de nouvelles molécules sont élaborées et testées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal seulement, quelques unes seront utilisées en clinique. Après les agents Alkylants, la découverte de plusieurs autres médicaments, ayant des mécanismes d'action très variés, a vu le jour (Legheand, 1979).

Malheureusement, la plupart des substances utilisées en chimiothérapie sont toxiques pour toutes les cellules, et agissent sur la reproduction et la division en s'attaquant à toutes les cellules de l'organisme en cours de division. Cependant le traitement agit en particulier sur les cellules cancéreuses qui se divisent plus vite que les cellules normales. Ce manque de spécificité provoque un grand nombre d'effets indésirables essentiellement cardiaques, rénales et hépatiques. Ces effets sont variables selon les patients et le médicament utilisé (Devita et al., 1989).

Avec cette approche nous avons tenté d'établir une relation entre la chimiothérapie anticancéreuse et l'induction d'une éventuelle toxicité hépatique.

Le présent travail s'articule sur la présentation de l'aspect anatomique et physiopathologique du tissu étudié à savoir le foie, ainsi que l'exploration fonctionnelle hépatique dans ce cas de traitement, en se référant à un témoin négatif en vue de déceler une éventuelle hépatotoxicité médicamenteuse appuyée par un exemple concret d'un traitement anticancéreux.

CHAPITRE I

Anatomie et Physiologie du Foie

- *Anatomie du Foie*
- *Physiologie du Foie*

I-1-2-1- Face inférieure ou viscérale

La face viscérale de foie est plutôt aplatie, et regarde en bas, en arrière et à gauche. Elle est parcourue par trois sillons antéro-postérieurs et un sillon transversal (Cotine, 1997).

a- Les sillons antéro-postérieurs

Se distinguent en gauche (**antéro-postérieur gauche**) étroit, mais il entaille profondément la face inférieure du foie, son extrémité creuse sur le bord antérieur de la glande, une échancrure à laquelle aboutit l'extrémité antérieure du ligament falciforme ; et droit (**antéro-postérieur droit**) comme une large gouttière peu profonde, plus large en avant qu'en arrière. Cette gouttière est appelée fossette cystique par ce qu'elle répond à la vésicule biliaire (Cotin, 1997).

b- Le sillon transversal

Le sillon transversal est encore appelé Hile du foie. Il s'étant entre les deux sillons antéro-postérieurs. Il est occupé par les organes qui vont au foie ou qui en partent (vaisseaux, nerfs et voie biliaire) (Cotin, 1997).

Les trois sillons de la face inférieure du foie découpent sur cette face quatre segments ou lobes : le lobe gauche, lobe droit, lobe carré et le lobe de Spiegel.

* Le lobe gauche, à gauche de sillon antéro-postérieur gauche.

* Le lobe droit, situé à droite du sillon antéro-postérieur droit.

* Le lobe carré ; en avant du sillon transversal.

* Le lobe de Spiegel ; situé en arrière du sillon transversal (Gounelle & Laroux ,1998).

I-1-2-2-Les bords : " La face diaphragmatique

Se distingue par deux bords :

a- Le bord antérieur ou inférieur

Etant très aigu, il est convexe vers le bas et présente deux échancrures situées à l'extrémité antérieure des sillons de la veine ombilicale et de la fossette cystique (Cotin, 1997).

b- Le bord postérieur

Il passe de droite à gauche, en arrière de l'empreinte surrénale et du sillon de la veine cave ; puis il croise l'extrémité inférieure du lobe de Spiegel et du sillon d'Arantius. Le bord postéro supérieur est mousse dans toute son étendue. Il longe à gauche la ligne de réflexion du feuillet supérieur du ligament coronaire et passe, comme elle, au-dessus des sillons verticaux de la face postérieure (Cotin, 1997).

I-1-3- Ultrastructure du tissu hépatique

Les parenchymes hépatiques sont constitués d'unités microscopiques : Les lobules hépatiques, ces lobules comportent trois types d'éléments : Les travées de Remak, les capillaires radiés (capillaires sinusoides) et les canalicules biliaires (George & Pawlina, 1999) (figure: 2).

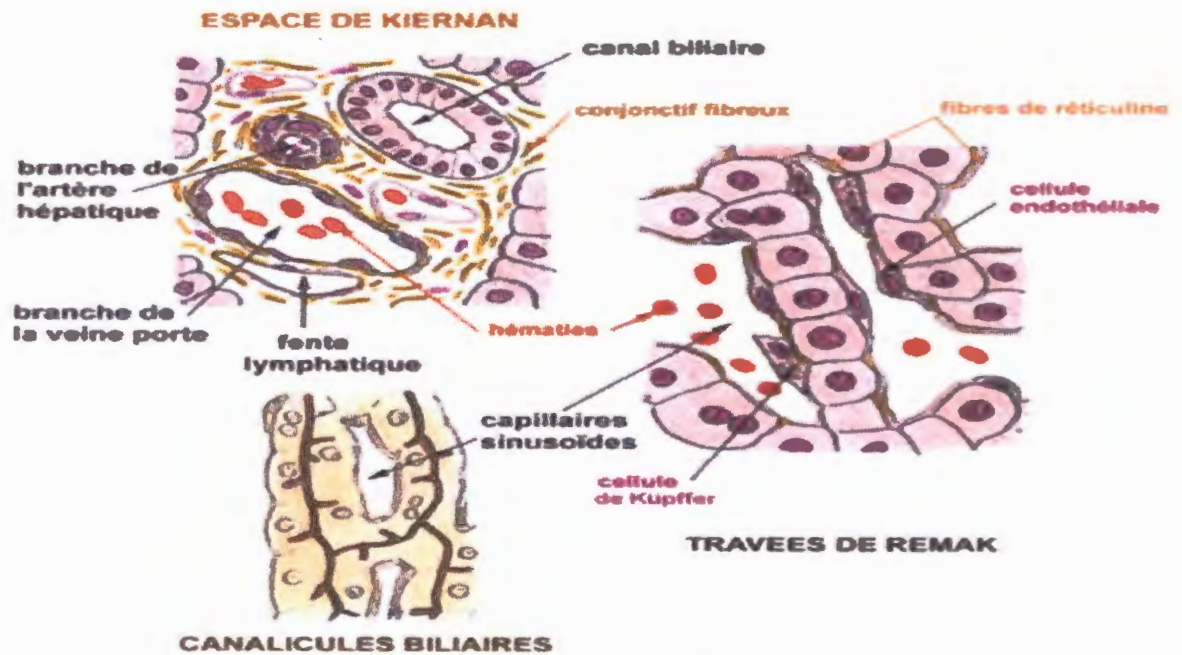


Figure 2 : Parenchyme hépatique et espace de Kiernan (George & Pawlina, 1999).

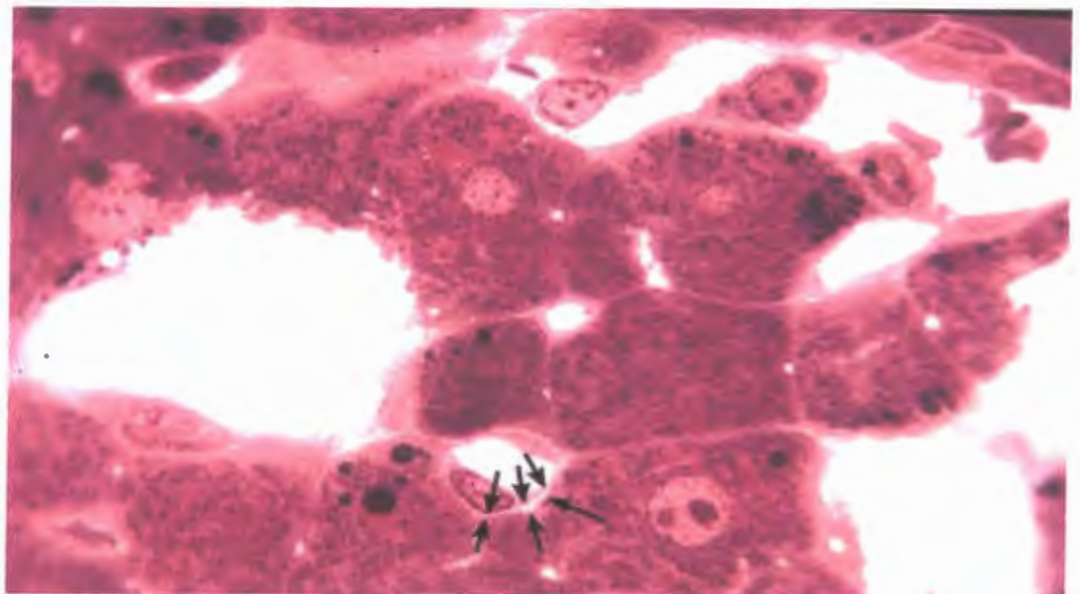


Figure 3 : Surfaces Espace de Disse entre la membrane basales des hépatocytes et des cellules endothéliales et de Kupffer (George & Pawlina, 1999).

I-1-3-1-Les travées de Remak

Les travées de Remak sont des travées cellulaires d'hépatocytes.

L'hépatocyte est une cellule polygonale de grande taille au noyau centrale, ronde, volumineux et au cytoplasme éosinophile granuleux. Certains hépatocytes sont binucléés (George & Pawlina, 1999).

I-1-3-2- Les capillaires radiées (capillaires sinusoides) :

Ils n'ont pas de membrane basale ; la paroi endothéliale est discontinue et formé de quatre types cellulaires : Les cellules endothéliales, cellules de küpffer, cellules périnusoides (ITO) et cellules à granulation (George & Pawlina, 1999)

a- Cellules endothéliales

Les cellules endothéliales de sinusoides diffèrent de celles des autres cellules endothéliales vasculaires de l'organisme du fait qu'elles n'ont pas de membrane basale et sont fenêtrées, elles assurent aux hépatocytes un accès facile aux nutriments et aux macromolécules de plasma. Ces cellules interviennent aussi dans le métabolisme des lipoprotéines (George & Pawlina, 1999)

b- Cellules de Küpffer

Macrophage bordant, appartenant au système réticulo-histocytaire originaire de la moelle osseuse ; elle a un rôle de phagocytose des bactéries, virus, particules étrangères et débris cellulaires. Elle assure la destruction des hématies usées ou anormales et récupère l'hémoglobine ; elle catabolise l'hémoglobine et libère l'hème dont elle extrait la bilirubine et le fer (George & Pawlina, 1999)

c- Cellules périnusoidales (d'Ito)

Riches en graisse, elles emmagasinent la vitamine A. Elles se transforment en fibroblastes en réaction aux lésions hépatiques, jouant ainsi un rôle important dans la fibrose hépatique (Banhamou et al., 2000).

d- Cellules à granulation

Ces cellules sont les moins nombreuses de la paroi sinusoides. Ce sont de gros lymphocyte granuleux qui agissent comme cellules tueuses naturelles (George & Pawlina, 1999)

I-1-3-3- Les canalicules biliaires

Les membranes plasmiques d'hépatocytes voisines s'écartent en vis-à-vis pour former le petit canalicule biliaire fermé étroitement par des complexes de jonction ; le canalicule biliaire véhicule la bile de façon centrifuge en direction des espaces de kiernan

(figure 1); à leur proximité, il continue par le passage de Hering pour aboutir au canal biliaire (George & Pawlina, 1999)

a-L'espace de Kiernan « espace porte »

L'espace porte est formé d'un tissu conjonctif fibreux à l'intérieur duquel on trouve des vaisseaux sanguins (branches de la veine porte et de l'artère hépatique), des vaisseaux lymphatiques et un ou plusieurs canaux biliaires à lumière arrondie et endothélium cubique ou prismatique (Cerf et al., 1978).

I-2- Physiologies du foie

Le foie a de nombreuses fonctions importantes pour l'ensemble de l'organisme, parmi eux, on peut citer :

I-2-1- Les fonctions métaboliques

Le foie joue un rôle essentiel dans le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides (Suddarth & Brunner, 1979).

I-2-1-1- Métabolisme glucidique

Les glucides digérés arrivent au foie sous forme de glucose. Le foie le transforme alors en glycogène (glycogénèse) ou amidon animal et le met en réserve. Une partie de cette réserve est libérée dans le courant sanguin (glycogénolyse). De nouveau sous forme de glucose selon les besoins de l'organisme (Suddarth & Brunner, 1979).

I-2-1-2- Métabolisme lipidique

Des lipides sont ramenés dans le foie en formant un lipide spécifique du foie et les lipides plasmatiques qui passeront dans la circulation après combinaison avec des protéines pour former des lipoprotéines. Une partie est hydrolysée et les acides gras sont entièrement dégradés en acétyl CoA, ce qui fournit l'essentiel de l'énergie du foie, l'acétyl CoA peut servir à la synthèse des acides gras, du cholestérol grâce au NADPH₂, il peut former l'acide acétylénique (cétogénèse) qui passera dans la circulation

Une partie du cholestérol se transforme en acides biliaires qui, après conjugaison, sera éliminé par voie biliaire (Kruh, 1983).

I-2-1-3- Métabolisme protidique

Le foie synthétise la majeure partie des protéines qui circulent dans le plasma, y compris l'albumine et la plupart des globulines. L'albumine assure le transport des médicaments et des composés hydrophobes endogènes comme la bilirubine non conjuguée. Les globulines comprennent les facteurs de coagulation suivants : le fibrinogène, la prothrombine (facteur II) et le facteur hémophilique (facteur IX), dont l'activité dépend de la vitamine K. Les facteurs de coagulation décroissent en cas de

malabsorption des graisses et au moment d'un ralentissement de la fonction de synthèse des cellules hépatiques (Cotin, 1997).

I-2-2- Les fonctions de détoxification

L'hépatocyte permet la détoxification de nombreuses substances grâce à des mécanismes de conjugaison qui se font soit avec l'acide glucuronique (glucuro-conjugaison), soit avec des ions sulfate (sulfo-conjugaison), ainsi sont neutralisés divers médicaments (ex : les barbituriques). L'hépatocyte assure ainsi la glucuro-conjugaison des différents produits et déchets (Nendine, 1986).

Le glutathion est un tripeptide qui joue un rôle important dans la protection des globules rouges contre l'oxydation. Par ailleurs, il intervient dans les processus de détoxification des xénobiotiques (composés organique exogène) par l'intermédiaire de la glutathion transférase (Borg & Reber, 2004).

Le système des cytochromes P450 est un système oxydatif capable d'hydroxyler les chaînes aliphatiques et les noyaux aromatiques, de désaminer, d'enlever des groupements alkyles à l'oxygène, à l'azote et au soufre. Le système est composé de deux protéines : une NADPH cytochrome P450réductase, relativement spécifique pour certains substances, et le cytochrome P450, ce cytochrome est presque uniquement présent dans la fraction microsomale de certains cellules et cela de façon irréversible à de très nombreuses substances (Cerf et al, 1978 ; Dore, 1986).

Le substrat se combine avec la forme oxydée du cytochrome P450 qui est réduite par un électron. Ainsi se forme un complexe contenant un oxygène activé. Ce complexe lui-même va se décomposer pour former d'une part un produit oxydé, d'autre part un cytochrome oxyder (Gounelle & Loreux, 1979).

I-2-3- Les fonctions biliaires

Le foie est un organe à sécrétion interne et aussi à sécrétion externe, il excrète continuellement la bile. Une grande partie de cette bile est emmagasinée dans la vésicule biliaire durant la période de jeûne, et une partie libérée dans l'intestin (duodénum) durant la digestion par les acides gras et les acides aminés. La concentration de la bile stockée est 5 à 10 fois plus élevée que celle sécrétée par le foie antérieurement (Sudderth & Brunner, 1979).

CHAPITRE II

PATHOLOGIES HEPATIQUES

- *Classification des Maladies du Foie*
- *L'Insuffisance Hépatique*
- *Principales Lésions Hépatiques*

À cause de la complexité du foie, la maladie hépatique se reflète souvent dans des anomalies des diverses fonctions hépatocytaires (dysfonction hépatocellulaire), de l'appareil biliaire excréteur (cholestase) et du système vasculaire (hypertension portale), de plus, le foie intervient fréquemment dans presque toutes les affections de l'organisme. Ceci est relatif à sa grande activité métabolique et à son irrigation sanguine importante (Simon, 1992).

II-1-Classification des maladies du foie

II-1-1- Les maladies congénitales

Le fonctionnement normal du foie peut être altéré à la suite d'une ou de plusieurs atteintes hépatiques diverses.

Parmi les maladies congénitales les plus fréquentes nous avons la maladie de Hémochromatose (maladie héréditaire caractérisée par un déséquilibre des réserves matérielles de l'organisme attribuable à une absorption excessive de fer) (Adams, 1992).

II-1-2- L'atteinte infectieuse du foie

Les maladies infectieuses sont, d'une manière ou d'une autre ; transmissibles. Elle évoluent et se propagent, chacune, de manière spécifique et complexe car liée à des facteurs multiples (Bousseboua, 2002).

II-1-2-1- L'atteinte bactérienne

Des anomalies hépatiques, secondaires à une infection bactérienne sévère comme l'hépatite mésoenchymateuse bactérienne, sont possibles (Ramboud & Risard, 1995); elles présentent les signes d'atteintes infectieuses : fièvre, hépatomégalie, douleurs de l'hypochondre droit et ictère (Cabanne, 1976).

II-1 2-2-Les atteintes parasitaires

L'une des causes principales de l'abcès hépatique est l'origine parasitaire. Ces parasites sont : la *bilharziose*, l'*ascaris* et *leishmania* (Pecher, 1985), le kyste hydatique du foie est une maladie parasitaire provoquée par l'infestation par la larve d'un Ténia du chien, *Echinococcus granulosus* prenant l'aspect d'un kyste parasitaire unique ou multiple (Chaoui, 1995 ; Morin, 1997).

II-1-2-3- Les atteintes virales

Le terme « hépatite virale » doit être réservé aux maladies associées aux virus ayant une affinité particulière pour le foie et dont on connaît pour l'instant six types différents, dénommés A, B, C, D, E et G (ce dernier n'étant connu que depuis 1995). Il n'existe pas d'immunité croisée entre ces virus (Prescoh et al., 2003 ; Encarta, 2006). Sont exclus de cette définition des virus comme l'herpès simplexe, le virus d'Epstein-Barr ou le cyromégalovirus qui, sans avoir une prédilection pour le foie, peuvent à l'occasion être la cause d'hépatites (Cerf et al., 1978).

II-1-3-Les maladies auto- immunes

Certaines maladies hépatiques sont accompagnées d'une réaction immunitaire, avant tout contre des agents infectieux, mais aussi contre des antigènes alimentaires transitant par le foie ou contre les propres constituants du tissu hépatique, cette réaction est appelée la maladie auto- immune du foie (Borel, 2002).

Les maladies les plus importantes sont les hépatites auto- immunes et les cirrhoses biliaires primitives :

II-1-3-1-Hépatite auto-immune

L'hépatite auto-immune est une affection hépatique à médiation immunitaire qui atteint souvent les jeunes femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de maladie auto-immune. Le début de la maladie peut être graduel ou aigu (Bain & Ma, 1992).

Il y a plusieurs types d'hépatites auto-immunes qui se différencient selon la nature des anticorps circulants comme:

Ac anti-muscles lisses, plus couramment utilisés pour le diagnostic d'hépatite auto-immune de type I.

Ac anti-LKM₁ (Anti Liver Kidney Microsome de type I) dirigés contre les microsomes d'hépatocytes et de rein.

Ac anti-centromères définissant les hépatites auto-immunes de type III dont l'existence est discutée (Borel & Maquart, 1999).

Ac anti-nucléaires (Pol & Fontaine, 1998).

II-1-3-2-Cirrhose biliaire primitive (CBP)

La « Cirrhose » biliaire primitive (ou cholangite chronique destructive non suppurative) est une affection caractérisée principalement par la destruction progressive des canaux biliaires interlobulaires. Elle touche en général des femmes entre 35 et 55ans. L'étiologie de la maladie est obscure, mais elle est considérée comme une affection auto-immune pour les deux raisons suivantes :

- Le sérum des malades contient souvent différents auto-Ac.

- La « cirrhose » biliaire primitive est assez souvent associée à certains syndromes, en particulier la sclérodermie (Benhamou et al., 1976).

II- 1-4-Dystrophies**II-1-4-1- Troubles circulatoires**

Le foie cardiaque ou foie de stase, et le foie de choc ont été étudiés avec les lésions vasculosanguines et les troubles circulatoires, quelques altérations de même nature, propres au parenchyme hépatique (Cabanne & Bonenfant, 1980).

a- Infarctus hépatique

Le foie subit fréquemment une nécrose de ses régions centro-lobulaire – En revanche, ses régions péri portales, pourvus d'une double circulation sanguine, résistent de façon remarquable à l'anoxie.

Toutefois, en de rares occasions, quand d'une des deux circulations est préalablement déficiente, une insuffisance circulatoire accrue peut entraîner un authentique infarctus du foie (Cabanne & Bonenfant, 1980).

b- Péliose hépatique

La Péliose hépatique est peu courante. Elle se présente, sur un mode primitif, sous la forme de multiples petites cavités, remplies de sangs diffusément distribués dans le foie. Sa pathogénie a fait l'objet de théories variées ; malformation congénitale angiomateuse, dilatations vasculaires, rupture de vaisseaux sanguins, nécrose hépatique focale suivie d'hémorragies, congestion hépatique aiguë en foyers disséminés (Cabanne et al., 1980).

II-1-4-2- Cholémie et Cholestase

Il est important de distinguer la cholestase ou cholostase et la cholémie ou bilirubinémie (Cabanne & Bonenfant, 1980).

a- Cholestase

On désigne sous le nom de cholestase l'ensemble des manifestations liées la diminution ou à l'arrêt de la sécrétion biliaire. Elle peut être due à deux mécanismes différents :

L'obstruction des voies biliaires soit extrahépatique, soit intrahépatique ou l'arrêt de la formation de la bile du fait d'une atteinte des hépatocytes (Benhamou et al., 1976).

b-Cholémie ou bilirubinémie

Elle se définit comme une élévation du taux de la bilirubine conjuguée ou non conjuguée dans le sang. Elle ne s'accompagne pas de cholestase mais entraîne de l'ictère. Elle précède d'une surproduction de la bilirubine ou d'une défaillance de la cellule hépatique dans la captation, la conjugaison ou le transport de la bilirubine et des anions organiques, en général (Cabanne & Bonenfant, 1980).

II-1-5- Hépatites toxiques

Plusieurs substances ont des effets toxiques sur le foie et lorsqu'ils sont administré par voie orale ou par voie parentérale, il produisent une nécrose aiguë des cellules hépatiques : l'hépatite toxique. Les substances les plus couramment impliquées dans cette affection sont des produits chimiques et pharmacologiques (par exemple : chloroforme, alcool, paracétamol) (Sudderth & Brunner, 1979).

II-1-5-1-Hépatites alcooliques

L'alcool éthylique entraîne trois types de lésions hépatiques : l'hépatite, la stéatose, et la cirrhose, ces trois lésions sont souvent associées (Benhamou et al., 2000).

II-1-5-2-Hépatites médicamenteuses

Les médicaments représentent une cause fréquente d'hépatite aiguë, en particulier chez les sujets de 50ans. Ils peuvent être toxiques directement ou par l'intermédiaire de leurs métabolites. Les lésions hépatiques induites par les médicaments sont très variées : hépatite aiguë ou chronique, cirrhose, stéatose, lésions vasculaires ou tumeurs (Bouvenot, 1995).

Les hépatites médicamenteuses liées à une toxicité intrinsèque du produit sont prévisibles et observés à fortes doses (ex : paracétamol).

Les hépatites médicamenteuses idiosyncrasiques sont imprévisibles et liées à une susceptibilité individuelle au produit ou à un métabolite (Bouvenot, 1995).

II-1-6- Les tumeurs du foie**II-1-6-1-Les tumeurs bénignes :**

Le plus fréquent étant l'adénome hépatocellulaire qui présente des hépatocytes d'allures normales, il s'agit d'un module unique localisé au niveau du lobe droit, sa taille va de 1 à 20cm de diamètres sa tranche de section est jaune ou brun clair.

II-1-6-2-Les tumeurs malignes primitives

Le cancer primitif du foie est une tumeur maligne développé aux dépens soit des cellules hépatiques : hépatocarcinome soit les cellules des canaux biliaires : cholangiocarcinome ou des vaisseaux : angiosarcome (Nendine, 1986).

II-1-6-3-Les tumeurs secondaires :

Les cancers secondaires du foie sont très fréquents. Le foie étant le site d'extension, métastatique des cancers primitifs suivants par ordre de fréquence décroissante : colon, bronche, pancréas, sein, estomac et cancer primitifs d'origine indéterminée (Bouvenot, 1995).

II-2- L'insuffisance hépatocellulaire

C'est l'ensemble des manifestations en rapport avec une diminution des diverses fonctions des hépatocytes.

Les causes principales de l'insuffisance hépatocellulaire sont les hépatites aiguës (virales, médicamenteuses, ou toxiques), les hépatites chroniques, l'hépatite alcoolique, et les cirrhoses (Benhamou, 2000).

II-3-Principales lésions hépatiques

Le foie est une cible fréquente des toxiques pour plusieurs raisons, d'abord la plus part des toxiques pénètrent dans l'organisme par le tube digestif, et après absorption sont transportés par la veine porte vers le foie. Cependant la toxicité peut s'exercer sur différents organites des cellules hépatiques, conduisant vers divers effets toxiques décrits ci-dessous :

II-3-1-Stéatose

Un foie stéatose contient plus de 5% de lipides. La présence d'un excès de lipides colorables peut être visualisé histologiquement. L'éthionine, le phosphore ou la tétracycline sont à l'origine d'intoxications aiguës. L'éthanol et le méthotrexate peuvent provoquer des lésions aiguës ou chroniques. Quelques toxiques, comme la tétracycline, se caractérisent au niveau intracellulaire par la formation de gouttelettes de lipides, tandis que d'autres comme l'éthanol forme de grandes flaques lipidiques qui déplacent le noyau (Franck, 1992).

II-3-2-Nécrose hépatique

La nécrose hépatique implique la mort des hépatocytes, elle peut être focale (centro-lobulaire-médiane, ou périphérique) ou généralisée : c'est la plupart du temps une lésion aiguë (mort cellulaire ou tissulaire) (Franck, 1992).

II-3-3-Cholestase

La réduction de l'activité d'excrétion biliaire de la membrane canaliculaire semble être le mécanisme prédominant de la Cholestase (Franck, 1992).

II-3-4- Cirrhose

La cirrhose est caractérisée par la présence d'infiltration de collagène dans la masse hépatique, séparé par ces couches fibreuse, les amas d'hépatocytes apparaissent sous forme de nodules (Franck, 1992).

II-3-5- Hépatite ressemblant à une hépatite virale :

De nombreux produits provoquent un syndrome clinique qui n'est pas distinct de celui de l'hépatite virale, les caractéristiques générales sont les suivantes :

- On ne peut le mettre en évidence chez l'animal.
- Les effets chez l'homme ne semblent pas reliés à la dose.
- La toxicité s'exprime chez quelque individu sensible (Franck, 1992).
- Les caractéristiques hépatologiques sont plus variables.

Le malade montre d'autres symptômes d'hypersensibilité et répond quelque fois à une dose d'épreuve.

- Présence fréquente de fièvre : de rash cutanés et d'éosinophilie (Franck, 1992).

II-3-6-Les carcinomes .

Le carcinome hépato-cellulaire et le cholangio-carcime sont les formes les plus courantes de tumeurs primaires maligne du foie (Franck, 1992).

CHAPITRE III

Exploration Biologique du Foie

- *Exploration Biochimique*
- *Exploration Histologique*

Le foie étant un organe complexe doté de fonctions métaboliques, excrétrices et de défenses interdépendantes, il n'existe pas d'analyse unique qui permette d'évaluer son état global. Il faut par conséquent combiner un certain nombre d'épreuves dont un questionnaire sur les antécédents du malade ainsi qu'une série de tests comprenant des consultations physiques, des analyses biologiques et parfois des explorations radiologiques ou une biopsie (Howard & Worman, 1999; Simon, 1992).

III-1-Exploration Biochimique du Foie

Pour identifier un trouble hépatique particulier parmi la multitude possible, il est nécessaire d'effectuer de nombreux examens. Il en existe plusieurs, mais les tests communs réalisés en cas d'une atteinte hépatique, présentent généralement des valeurs anormales selon la fonction du foie à contrôler. Les tests les plus demandés par le clinicien dans ce type de maladies reste la mesure des activités des transaminases, ainsi que la phosphatase alcaline et la γ -GT, le dosage de la bilirubine, ainsi que de certains lipides (cholestérol et HDL, MDA), la détermination du temps de prothrombine, du taux d'albumine et de globuline et l'électrophorèse des protéines. La numération sanguine est souvent demandée (Howard & Worman, 1999) (tableau II).

Tableau I: Etude de la fonction hépatique (Sudderth et al., 1979)

Test	Normal	Fonction clinique
1-Etudes des pigments : *Bilirubine directe *Bilirubine totale	0-0.3 mg % 0-0.9 mg %	Elles mesurent l'habileté du foie à conjugues et à excréter la Bilirubine. Elles sont anormales dans les affections du foie et des voies biliaires, causant cliniquement l'ictère.
2-Etudes de protéines : *protéines sériques totales *albumine *globuline	7.0-7.5 g % 3.5-5.5 g % 1.5-3.0 g%	Le foie fabrique les protéines. Une variété d'altérations hépatique affecter leurs niveau
3-Temps de prothrombine	Retour à la normale 100 %	Le temps de prothrombine peut être allongé dans les affections hépatiques. Elle ne retournera pas à la normale avec la vitamine K, leurs d'atteinte graves des cellules hépatiques.
4-phosphatase alcaline	Varié selon les méthodes 2-5 unités Bodansky	Fabriqué par les os, le foie, les reins et l'intestin. Excrété par les voies biliaires. En l'absence de trouble osseux, c'est un critère significatif d'obstruction des voies biliaires.
5-Etude des transaminases *SGOT *SGPT *LDH	10-40 unités 5-35 unités 165-400 unités	Basées sur la libération des enzymes des cellules hépatiques endommagées. Ces enzymes sont élevées lors d'atteinte des cellules hépatiques.
6-Cholestérol	150-250 mg % 60% du total	Elevé lors d'obstruction biliaires (chacune des excréctions). Diminué lors d'atteinte hépatique parenchymateuse.

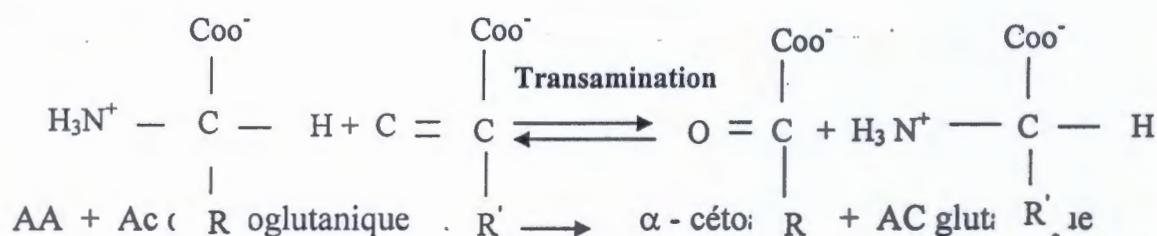
III-1-1- Mesures des activités enzymatiques

III-1-1-1- Mesure de l'activité des transaminases

Les transaminases sont des enzymes catalysant le transfert du radicale -NH₂ d'une fonction amine sur un récepteur cétonique, elles ont pour co-enzyme pyridoxale phosphate.

L'hyper-transaminasémie est observée en cas de lésion hépatocytaire (syndrome de cytolyse dont la cause la plus fréquente est la stéatose hépatique et l'hépatite virale) (Domart, 1989).

La réaction générale des transaminases est résumée ci-dessous (Campbell & Smith, 2002).



Il y a deux types de transaminases dites : glutamooxalo-acétique (TGO) et glutamique pyruvique (TGP) :

a-TGO ou ASAT

La Glutamate oxaloacétate ou (Aspartate amino transférase), catalyse le transfert du groupement amine de l'Aspartate au 2-oxoglutarate en formant l'oxaloacétate du glutamate (Bernard, 1989).

La concentration catalytique est déterminée en utilisant la réaction couplée de la maltate déshydrogénase (MDH) à partir de la vitesse de disparition du NADH mesuré à 340nm (Approved recommendations,1985 ; Gella et al., 1985 ; Sociedad Espannola de Quimica, Comité Cientific, Comision de Enzimas, 1987).

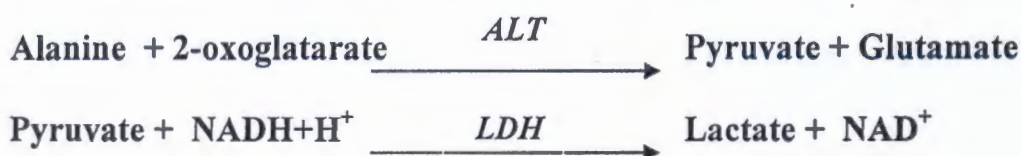


b- TGP ou ALAT :

La Glutamate pyruvate transaminase (TGP) ou Alanine-aminotransférase (ALAT), plus localisés dans le foie mais aussi dans le rein et d'autres organes. Elle catalyse le transfert réversible du groupement amino de l'alanine au 2-oxo-glutarate avec formation du pyruvate et du glutamate (Domart, 1989).

Sa forte concentration dans le foie et sa localisation est exclusivement cytoplasmique expliquent sa relative spécificité des troubles hépatiques (Domart, 1989).

La concentration catalytique est déterminée en utilisant la réaction couplée de la lactate déshydrogénase (LDH) à partir de la vitesse de disparition du NADH mesuré à 340nm (Approved recommendations, 1985- Gella et al., 1985- Sociedad Espannola de Quimica, Comité Cientific, Comision de Enzimas., 1987).



III-1-1-2-Mesure de l'activité des phosphatases alcalines :

Il s'agit d'un groupe d'enzymes qui hydrolysent les esters de l'acide phosphorique en milieu alcalin (Lamare, 1995).

La concentration de cette enzyme des canalicules biliaires est exagérément élevée en présence d'une excrétion insuffisante de la bile et cette hausse constitue la marque distinctive de la choléstase. L'élévation est due à une synthèse accrue et non à une fuite hépatique.

On observe également une augmentation marquée de la phosphatase alcaline en présence d'affection infiltration, en particulier de cancer (Simon, 1992).

III-1-1-3- Gamma-glutamyltranspeptidase (γ -GT)

Les taux de γ -GT suivent habituellement ceux de la phosphatase alcaline, mais l'éthanol et de nombreux médicaments peuvent facilement élever la concentration de cette enzyme microsomique c'est pourquoi des hausse exagérées sont souvent observées en présence d'une affection hépatique alcoolique ; Toutefois, ce phénomène est trop peu spécifique pour qu'on puisse s'y fier pour le diagnostic (Simon, 1992).

Le taux de cette enzyme dans le sérum est inférieur à 30U/ml à 30°C (Murray et al., 2003).

III-1-2-Dosage des pigments (bilirubine)

La bilirubine est un pigment jaune rougeâtre produit par la réduction de la biliverdine, il est transporté dans le sang sous forme insoluble dans l'eau, lié à l'alumine jusqu'au foie qui le conjugue à l'acide glucuronique, la bilirubine glucuro-conjugée hydrosoluble peut alors être excrète par la bile (figure 4).

Des taux élevés de la bilirubine non conjugué (totale) peuvent résulter d'une augmentation du catabolisme de l'hémoglobine et d'un déficit du métabolisme hépatique de l'hémoglobine (maladie de Gilbert ou hémolyse) (Lechat, 1995).

Le taux sérique de bilirubine représente un indicateur peu sensible de la maladie hépatique, mais il donne une idée sur fonctionnement global du foie (Simon, 1992).

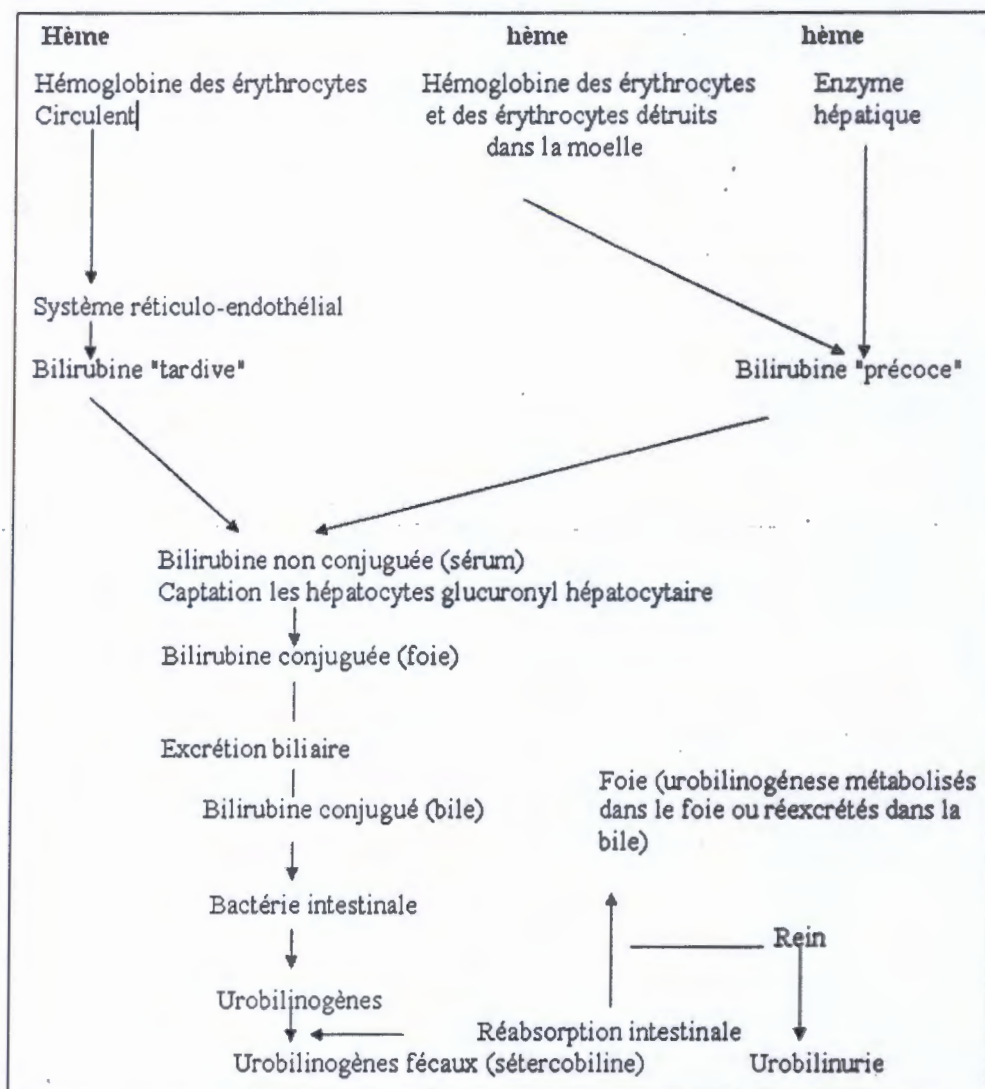


Figure 4 : Métabolisme de la bilirubine (Benhamou, 1980).

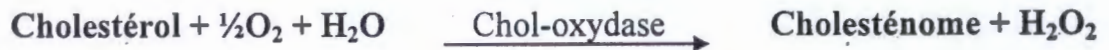
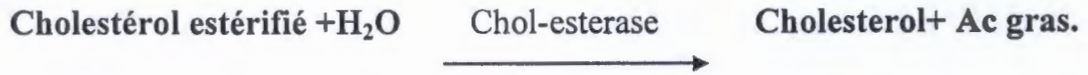
III-1-3-Dosage des lipides

III-1-3-1- Dosage du cholestérol

C'est un lipide complexe élaboré par le foie, variété de stérol (alcool secondaire), présent dans les tissus, il est estérifié dans le foie principalement dans le plasma, à partir d'acétate. Une partie en est estérifié par les acides gras. Il est insoluble dans l'eau et soluble dans les solvants organiques, son origine est mixte, le cholestérol sanguin se trouve dans les molécules complexes des lipoprotéines.

Le cholestérol formé dans le foie passe en partie dans le plasma sanguin, une autre partie étant éliminée dans la bile (1 à 2g/l) sous la forme de sels biliaires (Lechat, 1995).

Le cholestérol libre ainsi que le cholestérol estérifié présents dans l'échantillon donnent, selon les réactions couplées suivantes (Allain et al., 1974 ; Meiattini et al., 1978).

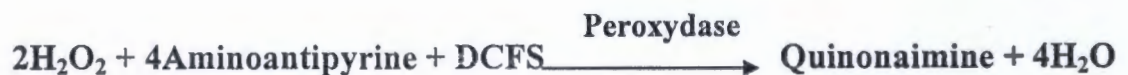
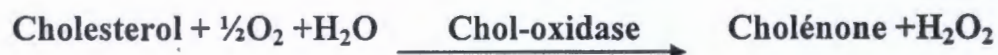


III-1-3-2- Dosage de HDL .

Les HDL «High Density Lipoproteins » contient environ moitié protéines, moitié lipides, dont environ la moitié des phospholipides, le tiers de cholestérol et le reste en triglycérides. Il est prouvé que ces HDL sont des facteurs de protection contre l'athérosclérose.

Ils jouent un rôle dans le transport des phospholipides du foie aux tissus (Bernerd, 1989).

Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et de faible densité (LDL) présents dans L'échantillon, précipitent en présence de phosphotungstate et d'ions magnésium. Le liquide surnagent de la centrifugation contient les lipoprotéines de densité élevée (HDL), dont le cholestérol est quantifié spectrophotométrique grâce aux réactions couplées décrites ci-dessous (Grove, 1979 ; Burstein et al., 1980).



Les lipoprotéines présentent souvent des anomalies en cas de maladie hépatique, mais ils ne sont pas régulièrement évalués. La cholestérolémie est souvent basse dans l'insuffisance hépatique aiguë ou chronique, tandis qu'elle augmente en présence de cholestase prolongée. Des hausse impressionnantes des triglydérises surviennent parfois dans l'hépatopathie alcoolique (Simon, 1992).

III-1-3-3- Dosage du malondialdehyde (MDA) .

Le malondialdehyde est un aldéhyde produit par cyclisation au cours d'une lipopéroxydation des phospholipides membranaires (Jadot, 1994).

Les méthodes qui évaluent la peroxydation des lipides sont basées sur la mesure soit des produits d'oxydation primaire soit des produits secondaires de cette oxydation.

Les produits d'oxydation primaire ne sont que les précurseurs des produits secondaires, dont certains sont à l'origine des odeurs caractéristiques.

De tous les composés, le MDA, marqueur de l'attaque radicalaire des lipides par les radicaux libres oxygénés, semble être le plus abondamment produit et celui pour lequel il y a eu le plus d'étude. La valeur de l'indice MDA est une mesure des produits secondaires d'oxydation des lipides (Lahouel et al., 2004).

Il apparaît aujourd'hui comme le meilleur marqueur pour détecter la Présence d'une peroxydation lipidique (Jadot, 1994).

III-1-4-Dosage des protéines

III-1-4-1- L'albumine

L'albumine est synthétisée par le foie, l'albumine est l'agent principal du maintien de la pression oncotique dans le sérum. Le taux ne s'abaisse en général qu'en cas de Dysfonction grave. Le plus souvent de cirrhose avancée, traduisant dans ces conditions un pronostic sombre.

L'albuminémie demeure normale dans l'hépatite aiguë ; Si elle diminue, elle reflète une évolution particulièrement sérieuse de la maladie (Simon, 1992).

III-1-4-2-Globuline

Une hausse diffuse non spécifique est courante et sans conséquences dans l'hépatopathie chronique. Parfois, il y a une élévation disproportionnée d'immunoglobuline G (IgG) en présence d'hépatite auto-immune, d'IgM en Présence de Cirrhose biliaire primitive et d'IgA en présence d'hépatopathie alcoolique (Simon, 1992).

III-1-4-3- Rapport normalisé international (INR)- Temps de prothrombine .

L'INR- Taux de prothrombine fournit un indice précieux de la capacité du foie à synthétiser les facteurs de coagulation dont la formation dépend de la vitamine K, une véritable épreuve "fonctionnelle". Une prolongation indique un dysfonction assez grave, de la même manière qu'une albuminémie faible, et elle est tout particulièrement inquiétante en présence d'hépatite aiguë.(Simon, 1992).

III-1-5- Numération Sanguine (plaquettes)

Un des éléments figurés du sang le plus demandé dans un bilan hépatique est la numération des plaquettes actuellement connues comme étant des fragments de large cellules appelées mégacaryocytes. Les plaquettes sont impliquées dans les processus de coagulation. Dans certains cas d'atteintes hépatiques, on observe une splénomégalie, il en résulte une séquestration des plaquettes au niveau de la rate. En cas de maladie

chroniques du foie le nombre de plaquettes diminue (thrombopénie) après le développement d'une cirrhose (Howard & Worman, 1999).

III-2-Exploration histologique du foie

Le foie est un organe hétérogène formé de plusieurs types cellulaires (hépatocytes, cellules de küpffer et cellules endothéliales) et est irrigué par l'artère hépatique et la veine Porte qui se ramifient en artérioles et veinules pour déverser le sang artériel et portal dans les sinusoides convergeant vers la veine centrolobulaire (Bergeron et al., 2003)

III-2-1- Aspect normal du foie

Le foie normal présente: des lobules constitués par des travées d'hépatocytes et des capillaires centrolobulaires. Des espaces portes en périphéries avec une veine Porte, une artère hépatique, un canal biliaire à bordure épithéliale cubo-cylindrique (Barthez, 2002) (Figure : 5).



Figure 5 : Foie normal (grossissement moyen) (Barthez, 2002)

III-2-1-1- Le parenchyme hépatique

Le parenchyme hépatique apparaît comme une structure finement granuleuse. Les lobes hépatiques sont peu distincts et ne sont réellement discernables que par les vaisseaux (Veines hépatiques et portes). Il y a trois grandes régions:

- * la région gauche (correspondant aux lobes moyen et latéral gauche)
- * la région centrale dans laquelle on retrouve la vésicule biliaire et les lobes carrés et médial droit.
- * la région droite (correspondant aux lobes latéral droit, et caudé) (figure 6) (Barthez, 2000)

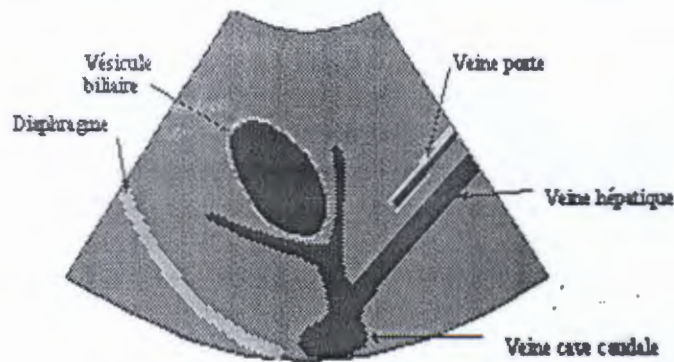


Figure 6 : Représentation schématique de la partie centrale du foie. La vésicule biliaire, la veine cave caudale, les veines hépatiques et une veine porte ont été représentées (Barthez, 2002).

III-2-1-2-Les Vaisseaux

Les veines portes ont une paroi échogène et divergent à partir de la veine porte principale, les veines hépatiques n'ont pas de paroi échogène et convergent vers la veine cave caudale. Les artères hépatiques ne sont pas visibles (Barthez, 2002).

III-2-1-3-Système biliaire

La vésicule biliaire est visible légèrement à droite de la ligne médiane, structure anéchogène ou faiblement échogène entourée d'une paroi fine (Barthez, 2002).

III-2-2-Aspect altéré du foie

Les lésions parenchymateuses diffuses sont difficiles à apprécier lors de diminution de l'échogénicité, les vaisseaux hépatiques ressortent davantage. Une diminution diffuse de l'échogénicité du parenchyme hépatique se rencontre lors d'hépatite, de lymphome..., par contre son augmentation se rencontre lors de surcharge lipidique (lipidose hépatique, hypercorticisme) et lors de cirrhoses (Barthez, 2002) (Figure :7).

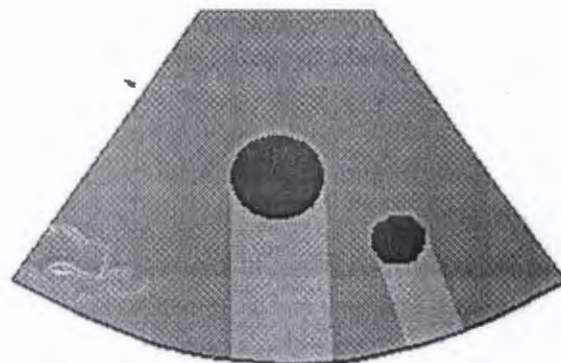


Figure 7 : Représentation schématique de deux kystes hépatiques avec renforcement postérieur (Barthez, 2002).

III-2-2-1- Lésions parenchymateuses locales nodules et masses

Les nodules hypoéchogènes peuvent être associés à de nombreuses lésions histologiques. On rencontre un ou des nodules (ou masse) hépatique hypoéchogène lors de tumeurs primitives et de cirrhose (Barthez, 2002).

III-2-2-2-Lésions vasculaires

Le foie est de taille augmentée et le parenchyme est souvent hypoéchogène. Les shunts porto-systémiques entraînent une diminution de la taille du foie associée à une atténuation ou une disparition de la vascularisation porte-intra-hépatique. Le vaisseau anormal peut être intra-hépatique ou extra-hépatique (Barthez, 2002).

III-2-2-3-Anomalie des voies biliaires**a-Vésicule biliaire**

Une dilatation de la vésicule biliaire peut être rencontrée lors d'obstruction des voies biliaires.

b-Conduit cholédoque

Le conduit cholédoque apparaît dilaté lors d'obstruction des voies biliaires, souvent secondaires à une lésion pancréatique ou duodénal (Barthez, 2002).

c- Cholestase intra-hépatique

Une cholestase intra-hépatique se manifeste par l'apparition de structure tubulaire tortueuse, de petite taille entourées d'une paroi. Des cavités biliaires peuvent également se former (Barthez, 2002).

III-2-3- Pathologies de la cirrhose

La cirrhose micronodulaire se caractérise par l'existence de cloisons régulières et épaisses, par la présence de petites nodules de régénération de taille uniforme et par l'atteinte de tous les lobules. La cirrhose macro nodulaire se caractérise par la présence de nodules de taille variable; de grandes étendues parenchyme intact ou en régénération se trouvent à l'intérieur de chaque grand nodule.

La cirrhose mixte macro nodulaire et micronodulaire peut être le résultat d'une régénération vigoureuse sur un terrain antérieurement touché par une cirrhose micronodulaire (Figure 8 ; 9) (Barthez, 2002).

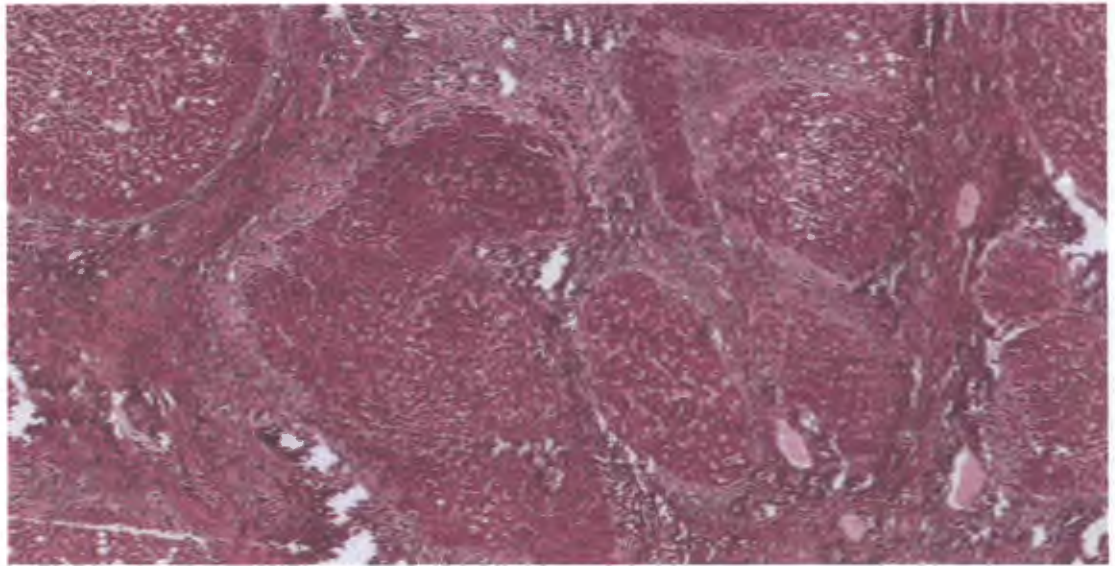


Figure 8 : Cirrhose (faible grossissement) (Barthez, 2002).

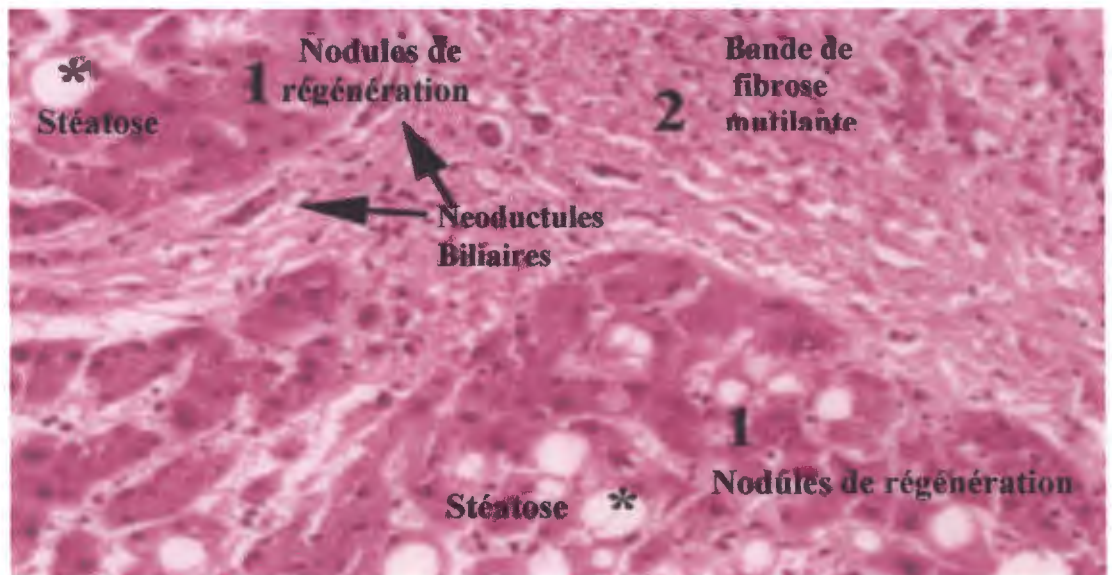


Figure 9 : Cirrhose (Fort grossissement) (Barthez, 2002).

CHAPITRE IV

L'Hépatotoxicité par les Anticancéreux

- *Les Anticancéreux*
- *L'Hépatotoxicité Médicamenteuse*

IV-1-Les Anticancéreux**IV-1-1-Définition des anticancéreux**

Les anticancéreux sont des substances utilisées en chimiothérapie anticancéreuse actuellement ce sont tous des antimétabolites certains agissent sur la division des cellules anormales (Schorderet & Borateurs, 1992).

Pour être activée, une substance devra tuer la totalité des cellules composant la tumeur. Or, cela nécessite un très haut degré de spécificité de la substance et l'emploi de doses massives, ce qui entraîne obligatoirement un effet toxique pour les cellules saines. Toutes les substances anti-cancéreuses connues à ce jour agissent de façon non sélective, mais la sensibilité des cellules cancéreuses étant beaucoup plus élevée, le tissu tumoral sera détruit en priorité (Sevenet, 1994).

IV-1-2- Relation anticancéreux-cycle cellulaire**IV-1-2-1- Anticancéreux-cycle dépendant**

Ces médicaments sont actifs sur toutes les cellules à condition que celles-ci soient dans le cycle cellulaire. Ils sont à l'opposé inactifs sur les cellules en G0, parmi ces médicaments, on retient par exemple : les agents Alkylants (Cyclophosphamides) (Lepecq, 1978).

IV-1-2-2-Anticancéreux-phase dépendant

Certains médicaments anticancéreux n'agissent que sur des cellules se trouvant à une phase donnée du cycle cellulaire. Ces agents sont dits "Phase dépendant". C'est le cas des poisons du fuseau (Vincristine) (Lepecq, 1978).

IV-1-3- Classification et mécanisme d'action des anticancéreux

Depuis la découverte du premier agent anticancéreux, l'arsenal thérapeutique s'est développé et compte maintenant plus d'une cinquantaine de principes actifs qui peuvent être classés en 5 familles selon leur mode d'action. Les médicaments anticancéreux agissent sur différentes cibles, certains interagissent directement avec l'ADN, perturbant sa réplication et/ou la synthèse protéique, d'autres agissent indirectement sur les acides nucléiques, en perturbant leur métabolisme, d'autres sur la division cellulaire (Andrieu & Colonna, 1999). (Tableau III).

IV-1-3-1- Alkylants

Ce sont des molécules chimiques qui induisant des lésions l'ADN. Ces composés organiques électrophiles se fixent par des liaisons covalentes à certains des atomes constituant les bases puriques et pyrimidique de l'ADN.

Ils sont bifonctionnels, c'est-à-dire capables de fixer sur 2 atomes suffisamment proches. Il en résulte des pontages entre les 2 brins d'ADN (pontage inter brin) ou au sein d'un même brin (pontage intra brin). Ces pontages sont responsables d'un défaut de réplication de l'ADN et donc la mort cellulaire (Scotté et al., 2002). (agent cytotoxique) (Sevenet, 1994).

IV-1-3-2-Antimétabolites

Ces médicaments ont un rôle clé dans le métabolisme cellulaire puisque ce sont des analogues structuraux de composés impliqués dans la synthèse des bases nucléiques. Leur action est maximale en phase S du cycle cellulaire, dans celui-ci bloque la multiplication cellulaire (Sevenet, 1994), comme les Antifolate (Scotté et al., 2002). (Figure 10).

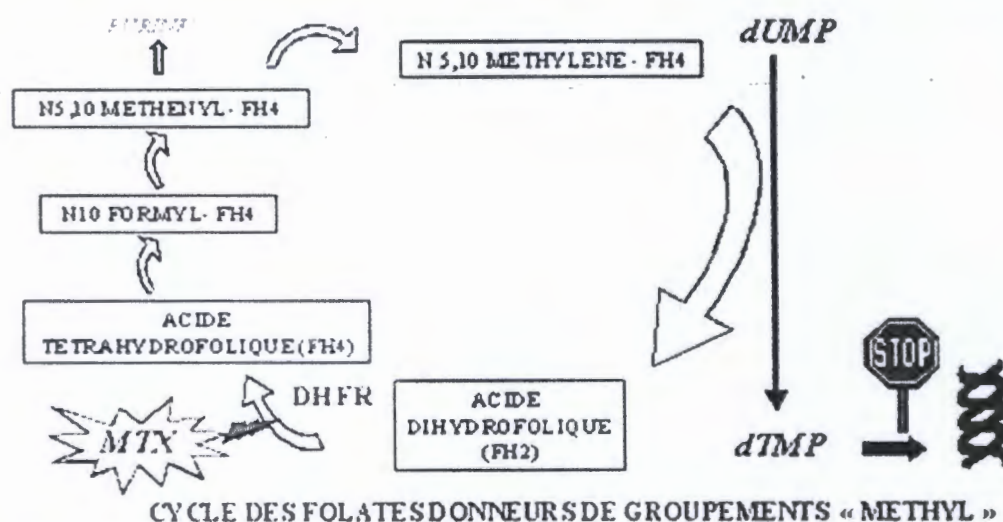


Figure 10: Mécanisme d'action des Antifolates (Bentué-Ferrer, 2002).

IV-1-3-3- Poisons du fuseau

Les agents du fuseau regroupent les alcaloïdes de la pervenche (Vincristine et Vinblastine) et les Taxanes (le paclitaxel et docétaxel).

Ces agents agissent sur le fuseau mitotique en se fixant sur la tubuline libre, inhibant ainsi sa polymérisation en microtubules.

Ils provoquent également la dépolymérisation des microtubules constitués. Les cellules sont alors bloquées en métaphase (Scotté et al., 2002).

IV-1-3-4- Intercalant

Cette dénomination permet de regrouper des médicaments établissant *in vitro* une lésion intercalative entre deux paires adjacentes de bases de l'ADN (Schordert & Borateurs, 1992).

Ces agents intercalants se positionnent au niveau du complexe Topoisomérase II-ADN et stabilisent les coupures double brin effectuées par la Topoisomérase II, inhibant la poursuite de la réplication et de la transcription (Pouillart, 2001) (Figure 11).

MECANISMES D'ACTION

✓ Intercalation dans L'ADN.

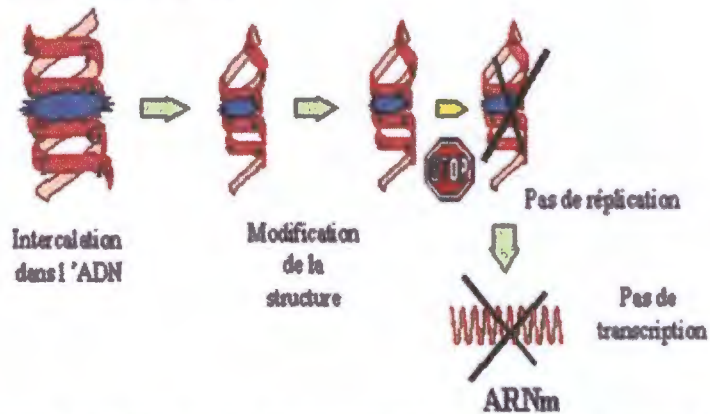


Figure 11: Mécanisme d'action des substances intercalantes (Bentué-Ferrer, 2002).

IV-1-3-5- Les inhibiteurs de la Topo isomérase I

Les inhibiteurs de Topo isomérase I, de développement récent, sont des dérivés de la **Camptothécine**, alcaloïde isolé, qui stabilise les complexes Topoisomérase I-ADN, empêchant la réplication de l'ADN (Scotté et al., 2002) (Figure 12).

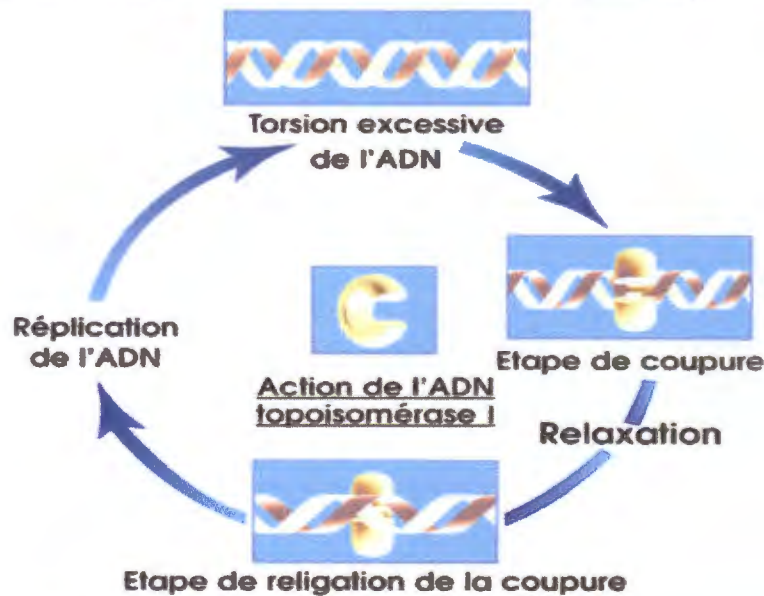


Figure 12 : Les inhibiteurs d'ADN topoisomérases (Bentué-Ferrer, 2002).

IV-1-3-5-Agents divers

- Agent inhibant les Topo isomérase (Anti-Topo isomérase).
- Agent inhibant la synthèse protéique au niveau des ribosomes (Sevenet, 1994).

Le Tableau II résume le mode d'action connu à ce jour de quelques uns de ces médicaments (Isselbacher *et al.*, 1994).

Tableau II : Action générale et particularités de quelques agents cytotoxiques actuellement employés dans la chimiothérapie (Isselbacher *et al.*, 1994 in Deschesnes, 1998)

Classe d'agents cytotoxiques	Nom	Action générale	Cancer traité
Agent Alkylant	Action générale Cis-platinum Melphalan	-Inibe la synthèse d'ADN par formation des liens covalents entre les acides nucléiques. -Ajoute un groupe Alkyl Guanines position (N-7) ou sur l'adénines et cytidines positions (N ou O). -Agents mutagènes et cancérigènes à long terme qui entraînent le développement de la leucémie. -entraînent de sévères dommages aux gonades. -Actifs durant tout le cycle cellulaire sans spécificité de phases. -Composé à base de platine (métal lourde). -Produits des liens covalents entre les brins d'ADN. -Dérive de phénylalanine.	-Testicules -Vessie -Ovaires -Tête/ cou -Poumon -Leucémie.
Antimétaboliques Antitumoraux (Anthracyclines)	Doxorubicine (Adriamycine) Bléomycine	-Agents qui s'intercalent dans l'ADN. -Produisent des coupures sur les 2 brins en interagissant avec les topoisomérases II. -Gèrent des radicaux libres. - Actifs durant tout le cycle cellulaire sans spécificité de phases. - Interagit simultanément avec le Fe ⁺² et l'ADN pour provoquer des coupures doubles et simples brins et des radicaux libres; -Toxique durant les phases G2-M du cycle;	-Vessie -Poumon -Sein -Estomac -Leucémie -Prostate -Tête et cou -Testicules -Mladie d'Hodgkin
Alcaloïdes (extraits de plantes) -Vinca Alcaloïdes -Taxanes - Epipodophillotoxines	Vincristine Vinblastine Taxol (baclitaxe) Etoposide (VP-16) Teniposide (VM-26)	-Inhibe l'assemblage des microtubules en se liant à la tubuline: -Actif durant la phase-M du cycle cellulaire; -Stabilise les microtubules pour prévenir leur Désassemblage. -Interagissent avec les topoisomérases II pour inhiber leur capacité de réunion des 2 brins d'ADN. menant à la fragmentation de l'ADN; -Entraînent le développement de leucémie 3 ans après le traitement;	-Tcémie -Testicule -Sein - Poumon - Ovaires -Sein -Tête/cou - Sein - Poumon - Ovaires -Leucémie
-Antimétabolites -Analogue de pyrimidine	Methotrexate 5-FU Fluorouracil	-Antifolate qui s'incorpore dans l'ADN ou l'ARN pour inhiber la dihydrofolate reductase responsable de maintenir le pool de tétrahydrofolate impliqué dans la synthèse des purines et du thymidylate. Inhibe donc la synthèse de l'ADN: -Spécifique à la phase-S du cycle cellulaire; -De structure similaire à l'uracil. le 5-FU bloque la méthylation de l'acide désoxyuridylique en acide thymidylique. La synthèse d'ADN et d'ARN est alors entravée;	-Tête/cou -Sein -Leucémie -Maladie d'Hdgkin -Oesophage -Estomac -Pancréas -Colo-rectume

IV-2-L'hépatotoxicité médicamenteuse

Tous les médicaments quelque soient leurs voies d'absorption passent par le réseau vasculaire hépatique. Les structures épithéliales et conjonctives du foie ont la faculté de capter, d'absorber, de métaboliser et d'excréter ou d'accumuler presque tous les composants chimiques (Nezelof, 1983).

L'Hépatotoxicité est un effet indésirable pouvant survenir avec beaucoup de médicaments et rares sont les médicaments pour lesquels on n'a pas rapporté des cas d'hépatite. D'autre part, le type d'Hépatotoxicité (fulminante, cholestatique, chronique) diffère fortement d'un médicament à l'autre (Larrey, 2000).

On peut estimer d'après des revues générales de la littérature que près de 200 médicaments ont provoqués des troubles hépatiques de façon tout à fait exceptionnelle ou de façon plus fréquente, pouvant aller jusqu'a l'interdiction de leur utilisation (Nezelof,1993).

Une des fonctions du foie est de permettre la transformation des médicaments liposolubles en composés hydrosolubles : l'oxydation des produits réalisées par le cytochrome P450 crée des groupes fonctionnelles sur lesquels des petites molécules polaires peuvent être ajoutées et éliminées dans la bile ou les urines.

En général, l'oxydation des médicaments aboutit à la formation de métabolites stables. Cependant, des métabolites instables, réactifs, sont parfois formés. Ces métabolites ont en commun la possibilité de se fixer sur les divers constituants de la cellule, en particulier les macromolécules hépatiques (Acide nucléique, protéines, lipides insaturés) par une liaison chimique covalente irréversible. Ce complexe macromolécule-métabolite réactif s'accumule dans le foie et est responsable de différentes lésions moléculaires entraînant des modifications structurales et fonctionnelles de la cellule qui peuvent conduire à la nécrose cellulaire (Bouvenot et al., 1995) (figure :13).

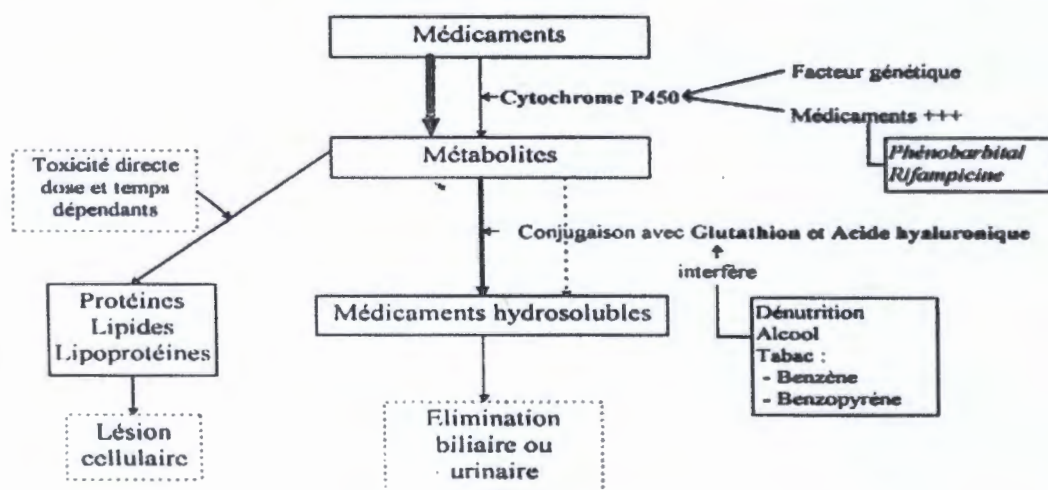


Figure 13: Foie et médicaments (Lisfranc, 2006).

Les médicaments peuvent provoquer des hépatites aiguës cytolytiques, cholestatiques ou mixtes.

IV-2-1-1-Hépatites aiguës cytolytiques

La lésion principale est une nécrose hépatocytaire après dominance centro-lobulaire. Le tableau clinique varie selon l'intensité de l'hépatite, de l'élévation isolée des transaminases à l'hépatite fulminante qui fait la gravité de ces atteintes. La réadministration du médicament doit être proscrite car la reprise d'un seul comprimé est susceptible de provoquer une hépatite fulminante mortelle (Bouvenot et al, 1995).

IV-2-1-2-Hépatites aiguës cholestatiques

La lésion principale est une Cholestase intra hépatocytaire ou canaliculaire, le plus souvent centro-lobulaire. Le tableau clinique varie selon l'intensité de l'hépatite : Cholestase anictérique (élévation de la GGT et des phosphatases alcalines) ou ictérique. Dans ce type d'hépatite, le risque de décès est habituellement absent en revanche, à l'arrêt du traitement la régression de la Cholestase peut être tentée (Bouvenot et al., 1995).

IV-2-1-3-Hépatite aiguë mixte

Elle associe les deux lésions précédentes à degrés divers (Bouvenot et al, 1995). Les principaux médicaments ayant été accusés de pouvoir provoquer des Hépatites médicamenteuses aiguës sont donnés dans le tableau IV ci-dessous avec plusieurs classes de médicaments et des exemples du type de lésions hépatiques produites par ceux-ci :

Tableau III : Principaux médicaments ayant été accusés de pouvoir provoqué des hépatites médicamenteuses aiguës (Berenguer, 1997).

CLASSE DES MÉDICAMENTS	DÉNOMINATIONS COMMUNES	TYPE DE L'ICTERE (mécanisme)
Anesthésiques	Halothane (ou fluothane)	Cytolytique (métabolite toxique ?)
Antibiotiques	Erythromycine (seulement estolate ou propionyl lauryl sulfate)	mixte (mécanisme inconnu)
	Oléandomycine (seulement sous forme de TAO)	mixte (mécanisme inconnu)
	Tétracycline (seulement si tétracycline-base i.v. à dose supra-thérapeutique)	cytolytique (toxicité vraie, dose-dépendante)
	Acide clavulanique + Amoxiciline	cholestatique (cholangiol)
Anticoagulants	Phényl-indane dione (Pindione®)	mixte (mécanisme immuno-allergique probable)
Antidiabétiques	Tous les sulfamides hypoglycémiants	cholestatiques (mécanisme inconnu)
Antifongiques	Kétokonazole (Nizoral®)	cytolytique
Antihypertensifs	Alpha-méthyl-dopa (Aldomet®) Acide tiénilique (Diflurex®)	cytolytique
Antileucémiques et anticancéreux	Presque tous, et en particulier les anti-foliques	mixte (mécanisme inconnu ; toxicité du méthotrexate non métabolisé ?)
Antirhumatismaux	Indométhacine (Indocid®)	cytolytique ou mixte
	Phénylbutazone (Butazolidine®)	cytolytique ou mixte
	La plupart des anti-inflammatoires non stéroïdiens	mixte
Antituberculeux	Isoniazide (Rimifon®)	cytolytique
	Pyrazinamide (Pirilène®)	cytolytique
	Rifampicine (?)	"induit" l'hépatotoxicité de l'isoniazide
	Streptomycine (?)	mixte
Hormones	Celles des hormones mâles alkylées sur le 17-C	cholestatique
	Oestro-progestatifs	mixte
	Association "Pilule"-TAO	cholestatique
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	Iproniazide (Marsilid®)	cytolytique
Phénothiazines et psycholéptiques divers	Chlorpromazine	cholestatique
Sédatifs, antiépileptiques et tranquillisants	Barbituriques	mixte
	Hydantoïnes	mixte
	Valproate de Na (Dépakine®)	cytolytique + stéatose
Sulfamides antibactériens	Pratiquement tous	mixte

IV-2-1-Toxicité hépatique par les anticancéreux

Elle reste mal connue, les causes de perturbations fonctionnelles hépatiques sont multiples chez des sujets recevant un traitement anticancéreux, immunodéprimés, par fois polytransfusés, et soumis à de nombreux autres médicaments, les perturbations sont nullement spécifiques et la pratique de la biopsie hépatique reste rare surtout chez les sujets dont la probabilité de longue survie est minime. Il est donc logique de réduire les doses des agents à élimination principalement hépato-biliaire (anthracycline, amino-anthraquinones, alkylants, podophylotoxines) de 30 à 50% en cas d'hyperbilirubinémie >2N. Il n'existe pas de règle précise d'adaptation des doses d'un médicament anticancéreux en cas d'anomalies fonctionnelles hépatiques.

L'hépatotoxicité chronique due au méthotrexate est la mieux connue : administré en monochimiothérapie de longue durée, cet anticancéreux induit des signes de cytolyse se chez 5-15% des sujets traités. La persistance de ces anomalies au-delà de 3 mois justifie la pratique d'une biopsie hépatique : tous des tableaux sont possibles, de l'hépatite chronique persistante à l'hépatite chronique agressive, voire à la cirrhose. La constatation de telles anomalies biologique impose l'interruption du traitement La Cytarabine utilisée essentiellement dans le traitement des hémopathies malignes, à une toxicité similaire, dont l'incidence n'est pas estimé avec précision (Schorderet, 1989).

IV-2-2-Complications hépatiques de la chimiothérapie

L'hépatotoxicité peut se manifester sous trois formes essentielles : l'atteinte cellulaire avec hépatite toxique, la maladie veino-occlusive et la fibrose chronique (Abraham et al, 1997).

IV-2-2-1-Perturbations biologiques

Elles sont le plus souvent liées à une toxicité directe du produit ou de ses métabolites. Et s'observent en cours de traitement. sur le plan biologique, on note une élévation des transaminases éventuellement associée à une stéatose ou cholestase (6-mercaptopurine, azathioprine). Cette toxicité est particulièrement importante pour la L-asparaginase qui peut entraîner une cytolyse hépatique avec chute de la synthèse protéique (albumine, lipoprotéines, facteurs de la coagulation fibrinogène) et qui nécessite une surveillance attentive du bilan hépatique, du bilan protidique et de la coagulation. De même, une cytolyse hépatique s'observe dans environ 25% des cas après administration de cytarabine (Abraham et al, 1997).

IV-2-2-2-Maladie veino-occlusive

Elle résulte d'une toxicité directe de la chimiothérapie au niveau de l'endothélium vasculaire des petites veines sus-hépatique avec comme corollaire histologique une occlusion des veines centro-lobulaires et nécrose centro-lobulaires associée. Elle peut s'observer avec différents produits : l'association actinomycine D-vineristine ; cyclophosphamide, la mitomycine C, le busulfan et la carmustine utilisés à hautes doses

(conditionnement de greffe de moelle); l'azothioprine ; la 6-mercaptopurine ; la cytarabine ; la dacarbazine et la 6-thioguanine.Elle survient dans 10% à 20% des allogreffes et se grève d'un taux de mortalité non négligeable(Abraham et al.,1997).

IV-2-2-3-Fibrose hépatique

Quelques cas ont été rapportés après traitement au long cours par du méthotrexate *per os* mais ceci reste rare (Abraham et al., 1997).

IV-2-3-Exemple de traitement par un anticancéreux

Chez des animaux traité par une dose unique thérapeutique par voie orale ;Les perturbations physiologiques observées par des tests histologiques effectuée sur les foies des animaux sacrifiés 1 semaine , 2 semaines et 3 semaines après l'administration a donné les coupes ci-dessous (Benguedouar et al., 2006):

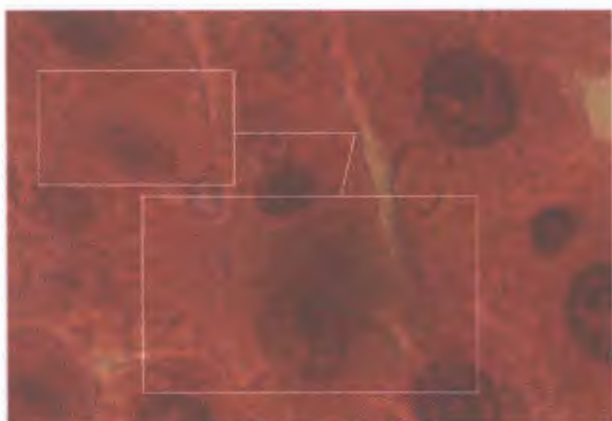


Figure 14: Etat du tissu hépatique chez un rat après une semaine de traitement

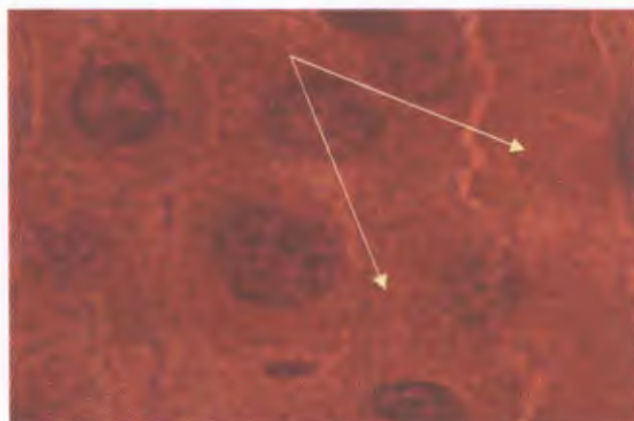


Figure 15 : Etat du tissu hépatique chez un rat après deux semaines de traitement

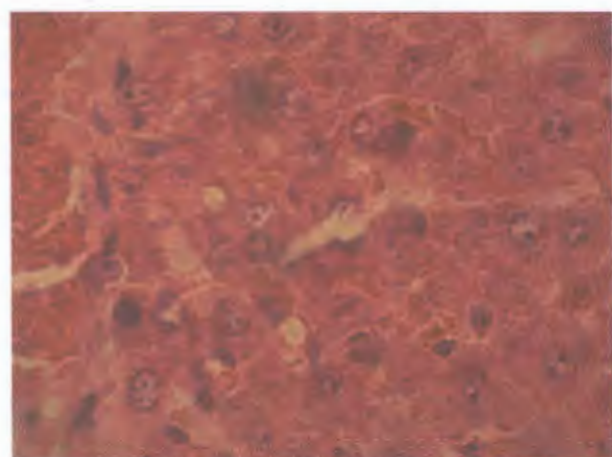


Figure 16: Etat du tissu hépatique chez un rat après trois semaines de traitement

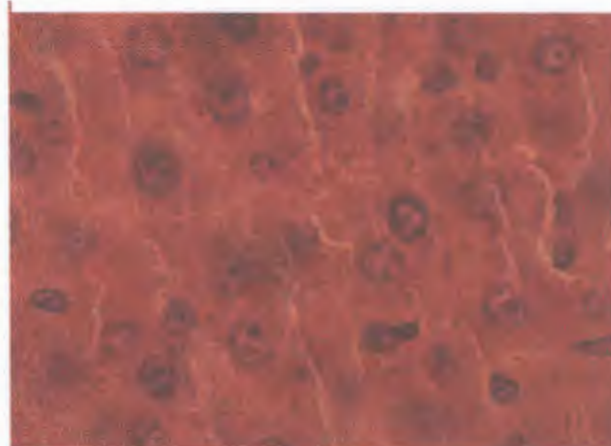


Figure 17 : Etat du tissu hépatique chez un témoin

La figure 14 montre la coupe histologique du foie d'animaux traités après une semaine nous pouvons y déceler une hyperpigmentation des noyaux aussi qu'une dégénérescence, présenté par des noyaux non définis.

A la deuxième semaine. (figure 15) il y a une augmentation du tissu interstitiel, hypertrophie du tissu, avec apparence d'un état œdématisée du tissu.

A la troisième semaine (figure 16), le tissu présente une hépatisation jaune expliquant la dégénérescence lipidique, ce qui confirme les lésions du tissu hépatique.

Ce traitement administré en une seule fois a pour induit des lésions graves de hépatocellulaires (Benguedouar et al., 2006).

DISCUSSION

Le foie est un organe très important, aussi bien par sa taille que par le rôle qu'il assure au niveau physiologique. D'une extraordinaire polyvalence métabolique : fonction glycogénique régulant le taux de glucose sanguin, fonction de synthèse des protéines (sérum-albumine, fibrogène complexe prothrombine), fonction de synthèse et de dégradation des lipides, fonction uréogénétique (élimination sous forme d'urée de substances produites par la dégradation des acides aminés), fonction biliaire et enfin fonction de détoxification (transformation des xénobiotiques et de toxiques) (Cotin, 1997).

Le tissu hépatique est soumis aux effets toxiques pour plusieurs raisons. D'abord la plupart des toxiques pénètrent dans l'organisme par le tube digestif, et après l'absorption ils sont transportés par la veine porte vers le foie. Ensuite, le foie à forte concentration en sites de liaisons et enzymes métabolisme des xénobiotiques (principalement les cytochromes P450) qui rendent la plupart des toxiques moins actifs et plus hydrosolubles, et ainsi plus facilement excrétable (Zimmerman, 1992).

Les cytochromes P450 peuvent aussi être impliqués dans les réactions toxiques pour l'organisme. En effet, la formation d'intermédiaires réactifs tels que les époxydes ou l'activation de carcinogènes chimiques et leur liaison covalente aux macromolécules cellulaires sont responsables des processus de cytotoxicité. Maître d'oeuvre du métabolisme intermédiaire, le foie est le principal site et parfois le seul, capable de neutraliser les substances toxiques produites par le catabolisme. La transformation d'ammoniaque toxique en urée non toxique est l'exemple le plus représentatif de la détoxification hépatique (Dore, 1986).

Les différentes pathologies hépatiques peuvent être la résultante de plusieurs étiologies. Cependant, la plupart d'entre elles sont d'origine infectieuse, toxique ou congénitale. Toutes les catégories d'âge et les deux sexes confondus sont exposés à ce type d'affections.

Le présent travail tente d'évaluer les fonctions hépatiques au cours d'un traitement par des médicaments cytotoxiques tels que les anticancéreux. Les éventuelles altérations hépatiques secondaires à ce type de médicament sont connues sous le nom d'hépatite médicamenteuse. La pathologie hépatique médicamenteuse est donc complexe, avec une symptomatologie changeante, elle peut imiter nombreux autres troubles hépatiques. En cas d'utilisation de médicament pouvant provoquer l'apparition d'une hépatite médicamenteuse, nous pouvons observer trois formes cliniques d'hépatites: l'hépatite cholestatique, cytolytique et mixte.

L'augmentation de la bilirubine conjuguée de phosphatase alcaline, cholestérol avec transaminase normale ou modérément élevée, Ig normale traduit un cas de cholestase pur. Pouvant expliquer une hépatite cholestatique par toxicité. Il existe une forme d'hépatite cholestatique, d'hypersensibilité où l'intensité est variable.

Les atteintes caractérisées par un tableau clinique voisin de celui des hépatites virales. Induit avec des chiffres : augmentation des transaminases, diminution des facteurs de coagulation et un taux de globulines normal, traduisent une hépatite cytolytique, mais dans le 1/5^{ème} des cas une évolution vers l'insuffisance hépatocellulaire grave peut survenir.

En cas de formes mixtes : les signes cliniques et biologiques de l'hépatite cholestatique et de l'hépatite cytolitique sont observés, c'est la forme la plus fréquente.

Il est possible mais pas moins difficile, d'identifier les diverses atteintes hépatiques, ceci en se basant sur l'évaluation des anomalies fonctionnelles en présence. L'investigation de ce type d'anomalies est complexe, puisque faisant appel à de nombreux examens tant biologiques que médicaux ou radiologiques.

L'exploration des fonctions hépatiques complexes au cours d'une atteinte personnalisée telle qu'une hépatite médicamenteuse, consiste en la combinaison d'un certain nombre d'épreuves biologiques pouvant apporter quelques réponses quand aux éventuelles anomalies fonctionnelles observées. L'examen des paramètres biochimiques marqueurs de la fonction hépatique (les transaminases, phosphatase alcaline, γ -GT, bilirubine, Protéines plasmatiques), permet d'identifier le type d'altération hépatique.

Ainsi la mesure des activités enzymatiques des enzymes telles que l'Alat, l'Asat, peuvent apporter des indications sur l'état du tissu hépatique. Sachant que la localisation de la TGO est plasmatique et la TGP cytosolique, l'augmentation des activités sériques de ces deux enzymes reflète une lésion hépatocellulaires.

La mesure de l'activité de la phosphatase alcaline permet de déceler lors d'une augmentation, une anomalie de l'excrétion de la bile, cette hausse constitue la marque distinctive d'une cholestase qui est due à une synthèse accrue et non à une fuite hépatocytaire de la bile. Les taux de γ -GT suivent habituellement ceux de la phosphatase alcaline, la hausse exagérée est souvent observée en présence d'une affection hépatique alcoolique (Simon, 1992). Le MDA apparaît aujourd'hui comme le meilleur marqueur pour détecter la présence d'une peroxydation lipidique (Jadot, 1994).

Le dysfonctionnement hépatique peut se manifester par une augmentation de la bilirubine, ses taux sériques représentent un indicateur peu sensible de la maladie hépatique mais ils donnent une idée sur le fonctionnement global du foie.

L'installation d'une hépatopathie chronique entraîne des taux sériques de protéine anormaux, s'agissant d'une diminution de l'albuminémie en cas de dysfonction hépatique grave, le plus souvent de cirrhose avancée. Les complexes de lipoprotéines présentent souvent des anomalies en cas de maladie hépatique, mais ils ne sont pas régulièrement évalués. La cholestérolémie est souvent basse dans l'insuffisance de cholestase prolongée, des hypertriglycémies surviennent parfois en cas d'hépatopathies alcooliques (Simon, 1992)

La prolongation du temps de prothrombine indique une dysfonction assez grave (sudderth et al, 1979). Le résultat anormal qui accompagne parfois la choléstase chronique montre plutôt une malabsorption de la vitamine K qu'un retentissement de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation. Une amélioration du temps de prothrombine après l'administration parentérale de vitamine K favorise d'avantage un diagnostic de choléstase que l'insuffisance hépatocellulaire, mais il y a trop d'exceptions à cette règle pour qu'elle constitue un signe diagnostique fiable (Simon, 1992).

Principal de la clairance des médicaments de leur biotransformation et de leur excrétion. Les atteintes couvrant un large spectre, depuis la perturbation non spécifique légère jusqu'à la nécrose hépatique fulminante. Les deux plus courantes, toutefois sont l'inflammation aiguë et la cholestase qui peuvent simuler respectivement hépatite virale et l'obstruction biliaire. D'autres types de maladies chroniques et aiguës surviennent aussi.

L'utilisation des anticancéreux tel que le méthotrexate. Les réaction chroniques, comme la fibrose due au méthotrexate et les adénomes attribuables à la contraception orale, sont plus insidieuses et nécessitent une exposition prolongée au produit. La biopsie hépatique apporte parfois des renseignements clés sur certaines lésions d'origine médicamenteuse, mais le plus souvent l'image histologique est non spécifique ou encore évoque d'autre hépatopathies primitives. Somme, toute, le diagnostic d'une affection médicamenteuse demeure fréquemment incertain ou non prouvé, même après une évaluation sérieuse du patient. Le pronostic est variable. La lésion aiguë guérit d'ordinaire avec le retrait du médicament incriminé. Mais la nécrose aiguë grave peut se révéler fatale ou évoluer vers la cicatrisation postnécrotique (Wong et al., 1992).

Sur le plan histologique, la cytolysse hépatique est caractérisée par l'inflammation des espaces portes par des cellules inflammatoires.

L'hépatite chronique est qualifiée de bénigne lorsque l'inflammation est limitée à l'espace porte. Elle est qualifiée de modérément grave lorsque l'infiltration s'étend aux parenchymes (Foyers de nécrose paracellulaire).

Les signes cliniques d'une hépatopathie induite par l'administration des médicaments anticancéreux tel que CCNU (un Nitrosouré).

On montré l'apparition d'une hépatopathie retardée et persistante se manifestant par la dilatation des canalicules biliaire, l'infiltration cellulaire et l'œdème de l'espace porte permettant d'identifier la ténue hépatique comme étant du type choléstatique appuyée par :

- Une augmentation de la phosphatase alcaline constante.
- Une augmentation de Transaminase résulte à une réaction inflammatoire est tardivement l'apparition de nécrose cellulaire.

CONCLUSION

La chimiothérapie anticancéreuse, à pour but d'éliminer les cellules cancéreuses dans l'ensemble des tissus.

Un certain nombre de substances médicamenteuses sont utilisées actuellement en thérapie, en dehors des effets thérapeutiques de ces agents cliniques, ils présentent des effets secondaires de toxicité sur les cellules saines de l'organisme, telle que les hépatocytes médicamenteuses.

L'étude de l'hépatotoxicité médicamenteuse a conduit dans le cas des anticancéreux, à révéler des atteintes tissulaires graves dont l'exploration se résume à établir l'état des tissus par des mesures biochimiques (enzymes et substrats) et biologiques (histologiques) exprimant les dysfonctionnements éventuels.

BIBLIOGRAPHIE

- ❖ Abraham- Jaillon CH, Andrien JM & Clonna P. (1997). Source : cancers évaluation, traitement et surveillance. Edition ESTEM, Paris.P :98.
- ❖ Adams P. (1992) : Hépatopathie héréditaire, Données des Centers for Disease Control and Prevention.
- ❖ Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W & Fu PC. (1974). Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem.* **20**; P: 470-475.
aminotransferasa en suero sanguineo humano. *Quim Clin.* **6** ; PP : 235-239. (Selon Biosystems).
- ❖ Andrieu JM & Colonna P. (1999). Document Medespace. Source: cancer; Evaluation, traitement et surveillance. Edition, Estem JM, Paris. P: 125.
- ❖ Approved recommendatins (1985) on Ifcc Methods for the Measurement of Catalytic concentration of enzymes. Part 2: Ifcc method for Aspartate aminotransferase (EC 2.6.1.1). *J Clin Chem Clin Biochem* (1986). **24**; PP: 497-510.
- ❖ Bain VG & Ma M. (1992). Hépatite Chronique. Données des Centers for Disease Control and Prevention.
- ❖ Barthez P. (2002). Imagerie du Foie et de Pancréa. Faculté de médecine ULP, Strasbourg.
- ❖ Benhamou JP, Belghiti J & Durand F. (2000). Maladies du foie et des voies biliaires. 4^{ème} édition par Flammarion Médecine sciences, Paris. PP : 6-17, 55.
- ❖ Benhamou JP, Sarles H & Gérolami A. (1976). Foie, Pancréas, Voies biliaires. 2^{ème} édition par Flammarion Médecine sciences, Paris. P : 68.
- ❖ Benhamou JP. (1980). Foie, Pancréas, Voies biliaires. 3^{ème} édition par Flammarion Médecine sciences, Paris. PP : 165-167.
- ❖ Bentué Ferrer D. (2002). Pharmacologie des anticancereux (Hormonothérapie inclse) classification, mode d'action, Principaux effets indésirables.
- ❖ Bergeron M & Dufour JC. (2003). Imagerie du foie et du Pancréas s. Volume 19 (N^o 6-7). Editeurs SRMS : Société de la Reue Médecine Sciences.
- ❖ Bernard S. (1989). Biochimie clinique. 2^{ème} édition Maloine, Paris. PP: 163-164.
- ❖ Benguedouar L, Alyane M & Lahouel M. (2006). Etude de l'effet prooxydant des médicaments anticancéreux (Epirubicine). Laboratoire de phytopharmacologie, Faculté des Sciences. Université de Jijel.
- ❖ Bernguer M. (1997). Servico de hepato-gastroenterologia Hospital universitario. La Fe, Valencia, Spain.

- ❖ Borel J. (2002). Comment prescrire et interpréter un examen de biochimie. 2^{ème} édition Poradel.
- ❖ Borel JB & Maquart FX. (1999). Biochimie pour le clinicien. Edition Frison Roche. PP : 200-226.
- ❖ Borg J & Reber A. (2004). Biochimie Métabolique. Edition Elipses, Paris, PP : 44-45.
- ❖ Bousseboua H. (2002). Microbiologie générale. Edition de l'Université Mentouri, Constantine. P : 213.
- ❖ Bouvenot B. (1995). Pathologie médicale ; gastroentérologie hépatique. Edition Masson, Paris. P : 311.
- ❖ Bouvenot G, Devulder B, Guillevin L, Quencan P & Schaeffer A. (1995). Pathologie médicale. 4^{ème} édition Masson, Paris. P : 249.
- ❖ Burstein M, Scholnik HK & Morfin R. (1980). Rapid method for the isolation of lipoprotein from human serum by precipitation with polyanions. Scand J Clin Invest. 40; PP: 583-595. (selon Biosystems).
- ❖ Cabanne F & Bonenfant JL. (1980). Anatomie Pathologie, Principe de pathologie générale et spéciale. Edition Maloine S.A, Paris. PP : 836-838, 846.
- ❖ Cabanne F. (1976). Anatomie Pathologie. Edition Bonne Faut. P : 125.
- ❖ Campbell PN & Smith AD. (2002). Biochimie Illustrée. 4^{ème} édition Maloin, Paris. P : 190.
- ❖ Carip C et Tonet F. (2000). Physiologie : Bases physiologique de la diététique. Groupe de recherche enduction nutritionnelle. 2^{ème} édition. PP : 168-169.
- ❖ Cerf M et al. (1978). Physiologie : Physiologie endocrinienne et métabolique. Physiologie digestive. TOME I. JB, bailliése, Paris. PP : 299-346.
- ❖ Choaui A. (1995). Foie et voies biliaires. Office des publications universitaires. P :25.
- ❖ Cotin S. (1997). Anatomie du foie. Thèse, AnnexeC. AISIM.
- ❖ Devita VT, Hellmans S & Nberga R. (1989). Principals of chemotherapy in cancer. Espagne. Eds.
- ❖ Domart A. (1989). Larousse médicale. Entreprise nationale du livre Larousse. P :61.
- ❖ Franck C. (1992). Toxicologie, données générales. Edition Masson. PP : 177-182.
- ❖ Gardner E, Gray DJ & O'Rahillyr R. (1979). Anatomie. Edition Doin. Volume 2. PP : 375-379.

- ❖ Gella FJ, Olivella T, Cruz Pasteur M, Arenas J, Moreno R, Durban R & Gomez JA. (1985). A simple procedure for routine determination of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase with pyridoxal phosphate. *Clin Chem Acta*. 153; PP:241-247.
- ❖ George T & Pawlina W. (1999). *Histologie Tutorial*. University of Florida College of medicine.
- ❖ Gimenez F, Brazier M, Calop J, Dine T & Tchiakpé L. (2002). *Pharmacir chimique et thérapeutique*. 2^{ème} édition Masson. P : 314.
- ❖ Gounelle H & Laroux N. (1998). *L'homme "Introduction aux soins infirmiers"*. Edition en A.P Place Emir Abdlkader, Alger. PP : 319-324.
- ❖ Grove TH. (1979). Effect of reagent ph on determination of high density lipoprotein by precipitation with sodium phosphotungstate-magnesium. *Clin Chem*. 25. PP: 560-564. (selon Biosystems).
- ❖ Guyder D. (2005). *Sémiologie du foie et des voies biliaires*. Univ- Rennes 1-Poycopié Médecine M2.
- ❖ Howard J & Worman MD. (1999). *Common Laboratory tests in liver disease. The liver disorders*. Lowel House. P: 101.
- ❖ Huguer R. (1996). *Diagnostic difficile en médecine interne*. Volume 5. Edition Maloine. PP : 165-169.
- ❖ Issellabacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS & Kasper DL. (1994). *Harrison's principles of internal medicin*. McGraw-Hill Inc. 74-380: 1814-1882.
- ❖ Jadot G. (1994). *Antioxydants et Viellissement*. Science et Recherche. John Libbey eurtex, Paris. P : 312.
- ❖ Kruh J. (1983). *Biochimie : "études médicales et biologiques et métabolismes"*. Herman collection.
- ❖ Lahouel M, Boulkour S, Segueni N & Fillastre JP. (2004). *Pharmacologie expérimentale: Effet protecteur des flavonoïdes contre la toxicité de vinblastine, du Cyclophosphamide et du Paracétamol par inhibition de la peroxydation lipidique et augmentation du glutathion hépatique*. *Pathologie Biologique*. PP : 314-322.
- ❖ Lamare J. (1995). *Dictionnaire des termes de médicale*. 24^{ème} edition Maloine.P : 69.
- ❖ Larrey D. (2000). *Service d'hépto-gastroenterologie*. CHU de Montpellier.
- ❖ Lechat P. (1995). *Abrégés de Pharmacologie médicale*. Edition Masson. P : 65.

- ❖ Legheand J (1979). Mécanisme d'action des agents anticancéreux. Edition Maloin. PP : 371-385.
- ❖ Lepecq JB. (1978). Mécanisme d'actions des substances antitumorales. Edition Hermann, Paris. P : 89.
- ❖ Lisfranc J. (2007). Hépatogastroenterologie : Foie et médicament. Univ-St-etienne, France.
- ❖ Meiattini F, Prencip L, Bardeli F, Giannini G & Tarli P. (1978). The 4-hydroxybenzoate/4-aminophenazone chromogenic system used in the enzymatic determination of serum cholesterol. *Clin Chem.* **24**; PP: 2161-2165.
- ❖ Meyers FH, Goldfer A & Jawetz E.(1995). Pharmacologie clinique. Edition Piccin university de California. PP: 536-538.
- ❖ Morin Y. (1997). Petit Larousse de Médecine. Paris. P : 288.
- ❖ Murray RK, Granner DK, Mayes PA & Rodwell VW. (2003). Biochimie de HARPER. Edition de Bock université Canada. PP : 869-870.
- ❖ Nendine C. (1986). Nouveau Larousse médical. Edition Larousse P : 406.
- ❖ Nezelof C. (1983). Nouvelles acquisition en pathologie HERMANN. PP : 23-26.
- ❖ Pecher JC, Cool. (1985). Les infections. P : 355.
- ❖ Pol S & Fontaine H. (1998). Hépatites virales. *encycl. Med. chir* (elsevier, Paris) Maladies infectieuses-8-065-F-10, Pédiatrie, 4-310-C-10.
- ❖ Pouillart P. (2001). pharmacologie des cytotoxiques anticancéreux. In : Morere H, Mornex F, Piccart M & Nabholz JM. Eds. Thérapeutique de cancer. Springer-Verlog, France. PP : 51-75.
- ❖ Prescoh LM, Harley JP & Klein DA. (2003). Microbiologie. 2^{ème} édition de Bock Université. PP : 890-891.
- ❖ Ramboud JC & Risard A. (1995). Cas clinique en hépatogastroentérologie. Edition médecine Science, Flammarion.
- ❖ Schorderet M & Borateurs C. (1989). Pharmacologie des concepts fondamentaux aux Applications thérapeutique. Volume 2. Edition Frison-Roche, Paris. PP : 804-805.
- ❖ Schorderet M & Borateurs C. (1992). Pharmacologie des concepts fondamentaux aux Applications thérapeutique. Volume 3. Edition Frison-Roche, Paris. P : 821-826.
- ❖ Schreder MT, Thampson SE, Hadler SE, Berquist KR, Zaidi A & Maynard JE. (1982). " Hépatitis B in homosexual men: Prevalence on infection and factors related to transmission". *J. infect. Dis.* P: 146.

- ❖ Scotté F, Colonna P & Andrieu JM. (2002). Concérologie. Ellipses edition Marketing SA, Paris. PP : 72-81.
- ❖ Sevenet tel-coll. (1994). Plantes molécules et médicaments. Natlom CNRS edition. PP : 168-170.
- ❖ Simon JB. (1992). Approche clinique de la maladie hépatique. Données des Centers for Disease Control and Prevention.
- ❖ Sociedad Espannola de Quimica, Comité Cientific, Comision de Enzimas (1987). Méthode recomendado para la deteminacion en rutina de la concentration catalitica de la aspartato.
- ❖ Suddarth LS & BrunnerDS. (1979). Traité des soins infirmiers en médecine chirurgie. Editions du renouveau Pédagogique Inc, Canada. PP : 682-683.
- ❖ Tortora GJ, Funke BR & Case CL. (2003). Introduction à la microbiologie. Edition du renouveau Pédagogique Inc, Canada. P : 776.
- ❖ Wong F & Blendis L. (1992). Données des Centres for Disease Control and Prevention. Dore D. (1986). Biochimie clinique. Edition Flammarion, Paris. P : 450-454.
- ❖ Zimmerman HJ. (1992). Chemical Hépatic injury and its detection IN. Toxicology of the liver. Eds. Ploa GL and Hewitl WK, New-York-Ravenpress.

RESUMES

Résumé

Le foie contrôle la plupart des réactions métaboliques dans l'organisme. Il contient plusieurs types des cellules qui y assurent ensemble le bon fonctionnement.

Plusieurs agents peuvent altérer les fonctions du foie et provoquer un dysfonctionnement pouvant compliquer vers une insuffisance hépatique. Cette dernière résulte de différentes causes, qui sont généralement d'origine virale, parasitaire, toxique ou bien congénitale.

Le présent travail, rapporte les moyens d'exploration des différentes atteintes hépatiques secondaires à l'administration de médicaments anticancéreux connues sous le nom d'hépatites médicamenteuses. L'investigation de ce type d'altération consiste à réaliser un certain nombre d'exams biochimiques et histologique, permettant d'évaluer les degrés des dysfonctionnements hépatiques et d'identifier ainsi les éventuelles hépatopathies inhérentes à ce type de traitement tans lourds que toxiques.

Les mots clés : Hépatotoxicité, Anticancéreux, Analyse biochimique, histologie.

Abstract

The liver controls the majority of the organism metabolic reactions. It contains several types of cells which ensure together the correct functions. Several agents can deteriorate the liver functions and cause a dysfunction which can complicate towards an hepatic insufficiency. This results from various causes, which are generally of viral origin, parasitic, toxic or congenital.

This work brings back the means of exploration of various secondary hepatic attacks to anti-cancer drugs administration known under the name of medicamentious hepatitis. The investigation of this type of deterioration consists in carrying out a certain number of biochemical and histological examinations, making it possible to evaluate the degrees of hepatic dysfunctions and thus identify the possible liver diseases induced by this type of heavy and toxic treatment.

Key words: Hepatotoxicity, Anti-cancer, biochemical tests, histology.

BOUKACHABIA Meryem
BOURAS Leyla
RETIMA Habiba

Encadreur : BENGUEDOUAR Lamia

Biologie Et Physiologie de l'Hépatotoxicité Médicamenteuse
Inhérente à l'Utilisation des Anticancéreux

Résumé

Le foie contrôle la plupart des réactions métaboliques dans l'organisme. Il contient plusieurs types de cellules qui y assurent ensemble le bon fonctionnement. Plusieurs agents peuvent altérer les fonctions du foie et provoquer un dysfonctionnement pouvant compliquer vers une insuffisance hépatique. Cette dernière résulte de différentes causes, qui sont généralement d'origine virale, parasitaire, toxique ou bien congénitale.

Le présent travail, rapporte les moyens d'exploration des différentes atteintes hépatiques secondaires à l'administration de médicaments anticancéreux connues sous le nom d'hépatites médicamenteuses. L'investigation de ce type d'altération consiste à réaliser un certain nombre d'examens biochimiques et histologique, permettant d'évaluer les degrés de dysfonctionnements hépatiques et d'identifier ainsi les éventuelles hépatopathies inhérentes à ce type de traitement sans loerds que toxiques

Les mots clés : Hépatotoxicité médicamenteuse, Anticancéreux, examens biochimique, histologie .

Abstract

The liver controls the majority of the organism metabolic reactions. It contains several types of cells which ensure together the correct functions. Several agents can deteriorate the liver functions and cause a dysfunction which can complicate towards an hepatic insufficiency. This results from various causes, which are generally of viral origin, parasitic, toxic or congenital. This work brings back the means of exploration of various secondary hepatic attacks to anti-cancer drugs administration known under the name of medicamentious hepatitis. The investigation of this type of deterioration consists in carrying out a certain number of biochemical and histological examinations, making it possible to evaluate the degrees of hepatic dysfunctions and thus identify the possible liver diseases induced by this type of heavy and toxic treatment.

Key words: Hepatotoxicity, Anti-cancer, biochemical tests, histology.

ملخص

يقوم الكبد بالتحكم في معظم التفاعلات الميتابوليزمية في العضوية و هو يحتوي على عدة أنواع من الخلايا التي تسمح بأداء وظائفه بصورة طبيعية. توجد عدة عوامل يمكن أن تصيب الكبد و تخل بوظائفه مما يؤدي إلى عجز كبدي، هذا الأخير ناتج عن عدة أسباب قد تكون ذات أصل فيروسي، طفيلي، تسممي أو وراثي.

هذا العمل يطرح طرق الكشف عن مختلف الإصابات الكبدية الثانوية الناتجة عن تناول الأدوية المضادة للسرطان والمعروفة تحت اسم: الالتهاب الكبدي الناتج عن الادوية.

الكشف عن هذا العجز يتم بمجموعة من التحاليل البيوكيميائية و النسيجية. و التي تسمح بتقديم درجة العجز الوظيفي الكبدي و كذا التعرف على احتمال وجود اختلالات كبدية ناتجة عن هذا العلاج التسممي. الكلمات المفتاحية: التسمم الكبدي، المضادات السرطانية، التحاليل الكيماوية، النسيجية.

Membres du Jury:

Examineur:

M^{elle} KEBSA Wided

Encadreur:

M^{elle} BENGUEDOUAR Lamia

Promotion Juin 2007